

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^Δ

杨帆^{1*}, 许超², 张静¹, 蔡辉^{1#} (1. 中国人民解放军东部战区总医院(原南京军区南京总医院)中西医结合科, 江苏南京 210002; 2. 江苏省中西医结合医院风湿免疫科, 江苏南京 210028)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)01-0023-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.01.006

摘要 目的:观察桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤治疗活动期类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的疗效,探讨影响疗效的相关因素。方法:选取2016年12月至2019年12月中国人民解放军东部战区总医院收治的活动期RA患者126例,采用随机数表法分为观察组、对照组,每组63例。对照组患者给予甲氨蝶呤片治疗,观察组患者在对照组的基础上加用桂枝芍药知母汤治疗,两组患者的疗程均为12周。检测患者血清类风湿因子(RF)、C反应蛋白(CRP)及红细胞沉降率(ESR)水平,通过RA患者病情评价(DAS28评分)评估疗效;记录压痛关节数、肿胀关节数等临床资料。结果:治疗6、12周后,两组患者血清CRP、ESR水平明显低于治疗前,治疗12周后的血清CRP、ESR水平明显低于治疗6周后,且观察组患者明显低于对照组同期,上述差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗6、12周后,观察组患者血清RF水平明显低于治疗前,治疗12周后的血清RF水平明显低于治疗6周后,且观察组患者明显低于对照组同期,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗12周后,观察组患者的总有效率为92.07%(58/63),明显高于对照组的79.37%(50/63),上述差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗6、12周后,两组患者的中医证候评分明显低于治疗前,治疗12周后的中医证候评分明显低于治疗6周后,且观察组患者明显低于对照组同期,上述差异均有统计学意义($P<0.05$)。疗效与患者性别、年龄、治疗前压痛关节数、肿胀关节数、病程、有无类风湿结节、是否联合用药治疗及治疗前血清RF、CRP和ESR水平有关;治疗前压痛关节数、肿胀关节数、病程、有无类风湿结节、是否联合用药治疗及治疗前血清RF、ESR水平是影响疗效的独立因素。结论:桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤治疗活动期RA的疗效较好。治疗前压痛关节数、肿胀关节数、病程、有无类风湿结节、是否联合用药治疗(桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤)及治疗前血清RF、ESR水平均是影响疗效的独立因素。

关键词 类风湿关节炎; 甲氨蝶呤; 桂枝芍药知母汤; 疗效; 影响因素

Efficacy and Influencing Factors of Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction Combined with Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Active Phase^Δ

YANG Fan¹, XU Chao², ZHANG Jing¹, CAI Hui¹ (1. Dept. of Integrated Chinese and Western Medicine, General Hospital of Eastern theater of PLA (Former Nanjing General Hospital of Nanjing Military Region), Jiangsu Nanjing 210002, China; 2. Dept. of Rheumatology and Immunology, Jiangsu Provincial Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Jiangsu Nanjing 210028, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the efficacy of Guizhi Shaoyao Zhimu decoction combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in active phase, and to analyze efficacy-related factor. **METHODS:** Totally 126 patients with RA in active phase admitted into General Hospital of Eastern theater of PLA from Dec. 2016 to Dec. 2019 were selected and divided into observation group and control group via random number table, with 63 cases in each group. The control group was treated with methotrexate, while the observation group was given Guizhi Shaoyao Zhimu decoction based on the control group, the courses of treatment of both groups were 12 weeks. Serum rheumatoid factor(RF), C reactive protein(CRP) and erythrocyte sedimentation rate(ESR) levels were detected, and the efficacy was evaluated by RA patient's condition evaluation(DAS28 score); the number of tender joints, swollen joints and other clinical data were recorded. **RESULTS:** After 6 weeks and 12 weeks of treatment, the serum CRP and ESR levels of both groups had been significantly decreased, the serum CRP and ESR levels after 12 weeks of treatment were significantly lower than after 6 weeks of treatment, and those of observation group were significantly lower than the control group during the same period, with statistically significant differences($P<0.05$). After 6 weeks and 12 weeks

