

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.19.038

补肾通络汤联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎患者炎症细胞因子、骨代谢标志物及血管新生相关因子的影响 *

宋在鑫¹ 柳清泳^{2Δ} 王晓军³ 李晓博⁴ 盛 刚⁵

(1 陕西省安康市中医医院 / 陕西中医药大学附属安康中医院制剂中心 陕西 安康 725000;

2 陕西省安康市中医医院 / 陕西中医药大学附属安康中医院药剂科 陕西 安康 725000;

3 陕西省安康市中医医院 / 陕西中医药大学附属安康中医院血液风湿科 陕西 安康 725000;

4 西北妇女儿童医院骨科 陕西 西安 710061; 5 陕西省中医院针灸科 陕西 西安 710000)

摘要 目的:探究补肾通络汤联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎患者的临床效果。**方法:**选取 2017 年 9 月到 2018 年 6 月我院收治并确诊的 79 例类风湿关节炎患者,按照随机数字表法将其分为对照组 39 例和研究组 40 例,对照组仅接受甲氨蝶呤治疗,研究组在对照组基础上联合补肾通络汤治疗,治疗 3 个月后比较临床疗效、炎症细胞因子、骨代谢标志物、血管新生相关因子水平、28 个关节疾病活动度积分(DAS28)及不良反应。**结果:**研究组治疗总有效率为 90.00%,明显高于对照组的 71.79%($P<0.05$);研究组治疗 3 个月后白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、骨碱性磷酸酶(B-ALP)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血管内皮生长因子(VEGF)水平以及 DAS28 积分均低于对照组($P<0.05$);研究组治疗 3 个月后 25 羟维生素 D [25(OH)D]、I 型前胶原羧基端前肽(PICP)、甲状旁腺激素(PTH)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)水平高于对照组;研究组不良反应发生率为 17.50%,与对照组的 25.64%比较无差异($P>0.05$)。**结论:**补肾通络汤联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎患者能够有效控制炎症反应,实现对骨代谢的调节,且能够对新生血管增生形成有效抑制,同时不会增加不良反应,值得推广应用。

关键词:类风湿关节炎;补肾通络汤;甲氨蝶呤;炎症因子;骨代谢;血管新生因子

中图分类号:R593.22 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)19-3774-05

Effect of Bushen Tongluo Decoction Combined with Methotrexate on Inflammatory Cytokines, Bone Metabolism Markers and Angiogenesis Related Factors in Patients with Rheumatoid Arthritis*

SONG Zai-xin¹, LIU Qing-yong^{2Δ}, WANG Xiao-jun³, LI Xiao-bo⁴, SHENG Gang⁵

(1 Preparation Center, Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine of Shanxi Province/Ankang Hospital of Traditional Chinese

Medicine Affiliated to Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Ankang, Shaanxi, 725000, China; 2 Department of

Pharmacy, Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine of Shanxi Province/Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine

Affiliated to Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Ankang, Shaanxi, 725000, China; 3 Department of Blood

Rheumatology, Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine of Shanxi Province/Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine

Affiliated to Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Ankang, Shaanxi, 725000, China; 4 Department of Orthopaedics,

Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710061, China; 5 Department of Acupuncture, Shaanxi Hospital of

Traditional Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi, 710000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical effect of Bushen Tongluo decoction combined with methotrexate in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. **Methods:** 79 patients with rheumatoid arthritis who were admitted and diagnosed in our hospital from September 2017 to June 2018 were selected. According to random number table method, the patients were divided into 39 cases of control group and 40 cases of study group, control group patients were treated with methotrexate alone, the study group was treated with Bushen Tongluo decoction on the basis of the control group. 3 months after treatment, the clinical efficacy, inflammatory cytokines, bone metabolism markers, angiogenesis related factors, 28 joint disease activity scores (DAS28) and adverse reactions were compared. **Results:** The total effective rate of treatment in the study group was 90.00%, which was significantly higher than that in the control group 71.79% ($P<0.05$). 3 months after treatment, the levels of interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), bone alkaline phosphatase (B-ALP), basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and DAS28 scores in the study

