

温针灸联合中药对类风湿关节炎患者血清 miR-335-5p 和 miR-141 表达的影响

林广清¹, 邓玲琳¹, 彭叶²

(1. 广东省第二中医院, 广州 510095; 2. 广州中医药大学, 广州 510405)

【摘要】 目的 观察温针灸联合桂枝芍药知母汤对类风湿关节炎患者血清微小 RNA-335-5p(miR-335-5p)和微小 RNA-141(miR-141)表达的影响。方法 选取 156 例类风湿关节炎患者作为研究对象, 随机分为对照组和研究组, 每组 78 例。两组均进行常规治疗, 对照组口服桂枝芍药知母汤治疗, 研究组在对照组口服中药基础上联合温针灸治疗。观察两组治疗前后血清免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-37(IL-37)和白介素-6(IL-6)水平以及 miR-335-5p 和 miR-141 表达的变化。观察两组治疗前后关节压痛个数、关节肿胀个数、僵硬时间、握力水平和中医证候积分的变化。比较两组临床疗效与不良反应发生率。结果 与治疗前比较, 两组治疗后血清 IgA、IgG 和 IgM 水平均降低; 研究组治疗后均低于对照组 ($P < 0.05$)。与治疗前比较, 治疗后两组血清 TNF- α 、IL-37 和 IL-6 水平均降低; 研究组治疗后均低于对照组 ($P < 0.05$)。与治疗前比较, 治疗后两组 miR-335-5p 表达升高 ($P < 0.05$), miR-141 表达降低 ($P < 0.05$); 研究组治疗后 miR-335-5p 表达高于对照组 ($P < 0.05$), miR-141 表达低于对照组 ($P < 0.05$)。与治疗前比较, 两组治疗后关节压痛个数与关节肿胀个数均减少 ($P < 0.05$), 晨僵时间均缩短 ($P < 0.05$), 握力水平均提高 ($P < 0.05$), 中医证候积分均降低 ($P < 0.05$); 研究组治疗后上述指标均优于对照组 ($P < 0.05$)。研究组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 在常规治疗基础上, 温针灸联合桂枝芍药知母汤治疗类风湿关节炎可减少关节压痛个数与关节肿胀个数, 降低患者血清炎症因子水平, 提高患者握力, 可能与调控 miR-335-5p 和 miR-141 表达有关。

【关键词】 温针疗法; 针药并用; 关节炎, 类风湿; 僵硬; 肿胀; 握力

【中图分类号】 R246.2 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2022.12.1205

Effects of Needle Warming Therapy and Chinese Medication on the Expression of Serum miR-335-5p and miR-141 in Rheumatoid Arthritis Patients LIN Guangqing¹, DENG Linglin¹, PENG Ye². 1. Guangdong Second Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangzhou 510095, China; 2. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

[Abstract] **Objective** To observe the effects of needle warming therapy plus *Gui Zhi Shao Yao Zhi Mu* decoction on the expression of serum microRNA-335-5p (miR-335-5p) and microRNA-141 (miR-141) in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Method** A total of 156 RA patients were recruited as subjects and randomly divided into a control group and a research group, with 78 cases in each group. Conventional treatment was given to both groups. Besides, the control group received oral *Gui Zhi Shao Yao Zhi Mu* decoction, and the research group received the same oral Chinese medication combined with needle warming therapy. Before and after the treatment, the expression levels of serum immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin M (IgM), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-37 (IL-37), interleukin-6 (IL-6), miR-335-5p, and miR-141 were observed. The numbers of joint tenderness

基金项目: 广东省中医药局科研项目 (20191024)

