

· 综 述 ·

# 清热活血类方药对类风湿关节炎骨破坏影响的研究与思考

周新尧<sup>1</sup> 吕爱平<sup>2</sup> 姜 泉<sup>1</sup> 巩 勋<sup>1</sup>

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以慢性、进行性、侵袭性关节炎为主要表现的全身性自身免疫疾病<sup>[1]</sup>,患病 5~10 年致残而使患者丧失劳动能力比例达 33%~39%<sup>[2]</sup>,是我国肢体残疾的主要致残因素之一<sup>[3]</sup>。其高度骨破坏过程所导致的局灶性骨侵蚀与关节功能丧失等不良预后密切相关<sup>[4]</sup>,因此 RA 以保护关节、减轻骨破坏为治疗目标。近年来有较多清热活血类方药治疗 RA 及 RA 相关骨破坏的临床和基础研究,现从中国知网、维普、万方学术期网络出版库收录的文献入手,筛选相关研究(所有检索截至 2014 年 1 月 28 日),排除综述、理论探讨、经验总结、文摘、个案报道及非核心期刊文献,并从相关文献的参考文献中筛检文献进行补充,对清热活血类方药对 RA 及其骨破坏影响的研究现状做一综述。

## 1 临床研究

清热活血类方药治疗 RA 及其骨破坏的临床研究,多针对湿热瘀阻证型和(或)活动期 RA 患者,研究方法包含随机对照、前瞻性队列、病例研究等。观察时间为 4~12 周者,多关注临床症状、疾病活动度以及相关炎症因子的变化,且外用法研究均集中于此研究时段;观察时间为 1~2 年者,侧重生活质量和骨破坏进程的改善。亦有研究者在与西药甲氨蝶呤的相互作用和对骨破坏相关因子调控作用方面进行有益尝试。

1.1 短期内服和(或)外用,降低疾病活动度、改善临床症状效优、起效快、更安全 唐晓颇等<sup>[5]</sup>为期 4 周观察清热利湿活血类方药/中成药口服+熏洗+针刺/放血综合治疗 212 例湿热瘀阻证型、活动期 RA 患者,观测患者治疗前后关节症状体征评分、晨僵时间、疾

病活动性评分(DAS28 评分)、健康评价调查表指数(HAQ)、美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)疾病疗效评价、安全性指标等,结果显示此疗法可迅速改善临床症状体征及生活质量,降低疾病活动度,且安全性较好。王振卿<sup>[6]</sup>为期 6 周观察活血清热法内外合治 RA 患者疗效,将 RA 患者单盲随机分为治疗组(202 例)予活血清热法治疗及对照组(120 例)予芬必得及雷公藤治疗,结果发现治疗组有效率为 89.1%,显著优于对照组的 75% ( $P < 0.05$ )。刘德芳等<sup>[7]</sup>将 RA 活动期患者随机分为三黄一龙汤(黄芩、黄连、黄柏、地龙等)组和非甾体抗炎药(NSAID)对照组各 45 例,治疗 2、4、8 周观察临床和实验室指标,结果显示治疗组改善早于并优于对照组( $P < 0.05$ ),认为与 NSAID 类比较,此方药治疗 RA 活动期,起效时间短、滑膜炎控制好。焦娟等<sup>[8]</sup>采用随机多中心平行对照试验设计,将 142 例 RA 湿热瘀阻证患者随机分为清热活血方组和清热活血方联合 MTX 组各 71 例,治疗 12 周,结果显示两组在改善患者临床症状方面,组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但清热活血方组安全性较好。

外用清热活血类方药可直达病所,局部组织内药物浓度提高,故发挥作用充分、有局部疗效优势。局部离子透入疗法<sup>[9]</sup>、局部熏洗<sup>[10]</sup>、局部外用并配合穴位加热器加热<sup>[11]</sup>、局部熏蒸合并中药内服<sup>[12]</sup>等对 RA 患者的临床疗效均有一定促进作用。

1.2 与西药甲氨蝶呤有协同作用 母小真等<sup>[13]</sup>采用单因素重复测量设计的队列研究,评价清热活血法治疗活动期 RA 湿热瘀阻证的临床疗效,对照组服用 MTX,治疗组予清热活血方(组成:金银花、土茯苓、黄柏、苍术、生薏苡仁、丹参、莪术、青风藤、蜈蚣、蜂房等)与 MTX 合用,疗程 6 个月,结果显示治疗组在提高 ACR 疾病疗效及中医证候疗效方面,优于对照组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );改善炎症指标方面,两组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。此研究认为清热活血方药与 MTX 有协同作用,疗效优于 MTX 单独应用,显示出

