

文章编号: 1005-0957 (2024) 04-0422-06

· 临床研究 ·

针刺联合桑寄生汤治疗类风湿关节炎的疗效观察及对促炎细胞因子水平的影响

李波, 涂元宝, 金秀娟, 唐燕

(安徽省六安市中医院, 六安 237006)

【摘要】 目的 观察针刺联合桑寄生汤治疗类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的临床疗效及对患者血清血管新生相关细胞因子水平和促炎细胞因子水平的影响。方法 将100例RA患者按随机数字表法分为对照组和联合组, 每组50例。对照组予口服桑寄生汤治疗, 联合组予针刺联合桑寄生汤治疗。观察两组治疗前后晨僵时间和20 m步行时间以及疼痛数字评分法(numerical rating scale, NRS)评分、中医证候积分、RA患者病情评价(disease activity score 28, DAS28)评分和健康评估问卷残疾指数(health assessment questionnaire-disability index, HAQ-DI)评分的变化, 观察两组治疗前后血清糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol, GPI)、碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、C反应蛋白(C reactive protein, CRP)、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)、白介素-32(interleukin-32, IL-32)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β , TGF- β 1)、缓激肽(bradykinin, BK)和 β 内啡肽(β -endorphin, β -EP)水平的变化。比较两组临床疗效。结果 治疗后, 两组晨僵时间和20 m步行时间均缩短($P < 0.05$), 且联合组均短于对照组($P < 0.05$); 两组疼痛NRS评分、中医证候积分、RA DAS28评分和HAQ-DI评分均降低($P < 0.05$), 且联合组均低于对照组($P < 0.05$); 两组血清CRP、GPI、M-CSF、IL-32、ROS、BK、bFGF、VEGF和TGF- β 1水平均降低($P < 0.05$), 且联合组均低于对照组($P < 0.05$); 两组血清SOD和 β -EP水平均升高($P < 0.05$), 且联合组均高于对照组($P < 0.05$)。联合组总有效率为98.0%, 高于对照组的82.0%($P < 0.05$)。结论 针刺联合桑寄生汤治疗RA可缓解患者临床症状, 改善临床应答, 提高患者生活质量, 疗效优于单一口服桑寄生汤治疗; 且能降低促炎因子水平, 抑制机体炎症, 提高抗氧化能力, 减少血管新生相关细胞因子。

【关键词】 针刺疗法; 针药并用; 关节炎, 类风湿; 抗氧化; 促炎因子**【中图分类号】** R246.2 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2024.04.0422

Observation of the therapeutic effect of acupuncture combined with Sang Ji Sheng Tang in the treatment of rheumatoid arthritis and its effect on the levels of pro-inflammatory factors LI Bo, TU Yuanbao, JIN Xiujian, TANG Yan. Lu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anhui, Lu'an 237006, China

[Abstract] Objective To observe the clinical efficacy of acupuncture combined with Sang Ji Sheng Tang in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) and its effect on serum levels of angiogenesis related cytokines and pro-inflammatory cytokines. **Method** A total of 100 patients with RA were randomly divided into a control group and a combination group, with 50 cases in each group. The control group was treated with Sang Ji Sheng Tang, and the combination group was treated with acupuncture combined with Sang Ji Sheng Tang. Before and after treatment, the

基金项目: 国家卫生发展科研专项项目(21-0-1-15-YHC)

作者简介: 李波(1991—), 男, 主治医师, 硕士, Email: liboboli_sira06@126.com

changes of morning stiffness time, 20 m walking time, pain numerical rating scale (NRS) score, TCM syndrome score, disease activity score 28 (DAS28) of RA patients, and the health assessment questionnaire-disability index (HAQ-DI) score were observed in the two groups. The serum glycosyl phosphatidyl inositol (GPI), basic fibroblast growth factor (bFGF), C reactive protein (CRP), macrophage colony stimulating factor (M-CSF), interleukin-32 (IL-32), vascular endothelial growth factor (VEGF), superoxide dismutase (SOD), reactive oxygen species (ROS), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), bradykinin (BK) and β -endorphin (β -EP) levels were observed in the two groups before and after treatment. The clinical efficacy was compared between the two groups. **Result** After treatment, the morning stiffness time and 20 m walking time were shortened in the two groups ($P < 0.05$), and those in the combination group were shorter than those in the control group ($P < 0.05$). The NRS score, TCM syndrome score, RA DAS28 score and HAQ-DI score of the two groups were decreased ($P < 0.05$), and those of the combination group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). The serum levels of CRP, GPI, M-CSF, IL-32, ROS, BK, bFGF, VEGF and TGF- β 1 in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and those in the combination group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The serum SOD and β -EP levels were increased in the two groups ($P < 0.05$), and those in the combination group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the combination group was 98.0%, which was higher than 82.0% of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Acupuncture combined with Sang Ji Sheng Tang in the treatment of RA can relieve the clinical symptoms, improve the clinical response, and improve the quality of life of patients, and the therapeutic effect is better than taking Sang Ji Sheng Tang alone. In addition, it can reduce the level of pro-inflammatory factors, inhibit inflammation, improve antioxidant capacity, and reduce angiogenesis related cytokines.