^Δ 基金项目:江苏省中医药局课题(No. YB201927)

* 住院医师,博士研究生。研究方向:中西医结合诊治风湿免疫疾病。E-mail:junkifan626@163.com

通信作者:主任医师,教授,博士生导师。研究方向:中西医结合诊疗风湿免疫疾病。E-mail:njzy_caihui@163.com

of treatment, the serum RF level of observation group were significantly lower than those of before treatment, the serum RF level after 12 weeks of treatment were significantly lower than after 6 weeks of treatment, and that of observation group was significantly lower than the control group during the same period, with statistically significant differences ($P<0.05$). After 12 weeks of treatment, the total effective rate of observation group was 92.07% (58/63), which was significantly higher than that of the control group (79.37%, 50/63), with statistically significant difference ($P<0.05$). After 6 weeks and 12 weeks of treatment, the TCM syndrome integral of both groups were significantly lower than those of before treatment, the TCM syndrome integral after 12 weeks of treatment were significantly lower than after 6 weeks of treatment, and that of observation group was significantly lower than the control group during the same period, with statistically significant differences ($P<0.05$). The efficacy was related to patient's gender, age, number of tender joints and swollen joints before treatment, course of disease, presence or absence of rheumatoid nodules and drug combination, serum RF, CRP and ESR levels before treatment; number of tender joints and swollen joints before treatment, course of disease, presence or absence of rheumatoid nodules and drug combination (Guizhi Shaoyao Zhimu decoction combined with methotrexate), serum RF and ESR levels before treatment were the independent factors that affect the efficacy. CONCLUSIONS: The efficacy of Guizhi Shaoyao Zhimu decoction combined with methotrexate in the treatment of RA in active phase is remarkable. Number of tender joints and swollen joints before treatment, course of disease, presence or absence of rheumatoid nodules and drug combination (Guizhi Shaoyao Zhimu decoction combined with methotrexate), serum RF and ESR levels before treatment were the independent factors that affect the efficacy.

KEYWORDS Rheumatoid arthritis; Methotrexate; Guizhi Shaoyao Zhimu decoction; Efficacy; Influencing factors

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以侵蚀性关节炎为主要临床表现的自身免疫病, 根据活动程度可分为稳定期和活动期^[1-2]。活动期 RA 表现为疼痛关节数增多, 肿胀关节数增多等^[3]。甲氨蝶呤是一种叶酸还原酶抑制剂, 在临床上主要用于各种急性白血病的治疗。但由于甲氨蝶呤能抑制活化 T 细胞释放促炎因子, 有控制炎症、保护关节等作用, 也可用于治疗 RA^[4]。桂枝芍药知母汤是《金匮要略》中记载的主治“诸肢节疼痛”的方药, 有祛风除湿、通阳行痹和散寒清热等功效, 目前常用于治疗寒热错杂证的 RA^[5]。本研究探讨了桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤治疗活动期 RA 的疗效, 并分析影响其疗效的相关因素, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2016 年 12 月至 2019 年 12 月于中国人民解放军东部战区总医院就诊的活动期 RA 患者 126 例。纳入标准: (1) 符合美国风湿病学会在 2010 年修订的活动期 RA 的诊断标准^[6]; (2) 符合中华中医药学会《类风湿性关节炎诊疗指南》(2011 年版)^[7] 中寒热错杂证的诊断标准; (3) 理解本研究, 并签署同意书。排除标准: (1) 非活动期 RA 患者; (2) 非中医寒热错杂证患者; (3) 严重肝肾衰竭患者; (4) 消化性溃疡、急慢性感染和血液系统疾病等患者; (5) 药物过敏者; (6) 不配合治疗及随诊者。采用随机数表法将患者分为观察组、对照组, 每组 63 例。观察组患者中, 男性 15 例, 女性 48 例; 年龄 29~69 岁, 平均 (45.97±7.56) 岁; 病程 1~7 年, 平均 (3.67±1.57) 年。对照组患者中, 男性 14 例, 女性 49 例; 年龄 28~67 岁, 平均 (47.47±7.44) 岁, 病程 1~8 年, 平均 (3.24±1.67) 年。两组患者一般资料的均衡性较高, 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

