

化积散结散联合温针灸治疗类风湿关节炎合并肺间质病变的疗效及对类风湿因子、免疫应答和抗 CCP 抗体、CCL19 的影响^Δ

翟芳^{1*}, 张艳², 马玉琛^{3#}, 王翠², 张卿¹, 申佳琪¹, 靳全友⁴ (1. 中国中医科学院广安门医院保定医院肾病风湿科, 河北保定 071000; 2. 中国中医科学院广安门医院保定医院老年病科, 河北保定 071000; 3. 中国人民解放军陆军第八十二集团军医院中医科, 河北保定 071000; 4. 中国中医科学院广安门医院保定医院科教科, 河北保定 071000)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)07-0823-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.07.013



摘要 目的:探讨化积散结散联合温针灸治疗类风湿关节炎合并肺间质病变患者的疗效及对类风湿因子、免疫应答和抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、趋化因子配体19(CCL19)的影响。方法:选择2020年4月至2023年4月中国中医科学院广安门医院保定医院和中国人民解放军陆军第八十二集团军医院收治的类风湿关节炎合并肺间质病变患者98例,采用随机数字表法分为两组。西医组49例患者进行常规西医治疗,联合组49例患者在西医组的基础上给予化积散结散联合温针灸治疗。治疗3个月后比较两组患者的临床疗效,观察治疗前后的中医证候评分、类风湿关节炎疾病活动评分(DAS-28)及肺脏高分辨率CT(HRCT)评分,检测类风湿因子(RF)、抗CCP抗体、CCL19、白细胞介素4(IL-4)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平及Th1/Th2。结果:联合组患者的总有效率为97.96%(48/49),高于西医组的81.63%(40/49),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,联合组患者中医证候评分较西医组降低,DAS-28、HRCT评分较西医组降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,联合组患者Th1/Th2、TNF- α 水平低于西医组,IL-4水平高于西医组,RF、抗CCP抗体和CCL19水平低于西医组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:化积散结散联合温针灸用于类风湿关节炎合并肺间质病变患者,可调节机体免疫应答,抑制炎症,降低类风湿因子、抗CCP抗体和CCL19水平,改善临床症状及中医证候评分,提升临床疗效。

关键词 化积散结散; 温针灸; 类风湿关节炎; 肺间质病变; 免疫应答; 类风湿因子

Effects of Huaji Sanjie Powder Combined with Warm-Needling Moxibustion in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Complicated with Interstitial Lung Disease and Its Effects on Rheumatoid Factor, Immune Response, Anti-CCP Antibody and CCL19^Δ

ZHAI Fang¹, ZHANG Yan², MA Yuchen³, WANG Cui², ZHANG Qing¹, SHEN Jiaqi¹, JIN Quanyou⁴ (1. Dept. of Nephrology and Rheumatology, Baoding Hospital of Guang'anmen Hospital, Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Hebei Baoding 071000, China; 2. Dept. of Geriatrics, Baoding Hospital of Guang'anmen Hospital, Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Hebei Baoding 071000, China; 3. Dept. of Traditional Chinese Medicine, the 82nd Group Military Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Hebei Baoding 071000, China; 4. Dept. of Science and Education, Baoding Hospital of Guang'anmen Hospital, Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Hebei Baoding 071000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy of Huaji Sanjie powder combined with warm-needling moxibustion in the treatment of rheumatoid arthritis complicated with interstitial lung disease and its effects on rheumatoid factor, immune response, anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody and chemokine ligand (CCL19). **METHODS:** A total of 98 patients with rheumatoid arthritis complicated with interstitial lung disease admitted into Baoding Hospital of Guang'anmen Hospital of Chinese Academy of Chinese Medical Sciences and the 82nd Group Military Hospital of the Chinese People's Liberation Army from Apr. 2020 to Apr. 2023 were extracted to

^Δ 基金项目:河北省财政科研课题计划(No. 26002-006);保定市科技计划项目(No. 2241ZF270)

