

复方玄驹胶囊口服联合关节腔注射肿瘤坏死因子拮抗剂治疗类风湿关节炎

孙琳* ,潘秀霞,刘冬松,邢国荣,王兆芬
(山东省安丘市人民医院,山东 安丘 262100)

[摘要] 目的:探讨复方玄驹胶囊内服联合注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白关节腔注射治疗活动期类风湿性关节炎(RA)(肾气虚寒型)的临床观察。方法:将 92 例 RA 患者随机按数字表法分为常规治疗组、对照组和联合组,常规治疗组采用塞来昔布胶囊 0.2 g/次,1 次/d,口服;甲氨蝶呤片(MTX),10 mg/次,1 次/周,口服;来氟米特片(LEF),20 mg/次,1 次/d,口服。对照组在常规治疗组治疗的基础上加用注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白关节腔注射,1 次/周;联合组在对照组治疗的基础上加服复方玄驹胶囊 3 粒/次,3 次/d。3 组疗程均为 3 个月。记录治疗前后关节压痛和肿胀数(28 个关节)、疼痛程度采用视觉模拟评分法,记录晨僵时间、双手握力及肾气虚寒证评分;检测治疗前后血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 α 1-酸性糖蛋白(α 1-AGP)和免疫球蛋白(IgA, IgM, IgG)水平。结果:治疗后常规治疗组、对照组和联合组的临床总有效率分别为 79.31%、90% 和 96.97%,3 组比较差异无统计学意义;治疗后对照组晨僵时间、双手握力、休息痛、关节肿胀个数、关节压痛个数的改善均优于常规治疗组($P < 0.01$)。联合组晨僵时间、双手握力、休息痛、关节肿胀个数、关节压痛个数及肾气虚寒证评分的改善均优于常规治疗组($P < 0.01$);联合组晨僵时间、双手握力、休息痛和肾气虚寒证评分的改善优于对照组($P < 0.05$);治疗后对照组 TNF- α 、RF、 α 1-AGP 水平低于常规组,联合组 ESR、CRP、TNF- α 、RF、 α 1-AGP 水平均低于常规治疗组和对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗后对照组 IgG 水平低于常规治疗组($P < 0.01$)。联合组 IgA、IgM、IgG 均低于常规治疗组($P < 0.01$),也低于对照组($P < 0.01$)。结论:复方玄驹胶囊内服联合注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白关节腔注射在控制症状、改善关节功能、减轻中医证候、控制炎症方面有一定疗效。

[关键词] 类风湿性关节炎; 复方玄驹胶囊; 注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)03-0196-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2015030196

Compound Xuanju Capsule Combined with Intra-articular Injection of Tumor Necrosis Factor Antagonists Treating Patients with Rheumatoid Arthritis SUN Lin*, PAN, Xiu-xia, LIU Dong-song, XING Guo-rong, WANG Zhao-fen (Chandong Anqiu City People's Hospital, Anqiu 262100, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the curative efficacy of compound Xuanzhu capsules combined with recombinant human tumor necrosis factor- α receptor II: IgG fusion protein in treating rheumatoid arthritis (RA) patients of Shen and Qi deficiency syndrome. **Method:** Ninety-two patients with RA were randomly divided into the conventional treatment group, the control group and the combination group by random number table. Patients in conventional treatment group received celebrex, 0.2 g, once daily, methotrexate tablets, 10 mg, once weekly, and leflunomide tablets, 20 mg, once daily for oral administration. Based on the treatment of the conventional treatment group, patients in the control group added recombinant human tumor necrosis factor- α receptor II: IgG Fc fusion protein for articular cavity injection once weekly. Based on the treatment of control group, patients in combination group added compound Xuanzhu capsules, 3 gains, thrice daily. All patients received 3-month treatment. Before and after treatment, numbers of swollen and tender joint (28 joints) were recorded and pain degree was assessed by visual analogue scales. Scores of morning stiffness, grip strength and Shen deficiency cold syndrome were recorded. Levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR), c-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF), tumor

[收稿日期] 20140928(216)

[基金项目] 山东省潍坊市卫生局科研项目(2013)年第 152 号

[通讯作者] * 孙琳,副主任医师,从事风湿免疫的临床研究, Tel: 15653670602, E-mail: 105346sl@sina.com

necrosis factor (TNF- α) , α 1-acidglycoprotein (α 1-AGP) and immune globulin (IgA , IgM , IgG) were detected.