(1) 对照组患者给予甲氨蝶呤片 (规格: 2.5 mg) 治疗, 1 次 7.5 mg, 1 周 1 次, 早餐后服用, 治疗 1 周后加量至 1 次 10 mg, 连续服用 12 周; 治疗期间辅以叶酸及维生素口服。(2) 观察组患者在对照组的基础上予以桂枝芍药知母汤治疗。桂枝芍药知母汤由炙甘草 10 g, 白芍 15 g, 知母、桂枝和炒白术各 12 g, 防风、麻黄、生姜和制附子各 10 g 制成, 1 日 1 剂, 水煎取汁 210 ml, 分早中晚 3 次餐后温服, 疗程为 12 周。

1.3 观察指标

(1) 于治疗前, 治疗 6、12 周后, 抽取患者清晨空腹静脉血 10 ml, 分别检测血清类风湿因子 (RF)、血清 C 反应蛋白 (CRP) 和红细胞沉降率 (ESR) 水平。(2) 记录患者治疗后中医症状。根据本病证候群分布特点, 选取脉象、舌象、畏寒、潮热、疼痛及肢体困重进行中医证候评分^[7], 见表 1。中医证候评分越高, 症状越重。(3) 临床疗效。同时, 收集患者相关临床资料, 采用 Logistic 回归模型分析影响疗效的相关因素。

表 1 中医部分证候评分表

Tab 1 TCM partial syndrome integral sheet			
中医证候	轻(1分)	中(3分)	重(5分)
脉象	数	弦	弦数
舌象	舌淡, 苔白	舌淡, 苔黄白兼见	舌淡, 苔黄
畏寒	微畏寒	畏寒肢冷	畏寒肢冷欲加衣被
潮热	偶有潮热	潮热汗出	持续潮热汗出
疼痛	微痛, 时作时休	胀痛不止	疼痛剧烈, 难以忍受
肢体困重	有困重感, 尚不影响活动	肢体沉重, 活动费力	沉重如裹, 活动困难

1.4 疗效评定标准

治疗 12 周后, 通过 28 处关节疾病活动度评分 (DAS28 评分)^[8] 评估 RA 患者的疗效。DAS28 评分 = 0.56 × 压痛关节数^{1/2} +

0.28×肿胀关节数^{1/2}+0.7×ESR+0.014×患者自我评估。评分标准:>1.2分为显效,0.6~1.2分为有效,<0.6分为无效。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据,计量资料采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两两比较采用 *t* 检验分析;计数资料采用率 (%) 表示,采用 χ^2 检验;多因素分析采用 Logistic 回归模型;检验水准为 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 两组患者治疗前后血清 RF、CRP 和 ESR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	RF/(IU/ml)			CRP/(μg/L)			ESR/(mm/h)		
	治疗前	治疗 6 周	治疗 12 周	治疗前	治疗 6 周	治疗 12 周	治疗前	治疗 6 周	治疗 12 周
观察组 (<i>n</i> =63)	159.64±22.75	142.15±18.49 *	136.79±16.74 **	20.49±3.22	13.44±2.24 *	5.46±0.95 **	64.23±17.46	34.77±4.15 *	22.94±2.14 **
对照组 (<i>n</i> =63)	155.68±20.46	153.47±19.48	150.78±18.47	20.36±3.29	16.42±2.79 *	10.36±1.26 **	63.76±16.31	41.26±6.23 *	36.48±4.61 **
<i>t</i>	2.967	4.524	5.742	2.679	4.216	6.794	1.347	4.564	7.246
<i>P</i>	0.577	0.023	0.004	0.649	0.037	0.001	0.745	0.031	0.001

