

芪术痹湿颗粒联合甲氨蝶呤治疗 类风湿关节炎的效果研究

陈琛¹, 李玉福², 孔令爽¹, 安晓蓓¹

(河北省石家庄市第三医院, 1. 风湿免疫科, 2. 中医骨科, 河北 石家庄, 050000)

摘要: **目的** 探讨芪术痹湿颗粒联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎(RA)的效果。**方法** 选取2023年1—5月石家庄市第三医院收治的140例RA患者为研究对象,按照随机数字表法分为治疗组和对照组,每组70例。对照组予以甲氨蝶呤治疗,治疗组予以芪术痹湿颗粒联合甲氨蝶呤治疗,疗程均为3个月。比较2组总有效率,治疗前及治疗1、3个月中医证候积分、关节肿胀数量、关节压痛数量、视觉模拟评分法(VAS)评分、28个关节疾病活动度评分(DAS28)、白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、红细胞沉降率(ESR)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(抗CCP抗体)水平,以及治疗安全性。**结果** 治疗组总有效率为97.14%,高于对照组的87.14%,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗1、3个月后,治疗组中医证候积分、关节肿胀数量、关节压痛数量、VAS评分、DAS28、IL-1、TNF- α 、ESR、hs-CRP、RF、抗CCP抗体水平均少于或低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组均未发生不良反应。**结论** 芪术痹湿颗粒联合甲氨蝶呤治疗RA能有效缓解患者临床症状,改善中医证候,减轻炎症反应,降低疾病活动度,治疗效果安全可靠。

关键词: 芪术痹湿颗粒; 甲氨蝶呤; 类风湿关节炎; 类风湿因子; 抗环瓜氨酸肽抗体

中图分类号: R 593.22; R 446.11; R 242 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)24-088-05 DOI: 10.7619/jcmp.20242783

Efficacy of Qizhu Bishi Granules combined with methotrexate in treatment of patients with rheumatoid arthritis

CHEN Chen¹, LI Yufu², KONG Lingshuang¹, AN Xiaobei¹

(1. Department of Rheumatology and Immunology, 2. Orthopedic Department of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang City Third Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei, 050000)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of Qizhu Bishi Granules combined with methotrexate in the treatment of patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 140 RA patients in the Shijiazhuang City Third Hospital from January to May 2023 were selected as research objects and randomly divided into a treatment group and a control group, with 70 cases in each group. The control group was treated with methotrexate, while the treatment group was treated with Qizhu Bishi Granules combined with methotrexate, and the treatment duration was 3 months for both groups. The total effective rate, score of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes, the number of swollen joints, the number of tender joints, the Visual Analogue Scale (VAS) score for pain, the Disease Activity Score in 28 Joints (DAS28), interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α), erythrocyte sedimentation rate (ESR), high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP), rheumatoid factor (RF) and anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP antibody) levels before treatment and at 1 month and 3 months after treatment as well as therapeutic safety were compared between the two groups. **Results** The total effective rate in the treatment group was 97.14%, which was significantly higher than 87.14% in the control group ($P < 0.05$). After 1 month and 3 months of treatment, the scores of TCM syndromes, the number of swollen joints, the number of tender joints, the VAS score, DAS28, IL-1, TNF- α , ESR, hs-CRP, RF and anti-CCP antibody levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). No adverse reactions occurred in both group. **Conclusion** Qizhu Bishi Granules combined with methotrexate in treating RA

can effectively alleviate clinical symptoms, improve TCM syndromes, reduce inflammatory responses, decrease disease activity, and the therapeutic efficacy is reliable and safe.

