

# 化癥通痹方联合甲氨蝶呤治疗难治性 类风湿关节炎临床观察

陈秀敏<sup>1,2</sup> 黄闰月<sup>1,2</sup> 晏菁遥<sup>1</sup> 刘志红<sup>1</sup> 储永良<sup>1</sup> 黄清春<sup>1</sup>

**摘要 目的** 评价化癥通痹方联合甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)治疗难治性类风湿关节炎(refractory rheumatoid arthritis, RRA)的疗效和安全性。**方法** 167 例 RRA 患者,按治疗方法不同分为治疗组(73 例,采用化癥通痹方联合 MTX 治疗)和对照组[94 例,采用来氟米特(leflunomide, LEF)联合 MTX 治疗]。比较两组治疗前、治疗 12、24 周临床症状、体征、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、疾病活动指数(disease activity score 28, DAS28)、安全性指标等变化,评估疗效和安全性。**结果** 治疗 12、24 周,治疗组总有效率分别为 82.2% (60/73), 78.1% (57/73);对照组总有效率分别为 79.8% (75/94), 75.5% (71/94);两组比较,差异均无统计学意义( $\chi^2=0.15$ ,  $P>0.05$ );与治疗 12 周比较,对照组治疗 24 周总有效率差异有统计学意义( $\chi^2=0.49$ ,  $P<0.05$ )。两组治疗 12、24 周症状、体征, RF, CRP, ESR 及 DAS28 均较治疗前有明显改善( $P<0.01$ ),与对照组比较,治疗 12 周治疗组改善程度差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗 24 周,在晨僵时间、关节压痛数、关节肿胀数、患者总体评分、RF、CRP、DAS28 方面差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗组不良反应少于对照组( $P<0.01$ )。**结论** 化癥通痹方联合 MTX 治疗 RRA 疗效与 LEF(10 mg/天)联合 MTX 疗效相当,但中西药结合治疗较单纯西药治疗 RRA 疗效更稳定、不良反应更少。

**关键词** 化癥通痹方;甲氨蝶呤;来氟米特;难治性;类风湿关节炎

Treatment of Refractory Rheumatoid Arthritis by Huayu Tongbi Recipe Combined Methotrexate  
CHEN Xiu-min<sup>1,2</sup>, HUANG Run-yue<sup>1,2</sup>, YAN Jing-yao<sup>1</sup>, LIU Zhi-hong<sup>1</sup>, CHU Yong-liang<sup>1</sup>, and HUANG Qing-chun<sup>1</sup> 1 Department of Rheumatology, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou (510120); 2 Postdoctoral Mobile Station, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510405)

**ABSTRACT Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of Huayu Tongbi Recipe (HTR) combined methotrexate (MTX) in treating refractory rheumatoid arthritis (RRA). **Methods** Totally 167 RRA patients were assigned to the treatment group (73 cases) and the control group (94 cases) according to different therapeutic methods. Patients in the treatment group were treated with HTR combined MTX, while those in the control group were treated with leflunomide (LEF) combined MTX. Clinical signs and symptoms, RF, CRP, ESR, disease activity score 28 (DAS28), and safety indicators were compared between the two groups before treatment, at week 12 and 24 after treatment. The efficacy and safety indices were also evaluated. **Results** At week 12 after treatment the total effective rate was 82.2% (60/73 cases) in the treatment group and 79.8% (75/94 cases) in the control group, showing no statistical difference between the two groups ( $\chi^2=0.15$ ,  $P>0.05$ ). At week 24 after treatment the total effective rate was 78.1% (57/73 cases) in the treatment group and 75.5% (71/94 cases) in the control group, showing no statistical difference between the two groups ( $\chi^2=0.15$ ,  $P>0.05$ ). There was statistical difference in the total effective rate between week 24 and week 12 in the control group ( $\chi^2=0.49$ ,  $P<0.05$ ). Clinical signs and symptoms,

基金项目:国家科技支撑计划子课题(No. 2013BAI02B06);中国博士后科学基金项目(No. 2014M562163);2014 年度广东省中医院中医药科学技术研究专项(No. YN2014PJR202)

作者单位:1.广东省中医院风湿科(广州 510120);2.广州中医药大学博士后科研流动站(广州 510405)

通讯作者:黄清春, Tel:13922230939, E-mail: qch1963@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.11.1326

RF, CRP, ESR, and DAS28 were significantly improved in the two groups after 12- and 24-week treatment ( $P < 0.01$ ). There was no statistical difference in the improvement at week 12 after treatment between the two groups ( $P > 0.05$ ). There was statistical difference in time of morning stiffness, tender joint numbers, swollen joint numbers, patient global assessment, RF, CRP, and DAS28 at week 24 after treatment between the two groups ( $P < 0.05$ ). Besides, adverse reactions occurred less in the treatment group than in the control group ( $P < 0.01$ ). Conclusion The efficacy of HTR combined MTX was equivalent to that of LEF (10 mg per day) combined MTX, but with more stable therapeutic effects and less adverse reactions.

