

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.05.024

温针灸对寒湿痹阻型类风湿关节炎患者血清 CXCR16、CCL19 和 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响*

周秋意¹ 胡洪平^{2Δ} 王 刚² 龙翔宇² 林 俊²

(1 广州中医药大学针灸康复临床医学院 广东 广州 510006; 2 佛山健翔骨伤医院针灸康复科 广东 佛山 528231)

摘要 目的:观察温针灸对寒湿痹阻型类风湿关节炎(RA)患者血清 CXCR16、趋化因子配体 19(CCL19)和 Toll 样受体 4/核转录因子- κ B(TLR4/NF- κ B)信号通路的影响。**方法:**选择 2020 年 6 月~2022 年 6 月期间佛山健翔骨伤医院收治的 80 例 RA 患者。按照随机数字表法将患者分为对照组(接受常规西医治疗,40 例)和研究组(对照组的基础上结合温针灸治疗,40 例)。对比两组评分[中医证候积分、28 个关节疾病活动性评分(DAS28)]、实验室指标[RF、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、抗环瓜氨酸抗体(抗 CCP 抗体)]、血清 CXCR16、CCL19 和 TLR4/NF- κ B 信号通路相关指标的变化情况。**结果:**治疗后,两组中医证候积分、DAS28 评分均下降,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组类风湿因子(RF)、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、抗环瓜氨酸抗体(抗 CCP 抗体)下降,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组 CXCR16、CCL19 下降,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组 TLR4 信使核糖核酸(mRNA)、NF- κ B mRNA 下降,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**温针灸能够显著改善寒湿痹阻型 RA 患者的临床症状,调节血清 CXCR16、CCL19 水平,同时还可抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路激活。

关键词:温针灸;寒湿痹阻型;类风湿关节炎;CXCR16;CCL19;TLR4/NF- κ B 信号通路

中图分类号:R593.22;R245 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)05-934-05

Effect of Warming Needle Moxibustion on Serum CXCR16, CCL19 and TLR4/NF- κ B Signaling Pathway in Patients with Rheumatoid Arthritis of Cold Dampness Obstruction Type*

ZHOU Qiu-yi¹, HU Hong-ping^{2Δ}, WANG Gang², LONG Xiang-yu², LIN Jun²

(1 Acupuncture and Moxibustion Rehabilitation Clinical Medical College of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, 510006, China; 2 Department of Acupuncture and moxibustion Rehabilitation, Foshan Jianxiang Bone Injury Hospital, Foshan, Guangdong, 528231, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of Needle warming moxibustion on Serum CXCR16, CCL19 and TLR4/NF- κ B Signaling Pathway in Patients with Cold dampness obstruction type Rheumatoid Arthritis. **Methods:** 80 RA patients who were admitted to Foshan Jianxiang Bone Injury Hospital from June 2020 to June 2022 were selected. Patients were divided into control group (receiving conventional western medicine treatment, 40 cases) and study group (combined with warming needle moxibustion treatment on the basis of control group, 40 cases) according to the random number table method. The changes of scores [chinese medicine syndrome scores, 28 joint disease activity score (DAS28)], laboratory indexes [rheumatoid factor (RF), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), anti-cyclic citrullinated antibody (anti-CCP antibody)], serum CXCR16, CCL19 and TLR4/NF- κ B signaling pathway related indexes were compared between two groups. **Results:** After treatment, the scores of traditional Chinese medicine syndromes and DAS28 scores decreased in both groups, and the study group was lower than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of rheumatoid factor (RF), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and anti cyclic citrulline antibody (anti CCP antibody) decreased in both groups, and the study group was lower than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, CXCR16 and CCL19 decreased in both groups, and the study group was lower than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, two groups of TLR4mRNA and NF- κ B mRNA decreased and the study group was lower than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Needle warming moxibustion can significantly improve the clinical symptoms of RA patients with cold dampness arthralgia, regulate the levels of CXCR16 and CCL19 in serum, and inhibit TLR4/NF- κ B Activation of the B signaling pathway.