[Key words] Acupuncture therapy; Acupuncture medication combined; Arthritis, rheumatoid; Antioxidant; Pro-inflammatory factors

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以炎性滑膜炎为主的慢性系统性疾病,是手和足小关节的多关节、侵袭性和对称性的关节炎症^[1-2]。RA临床表现为晨僵、炎性细胞浸润、关节糜烂等,可导致关节畸形,致使功能丧失,需及时给予治疗措施^[3-4]。RA在中医学中属“尪痹”范畴,伴随内外致病因素,多由患者肝肾阴虚及寒湿侵袭所致。桑寄生汤来源《圣济总录》,具有补肝肾、滋阴、祛湿散寒、祛瘀通络、强筋骨之功。针刺可疏通经络,益肾祛湿,调和阴阳。故本研究采用针刺联合桑寄生汤治疗 RA,旨在观察其临床疗效及其对患者血清血管新生相关细胞因子水平和促炎细胞因子水平的影响。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取在安徽省六安市中医院诊治的100例RA患者,入组时间为2021年1月至2022年7月,按照随机数字表法分组为对照组和联合组,每组50例。对照组男21例,

女29例;年龄41~83岁,平均(56±4)岁;病程2~5年,平均(3.53±0.63)年。联合组男22例,女28例;年龄42~85岁,平均(56±3)岁;病程2~6年,平均(3.32±0.55)年。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经安徽省六安市中医院医学伦理委员会审批通过[2021伦审第(10-050)号]。

1.2 纳入标准

符合 RA^[5]的诊断标准;中医辨证分型为肝肾阴虚证^[6];年龄 40~85 岁;患者及家属签署知情同意书;依从性良好。

1.3 排除标准

对本研究药物过敏者;合并痛风性关节炎、关节结核、感染性关节炎等其他关节炎者;合并精神障碍者;合并血液系统疾病、恶性肿瘤、脏器功能不全等严重疾病者;妊娠期或哺乳期者;伴随其他风湿免疫系统疾病者;有针刺治疗禁忌者。

2 治疗方法

2.1 对照组

予口服桑寄生汤治疗。方药组成为桑寄生 30 g, 淫羊藿 15 g, 青风藤 9 g, 菟丝子 15 g, 石斛 15 g, 萆薢 15 g, 女贞子 9 g, 川芎 15 g, 熟地黄 20 g, 杜仲 15 g, 牛膝 15 g, 延胡索 15 g, 炙甘草 6 g。每日 1 剂, 由中药制剂室统一煎制, 每剂煎取药汁 200 mL, 分早晚 2 次服用。连续治疗 1 个月。

2.2 联合组

在对照组口服桑寄生汤基础上予针刺治疗。选穴为气海、太溪、关元、足三里、肝俞、犊鼻、内膝眼、血海和阳陵泉穴。患者取坐位, 常规消毒后, 用 0.3 mm×40 mm 一次性针灸针进行针刺。肝俞穴向脊柱方向斜刺, 其他穴位均直刺, 进针 1~1.5 寸, 使局部酸胀并可扩散至膝关节, 有麻电感向足底放射, 得气后行提插补法, 以上穴位均留针 30 min。每日治疗 1 次, 每周治疗 5 d, 连续治疗 1 个月。

