

黄芪桂枝五物汤治疗类风湿关节炎的研究进展

李鑫¹, 曹建中^{1*}, 满荣勇^{2*}, 蔡雄¹

(1. 湖南中医药大学 中医诊断学湖南省重点实验室, 长沙 410208;

2. 怀化市第一人民医院, 湖南 怀化 418000)

[摘要] 类风湿关节炎(RA)是临床常见的自身免疫疾病,属于中医学“痹证”范畴。黄芪桂枝五物汤出自《金匮要略·血痹虚劳脉证并治篇》,由黄芪、桂枝、芍药、生姜、大枣等组成,临床用于营卫虚弱之血痹,现也广泛用于RA疾病及其病证临床治疗。2018年,黄芪桂枝五物汤被《古代经典名方目录(第一批)》收录。基于此,本文对近年来黄芪桂枝五物汤治疗RA临床研究及基于实验动物模型的药效机制研究的相关文献进行综述和讨论。研究发现,依据RA基本病机,黄芪桂枝五物汤可单用或联合化学药物用于RA及其风寒湿痹证、气血亏虚证的治疗,其作用机制可能涉及抑制血清炎症细胞因子表达,抑制滑膜脂质过氧化和促进细胞凋亡等。但当前研究也存在诸多问题,如药物配伍及剂量缺乏规范,临床试验设计缺乏严谨性,中西药联用的药物相互作用与安全性不明确,缺乏病证结合动物模型,且仅限于实验动物层次等问题。因此,今后临床研究中应规范临床试验方案,明确药物配伍与剂量,并评价药物相互作用与安全性。药效机制研究方面,应加强人类RA病证结合动物模型研制。同时,遵循RA病理生理,协同开展药效物质基础与药效作用机制研究,为其临床规范化用药提供参考,也为其二次开发奠定坚实基础。

[关键词] 黄芪桂枝五物汤; 类风湿关节炎; 临床治疗; 药效; 研究进展

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)06-0176-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210328

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20201222.1554.001.html>

[网络出版日期] 2020-12-22 16:47

Research Progress of Rheumatoid Arthritis Treatment with Huangqi Guizhi Wuwutang

LI Xin¹, CAO Jian-zhong^{1*}, MAN Rong-yong^{2*}, CAI Xiong¹

(1. Hunan Provincial Key Laboratory of Diagnostic in Chinese Medicine,

Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2. The First People's Hospital of Huaihua, Huaihua 418000, China)

[Abstract] Rheumatoid arthritis (RA) is a common immune-mediated inflammatory autoimmunity disease. Due to its clinical characteristics, RA is classified into the category of "Bi syndrome" in traditional Chinese medicine. Huangqi Guizhi Wuwutang (HGW), originated from *Synopsis of Golden Chamber Jinkui Yaolue*, is composed of *Astragali Radix*, *Cinnamomi Ramulus*, *Paeonial actiflora*, *Zingiberis Rhizoma Recens*, and *Jujubae Fructus*. It has been used for treatment of blood "Bi syndrome" in clinical practice, and nowadays, it is also widely used for treatment of RA or RA with wind-cold-dampness Bi syndrome or Qi and blood deficiency Bi syndrome. In 2018, HGW was collected in the *Catalogue of Ancient Classical Prescriptions (the First Batch)*. In order to provide insight for standardized clinical medication and lay a solid foundation for its further development, we herein reviewed literatures of clinical and animal studies on HGW treatment in RA. According

[收稿日期] 20200902(009)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81803993);湖南省自然科学基金项目(2018JJ3392,2018JJ2293)

[第一作者] 李鑫,博士,讲师,从事风湿免疫病中医方证转化医学研究,E-mail:lixin20082005@163.com

[通信作者] *曹建中,博士,教授,博士生导师,从事免疫疾病分子诊断,E-mail:caojz2014@163.com;