**KEYWORDS** Huayu Tongbi Recipe; methotrexate; leflunomide; refractory; rheumatoid arthritis

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性系统性自身免疫性疾病,其主要病理特点是大量炎症细胞浸润和滑膜组织肿瘤样增生,最终导致关节的破坏和畸形<sup>[1]</sup>。由于 RA 发病机制的复杂性和疾病表现的异质性,大约有 30% ~ 40% 的患者对单个应用或两种联用的传统改善病情药物 (disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) 连续治疗 6 个月仍不应答,通常称之为难治性 RA (refractory rheumatoid arthritis, RRA)<sup>[2]</sup>。

RA 属中医学“痹病”范畴,病性复杂多变,病程缠绵难愈,而血瘀证是 RA 的基本病理状态,贯穿各个证型和疾病的始末<sup>[3]</sup>。2014 年本课题组在国际上发表了首篇临床大样本随机对照的纯中医药治疗 RA 的研究报告<sup>[4]</sup>,并于 2014 年的世界中医药学会联合会中医药免疫专业委员会年会上首次提出“中药复方 DMARDs”的学术理念<sup>[5]</sup>,基于 RA“血瘀”病机、结合 20 多年“活血化瘀法”治疗 RA 的临床与药理学证据<sup>[6,7]</sup>,糅合国医大师朱良春“祛瘀瘀”治痹理念和中医治痹经典方,创制“化瘀通痹方”,该方剂量配伍得到现代药理学研究和合作单位澳门科技大学中药质量研究国家重点实验室的科学论证<sup>[8,9]</sup>。故将该方作为中药复方 DMARDs 的代表性药物,联合甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 形成中西医结合优化方案,临床治疗 RRA 1 年多,现报告如下。

## 资料与方法

**1 RA 诊断标准** (1) 参照美国风湿病学会 (ACR) 1987 年诊断标准<sup>[10]</sup>和 (或) 2009 年 ACR 和欧洲抗风湿联盟 (EULAR) 联合颁布的 RA 诊断标准<sup>[11]</sup>。(2) 参照 EULAR 制定的改良疾病活动度标准 (3 变量, DAS28)<sup>[12]</sup>: 根据 28 处关节疾病活动度积分 (disease activity score, DAS-28) 判断疾病活动度 ( $DAS28 \leq 2.6$  表示疾病缓解;  $2.6 < DAS28 \leq 3.2$  表示疾病低活动度;  $3.2 < DAS28 \leq 5.1$  表示疾病中活动度;  $DAS28 > 5.1$  表示疾病高活动度)。(3) 中医

辨证参照 2009 年《中西医结合风湿免疫病学》<sup>[13]</sup>中关于 RA 的辨证分型。

**2 纳入标准** (1) 符合 RA 诊断标准,经 MTX (15 mg 每周 1 次) 连续治疗 6 个月疾病仍处于疾病中重活动度; (2) 中医辨证属风湿痹阻证、寒湿阻络证、痰瘀痹阻证、气虚血瘀证; (3) 年龄 18 ~ 65 岁,病程 2 个月 ~ 20 年; (4) 近 1 个月内未接受除 MTX 外的其他 DMARDs 药物或生物制剂或系统性使用激素治疗; (5) 患者均知情同意。

**3 排除标准** (1) 合并有其他风湿性疾病者,或合并有心、脑血管,消化道,肝、肾,造血系统严重疾病及精神病者; (2) 或伴有高热、严重结核病、急性化脓性、传染性病变、皮肤破损者; (3) 病情属终末期,关节已严重畸形、难以判定疗效者。