3 治疗效果

3.1 观察指标

3.1.1 晨僵时间和 20 m 步行时间

观察并记录两组患者治疗前后晨僵时间, 且分别测试两组患者 20 m 步行时间。

3.1.2 中医证候积分

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]中肝肾阴虚证的辨证标准。主症为关节畸形, 关节僵硬且屈伸不利, 关节肿胀酸痛或疼痛; 次症为腰膝酸软, 精神疲惫, 面色觥白。主症无症状计 0 分, 轻度计 2 分, 中度计 4 分, 重度计 6 分; 次症无症状计 0 分, 轻度计 1 分, 中度计 2 分, 重度计 3 分。

3.1.3 疼痛数字评分法(numerical rating scale, NRS)评分

治疗前后分别评估两组患者疼痛 NRS 评分。0 表示无痛, 10 表示疼痛难以忍受。

3.1.4 临床应答

治疗前后分别评估两组患者压痛关节数和肿胀关节数, 均以 28 个关节计, 检测红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)水平, 计算 RA 患者病情评价(disease activity score 28, DAS28)评分^[7], 并依据 DAS28 评分评估临床应答。治疗后

DAS28 评分下降 1.2 分及以上即为临床应答。

3.1.5 健康评估问卷残疾指数(health assessment questionnaire-disability index, HAQ-DI)评分

治疗前后评估两组患者 HAQ-DI 评分。共 20 道题, 每题 60 分, 分数越高表示患者生活质量越低。

3.1.6 实验室检测指标

治疗前后分别采集患者空腹肘静脉血 5 mL, 采用酶联免疫吸附法检测患者血清糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol, GPI)、碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)、白介素-32(interleukin-32, IL-32)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、转化生长因子-β1(transforming growth factor-β, TGF-β1)、缓激肽(bradykinin, BK)和 β 内啡肽(β-endorphin, β-EP)的水平。试剂盒均为广东固康生物科技有限公司提供。

3.2 疗效标准^[6]

进步: 临床症状、体征和 CRP 水平明显改善, 中医证候积分降低 ≥ 70%。

有效: 临床症状、体征和 CRP 水平改善, 中医证候积分减少 ≥ 30% 但 < 70%。

无效: 未达到上述标准。

总有效率 = [(进步例数 + 有效例数) / 总例数] × 100%。

3.3 统计学方法

本研究数据均采用 SPSS23.0 统计软件进行整理和分析。计量资料若符合正态分布则用均数 ± 标准差表示, 采用配对 *t* 检验进行组内比较, 采用成组 *t* 检验进行组间比较; 不符合正态分布时则采用 *U* 检验进行比较。计数资料比较采用秩和检验。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 两组临床疗效比较

联合组总有效率为 98.0%, 对照组总有效率为 82.0%; 联合组总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。详见表 1。

表1 两组临床疗效比较 单位:例

组别	例数	进步	有效	无效	总有效率(%)
对照组	50	23	18	9	82.0
联合组	50	31	18	1	98.0 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$ 。

3.4.2 两组治疗前后疼痛 NRS 评分、晨僵时间和 20 m 步行时间比较

治疗前,两组疼痛 NRS 评分、晨僵时间和 20 m 步行时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组疼痛 NRS 评分均降低($P<0.05$),晨僵时间和 20 m 步行时间均缩短($P<0.05$);联合组疼痛 NRS 评分低于对照组($P<0.05$),晨僵时间和 20 m 步行时间短于对照组($P<0.05$)。详见表 2。

3.4.3 两组治疗前后中医证候积分比较

治疗前,两组中医证候积分各项评分比较,差异无

统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组中医证候积分各项评分均降低($P<0.05$),且联合组中医证候积分各项评分均低于对照组($P<0.05$)。详见表 3。

3.4.4 两组治疗前后 DAS28 和 HAQ-DI 评分比较

治疗前,两组 DAS28 和 HAQ-DI 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组 DAS28 和 HAQ-DI 评分均降低($P<0.05$),且联合组均低于对照组($P<0.05$)。详见表 4。

3.4.5 两组治疗前后实验室检测指标比较

治疗前,两组实验室检测的各项指标水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组血清 CRP、GPI、M-CSF、IL-32、ROS、BK、bFGF、VEGF 和 TGF- β 1 水平均降低($P<0.05$),且联合组均低于对照组($P<0.05$);两组血清 SOD 和 β -EP 水平均升高($P<0.05$),且联合组均高于对照组($P<0.05$)。详见表 5。