Key words: Warming needle moxibustion; Cold dampness obstruction type; Rheumatoid arthritis; CXCR16; CCL19; TLR4/NF- κ B

* 基金项目:广东省中医药局科研项目(20183014)

作者简介:周秋意(1989-),女,在职硕士研究生,主治中医师,研究方向:针灸,E-mail: z13751105172@163.com

Δ 通讯作者:胡洪平(1984-),男,本科,副主任中医师,研究方向:针灸,E-mail: 260841283@qq.com

(收稿日期:2023-08-23 接受日期:2023-09-17)

signal pathway

Chinese Library Classification(CLC): R593.22; R245 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2024)05-934-05

前言

类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是以炎性滑膜炎为主的难治性自身免疫性疾病,可导致关节软骨和骨侵蚀,严重者可累及心、肺、肾等多个脏器或系统,危及患者的生命安全^[1]。RA的发病机制复杂,涉及免疫细胞、细胞因子、信号传导通路等多个方面,故而其治疗方案上也一直未能统一^[2]。目前临床治疗RA药物以甲氨蝶呤为主,虽有明显疗效,但仍有部分患者治疗效果一般^[3]。中医在改善RA患者临床症状等方面具有独特优势^[4]。温针灸具有散寒除湿、温经通络、行气活血、消肿止痛的功效,既往用于RA也可获得较好的疗效^[5]。但有关温针灸作用于RA的具体作用机制尚不清楚。RA发病主要与炎症反应激活有关,同时有研究表明,血清CXC趋化因子配体16(CXCR16)^[6]、趋化因子配体19(CCL19)^[7]、Toll样受体4/核转录因子- κ B(TLR4/NF- κ B)信号通路^[8]均参与机体的炎症反应激活过程,可能导致RA疾病进展。本研究温针灸对寒湿痹阻型RA患者血清CXCR16、CCL19和TLR4/NF- κ B信号通路的影响,以期为临床治疗提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2020年6月~2022年6月期间佛山健翔骨伤医院收治的80例RA患者。本研究方案获得佛山健翔骨伤医院伦理学委员会批准进行(伦理批号:200215)。西医诊断参考《类风湿关节炎诊断及治疗指南》^[9],对称性关节肿胀时间 ≥ 6 周;每次关节晨僵时间 ≥ 1 h,且持续时间 ≥ 6 周;存在手关节炎,且持续时间 ≥ 6 周;关节肿胀个数 ≥ 3 个,且持续时间 ≥ 6 周;关节X线检查显示骨质破坏;血清类风湿因子(RF)阳性,滴度 $>1:32$ 。满足上述4项及以上,同时排除其它关节炎者则确诊RA。中医诊断标准参考《中医内科学》^[10],辨证分型为寒湿痹阻型,主症:晨僵,关节肿胀、疼痛,遇寒加重,遇热痛减,关节屈伸不利,畸形;次症:肢体沉重,口淡不渴,恶风寒,苔薄白,舌质淡,脉弦紧。符合2项主症+2项次症即可诊断。纳入标准:(1)患者年龄范围18~60周岁;(2)知悉本次研究内容,与家属共同签署知情同意书;(3)入组前4周内未接受相关治疗。排除标准:(1)妊娠期、哺乳期或备孕期女性;(2)过敏体质,以及晕针患者;(3)伴有严重的关节外表现;(4)合并精神疾病者;(5)合并心、肝、肾功能障碍;(6)关节存在严重畸形者;(7)合并其他风湿免疫疾病(如系统性红斑狼疮、干燥综合征等)。根据随机数字表法将患者分为对照组(接受常规西医治疗,40例)和研究组(对照组的基础上结合温针灸治疗,40例)。对照组年龄范围28~57岁,平均(43.73 $\pm$ 4.38)岁;男7例,女33例;病程范围1~5年,平均(4.19 $\pm$ 0.84)年;X线分期:早期13例,中期27例;体质指数范围18.6~27.9 kg/m²,平均(23.84 $\pm$ 0.51)kg/m²。研究组年龄范围26~59岁,平均(43.61 $\pm$ 4.17)岁;男9例,女31例;病程范围1~6年,平均(4.15 $\pm$ 0.76)年;X线分期:早期15例,中