* 基金项目:陕西省中医药管理局基金项目(JCMS1259)

作者简介:宋在鑫(1965-),男,硕士,副主任药师,研究方向:中药炮制、制剂及中药参与临床应用,E-mail: Songzaixin_1965@163.com

Δ 通讯作者:柳清泳(1969-),女,本科,主任药师,研究方向:中药验方及中药临床应用,E-mail: 598133803@qq.com

(收稿日期:2020-03-08 接受日期:2020-03-31)

group were all lower than those in the control group ($P < 0.05$). 3 months after treatment, the levels of 25-hydroxyvitamin D [25 (OH) D], carboxyterminal propeptide of type I pmcollagen (PICP), parathyroid hormone (PTH), transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) were higher than those in the control group. The incidence of adverse reactions in the study group was 17.50%, no significant difference compared with 25.64% in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion:** Bushen Tongluo decoction combined with methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis patients can effectively control the inflammatory response, achieve the regulation of bone metabolism, and effectively inhibit the formation of neovascularization, without increasing adverse reactions, which is worthy of promotion and application.

Key words: Rheumatoid arthritis; Bushen Tongluo decoction; Methotrexate; Inflammatory cytokines; Bone metabolism; Angiogenic factor

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

Article ID: 1673-6273(2020)19-3774-05

前言

类风湿关节炎属于系统性自身免疫性疾病的一类,滑膜病变在类风湿关节炎出现、进展中均有重要影响,血管翳形成是导致类风湿关节炎滑膜病变的重要原因,且在骨破坏中、软骨发挥作用^[1]。类风湿关节炎以周围关节对称性、多关节的侵袭性炎症病变为主要表现,如果未及时治疗,将会引起关节畸形或者关节功能丧失,残疾率较高^[2]。西医对于类风湿关节炎的治疗主要强调调节免疫及抗炎治疗,甲氨蝶呤是类风湿关节炎治疗中应用广泛的药物,能够发挥一定疗效,但持续应用会损伤肝肾功能,引起骨髓抑制以及各类胃肠道不良反应^[3]。随着中医在临床逐渐的推广应用,在多种疾病治疗中都显示出良好价值,类风湿关节炎接受中医治疗症状能够得到稳步缓解,同时治疗安全性有保障,治疗后的复发率风险低^[4]。补肾通络汤通过多味中药的结合应用,能够综合发挥补肾、通络、解毒的良好效果^[5]。为了提升类风湿关节炎临床治疗的安全性及有效性,本研究分析了补肾通络汤联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎患者炎症细胞因子、骨代谢标志物及血管新生相关因子的影响,旨在为临床类风湿关节炎的治疗方法的选择提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 9 月~2018 年 6 月我院收治的类风湿关节炎患者 79 例,诊断标准:(1)西医诊断标准:符合美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)^[6]颁布的活动期类风湿关节炎的诊断标准;(2)中医诊断标准:按照《中药新药临床研究指导原则》^[7],辨证分型为寒湿痹阻型,主证:晨僵,关节屈伸不利,肿痛湿冷,遇热缓解,遇寒加重;次证:恶风寒,腰膝酸软,肢体沉重,口淡不渴,阴雨天加重;舌脉:脉沉紧,舌苔白腻,舌质淡。纳入标准:(1)符合上述诊断标准,有明显晨僵、关节受累、发热、贫血、呼吸受累等表现;(2)年龄在 18 岁以上者;(3)以往未接受过糖皮质激素治疗者;(4)关节无严重畸形者;(5)未接受过影响骨代谢的药物治疗者。排除标准:(1)合并其他风湿性疾病者;(2)对本研究药物过敏者;(3)伴有心、肝、肾等脏器功能严重障碍者;(4)存在精神异常或障碍者;(5)处于妊娠期或者哺乳期者。以随机数字表法将全部患者分为研究组和对照组,其中研究组 40 例,男性 19 例,女性 21 例,平均年龄(50.67 ± 10.49)岁(34 岁~67 岁);病程 2-5 年,平均病程(3.84 ± 1.03)年。对照组 39 例,男性 17 例,女性 22 例,平均年