*满荣勇,博士,教授,硕士生导师,从事免疫疾病分子诊断,E-mail:247593158@qq.com

to the basic pathogenesis of RA, HGW can be used for treatment of general RA, RA with wind-cold-dampness Bi syndrome or Qi and blood deficiency Bi syndrome alone or in combination with other drugs. The mechanisms of HGW were related to inhibition of inflammatory cytokines expression, inhibition of lipid peroxidation of synovium, and promotion of apoptosis. However, many issues in the current research still needed to be addressed, such as lack of standardization of drug compatibility and dosage, lack of standardization of clinical trial scheme, undefined drug interaction and unclear safety on the combination of Chinese medicine with chemistry drugs, lack of proper syndrome animal model, and limited study about molecular mechanisms. We propose that future research should focus on the standardization of the clinical trial scheme and RA syndrome of HGW, clarify the principle of drug compatibility and dosage, drug interaction and safety. In terms of mechanistic study, the research should focus on animal models of RA syndrome using multiple dimensions such as genetics, transcription, and metabolism.

[Key words] Huangqi Guizhi Wuwutang; rheumatoid arthritis; clinical treatment; pharmacodynamics; research progress

类风湿关节炎(RA)是以多发性、进行性关节滑膜炎、侵袭性关节软骨与骨破坏为主要临床病理特征的自身免疫疾病^[1]。RA病因及发病机制均未完全明确,至今仍缺乏理想的治疗手段^[1]。中医学“痹证”是以肌肉、筋骨、关节疼痛,酸楚、麻木、重着、肿胀、关节屈伸不利,甚至关节僵硬、畸形为主要表现的常见病证^[2]。根据RA临床特征,中医学认为,其属于“痹证”“历节”范畴^[3]。

黄芪桂枝五物汤由黄芪、桂枝、芍药、生姜、大枣5味组成,具益气温经、和血通痹之功效,是治疗营卫虚弱之血痹的经典方剂。新近有学者从理论层次探讨了血痹病机与黄芪桂枝五物汤的理法方药^[4],研究了黄芪桂枝五物汤去甘草的理论可行性^[5]。有学者从临床研究层次探究了黄芪桂枝五物汤单用或联合化学药物使用治疗RA,RA风寒湿痹证及气血亏血证、小儿痉挛性脑瘫^[6]、神经病理性疼痛等病证的疗效。有学者基于实验动物层次明确了黄芪桂枝五物汤治疗膝骨关节炎软骨损伤^[7]、骨关节炎^[8]、糖尿病周围神经病变^[9]的作用机制。近来,药理学研究显示其对佐剂型关节炎大鼠具有抗炎、镇痛作用^[10]。2018年,国家中医药管理局制定并颁布了《古代经典名方目录(第一批)》,黄芪桂枝五物汤收录其中。因此,本文拟对黄芪桂枝五物汤治疗RA临床及药效作用机制研究的相关文献进行综述,以期为其临床合理用药提供参考,也为其二次开发奠定坚实基础。

1 类风湿关节炎的病因病机

RA属于中医学“痹证”“历节”范畴。《黄帝内经·素问》有云:“风寒湿三气杂至合而为痹也。风寒湿三气杂至,合而为痹也。其风胜者为行痹、寒胜

者为痛痹、湿气胜者为着痹。”^[11]《黄帝内经·素问》亦云:“荣卫之气亦令人痹乎……逆其气则病,从其气则愈,不与风寒湿合,故不为痹。”^[11]《圣济总录》曰:“历节者,因血气不足,易为风寒外邪之所侵。”^[12]《类证治裁·痹症》谓:“诸痹……良由营卫先虚,腠理不密,风寒湿乘虚内袭,正气为邪气所阻,不能宣行,因而留滞,气血凝涩,久而成痹。”^[13]《临证指南医案·痹》言:“正气不足,气血亏损,腠理疏豁,风寒湿三气得以乘虚外袭,留滞于内以致湿痰、浊血流注凝涩而为痹。”^[14]

据中医经典记载,RA之病机多因平素体虚,阳气不足,卫外不固,腠理不密,风寒湿诸邪乘虚侵袭,而致营卫行涩,气血痹阻筋脉、肌肉、骨骱而发病。气血痹阻则经脉不通,不通则痛;气行不畅则湿停痰聚,痹阻经络,深入骨骱,故见关节肿胀,手足笨重,活动受限;血瘀则气阻更甚故疼痛加剧,经久难愈;瘀久则化热故见关节红肿热痛,得冷则舒;气血痰湿阻滞,日久新血不生,则肌肤、经脉失其濡养,故见麻木畸变。