**4 一般资料** 167 例均为广东省中医院 2013 年 12 月—2014 年 12 月符合纳入标准的 RRA 患者,按不同的治疗方法分为治疗组 (采用化瘀通痹方联合 MTX 治疗) 73 例,其中男性 24 例,女性 49 例; 平均年龄 ( $42.53 \pm 12.71$ ) 岁; 平均病程 ( $73.55 \pm 54.18$ ) 个月; 平均 DAS28 ( $5.9 \pm 0.9$ ) 分; 对照组 [采用来氟米特 (leflunomide, LEF) 联合 MTX 治疗] 94 例,其中男性 32 例,女性 62 例; 平均年龄 ( $39.97 \pm 13.22$ ) 岁; 平均病程 ( $80.54 \pm 59.26$ ) 个月; 平均 DAS28 ( $6.0 \pm 0.8$ ) 分。两组性别、年龄、病程、DAS28 评分比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本研究获广东省中医院伦理委员会通过。

**5 治疗方法** 两组均口服 MTX 片 (每片 2.5 mg, 上海医药集团有限公司信谊制药总厂, 生产批号: 036141009), 每次 10 mg, 每周 1 次。12 周为 1 个疗程, 共治疗 2 个疗程。治疗组加服化瘀通痹方 (由丹参 20 g 穿山龙 30 g 黄芪 20 g 制附片 10 g 白芍 20 g 延胡索 15 g 甘草 6 g 组成), 每天 1 剂, 由广东省中医院制剂室制备, 水煎 300 mL, 分早、晚两次饭后温服, 连续服用 24 周。对照组加服 LEF (每片 10 mg, 大连美罗大药厂, 生产批号:

150103),每次 10 mg,每天 1 次。12 周为 1 个疗程,共治疗 2 个疗程。观察期间根据病情予消炎止痛药或激素,但激素量不超过相当于泼尼松 10 mg/天。

6 观察指标及检测方法

6.1 临床症状、体征改善情况 包括:(1)关节晨僵时间;(2)压痛关节数(tender joint count,TJC)和肿胀关节数(swollen joint count,SJC),包括双手掌指关节、近端指间关节、肩、肘、腕、膝关节,共 28 个关节;(3)患者疼痛 VAS 评分<sup>[14]</sup>,0 分为无疼痛,10 分为最剧烈疼痛;(4)患者及医生对疾病总体状况 VAS 评分,0 分为很好,10 分为很差。

6.2 实验室指标检测 包括血沉(ESR)、C 反应蛋白(CPR)、类风湿因子(RF)。

6.3 DAS28 的计算 将上述观察到的触痛关节数(T28)和肿胀关节数(SW28),根据以下公式结合 ESR 数值计算出 DAS28。 $DAS28 = [0.56 \times \text{压痛关节数} + 0.28 \times \text{肿胀关节数} + 0.70 \times \ln(ESR)] \times 1.08 + 0.16$ 。

6.4 不良反应 观察患者服药后的不良反应及治疗前后各组患者血、尿常规及肝、肾功能及心电图。

7 疗效评估 参照 ACR2002 年标准<sup>[15]</sup>。完全缓解:炎性关节痛消失;无晨僵;无疲劳;关节检查中未发现滑膜炎;影像学资料不提示骨关节进行性破坏;ESR 及 CRP 正常。好转:分 ACR20、ACR50、ACR70。ACR20 定义为:患者关节肿胀及触痛关节的个数有 20%的改善以及下列 5 项参数中至少 3 项有 20%的改善,包括:患者自我评价、患者日常生活能力、医生评价、患者关节功能自我评价、ESR 或 CRP。ACR50 或 ACR70:患者关节肿胀及触痛关节的个数有 50%或 70%的改善以及上列 5 项参数中至少 3 项有 50%或 70%的改善。无效:经治疗未达到 ACR20 标准。

8 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件分析数据,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,计量资料间比较采用 t 检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1 两组临床疗效比较 治疗 12 周治疗组总有效率 82.2%(60/73),完全缓解 2 例,达到 ACR70 标准 2 例,达到 ACR50 标准 26 例,达到 ACR20 标准 30 例,无效 13 例。对照组总有效率 79.8%(75/94),完全缓解 3 例,达到 ACR70 标准 5 例,达到 ACR50 标准 32 例,达到 ACR20 标准 35 例,无效 19 例。两组比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.15, P > 0.05$ )。治疗 24 周,治疗组总有效率 78.1%(57/73),与本组治疗 12 周比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.39, P > 0.05$ );对照组总有效率 75.5%(71/94),与本组治疗 12 周比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 0.49, P < 0.05$ )。治疗 24 周,治疗组与对照组比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.15, P > 0.05$ )。

