· 临床论著 ·

藤莓汤联合传统改善病情抗风湿药治疗中/高活动度类风湿关节炎患者的疗效观察

卜祥伟[1]　张红红[1]　张建萍[1]　王　康[2]　张笑栩[1]　何毓玺[1]　王达利[1]
张正菊[1]　杨　蕾[1]　相瑞阳[1]　孟凤仙[1]

摘要　**目的**　观察藤莓汤(Tengmei Decoction, TMD)联合传统改善病情抗风湿药(cDMARDs)治疗中/高活动度类风湿关节炎(RA)患者的临床疗效。**方法**　选取 198 例中/高疾病活动度 RA 患者临床资料进行回顾性分析,根据用药方案分为对照组 97 例,口服甲氨蝶呤(MTX)、来氟米特(LEF)联合治疗;治疗组 101 例,口服 TMD、MTX、LEF 联合治疗,干预时间 12 周。观察治疗前后 28 个关节疾病活动评分(DAS28)、RA 活动度、28 个关节压痛数(TJC28)、28 个关节肿胀数(SJC28)、患者对疾病的整体评估(PGA),类风湿因子(RF)、血沉(ESR)、CRP、PLT 情况,同时观察 WBC、ALT、AST、BUN、SCr 水平。**结果**　与本组治疗前比较,两组治疗后 DAS28、TJC28、SJC28、PGA 降低($P<0.01$),对照组 CRP、ESR、RF 以及治疗组 CRP、ESR、RF、PLT 水平降低($P<0.01$)。与对照组比较,治疗组 DAS28、TJC28、SJC28、PGA、CRP 及 ESR 水平降低($P<0.05$, $P<0.01$)。治疗后,治疗组中/高疾病活动度者比例降低,临床缓解及低疾病活动度者比例升高,两组整体比较,差异有统计学意义($Z=-2.308$, $P=0.021$)。治疗组不良反应发生率[2.97% (3/101)]较对照组低[9.28% (9/97)],但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论**　TMD 联合 cDMARDs 改善中/高活动度 RA 患者的临床效果优于单纯 cDMARDs 治疗。

关键词　藤莓汤;传统改善病情抗风湿药;中/高活动度类风湿关节炎;疗效观察

Efficacy Observation of Tengmei Decoction Combined with cDMARDs in Treatment of Rheumatoid Arthritis Patients with Moderate and High Disease Activity

BU Xiang-wei[1], ZHANG Hong-hong[1], ZHANG Jian-ping[1], WANG Kang[2], ZHANG Xiao-xu[1], HE Yu-xi[1], WANG Da-li[1], ZHANG Zheng-ju[1], YANG Lei[1], XIANG Rui-yang[1], and MENG Feng-xian[1]　*1 Department of Rheumatology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100078); 2 Department of Tuina and Physiothorahy, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100078)*

ABSTRACT　Objective　To observe the efficacy of Tengmei Decoction (TMD) combined with conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs (cDMARDs) in treatment of rheumatoid arthritis (RA) patients with moderate and high disease activity. Methods　Clinical data of 198 RA patients with moderate and high disease activity were retrospectively analyzed, which were divided into the control group (97 cases), treated with methotrexate (MTX) and leflunomide (LEF), and the treatment group (101 cases), treated with TMD combined with MTX and LEF. The study duration of observation was for 12 weeks. Effect indicators including disease activity score-28 (DAS28), RA activity, 28 tender joint count (TJC28), 28 swollen joint count (SJC28), patient global health assessment (PGA), rheumatoid factor (RF), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), platelet (PLT) and safety index including white blood cell (WBC), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (SCr) were observed before and after treatment. Results　Compared with those before treatment, scores of DAS28, TJC28, SJC28 and PGA in the two groups were significantly decreased

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 51772032);教育部高等学校博士学科专项科研基金(No. 20120013110006)
作者单位:1.北京中医药大学东方医院风湿科(北京 100078);2. 北京中医药大学东方医院推拿理疗科(北京 100078)
通讯作者:孟凤仙,Tel:13520056890,E-mail:mfx0823@163.com
DOI: 10.7661/j.cjim.20170925.226