期35例;体质指数范围18.2~27.5 kg/m²,平均(23.62 $\pm$ 0.68)kg/m²。两组一般资料对比未见差异($P>0.05$),均衡可比。

1.2 方法

两组均忌食油腻、生冷、辛辣、刺激性食物,给予合理饮食、健康教育、运动指导等基础干预。对照组患者接受上海上药信谊药厂有限公司生产的甲氨蝶呤片(国药准字H31020644,规格:2.5 mg)治疗,口服,成人一次5 mg~10 mg,一日1次,每周1~2次。研究组则在对照组的基础上接受温针灸治疗,主穴:遵循痛点循经原则,辅以委中穴、气海、肝俞、阳陵泉、足三里。背部:夹脊穴、身柱、腰阳关等。下肢:昆仑、环跳、三阴交、解溪穴、合阳、梁丘。上肢:阳溪、合谷、肩髃、曲池、腕骨等。使用碘伏对穴位局部皮肤进行常规消毒,使用毫针(规格:0.30 mm*40 mm)分别采用平补平泻法、提插补法针刺主穴和辅穴,得气后将插于针柄处的长约2 cm的艾条点燃,并保持艾条距皮肤约3 cm,以患者感觉温热为宜。留针20 min,1次/d,6次/周。两组均2周为1个疗程,持续治疗3个疗程。

1.3 观察指标

(1)治疗前后对两组患者的中医证候积分^[11]、28个关节疾病活动性评分(DAS28)^[12]进行评估,其中中医证候积分:主症按无、轻、中、重评分0分、2分、4分、6分,次症按无、轻、中、重评分0~3分,舌脉不计分,总积分为主证积分+次证积分之和。DAS28总分10分,评分越高,症状越严重。(2)治疗前后抽取患者清晨空腹静脉血8 mL,将装有4 mL血液的试管以一定速率(2800 r/min)离心7分钟,离心半径设置为8 cm,吸取上层血清。以全自动生化分析仪(四川新健康成生物股份有限公司生产,规格:XC8001)检测两组患者的实验室指标[RF、C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、抗环瓜氨酸抗体(抗CCP抗体)]。采用酶联免疫吸附法检测血清CCL19(试剂盒购自上海酶研生物科技有限公司)、CXCR16(试剂盒购自上海科敏生物科技有限公司)水平。(3)另外4 mL血液标本采用TRIzol试剂盒(上海源叶生物科技有限公司生产)提取核糖核酸(RNA)。采用反转录酶试剂盒(上海联硕生物科技有限公司生产)反转录合成互补脱氧核糖核酸(cDNA)第1链,用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测两组患者Toll样受体4(TLR4)、核转录因子 κ B(NF- κ B)信使核糖核酸(mRNA)的相对表达。引物均由上海生工生物工程有限公司合成,以GAPDH作为内参照,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 的数据分析方法分析目的基因的相对表达。引物序列如下:GAPDH mRNA:上游:5'-CATCTTCTTTTGCCTCGCCA-3',下游:5'-TTAAAAGCAGCCCTGGTGACC-3'。TLR4 mRNA:上游:5'-ACTTGGACCTTTCCAGCAAC-3',下游:5'-TTTAAATGCACCTGGTTGGA-3'。NF- κ B mRNA:上游:5'-TCAAGATCTGCCGAGTGAAC-3',下游:5'-CCTCTTTCTGCACCTTGTC-3'。

1.4 统计学方法

采用SPSS22.0软件进行数据统计分析,计数资料采用n(%)表示,行 χ^2 检验,符合正态分布的计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,实施t检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组评分对比

治疗前,两组 DAS28 评分、中医证候积分组间比较无差异 ($P>0.05$)。治疗后,两组中医证候积分、DAS28 评分下降,且研究组低于对照组 ($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组评分对比(分)

Table 1 Comparison of scores between two groups (points)

Groups	Chinese medicine syndrome scores		DAS28	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group(n=40)	13.49±2.39	8.45±2.25 [#]	6.97±1.26	4.02±0.73 [#]
Study group(n=40)	13.32±2.25	4.79±1.57 [#]	6.83±0.97	2.15±0.58 [#]
<i>t</i>	0.328	9.129	0.557	12.685
<i>P</i>	0.744	<0.001	0.579	<0.001

Note: Compare with before treatment, [#] $P<0.05$.