龄(51.43 ± 10.81)岁(36 岁~70 岁);病程 1-5 年,平均病程(3.42 ± 1.10)年。两组性别、年龄、病程比较无差异($P > 0.05$),具有可比性。我院伦理委员会已批准本研究,患者均签署了知情同意书。

1.2 研究方法

对照组仅接受西医治疗,药物选择甲氨蝶呤(规格:2.5 mg $\times$ 100 片/瓶,国药准字 H31020644,生产商:上海信谊药业有限公司),每周服用 1 次甲氨蝶呤片,每次服用 15 mg,服药方式为口服,治疗 3 个月。研究组则接受中西医结合治疗,西医疗疗同样选择甲氨蝶呤每周口服 1 次,每次服用 15 mg,再给予补肾通络汤治疗,组方:补骨脂 10 g,鸡血藤 30 g,白芍 12 g,独活 15 g,牛膝 10 g,桑寄生 10 g,生杜仲 10 g,茯苓 12 g,党参 12 g,蜈蚣 3 g,炙甘草 6 g,将药材煎煮后取汁 200 mL,早晚分别服用 100 mL,每日服用 1 剂,持续治疗 1 个月为 1 疗程,共治疗 3 疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评价 根据《中药新药临床研究指导原则》^[7]中的相关标准进行疗效评估:(1)治愈:临床症状消失,关节功能恢复正常,且血、尿常规恢复正常;(2)显效:临床症状消失,关节功能趋于正常,血、尿常规接近正常;(3)有效:临床症状基本消失,关节功能有所好转,血、尿常规有所好转;(4)无效:临床症状、关节功能、血、尿常规等均无改善。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总人数 $\times$ 100%。

1.3.2 炎症细胞因子、骨代谢标志物、血管新生相关因子测定 于治疗开始前、治疗 3 个月后抽取患者空腹状态下 9 mL 静脉血液,分为 A 管、B 管、C 管,分别为 3 mL,均按照 1500 r/min 的速度进行持续 10 分钟离心处理,半径 10 cm,留取血清备测。其中 A 管血清用于炎症细胞因子测定,指标有白细胞介素-1(Interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α),选择美国 RB (RAPIDBIO)公司提供的试剂盒采用酶联免疫吸附双抗夹心法(Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, ELISA)进行测定,严格依据说明书进行操作。B 管血清用于骨代谢标志物测定,指标有 25 羟维生素 D[25-hydroxyvitamin D, 25(OH) D]、I 型前胶原羧基端前肽 (Carboxyterminal propeptide of type I pmcollagen, PICP)、甲状旁腺激素 (Parathyroid hormone, PTH)、骨碱性磷酸酶 (Bone alkaline phosphatase, B-ALP),放射免疫法下检测 PICP、PTH,ELISA 法下检测 25(OH) D、B-ALP,操作严格依据说明书进行。C 管血清用于血管新生相关因子测定,指标包括

转化生长因子-β1 (Transforming growth factor-β, TGF-β1)、碱性成纤维细胞生长因子 (Basic fibroblast growth factor, bFGF)、血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF), 在 ELISA 法下进行检测, 操作严格依据说明书进行。

1.3.3 DAS28 积分 于治疗开始前、治疗 3 个月后评估患者的 28 个关节疾病活动度积分(DAS28)^[8]。

1.3.4 不良反应 比较两组患者用药后恶心呕吐、贫血、乏力各不良反应。

1.4 统计学方法

采用 SPSS23.0 软件包处理数据, 计数资料以%表示, 采用 χ^2 检验, 以($\bar{x} \pm s$)表示计量资料, 行 t 检验, 检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床疗效比较

研究组治疗总有效率 90.00%(36/40) 高于对照组 71.79%(28/39), 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 1。

表 1 临床疗效比较 例(%)

Table 1 Comparison of clinical effects n(%)