Result: After treatment , the clinical total effective rate in the conventional treatment group , the control group and the combined group were 79.31% , 90% and 96.97% , respectively. There was no statistically significant difference between any two of the three groups. The improvements of time of morning stiffness , grip strength , the number of hands rest pain , joint swelling , joint tenderness count for the control group were superior to those for the conventional treatment group ($P < 0.01$) . The improvements of hard-shelled time in the morning , grip strength , the number of hands rest pain , joint swelling , joint tenderness count for patients in the combined group were superior to those of the conventional treatment group ($P < 0.01$) . The improvements of morning stiffness time , hands grip strength , rest pain and Shen deficiency cold syndrome scores for the combined group were superior to those for the control group ($P < 0.05$) . Levels of TNF- α , RF , α 1-AGP for the control group were lower than those in the conventional treatment group , while levels of ESR , CRP , TNF- α , RF and α 1-AGP for the combined group were inferior to those for the conventional treatment group after treatment ($P < 0.05$) . Levels of ESR , CRP , TNF- α , RF and α 1-AGP for combined group were lower than those for the conventional treatment group after treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$) . IgG level for the control group was less than that in the conventional treatment group ($P < 0.01$) . IgA , IgM , IgG of the combined group were inferior to those in the conventional treatment group and the control group ($P < 0.01$) . **Conclusion:** Compound Xuanju capsules combined recombinant human tumor necrosis factor- α receptor II : IgG Fc fusion protein could control symptoms , improve joint function , reduce syndromes and command inflammation.

[Key words] rheumatoid arthritis; compound Xuanju capsules; recombinant human tumor necrosis factor- α receptor II : IgG Fc fusion protein for injection

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis , RA) 是一种累及周围关节为主的系统性炎症性自身免疫病 , 以关节滑膜炎及对称性、破坏性的关节病变为主要特征。RA 治疗的目标是防止和控制关节破坏 , 阻止功能丧失及减少疼痛。现代医学主要采用非甾体抗炎药(NSAIDs) , 慢性作用抗风湿药(改变病情药物 , DMARDs) 或类固醇激素药物等治疗^[1]。但长期反复的使用不可避免造成人体胃肠道、肝肾功能不同程度损害、骨质疏松、无菌性骨坏死等。近年来中药在抗 RA 所起的作用愈来愈受到人们的重视 , 同时具有抗炎镇痛、免疫调节等作用 , 中药内服 , 外用熏洗、拔罐、针灸、穴位贴敷等方法临床疗效显著 , 且避免了西药的毒副作用 , 适宜长期服用 , 显示出了中医药治疗 RA 独特的优势^[2]。

注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白能选择性抑制 TNF- α 的功能 , 其起效迅速、疗效肯定 , 用于活动性强直性脊柱炎和 RA 的治疗^[3]。复方玄驹胶囊由玄驹(大黑蚂蚁)、淫羊藿、蛇床子和枸杞子组成 , 具有温补肾阳 , 除风散寒之功。鉴于 RA 病因不清 , 发病机制及病理过程复杂 , 针对单一因素的药物难以达到较好的临床效果 , 目前联合使用两种或以上作用机制、影响途径和毒性类型不同的药物 , 以增效减毒是当前公认的药物治

疗策略^[4]。本研究探讨了复方玄驹胶囊内服联合注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白关节腔注射治疗类风湿性关节炎的临床疗效及作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究共纳入 92 例 RA 患者 , 均来自于 2012 年 3 月—2014 年 2 月安丘市人民医院风湿免疫科 , 采用随机按数字表法分为常规治疗组 29 例 , 对照组(注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白组) 30 例和联合组(注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白 + 复方玄驹胶囊) 33 例。常规组男 12 例 , 女 17 例 , 年龄 27 ~ 65 岁 , 平均(44.3 \pm 15.9) 岁; 病程 3 ~ 7 年 , 平均(4.2 \pm 1.9) 年; 对照组男 12 例 , 女 18 例 , 年龄 25 ~ 64 岁 , 平均(41.7 \pm 14.3) 岁; 病程 3 ~ 8 年 , 平均(4.4 \pm 1.6) 年; 联合组男 13 例 , 女 20 例 , 年龄 29 ~ 65 岁 , 平均(42.6 \pm 15.1) 岁; 病程 3 ~ 10 年 , 平均(4.5 \pm 1.8) 年。3 组患者性别、年龄、病程等一般资料经比较差异无统计学意义 , 具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照 2009 年美国风湿病协会(ACR) RA 诊断标准^[5]。活动期判断标准采用 28 个关节数的疾病活动度^[6]: DAS28 > 2.6 分为疾病

活动,否则为缓解期。低活动性 $2.6 < DAS28 \leq 3.2$ 分;中等活动性 $3.2 < DAS28 \leq 5.1$ 分;高活动性 $DAS28 > 5.1$ 分。

1.2.2 肾气虚寒辨证标准 参照2002年《中药新药临床研究指导原则》制定,主证:关节冷痛而肿,肢冷不温,关节屈伸不利,晨僵,关节畸形。次证:面色晄白,精神疲惫,腰膝酸软。舌脉:舌质淡,苔白,脉沉细弱。