基金项目:国家自然科学基金(No. 81273719);国家十二五支撑计划项目(No. 2013BAI02B06)

作者单位:1.中国中医科学院广安门医院风湿病科(北京 100053);2.香港浸会大学中医药学院(中国,香港)

通讯作者:姜 泉, Tel: 010-88001060, E-mail: doctorjq@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.07.0891

中西医结合的优势。姜泉等<sup>[14]</sup>比较清热活血方和此方联合 MTX 治疗 RA 的临床疗效和安全性,将 142 例湿热瘀阻证 RA 患者随机分为中药组和中药 + MTX 组各 71 例,疗程 6 个月,结果发现单独应用清热活血方可有效控制疾病活动度、改善风湿病情,较之联合 MTX 具有更好的安全性;治疗早期联用 MTX 可提高疗效。

1.3 中长期口服改善生活质量、潜在骨保护作用 姜泉等<sup>[15]</sup>研究清热活血方药对活动期 RA 患者生活质量的影响,将 78 例 RA 患者随机分为 2 组各 39 例,中药组给予清热活血方(组成:金银花、土茯苓、黄柏、苍术、生薏苡仁、丹参、莪术、青风藤、蜈蚣、蜂房等),每次 200 mL,每日 2 次,中西药组在此基础上加用 MTX 10 mg,每周 1 次。治疗前及治疗 26、52、78 及 104 周对 2 组患者进行 HAQ 及残障相关量表(HAQ-DI)评分。结果发现中药组对于提高活动期 RA 患者生活质量具有长期持久的疗效,可减缓残障的出现。相同治疗方式,收集患者治疗前、1 年期、2 年期双手 X 线片,以 Sharp/van der Heijde 方法对 X 线片进行评分,结果显示中药组和中西药组 RA 患者的骨破坏进展程度相似,提示中药治疗 RA 中远期具有潜在的骨保护作用<sup>[16,17]</sup>;ACR20 达标率情况与骨破坏进展不一致( $P > 0.05$ ),与 DAS28 水平基本一致( $P < 0.05$ ),清热活血方药联合 MTX 可延缓 RA 骨破坏的进程<sup>[17]</sup>。

1.4 双向调节骨破坏过程相关因子 韩文霞等<sup>[18]</sup>以清热解毒、利湿通络兼活血化瘀为法的痹速清合剂(组成:土茯苓、金银花、黄柏、土贝母、北豆根、红藤、蜂房、牡丹皮、赤芍、白芍)为治疗组,以消炎痛为对照组,两组共观察 52 例患者,疗程 4 周。治疗前后对患者血清可溶性白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-8 及肿瘤坏死因子(TNF)水平进行检测。结果显示两组患者以上指标于治疗前水平升高,治疗后下降,治疗组疗效显著优于对照组。周翠英等<sup>[19]</sup>观察清热解毒法对 RA 炎性细胞因子的影响,将 100 例患者随机分为痹速清治疗组(34 例),双氯酚酸钠对照甲组(33 例),湿热痹冲剂对照乙组(33 例),疗程 4 周,观

察对炎性细胞因子 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  的作用及症状、疾病的疗效。结果显示治疗组血清 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  水平显著降低,与患者临床症状、体征等方面的改善平行;治疗组总有效率 94.12%,与对照甲(81.82%)、乙(78.79%)组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。周海蓉等<sup>[20]</sup>观察清热解毒法对活动性 RA 患者血清血管内皮生长因子(VEGF)和转化生长因子  $\beta$ (TGF- $\beta$ 1)的影响,将活动期 RA 患者 60 例随机分为消痹方法治疗组与湿热痹冲剂对照组。结果发现两组治疗后均可降低 VEGF 水平,提高 TGF- $\beta$ 1 水平,治疗组疗效更为显著。提示 VEGF 可导致滑膜血管增生,在 RA 形成中起重要作用。TGF- $\beta$ 1 在类风湿活动期以潜在形式入侵到关节滑膜内,定位于局部,从而导致血清 TGF- $\beta$  水平下降,发挥负面生物学作用。关节局部增多的 TGF- $\beta$ 1 能够趋化、激活单核细胞,导致滑膜衬里层细胞增加。此外,TGF- $\beta$ 1 还可加速血管翳形成、抑制胶原酶合成、通过刺激滑膜细胞分泌 VEGF 而诱导滑膜血管增生。周海蓉等<sup>[20]</sup>在研究中发现,活动期 RA 患者服用消痹方后,血清异常升高的 VEGF 水平显著降低,异常降低的 TGF- $\beta$ 1 水平升高,且症状、体征、实验检查明显改善。说明消痹方通过影响调节血清 VEGF、TGF- $\beta$ 1 水平发挥治疗活动性 RA 的作用。