中国中西医结合杂志

after treatment(P <0.01), and the levels of CRP, ESR and RF in the control group and CRP, ESR, RF and PLT in the treatment group were decreased(P <0.01). Compared with the control group, the levels of DAS28, TJC28, SJC28, PGA, CRP and ESR in the treatment group were decreased(P <0.05, P <0.01). Proportion of patients with moderate and high disease activity in the treatment group were decreased, while that of clinical remission, low disease activity were increased. The differences between the two groups were significant (Z = −2.308, P =0.021). The incidence of adverse events in the treatment group [2.97%(3/101)] was lower than that in the control group [9.28% (9/97)], nevertheless there was no significant difference (P >0.05).Conclusion TMD combined with cDMARDs improves the clinical outcome of RA patients with moderate and high disease activity, which is superior to that of cDMARDs alone.

KEYWORDS Tengmei Decoction; conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs; rheumatoid arthritiswith moderate and high disease activity; efficacy observation

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以慢性关节滑膜炎症为主要病理表现的全身性系统性自身免疫疾病。西药治疗以传统改善病情抗风湿药(conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs, cDMARDs)、非甾体抗炎药(nonsteroidalanti-inflammatory drugs, NSAIDs)、糖皮质激素(glucocorticoids, GCs)及生物类 DMARDs(biological DMARDs, bDMARDs)为主。2015 年美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)RA 治疗指南[1]建议,对早期及长病程 RA 患者的治疗,无论是低疾病活动度还是中/高疾病活动度,均推荐 cDMARDs 单药治疗,单药治疗后仍然是中/高疾病活动度的患者,推荐给予 cDMARDs 联合 TNF 抑制剂或非 TNF 抑制剂,而不是继续使用 DMARDs 单药。其中,甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)与来氟米特(leflunomide, LEF)联合用药是临床常用 cDMARDs 组合方案,有效性优于单药治疗[2,3]。中医药在改善 RA 病情,控制 RA 疾病活动度等方面均有良好的效果。本研究采用回顾性研究方式,观察 MTX 与 LEF 联合用药基础上,辨证对符合中医热毒瘀阻型痹证特点的中/高疾病活动度 RA 患者加用藤莓汤(Tengmei Decoction, TMD)的疗效及安全性。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准参照 1987 年 ACR 修订的 RA 分类标准及 2010 年 ACR 和欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)联合公布的 RA 分类标准[4,5]。中医证候诊断标准主要参考 2010 年国家中医药管理局印发的《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》[6]中尪痹(类风湿关节炎)的诊疗方案,辨证为热毒瘀阻型痹证者。

2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合西医 RA 诊断标准及中医热毒瘀阻型痹证特点的患者;(2)28 个关节疾病活动评分(disease activity score-28, DAS28)>3.2 分的中/高疾病活动度患者;(3)年龄 18~72周岁;(4)不接受除 MTX 与 LEF 外其他 cDMARDs 或生物制剂治疗,联合或不联合口服 TMD 治疗的患者;(5)患者均知情同意。排除标准:(1)肝肾功能异常者(ALT、AST、SCr、BUN 高于正常值上限 2 倍者)及血液系统疾病患者;(2)妊娠期、哺乳期妇女;(3)治疗疗程不足 12 周者;(4)基本信息或病历资料不完整者。