作者简介: 林广清 (1980—), 男, 主治医师, Email: jdesdq@163.com

and swelling, time of stiffness, level of hand strength, and symptom score of traditional Chinese medicine (TCM) were observed before and after the treatment. Clinical efficacy and adverse reaction rate were also compared between the two groups. **Result** The serum IgA, IgG, and IgM levels declined after the intervention in both groups and were lower in the research group than in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum TNF- α , IL-37, and IL-6 dropped after the treatment in both groups and were lower in the research group than in the control group ($P < 0.05$). The expression level of miR-335-5p increased ($P < 0.05$), and the level of miR-141 decreased ($P < 0.05$) in the two groups after the intervention; after the treatment, the level of miR-335-5p in the research group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), and its level of miR-141 was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The numbers of joint tenderness and swelling dropped after the treatment in the two groups ($P < 0.05$), along with shortened stiffness time ($P < 0.05$), elevated hand strength ($P < 0.05$), and declined TCM symptom score ($P < 0.05$); the research group was superior to the control group in comparing the measures mentioned above ($P < 0.05$). The research group obtained a higher total effective rate than the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in comparing the adverse reaction rate between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Based on the conventional intervention, needle warming therapy plus *Gui Zhi Shao Yao Zhi Mu* decoction can reduce the numbers of joint tenderness and swelling, down-regulate the levels of serum inflammatory factors, and enhance hand strength in treating RA; the mechanism may be associated with modulating the expression of miR-335-5p and miR-141.

[Key words] Needle warming therapy; Acupuncture medication combined; Arthritis, Rheumatoid; Stiffness; Swelling; Hand strength

类风湿关节炎为自身免疫结蹄组织病, 在生活中较为常见, 晨僵、小关节肿胀与疼痛是主要表现, 治疗不及时易导致关节畸形与残废, 使患者的正常生活受到影响^[1]。类风湿关节炎发生时易伴随慢性疼痛与关节骨质受损, 且易反复发作, 给患者带来较大压力^[2]。随着类风湿关节炎的发病数升高, 寻找有效的治疗方法十分重要。温针灸为针刺与艾灸的结合, 能行气活血、温通经脉, 可用于治疗关节痹痛与肌肤不仁^[3]。桂枝芍药知母汤可治疗痹病, 有解毒止痛、活血通络与利湿散寒的功效^[4]。目前临床上关于温针灸联合桂枝芍药知母汤治疗类风湿关节炎的报道较少, 故本研究对此展开临床观察。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取 2019 年 3 月至 2020 年 3 月广东省第二中医院收治的 156 例类风湿关节炎患者作为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组和研究组, 每组 78 例。对照组中男 46 例, 女 32 例; 年龄 43~80 岁, 平均(58±19)岁; 病程 1~13 年, 平均(12.62±2.64)年。研究组中男 40 例, 女 38 例; 年龄 44~81 岁, 平均(59±19)岁; 病程 1~14 年, 平均(13.02±3.05)年。两组患者一般

资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经广东省第二中医院伦理委员会批准[批准号(2019)伦审第(40)号]。

1.2 纳入标准

①符合《类风湿关节炎中西医结合医疗质量控制指标专家共识(2021年版)》^[5]中类风湿关节炎的诊断标准; ②休息时存在关节疼痛; ③关节晨僵超过 1 h; ④关节压痛数超过 8 个; ⑤患者年龄 > 40 岁; ⑥病程不限; ⑦患者家属均同意参加并签署知情同意书。

1.3 排除标准

①关节严重畸形者; ②关节功能丧失者; ③有关节外伤史者; ④合并有心血管疾病者; ⑤有精神障碍者。

2 治疗方法

两组患者均采用常规治疗。口服甲氨蝶呤(湖州展望药业有限公司, 国药准字 H20003089, 规格 2.5 mg/片) 10 mg, 每周 1 次, 共服用 8 周。

2.1 对照组

予口服桂枝芍药知母汤治疗。组方为甘草 10 g, 白芍药 10~30 g, 生姜 15 g, 白术 15 g, 知母 10~15 g, 当归 15 g, 防风 15 g, 麻黄 10 g, 附子 15~60 g。每日 1 剂, 水煎服 2 次, 分早、中、晚 3 次服用, 共服用 8 周。

2.2 研究组

在口服桂枝芍药知母汤基础上联合温针灸治疗。足三里为主穴, 上肢配穴为外关、阳池、八邪、曲池和阳溪, 下肢配穴为丘墟、解溪、八风、内膝眼和昆仑。穴位皮肤常规消毒, 用 0.30 mm×40 mm 毫针刺入穴位。取 10 个穴位(主穴、上肢 4 个穴位和下肢 4 个穴位), 将长 2 cm 艾段插入针柄并点燃, 保持艾段与皮肤相距约 3 cm, 每个穴位灸 2 壮。每日治疗 1 次, 治疗 8 周。