2 黄芪桂枝五物汤组成及功效

黄芪桂枝五物汤始载于《金匮要略·血痹虚劳脉证并治篇》:“血痹,阴阳俱微,寸口关上微,尺中小紧,外证身体不仁,如风痹状,黄芪桂枝五物汤主之。”^[15]黄芪桂枝五物汤由桂枝汤去甘草,倍生姜加黄芪化裁而来,组成为黄芪三两(9g),桂枝三两(9g),芍药三两(9g),生姜六两(18g),大枣十二枚(4枚)^[15]。方中黄芪甘温益气,补在表之卫气,为君药;桂枝辛温,散风寒而温经通痹,与黄芪相伍,益气温阳,和血通经。桂枝得黄芪,益气而振奋卫阳;黄芪得桂枝,固表而不留邪。芍药养血和营,濡养

肌肤以通血痹,与桂枝合用,调营卫而和表里,共为臣药;生姜疏散风邪,助桂枝之力,大枣益气养血,以资黄芪,芍药之功,与生姜为伍,又能和营卫,调诸药,为佐使药;共奏益气温经,和血通痹之功^[16]。

3 黄芪桂枝五物汤治疗RA及RA证候临床研究进展

基于现有文献,黄芪桂枝五物汤治疗RA临床研究主要分为两类,一类是基于RA临床病理因素的治疗,主要以RA疾病诊断标准为纳入标准,以现代医学评价体系为疗效评价标准;一类是基于RA中医病证的治疗,以RA疾病诊断标准和证候诊断标准为纳入标准,以现代医学评价体系联合中医证候评价体系为疗效评价标准。

基于RA临床病理因素的治疗方面,多以黄芪桂枝五物汤加味联合来氟米特、甲氨喋呤等缓解病情风湿药为受试药物,治疗周期为2~3月,其治疗有效率明显高于单纯西药组^[17-27]。且显著改善晨僵时间、关节肿胀、关节僵硬和关节压痛等临床症状^[19,21,24,26-27];改善血沉(ESR),类风湿因子(RF),C-反应蛋白(CRP),免疫球蛋白(Ig)G,IgA及补体C3等实验室检查指标^[22,26];抑制白细胞介素(IL)-1,IL-2,IL-6,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎性细胞因子表达^[20]。

基于RA中医病证的治疗方面,以黄芪桂枝五物汤加味单用或联合来氟米特、雷公藤多苷等为受试药物,治疗周期为1.5~3个月,其临床有效率显著高于对照组^[28-31]。且有效改善关节疾病活动度评价-28(DAS28)的评分及中医证候积分^[28,31],改善关节肿胀数、关节压痛数、晨僵时间等临床症状^[30-31],抑制IL-17,TNF- α 表达^[28]。见表1。

综合黄芪桂枝五物汤治疗RA及其病证临床研究文献发现,上述临床研究存有诸多不足,①大部分研究都只针对RA疾病进行治疗,缺乏必要的辨证。而辨证论治是中医学的特色与灵魂,也是遣方用药的前提。②所有研究均为单一中心、小样本、非盲法的临床观察,但均报道总有效率高达90%以上,其结果是否具有可信度,是否具有可重复性。③君药黄芪剂量使用范围15~60g,远高于原方剂量(9g),是否具有合理性,是否有科学的实证依据,黄芪治疗RA的合理使用范围是多少,均尚有待于研究。④生姜为佐使药,既有去除生姜,也有保留的,生姜的去与存是否影响临床疗效,未见相关报道。⑤所有研究都采用黄芪桂枝五物汤与化学药物联合治疗,但均未见药物相互作用及其相关安全性报

道。⑥大部分研究采用单纯化学药物作为对照,未见单独使用黄芪桂枝五物汤进行对照,单用黄芪桂枝五物汤疗效如何,对临床检测指标改善如何,均未见相关报道。⑦大多数化学药物选择2种以上,其运用合理性未见说明。⑧所有研究均使用黄芪桂枝五物汤为基础方,随证或加入活血化瘀药、或加入祛风湿药、或加入行气止痛药,甚至是搜风通络的虫类药物,其配伍是否具有合理性与安全性,均未见报道。⑨疗效评价指标缺乏规范性,甚至不提。

