· 临床论著 ·

消瘀接骨散联合常规疗法对类风湿关节炎患者生活质量及 Act1/NF-κB/IκBα 的影响

万 磊[1] 刘 健[1] 黄传兵[1] 谌 曦[1] 范海霞[1] 葛 瑶[1] 刘天阳[1] 刘 磊[1] 赵 磊[2]

摘要 目的 观察消瘀接骨散联合常规疗法对类风湿关节炎(RA)患者生活质量及核因子 κB(NF-κB)通路相关因子的影响。**方法** 将 60 例 RA 患者随机分为对照组和研究组,每组 30 例。对照组采用基础治疗,研究组采用基础治疗联合消瘀接骨散外敷治疗。4 周后观察两组临床疗效、关节症状(关节疼痛、肿胀、压痛和晨僵)、生活质量评分(生理、心理、社会和健康功能)、实验室指标[类风湿因子(RF)、C 反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)]、血清细胞因子[白细胞介素(IL)-4、IL-12、IL-17、NF-κB]、NF-κB 通路相关指标[NF-κB 激活剂 1(Act1)、NF-κB 抑制蛋白 α(IκBα)、NF-κB]的变化。**结果** 治疗后,研究组显效率[60.00%(18/30)]明显高于对照组[33.33%(10/30), $P<0.05$]。与本组治疗前比较,研究组关节疼痛、肿胀、晨僵、生理、社会功能评分降低,且 NF-κB、Act1 mRNA 表达降低($P<0.05$, $P<0.01$)。与对照组治疗后比较,研究组治疗后关节肿胀、晨僵评分、NF-κB 表达降低($P<0.05$)。**结论** 消瘀接骨散通过抑制 NF-κB 通路过度活化,下调炎性细胞因子 IL-17 表达,改善关节功能和生活质量。

关键词 类风湿关节炎; 核因子 κB; NF-κB 激活剂 1; NF-κB 抑制蛋白; 生活质量; 白细胞介素; 消瘀接骨散

Effect of Xiaoyu Jiegu Powder Combined with Conventional Treatment on Quality of Life and Act1/NF-κB/IκBα in Patients with Rheumatoid Arthritis

WAN Lei[1], LIU Jian[1], HUANG Chuan-bing[1], CHEN Xi[1], FAN Hai-xia[1], GE Yao[1], LIU Tian-yang[1], LIU Lei[1], and ZHAO Lei[2] *1 Rheumatology Department, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei (230031); 2 Graduate School, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei (230038)*

ABSTRACT Objective To observe the effect of Xiaoyu Jiegu Powder combined with conventional treatment on the quality of life and nuclear factor-κB (NF-κB) pathway related factors in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** Totally 60 RA patients were randomly assigned to control group and observation group, 30 cases in each group. The control group received basic treatment, and the observation group received basic treatment combined with external application of Xiaoyu Jiegu Powder. After 4 weeks treatment, the clinical efficacy, joint symptoms (joint pain, swelling, tenderness and morning stiffness), quality of life scores (physiological, psychological, social and health functions), laboratory indicators [rheumatoid factor (RF), C reaction Protein (CRP), ESR (ESR)], serum cytokines [interleukin (IL)-4, IL-12, IL-17, NF-κB], NF-κB pathway related indicators [NF-κB activator 1 (Act1), NF-κB inhibitory protein α (IκBα), NF-κB] were observed. **Results** After treatment, the apparent efficiency of the observation group [60.00% (18/30)] was significantly higher than that of the control group [33.33% (10/30), $P<0.05$]. Compared with this group before treatment, the observation group's joint pain, swelling, morning stiffness, physiological and social scores decreased, and the expression of NF-κB and Act1 mRNA decreased ($P<0.05$, $P<0.01$). Com-

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(No. 81973655); 科技部国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项(No. 2018YFC1705204); 全国中医药创新骨干人才培训项目(No.国中医药人教函[2019]128 号); 安徽省省级质量工程教学研究项目(No. 2018jyxm1068); 安徽省第 12 批"115"创新团队(No.皖人才办[2019]1 号)