2.2 两组实验室指标对比

治疗前,两组 RF、CRP、ESR、抗 CCP 抗体组间比较无差异 ($P>0.05$)。治疗后,两组 RF、CRP、ESR、抗 CCP 抗体下降,且研究组低于对照组 ($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组实验室指标对比

Table 2 Comparison of laboratory indexes between two groups

Groups	RF(mL)		CRP(mg/L)		ESR(mm/h)		Anti-CCP antibody(U/ml)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group (n=40)	102.49±15.27	73.52±12.91 [#]	32.39±4.47	24.64±3.11 [#]	62.33±8.27	50.71±6.04 [#]	59.78±5.61	40.42±7.33 [#]
Study group (n=40)	102.56±14.16	50.93±9.87 [#]	32.06±4.27	19.03±3.58 [#]	61.72±9.05	41.23±6.96 [#]	59.02±6.48	31.73±4.21 [#]
<i>t</i>	-0.021	8.792	0.338	7.482	0.315	6.506	0.561	6.502
<i>P</i>	0.983	<0.001	0.737	<0.001	0.754	<0.001	0.577	<0.001

Note: Compare with before treatment, [#] $P<0.05$.

2.3 两组血清 CXCR16、CCL19 水平对比

治疗前,两组 CXCR16、CCL19 组间比较无差异 ($P>0.05$)。治疗后,两组 CXCR16、CCL19 下降,且研究组低于对照组 ($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组血清 CXCR16、CCL19 水平对比

Table 3 Comparison of serum CXCR16 and CCL19 levels between two groups

Groups	CXCR16(g/L)		CCL19(pg/mL)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group(n=40)	27.23±3.45	20.62±4.22 [#]	634.57±51.52	527.48±42.59 [#]
Study group(n=40)	26.84±4.03	14.73±2.84 [#]	635.38±48.36	416.33±39.62 [#]
<i>t</i>	0.465	7.323	-0.072	12.085
<i>P</i>	0.643	<0.001	0.942	<0.001

Note: Compare with before treatment, [#] $P<0.05$.

2.4 两组 TLR4/NF-κB 信号通路相关指标表达水平对比

治疗前,两组 TLR4mRNA、NF-κB mRNA 组间比较无差异 ($P>0.05$)。治疗后,两组 TLR4mRNA、NF-κB mRNA 下降,且研究组低于对照组 ($P<0.05$),见表 4。

3 讨论

RA 的发病机制尚不完全明确,主要涉及免疫紊乱、细胞因

子、信号传导通路等方面,其中以免疫紊乱最为关键,活化 T 细胞产生炎性细胞因子,同时可刺激 B 细胞产生大量的自身抗体,诱导自身免疫反应,导致关节组织损伤,进而引发关节炎症^[13]。TLR4 是参与非特异性免疫的一类重要蛋白质分子,在慢性免疫性炎症疾病如 RA 发病中扮演重要角色^[14]。Toll 样受体通过选择性的识别病原体中病原体相关分子模式的保守结构及某些内源性配体,触发 NF-κB 依赖性和非依赖性途径,诱发

表 4 两组 TLR4/NF- κ B 信号通路相关指标表达水平对比Table 4 Comparison of the expression levels of TLR4/NF- κ B signaling pathway related indexes between two groups

Groups	TLR4mRNA		NF- κ B mRNA	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group(n=40)	1.54 $\pm$ 0.42	1.19 $\pm$ 0.39 [#]	1.21 $\pm$ 0.25	0.92 $\pm$ 0.17 [#]
Study group(n=40)	1.51 $\pm$ 0.38	0.81 $\pm$ 0.22 [#]	1.19 $\pm$ 0.22	0.76 $\pm$ 0.13 [#]
<i>t</i>	0.335	5.367	0.380	4.728
<i>P</i>	0.739	<0.001	0.705	<0.001

Note: Compare with before treatment, [#]*P*<0.05.