4 黄芪桂枝五物汤治疗RA的作用机制研究

RA常用动物模型主要有佐剂性关节炎(AIA)大鼠模型和胶原诱导型关节炎(CIA)大鼠模型,然AIA无慢性病理过程、自身抗体病变也具自限性,CIA无类风湿因子及抗核抗体,也无RA皮下结节、血管炎等关节外表现^[32]。RA病理改变主要包括滑膜慢性炎症、血管翳形成和关节骨破坏等环节^[33]。当前黄芪桂枝五物汤治疗RA的作用机制研究多聚焦于其对滑膜慢性炎症的抑制作用。研究认为其作用机制主要有①抑制AIA大鼠血清促炎性因子TNF- α ,IL-1 β 及CIA大鼠血清IL-20等炎性细胞因子表达^[34-35]。②抑制CIA大鼠滑膜JAK/STAT通路Janus活化激酶3(JAK3),信号传导及转录激活蛋白3(STAT3),细胞因子信号抑制因子1(SOCS1)及SOCS3蛋白表达,从而抑制IL-2表达^[36]。③促进CIA大鼠异常增殖的滑膜细胞凋亡^[37]。④改善CIA大鼠血液循环而降低炎症反应^[38]。⑤抑制AIA大鼠滑膜脂质过氧化及一氧化氮合成^[10]。

纵观黄芪桂枝五物汤治疗RA作用机制研究,存在下列不足①中医学将RA辨证分型为风寒湿阻型、风湿热郁型、痰瘀互结型、肾虚寒凝型、肝肾阴虚型和气血亏虚型6种证型,根据黄芪桂枝五物汤的方药组成判定,其主治病证为风寒湿阻型和气血亏虚型,而当前研究主要采用AIA和CIA疾病模型,与中医RA证型有着较大的区别,恐难以揭示黄芪桂枝五物汤的药效机制。②研究对象仅限于实验动物层次,且仅从单一RA模型开展机制研究。③仅聚焦于炎症浸润环节,缺少其对血管翳形成和关节骨破坏等环节的研究。④RA炎症浸润既包括固有免疫,又有适应性免疫,现有研究仅聚焦适应性免疫,甚至停留于转录因子及促炎细胞因子表达层次。⑤虽有学者从氧化应激角度开展研究,对其潜在机制并未深入探讨。⑥所有研究均为正向验证,缺少抑制剂、激动剂的使用。