Groups	n	Cure	Markedly effective	Effective	Invalid	Total effective rate
Study group	40	9(22.50)	12(30.00)	15(37.50)	4(10.00)	36(90.00)
Control group	39	4(10.26)	8(20.51)	16(41.03)	11(28.21)	28(71.79)
χ^2						4.255
P						0.039

2.2 两组炎症细胞因子比较

研究组治疗前 IL-1、IL-6、TNF-α 与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗 3 个月后两组 IL-1、IL-6、TNF-α 水平

均较组内治疗前低 ($P<0.05$), 治疗 3 个月后研究组 IL-1、TNF-α、IL-6 水平均较对照组低($P<0.05$), 见表 2。

表 2 两组炎症细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of levels of inflammatory cytokines between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	IL-1(pg/mL)		IL-6(pg/mL)		TNF-α(pg/mL)	
		Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment
Study group	40	21.56± 10.28	7.85± 2.41*	37.49± 12.45	11.93± 3.18*	44.12± 13.85	14.21± 2.96*
Control group	39	21.49± 9.83	12.24± 3.57*	39.83± 13.62	16.82± 4.52*	45.84± 12.96	20.34± 4.57*
t		0.031	6.421	0.763	5.573	0.570	7.094
P		0.975	0.000	0.448	0.000	0.571	0.000

Note: compared with the group before treatment, * $P<0.05$.

2.3 两组骨代谢标志物比较

研究组治疗前 25 (OH) D、PICP、PTH、B-ALP 水平与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 两组治疗 3 个月后 25

(OH) D、PICP、PTH 水平均高于治疗前, B-ALP 水平均低于治疗前($P<0.05$), 研究组治疗 3 个月后 25(OH) D、PICP、PTH 水平明显高于对照组, B-ALP 水平低于对照组($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组骨代谢标志物水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of bone metabolism markers between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	25(OH)D(ng/mL)		PICP(ng/mL)		PTH(ng/mL)		B-ALP(U/L)	
		Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment
Study group	40	13.39± 2.95	20.19± 3.45*	29.86± 4.37	45.19± 7.35*	26.38± 3.19	42.85± 5.13*	35.29± 3.67	22.42± 2.19*
Control group	39	13.48± 2.49	16.82± 3.19*	28.14± 4.51	38.46± 6.81*	27.16± 3.26	35.75± 4.83*	36.02± 3.84	28.75± 2.46*
t		0.146	4.505	1.722	4.219	1.075	6.330	0.864	12.087
P		0.884	0.000	0.089	0.000	0.286	0.000	0.390	0.000

Note: compared with the group before treatment, * $P<0.05$.

2.4 两组血管新生相关因子比较

研究组治疗前 TGF-β1、bFGF、VEGF 水平与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$), 两组治疗 3 个月后 TGF-β1 均明显

高于治疗前, bFGF、VEGF 水平均明显低于治疗前 ($P<0.05$), 研究组治疗 3 个月后 TGF-β1 明显高于对照组, bFGF、VEGF 水平明显低于对照组($P<0.05$), 见表 4。

2.5 DAS28 积分

研究组治疗前 DAS28 积分为(4.85± 0.67)分,对照组治疗前 DAS28 积分为(4.82± 0.70)分,研究组治疗后 DAS28 积分为(1.70± 0.32)分,对照组治疗后 DAS28 积分为(2.35± 0.49)分,两组治疗后 DAS28 积分结果均低于组内治疗前($t=3.625$ 、

3.849, $P=0.000$ 、0.000),研究组治疗后 DAS28 积分结果明显低于对照组($t=6.998$, $P=0.000$)。

2.6 不良反应比较

研究组不良反应发生率为 17.50%, 对照组不良反应发生率为 25.64%,比较无统计学差异($P>0.05$),见表 5。

表 4 两组血管新生相关因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of levels of angiogenesis related factors between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	TGF- β 1 (ng/mL)		bFGF (pg/mL)		VEGF (pg/mL)	
		Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment
Study group	40	18.75± 6.92	30.28± 10.72*	33.85± 11.46	18.72± 5.42*	272.13± 62.08	132.56± 20.27*
Control group	39	17.91± 7.03	23.28± 8.79*	32.49± 10.27	24.19± 6.38*	267.84± 65.89	184.47± 29.62*
t		0.535	3.169	0.555	4.111	0.298	9.111
P		0.594	0.002	0.581	0.000	0.767	0.000

Note: compared with the group before treatment, * $P<0.05$.