表2 两组治疗前后疼痛NRS评分、晨僵时间和20 m步行时间比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(50例)		联合组(50例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
疼痛NRS评分/分	5.06 \pm 1.14	1.73 \pm 0.53 ¹⁾	5.15 \pm 1.07	1.05 \pm 0.24 ¹⁾²⁾
晨僵时间/min	124.51 \pm 19.31	40.75 \pm 7.62 ¹⁾	123.05 \pm 18.18	17.95 \pm 3.93 ¹⁾²⁾
20 m步行时间/s	25.03 \pm 5.15	15.58 \pm 3.71 ¹⁾	25.21 \pm 5.21	10.46 \pm 1.43 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 两组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

单位:分

评分	对照组(50例)		联合组(50例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
关节畸形	4.26 \pm 1.14	1.56 \pm 0.46 ¹⁾	4.12 \pm 1.03	0.95 \pm 0.24 ¹⁾²⁾
关节僵硬、屈伸不利	4.09 \pm 0.89	1.42 \pm 0.33 ¹⁾	4.28 \pm 0.97	0.89 \pm 0.25 ¹⁾²⁾
关节肿胀酸痛或疼痛	4.23 \pm 1.05	1.54 \pm 0.37 ¹⁾	4.12 \pm 1.01	0.97 \pm 0.23 ¹⁾²⁾
腰膝酸软	1.71 \pm 0.37	0.73 \pm 0.20 ¹⁾	1.74 \pm 0.35	0.41 \pm 0.11 ¹⁾²⁾
精神疲惫	1.68 \pm 0.36	0.71 \pm 0.17 ¹⁾	1.73 \pm 0.32	0.48 \pm 0.12 ¹⁾²⁾
面色苍白	1.69 \pm 0.30	0.71 \pm 0.23 ¹⁾	1.65 \pm 0.34	0.37 \pm 0.11 ¹⁾²⁾

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

表4 两组治疗前后DAS28和HAQ-DI评分比较($\bar{x} \pm s$)

单位:分

评分	对照组(50例)		联合组(50例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
DAS28	5.17 \pm 1.20	3.54 \pm 0.67 ¹⁾	5.22 \pm 1.12	2.52 \pm 0.42 ¹⁾²⁾
HAQ-DI	43.04 \pm 7.32	30.15 \pm 6.16 ¹⁾	43.39 \pm 7.59	23.28 \pm 5.64 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5 两组治疗前后实验室检测指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (50例)		联合组 (50例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
GPI/(mg · L ⁻¹)	7.21 ± 1.15	4.07 ± 0.89 ¹⁾	7.42 ± 1.22	2.92 ± 0.46 ¹⁾²⁾
M-CSF/(pg · mL ⁻¹)	1897.45 ± 33.52	1124.56 ± 41.30 ¹⁾	1895.62 ± 35.61	1033.63 ± 38.05 ¹⁾²⁾
IL-32/(pg · mL ⁻¹)	74.63 ± 15.55	54.51 ± 10.34 ¹⁾	73.29 ± 15.21	40.55 ± 7.25 ¹⁾²⁾
CRP/(mg · L ⁻¹)	42.14 ± 7.11	19.85 ± 5.53 ¹⁾	42.68 ± 7.48	13.53 ± 2.96 ¹⁾²⁾
β-EP/(ng · L ⁻¹)	132.03 ± 20.61	150.31 ± 22.31 ¹⁾	131.58 ± 20.19	199.16 ± 25.14 ¹⁾²⁾
BK/(ng · mL ⁻¹)	23.11 ± 3.42	11.61 ± 2.52 ¹⁾	23.55 ± 3.17	8.14 ± 1.14 ¹⁾²⁾
SOD/(U · mL ⁻¹)	89.71 ± 15.01	125.03 ± 20.16 ¹⁾	89.10 ± 15.35	161.61 ± 23.68 ¹⁾²⁾
ROS/(μmol · L ⁻¹)	3.52 ± 0.61	3.03 ± 0.45 ¹⁾	3.43 ± 0.63	2.78 ± 0.40 ¹⁾²⁾
bFGF/(pg · mL ⁻¹)	33.54 ± 5.16	24.93 ± 4.03 ¹⁾	33.33 ± 5.25	18.61 ± 3.18 ¹⁾²⁾
VEGF/(pg · mL ⁻¹)	272.15 ± 31.05	151.23 ± 23.27 ¹⁾	271.01 ± 30.32	133.45 ± 20.63 ¹⁾²⁾
TGF-β1/(ng · mL ⁻¹)	31.89 ± 4.27	23.84 ± 3.32 ¹⁾	32.03 ± 4.12	18.02 ± 2.56 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。