2 两组治疗前后临床症状及体征变化比较 (表 1) 与治疗前比较,两组治疗 12、24 周临床症状和体征较治疗前均有明显好转( $P < 0.01$ );与治疗 12 周比较,对照组治疗 24 周晨僵时间、关节压痛数、关节肿胀数、患者总体评分明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与对照组比较,治疗 24 周治疗组在晨僵时间、关节压痛数、关节肿胀数、患者总体评分明显降低,差异亦有统计学意义( $P < 0.05$ )。

3 两组治疗前后 ESR、CRP 及 RF 水平比较 (表 2) 两组治疗 12、24 周 ESR、CRP、RF 均较治疗前明显下降( $P < 0.01$ );治疗 12 周两组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 24 周,治疗组在降低 CRP、RF 方面较对照组更明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );对照组治疗 24 周 CRP、RF 较本组治疗 12 周时升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

4 两组治疗前后 DAS28 比较(表 3) 治疗 12、24 周两组 DAS28 较治疗前均明显好转( $P < 0.01$ );与治疗组同期比较,对照组治疗 12 周差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 24 周差异有统计学意义( $P < 0.05$ );

表 1 两组治疗前后临床症状及体征变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 观察指标         | 治疗组(73 例)    |               |               | 对照组(94 例)   |               |                |
|--------------|--------------|---------------|---------------|-------------|---------------|----------------|
|              | 治疗前          | 治疗 12 周       | 治疗 24 周       | 治疗前         | 治疗 12 周       | 治疗 24 周        |
| 晨僵时间(min)    | 108.7 ± 59.8 | 24.5 ± 17.9 * | 19.1 ± 9.1 *▲ | 99.2 ± 61.5 | 21.4 ± 18.4 * | 31.4 ± 24.4 *△ |
| 关节压痛数(个)     | 10.2 ± 4.1   | 1.1 ± 0.7 *   | 0.8 ± 0.7 *▲  | 10.8 ± 4.0  | 0.9 ± 0.4 *   | 1.7 ± 0.7 *△   |
| 关节肿胀数(个)     | 9.0 ± 3.6    | 1.2 ± 0.4 *   | 0.8 ± 0.4 *▲  | 9.8 ± 3.6   | 0.9 ± 0.5 *   | 1.5 ± 0.6 *△   |
| 疼痛 VAS 评分(分) | 5.1 ± 2.0    | 1.7 ± 0.5 *   | 1.6 ± 0.9 *   | 5.4 ± 2.0   | 1.8 ± 0.7 *   | 1.5 ± 1.4 *    |
| 患者总体评分(分)    | 4.5 ± 1.8    | 1.3 ± 0.9 *   | 1.5 ± 0.5 *▲  | 5.0 ± 1.9   | 1.4 ± 0.6 *   | 2.8 ± 1.1 *△   |
| 医师总体评分(分)    | 4.0 ± 1.6    | 1.3 ± 0.2 *   | 1.4 ± 0.4 *   | 4.3 ± 1.6   | 1.3 ± 0.6 *   | 1.7 ± 1.1 *    |

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.01$ ;与本组治疗 12 周比较,△ $P < 0.05$ ;与对照组同期比较,▲ $P < 0.05$ ,▲▲ $P < 0.01$ ;下表同

表 2 两组治疗前后 ESR、CRP 及 RF 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | 时间      | ESR(mm/h)  | CRP(mg/L)    | RF(U/mL)     |
|----|----|---------|------------|--------------|--------------|
| 治疗 | 73 | 治疗前     | 57.9±23.3  | 40.5±16.3    | 69.4±27.9    |
|    |    | 治疗 12 周 | 18.2±7.3 * | 9.6±3.6 *    | 15.4±7.3 *   |
|    |    | 治疗 24 周 | 17.0±6.0 * | 10.1±4.2 *   | 16.9±8.8 *   |
| 对照 | 94 | 治疗前     | 51.7±19.0  | 36.2±13.3    | 62.0±22.7    |
|    |    | 治疗 12 周 | 19.8±7.6 * | 10.9±5.1 *   | 17.6±6.6 *   |
|    |    | 治疗 24 周 | 20.3±8.2 * | 12.3±5.0 *△▲ | 22.5±9.0 *△▲ |