注:与同组治疗前比较, **P*<0.05;与同组治疗 6 周后比较, ***P*<0.05
Note: vs. the same group before treatment, **P*<0.05; vs. the same group after 6 weeks of treatment, ***P*<0.05

2.2 两组患者临床疗效比较

治疗 12 周后,观察组患者的总有效率为 92.07% (58/63),明显高于对照组的 79.37% (50/63),差异有统计学意义 (*P*<0.05),见表 3。

表 3 两组患者临床疗效比较[例 (%)]

Tab 3 Comparison of efficacy between two groups [cases (%)]				
组别	显效	有效	无效	总有效
对照组 (<i>n</i> =63)	29 (46.04)	21 (33.33)	13 (20.63)	50 (79.37)
观察组 (<i>n</i> =63)	35 (55.56)	23 (36.51)	5 (7.93)	58 (92.07)
χ^2	1.143	0.140	5.479	5.479
<i>P</i>	0.285	0.709	0.001	0.001

2.3 两组患者治疗前后中医证候评分比较

治疗前,两组患者中医证候评分的差异无统计学意义 (*P*>0.05)。治疗 6、12 周后,两组患者的中医证候评分明显低于治疗前,治疗 12 周后的中医证候评分明显低于治疗 6 周后,且观察组患者明显低于对照组同期,差异均有统计学意义 (*P*<0.05),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后中医证候评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab 4 Comparison of TCM syndrome integral between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, scores)			
组别	治疗前	治疗 6 周	治疗 12 周
观察组 (<i>n</i> =63)	26.27±2.89	14.21±3.41 *	8.26±1.46 **
对照组 (<i>n</i> =63)	25.74±2.13	19.56±4.95 *	15.44±2.49 **
<i>t</i>	2.467	4.846	5.423
<i>P</i>	0.517	0.032	0.008

注:与同组治疗前比较, **P*<0.05;与同组治疗 6 周后比较, ***P*<0.05
Note: vs. the same group before treatment, **P*<0.05; vs. the same group after 6 weeks of treatment, ***P*<0.05

2.4 影响疗效的 Logistic 回归分析

治疗前压痛关节数、肿胀关节数、病程、有无类风湿结节、是否联合用药治疗及治疗前血清 RF、ESR 水平是影响疗效的独立因素,见表 5。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血清 RF、CRP 和 ESR 水平比较

治疗 6、12 周后,两组患者血清 CRP、ESR 水平明显低于治疗前,两组患者治疗 12 周后的血清 CRP、ESR 水平明显低于治疗 6 周后,且观察组患者明显低于对照组同期,上述差异均有统计学意义 (*P*<0.05)。治疗 6、12 周后,观察组患者血清 RF 水平明显低于治疗前,治疗 12 周后的血清 RF 水平明显低于治疗 6 周后,且观察组患者明显低于对照组同期,上述差异均有统计学意义 (*P*<0.05),见表 2。

表 5 影响疗效的 Logistic 回归分析

Tab 5 Logistic regression analysis on influencing factors						
因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Walds</i>	<i>df</i>	<i>Sig.</i>	<i>Exp(B)</i>
性别	0.172	0.131	2.647	1	0.128	1.345
年龄	0.124	0.172	2.545	2	0.257	1.342
压痛关节数	0.244	0.061	4.924	1	0.026	1.412
肿胀关节数	0.236	0.075	4.232	1	0.037	1.492
病程	0.242	0.062	4.942	1	0.024	1.261
类风湿结节	0.212	0.045	5.161	1	0.015	1.375
RF	0.226	0.041	6.013	1	0.017	1.194
CRP	0.184	0.101	2.742	1	0.112	1.162
ESR	0.205	0.058	5.142	1	0.022	1.264
桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤治疗	0.214	0.049	5.946	1	0.021	1.253