3 治疗效果

3.1 观察指标

3.1.1 关节压痛、肿胀和僵硬以及握力

观察并记录两组患者治疗前后关节压痛个数、肿胀个数和关节僵硬时间。治疗前后分别采用握力器检测患者握力水平。

3.1.2 中医证候积分

根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]中相关标准分为主症和次症。主症包括关节压痛、关节肿胀、屈伸不利和晨僵, 次症包括阴雨天加重、皮肤发红和畏恶风寒。按照严重程度, 主症依次计 0~6 分, 次症依次计 0~3 分; 分值与症状严重程度成正比。

3.1.3 免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白 M(immunoglobulin M, IgM) 水平

治疗前后分别采集所有患者清晨空腹静脉血 4 mL, 离心处理 10 min, 分离上层血清, -80 °C 保存待检。采用免疫散射比浊法检测血清 IgA、IgG 和 IgM 水平。

3.1.4 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-37(interleukin 37, IL-37)和白介素-6(interleukin 6, IL-6)水平

治疗前后分别采集所有患者清晨空腹静脉血 4 mL, 离心处理 10 min, 分离上层血清, -80 °C 保存待检。采用酶联免疫吸附法检测血清 TNF- α 、IL-37 和 IL-6 水平。

3.1.5 微小 RNA-335-5p(miR-335-5p)和微小 RNA-141(miR-141)表达

治疗前后分别采集所有患者清晨空腹静脉血 4 mL, 离心处理 10 min, 分离上层血清, -80 °C 保存待检。采用实时荧光定量聚合酶链式反应法检测 miR-335-5p 和 miR-141 水平。参照 Trizol 试剂盒提取总 RNA, 使用逆转录获得总 cDNA, 采用 Primer5.0 软件设计特

异引物, 扩增体系为 2 μ L cDNA 和 0.4 μ L 正向引物以及 0.4 μ L 反向引物, 扩增条件为 25 °C 10 min、48 °C 30 min、95 °C 5 min 共进行 40 个循环, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算出外周血表达量。miR-335-5p 上游引物序列为 5' -UGUUUUGAGCGGGGUCAGAGC-3', 下游引物序列为 5' -CUCUCAUUUGCUAUUAUCA-3'; miR-141 上游引物序列为 5' -GCCTGTAGCTTTTCTACT-3', 下游引物序列为 5' -CACGGCGGTTTCGTCGAGT-3'; 内参 U6 引物序列为上游 5' -TCCAACTAACCTTGCCATAC-3'、下游 5' -ACACCCTTGGGTACTACATCTCC-3'。

3.1.6 不良反应发生情况

治疗过程中, 观察并记录两组不良反应发生情况。

3.2 疗效标准^[6]

显效: 关节疼痛和麻木消失, 相关指标恢复正常。

有效: 关节疼痛减轻, 相关指标好转。

无效: 关节疼痛和麻木未减轻。

总有效率 = [(显效 + 有效) 例数 / 总例数] × 100%。

3.3 统计学方法

采用 SPSS26.0 统计软件进行分析处理。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 组内比较采用配对 *t* 检验。计数资料比较采用卡方检验。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 两组治疗前后关节压痛、肿胀和僵硬以及握力比较

由表 1 可见, 两组治疗前关节压痛、肿胀和僵硬以及握力比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 两组治疗后关节压痛个数和肿胀个数均减少 (*P* < 0.05), 僵硬时间缩短 (*P* < 0.05), 握力水平提高 (*P* < 0.05); 研究组治疗后上述指标均优于对照组 (*P* < 0.05)。

3.4.2 两组治疗前后中医证候积分比较

由表 2 可见, 两组治疗前患者各项中医证候积分比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 两组治疗后各项中医证候积分均降低 (*P* < 0.05), 且研究组治疗后各项中医证候积分均低于对照组 (*P* < 0.05)。

3.4.3 两组治疗前后血清免疫球蛋白水平比较

由表 3 可见, 两组治疗前血清 IgA、IgG 和 IgM 水平比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 两组治疗后血清 IgA、IgG 和 IgM 水平低于同组治疗前 (*P* < 0.05), 且研究组治疗后血清 IgA、IgG 和 IgM 水平均低于对照组 (*P* < 0.05)。