3 一般资料 198 例均为 2012 年 1 月—2017 年 3 月期间在北京中医药大学东方医院风湿科门诊就诊的符合中/高疾病活动度条件患者。从北京中医药大学东方医院门诊病案系统获取符合条件患者的基本信息、病历记录、实验室检查及治疗方案等临床资料。基于真实世界研究(real world study, RWS)原则,根据医生辨证情况及患者意愿选择用药。根据临床资料筛选出符合纳入标准且仅服用 MTX 和 LEF 两种 cDMARDs 治疗的患者,作为对照组;筛选出符合纳入标准,仅服用 MTX 和 LEF 两种 cDMARDs,并且联合口服 TMD 治疗的患者,作为治疗组。治疗组热毒瘀阻证型判定主要根据病历资料中记录的四诊信息,并经导师确认后筛选完成。其中对照组 97 例,男性 21 例(21.6%),女性 76 例(78.4%),年龄 20~72 岁,平均(58.37 ± 10.89)岁。治疗组 101 例,男性 13 例(12.9%),女性 88 例(87.1%),年龄 25~72 岁,平均(55.88 ±10.97)岁。两组患者年龄、性别、疾病活动度分布差异无统计学意义(P >0.05),见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	疾病活动度(例)			
				缓解	低	中	高
对照	97	21/76	58.37 ±10.89	0	0	55	42
治疗	101	13/88	55.88 ±10.97	0	0	58	43

4　治疗方法　对照组:LEF(10 mg/片,苏州长征-欣凯制药有限公司生产,批号:H20000550)口服,每次 20 mg,每日 1 次;MTX(2.5 mg/片,上海信谊药厂有限公司,批号:H31020644)口服,每次 10 mg,每周 1 次。治疗组:LEF 口服,每次 20 mg,每日 1 次;MTX 口服,每次 10 mg,每周 1 次;口服 TMD(由忍冬藤 30 g、蛇莓 15 g、乌蛇 10 g、白芥子 10 g、乳香 10 g、没药 10 g、桑枝 30 g、穿山龙 30 g 组成,饮片为北京中医药大学东方医院中药房标准饮片,购自北京同仁堂饮片有限责任公司,由煎药室统一制成水煎袋装剂,每袋 150 mL),每次 1 袋,每日 2 次。两组患者均在服用 MTX 次日口服叶酸片(5 mg/片,天津力生制药股份有限公司,批号:H12020215)10 mg,每周 1 次。干预时间 12 周。

5　疗效评价及方法　主要疗效指标:(1)DAS28。采用 ESR4 变量法计算 DAS28[7]:DAS28-ESR = $0.56 \times \sqrt{TJC28} + 0.28 \times \sqrt{SJC28} + 0.70 \times Ln(ESR) + 0.014 \times PGA$(TJC28:28 个关节压痛数;SJC28:28 个关节肿胀数;PGA:患者对疾病的整体评估,VAS 法,100 mm);(2)RA 活动度评估。采用 DAS28 分级标准[8]:DAS28 <2.6 为缓解;2.6≤DAS28≤3.2 为低疾病活动度;3.2 <DAS28≤5.1 为中疾病活动度;DAS28 >5.1 为高疾病活动度。治疗前、治疗后各评估 1 次。次要疗效指标:(1)临床症状、体征改善情况:TJC28、SJC28、PGA;(2)实验室检测指标:RF、ESR、hs-CRP、PLT。治疗前、治疗后各记录 1 次。

6　安全性评价　观察治疗前、治疗后 WBC、ALT、AST、BUN、SCr 等指标变化。

7　统计学方法　应用 SPSS 20.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,每组治疗前后疗效比较采用配对 t 检验,两组间疗效比较采用独立样本 t 检验。一般情况及不良反应等计数资料采用 χ^2 检验,两组等级资料比较采用 *Mann-Whitney U* 秩和检验。所有检验均采用双侧检验,P <0.05 为差异有统计学意义。

结　果

1　两组治疗前后 DAS28 比较(表 2)　与本组治疗前比较,两组治疗后 DAS28 降低(P <0.01),且治疗组低于对照组(P <0.05)。

表 2　治疗前后 DAS28 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	DAS28
对照	97	治疗前	4.90 ±0.77
		治疗后	4.23 ±0.71 *
治疗	101	治疗前	4.88 ±0.78
		治疗后	3.99 ±0.74 *△

注:与本组治疗前比较,*P <0.01;与对照组同期比较,△P <0.05

2　两组治疗后疾病活动度比较(表 3)　治疗后,治疗组中/高疾病活动度者比例降低,临床缓解及低疾病活动度者比例升高,两组整体比较,差异有统计意义(Z = -2.308, P =0.021)。

表 3　两组治疗后疾病活动度比较[例(%)]