## 2 基础研究

RA 骨破坏相关动物实验多使用佐剂性关节炎(AA)或胶原诱导性关节炎(CIA)大鼠模型,通过测定实验动物关节肿胀度和血清某因子含量来评价疗效。体外实验以含药血清与类风湿关节炎患者成纤维样滑膜细胞(RA-HFLS)共孵育,采用 3-(4,5-二甲基-2-基)-5(3-羧基甲基苯基)-2-(4-磺酸苯基)-2H-四氮唑(MTS)比色法检测细胞增殖活性、ELISA 法检测培养液上清中某因子浓度、Western blot 法检测细胞中蛋白表达。这类研究有赖于 RA 骨破坏机制的研究进展,即有新的关键因子被发现,再研究中医药对其作用。从对 RA 骨破坏相关因子作用而言,清热活血类方药能够下调骨破坏促进因子,上调保护性因子(见表 1)。

表 1 清热活血类方药对 RA 骨破坏相关因子的影响

临床研究	基础研究	
	在体和体外实验均检出	仅在体实验检出
下调	IL-1、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、VEGF	$\gamma$ -INF、MIP-1 $\alpha$ 、IL-17、TNF- $\alpha$ 、RUNKL、IL-1
上调	TGF- $\beta$ 1	IL-4、OPG
		足爪组织 PGE <sub>2</sub> 、血清总补体、MDA ANAE + 细胞百分率、SOD、GSH-PX

注: VEGF 为血清血管内皮生长因子;MIP 为巨噬细胞趋化因子;PGE 为前列腺素 E;MDA 为丙二醛;TGF 为转化生长因子;ANAE + 为酸性  $\alpha$ -醋酸苯酚酯酶染色法阳性;GSH-PX 为谷胱甘肽过氧化物酶

2.1 下调骨破坏促进因子,上调保护性因子 曹炜等<sup>[21]</sup>研究风湿清对 II 型胶原诱发 RA 大鼠 IL-4、 $\gamma$ -干扰素( $\gamma$ -IFN)及巨噬细胞趋化因子 1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )的影响,用上述在体及体外实验方法,结果显示风湿清能明显上调 RA 大鼠血清及滑膜局部 IL-4 含量,对血清及滑膜局部  $\gamma$ -IFN 有下调趋势,能明显下调全身和局部滑膜细胞 MIP-1 $\alpha$  的高表达,从而维持 Th1/Th2 细胞平衡,抑制滑膜局部的细胞及体液免疫反应,减轻慢性关节滑膜炎及血管炎病变。孔祥英等<sup>[22]</sup>研究结果也显示风湿清含药血清能显著抑制 RA-HFLS 的增殖,促进骨保护素(OPG)分泌,并抑制细胞核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配基(RANKL),对抑制由炎症因子诱导的 RA-HFLS 中 IL-17 及 TNF- $\alpha$  分泌呈现一定的浓度依赖性。姜泉等<sup>[23]</sup>发现含药血清可显著抑制共培养系统中 IL-17 分泌,并呈现一定的浓度依赖性( $P < 0.01$ )。郭亚静等<sup>[24]</sup>进行拆方研究,从湿热毒瘀各方面研究痹肿消汤及拆方对 CIA 大鼠滑膜 IL-1 和 TNF 的影响,结果显示痹肿消汤及拆方可下调致炎因子 IL-1 和 TNF 的水平,且全方组、清热解毒组、祛湿组、活血组作用依次减弱。

2.2 调节免疫、抗氧化作用 郝钰<sup>[25]</sup>采用 AA 模型,观察清热燥湿代表方剂二妙散加味(黄柏、苍术、牛膝、秦艽)对大鼠 AA 的治疗作用及免疫调节机理,结果表明二妙散加味能降低此二者对局部炎症缓解起一定作用,并使 AA 大鼠外周血中 ANAE<sup>+</sup> 细胞增多,推测可能是 Ts 细胞数量增加,以抑制自身免疫反应;或参与局部炎症反应的 T 细胞数减少所致。王永萍等<sup>[26]</sup>研究也表明风湿安冲剂能显著升高 AA 大鼠血清中总超氧化物歧化酶(SOD)、GSH-PX 含量,显著降低其血清丙二醛(MDA)含量,显示出风湿安的抗氧化作用。