3 讨论

RA 的基本病理表现为滑膜炎、血管翳形成,小关节的多关节、对称性、侵袭性炎症,常伴有关节外器官受累,可以导致关节畸形及功能丧失^[9]。活动期 RA 患者的全身、局部症状明显,应积极、及时进行治疗,防止病情进一步加重和蔓延。

中医认为,RA 属“痹病”范畴。痹病病因为内虚,外感风、寒、湿、热邪,病位在骨,在肾,在营卫,在足三阴经,病性初病实证居多,久病反复则虚实夹杂居多^[10]。桂枝芍药知母汤用于治寒热夹杂证痹病。寒热夹杂,则风、寒、湿、热之邪相互为虐,病邪留注肌肉、筋骨和关节,则经络壅塞,气血运行不畅,寒邪甚者,肃杀阳气,疼痛剧烈,关节屈伸不利,热邪甚者,煎灼阴液,热痛而红肿^[11]。

RF 是一种以变性免疫球蛋白 G (IgG) 的 Fc 片段为靶抗原的自身抗体。血清 RF 是诊断 RA 的重要血清标志物之一^[12-13];CRP 是一种非特异性的炎症标志物;ESR 是一种炎症及自身免疫指标。本研究结果显示,单用甲氨蝶呤可降低 RA 患者血清 CRP、ESR 水平,而降低血清 RF 水平效果欠佳;桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤可同时降低 RA 患者血清 RF、CRP 及 ESR 水平,且效果优于单用甲氨蝶呤。分析原因,甲氨蝶呤可促进腺苷释放,抑制促炎因子,减少炎症细胞浸润,从而抑制

炎症反应;但并不能有效降低血清 RF 水平^[14]。桂枝芍药知母汤方中麻黄、知母等透热泻火,具有消炎作用;防风、附子等药祛风胜湿,具有抗风湿的作用^[15]。因此,桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤在减轻炎症反应的同时,可降低血清 RF 水平,从而控制活动期 RA 症状。

本研究结果显示,治疗 12 周后,观察组患者的总有效率高于对照组,中医证候评分低于对照组,提示桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤的疗效优于单用甲氨蝶呤。分析原因,甲氨蝶呤可以控制炎症,调节免疫平衡,保护骨组织,延缓关节的破坏,从而治疗 RA,缓解 RA 急性症状^[16-17]。桂枝芍药知母汤治疗久痹五脏俱伤,足三阴经表里俱痹,用桂枝、芍药、甘草、白术调和营卫,充益本元;麻黄、防风和生姜开腠行痹,驱风外出;知母保肺治节;附子燥湿除寒;全方共奏通痹止痛、祛风逐湿之效^[5]。因此,桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤能有效改善关节疼痛、关节肿胀及肢体活动度受限等症状。

本研究结果显示,治疗前压痛关节数、肿胀关节数、病程、类风湿结节、治疗前血清 RF 和 ESR 水平以及桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤治疗均是影响疗效的独立危险因素。治疗前压痛关节数、肿胀关节数代表活动期 RA 活动程度,病程代表 RA 病情严重程度,与 RA 预后疗效直接相关。类风湿结节是 RA 关节旁出现的中心有纤维素样坏死、周围有栅栏状排列纤维细胞的无痛性结节。类风湿结节常出现在严重 RA,提示其处于活动期;出现在脏器的类风湿结节常引起系统性症状,危及患者生命安全^[18-20]。血清 RF 高水平提示出现骨侵蚀,导致 RA 患者预后不良^[21]。血清 ESR 水平升高,提示 RA 患者出现广泛炎症反应,导致 RA 患者预后不良^[22]。因此,RA 治疗中应重视骨保护及炎症控制。

综上所述,桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤治疗活动期 RA 的疗效较好。患者治疗前压痛关节数、肿胀关节数、病程、类风湿结节、血清 RF 水平、血清 ESR 水平以及桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤治疗均是影响疗效的独立因素。RA 应及时进行诊断,并进行个体化治疗,治疗过程中应重视骨保护及炎症控制。

参考文献

[1] 招春飞,李文生,廖淑珍,等. CircRNA 在系统性红斑狼疮和类风湿关节炎的研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2020,36(7):893-897.