表 5 用药后不良反应发生率比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of incidence of adverse reactions after medication [n(%)]

Groups	n	Nausea and vomiting	Anemia	Drowsiness	Dizzy	Fatigue	Total incidence of adverse reactions
Study group	40	3(7.50)	0(0.00)	2(5.00)	1(2.50)	1(2.50)	7(17.50)
Control group	39	3(7.69)	2(5.13)	1(2.56)	2(5.13)	2(5.13)	10(25.64)
χ^2							0.775
P							0.379

3 讨论

类风湿关节炎属于一类难治性自身免疫性疾病,疾病特征为非特异性多关节炎,当前临床尚未发现特效治疗方法,残疾率较高^[9-11]。类风湿关节炎因自身免疫紊乱,会逐渐导致慢性滑膜炎,若未得到有效治疗将会进一步损伤关节软骨,引发明显关节疼痛以及肿胀表现,严重者导致畸形^[12-14]。西药是临床治疗类风湿关节炎的常规方法,甲氨蝶呤作为叶酸还原酶抑制剂,可抑制二氢叶酸还原酶的形成,进而使 DNA 生物合成受到抑制,发挥良好抗炎、免疫效果^[15,16],而持续西医治疗容易引发多种不良反应,影响治疗安全性,所以临床一直致力于寻求其他安全且有效的治疗方法,近些年关于中医治疗类风湿关节炎的研究逐渐深入。中医将类风湿关节炎视为痹证范畴,认为肾虚为病变之本,在整个病变中瘀血痹阻均存在,所以治疗上应该注重补肾通络,目的是骨髓充盈、肾精充沛、气血充足,这样才能实现濡养骨、关节,消除痹痛^[17]。本研究中研究组选择的补肾通络汤中独活、补骨脂为君药,帮助除风湿、补肾、强骨;桑寄生、牛膝、生杜仲为臣药,有助于协助君药达到通络活血、补肾强骨之效;白芍、蜈蚣、党参、茯苓为佐药,有助于补肾强骨、益气健脾;另外选择甘草调和诸药,从而使整体达到补肝肾、通经络、除风湿、养气血的功效,促进症状消除^[18]。

本研究中研究组总有效率较对照组高($P<0.05$),治疗后 DAS28 积分明显低于对照组($P<0.05$),而两组不良反应发生率比较无差异($P>0.05$),证实联合治疗较单一西医治疗能够

更明显改善症状、体征,缓解疾病病情,而不会明显影响治疗安全性。当前临床已证实在类风湿关节炎患者软骨、骨质破坏中细胞因子的异常生成、相互作用有重要影响,另有研究发现,处于活动期的类风湿关节炎患者,多项炎症因子水平均明显高于健康者以及稳定期类风湿关节炎者^[19]。其中 IL-1 能够对不同种免疫调节分子、细胞因子、前炎症介质、细胞黏附分子的表达起到调节作用,其水平升高会明显破坏软骨、侵蚀骨^[20]。TNF- α 属于免疫调节因子的一种,能够对环氧化酶、血管细胞黏附因子-1、血管内皮生长因子、细胞间黏附因子-1、组织因子等的表达形成诱导,并且促使其对血管内皮细胞产生作用,加快生成滑膜血管翳^[21]。上述两项因子具有强协同作用,促进滑膜巨噬细胞分化为破骨细胞,进而破坏边缘骨质。另外 IL-6 可以诱导肝细胞合成 C 反应蛋白等急性时相蛋白,并且可以对 IL-1、TNF- α 的生成与释放发挥诱导作用,使其炎症破坏作用更强^[22]。本研究结果也显示,研究组接受中西医结合治疗后 IL-1、IL-6、TNF- α 各炎症因子水平均明显低于对照组($P<0.05$),证实补肾通络汤对于类风湿关节炎的炎症水平有良好抑制作用。现代药理研究显示,补肾通络汤中的独活具有良好抗炎效果,在关节炎中的应用效果明显;杜仲能够起到良好免疫调节作用,对肝脏也有一定保护作用;同时补骨脂能够起到免疫调节作用,缓解炎症水平;另外桑寄生被证实可以减低 IL-1 水平^[23]。