局部炎症,从而促进 RA 的疾病进展^[15]。此外,细胞因子包括 CXCR16^[6]、CCL19^[16]、RF^[17]、CRP^[18]、ESR^[19]、抗 CCP 抗体^[20]在 RA 的发生、发展过程也发挥着重要作用,在 RA 患者出现明显关节病变前即大量表达,能够加重炎症反应。目前 RA 的治疗以改善病情为主,临床上常使用甲氨蝶呤进行治疗,但其存在一定不良反应且部分患者疗效不敏感,限制其临床应用^[3,21]。

RA 属中医学“痹证”范畴,《素问·痹论》中提及痹证的主要病因为五脏亏虚^[22]:脾虚则运化无力而聚湿成痰,痰湿瘀阻则经脉不通;肺虚则散卫气于皮毛抵挡外邪功能失常,外邪袭表则闭阻经脉;肝虚则全身气机不得畅达,气血不得畅达致经脉不通;肾虚则会影响其他脏腑功能;经久不愈亦可累及心,加重病情。临床中寒湿痹阻证较为常见,其病机主要为脏腑衰弱及气血不足,营卫失和,导致防御能力减弱,寒湿之邪侵袭人体,积聚于筋脉、络脉,久而成痹^[23]。故而本病治疗原则为祛风除湿、散寒通络。温针灸是中医常用外治法,通过针刺与艾灸相结合,能够发挥舒筋通络、温阳散寒的特效^[24]。

本次研究结果显示,温针灸能够显著改善寒湿痹阻型 RA 患者的临床症状评分,调节 CXCR16、CCL19、RF、CRP、ESR、抗 CCP 抗体等细胞因子水平。其中 CXCR16 可激活单核、淋巴细胞,促使机体发生炎症反应,并参与免疫应答^[6]。CCL19 是趋化因子家族重要的一员,可促使更多炎症细胞、细胞因子聚集到病灶关节,促进 RA 疾病进展^[16]。RF 是直接作用于免疫球蛋白分子 Fc 片段中的自身抗体,是 RA 实验室诊断依据^[17]。CRP 在机体受到感染或者组织损伤时,血清中水平急剧上升的蛋白质,其是一种非特异的炎症标志物^[18]。ESR 是红细胞在一定条件下沉降的速度,其在急性炎症活动中表现为病理性加快^[19]。抗 CCP 抗体是机体主要的自身抗体,能够加重炎症反应,加速关节周围损伤^[20]。分析结果原因^[25]:甲氨蝶呤具有较好的抗炎、镇痛效果,同时还可控制 RA 病情发展、减少 RA 关节并发症;温针灸以痛点循经为主穴,辅之以阳陵泉等穴位,可行气活血、健脾益肾^[26],而足三里是“长寿穴”,刺激该穴可调节消化功能;借助艾灸温热,可进一步刺激神经体液系统,调理气血,改善血液循环,调节相关细胞因子的分泌,改善 RA 患者的临床症状^[27]。

TLR4/NF- κ B 信号通路是机体重要的炎症通路,研究显示^[28],TLR4 呈高表达状态,能调控细胞外基质的沉积和重建而致关节软骨肥厚、关节腔隙变窄。TLR4/NF- κ B 信号通路激活后,关节中的炎症细胞因子升高,会抑制 II 型骨胶原和蛋白聚糖的合成,影响软骨基质降解和骨吸收过程,进而促进 RA 的

疾病进展^[29]。本次研究结果显示,温针灸能够显著有效抑制寒湿痹阻型 RA 患者的 TLR4/NF- κ B 信号通路激活。推测可能是因为温针灸可使针体直达病灶,借助艾灸温热效应持久激发经络之气,进而促进局部炎症物质吸收,抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路激活^[26]。另有动物证实^[30],艾灸足三里、肾俞可减轻 RA 家兔模型的关节滑膜炎,调控 NF- κ B 信号通路相关分子表达。