表 1 两组治疗前后关节压痛、肿胀和僵硬以及握力比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	关节压痛个数(个)		关节肿胀个数(个)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	78	10.22±1.03	5.02±0.51 ¹⁾	4.99±0.04	3.51±0.36 ¹⁾
研究组	78	10.20±1.02	3.41±0.34 ¹⁾²⁾	5.00±0.05	2.12±0.21 ¹⁾²⁾

组别	例数	晨僵时间(min)		握力(mmHg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	78	125.32±12.55	67.52±6.75 ¹⁾	11.61±1.16	15.62±1.56 ¹⁾
研究组	78	125.01±12.50	51.18±5.22 ¹⁾²⁾	11.60±1.15	19.65±1.96 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较²⁾ $P < 0.05$;1 mmHg≈0.133 kPa。

表 2 两组治疗前后中医证候积分比较

($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	关节压痛		关节肿胀		屈伸不利	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	78	4.25±0.43	2.59±0.26 ¹⁾	4.31±0.43	2.55±0.26 ¹⁾	3.88±0.38	1.85±0.19 ¹⁾
研究组	78	4.23±0.42	1.41±0.14 ¹⁾²⁾	4.30±0.43	1.62±0.16 ¹⁾²⁾	3.89±0.39	1.22±0.12 ¹⁾²⁾

组别	例数	晨僵		皮肤发红	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	78	3.62±0.37	1.91±0.20 ¹⁾	1.75±0.18	1.05±0.11 ¹⁾
研究组	78	3.60±0.36	1.22±0.12 ¹⁾²⁾	1.74±0.17	0.68±0.07 ¹⁾²⁾

组别	例数	阴雨天加重		畏恶风寒	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	78	1.45±0.15	0.77±0.07 ¹⁾	1.55±0.16	1.06±0.11 ¹⁾
研究组	78	1.44±0.14	0.39±0.04 ¹⁾²⁾	1.54±0.15	0.58±0.05 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前后血清免疫球蛋白水平比较

($\bar{x} \pm s$, g/L)

组别	例数	IgA		IgG		IgM	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	78	3.21±0.33	2.46±0.31 ¹⁾	20.36±2.18	14.62±1.52 ¹⁾	1.40±0.15	1.05±0.11 ¹⁾
研究组	78	3.20±0.32	2.15±0.26 ¹⁾²⁾	20.38±2.20	10.09±1.21 ¹⁾²⁾	1.39±0.14	0.89±0.09 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

3.4.4 两组治疗前后血清炎症因子水平比较

由表 4 可见,两组治疗前血清 TNF- α 、IL-37 和 IL-6 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治

疗后血清 TNF- α 、IL-37 和 IL-6 水平均降低($P < 0.05$),且观察组治疗后 TNF- α 、IL-37 和 IL-6 水平均低于对照组($P < 0.05$)。

表 4 两组治疗前后血清炎症因子水平比较

($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	例数	TNF- α		IL-37		IL-6	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	78	241.36±25.61	166.30±18.63 ¹⁾	220.58±24.06	150.36±17.04 ¹⁾	34.10±3.46	26.52±2.65 ¹⁾
研究组	78	240.94±24.09	129.55±14.26 ¹⁾²⁾	221.01±23.95	95.85±10.36 ¹⁾²⁾	33.99±3.41	15.42±1.54 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

3.4.5 两组治疗前后血清 miR-335-5p 和 miR-141 表达比较

由表 5 可见, 两组治疗前血清 miR-335-5p 和 miR-141 表达比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 两

表 5 两组治疗前后血清 miR-335-5p 和 miR-141 表达比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	miR-335-5p		miR-141	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	78	1.56±0.16	3.61±0.36 ¹⁾	2.61±0.26	1.85±0.19 ¹⁾
研究组	78	1.55±0.15	5.24±0.52 ¹⁾²⁾	2.60±0.25	1.05±0.11 ¹⁾²⁾

注: 与同组治疗前比较 ¹⁾ $P<0.05$; 与对照组比较 ²⁾ $P<0.05$ 。

3.4.6 两组临床疗效比较

由表 6 可见, 观察组总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

3.5 两组不良反应发生率比较

由表 7 可见, 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 7 两组不良反应发生率比较

(例)