表1 黄芪桂枝五物汤治疗RA临床观察

Table 1 Clinical studies on RA treatment with Huangqi Guizhi Wuwutang

RA或RA证候	方药组成		联用 化学药物	总有效	疗效评价指标	文献
	基础方药	药物加减				
RA	黄芪15g,桂枝10g, 白芍10g,大枣6枚	川芎、丹参、片姜黄、三七、 当归、莪术、全蝎、三棱、蜈蚣	来氟米特、洛索洛芬钠	37/41(90.24%)	文中未提及	[17]
RA	黄芪30g,桂枝15g, 芍药15g	当归、川芎、羌活、苍术、制 川乌、熟地黄、骨碎补、威灵 仙、秦艽、补骨脂、淫羊藿、穿 山甲、制附片	柳氮磺吡啶、甲氨蝶呤	45/48(93.75%)	文中未提及	[18]
RA	黄芪15g,桂枝10g, 白芍10g,大枣6枚	川芎、丹参、片姜黄、三七、 当归、莪术、全蝎、三棱、蜈蚣	双氯酚酸钠、甲氨蝶呤	42/43(97.70%)	晨僵时间、关节肿胀、关节僵硬及 关节压痛	[19]
RA	黄芪20g,桂枝、芍 药15g,生姜15g,大枣 10g	防风、山药、熟地黄、莪术、三 棱、蜈蚣	来氟米特	38/40(95.00%)	IL-1, IL-2, IL-6及TNF-α	[20]
RA	黄芪15g,桂枝10g, 白芍10g,大枣6枚	三七、三棱、丹参、莪术、当 归、片姜黄、川芎、蜈蚣	来氟米特、洛索洛芬钠	40/43(93.03%)	关节肿胀、关节疼痛、关节功能障 碍、关节压痛及晨僵时间	[21]
RA	黄芪20g,桂枝10g, 白芍10g,大枣6枚	丹参、三棱、当归、川芎、 七、莪术、片姜黄、全蝎、蜈蚣	来氟米特	48/50(96.00%)	关节肿胀,关节疼痛,关节功能障 碍,关节压痛及晨僵时间;血沉,类 风湿因子,CRP,免疫球蛋白G,A及 补体C3	[22]
RA	黄芪15g,桂枝12g, 白芍15g,生姜6g,大 枣12g	生地黄、川芎、当归、淫羊 藿、僵虫、地龙、甘草	糖皮质激素	23/26(88.46%)	文中未提及	[23]
RA	黄芪15g,桂枝10g, 白芍10g,大枣6枚	丹参、三棱、三七、川芎、当 归、莪术、片姜黄、全蝎、蜈蚣	来氟米特、甲氨蝶呤、皮质类固醇	53/58(91.38%)	关节疼痛、关节肿胀、关节压痛、 功能障碍及晨僵时间	[24]
RA	黄芪15g,桂枝10g, 白芍10g,大枣6枚	当归、川芎、莪术、片姜黄、 全蝎、三七、三棱、蜈蚣	来氟米特	27/30(90.00%)	关节疼痛、关节肿胀、关节压痛、 功能障碍及晨僵时间	[25]
RA	黄芪30g,桂枝10g, 白芍10g,生姜10g,大 枣10g	鸡血藤、白术、茯苓、烫狗 脊、熟地黄、当归、土鳖虫、 甘草	甲氨蝶呤、益赛普	22/30(73.33%)	关节压痛,关节肿胀,晨僵时间, DAS28评分,RF,ESR及CRP	[26]
RA寒湿闭阻证	黄芪15g,桂枝10g, 白芍10g,大枣6枚	三七、三棱、丹参、莪术、当 归、姜黄、全蝎、川芎、蜈蚣	来氟米特、双氯芬酸钠	46/50(92.00%)	疼痛、肿胀、压痛、功能障碍,晨僵 时间及20米行走时间	[27]
RA寒湿闭阻证	黄芪30~60g,桂枝 10g,白芍10g,生姜3 g,大枣6枚	熟地黄、枸杞、川续断、补 骨脂、淫羊藿、骨碎补、苍术、 威灵仙、透骨草、制附子、炙 穿山甲、蛇床子、知母、炙 甘草	来氟米特、雷公藤多苷、双氯酚酸钠	30/30(100.00%)	DAS28评分、视觉模拟评分,IL- 17, TNF-α	[28]
RA风寒痹阻证	黄芪20g,桂枝10g, 白芍10g,大枣6枚	丹参、三棱、当归、川芎、片 姜黄、三七、莪术、全蝎、蜈蚣	来氟米特、塞来昔布	31/42(95.24%)	文中未提及	[29]
RA气血亏虚证	黄芪30g,桂枝12g, 炒白芍20g	知母、当归、生甘草、川芎、 补骨脂、威灵仙、浙贝母、莪 术、汉防己、防风、炒白术、陈 皮、土鳖虫、王不留行、杜仲		28/31(90.30%)	RF,ESR,休息痛,医生评价,患者 评价,左右手握力,关节局部肿胀感	[30]
RA气血两虚证	黄芪30g,桂枝12g, 白芍10g,生姜10g,大 枣10g	白术、熟地黄、当归、桑寄 生、威灵仙、鸡血藤、甘草		19/20(95.00%)	关节肿胀,关节压痛,晨僵时间, DAS28评分,中医证候积分,RF, ESR及CRP	[31]