* 主治中医师。研究方向:风湿免疫的相关研究。E-mail:fzzfzang2019@sina.com

通信作者:主任医师。研究方向:中西医结合风湿病的临床方向。E-mail:myc252@126.com

be divided into two groups via the random number table method. Forty-nine patients in Western medicine group was given conventional Western medicine, while the 49 patients in the combined group was given Huaji Sanjie powder combined with warm-needling moxibustion based on the Western medicine group. After 3 months of treatment, the clinical efficacy were compared between two groups, traditional Chinese medicine (TCM) symptom scores, rheumatoid arthritis disease activity scores (DAS-28) and lung high-resolution CT (HRCT) scores before and after treatment were observed, the rheumatoid factor (RF), anti-CCP antibody, CCL19, interleukin 4 (IL-4), tumor necrosis factor α (TNF- α) levels and Th1/Th2 were detected. RESULTS: The total effective rate of the combined group was 97.96% (48/49), higher than 81.63% (40/49) of the Western medicine group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the TCM symptom score, DAS-28 and HRCT scores in combined group were lower than those in Western medicine group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, the Th1/Th2 and TNF- α levels were lower, the IL-4 level was higher, the RF, anti-CCP antibody and CCL19 levels were lower in the combined group than those in the Western medicine group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Huaji Sanjie powder combined with warm-needling moxibustion in the treatment of rheumatoid arthritis complicated with interstitial lung disease can regulate immune response, inhibit inflammation, reduce rheumatoid factors, anti-CCP antibody and CCL19 levels, improve clinical symptoms and TCM syndrome scores, and promote clinical efficacy.

KEYWORDS Huaji Sanjie powder; Warm-needling moxibustion; Rheumatoid arthritis; Pulmonary interstitial disease; Immune response; Rheumatoid factor

类风湿关节炎合并肺间质病变是类风湿关节炎引起的一种并发症,临床表现为关节肿胀、疼痛,以及肺功能降低引起的低热、咳嗽喘等症状,与机体各纤维细胞相关,随病情进展可发生肺间质纤维化^[1-2]。20%~50%的类风湿关节炎患者可发生肺间质病变,由于早期类风湿关节炎患者的肺损伤症状不明显,极易忽视类风湿关节炎产生的肺间质病变,易导致病情进展,严重影响患者生命健康^[3-4]。临床常给予抗炎、减少肺损伤等常规治疗,疗效不甚理想。结合类风湿关节炎合并肺间质病变的临床表现,中医将其归属为“肺痿”“肺痹”等范畴,与患者痹病久病迁延,损伤正气,致使经络瘀滞、痹阻于肺密切相关。本研究所用化积散结散是在五积散加减的基础上化裁而来,具有补中益气、化痰散结、疏通经络和宣肺平喘的功效,所选温针灸具有疏通经络、利关节和调理脏腑的功效。本研究旨在观察化积散结散联合温针灸对类风湿关节炎合并肺间质病变患者的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2020年4月至2023年4月中国中医科学院广安门医院保定医院和中国人民解放军陆军第八十二集团军医院收治的98例类风湿关节炎合并肺间质病变患者。纳入标准:符合类风湿关节炎^[5]及肺间质病变^[6]诊断标准;分型为痰浊阻肺证^[7];依从性良好者;患者及家属签署同意书;年龄20~75岁。排除标准:对本研究药物过敏者;合并血液系统、免疫功能障碍、凝血功能障碍和遗传代谢疾病者;其他结缔组织疾病者;晕针、依从性差者;其他因素所致肺间质病变者;妊娠期或哺乳期妇女;合并支气管炎、慢性阻塞性肺气肿和肺结核者;精神障碍者。

本研究所有患者的分组方式为随机数字表法。西医组49例患者中,女性30例,男性19例;年龄26~74岁,平均(52.35±4.23)岁;平均病程(3.56±0.52)年。联合组49例患者中,女性31例,男性18例;年龄25~73岁,平均(52.01±