作者单位: 1. 安徽中医药大学第一附属医院风湿病科(合肥 230031); 2. 安徽中医药大学研究生院(合肥 230038)

通讯作者: 刘 健, Tel: 0551-62850054, E-mail: liujianahzy@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20200723.082

中国中西医结合杂志

pared with the control group, the joint swelling, morning stiffness score, and NF-κB expression decreased in the observation group after treatment (P<0.05). **Conclusion** Xiaoyu Jiegu Powder can inhibit the over activation of Act1/NF-κB/IκBα pathway, down-regulate the expression of inflammatory cytokine IL-17, and improve joint function and quality of life.

KEYWORDS rheumatoid arthritis; nuclear factor kappa B; NF-κB activator 1; NF-κB inhibitor protein; quality of life; interleukin; Xiaoyu Jiegu Powder

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性炎症性自身免疫性疾病,其特征是滑膜炎导致骨关节破坏,最终影响关节功能。RA 由于高发病率给患者生活质量、家庭和社会均带来沉重负担[1]。由于基因和患者个人因素之间复杂的相互作用,RA 发病机理和分子机制仍不明确。炎性细胞因子如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor, TNF-α)、白细胞介素-17(interleukin, IL-17)等参与 RA 关节滑膜炎症反应[2,3]。RA 常规治疗方法使用传统改善病情抗风湿药(disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARD)、非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)等进行治疗,DMARDs 方案在临床实践中被用作一线方案。但由于个体因素引起对疾病进展的影响差异,患者对 DMARDs 的反应不足,患者持久性和依从性较低[4]。因此,RA 抗风湿药治疗在临床安全性和有效性方面还待于提高。研究表明,中西医结合治疗 RA 能有效降低疾病活动度,提高生活质量,且不增加患者的经济负担[5,6]。为进一步研究消瘀接骨散对 RA 关节症状及生活质量的影响,笔者通过观察消瘀接骨散对 RA 患者核因子 κB(nuclear factor κB, NF-κB)通路相关因子 NF-κB 激活剂 1(activator 1, Act1)、NF-κB 抑制蛋白(NF-κB inhibitory protein, IκBα)的影响,探讨消瘀接骨散改善 RA 患者关节症状及生活质量的可能机制。

资料与方法

1　诊断标准　参考 2010 年欧洲风湿病联盟制定的 RA 分类标准[7]。

2　纳入标准　符合 RA 分类标准者;年龄 20~75 岁;患者签署知情同意书。

3　排除标准　合并严重疾病者;孕妇或哺乳期女性者;精神病者。

4　一般资料　选取 2018 年 1 月 1 日—2019 年 12 月 31 日安徽中医药大学第一附属医院风湿病科 RA 患者 60 例。按照随机对照表均分为研究组和对照组(每组 30 例)。其中,研究组平均年龄(51.21±10.73)岁,平均病程(7.37±3.89)年。对照组平均年龄(52.85±10.21)岁,平均病程(7.12±3.18)年。两组在年龄(t=−0.606, P=0.547)和病程(t=0.274, P=0.785)比较差异无统计学意义(P>0.05)。本研究经安徽中医药大学第一附属医院伦理委员会审查通过(No. 2018AH-19)。

5　治疗方法　对照组采用基础治疗方法,研究组采用基础治疗+中药外敷治疗。基础治疗方案为采用 DMARDs、NSAIDs 等。两组采用的基础治疗方案均为平行治疗,两组基础治疗药物及剂量比较无差异。中药外敷药物为消瘀接骨散。消瘀接骨散为安徽中医药大学第一附属医院院内制剂(批号:2017051408)。消瘀接骨散每剂含生药量 20 g,其组成为丁香 30 g　姜黄 30 g　花椒 30 g　白芷 30 g　五加皮 30 g　肉桂 30 g　乳香 5 g　没药 5 g　生南星 5 g　血竭 5 g 等。以上两组疗程均为 4 周,患者出院后继续随访。第 4 周随访时,患者于清晨 7:00 空腹采取前臂静脉血液 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min 取上清液,保存于 −80℃冰箱以备后续检测指标。