4 讨论

类风湿关节炎(RA)是临床常见免疫性疾病,3个主要的病理改变为类风湿血管炎、关节滑膜炎和类风湿结节,以滑膜受累为主^[8]。RA患者机体中淋巴细胞浸润滑膜产生多种细胞因子,该类细胞因子对效应细胞产生激活作用,促进效应细胞释放降解酶、自身抗体等,患者关节滑膜异常增生产生血管翳,随后侵入至患者骨关节,还降解软骨诱发骨侵蚀,进而致使患者产生关节畸形,诱发疾病^[9-10]。RA的产生与促炎细胞因子、氧自由基及血管新生相关细胞因子密切相关,关节面的血管新生是RA的关键过程,在RA早期便已开始^[11];在环境因素和易感基因的共同作用下,可产生自身免疫反应及T细胞活化,产生炎症因子、氧自由基及抗自身抗体,产生炎症侵袭及氧自由基损伤关节^[12]。

RA在中医属“尪痹”范畴,内因为先天禀赋不足、气血虚弱、七情失调、肝肾阴虚、筋骨失养等,外因为饮食不节、劳累过度,机体受寒、湿等外邪侵袭,产生痹证,日久迁延,致使筋骨痹阻,无以滋养所致^[13]。桑寄生汤中桑寄生可强筋壮骨,补益肝肾,养血;熟地黄可补血滋阴清热,益精填髓,为君药;牛膝补肾壮骨,活血祛瘀;石斛滋阴,强筋壮骨,为臣药;川芎可行气,活血化瘀,止痛;杜仲可补肝肾,强筋壮骨;青风藤可祛风除湿,通经络,通利关节;延胡索可活血散瘀,理气止痛;女贞子可滋阴,清虚热,补肝肾;萆薢可祛风除湿,止痛,为佐药;炙甘草可益气复脉,镇痛,调和诸药,为使药。诸药合用,共达补肝肾、滋阴、祛湿散寒、祛瘀

通络及强筋骨之功。针刺治疗所选气海和关元穴属任脉,可理气通络,益肾补血,止痛;太溪穴为足少阴原穴,可滋阴补肾,益精填髓;足三里穴属足阳明胃经,可健脾祛湿,调理气血,通络除痹;肝俞穴属足太阳膀胱经,可退热,疏肝理气,补血消瘀,止痛;内膝眼穴属经外奇穴,与犊鼻合用可疏风散寒,通经活络,理气消肿止痛;阳陵泉穴属足少阳胆经,可行气活血,柔筋散结;血海穴可健脾化湿,补血养肝,调经。针药并用治疗可内外兼治。桑寄生和牛膝药对中含有山柰酚、槲皮素、β-谷甾醇等活性成分,可通过多信号通路抑制机体炎症,抗氧化应激,保护软骨细胞、滑膜细胞和骨关节^[14]。川芎中含有川芎嗪成分,其可抑制滑膜组织血管生成因子水平,对滑膜血管生成产生抑制作用^[15]。针刺可调节RA患者免疫功能及炎症反应,抑制炎症因子产生,调控血管生成因子,产生抗炎和镇痛的作用^[16-17]。

CRP和IL-32为促炎细胞因子;GPI是一种蛋白质,具有炎症引导作用;M-CSF也高表达于RA患者,加重炎症损伤^[18]。本研究结果表明,联合组患者CRP、GPI、M-CSF和IL-32水平低于对照组,说明针刺联合桑寄生汤治疗RA可降低促炎因子水平,抑制机体炎症。BK属于致痛物质,能增敏感觉神经元,加重疼痛及炎症;β-EP是痛觉抑制性神经递质,可缓解患者疼痛。SOD为抗氧化酶,可清除氧自由基;ROS在氧化压力过剩、大量活性氧自由基中高表达^[19]。联合组患者SOD和β-EP水平高于对照组,ROS和BK水平低于对照组,说明针刺联合桑寄生汤治疗RA可提升抗氧化能力,缓