4.55)岁;平均病程(3.69±0.61)年。西医组、联合组患者一般资料具有可比性。本研究经医学伦理委员会批准(伦理批号:20200409-019)。

1.2 方法

(1)西医组患者给予常规西医治疗,口服醋酸泼尼松片(规格:5 mg),1次5 mg,1日2次;口服吡非尼酮胶囊(规格:100 mg),1次200 mg,1日3次,连续治疗3个月。

(2)联合组患者在常规西医治疗基础上给予化积散结散及温针灸治疗。温针灸选穴:足三里、丰隆、膻中、大横、太渊、孔最、曲池和阿是穴,患者取仰卧位,选择0.3 mm×40 mm 针灸针,足三里、丰隆、大横和曲池直刺1~1.5寸(1寸=3.333 cm),膻中平刺0.3~0.5寸,太渊直刺0.3~0.5寸,孔最直刺0.5~1寸,阿是穴根据位置选择针刺方式及深度,所有穴位针刺得气后将艾绒搓团裹于针柄,点燃,每穴灸3~4壮后起针,1日1次,1周治疗5次。化积散结散方药组成:僵蚕10 g,橘红9 g,地龙10 g,麦门冬9 g,鳖甲15 g,川贝母9 g,土茯苓15 g,姜半夏9 g,瓜蒌仁15 g,生甘草9 g;由中药制剂室统一煎药,1日1剂,每剂煎取200 mL,分装2袋,每袋100 mL,早晚各服用1次,每次服用100 mL。连续治疗3个月。

1.3 观察指标

(1)中医证候评分。治疗前后对患者进行痰浊阻肺证评分。主症:咳嗽,痰白、黏稠,喘促、动则喘甚,气短,胸闷;次症:痰多、易咯出,纳呆,食少、胃脘痞满。根据症状的严重程度评分,无症状0分,轻度症状2分,中度症状4分,重度症状6分。(2)类风湿关节炎疾病活动评分(DAS-28):治疗前后评估患者压痛关节数(TJC)、肿胀关节数(SJC),TJC、SJC以28个关节计,计算DAS-28评分。(3)治疗前后对患者行肺脏高分辨率CT(HRCT)检查。1分:累计范围为1%~<25%;2分:累计范围为25%~<50%;3分:累计范围为50%~<75%;4分:累计范围≥75%。(4)治疗前后抽取患者空腹静脉血5 mL,采用酶联免疫吸附试验检测类风湿因子(RF)、抗环瓜

氨肽酸 (CCP) 抗体、趋化因子配体 19 (CCL19)、白细胞介素 (IL) 4 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平;采用流式细胞仪检测两组患者外周血 Th1/Th2 水平。

1.4 疗效评定标准

临床控制:咳嗽、喘息和关节痛等症状基本消失,中医证候评分减少>95%;显效:咳嗽、喘息和关节痛等症状明显改善,中医证候评分减少>70%;有效:咳嗽、喘息和关节痛等症状好转,中医证候评分减少>30%;无效:未达到上述标准^[8]。总有效率=(临床控制病例数+显效病例数+有效病例数)/总病例数 $\times$ 100%。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件分析数据,临床疗效采用例或率(%)表示,进行秩和检验;中医证候评分、血液指标、DAS-28 评分和 HRCT 评分等以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用成组 t 检验检测组间值,配对 t

检验检测组内值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

联合组患者的总有效率为 97.96%,高于西医组的 81.63%,差异有统计学意义($Z=2.466,P=0.011$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

组别	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
西医组($n=49$)	15	13	12	9	81.63
联合组($n=49$)	24	15	9	1	97.96