组别	例数	疾病活动度			
		缓解	低	中	高
对照	97	2(2.1)	4(4.1)	80(82.5)	11(11.3)
治疗	101	4(4.0)	10(9.9)	82(81.2)	5(5.0)

3　两组 TJC28、SJC28、PGA 水平比较(表 4)　治疗前,两组 TJC28、SJC28、PGA 比较,差异无统计学意义(P >0.05)。与本组治疗前比较,两组治疗后 TJC28、SJC28、PGA 降低(P <0.01),且治疗组低于对照组(P <0.05, P <0.01)。

表 4　两组 TJC28、SJC28、PGA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TJC28(个)	SJC28(个)	PGA(100 mm)
对照	97	治疗前	5.93 ±0.92	2.52 ±1.11	51.44 ±10.00
		治疗后	4.19 ±0.79 *	1.84 ±0.80 *	44.64 ±6.62 *
治疗	101	治疗前	5.84 ±0.96	2.35 ±1.04	49.51 ±9.42
		治疗后	3.92 ±0.88 *△	1.21 ±0.73 *△△	30.99 ±8.78 *△△

注:与本组治疗前比较,*P < 0.01;与对照组同期比较,△P < 0.05,△△P <0.01

4　两组 CRP、ESR、RF、PLT 水平比较(表 5)　治疗前,两组 CRP、ESR、RF、PLT 水平比较,差异无统计学意义(P >0.05)。与本组治疗前比较,对照组 CRP、ESR、RF 以及治疗组 CRP、ESR、RF、PLT 水平降低(P <0.01),且治疗组 CRP 及 ESR 水平低于对照组(P <0.05)。

表 5　两组 CRP、ESR、RF、PLT 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)	RF(IU/mL)	PLT($\times 10^9$)
对照	97	治疗前	25.42 ±29.79	40.82 ±27.71	310.01 ±469.94	259.67 ±67.18
		治疗后	14.44 ±27.30 *	27.11 ±20.60 *	223.34 ±390.50 *	243.82 ±70.44
治疗	101	治疗前	26.15 ±36.78	42.50 ±27.22	342.91 ±473.41	282.68 ±99.76
		治疗后	8.56 ±10.19 *△	20.25 ±24.21 *△	201.22 ±264.68 *	247.58 ±68.04 *

注:与本组治疗前比较,*P <0.01;与对照组同期比较,△P <0.05

中国中西医结合杂志

5 安全性评价 治疗 12 周后,对照组出现不良事件 9 例(9.28%),其中,WBC 轻度降低(低于正常值下限且较治疗前降低)2 例(2.06%),ALT、AST、升高(高于正常值上限 2 倍且较治疗前升高)4 例(4.12%),SCr、BUN 升高(高于正常值上限 2 倍且较治疗前升高)3 例(3.09%);治疗组出现不良事件 3 例(2.97%),其中,WBC 轻度降低 2 例(1.98%),ALT、AST 升高 1 例(0.99%),未出现 SCr、BUN 升高病例。治疗组不良反应发生率较对照组低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

RA 的发病机制较为复杂,相关研究先后经历了自身抗体和免疫复合物、T 细胞介导的抗原特异反应、T 细胞独立的细胞因子网络,以及 RA 滑膜的肿瘤样侵蚀性生长行为等免疫、炎症、代谢凋亡多层面的认识过程[8]。随着研究的深入,成纤维样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes,FLS)被认为是介导 RA 的关键致病细胞[9],是大量促进炎性细胞因子和基质降解酶的主要来源。其中,IL-6、IL-17 为核心的炎性因子,不仅形成正反馈确立和慢性炎症状态,而且通过刺激多种趋化因子产生,进而将中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophils,PMN)、巨噬细胞(macrophage,MP)、淋巴细胞(lymphocyte,LY)招募到滑膜,加重炎症反应及炎性损伤。同时 IL-17 通过促进 FLS 分泌血管内皮生长因子(vascu- lar endothelial growth factor,VEGF)、角质化细胞生长因子(keratinocyte growth factor,KGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor,HGF)等参加 RA 的软骨破坏及骨侵蚀[10]。