[2] 孙胜南,廖苑君,蓝树金,等. 类风湿关节炎差异表达基因筛选、生物信息学分析及其潜在治疗药物的预测[J]. 山东医药,2020,60(12):19-23.

[3] 陈庆杰,宋萌,张丽华,等. 风湿清合剂联合甲氨蝶呤治疗活动期类风湿关节炎疗效观察及作用机制探讨[J]. 解放军医药杂志,2019,31(2):86-89.

[4] Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis[J]. Joint Bone Spine,2019,86(3):301-307.

[5] 刘志队,史丽璞,张铁峰. 加味桂枝芍药知母汤治疗寒热错杂型类风湿关节炎临床研究[J]. 陕西中医,2019,40(7):906-908,

912.

[6] 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.

[7] 中华中医药学会. 类风湿性关节炎诊疗指南[J]. 中国中医药现代远程教育,2011,9(11):150-151.

[8] 朱巧英,丁炎,宣旻,等. 类风湿性关节炎超声评分与 DAS-28 评分的相关性研究[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2019,39(1):90-93.

[9] Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis[J]. Lancet,2017,389(10086):2338-2348.

[10] 李延婷,姜泉,巩勋,等. 类风湿关节炎患者中医药治疗现状调查分析[J]. 中医杂志,2020,61(8):676-680.

[11] 张宝成,李雪萍,陈云慧,等. 基于三焦痹学说探讨桂枝芍药知母汤治疗类风湿性关节炎的中医理论机制[J]. 中华中医药杂志,2019,34(6):2535-2538.

[12] 代丽怡,巩丹丹,赵金霞. 类风湿因子或抗环瓜氨酸化多肽抗体阳性银屑病关节炎患者的临床特点[J]. 北京大学学报:医学版,2019,51(6):1008-1013.

[13] Tenstad HB, Nilsson AC, Dellgren CD, et al. Predictive values of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in relation to serological aspects of the ACR/EULAR 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis[J]. Scandinavian Journal of Rheumatology,2020,49(1):18-20.

[14] Bianchi G, Caporali R, Todoerti M, et al. Methotrexate and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence Regarding Subcutaneous Versus Oral Routes of Administration[J]. Adv Ther,2016,33(3):369-378.

[15] 谢健,谭丽雯,江福能,等. 桂枝芍药知母汤缓解类风湿关节炎的网络调控机制研究[J]. 广东药科大学学报,2019,35(4):529-534.

[16] Pountos I, Giannoudis PV. Effect of methotrexate on bone and wound healing[J]. Expert Opin Drug Saf,2017,16(5):535-545.

[17] Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, et al. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting[J]. Pediatr Rheumatol Online J,2018,16(1):46.

[18] 孙羽,崔迪. 类风湿性关节炎肺内渐进坏死性结节的 HRCT 表现及诊断价值[J]. 医学与哲学,2017,38(20):46-48.

[19] Spicer PJ, Broussard G, Beaman F. Isolated Rheumatoid Nodule of the Achilles[J]. Ultrasound Q,2016,32(2):187-190.

[20] 何善智,丁菱,王敏,等. 类风湿关节炎合并肺部类风湿结节的危险因素分析[J]. 实用医学杂志,2017,33(10):1665-1668.

[21] 孙怡宁,冯秀媛,曾令霞,等. 类风湿关节炎全身骨量丢失及其相关危险因素的分析[J]. 西安交通大学学报:医学版,2020,41(3):384-389,395.

[22] 于文宁,刘新艳,杨露梅,等. 清热利湿通络中药外用联合西药对湿热痹阻型类风湿关节炎炎症指标的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2020,15(5):946-950.

(收稿日期:2020-07-27)