Key words: Qizhu Bishi Granules; methotrexate; rheumatoid arthritis; rheumatoid factors; anti-cyclic citrullinated peptide antibody

中国类风湿关节炎(RA)发病率为0.28%~0.41%,好发于20~55岁人群,女性多于男性^[1-2]。RA不仅可累及关节造成关节畸形、残疾,还可损伤全身多个组织和器官,严重降低患者生活质量。早期规范治疗是控制病情、降低致残率、提高生活质量的关键^[3-4]。西医治疗RA主要给予抗炎、镇痛药物等,其中甲氨蝶呤具有抗炎、改善机体免疫力的功能,能不同程度地缓解患者临床症状,抑制RA病情进展,但部分患者疗效有限^[5-6]。循证医学研究^[7]显示中西医结合治疗RA能增强疗效。本研究探讨芪术痹湿颗粒联合甲氨蝶呤治疗RA的效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

RA诊断标准:西医诊断符合《类风湿关节炎诊断及治疗指南》^[8]和美国风湿病学会(ACR)分类标准^[9]。①晨僵至少1h(持续时间 ≥ 6 周);② ≥ 3 个关节受累(持续时间 ≥ 6 周);③手关节[腕、掌指关节(MCP)或指间关节(PIP)]受累(持续时间 ≥ 6 周);④对称性关节炎(持续时间 ≥ 6 周);⑤类风湿皮下结节;⑥血清类风湿因子(RF)阳性;⑦X线片改变或2010年美国风湿学会/欧洲抗风湿联盟(ACR/EULAR)分类标准得分 > 6 分。同时,还需满足基于红细胞沉降率(ESR)的28个关节疾病活动度评分(DAS28)评估疾病处于活动期(DAS28 > 2.6 分)。风寒湿痹型RA的中医辨证标准:关节肌肉疼痛、酸楚游走不定,或关节疼痛遇寒加重、得热痛缓,或关节重着、肿胀散漫,肌肤麻木不仁,关节屈伸不利,舌质淡,苔薄白或白膩,脉弦紧或濡缓^[10]。

纳入标准:①符合RA西医诊断标准及中医诊断标准者;②知情并愿意接受调查者;③连续口服中药并能定期检查者;④年龄12~60岁者,性别、婚姻状况不限;⑤无心、肝、肾等脏器功能严重障碍者;⑥患者能配合完成相关检查项目,病史资料可信。排除标准:①不符合RA中医、西医诊断标准者;②年龄 > 60 岁者或合并心血管、脑、肾、肝脏和造血系统等严重疾病的患

者;③合并其他风湿病者,如干燥综合征、系统性红斑狼疮;④中医辨证不属于风寒湿痹证者;⑤入组前6个月接受过糖皮质激素、改善病情的抗风湿药物(DMARDs)治疗者;⑥对口服药物过敏者;⑦妊娠期或哺乳期女性患者,精神病患者;⑧不配合治疗(不能按照本研究方案接受相关治疗及定期复诊)者;⑨未签署知情同意书者。

选取2023年1—5月河北省石家庄市第三医院住院部及门诊收治的140例RA患者进行前瞻性随机平行对照研究。本研究已获得本院伦理委员会批准[批件号:(2022)伦理审批第024号]。按照1:1的比例采用随机数字表法将140例患者分为治疗组和对照组,每组70例,研究设计采用受试者单盲法。2组年龄、病情严重程度(疾病阶段、X线片分期、关节功能分级)等临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

表1 2组临床资料比较($\bar{x} \pm s$)[n(%)]

临床资料	分类	治疗组(n=70)	对照组(n=70)
年龄/岁		42.65 ± 10.39	43.78 ± 11.44
病程/年		8.44 ± 2.51	8.90 ± 2.85
体质量指数/(kg/m ²)		23.90 ± 1.12	23.87 ± 1.03
性别	男	29(41.43)	33(47.14)
	女	41(58.57)	37(52.86)
疾病阶段	早期	30(42.86)	35(50.00)
	进展期	40(57.14)	35(50.00)
X线片分期	I期	12(17.14)	8(11.43)
	II期	28(40.00)	28(40.00)
	III期	30(42.86)	34(48.57)
关节功能分级	I级	13(18.57)	8(11.43)
	II级	39(55.71)	44(62.86)
	III级	18(25.72)	18(25.71)