2.2 两组患者中医证候评分比较

治疗前,两组患者各项中医证候评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者各项中医证候评分较治疗前降低,联合组患者较西医组降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	咳嗽评分		痰白、黏稠评分		喘促、动则喘甚评分		气短评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
西医组($n=49$)	3.92 $\pm$ 0.86	1.39 $\pm$ 0.40 ^a	3.97 $\pm$ 0.89	1.35 $\pm$ 0.42 ^a	3.87 $\pm$ 0.90	1.42 $\pm$ 0.43 ^a	3.84 $\pm$ 0.91	1.35 $\pm$ 0.39 ^a
联合组($n=49$)	3.87 $\pm$ 0.91	0.87 $\pm$ 0.22 ^a	3.85 $\pm$ 0.95	0.87 $\pm$ 0.23 ^a	3.96 $\pm$ 0.95	0.84 $\pm$ 0.25 ^a	3.78 $\pm$ 0.88	0.73 $\pm$ 0.22 ^a
t	0.280	7.974	0.645	7.016	0.481	8.163	0.332	9.692
P	0.780	<0.001	0.520	<0.001	0.631	<0.001	0.741	<0.001
组别	胸闷评分		痰多、易咯出评分		纳呆评分		食少、胃脘痞满评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
西医组($n=49$)	3.87 $\pm$ 0.92	1.39 $\pm$ 0.41 ^a	3.96 $\pm$ 0.97	1.32 $\pm$ 0.39 ^a	3.83 $\pm$ 0.95	1.21 $\pm$ 0.37 ^a	3.84 $\pm$ 0.91	1.37 $\pm$ 0.39 ^a
联合组($n=49$)	3.79 $\pm$ 0.89	0.77 $\pm$ 0.23 ^a	3.81 $\pm$ 0.95	0.72 $\pm$ 0.20 ^a	3.76 $\pm$ 0.89	0.65 $\pm$ 0.20 ^a	3.92 $\pm$ 1.02	0.74 $\pm$ 0.24 ^a
t	0.437	9.232	0.773	9.583	0.376	9.320	0.410	9.630
P	0.663	<0.001	0.441	<0.001	0.707	<0.001	0.683	<0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组患者 DAS-28、HRCT 评分比较

治疗前,两组患者 DAS-28、HRCT 评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者 DAS-28、HRCT 评分较治疗前降低,联合组患者较西医组降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 DAS-28、HRCT 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	DAS-28 评分		HRCT 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
西医组($n=49$)	5.17 $\pm$ 1.20	3.54 $\pm$ 0.67 ^a	2.97 $\pm$ 0.77	1.83 $\pm$ 0.40 ^a
联合组($n=49$)	5.22 $\pm$ 1.12	2.52 $\pm$ 0.42 ^a	3.04 $\pm$ 0.70	1.15 $\pm$ 0.35 ^a
t	0.213	9.029	0.471	8.956
P	0.832	<0.001	0.639	<0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 两组患者 Th1/Th2、IL-4 和 TNF- α 水平比较

治疗前,两组患者 Th1/Th2、IL-4 和 TNF- α 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者 Th1/Th2、TNF- α 水平较治疗前降低,联合组患者低于西医组;两组患者 IL-4 水平较治疗前升高,联合组患者高于西医组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.5 两组患者 RF、抗 CCP 抗体和 CCL19 水平比较

治疗前,两组患者 RF、抗 CCP 抗体和 CCL19 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者 RF、抗 CCP 抗体和 CCL19 水平较治疗前降低,联合组患者低于西医组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 4 两组患者治疗前后 Th1/Th2、IL-4 和 TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	Th1/Th2		IL-4/(pg/mL)		TNF- α /(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
西医组($n=49$)	3.69 $\pm$ 0.41	3.35 $\pm$ 0.31 ^a	2.53 $\pm$ 0.45	4.31 $\pm$ 0.83 ^a	17.31 $\pm$ 3.51	14.93 $\pm$ 2.26 ^a
联合组($n=49$)	3.67 $\pm$ 0.40	3.01 $\pm$ 0.22 ^a	2.48 $\pm$ 0.49	5.66 $\pm$ 1.04 ^a	17.10 $\pm$ 3.35	12.61 $\pm$ 1.78 ^a
t	0.244	6.261	0.526	7.102	0.303	5.645
P	0.807	<0.001	0.600	<0.001	0.763	<0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 5 两组患者治疗前后 RF、抗 CCP 抗体和 CCL19 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	RF/(IU/mL)		抗 CCP 抗体/(IU/mL)		CCL19/(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
西医组($n=49$)	152.63 $\pm$ 23.61	68.31 $\pm$ 20.31 ^a	226.71 $\pm$ 20.92	171.61 $\pm$ 18.52 ^a	927.53 $\pm$ 36.45	544.76 $\pm$ 30.81 ^a
联合组($n=49$)	151.18 $\pm$ 23.09	45.16 $\pm$ 13.14 ^a	225.23 $\pm$ 20.17	148.14 $\pm$ 16.14 ^a	925.45 $\pm$ 35.10	513.58 $\pm$ 25.62 ^a
t	0.307	6.699	0.357	6.688	0.288	5.447
P	0.759	<0.001	0.722	<0.001	0.774	<0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