6　观察指标

6.1　疗效评定标准　疗效评定标准分为临床治愈、显效、有效和无效。具体标准参考《中药新药临床研究指导原则》[8]。

6.2　关节症状积分标准　观察 RA 关节症状为关节疼痛、肿胀、压痛和晨僵。具体积分标准参照《中药新药临床研究指导原则》[8]。

6.3　生活质量观察　RA 患者生活质量观察分为生理、心理、社会和健康功能四个维度,分为五级评分制。分数越高说明其维度功能越差。具体评分标准参照《类风湿性关节炎生命质量量表的编制》评分[9]。

6.4　风湿临床实验室指标检测　检测指标包括类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、C 反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)。并观察安全性指标如肝肾功能、血常规、粪尿常规、心电图等。

6.5　血清细胞因子 IL-4、IL-12、IL-17 及 NF-κB 检测　采用酶联免疫吸附法检测两组患者治疗前后血清 IL-4、IL-12、IL-17、NF-κB 表达。具体操作步骤:分

别在标准孔和待测孔中加标准品、血清 100 μL,37 ℃孵育 1 h,洗涤液重复洗涤 3 次,加蛋白生物素 100 μL 37 ℃孵育 1 h,洗板机洗板共 3 次,加检测溶液 B 工作液 100 μL 37 ℃孵育 1 h,洗板机洗板共 3 次。每孔加四甲基联苯胺 100 μL 37 ℃避光显色 0.5 h。每孔加终止溶液 100 μL 终止反应。以各指标的吸光度值为检测结果,并根据标准孔浓度计算出 IL-4、IL-12、IL-17、NF-κB 实际表达浓度。

6.6 外周血 Act1、NF-κBp65、IκBα mRNA 检测 采用实时定量 PCR 检测两组治疗前后外周血 Act1、NF-κB p65、IκBα mRNA 表达。提取外周血 RNA,逆转录 cDNA,设计引物,Act1:上游引物:5′-TACGCATAGCCTGTCAT-3′,下游引物:5′-CAAGAGGACAGCGATCAT-3′,扩增产物长度为:181 bp;NF-κBp65:上游引物:5′-GCGGACTAGCAGCTCAATG-3′,下游引物:5′-GGCCAGCATTGTGAAAGCT-3′,扩增产物长度为:118 bp;IκBα:上游:5′-GAAGCAGCCGGTCGTGGA-3′,下游:5′-TTCTCGGTGCTTGGTCAT-3′,扩增产物长度为:235 bp;β-actin:上游引物:5′-GCGAATTCCTGCGTGAGATTAACG-3′,下游序列:5′-GAGCAAGGAACGGTGGAAGACTC-3′,扩增产物长度为:150 bp。并根据引物扩增基因。Act1、NF-κBp65、IκBα 基因 PCR 条件为 Act1 57 ℃、NF-κBp65 60 ℃、IκBα 60 ℃、退火 30 s,72 ℃延伸 50 s;72 ℃延伸 10 min;37~40 循环反应。实验结果分析采用指标与内参对照,以 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 表示 Act1、NF-κBp65、IκBα mRNA 表达量。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件分析,实验数据变量用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料疗效性指标分析采用检验,两组治疗前后比较采用配对样本 t 检验,研究组和治疗组治疗后比较采用独立样本 t 检验。$P<0.05$ 为有差异统计学意义。

结 果

1 脱落情况 本次研究所有患者均完成治疗,无脱落病例。

2 两组临床疗效比较(表 1) 临床疗效观察显示,研究组显效率明显高于对照组($P<0.05$)。两组有效率、总效率及无效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效	总有效
研究	30	0	18(60.00)*	10(33.33)	2(6.67)	28(93.33)
对照	30	0	10(33.33)	14(46.67)	6(20.00)	24(80.00)
χ^2		—	4.286	1.111	2.308	2.308
P		—	0.038	0.292	0.129	0.129