5 小结与展望

学者们从RA疾病及病证临床研究、药效作用机制研究等层次,开展了黄芪桂枝五物汤治疗RA

疾病及其病证相关研究,取得了一定成绩。但不容忽视,也存在诸多有待改进之处。

在今后的临床研究中①应明确黄芪桂枝五物

汤治疗RA的基本证型(风寒湿阻型或气血两虚证),合理进行方剂配伍,并按照《中药复方临床随机对照试验报告规范2017——CONSORT声明的扩展、说明与详述》^[39]的要求设计好实验方案。②开展黄芪桂枝五物汤方药量-效关系研究,明确其治疗RA及其RA寒湿痹阻证与气血两虚证的最佳配伍量-效关系及随证施量、随证施药的使用原则。③针对佐使药生姜开展研究,明确其去除与保留对临床疗效影响。④依据治疗RA诊疗指南,合理选择联用的化学药物,并开展中药与化学药物相互作用与安全性评价研究。⑤增设单纯使用黄芪桂枝五物汤及其加减方,以明确其对临床疗效的影响。⑥参照RA诊疗指南,规范疗效评价指标体系,并增设安全性评价研究。

药效作用机制研究方面,应①加强对人类RA病证动物模型的研究是评价抗炎中药药效的首要问题,黄芪桂枝五物汤的主治病证为风寒湿阻型和气血亏虚型,因此,应加强对RA寒湿痹阻证及气血亏虚证病证结合动物模型的研究,从而为其药效机制研究提供合理的动物模型。②从实验动物、细胞、分子等多个层次协同开展研究。③同时采用基于AIA和CIA建立的病证结合动物模型开展研究,以避免因模型因素引起的实验差异。④针对中医方剂多靶点、多环节、多途径特点,从滑膜慢性炎症浸润、血管翳形成和关节骨破坏等环节同步开展研究。⑤增加抑制剂、激动剂使用,从正向和反向两个角度同时开展研究。⑥突破现有的蛋白研究层次,从基因、转录、代谢等多个纵深水平开展研究。⑦协同开展药效物质基础研究。

黄芪桂枝五物汤作为《古代经典名方目录(第一批)》收录的经典方剂,其临床疗效应该是得到历代医家认可的。因此,有必要从临床研究和药效作用机制研究层次协同开展研究,系统、全面的揭示黄芪桂枝五物汤治疗RA及其病证的作用机制与物质基础,为其临床合理用药提供参考,也为其作为治疗痹证的经典名方二次开发奠定坚实基础。

[参考文献]

[1] 李鑫,林也,陈小娟,等.青附蠲痹汤治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎的临床疗效观察[J].中华中医药杂志,2019,34(1):403-407.
[2] 张伯礼,吴勉华.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2017:363.
[3] 周仲瑛,薛博瑜.周仲瑛实用中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2012:828.

[4] 周聪,喻嵘,谭艳,等.血痹病机与黄芪桂枝五物汤的理论探讨[J].中国医药导报,2020,17(9):127-129,133.
[5] 王一迪,唐尊昊.黄芪桂枝五物汤之“去甘草”刍议[J].中国民间疗法,2020,28(7):17-19.
[6] 许晶晶,邹萍,方庆霞.加味黄芪桂枝五物汤治疗2型糖尿病周围神经病变的临床研究[J].中国中医基础医学杂志,2019,25(7):950-952.
[7] 叶秋杰,沈海良,任国卫.黄芪桂枝五物汤对膝关节炎大鼠软骨损伤及NLRP3/Caspase1通路的影响[J].新中医,2020,52(8):25-29.
[8] 赵乐,李艳彦,王永辉,等.黄芪桂枝五物汤对骨关节炎大鼠血管新生的作用[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(3):87-93.
[9] 方颖,王亚东,周雯,等.黄芪桂枝五物汤对糖尿病周围神经病变大鼠模型AGES/RAGE/NF- κ B信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(10):1-7.
[10] 施旭光,朱伟,黄兆胜.黄芪桂枝五物汤及其配伍对佐剂性关节炎大鼠的抗炎、抗氧化作用研究[J].中药药理与临床,2006,22(3/4):3-5.
[11] 田代华.黄帝内经素问[M].北京:人民卫生出版社,2005:10-85.
[12] 林佩琴.圣济总录[M].北京:中国中医药出版社,1999:326-334.
[13] 钱晓云.类证治裁[M].上海:上海中医药大学出版社,1997:288-295.
[14] 黄英志.叶天士医学全书[M].北京:中国中医药出版社,1999:218-225.
[15] 范永升.金匱要略[M].北京:中国中医药出版社,2016:65-66.
[16] 李冀,连建伟.方剂学[M].北京:中国中医药出版社,2016:112-113.
[17] 张荒生,王艺苑.黄芪桂枝五物汤加味治疗类风湿关节炎临床疗效观察[J].湖北中医杂,2013,35(2):18-20.
[18] 刘巧伟.黄芪桂枝五物汤加减治疗类风湿性关节炎48例[J].中医临床研究,2016,8(35):104-105.
[19] 刘志队,史丽璞,郇稳,等.黄芪桂枝五物汤辅治类风湿关节炎疗效观察[J].实用中医药杂志,2019,35(3):315-316.
[20] 马举斌,马英,赵振军.黄芪桂枝五物汤合玉屏风散治疗类风湿性关节炎临床研究[J].新中医,2016,48(7):115-116.
[21] 李运戈.黄芪桂枝五物汤加味治疗类风湿关节炎的效果观察[J].当代医药论丛,2018,16(1):201-203.
[22] 杨俏雯,李秀兰,黄清春,等.黄芪桂枝五物汤治疗类风湿关节炎患者的疗效[J].世界中医药,2018,13(4):861-864.