1.2 方法

对照组口服甲氨蝶呤(国药准字为H22022674,规格为2.5mg,通化茂祥制药有限公司)治疗,10mg/次,1次/周,疗程为3个月。治疗组口服芪术痹湿颗粒(药物组方:黄芪、白术、红花、炒桃仁、防己、豨莶草、泽泻、泽兰、木香,每袋15g)联合甲氨蝶呤(用法用量同对照组)治疗,芪术痹湿颗粒为1袋/次,3次/d,疗程为3个月。2组均嘱禁烟,给予生活及运动指导^[9],嘱患者保持合理饮食。

1.3 观察指标

① 比较 2 组总有效率,中医证候积分降低 > 70%、30% ~ 70%、< 30% 分别判定为显效、有效、无效,总有效率 = 显效率 + 有效率^[10]。② 比较 2 组治疗前及治疗 1、3 个月后中医证候积分,按照无、轻、中、重依次计 0、2、4、6 分。③ 比较 2 组治疗前及治疗 1、3 个月后关节肿胀数量、关节压痛数量。④ 比较 2 组治疗前及治疗 1、3 个月后视觉模拟评分法(VAS)评分^[11]、DAS28^[12],分值越高提示疼痛与疾病活动度越严重。⑤ 比较 2 组治疗前及治疗 1、3 个月后白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、ESR、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,在患者治疗前与治疗后抽取晨起静脉血,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 IL-1、TNF- α 水平,ESR 采用魏氏法检测,hs-CRP 采用免疫比浊法检测。⑥ 比较 2 组治疗前及治疗 1、3 个月后 RF、抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP 抗体)水平,取上述血清标本,采用免疫比浊法检测。⑦ 比较 2 组治疗安全性。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,比较行 *t* 检验,方差分析,重复测量资料采用重复测量方差分析。计数

资料以 [*n*(%)] 表示,比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组疗效比较

治疗组总有效率为 97.14%, 高于对照组的 87.14%, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 2 组疗效比较 [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
治疗组	70	51(72.86)	17(24.29)	2(2.86)	68(97.14)*
对照组	70	40(57.14)	21(30.00)	9(12.86)	61(87.14)

与对照组比较, **P* < 0.05。

2.2 2 组中医证候积分比较

治疗 1、3 个月后, 2 组关节肌肉疼痛、关节疼痛遇寒加重、关节重着、肿胀散漫、肌肤麻木不仁、关节屈伸不利项目的中医证候积分低于治疗前, 且治疗组低于对照组, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

2.3 2 组关节肿胀数量、关节压痛数量比较

治疗 1、3 个月后, 2 组关节肿胀数量、关节压痛数量少于治疗前, 且治疗组少于对照组, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 4。

表 3 2 组中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

评估项目	组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后
关节肌肉疼痛	治疗组	70	4.13 ± 0.55	1.95 ± 0.26*#	0.51 ± 0.18*#
	对照组	70	4.02 ± 0.73	2.38 ± 0.44*	1.10 ± 0.16*
关节疼痛遇寒加重	治疗组	70	3.86 ± 0.91	1.44 ± 0.30*#	0.34 ± 0.11*#
	对照组	70	3.92 ± 0.87	2.07 ± 0.35*	0.85 ± 0.20*
关节重着	治疗组	70	4.50 ± 0.63	1.33 ± 0.24*#	0.42 ± 0.13*#
	对照组	70	4.47 ± 0.80	2.95 ± 0.31*	1.29 ± 0.36*
肿胀散漫	治疗组	70	3.20 ± 0.41	0.88 ± 0.20*#	0.52 ± 0.14*#
	对照组	70	3.16 ± 0.39	1.69 ± 0.33*	1.37 ± 0.18*
肌肤麻木不仁	治疗组	70	3.56 ± 0.52	0.94 ± 0.20*#	0.46 ± 0.10*#
	对照组	70	3.47 ± 0.45	1.87 ± 0.28*	1.50 ± 0.27*
关节屈伸不利	治疗组	70	2.98 ± 0.63	0.62 ± 0.21*#	0.30 ± 0.10*#
	对照组	70	3.13 ± 0.56	2.05 ± 0.24*	1.22 ± 0.25*