组别	例数	胃肠道反应				肝功能损伤	口腔溃疡	不良反应发生率/%
		腹泻	腹胀	恶心	呕吐			
对照组	78	0	1	1	1	1	6.4	
研究组	78	1	1	0	2	2	9.0	

组治疗后血清 miR-335-5p 表达升高 ($P<0.05$), miR-141 表达降低 ($P<0.05$); 观察组治疗后血清 miR-335-5p 表达高于对照组 ($P<0.05$), 血清 miR-141 表达低于对照组 ($P<0.05$)。

表 6 两组临床疗效比较

(例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	78	35	28	15	80.8
研究组	78	38	36	4	94.9 ¹⁾

注: 与对照组比较 ¹⁾ $P<0.05$ 。

4 讨论

类风湿关节炎主要以小关节发病为主, 临床发病机制不明确, 属中医学“痹证”“历节风”范畴。该病程较长, 中医学认为发病原因为患者正气不足, 风寒湿热等侵袭机体, 导致关节肌肉麻木、屈伸不利, 出现变形, 对此病进行及时的治疗可有效控制其发展^[7-9]。

人体重要的免疫抗体为 IgA、IgG、IgM。IgA 为参与黏膜局部免疫的抗体, IgG 为机体免疫应答的抗体, IgM 为体液免疫的最早抗体。IgA、IgG 和 IgM 水平异常升高可导致机体体液免疫紊乱, 且参与类风湿关节炎的发生^[10-12]。本研究通过检测患者血清 IgA、IgG 和 IgM 水平评估患者的免疫反应, 结果表明温针灸联合桂枝芍药知母汤治疗类风湿关节炎可降低患者 IgA、IgG 和 IgM 水平, 使患者的免疫反应得到调节, 有助于病情恢复。在关节炎反应中 TNF- α 、IL-37 和 IL-6 发挥重要作用^[13-15]。IL-37 为炎症免疫抑制剂, 在炎症反应时表达升高; TNF- α 在炎症反应中作用较为关键, 随着病情的发展而升高。本研究结果表明, 治疗后类风湿关节炎患者血清中 TNF- α 、IL-37 和 IL-6 水平降低, 表明温针灸联合桂枝芍药知母汤治疗可抑制炎症溢出,

调节患者的免疫功能, 并降低骨关节损伤发生。

miRNAs 长度为 22 个小核苷酸, 来源于内源染色体的非编码单链 RNA, 具有高度保守性, 在多个细胞的迁移、侵袭、凋亡中发挥着作用, 稳定存在于多种组织与细胞, miRNAs 可与靶 mRNA 特异性的碱基配对, 使其降解, 并调控基因进行转录表达^[16-17]。研究^[18]表明, miRNAs 为治疗自身免疫性疾病的靶点, 与类风湿关节炎的发生、发展存在着密切的关系, miR-335 位于 7q32.2 上, 具有调节细胞增殖迁移与分化的作用, miR 在进化上高度保守, 并具有严格的组织及时序特异性, 异常表达时可促进疾病的发生。研究^[19]表明, miR-335 可调节骨动态平衡, miR-335-5p 与类风湿关节炎发展密切, 在类风湿关节炎的发展中起抑制作用。临床研究^[20]显示, miR-335-5p 可靶向于多种 mRNA 的表达, 可通过靶向 ICAM-1 使甲状腺癌细胞的侵袭与转移受到抑制, 还可通过靶向 BCL2L2 使顺铂对卵巢癌的敏感性提高, 且 miR-335-5p 可下调 LDHB 使直肠癌的细胞的增殖与侵袭受到抑制。本研究结果显示, 治疗后 miR-335-5p 表达升高, 表明温针灸联合桂枝芍药知母汤可抑制关节炎的发展, 其可能为类风湿关节炎的保护基

因。miR-141 表达与软骨组织,可减少成骨表达与成骨作用,与骨细胞的代谢生长、肿瘤与炎症关系密切,miR-141 在非酒精脂肪肝进展中表达升高,降低其表达可减少脂肪肝变性与炎症反应^[21]。miR-141 表达升高可使类风湿关节炎患者的炎性反应与成骨细胞的代谢受到影响,促进类风湿关节炎的发生与发展。本研究表明,温针灸联合桂枝芍药知母汤可使 miR-141 在类风湿关节炎患者中表达降低,表明联合治疗可使其炎症的溢出受到抑制,调节患者的免疫功能,并降低骨关节损伤发生。本研究对联合治疗的具体作用机制并未深入研究,有待进一步研究。