解疼痛。bFGF、VEGF 和 TGF- β 1 为血管生成相关细胞因子, RA 患者为高表达。联合组患者 bFGF、VEGF 和 TGF- β 1 水平低于对照组, 说明针刺联合桑寄生汤治疗 RA 可减少血管新生相关细胞因子。联合组 NRS 评分低于对照组, 晨僵时间和 20 m 步行时间短于对照组, 中医证候积分、DAS28 和 HAQ-DI 评分均低于对照组, 总有效率高于对照组, 说明针刺联合桑寄生汤治疗 RA 可缓解临床症状, 改善临床应答, 提高疗效及生活质量。

综上所述, 针刺联合桑寄生汤治疗 RA 可缓解患者临床症状, 改善临床应答, 提高患者生活质量, 疗效优于单一口服桑寄生汤治疗; 且能降低促炎因子水平, 抑制机体炎症, 提高抗氧化能力, 减少血管新生相关细胞因子。

参考文献

- [1] 刘星, 夏平, 周秋明. 独活寄生汤对类风湿关节炎肝肾阴虚证患者早期软骨破坏标志物的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2022, 44(12):1370-1374.
- [2] 郭久军. 分析羟氯喹、来氟米特联用对老年类风湿关节炎疗效及对患者机体血脂水平的影响效果[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(32):49, 65.
- [3] 罗寰, 张霞, 冯娅娆, 等. 甲氨蝶呤联合雷公藤多苷片治疗中重度类风湿关节炎效果及对 DAS28 评分、炎症指标水平的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(4):5-8.
- [4] ROODENRIJS N, HAMAR A, KEDVES M, *et al.* Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis[J]. *RMD Open*, 2021:e001512.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4):242-251.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 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, 2002:60.
- [7] 袁钰荔, 尹玉月, 范惠珍. DAS28-CRP 与 DAS28-ESR 评分在类风湿关节炎中的比较[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(11):5-6, 9.
- [8] DOS SANTOS L P, SANTO RCD E, RAMIS T R, *et al.* The effects of resistance training with blood flow restriction on muscle strength, muscle hypertrophy and functionality in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2021, 16(11):e0259574.
- [9] 赵会, 朱艳. 艾灸治疗类风湿关节炎免疫调节机制研究进展[J]. 广西中医药大学学报, 2023, 26(1):58-62.
- [10] 孟德钊, 潘文友, 刘焱, 等. 艾拉莫德联合甲氨蝶呤对难治性类风湿关节炎患者血管新生相关细胞因子的影响[J]. 医药导报, 2016, 35(2):153-156.
- [11] SHIMIZU T, KAWASHIRI S Y, SATO S, *et al.* Discontinuation of methotrexate in rheumatoid arthritis patients achieving clinical remission by treatment with upadacitinib plus methotrexate (DOPPLER study): a study protocol for an interventional, multicenter, open-label and single-arm clinical trial with clinical, ultrasound and biomarker assessments[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(2):e28463.
- [12] 赵莹, 潘志, 王颖航. 类风湿关节炎发病机制中免疫细胞作用探讨[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(18):3091-3093.
- [13] 王繁盛. 五藤祛湿汤治疗类风湿关节炎肝肾阴虚证的临床效果及对患者肝功能的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(36):154-156.
- [14] 黄泽灵, 何俊君, 施珊妮, 等. 基于网络药理学分析牛膝-桑寄生药对治疗骨关节炎的作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(29):4599-4604.
- [15] 张晓军. 中医药对类风湿关节炎滑膜血管生成影响作用的研究进展[C]. 成都:全国第十届中国中西医结合风湿病学术会议论文集, 2012:397-400.
- [16] 王燕, 陈思思, 李泽光. 浅谈针药结合治疗类风湿性关节炎的临床应用及作用机制[J]. 针灸临床杂志, 2019, 35(6):92-95.
- [17] 申博, 陈迪, 林子昊, 等. 针刺联合艾灸治疗类风湿性关节炎及血管新生调控因子的作用研究[J]. 山西中医学院学报, 2016, 17(1):25-27.
- [18] 李婧, 叶志勤. 宣痹汤合三妙散联合西药口服对类风湿关节炎湿热痹阻证患者疗效及血清 sTREM-1、IL-32、GPI 水平的影响[J]. 西部中医药, 2022, 35(7):86-89.
- [19] 梅求安, 周仲瑜, 王刚, 等. 温针联合美洛昔康治疗急性类风湿性关节炎的疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2021, 40(2):200-205.