注:与对照组比较,* $P<0.05$

3 两组关节症状积分比较(表 2) 治疗前,两组关节疼痛、肿胀、压痛及晨僵症状比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,与本组治疗前比较,研究组关节疼痛、肿胀及晨僵明显降低($t=3.069$、3.535、5.963,$P<0.01$);对照组关节肿胀、晨僵明显降低($t=5.364$、3.984,$P<0.01$)。与对照组治疗后比较,研究组关节肿胀、晨僵降低($t=-2.190$、-2.358,$P<0.05$)。

4 两组生活质量功能评分比较(表 3) 治疗前,两组生活质量功能评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与本组治疗前比较,研究组治疗后生理功能、社会功能评分降低($t=2.184$、2.434,$P<0.05$)。对照组生理功能评分降低($t=2.325$,$P=0.027$)。两组治疗后在生活质量功能评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

5 两组 RF、CRP 及 ESR 水平比较(表 4) 治疗前,两组实验室风湿系列指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与本组治疗前比较,两组治疗后 RF、CRP、ESR 水平降低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

6 两组 NF-κB、IL-4、IL-12、IL-17 水平比较(表 5) 治疗前,两组 NF-κB、IL-4、IL-12、IL-17 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,与本组治疗前比较,研究组 NF-κB 降低($t=2.218$,$P=0.035$),对照组 IL-4 升高($t=-2.506$,$P=0.018$);两组治疗后 IL-12 表达降低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组治疗后比较,研究组 NF-κB 降低($t=-2.051$,$P=0.045$)。

表 2 两组关节症状积分比较 (分,$\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	关节疼痛	关节肿胀	关节压痛	关节晨僵
研究	30	治疗前	5.72±1.80	4.64±3.15	3.78±0.81	2.54±0.86
		治疗后	4.62±1.36*	2.79±0.98*△	3.46±0.73	1.30±0.68*△
对照	30	治疗前	5.50±1.87	4.77±1.10	3.81±1.44	2.70±0.77
		治疗后	4.84±1.26	3.29±0.81*	3.38±0.85	1.77±0.85*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$

中国中西医结合杂志

表 3　两组生活质量功能评分比较　(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	生理	心理	社会	健康	总分
研究	30	治疗前	22.92±6.75	14.11±5.90	22.79±6.07	24.59±8.66	84.11±20.50
		治疗后	19.84±4.27*	12.07±3.58	19.78±4.56*	22.33±7.46	77.58±14.05
对照	30	治疗前	23.17±5.58	15.10±4.72	21.43±5.98	24.48±6.39	81.05±20.61
		治疗后	19.73±5.42*	13.58±4.88	20.59±7.05	24.87±7.08	74.24±16.91

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$

表 4　两组风湿系列实验室指标比较　($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	RF(U/mL)	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)
研究	30	治疗前	101.61±57.74	20.30±9.12	39.17±19.75
		治疗后	83.84±39.41	15.88±8.82	33.14±17.16
对照	30	治疗前	107.41±68.20	18.48±7.46	40.83±18.59
		治疗后	82.54±32.11	18.66±5.52	33.11±17.32

7　两组 Act1、NF-κB p65、IκBα mRNA 表达比较(表 6)　治疗前,两组 Act1、NF-κB p65、IκBα mRNA 表达比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与本组治疗前比较,研究组治疗后 Act1、IκBα 及对照组 NF-κB mRNA 表达降低($t=2.497$、2.187、2.115,$P<0.05$,$P<0.01$)。两组治疗后各指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 6　两组 Act1、NF-κB p65、IκBα mRNA 表达比较　($2^{-\triangle\triangle Ct}$, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	Act1	NF-κB p65	IκBα
研究	30	治疗前	2.18±0.64	2.19±0.82	2.00±0.86
		治疗后	1.80±0.62*	1.92±1.06	1.60±0.92*
对照	30	治疗前	1.93±0.56	2.33±0.75	1.90±0.67
		治疗后	1.62±0.66	1.71±1.33*	1.77±0.52