综上所述,温针灸能够显著改善寒湿痹阻型 RA 患者的临床症状,调节血清 CXCR16、CCL19 水平,同时还可抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路激活。

参考文献(References)

- [1] Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis [J]. Lancet, 2016, 388(10055): 2023-2038.
- [2] Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis[J]. Cells, 2020, 9(4): 880.
- [3] Jekic B, Maksimovic N, Damjanovic T. Methotrexate pharmacogenetics in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Pharmacogenomics, 2019, 20(17): 1235-1245.
- [4] 李琬莹,金晔华,姜婷,等.基于真实世界研究类风湿关节炎患者的中医证候与临床特点 [J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(4): 122-128.
- [5] 徐丹,董巡.温针灸治疗类风湿关节炎的疗效观察及对炎症因子的影响[J]. 上海针灸杂志, 2021, 40(10): 1228-1233.
- [6] 孙安民,王伟.类风湿性关节炎患者 CXC 趋化因子配体 16 表达及临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(17): 2922-2923, 2927.
- [7] Pickens SR, Chamberlain ND, Volin MV, et al. Characterization of CCL19 and CCL21 in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(4): 914-922.
- [8] Yan S, Wang P, Wang J, et al. Long Non-coding RNA HIX003209 Promotes Inflammation by Sponging miR-6089 via TLR4/NF- κ B Signaling Pathway in Rheumatoid Arthritis[J]. Front Immunol, 2019, 10(9): 2218.
- [9] 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.
- [10] 王永炎. 中医内科学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1997: 192-195.
- [11] 赵鼎的诊断依据、证候分类、疗效评定 -- 中华人民共和国中医药行业标准《中医内科病证诊断疗效标准》(ZY/T001.1-94)[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(11): 217.
- [12] van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the

- Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(5 Suppl 101): S40-S44.
- [13] 邵平, 薛艳艳, 相婷, 等. 枸橼酸托法替布片联合仙灵骨葆胶囊对类风湿性关节炎合并骨质疏松患者血清炎症细胞因子、骨强度及骨代谢水平影响[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(11): 2183-2187.
- [14] Arleevskaya MI, Larionova RV, Brooks WH, et al. Toll-Like Receptors, Infections, and Rheumatoid Arthritis [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 58(2): 172-181.
- [15] 范文强, 马玲, 吴洁, 等. miR-708-5p 对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞凋亡、炎症因子分泌和 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2020, 55(5): 705-710.
- [16] 刘成振, 李坤, 范翠翠, 等. 抗 CCP 抗体、CCL19、COMP 在类风湿关节炎中的表达及临床意义 [J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(8): 1063-1066.
- [17] Van Hoovels L, Vander Cruyssen B, Sieghart D, et al. IgA rheumatoid factor in rheumatoid arthritis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2022, 60(10): 1617-1626.
- [18] Pope JE, Choy EH. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2021, 51(1): 219-229.
- [19] Matsuo H, Tabuchi Y, Yukimatsu R, et al. Positive rate and prognostic significance of the superb microvascular imaging signal in joints of rheumatoid arthritis patients in remission with normal C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates [J]. *J Med Ultrason* (2001), 2021, 48(3): 353-359.
- [20] 刘成振, 李坤, 范翠翠, 等. 抗 CCP 抗体、CCL19、COMP 在类风湿关节炎中的表达及临床意义 [J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(8): 1063-1066.
- [21] 陈文, 刘燕. 甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎所致不良反应研究进展 [J]. *实用药物与临床*, 2023, 26(1): 88-92.
- [22] 周彩云, 王鑫, 潘峥, 等. 类风湿关节炎中医辨治研究进展[J]. *北京中医药*, 2010, 29(4): 314-317.
- [23] 王婷, 刘晓艳, 常月霞, 等. 自拟祛寒除湿汤联合温灸治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎 40 例[J]. *环球中医药*, 2022, 15(8): 1457-1460.
- [24] 田新玮, 游碧荣, 陈昶, 等. 温针灸配合穴位贴敷治疗类风湿关节炎疗效观察[J]. *上海针灸杂志*, 2019, 38(11): 1274-1278.
- [25] 黄晶, 舒晓明, 王贵, 等. 甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的作用机制 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2016, 10(21): 3276-3280.
- [26] 孙桂芳, 张雪锋, 茅瑜, 等. 温针灸治疗轻中度膝关节关节炎疗效观察及其对 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. *上海针灸杂志*, 2021, 40(12): 1452-1457.
- [27] 陈丽梅, 单思, 张启云, 等. 基于代谢组学研究艾灸的治疗作用[J]. *世界科学技术 - 中医药现代化*, 2020, 22(1): 230-236.
- [28] 俞银贤, 陈金伟, 阮琪, 等. TLR4/NF- κ B 在国人膝关节 OA 关节软骨中表达的实验研究 [J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2015, 12(4): 4-7, 后插 1.
- [29] Wang Y, Zheng F, Gao G, et al. MiR-548a-3p regulates inflammatory response via TLR4/NF- κ B signaling pathway in rheumatoid arthritis [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(2): 1133-1140.
- [30] 吴菲, 杨涵棋, 张耀, 等. 不同灸法对实验类风湿性关节炎模型滑膜细胞 NF- κ B 信号通路的影响 [J]. *吉林中医药*, 2014, 34(12): 1277-1279.