3 笔者对清热活血类方药治疗 RA 的中医学认识 RA 属于中医学风湿病(“痹病”、“痹证”)范畴,《素问·痹论》里有“风寒湿三气杂至,合而为痹也”、“其热者,阳气多,阴气少,病气胜阳遭阴,故为痹热”的论述,指出痹证发病的重要外感因素,还提出素体阳盛阴虚,虽感偏盛的风寒湿之阴邪,但其邪易从热化而发展为热痹。历代医家通过临床观察,也认识到致痹之因非独风寒湿三邪,且 RA 骨破坏非独责之于肾,这是清热活血类方药治疗 RA 及其骨破坏的理论基础。

3.1 致痹非独风寒湿 《内经》认为风寒湿侵入是其发生的重要条件,而历代医家通过临床观察,认识到致痹之因非独风、寒、湿三邪。清代医家叶天士于《临证指南医案·卷七·痹》中阐述“有暑伤气,湿热

入络为痹者”。顾松园于《顾氏医镜》中提出“邪郁病久,风变为火,寒变为热,湿变为痛”。张子和《儒门事亲》提及“痹病以湿热为源,风寒为兼,三气合而为痹”,进而总结出痹病的成因或湿热之邪、或风寒之邪,郁久化热后均可转成热痹。活动期 RA 患者临床多表现为关节肿痛、触热、晨僵、皮下结节,或伴发热、口渴、咽红、溲赤等症状,舌质红(或暗红,时伴瘀斑、瘀点),苔黄厚腻。横断面研究显示湿热痹阻证候占 40% 以上,且其分布与代表活动期的 ESR、CRP 等指标正相关,居 6 种证型之首<sup>[27]</sup>。因此湿热瘀阻是 RA 尤其是活动期的核心病机。因此,笔者认为清热活血类方药可治疗活动期 RA 核心病机就是湿、热、瘀。

3.2 骨破坏非独责之于肾 关于 RA 骨破坏的论述,《内经》有云“骨伤内动于肾,筋伤内动于肝”,历代医家多将《宣明五气篇》中提出的“肾主骨”作为风湿骨伤临证的理论依据,RA 骨破坏也多责之于肾。根据 RA 病程发展规律,认为湿热瘀阻是活动期 RA 核心病机:外感、内生之湿热阻络,经络不通,则致血瘀,日久筋骨关节使其所养,而见骨蚀筋削。因此治疗以清热祛湿活血通络为主,不仅着眼于活动期 RA 的急性炎症,更通过迅速缓解炎症来改善患者骨侵蚀方面的预后。由此可见,骨破坏非独责之于肾。

#### 4 研究中的不足及展望

4.1 临床研究 清热活血类方药治疗 RA 及其骨破坏,临床研究无论口服和/或外用均显示满意的疗效,在所检索到文献中疗效阳性率甚高。但一些研究还是存在治疗不规范、疗效评价体系不健全以及科研方法局限的问题。如有用青霉素作为 RA 基础治疗联合中药泡洗进行疗效观察<sup>[28]</sup>,无论结果如何都是“空中楼阁”,因为最基本的 RA 治疗都难以使人信服。另外 MTX 的近远期疗效有益于患者,已成为国际认可的 RA 基础用药<sup>[29]</sup>,无论联合其他缓解病情药物(DMARDs)或联合生物制剂,MTX 都应作为基础。因此,在 MTX 作为 RA 基础用药这一国际共识达成之后的研究,若未使用者应做说明(如 MTX 治疗无效或 MTX 治疗严重不良反应等),否则有违反医学伦理之嫌。

另外,RA 疗效评价方面,如“有效”、“显效”、“无效”以及“有效率”等的划定缺乏相关文献支持,ACR20/50/70<sup>[30]</sup>及 DAS28<sup>[31]</sup>是国际较为公认的评价方法,笔者建议研究者使用。而中医学疗效评价方面,基本是所有研究的软肋,以后将其添加至患者的 RA 研究结果,可作为以后评价之一。