治疗上,多种新型 DMARDs 不断问世,成为中重度难治性 RA 的推荐治疗,然而价格昂贵,有增加肿瘤、结核、严重感染的风险[11-14]。

MTX 可通过抑制二氢叶酸还原酶,干扰 DNA 和 RNA 的合成,抑制滑膜细胞和免疫细胞增殖[15];可通过增加细胞外腺苷水平,腺苷与腺苷受体结合后可抑制 TNF-α、IL-1β、IL-6 等促炎性细胞因子的产生,进而发挥抗炎作用[16];MTX 还可调节 RANKL/RANK/OPG 通路而阻止破骨细胞形成,发挥骨保护作用[17]。LEF 主要通过抑制嘧啶核苷酸的从头合成途径,抑制 DNA 和 RNA 的合成,阻断淋巴细胞的活化和增殖过程;通过抑制酪氨酸激酶的活性,阻断细胞炎症信号的级联传导过程;还可抑制核转录因子 NF-κB 的活化,阻断 IL-1、TNF-α、细胞间黏连分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)等促炎性细胞因子的表达发挥抗炎作用[18-20]。由于 MTX 与 LEF 治疗 RA 作用环节不同,联合应用可以起到良好的协同作用。

RA 属于中医学痹证范畴,中医学认为本病发生发展与外因风寒湿热等致病因素影响,内因机体先天禀赋或后天失调有关。邪正相搏,浊毒痰瘀闭阻肢体经络骨节而致。RA 急性活动期多以湿热瘀毒互结,关节红肿热痛为特点。当浊毒不化,交滞骨节,病侵入络,渐见关节活动不利,肿大变形为特征。而瘀浊蕴久,化热成毒,作为伏邪,反复诱发急性发作过程,周而复始的恶性循环,伤及脏腑,病至晚期,乃至终末。

TMD 是孟凤仙教授治疗活动期 RA 的经验方,方中忍冬藤味甘性寒,清热解毒,疏风通络为君。蛇莓甘苦性寒,清热解毒,散瘀消肿,穿山龙、桑枝性平,味苦,祛风除湿,活血通络,舒筋止痛,为臣。君臣配伍清热解毒,除湿通络。乳香、没药活血止痛,辛香走窜,疏利经络,活血祛瘀,消肿止痛。白芥子化痰散结,通络止痛,善除皮里膜外之痰。乌蛇祛风通络,宜于风湿之痹日久不愈,善治热毒风。四药佐助,散瘀化痰,祛风通络止痛。诸药共用,可明显改善 RA 患者关节肿胀,痛不可近,或暗红漫肿不消,痛无缓息等症状,及改善异常的 ESR、CRP、RF 等炎性及免疫指标。相关动物实验证明,该方显著下调 CIA 模型大鼠关节滑膜组织 IL-6、TNF-α、IL-2、IL-17、P65 等免疫炎性因子过表达[21,22],改善滑膜炎性病理损伤[23]。

本研究显示,TMD 联合 cDMARDs 改善中/高活动度 RA 患者 TJC28、SJC28、PGA 等临床症状指标和 CRP、ESR 等免疫炎性指标的效果优于单纯 cDMARDs,表明具有清热解毒,祛瘀化痰,消肿止痛功效的 TMD,对符合中医热毒瘀阻型痹证特点的活动期 RA 治疗与 cDMARDs 具有协同作用,可更好地缓解活动期 RA 疼痛等症状。且治疗后 12 周,治疗组中/高疾病活动度者比例降低,临床缓解及低疾病活动度者比例升高,表明 TMD 联合 cDMARDs 可更有效地控制 RA 的活动度,疗效更稳定。其干预机制可能与减少炎性因子表达,改善滑膜病理损伤相关[23],进一步的机制仍在研究中。安全性评价方面,治疗组不良反应发生率较对照组低,表明 TMD 联合 cDMARDs 在有效改善中/高活动度 RA 患者病情,控制其活动度同时,不增加患者不良反应,具有良好的安全性。

本研究为基于真实世界的回顾性研究,有一定的局限性,有待日后优化实验设计方案,并结合前瞻性研究进一步验证 TMD 临床疗效。

中国中西医结合杂志

参 考 文 献

[1] Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(1): 1-26.