与治疗前比较, **P* < 0.05; 与对照组比较, #*P* < 0.05。

表 4 2 组关节肿胀数量、关节压痛数量比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后
关节肿胀数量	治疗组	70	9.05 ± 2.79	5.86 ± 1.30*#	3.15 ± 0.64*#
	对照组	70	15.35 ± 3.11	9.00 ± 2.13*	7.28 ± 1.40*
关节压痛数量	治疗组	70	10.80 ± 3.04	5.17 ± 1.54*#	2.12 ± 0.33*#
	对照组	70	16.10 ± 3.56	8.56 ± 1.26*	4.40 ± 0.85*

与治疗前比较, **P* < 0.05; 与对照组比较, #*P* < 0.05。

2.4 2 组疼痛 VAS 评分、DAS28 比较

治疗 1、3 个月后, 2 组疼痛 VAS 评分、DAS28

低于治疗前, 且治疗组低于对照组, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 5。

表 5 2 组疼痛 VAS 评分、DAS28 比较($\bar{x} \pm s$)

分

指标	组别	n	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后
疼痛 VAS 评分	治疗组	70	8.53 ± 1.16	3.49 ± 0.86*#	1.55 ± 0.31*#
	对照组	70	8.30 ± 0.95	5.66 ± 1.03*	3.70 ± 0.44*
DAS28	治疗组	70	7.64 ± 1.48	5.03 ± 0.90*#	3.76 ± 0.82*#
	对照组	70	7.29 ± 1.23	6.00 ± 1.24*	5.26 ± 0.95*

VAS: 视觉模拟评分法; DAS28: 28 个关节疾病活动度评分。与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.5 2 组 IL-1、TNF- α 、ESR、hs-CRP 比较

hs-CRP 低于治疗前,且治疗组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 6。

表 6 2 组 IL-1、TNF- α 、ESR、hs-CRP 比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	n	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后
IL-1/(pg/mL)	治疗组	70	93.28 ± 18.96	37.44 ± 7.28*#	28.92 ± 8.51*#
	对照组	70	56.34 ± 14.50	50.01 ± 10.33*	45.26 ± 11.79*
TNF- α /(pg/mL)	治疗组	70	313.41 ± 89.66	50.05 ± 13.29*#	13.43 ± 4.52*#
	对照组	70	304.65 ± 97.42	99.76 ± 18.34*	32.65 ± 10.01*
ESR/(mm/h)	治疗组	70	99.25 ± 19.60	42.00 ± 8.73*#	27.88 ± 5.43*#
	对照组	70	93.03 ± 22.54	78.43 ± 10.55*	66.10 ± 9.87*
hs-CRP/(mg/L)	治疗组	70	41.89 ± 9.88	22.30 ± 7.17*#	7.86 ± 1.25*#
	对照组	70	42.43 ± 11.35	36.51 ± 5.28*	29.89 ± 7.30*

IL-1: 白细胞介素-1; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; ESR: 红细胞沉降率; hs-CRP: 超敏 C 反应蛋白。

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.6 2 组 RF、抗 CCP 抗体水平和治疗安全性比较

治疗前,且治疗组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 7。2 组治疗期间均未发生不良反应。

治疗 1、3 个月后,2 组 RF、抗 CCP 抗体低于

表 7 2 组 RF、抗 CCP 抗体比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	n	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后
RF/(IU/mL)	治疗组	70	107.80 ± 22.76	93.26 ± 8.77*#	80.98 ± 11.32*#
	对照组	70	105.48 ± 19.55	100.15 ± 10.28*	97.7 ± 9.64*
抗 CCP 抗体/(RU/mL)	治疗组	70	95.13 ± 31.58	86.51 ± 12.27*#	78.98 ± 14.51*#
	对照组	70	110.10 ± 36.00	102.24 ± 10.83*	99.60 ± 12.37*

RF: 类风湿因子; 抗 CCP 抗体: 抗环瓜氨酸肽抗体。与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