表 3 两组治疗前后 DAS28 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | DAS28   |           |             |
|----|----|---------|-----------|-------------|
|    |    | 治疗前     | 治疗 12 周   | 治疗 24 周     |
| 治疗 | 73 | 5.9±0.9 | 3.0±0.4 * | 3.2±0.9 *   |
| 对照 | 94 | 6.0±0.8 | 3.2±1.5 * | 3.5±0.5 *△▲ |

其中对照组治疗 24 周 DAS28 较本组治疗 12 周升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

5 不良反应 治疗组有 12 例发生胃肠道不适,2 例发生轻度肝功能异常,不良反应发生率为 19.2% (14/73),但均不影响临床治疗,未处理;对照组有 23 例发生胃肠道不适,19 例发生肝功能异常(其中有 4 例需停药并予护肝治疗,肝功能恢复正常后继续原方治疗),白细胞下降 8 例,不良反应发生率为 53.2% (50/94)。两组不良反应比较,差异有统计学意义( $\chi^2=20.11, P < 0.01$ )。

## 讨 论

根据目前的国际指南<sup>[16]</sup>,非甾体抗炎药物(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)与传统或合成类 DMARDs 是治疗 RA 的基本药物。其中,DMARDs 更是一线药物,被称为“垫脚石药物”。在传统 DMARDs 中,MTX 被称为金标准药而被广泛的应用于临床治疗组合方案和随机对照试验(RCT)研究<sup>[17]</sup>。而 LEF 可以替代 MTX,且与 MTX 作用相当,用于 MTX 不耐受的患者<sup>[18]</sup>。因此,在临床研究中,将中药复方疗效与 LEF 对比,可以获得较代表性的数据。

根据 2012 年 ACR 与 2013 年 EULAR 的 RA 治疗指南,在 MTX 基础上联用另外两种传统 DMARDs 的三联疗法,对 RRA 可以取得一定的疗效<sup>[19]</sup>。不过,随着时间的延长,治疗起始积极有效的 DMARDs 也会出现药物疗效下降且伴随有严重不良反应的现象,使患者难以耐受<sup>[20]</sup>。如果三联疗法治疗 6 个月病情仍无改善,则建议在应用传统 DMARDs 的基础上联合一种生物制剂治疗<sup>[21]</sup>。虽然联用生物制剂后短期疗效尚可,但也存在着患者耐受性差、疗效稳定性不

佳、不良反应及费用昂贵等问题<sup>[16,19,22]</sup>。因此,针对 RRA 的治疗,如何解决这些问题,中医药能否发挥自身优势来解决这一困惑,值得进一步探讨。

RA 属中医学“痹病(证)”范畴。关于 RA 病机,虽众说纷纭,但有一个基本的共识:本虚不足,感受外邪,导致四肢关节经络痹阻,气血运行不利,日久成痹。现代中医学尤其强调 RA 的“血瘀”病机。如方樑<sup>[23]</sup>采用纵向临床流行病学调查的方式进行前瞻性研究 RA 83 例,提出“血瘀”是贯穿 RA 发生发展演变始终的病机证素,且与实验室各检查指标之间存在相关性。RA 的血瘀病机也获得了现代医学证据的支持,如常被作为血瘀病理标志的花生四烯酸系统,在 RA 病理机制中的作用日益引起重视,并被视为潜在的治疗靶点<sup>[24]</sup>。另外,经过现代分子生物学研究也证实,丹参等活血化瘀中药可作为中药免疫调节剂用于 RA 治疗<sup>[25]</sup>。

化瘀通痹方正是基于对 RA 病机的正确认识和 20 多年的科学研究而提出来的。该方由丹参、穿山龙、制附子、延胡索、黄芪、白芍和甘草组成。全方重用丹参、穿山龙为君,以活血通络、祛风除湿;以制附子和延胡索为臣,以制附子之温热驱逐风寒湿邪,减痹痛之苦,又以延胡索助君药活血散瘀,同时协助制附子行止痛之效;以黄芪、白芍为佐药,前者助君药以扶正、补气以化血瘀,后者既可减附子之毒,亦可去黄芪之温燥;甘草为使药,协调全方,共奏化瘀通痹、扶正祛邪之效。该方关键药物的配伍剂量,如白芍、制附子等,还经过澳门科技大学中药质量国家重点实验室刘良教授团队的科学论证<sup>[8,9]</sup>。