[2] Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Ann Intern Med, 2002, 137(9): 726-733.

[3] 周平. 甲氨蝶呤联合来氟米特治疗类风湿关节炎患者临床疗效及安全性[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(20): 5717-5718.

[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] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 2569-2581.

[6] 国家中医药管理局医政司. 22 个专业 95 个病种中医诊疗方案[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2010: 273-278.

[7] Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2016, 388(10055): 2023-2038.

[8] Keystone E. Recent concepts in the inhibition of radiographic progression with biologics[J]. Curr Opin Rheumatol, 2009, 21(3): 231-237.

[9] Noss EH, Brenner MB. The role and therapeutic implications of fibroblast-like synoviocytes in inflammation and cartilage erosion in rheumatoid arthritis[J]. Immunol Rev, 2008, 223: 252-270.

[10] Honorati MC, Neri S, Cattini L, et al. Interleukin-17, a regulator of angiogenic factor release by synovial fibroblasts[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2006, 14(4): 345-352.

[11] Meissner B, Trivedi D, You M, et al. Switching of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis in a real world setting[J]. J Med Econ, 2014, 17(4): 259-265.

[12] 刘兴振, 范洁, 赵东宝. 托法替尼治疗类风湿关节炎有效性和安全性研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2015, 19(7): 490-492.

[13] 吴凡, 盛晓燕, 马凌悦, 等. 阿达木单抗治疗类风湿关节炎有效性和安全性的系统评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(6): 563-566.

[14] 李雪, 栗占国. 2015 年亚洲太平洋地区风湿病学学会联盟类风湿关节炎治疗建议[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(4): 286-288.

[15] Montesinos MC, Yap JS, Desai A, et al. Reversal of the anti-inflammatory effects of methotrexate by the nonselective adenosine receptor antagonists theophylline and caffeine: evidence that the anti-inflammatory effects of methotrexate are mediated via multiple adenosine receptors in rat adjuvant arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(3): 656-663.

[16] Mazzon E, Esposito E, Impellizzeri D, et al. CGS 21680, an agonist of the adenosine (A2A) receptor, reduces progression of murine type II collagen-induced arthritis[J]. J Rheumatol, 2011, 38(10): 2119-2129.

[17] Revu S, Neregård P, af Klint E, et al. Synovial membrane immunohistology in early-untreated rheumatoid arthritis reveals high expression of catabolic bone markers that is modulated by methotrexate[J]. Arthritis Res Ther, 2013, 15(6): R205.

[18] Li EK, Tam LS, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Clin Ther, 2004, 26(4): 447-459.

[19] Teschner S, Burst V. Leflunomide: a drug with a potential beyond rheumatology[J]. Immunotherapy, 2010, 2(5): 637-650.

[20] Zeyda M, Poglitsch M, Geyeregger R, et al. Disruption of the interaction of T cells with antigen-presenting cells by the active leflunomide metabolite teriflunomide: involvement of impaired integrin activation and immunologic synapse formation[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(9): 2730-2739.

[21] Wang Y, Lu Y, Wang J, et al. Preparation and analysis of active rat model of rheumatoid arthritis with features of TCM toxic heat-stasis painful obstruction[J]. J Tradit Chin Med Sci, 2015, 2(3): 166-172.

[22] 王洁, 王亚南, 陆妍, 等. 藤莓汤对胶原诱导性关节炎大鼠滑膜 PPARγ/NF-κB 信号途径的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(4): 458-463.

[23] 陆妍, 王亚南, 刘慧, 等. 中药藤莓汤对Ⅱ型胶原诱导性大鼠关节炎性病理损伤的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(4): 48-57.

(收稿: 2017-06-21　修回: 2017-09-18)

责任编辑: 汤　静

中国中西医结合杂志　中国中西医结合杂志　中国中西医结合杂志　中国中西医结合杂志　中国中西医结合杂志