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$

8　不良反应　两组治疗过程中发现,研究组在随访期出现 1 例白细胞计数降低,对照组出现 1 例肝功能异常,两组不良反应均在观察允许范围内,并经对症处理后恢复正常。未出现皮疹及其他肾功能、心电图异常等。

讨　论

RA 属于中医“痹证”范畴,致痹因子相当于炎症因子,“气血痹阻”是由于异常炎症反应出现的纤维化所致[10],从而出现关节肿痛、屈伸不利等,持续关节炎症和进行性关节损伤最终导致 RA 残疾并降低生活质量。目前 RA 治疗的主要方法是 DMARDs 药物,DMARDs 药物可减少 RA 滑膜炎和全身性炎症,但患者在治疗过程中多不耐受。其他治疗如生物制剂等因为价格昂贵,致使生物制剂治疗 RA 使用率较低。因此,需要进一步研究以满足患者需求的中西医结合治疗 RA 意义重大。消瘀接骨散具有治疗风湿病潜在的作用[11]。本研究亦显示,消瘀接骨散治疗 RA 显效率明显高于对照组,且总有效率也随之提高。说明消瘀接骨散能显著改善 RA。因为消瘀接骨散改善关节症状及功能的机理尚不清楚。本研究笔者通过观察治疗前后 RA 患者体内炎性细胞因子变化,从而更好探究消瘀接骨散改善 RA 关节症状的可能机制。

RA 疾病过程涉及生活质量的变化[12]。RA 患者通常无法完成日常任务。RA 的总体负面影响会导致患者生活质量逐渐降低[13]。消瘀接骨散可显著改善患者生活质量。本研究发现,消瘀接骨散能显著改善生活质量中的生理功能、社会功能维度。究其原因主要是跟消瘀接骨散改善患者关节症状有关。因为 RA 炎症反应可致关节功能障碍,从而最终影响患者生活质量[14]。RA 典型临床特征是关节疼痛,与疼痛刺激有关的自我知觉变化、功能能力下降以及劳动和社会能力不足,以上方面均会引起患者情绪和精神障碍,导致 RA 生活质量低下[15]。本研究显示,消瘀接骨散治疗后能显著降低 RA 关节疼痛、肿胀及晨僵症状。且消瘀接骨散在改善关节肿胀及晨僵方面优于对照组。RA 关节症状、生活质量与炎性细胞因子过度分泌有关。RA 患者滑膜细胞可被多种细胞因子如 TNF-α、IL-12、IL-17 等侵蚀,这些促炎因子是 RA 滑膜侵袭和关节破坏的主要原因[16,17]。IL-17 通常与 IL-12 协同

表 5　两组 NF-κB、IL-4、IL-12、IL-17 水平比较　($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	NF-κB(μg/L)	IL-4(ng/L)	IL-12(pg/mL)	IL-17(ng/L)
研究	30	治疗前	542.57±98.08	166.53±77.99	50.11±12.18	15.91±7.43
		治疗后	482.85±108.22*△	187.52±81.25	45.62±12.58	12.76±7.15
对照	30	治疗前	552.99±103.61	157.12±74.33	47.58±17.83	15.45±6.99
		治疗后	543.07±118.94	197.29±73.50*	45.74±11.98	10.46±5.57**

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$

中国中西医结合杂志

作用,研究显示 RA 滑膜中 IL-12 和 IL-17 显著升高[18]。NF-κB 参与了 IL-17 介导的 RA 滑膜中 IL-12 活化[19]。以上细胞因子参与炎症反应均可导致关节破坏而出现生活质量降低。本研究中笔者发现,消瘀接骨散能显著降低 NF-κB、IL-12、IL-17 水平,可有效抑制炎性指标表达及分泌。消瘀接骨散通过抑制转录因子 NF-κB 的激活,从而降低炎性细胞因子 IL-12、IL-17 表达,改善 RA 关节的体征和症状,从而提高患者生理功能和社会功能,使之更好的适应社会,提高生活质量。