综上所述,在常规治疗基础上,温针灸联合桂枝芍药知母汤治疗类风湿关节炎可减少关节压痛个数与关节肿胀个数,降低患者血清炎症因子水平,提高患者握力,可能与调控 miR-335-5p 和 miR-141 表达有关。

参考文献

[1] GREENBLATT H K, KIM H A, BETTNER L F, *et al.* Preclinical rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis prevention[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2020, 32(3): 289-296.

[2] LIN Y J, ANZAGHE M, SCHÜLKE S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 880.

[3] 王福育, 万家兴, 张晨耀, 等. 温针灸为主治疗活动性类风湿关节炎的疗效观察[J]. *上海针灸杂志*, 2019, 38(7): 779-783.

[4] 杨帆, 许超, 张静, 等. 桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤治疗活动期类风湿关节炎的疗效及影响因素分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(1): 23-26.

[5] 北京中西医结合学会风湿病分会. 类风湿关节炎中西医结合医疗质量控制指标专家共识(2021年版)[J]. *中日友好医院学报*, 2021, 35(1): 12-15.

[6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 115-119.

[7] GIANNINI D, ANTONUCCI M, PETRELLI F, *et al.* One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 38(3): 387-397.

[8] GIOIA C, LUCCHINO B, TARSITANO M G, *et al.* Dietary habits and nutrition in rheumatoid arthritis: can diet influence disease development and clinical

manifestations?[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1456.

[9] ESPOSITO A J, CHU S G, MADAN R, *et al.* Thoracic manifestations of rheumatoid arthritis[J]. *Clin Chest Med*, 2019, 40(3): 545-560.

[10] 蔡军. 联合检测类风湿因子 IgM-RF、IgG-RF、IgA-RF 及抗环瓜氨酸肽抗体对早期诊断类风湿性关节炎的价值研究[J]. *贵州医药*, 2021, 45(4): 522-524.

[11] 镇方勇. 痹愈汤合温针灸对类风湿性关节炎患者免疫功能及疼痛症状的影响研究[J]. *四川中医*, 2019, 37(1): 144-146.

[12] 牛敏, 闫美茜, 高洁, 等. 艾拉莫德与来氟米特治疗类风湿关节炎对患者骨代谢及血清 IgA、IgG、IgM 的影响[J]. *海南医学*, 2021, 32(10): 1252-1255.

[13] 李媛, 戚务芳, 史玉泉, 等. TNF- α 拮抗剂治疗类风湿性关节炎的临床效果[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(1): 73-77.

[14] 黄润祺, 王安妮, 陈广洁. IL-37 在类风湿关节炎中作用机制的研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2020, 40(3): 391-395.

[15] 刘淑清, 吉缤郡, 葛华迅, 等. 益气补肾活血方对肾虚血瘀型类风湿关节炎患者 IL-6 和 IL-17 的影响[J]. *中医药信息*, 2020, 37(6): 93-96.

[16] 丁晓, 郝颖, 王维山, 等. 生物信息学预测类风湿关节炎核心基因与互作 miRNA[J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(2): 228-234.

[17] 刘锐, 沈冬, 刘秋红, 等. 血清 miRNAs 在类风湿关节炎患者中的表达及临床意义[J]. *临床检验杂志*, 2019, 37(12): 915-918.

[18] 杨文宏, 孙惠芳, 杨洁. miR-125b 和 miR-335 在炎症性肠病患者外周血和肠黏膜中的表达研究[J]. *重庆医学*, 2021, 50(5): 800-805.

[19] 姜炜, 沈晔, 龙小琴. MicroRNA-335-5p 对类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(4): 1-8.

[20] 吴洁, 范文强, 许振丹, 等. miR-335-5p 对骨关节炎软骨细胞增殖和凋亡的分子机制研究[J]. *中华全科医学*, 2021, 19(5): 745-748, 874.

[21] 张学平, 金钰, 邵宏伟, 等. 血清 LncRNA MEG3、miR-141 表达对类风湿性关节炎诊断价值分析[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(1): 72-76.