3 讨论

甲氨蝶呤是治疗 RA 的首选药,主要通过中断叶酸代谢过程来减少嘌呤的生成,并合成大量具有强效抗炎作用的腺苷,从而发挥抗 RA 作用^[13-14]。一项随机对照试验^[15]显示,甲氨蝶呤治疗 RA 总有效率为 71%,本研究对照组总有效率为 87.14%,略高于该报道,但均存在较大提升空间,因此考虑联合治疗。

RA 属中医“尪痹病”范畴,病因或因睡卧当风,或居处潮湿、涉水冒雨,或冒雾露,导致风、寒、湿邪入侵;风邪具穿透之力,为阳邪开发腠理,寒邪借此力内犯,湿邪借风邪的疏泄之力与寒邪的收引之能而入侵筋骨肌肉,风邪又借寒凝之积使

邪附病位,相互为虐,日久形成血瘀,阻滞经络,气血闭阻不畅,终成恶性循环而发病,故治疗上应以祛风除湿、活血通络为主要原则。芪术痹湿颗粒组方中,黄芪补气,白术补血,共为君药,可补气升阳养血;红花活血行气、化瘀通络,炒桃仁化瘀、活络,防己祛风止痛、利水消肿,共为臣药;豨莶草、泽泻、泽兰擅祛风除湿、利水消肿,为佐药,可增强黄芪益气养血之功;木香燥湿健脾、疏理肝气、行气止痛,可使脾气健运,气血充盈,血脉通畅,为使药。诸药合用共奏祛风除湿、益气健脾、活血通络之功,有效缓解患者临床症状。本研究结果显示,治疗组总有效率高于对照组,治疗组治疗 1、3 个月后中医证候积分、关节肿胀数量、关节压痛数量及疼痛 VAS 评分、DAS28 低于对照组,

提示芪术痹湿颗粒联合甲氨蝶呤治疗能改善 RA 症状和疾病活动度,增强治疗效果。

既往研究^[16-17]发现,炎症反应是 RA 发病与进展的重要因素。在关节炎大鼠的滑膜组织中可检测到大量 IL-1、TNF- α 表达^[18]。上调促炎因子 TNF- α 表达可造成滑膜细胞增殖以及 RA 病情进展^[19];抑制 IL-1、TNF- α 表达则能减轻关节的炎症反应^[20]。ESR、hs-CRP 在 RA 中表达升高,并与患者疾病活动度呈正相关^[21-22]。本研究结果显示,芪术痹湿颗粒联合甲氨蝶呤治疗 RA,能降低 IL-1、TNF- α 、ESR、hs-CRP 水平,减轻炎症反应,有利于改善病情活动度,抑制 RA 病情进展,考虑可能与芪术痹湿颗粒组方具有抑制炎症细胞合成、降低炎症因子表达、调节免疫等作用有关。RF、抗 CCP 抗体在 RA 中明显升高,且疾病活动度越高,二者水平越高,是临床辅助诊断 RA 及判断病情的标志物^[23-24]。患者治疗后 RF、抗 CCP 抗体水平显著低于治疗前,提示 RF、抗 CCP 抗体可作为疗效监测指标^[25]。

综上所述,芪术痹湿颗粒联合甲氨蝶呤治疗 RA 能有效缓解患者临床症状,改善中医证候,减轻炎症反应,降低疾病活动度,疗效安全可靠。

参考文献

[1] 李晓军, 马芹, 张同桐. 血清血管紧张素原和淀粉样蛋白 4 在类风湿关节炎患者中的表达水平及临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(21): 37-41.

[2] 戴冰冰, 刘佳丽, 李宇宁, 等. 托法替布治疗难治性中重度类风湿关节炎的疗效及安全性[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(11): 122-126.

[3] HAAS J P, WEIMANN V, FEIST E. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis: common features and differences[J]. Z Rheumatol, 2022, 81(1): 4-13.

[4] DOUBEK J G C, KAHLLOW B S, NISHIHARA R, et al. Rheumatoid arthritis and nutritional profile: a study in Brazilian females[J]. Int J Rheum Dis, 2022, 25(10): 1145-1151.