科研方法学方面,笔者认为中医药研究应尝试跳出“循证医学”的局限,在“个体化治疗<sup>[32]</sup>”或者“循例

医学”方面开阔思路,这也是与中医药以人为本的诊疗理念相一致。例如可根据患者证型动态变化,研究实施相应的中医药序贯疗法。

今后的临床研究,若是定量研究,应在 RA 规范诊疗基础上观察清热活血方药治疗 RA 疗效,在时间、空间和样本量上都应扩大,并且建立更好的疗效评价体系。如以放射学评价 RA 骨破坏进程时,应将患者双足平片纳入,并统一平片拍摄的技术参数;或加用核磁共振等影像技术,监测 RA 骨破坏更为敏感。同时应大胆尝试定性研究<sup>[33]</sup>,中医药研究应反思对循证医学高证据级别的一味追求,在个体化诊疗思路与定性研究方法相结合方面有所突破。

**4.2 基础研究** 目前 RA 的动物实验/基础研究基本模式是如发现 RA 骨破坏机制的一个重要因子/通路,中医药研究者即设计研究某种中药单体或复方对此因子/通路的作用,研究方法通常是在体和体外实验相结合,而研究结果通常是阳性的。这样的研究虽然缺乏原创性,但是对于锻炼研究团队大有帮助,同时,在阐释中医药起效机制方面,也确有裨益。

清热活血类方药能够降低促进破骨细胞功能的诸多因子,同时上调保护性因子水平,这可能是其对 RA 有潜在骨保护作用起效机制之一。如清热活血类方药升高 OPG 水平,OPG 是 TNF 受体超家族中的一种可溶性蛋白质,主要由成骨细胞合成,是 RANKL 的天然阻滞受体,可竞争性阻断其与 RANK 的结合,从而抑制破骨细胞增殖活化<sup>[34]</sup>。IL-4 也是可被此类方药上调的因子,但 IL-4 的作用存在争议,一方面有报道称其对实验性 RA 有保护性作用<sup>[35]</sup>,另一方面据研究可能参与 RA 的发病,且在 RA 并发间质性肺疾发生发展中起一定作用<sup>[36]</sup>。但是 RA 患者骨和软骨破坏过程涉及众多分子,多靶点多通路起效的中药在 RA 疾病中是否能够起到令人欣喜的作用?其作用点是否仅破骨细胞呢?对于和破骨细胞共同影响骨质代谢的成骨细胞一方,如 Dkk-1、Wnt 信号通路<sup>[37, 38]</sup>方面,清热活血类方药的作用又是如何呢?该类方药对于成骨细胞一方的影响,也是今后一个研究方向。

#### 参 考 文 献

[1] 栗占国,张奉春,鲍春德主编.类风关节炎[M].北京:人民卫生出版社,2009:6.  
[2] Barrett EM, Scott DG, Wiles NJ, et al. The impact of rheumatoid arthritis on employment status in the early years of disease: a UK community-based study[J]. Rheumatology (Oxford), 2000,

39(12): 1403 - 1409.

- [3] 栗占国.类风关节炎在我国的低认知度和高致残率不容忽视[J].中华医学杂志,2009,89(27):1873-1875.  
[4] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3): 315 - 324.  
[5] 唐晓颇,姜泉,刘维,等.清热利湿活血综合疗法治疗活动期类风湿关节炎患者 212 例疗效分析[J].世界中西医结合杂志,2012,7(11):978-981.  
[6] 王振卿.活血清热法治疗类风湿性关节炎 202 例临床研究[J].中医杂志,2002,43(7):511-513.  
[7] 刘德芳,郭明阳,张俊,等.三黄一龙汤治疗类风湿关节炎活动期的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2008,28(8):743-746.  
[8] 焦娟,姜泉,曹炜,等.清热活血方药改善活动期类风湿关节炎湿热瘀阻证临床症状的研究[J].国际中医中药杂志,2011,33(10):872-875.  
[9] 姜泉,焦娟.清热活血法外治类风湿关节炎疗效观察[J].中医正骨,2006,18(3):21-22.  
[10] 敖雪仁,陈春雪,曾慧妍,等.清痹洗方熏洗对类风湿性关节炎热痹证临床疗效的影响[J].广州中医药大学学报,2005,22(6):436-439.  
[11] 李琴.中药外用治疗类风湿性关节炎 60 例[J].陕西中医,2004,25(6):526-527.  
[12] 胡永芳,程清琳.中药熏蒸治疗类风湿关节炎的护理[J].河北中医,2006,28(11):863,871.  
[13] 母小真,姜泉,史群,等.应用重复测量分析评价清热活血法治疗活动期类风湿关节炎的临床研究[J].河北医药,2010,32(24):3478-3480.  
[14] 姜泉,冯兴华,王承德,等.清热活血方治疗类风湿关节炎患者 71 例临床观察[J].中医杂志,2012,53(6):488-491.  
[15] 姜泉,李纪川,焦娟,等.清热活血方药对活动期类风湿关节炎患者生活质量的影响[J].中国康复,2012,27(2):119-120.  
[16] 周新尧,王雷,余卫,等.清热活血方药治疗类风湿关节炎 1 年后双手 X 线变化临床观察[J].中国骨伤,2011,24(12):992-996.  
[17] 姜泉,殷海波,罗成贵,等.清热活血方药治疗类风湿关节炎骨破坏 2 年期放射学研究[J].世界中西医结合杂志,2012,7(4):343-347.  
[18] 韩文霞,周翠英.痹速清剂对类风湿性关节炎炎性细胞因子作用的临床研[J].山东中医药大学学报,2000,24(5):381-384.  
[19] 周翠英,樊冰,孙素平,等.清热解毒法对类风湿关节炎炎性细胞因子作用的临床研究[J].山东中医杂志,2004,23(3):137-139.