类风湿关节炎骨代谢变化具体包括骨质重吸收失衡、破骨细胞异常活化等,发病期间成骨细胞矿化基质能力下降,激活大量破骨细胞,导致关节骨质受到破坏, PICP、25(OH) D、PTH、

B-ALP 均为可反映骨代谢的标志物,25(OH) D 能够对 CD25⁺、CD4⁺、Treg 细胞起到直接作用,在疾病发生期间发挥出明显免疫调节作用^[24]。另外 B-ALP 经成骨细胞分泌生成,能够加快有机磷酸化合物向无机磷酸盐离子分解,促使其结合钙离子后在骨内发生沉淀,这一指标能够将成骨细胞的活性准确反映出来^[25]。本研究中研究组接受中西医结合治疗 3 个月后 25 (OH)D、PICP、PTH 水平均高于对照组,B-ALP 水平低于对照组($P<0.05$),证实补肾通络汤对类风湿关节炎骨代谢状况有良好的改善作用。现代药理研究显示,补肾通络汤中的补骨脂含有补骨脂素,能够活化 OPG/RANKL/RANK 信号通路,对骨吸收形成有效抑制,实现关节炎病情进展的缓解,另外独活能够对软骨细胞凋亡形成抑制,升高骨保护素水平,且桑寄生能够使骨保护素蛋白有更高表达,能够实现骨代谢的调节,不同药材结合作用可以对骨代谢形成有效改善^[26]。

在类风湿关节炎出现、进展期间,新生血管发挥着重要作用,而血管因子能够对血管新生的生成起到调节作用,提供滑膜细胞以营养物质,并且能够加快生成炎症因子,引起类风湿关节炎后期发生骨破坏^[27]。VEGF、bFGF、TGF- β 1 是血管生成因子中作用比较强的一种,研究显示,类风湿关节炎血清、关节滑膜液中 VEGF 水平有明显升高^[28]。另研究发现^[29],VEGF 水平减低有助于使关节炎大鼠的滑膜炎减轻。bFGF 为一类内皮细胞有丝分裂素,经增加微血管的通透性,能够加快微血管生长,使滑膜炎更为严重。研究发现,关节炎滑膜中 bFGF 表现出过度表达,同时发现类风湿关节炎患者血清、滑膜中 bFGF 水平较正常者显著更高^[30]。TGF- β 1 是一种强力趋化因子,可使炎症细胞趋化加快,对内皮细胞生长形成调节,加快释放出 VEGF、bFGF,最终 VEGF、bFGF、TGF- β 1 共同加快血管新生。本研究中研究组治疗 3 个月后 TGF- β 1 明显高于对照组,bFGF、VEGF 水平明显低于对照组($P<0.05$),证实补肾通络汤能够下调 bFGF、VEGF 水平,升高 TGF- β 1 水平,实现对类风湿关节炎新生血管增生的抑制,进而对类风湿关节炎血管翳的形成发挥良好抑制作用。

综上所述,类风湿关节炎患者接受补肾通络汤联合甲氨蝶呤治疗能更有效控制炎症反应,调节骨代谢,且能对新生血管增生形成有效抑制,效果明显,但因为本研究纳入对象较少,所得结论可能会有一定偏倚,往后应该继续进行更大样本量、更长随访时间、更全面深入的研究,不断致力于为类风湿关节炎的临床治疗探求更多安全、有效的方法。

参考文献(References)