本研究显示,基于 RA“血瘀”病机的化瘀通痹方,作为中药复方 DMARDs 联合 RA 治疗金标准 DMARDs MTX 治疗 RRA 在改善临床症状、体征、降低 ESR、CRP、RF、DAS28 等方面均相当于 MTX 联合 LEF(10 mg/d)。而且,在治疗 24 周时,在总体疗效、晨僵时间、关节压痛数、关节肿胀数、患者整体评分、RF、CRP、DAS28 等方面,与治疗 12 周时比较,MTX 联合 LEF 组差异明显,表明患者病情有所复发,但是化瘀通痹方联合 MTX 组无明显差异,说明疗效相对稳定。同时,化瘀通痹方联合 MTX 组不良反应更小,患者依从性良好,提示中药复方 DMARDs 化瘀通痹方联合 MTX 是治疗 RRA 中西医结合的有效方案。

## 参 考 文 献

- [1] Lee YR, Jin GH, Lee SM, et al. Inhibition of TNF- $\alpha$ -

- mediated inflammatory responses by a benzo-dioxolyl acetyl amino-linked benzothiazole analog in human fibroblast-like synoviocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 408(4): 625–629.
- [2] Halilova KI, Brown EE, Morgan SL, et al. Markers of treatment response to methotrexate in rheumatoid arthritis: where do we stand [J]. *Int J Rheumatol*, 2012: 978396.
  - [3] 黄青春, 储永良, 何晓红, 等. 复方丹参对类风湿关节炎滑膜环氧酶下游通路的调节作用[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(10): 1416–1419.
  - [4] He YT, Ou AH, Yang XB, et al. Traditional Chinese medicine versus Western medicine as used in China in the management of rheumatoid arthritis: a randomized, single-blind, 24-week study [J]. *Rheumatol Int*, 2014, 34(12): 1647–1655.
  - [5] 黄青春, 黄闰月, 陈秀敏, 等. 基于类风湿关节炎“血瘀”病机的化瘀通痹方优化治疗方案的思考[C]: 世界中医药学会联合会中医药免疫专业委员会大会报告, 广州. 2014, 10.
  - [6] 接力刚, 黄青春, 沈鹰, 等. 复方丹参注射液治疗活动期类风湿关节炎的临床观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2010, 37(10): 1945–1948;.
  - [7] 黄青春, 接力刚. 浅谈复方丹参注射液治疗类风湿性关节炎的机理[J]. *中医杂志*, 2006, 47(6): 476–477.
  - [8] Xie Y, Jiang ZH, Zhou H, et al. The pharmacokinetic study of sinomenine, paeoniflorin and paeonol in rats after oral administration of a herbal product Qingfu Guanjesu Capsule by HPLC [J]. *Biomed Chromatogr*, 2014, 28(9): 1294–1302.
  - [9] Fan YF, Xie Y, Liu L, et al. Paeoniflorin reduced acute toxicity of aconitine in rats is associated with the pharmacokinetic alteration of aconitine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(2): 701–708.
  - [10] 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.
  - [11] Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(9): 2569–2581.
  - [12] Den Broeder AA, Creemers MC, van Gestel AM, et al. Dose titration using the Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF-alpha [J]. *Rheumatology*, 2002, 41(6): 638–642.
  - [13] 刘维主编. 中西医结合风湿免疫病学[M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2009: 192–194.
  - [14] 邱洪兵, 范玉华, 范科. 普瑞巴林治疗神经病理性疼痛的疗效与安全性分析[J]. *新医学*, 2014, 45(4): 258–261.
  - [15] 王建明, 陶庆文, 张英泽, 等. 补肾祛寒治尪汤联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎肾虚寒盛证的疗效与安全性评价[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(5): 614–618.
  - [16] Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(3): 516–528.
  - [17] Pincus T, Gibson KA, Castrejón I. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis [J]. *Bull Hosp Jt Dis*, 2013, 71 (Suppl 1): S9–19.
  - [18] Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(6): 1004–1009.
  - [19] Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(3): 529–535.
  - [20] Schiff M, Bessette L. Evaluation of abatacept in biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2010, 29(6): 583–591.
  - [21] Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(3): 492–509.
  - [22] 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.
  - [23] 方樑. 基于病机证素探讨类风湿关节炎中医病机演变规律研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
  - [24] Korotkova M, Jakobsson PJ. Persisting eicosanoid pathways in rheumatic diseases [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10(4): 229–241.
  - [25] Liu QS, Zhu XC, Li JA, et al. Effects of Danshen Injection on the proliferation of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes cultured with human serum [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2013, 33(5): 674–678.

(收稿: 2015-04-10 修回: 2015-07-21)