- [20] 周海蓉, 李大可, 刘江. 清热解毒法对活动性类风湿关节炎的疗效观察[J]. 四川中医, 2005, 23(11): 46-48.
- [21] 曹炜, 姜泉, 吴振宇, 等. 风湿清对 II 型胶原诱发类风湿关节炎大鼠白细胞介素-4、 $\gamma$ -干扰素及趋化因子的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(12): 1114-1116.
- [22] 孔祥英, 吴文斌, 苏晓慧, 等. 风湿清对成纤维样滑膜细胞 OPG, RANKL, TNF- $\alpha$  及 IL-17 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 287-290.
- [23] 姜泉, 周新尧, 唐晓颇, 等. 清热活血方在类风湿关节炎相关动物实验和体外研究中对白介素 17 的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(8): 907-909.
- [24] 郭亚静, 陈疆, 熊新贵, 等. 痹肿消汤及湿热毒淤各拆方对胶原诱导型关节炎大鼠滑膜 IL-1 和 TNF 的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(3): 6-10.
- [25] 郝钰. 清热燥湿法对类风湿性关节炎治疗作用的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 1997, 3(1): 32-34.
- [26] 王永萍, 李扬林, 蔡小青, 等. 风湿安冲剂的抗氧化作用对类风湿性关节炎影响的实验研究[J]. 药物分析杂志, 2010, 30(1): 149-151.
- [27] 姜泉, 蒋红, 曹炜, 等. 475 例类风湿关节炎患者中医临床证候分析[J]. 中医杂志, 2007, 48(3): 253-255.
- [28] 王秀静. 类风湿关节炎的中药外敷治疗的效果及护理[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(10): 2661-2662.
- [29] 高惠英. 2009 年欧洲风湿病联盟关于类风湿关节炎治疗的指南[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2009, 3(4): 316-317.
- [30] American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update[J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(2): 328-346.
- [31] Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria[J]. Clin Exp Rheumatol, 2005, 23(5 Suppl 39): 93-99.
- [32] Tak PP. A personalized medicine approach to biologic treatment of rheumatoid arthritis: a preliminary treatment algorithm[J]. Rheumatology (Oxford), 2012, 51(4): 600-609.
- [33] Therkluson T. Ginger compress therapy for adults with osteoarthritis [J]. J Adv Nurs, 2010, 66(10): 2225-2233.
- [34] 周新尧, 姜泉, 曹炜. 破骨细胞在类风湿关节炎骨破坏机制中作用的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2010, 33(4): 269-272.
- [35] 聂瑛洁, 周晓泉, 袁军, 等. IL-4/IL-10 诱导的树突细胞对类风湿性关节炎的作用[J]. 中国免疫学杂志, 2011, 27:1104-1107.
- [36] 杨春萍, 李晓琳, 林填田, 等. 类风湿关节炎患者血清白细胞介素-4 水平与间质性肺疾病的关系[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2012, 6(3): 173-176.
- [37] 许连静, 秦明群. Wnt/Dkk 在骨改建中对成骨细胞和破骨细胞的双向调节作用[J]. 江苏医药, 2010, 36(16): 1933-1935.
- [38] Daoussis D, Andonopoulos AP, Liossis SN. Wnt pathway and IL-17: novel regulators of joint remodeling in rheumatic diseases. Looking beyond the RANK-RANKL-OPG axis [J]. Semin Arthritis Rheum, 2010, 39(5): 369-383.

(收稿:2014-02-28 修回:2016-05-26)