- [23] 林志宏,许巩固. 加味黄芪桂枝五物汤治疗长期服用糖皮质激素类风湿关节炎患者26例疗效观察[J]. 风湿病与关节炎, 2013, 2(7): 43-44.
- [24] 崔世军. 黄芪桂枝五物汤加味在类风湿关节炎治疗中的临床效果[J]. 中国医药指南, 2019, 17(19): 145-146.
- [25] 王卡珂. 黄芪桂枝五物汤加味治疗类风湿关节炎临床疗效研究[J]. 亚太传统医药, 2013, 9(12): 183-184.
- [26] 陈文婷. 加味黄芪桂枝五物汤治疗类风湿关节炎并贫血的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [27] 陶江涛. 黄芪桂枝五物汤加味治疗类风湿性关节炎临床研究[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(12): 137-139.
- [28] 达其伟,唐景晖,尚可儒,等. 黄芪桂枝五物汤加减内服、熏蒸联合西药治疗类风湿关节炎30例[J]. 中医研究, 2015, 28(9): 10-13.
- [29] 张倩. 黄芪桂枝五物汤治疗类风湿关节炎风寒痹阻型的疗效评估[J]. 北方药学, 2019, 16(9): 109-110.
- [30] 王薇萍,史生铭,刘佳,等. 黄芪桂枝五物汤内服外洗治疗气血亏虚型类风湿关节炎31例[J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(5): 43-45.
- [31] 杨广训,陈敏,孙文成,等. 黄芪桂枝五物汤治疗气血两虚型类风湿关节炎的效果[J]. 中国临床保健杂志, 2019, 22(4): 549-552.
- [32] 任妮娜,凌益,姚血明,等. 类风湿关节炎动物模型研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2019, 8(10): 62-67.
- [33] LIANG C, LI J, LU C, et al. HIF1 α inhibition facilitates Leflunomide-AHR-CRP signaling to attenuate bone erosion in CRP-aberrant rheumatoid arthritis[J]. Nat Commun, 2019, 10(10): 656-664.
- [34] 刘佳维,李艳彦,王永辉. 黄芪桂枝五物汤对胶原诱导型关节炎大鼠的作用机制研究[J]. 山西中医, 2017, 33(1): 52-54.
- [35] 刘佳维,王永辉,李艳彦,等. 黄芪桂枝五物汤对CIA模型大鼠关节滑膜细胞凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(14): 171-176.
- [36] 许晓峰,林斌,王沛坚. 黄芪桂枝五物汤对AA大鼠血清IL-1 β 、TNF- α 的影响[J]. 现代生物医学进展, 2007, 7(8): 1202-1204.
- [37] 杨琼,冯玫. 黄芪桂枝五物汤对胶原诱导性关节炎大鼠血清中白细胞介素-20的影响[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(7): 880-883.
- [38] 刘佳维,王永辉,李艳彦,等. 黄芪桂枝五物汤对类风湿关节炎CIA模型大鼠JAK-STAT信号通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(4): 811-814.
- [39] 郑颂华,吴泰相,商洪才,等. 中药复方临床随机对照试验报告规范2017——CONSORT声明的扩展、说明与详述[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(1): 1-14.

[责任编辑 张丰丰]