NF-κB 可直接刺激粘附分子、细胞因子分泌,而 Act1 通过激活 NF-κB 可介导 RA 相关基因转录[20]。研究发现,抑制关节炎滑膜中高表达的 NF-κB p65 可改善关节炎症环境[21]。NF-κB 信号途径需要细胞质中 NF-κB 激酶抑制剂 IκBα 参与[22]。IκBα 激活是通过 NF-κB 途径引发滑膜炎,促进炎细胞因子如 IL-12、IL-17 等表达[23]。NF-κB/IκBα 的活化不仅会增强滑膜的炎症侵蚀和增生特性,而且还会介导关节病理变化,如持续的局部炎症、软骨细胞凋亡等[24]。因此,IκBα 被认为是 RA 中细胞因子诱导的 NF-κB 活化的关键途径[25]。笔者研究显示,消瘀接骨散能显著降低 Act1、IκBα mRNA 表达。说明消瘀接骨散可阻断 NF-κB 活化并降低 IκBα 表达,消瘀接骨散可能通过抑制 IκBα 和 p65 核移位而阻止 NF-κB 通路激活。这表明消瘀接骨散抑制作用可通过阻断 NF-κB 信号通路活化而抑制 RA 的炎症反应,改善患者关节晨僵症状,从而提高患者参与社会能力,改善生活质量。结合本研究综合结果,说明消瘀接骨散可能是通过抑制 NF-κB 信号通路途径,对 NF-κB/IκBα 和下游靶标产生显着抑制作用,从而改善 RA 关节疼痛、肿胀等,提高患者生活质量。

此外,有必要注意消瘀接骨散和 DMARD 药物组合的不良反应,包括患者的可耐受性和是否出现皮疹等[11]。本次研究过程中患者并未出现皮疹等全身性不良反应。总之,笔者研究结果表明,消瘀接骨散抑制可通过阻断 NF-κB 信号通路激活和 IL-17 分泌来显着抑制 RA 炎症,从而改善患者关节症状、生理功能,提高生活质量,这表明消瘀接骨散可能是 RA 治疗手段之一。

利益冲突:无。

参 考 文 献

[1] Katchamart W, Narongroeknawin P, Chanapai W, et al. Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis[J]. BMC Rheumatol, 2019, 3: 34.

[2] Deng H, Zheng M, Hu Z, et al. Effects of daphnetin on the autophagy signaling pathway of fibroblast-like synoviocytes in rats with collagen-induced arthritis (CIA) induced by TNF-α[J]. Cytokine, 2020, 127: 154952.

[3] Kim H, Baek S, Hong SM, et al. 1, 25-dihydroxy vitamin d3 and interleukin-6 blockade synergistically regulate rheumatoid arthritis by suppressing interleukin-17 production and osteoclastogenesis [J]. J Korean Med Sci, 2020, 35(6): e40.

[4] Bahadur M, Singh P, Satyawali V, et al. Role of DMARD Naïve period in the development of severe rheumatoid arthritis[J]. Indian J Orthop, 2020, 54 (4): 513-517.

[5] 端淑杰, 刘健, 张帆, 等. 基于关联规则挖掘中医内外合治类风湿关节炎对免疫炎症的影响[J]. 风湿病与关节炎, 2017, 6(2): 10-14, 21.

[6] 付玲, 周学平, 李国春, 等. 中西药联合治疗类风湿关节炎真实世界研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(11): 1319-1322.

[7] 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.

[8] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 50, 115.

[9] 姜林娣, 季建林, 王吉耀, 等. 类风湿性关节炎生命质量量表的编制[J]. 中国行为医学科学杂志, 1999, 8 (1): 9-12.

[10] 陈永, 余焙佳, 宣亚男, 等. 以类风湿关节炎为例解读肢体痹病的现代医学实质[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(4): 493-496.