类风湿关节炎是全身炎症性疾病,主要表现为周围性对称性多关节炎^[9]。类风湿关节炎除了影响患者关节外,还可对患者心脏、肾脏、肺及皮肤等产生损伤,其中肺部含有充盈的血液及丰富的结缔组织,是类风湿关节炎最易受累的器官,其中最为常见的病变类型是间质性肺病变,也是类风湿关节炎的严重并发症^[10-11]。研究结果表明,细胞外基质过度沉积形成成纤维细胞灶、肺泡上皮损伤是类风湿关节炎患者发生肺间质病变的病理特征,随病情发展,肺组织结构可发生异常重塑,肺泡腔内伴随脱落的上皮细胞及浆液蛋白,肺泡壁还合并血管扩张、细胞浸润、渗出,呈现出弥漫性增厚现象,多由细胞免疫介导所致,可进一步继发纤维增生^[12-13]。环境因素、免疫损伤、易感基因、药物因素及吸烟等均是类风湿关节炎后肺间质病变的危险因素,在多因素共同作用下诱导产生相关炎症细胞和细胞因子,致使患者细胞外基质代谢异常,损伤肺泡毛细血管内皮细胞和上皮细胞之间基膜,导致成纤维母细胞异常增生,细胞外基质沉积并引发炎症,进而发生肺间质纤维化^[14-15]。

中医根据类风湿关节炎合并肺间质病变的临床特征可将其归属为“肺痹”“肺萎”范畴,多由患者类风湿关节炎久病迁延不愈,损伤正气,无以抵御外邪侵袭,外邪损伤肺脏,致使肺虚,影响气血津液散布,水湿聚集成痰,痰饮伏肺,阻滞气机,血行不畅,则产生瘀血,痰瘀互结痹阻于肺所致^[16]。本研究所用化积散结散中,川贝母润肺化痰、止咳、散结,为君药;僵蚕化痰散结、止痛,麦门冬润肺化痰,地龙通经活络,为臣药;姜半夏消痞散结,燥湿化痰,鳖甲软坚散结,土茯苓健脾、通利关节、利湿散结,橘红燥湿化痰、润肺止咳,为佐药;生甘草祛痰止咳、缓急止痛,为使药。诸药合用,共达燥湿化痰、润肺止咳、宣肺平喘、散结通络之功。温针灸是中医特色疗法,通过针体导热,经穴位传递艾炷热力,具有温通经脉、行气活血和镇痛等功效。所选足三里、丰隆属足阳明胃经,足三里可健脾益胃,和中补气,通络;丰隆可健脾和胃,燥湿化痰,通经活络。膻中属任脉,可疏通气机,益气通脉,宣肺,宽胸利膈,活血通经,止痛。曲池属手阳明大肠经,可健脾胃,通络止痛。大横属足太阴脾经,可调理脾胃,健脾化湿。太渊、孔最属手太阴肺经之原穴,可宣肺平喘,理气通脉。阿是穴属于经外奇穴,可通络止痛。本研究结果显示,联合组患者的总有效率高于西医组,中医证候评分、DAS-28 评分和 HRCT 评分较西医组降低,说明化积散结散联合温针灸用于类风湿关节炎合并肺间质病变患者,可改善临床症状及中医证候评分,提升临床疗效。研究表明,温针灸可改善微循环,促进疼痛介质及炎症介质吸收,减轻机体炎症反应,改善患者关节功能、免疫功能和临床症状^[17]。