[5] PRASAD P, VERMA S, SURBHI, et al. Rheumatoid arthritis: advances in treatment strategies[J]. Mol Cell Biochem, 2023, 478(1): 69-88.

[6] SMOLEN J S, LANDEWÉ R B M, BIJLSMA J W J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(6): 685-699.

[7] 罗寰, 张霞, 冯娅妮, 等. 中西医结合治疗湿热阻络型类风湿性关节炎患者的疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(11): 2273-2277.

[8] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-270.

[9] ARNETT F C. The 1987 revised ARA criteria for rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1987, 30: S17.

[10] 中华中医药学会风湿病分会. 类风湿关节炎辨证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2018, 59(20): 1794-1800.

[11] HE S H, RENNE A, ARGANDYKOV D, et al. Comparison of an emoji-based visual analog scale with a numeric rating scale for pain assessment[J]. JAMA, 2022, 328(2): 208-209.

[12] PINCUS T. HAQ and DAS28 for clinical trials over months and MDHAQ, RheuMetric and psycho-socio-economic measures for long-term observations over years? [J]. Rheumatology, 2022, 61(10): 3884-3886.

[13] JANSEN G, DE ROTTE M C F J, DE JONGE R. Smoking and methotrexate inefficacy in rheumatoid arthritis: what about underlying molecular mechanisms? [J]. J Rheumatol, 2021, 48(10): 1495-1497.

[14] DAI L Y, ZHAO J X. Re-recognition of methotrexate monotherapy in rheumatoid arthritis[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2022, 102(37): 2909-2913.

[15] WESTHOVENS R, RIGBY W F C, VAN DER HEIJDE D, et al. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: the phase 3, randomised controlled FINCH 3 trial[J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(6): 727-738.

[16] MAEDA K, YOSHIDA K, NISHIZAWA T, et al. Inflammation and bone metabolism in rheumatoid arthritis: molecular mechanisms of joint destruction and pharmacological treatments[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(5): 2871.

[17] AVOUAC J, PEZET S, VANDEBEUQUE E, et al. Semaphorins: from angiogenesis to inflammation in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(9): 1579-1588.

[18] 何晓丽, 钟先锦, 龚菊梅, 等. 桔梗总皂苷对胶原性关节炎大鼠的抗炎作用及对 TLR/MyD88/NF- κ B 通路的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(8): 931-935.

[19] 朱玉光, 方丽佳, 黄素玲. 可溶性 α -烯醇化酶由 CD14 依赖性 TLR4 信号通路激活单核细胞并影响类风湿关节炎进展的机制[J]. 河北医药, 2023, 45(7): 997-1001.

[20] 孙琳茜, 王子叶, 王丽芹, 等. 靶向 IL-6 慢病毒介导 RNA 干扰实验性基因治疗类风湿关节炎[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(6): 649-655, 660.

[21] UDA H, EBISU R, MAEDA K, et al. Discrepancy between SAA and CRP levels linked to the difference of SAA/CRP ratio in the patients with early rheumatoid arthritis[J]. Mod Rheumatol, 2022, 32(6): 1035-1040.

[22] LIU S S, LI J, LI Y S, et al. Correlation of CRP genotypes with serum CRP levels and the risk of rheumatoid arthritis in Chinese Han population [J]. Clin Rheumatol, 2022, 41(11): 3325-3330.

[23] PERTSINIDOU E, MANIVEL V A, WESTERLIND H, et al. Rheumatoid arthritis autoantibodies and their association with age and sex[J]. Clin Exp Rheumatol, 2021, 39(4): 879-882.

[24] ABDELHAFIZ D, BAKER T, GLASCOW D A, et al. Biomarkers for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis - a systematic review[J]. Postgrad Med, 2023, 135(3): 214-223.

[25] 张磊, 王海腾, 严红武, 等. 祛风止痛胶囊联合硫酸羟氯喹治疗类风湿性关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(8): 2046-2050.

(本文编辑:周冬梅 钱锋;校对:梁琥)