(上接第 933 页)

- [18] Atieh MA, Fadhul I, Shah M, et al. Diode Laser as an Adjunctive Treatment for Peri-implant Mucositis: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Int Dent J*, 2022, 72(6): 735-745.
- [19] 刘志勇. 齿痛消炎灵颗粒联合多西环素治疗慢性牙周炎的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(12): 2583-2586.
- [20] Tampi MP, Pilcher L, Urquhart O, et al. Antibiotics for the urgent management of symptomatic irreversible pulpitis, symptomatic apical periodontitis, and localized acute apical abscess: Systematic review and meta-analysis-a report of the American Dental Association [J]. *J Am Dent Assoc*, 2019, 150(12): e179-e216.
- [21] Baima G, Citterio F, Romandini M, et al. Surface decontamination protocols for surgical treatment of peri-implantitis: A systematic review with meta-analysis [J]. *Clin Oral Implants Res*, 2022, 33(11): 1069-1086.
- [22] Xue VW, Yin IX, Niu JY, et al. Combined Effects of Topical Fluorides and Semiconductor Lasers on Prevention of Enamel Caries: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*, 2022, 40(6): 378-386.
- [23] 金钊, 左渝陵. 益气升阳活血法指导中药方剂对伴随糖尿病的牙周炎临床运用分析[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(2): 101-103.
- [24] Teughels W, Feres M, Oud V, et al. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Periodontol*, 2020, 22(5): 257-281.
- [25] Yu S, Zhao X, Zhang Y, et al. Clinical effectiveness of adjunctive diode laser on scaling and root planing in the treatment of periodontitis: is there an optimal combination of usage mode and application regimen? A systematic review and meta-analysis [J]. *Lasers Med Sci*, 2022, 37(2): 759-769.
- [26] Li L, Deng J, Ren S. The clinical efficacy of Er:YAG lasers in the treatment of peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(8): 9002-9014.
- [27] Zhang Y, Jiang A. The influence of Er:YAG laser treatment on the shear bond strength of enamel and dentin: a systematic review and meta-analysis[J]. *Quintessence Int*, 2020, 51(1): 8-16.
- [28] 刘静, 刘阳, 武雪雪, 等. 液质联用法测定齿痛消炎灵颗粒中马兜铃酸 I 和马兜铃内酰胺 I [J]. *药物分析杂志*, 2022, 42(2): 237-242.
- [29] Papageorgiou SN, Antonoglou GN, Michelogiannakis D, et al. Effect of periodontal-orthodontic treatment of teeth with pathological tooth flaring, drifting, and elongation in patients with severe periodontitis: A systematic review with meta-analysis [J]. *J Clin Periodontol*, 2022, 24(Suppl 24): 102-120.
- [30] Dawasaz AA. In Vivo Efficacy of Diode Laser as a Monotherapy in Root Canal Disinfection: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*, 2022, 40(1): 59-70.