[11] 万磊, 刘健, 黄传兵, 等. 消瘀接骨散对骨关节炎患者血瘀指标及 NF-κB/RelA 通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(6): 646-650.

[12] Nosratzehi T, Nosratzehi S, Nosratzehi M, et al. Oral health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis[J]. Open Access Rheumatol, 2019, 11: 309-313.

[13] Awada S, Ajrouche R, Shoker M, et al. Rheumatoid arthritis in the lebanese adults: impact on health-related quality of life[J]. J Epidemiol Glob Health, 2019, 9(4): 281-287.

[14] Stanciak J, Mackinova M, Samohyl M. The life quality of rheumatoid arthritis patients seeking spa radon therapy: a pilot study[J]. Iran J Public

中国中西医结合杂志

Health, 2019, 48(12): 2311-2312.

[15] Beşirli A, Alptekin JÖ, Kaymak D, et al. The relationship between anxiety, depression, suicidal ideation and quality of life in patients with rheumatoid arthritis[J]. Psychiatr Q, 2020, 91(1): 53-64.

[16] 邢洁, 姜萍, 姜月华, 等. 和痹方对类风湿关节炎大鼠 α7nAChR、STAT3 蛋白表达及 TNF-α、IL-6、IL-17 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(2): 730-733.

[17] Edwards LJ, Constantinescu CS. Platelet activating factor/platelet activating factor receptor pathway as a potential therapeutic target in autoimmune diseases[J]. Inflamm Allergy Drug Targets, 2009, 8(3): 182-190.

[18] Azizieh FY, Al Jarallah K, Shehab D, et al. Patterns of circulatory and peripheral blood mononuclear cytokines in rheumatoid arthritis[J]. Rheumatol Int, 2017, 37(10): 1727-1734.

[19] Jung MY, Son MH, Kim SH, et al. IL-32gamma induces the maturation of dendritic cells with Th1- and Th17-polarizing ability through enhanced IL-12 and IL-6 production[J]. J Immunol, 2011, 186(12): 6848-6459.

[20] Wang Y, Xu N, Zhao S, et al. miR-410-3p suppresses cytokine release from fibroblast-like synoviocytes by regulating NF-κB signaling in rheumatoid arthritis[J]. Inflammation, 2019, 42(1): 331-341.

[21] Li Y, Wang LM, Xu JZ, et al. Gastrodia elata attenuates inflammatory response by inhibiting the NF-κB pathway in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 85: 177-181.

[22] Aupperle K, Bennett B, Han Z, et al. NF-kappa B regulation by I kappa B kinase-2 in rheumatoid arthritis synoviocytes[J]. J Immunol, 2001, 166(4): 2705-2711.

[23] Chen L, Wei XQ, Evans B, et al. IL-23 promotes osteoclast formation by up-regulation of receptor activator of NF-kappaB (RANK) expression in myeloid precursor cells[J]. Eur J Immunol, 2008, 38(10): 2845-2854.

[24] Yang RC, Chang CC, Sheen JM, et al. Davallia bilabiata inhibits TNF-α-induced adhesion molecules and chemokines by suppressing IKK/NF-kappa B pathway in vascular endothelial cells[J]. Am J Chin Med, 2014, 42(6): 1411-1429.

[25] Ji CL, Jiang H, Tao MQ, et al. Selective regulation of IKKβ/NF-κB pathway involved in proliferation inhibition of HFLS-RA cells induced by 1, 7-dihydroxyl-3, 4-dimethoxylxanthone[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2017, 33(10): 486-495.

(收稿: 2020-02-28　在线: 2020-08-06)

责任编辑: 汤　静

中国中西医结合杂志社微信公共账号已开通

中国中西医结合杂志社已经开通微信公共账号,可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号"中国中西医结合杂志社"加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》、*Chinese Journal of Integrative Medicine* 的热点文章信息,同时可查看两本期刊的全文信息,欢迎广大读者订阅。

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