- [1] Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis[J]. Prim Care, 2018, 45(2): 237-255
- [2] Savtekin G, Sehirli AO. Rheumatoid arthritis in temporo-mandibular joint: A review[J]. Niger J Clin Pract, 2018, 21(10): 1243-1246
- [3] Ling S, Bluett J, Barton A. Prediction of response to methotrexate in rheumatoid arthritis [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2018, 14 (5): 419-429
- [4] 郭苏健,姚博,赵延龙,等. 类风湿关节炎的中医药治疗优势[J]. 中华中医药学刊, 2017, 18(7): 1769-1771
- [5] 石武谔,柯雯晔. 补肾通络方治疗风湿性关节炎继发骨质疏松[J]. 吉林中医药, 2019, 39(1): 63-66
- [6] 张卓莉. 简析美国风湿病学会 2008 年类风湿关节炎治疗指南[J]. 中

- 华风湿病学杂志, 2008, 12(9): 651-653
- [7] 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: 157-158
- [8] 姚血明, 马武开, 唐芳, 等. 类风湿关节炎患者 DAS28 积分与疾病活动指标的相关性分析 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2013, 21(1): 79-81
- [9] Croia C, Bursi R, Sutera D, et al. One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 37 (3): 347-357
- [10] 杨波, 杨正国, 王霜, 等. 甲氨蝶呤联合来氟米特对类风湿关节炎患者炎症因子和免疫球蛋白的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(18): 3463-3466, 3528
- [11] van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2018, 32(2): 174-187
- [12] Liu R, Zhao P, Tan W, et al. Cell therapies for refractory rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2018, 36(5): 911-919
- [13] Zhao J, Li ZG. The challenges of early diagnosis and therapeutic prediction in rheumatoid arthritis [J]. Int J Rheum Dis, 2018, 21 (12): 2059-2062
- [14] Puéchal X, Bienvenu T, Dusser D. Rheumatoid arthritis-associated bronchiectasis[J]. Lancet, 2019, 393(10185): 2035-2036
- [15] Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis[J]. Joint Bone Spine, 2019, 86(3): 301-307
- [16] Weinblatt ME. Methotrexate: who would have predicted its importance in rheumatoid arthritis?[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1): 103
- [17] 赵敏, 杨元斐. 补肾通络汤对类风湿关节炎骨代谢标志物的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(6): 848-851
- [18] 林红晓, 王东岩. 类风湿关节炎患者血清炎症因子与骨质疏松的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(18): 2540-2542
- [19] Libby P. Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(18): 2278-2289
- [20] Mehaffey E, Majid DSA. Tumor necrosis factor- α , kidney function, and hypertension [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2017, 313 (4): F1005-F1008
- [21] Darzi A, Harfouche M, Arayssi T, et al. Adaptation of the 2015 American College of Rheumatology treatment guideline for rheumatoid arthritis for the Eastern Mediterranean Region: an exemplar of the GRADE Adolopment [J]. Health Qual Life Outcomes, 2017, 15(1): 183-189
- [22] Narazaki M, Tanaka T, Kishimoto T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2017, 13(6): 535-551
- [23] 王永华, 杨凌. 基于系统药理学的现代中药研究体系[J]. 世界中医药, 2013, 8(7): 801-808
- [24] Hassan-Smith ZK, Jenkinson C, Smith DJ, et al. 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 exert distinct effects on human skeletal muscle function and gene expression [J]. PLoS One, 2017, 12 (2): e0170665
- [25] Wu ZQ, Chen XT, Xu YY, et al. High uric acid (UA) downregulates bone alkaline phosphatase (BALP) expression through inhibition of its promoter activity[J]. Oncotarget, 2017, 8(49): 85670-85679

(下转第 3783 页)