类风湿关节炎合并肺间质病变患者伴随免疫应答异常,存在 Th 细胞间平衡状态异常,其中 Th1 细胞主要通过分泌 γ 干扰素、IL-2 和 TNF- α 等细胞因子介导细胞免疫应答,促进细胞的杀伤作用;Th2 主要通过分泌 IL-4、IL-10 等细胞因子介导体液免疫,抑制细胞免疫应答,维持 Th1/Th2 平衡^[18]。当 Th1/Th2 失衡,可产生免疫应答,引发机体免疫反应,加重病情。本研究中,联合组患者治疗后 Th1/Th2、TNF- α 水平低于西医组,IL-4 水平高于西医组,说明化积散结散联合温针灸用于类风

湿关节炎合并肺间质病变患者,可调节机体免疫应答,抑制炎症。

RF 是自身抗体,以变性免疫球蛋白 G 为抗原,由细菌、病毒等引起体内产生,可促进机体免受循环复合物损伤,在类风湿关节炎患者机体中高表达^[19]。抗 CCP 抗体与类风湿关节炎患者的肺间质病变强相关,CCP 存在类风湿关节炎合并肺间质病变患者肺内,可刺激机体产生抗 CCP 抗体,参与肺损伤进程^[20]。CCL19 通过获得性免疫及固有免疫过程参与宿主的防御机制,也参与类风湿关节炎合并肺间质病变的炎症和疾病发生^[21]。本研究结果显示,治疗后,联合组患者 RF、抗 CCP 抗体和 CCL19 水平低于西医组,说明化积散结散联合温针灸用于类风湿关节炎合并肺间质病变患者,可降低 RF、CCP 和 CCL19 水平,改善病情。研究发现,僵蚕中含有黄酮类、甾醇类等活性成分,可调节 Th1/Th2 平衡,抑制炎症细胞浸润,减少肺部炎症损伤^[22]。川贝母中含有有机酸、核苷等活性成分,可抗炎镇痛、平喘祛痰^[23]。半夏中含有生物碱类、挥发油类和有机酸类等活性成分,可抗炎、抗菌、镇咳及祛痰,常用于治疗呼吸系统疾病^[24]。

综上所述,化积散结散联合温针灸用于类风湿关节炎合并肺间质病变患者,可调节机体免疫应答,抑制炎症,降低 RF、抗 CCP 抗体和 CCL19 水平,改善临床症状及中医证候评分,提升临床疗效。

参考文献

[1] 何欣,黄玉琴,青玉凤,等. 类风湿关节炎相关性肺间质病变治疗进展[J]. 临床荟萃, 2021, 36(1): 75-79.

[2] SOLOMON J J, DANOFF S K, WOODHEAD F A, et al. Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study[J]. Lancet Respir Med, 2023, 11(1): 87-96.

[3] 王超群,金朝晖. 补肺化纤汤联合吡非尼酮治疗类风湿关节炎相关肺间质病变 30 例[J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(5): 49-51.

[4] 王慧莲,李松伟,王济华,等. 益气养阴通痹方治疗类风湿关节炎合并肺间质病变临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7): 185-190.

[5] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-270.

[6] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组. 特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(6): 427-432.

[7] 中华中医药学会肺系病专业委员会. 弥漫性间质性肺疾病的中医证候诊断标准(2012 版)[J]. 中医杂志, 2012, 53(13): 1163-1165.

[8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 349-352.

[9] 文清华,文洪博,蒋祖红,等. 甘草附子汤加减治疗对风寒湿阻证类风湿关节炎患者中医临床症状及血清基质金属蛋白酶 3、骨保护素和核因子- κ B 受体活化因子配体水平的影响[J]. 中医临床研究, 2023, 15(8): 116-120.

[10] 姜丽丽,尚可. 吡非尼酮治疗类风湿关节炎伴肺间质病变的临床观察及其对肺泡细胞表面抗原 KL-6 的影响[J]. 广东医学, 2021, 42(11): 1352-1355.

(下转第 832 页)