- A Complication of Diabetes Mellitus[J]. Acta Med Indones, 2019, 51(3): 263-271
- [14] Eisenreich A, Leppert U. Update on the protective renal effects of metformin in diabetic nephropathy[J]. Curr Med Chem, 2017, 24(31): 3397-3412
- [15] Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(12): 2032-2045
- [16] Ilyas Z, Chaiban JT, Krikorian A. Novel insights into the pathophysiology and clinical aspects of diabetic nephropathy [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2017, 18(1): 21-28
- [17] Van JA, Scholey JW, Konvalinka A. Insights into Diabetic Kidney Disease Using Urinary Proteomics and Bioinformatics [J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(4): 1050-1061
- [18] 王思静. 终末期糖尿病肾病的肾脏替代治疗研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2017, 37(4): 623-626
- [19] Al-Waili N, Al-Waili H, Al-Waili T, et al. Natural antioxidants in the treatment and prevention of diabetic nephropathy; a potential approach that warrants clinical trials[J]. Redox Rep, 2017, 22(3): 99-118
- [20] 罗浩, 王娜, 陈彩宇, 等. 氧化应激在孕期糖尿病致子代大鼠肾脏多巴胺 D1 受体功能障碍中的作用 [J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(5): 393-398
- [21] Lauridsen C. From oxidative stress to inflammation: redox balance and immune system[J]. Poult Sci, 2019, 98(10): 4240-4246
- [22] 胡波, 商义, 李蓓睿, 等. 尿毒症血液透析患者外周血单核细胞 Nrf2、NQO1 及血清 TNF- α 、IL-6 的表达变化及意义[J]. 中国血液净化, 2018, 17(5): 299-303
- [23] 赵万霞, 王何婷, 任月秋, 等. 糖尿病肾病早期标志物研究新进展 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2018, 38(3): 192-195
- [24] Li Y, Zhou H, Li Y, et al. PTPN2 improved renal injury and fibrosis by suppressing STAT-induced inflammation in early diabetic nephropathy[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(6): 4179-4195
- [25] 谢毅, 刘宗旸, 陈彦. 血液灌流联合序贯透析对老年终末期糖尿病肾病患者炎症介质及氧化应激的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(10): 2419-2421
- [26] 杨熟英, 李振麟, 赵艳敏, 等. 黄蜀葵花化学成分研究 [J]. 中草药, 2017, 48(14): 2827-2831, 2842
- [27] 朱俊利. 黄葵胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病对肾功能及炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(17): 1925-1926, 1938
- [28] Blake PG. Is the peritoneal dialysis biocompatibility hypothesis dead?[J]. Kidney Int, 2018, 94(2): 246-248
- [29] 陈辉, 潘静. 高压氧联合高通量血液透析治疗糖尿病肾病 24 例疗效观察[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2019, 26(3): 256-259
- [30] 查敏, 张舒, 阮园, 等. 黄葵胶囊联合利拉鲁肽对早期糖尿病肾病患者的临床疗效[J]. 中成药, 2018, 40(7): 1493-1495

(上接第 3778 页)

- [26] 赵丕文, 牛建昭, 王继峰, 等. 补骨脂素的植物雌激素作用及其机制探讨[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(1): 59-63
- [27] Chen Z, Wang H, Xia Y, et al. Therapeutic Potential of Mesenchymal Cell-Derived miRNA-150-5p-Expressing Exosomes in Rheumatoid Arthritis Mediated by the Modulation of MMP14 and VEGF[J]. J Immunol, 2018, 201(8): 2472-2482
- [28] 何奕坤, 杨光辉, 郑玥琪, 等. 补肾解毒通络方对类风湿关节炎患者血清中血管新生相关因子的影响[J]. 天津中医药, 2018, 35(10): 732-735
- [29] Lee YH, Bae SC. Correlation between circulating VEGF levels and disease activity in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Korrelation zwischen dem Spiegel des zirkulierenden vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors und Krankheitsaktivität bei rheumatoider Arthritis: eine Metaanalyse[J]. Z Rheumatol, 2018, 77(3): 240-248
- [30] Lee CJ, Moon SJ, Jeong JH, et al. Kaempferol targeting on the fibroblast growth factor receptor 3-ribosomal S6 kinase 2 signaling axis prevents the development of rheumatoid arthritis [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(3): 401