1.3 纳入标准 ①符合RA诊断标准且为低活动性和中等活动性患者;②符合肾气虚寒辨证者;③年龄 < 65 岁;④取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①重叠其他风湿性疾病如严重骨关节炎、系统性红斑狼疮者;②晚期关节畸形、残废、丧失劳动力者;③近期准备生育,或处于孕期或哺乳期女性;④长期服用糖皮质激素治疗RA者;⑤合并有心、肺、肝、肾、造血系统、精神病等疾病者。

1.5 治疗方法 常规治疗组服用塞来昔布胶囊(西乐葆,辉瑞制药有限公司,国药准字J20120063), $0.2\text{ g}/\text{次}, 1\text{ 次}/\text{d}$,口服;甲氨蝶呤片(MTX,湖南正清制药集团股份有限公司,国药准字H19983205), $10\text{ mg}/\text{次}, 1\text{ 次}/\text{周}$,口服;来氟米特片(LEF,苏州长征-欣凯制药有限公司,国药准字H20000550), $20\text{ mg}/\text{次}, 1\text{ 次}/\text{d}$,口服。对照组在常规治疗组治疗的基础上加用注射用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白(强克,上海赛金生物医药有限公司,国药准字S20110004),选肿痛明显的关节注入,膝关节等大关节每次注入 25 mg (用 1 mL 生理盐水稀释),指关节等小关节每次注入 $12.5\text{ mg}, 1\text{ 次}/\text{周}$ 。联合组在对照组治疗的基础上加服复方玄驹胶囊(浙江施强制药有限公司,国药准字Z20060462), $3\text{ 粒}/\text{次}, 3\text{ 次}/\text{d}$ 。3组疗程均为3个月。

1.6 观察指标 ①记录治疗前后关节压痛数和肿胀指数(28个关节)、疼痛程度采用视觉模拟评分(VAS)法,记录晨僵时间、双手握力及肾气虚寒证评分,参照《中药新药临床研究指导原则》进行评定。②治疗前后清晨空腹抽取静脉血 10 mL 备用,检测血沉(ESR),C-反应蛋白(CRP),类风湿因子(RF),血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α), α 酸性糖蛋白($\alpha 1$ -AGP)和免疫球蛋白(IgA, IgM, IgG)。

1.7 疗效标准 参照2002年《中药新药临床研究指导原则》制定。显效:主要症状、体征整体改善 $\geq 75\%$,ESR及CRP正常或明显改善或接近正常。进步:主要症状、体征改善率 $\geq 50\%$,ESR及CRP有改

善。有效:主要症状、体征整体改善率 $\geq 30\%$,ESR及CRP有改善或无改善。无效:主要症状、体征整体改善率 $< 30\%$,ESR及CRP无改善。

1.8 统计学方法 数据分析采用SPSS 16.0统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组临床疗效比较 治疗后常规治疗组、对照组和联合组的临床总有效率分别为 79.31% , 90.0% 和 96.97% ,3组比较差异无统计学意义,见表1。

表1 3组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical effects for three groups

组别	例数	显效 /例	进步 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
常规治疗	29	8	10	5	6	79.31
对照	30	10	11	6	3	90.00
联合	33	13	14	5	1	96.97

2.2 3组治疗前后主要临床指标评分比较 3组治疗后晨僵时间、双手握力、休息痛、关节肿胀个数、关节压痛个数及肾气虚寒证评分均比治疗前有所改善($P < 0.01$);但对照组除肾气虚寒证评分,其他指标的改善均优于常规治疗组($P < 0.01$),联合组上述主要临床指标的改善均优于常规治疗组($P < 0.01$);联合组晨僵时间、双手握力、休息痛和肾气虚寒证评分的改善又优于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 3组治疗前后ESR,CRP,TNF- α ,RF, $\alpha 1$ -AGP变化情况比较 治疗后3组ESR,CRP,TNF- α ,RF, $\alpha 1$ -AGP水平均比治疗前下降($P < 0.01$);治疗后对照组TNF- α ,RF, $\alpha 1$ -AGP水平低于常规治疗组,但联合组ESR,CRP,TNF- α ,RF, $\alpha 1$ -AGP水平均低于常规治疗组和对照组($P < 0.05, P < 0.01$),见表3。

2.4 3组治疗前后免疫球蛋白IgA,IgM,IgG变化情况比较 治疗后3组IgA,IgM,IgG水平均比治疗前下降($P < 0.01$),治疗后对照组IgG水平低于常规治疗组($P < 0.01$),联合组IgA,IgM,IgG均低于常规治疗组($P < 0.01$),也低于对照组($P < 0.01$),见表4。

3 讨论

RA目前病因尚未明了,多种原因如感染、遗传、自身免疫调节功能紊乱等内在因素,劳累、外伤、

表 2 3 组治疗前后主要临床指标评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of main clinical indexes for three groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	晨僵/min	休息痛/分	双手握力/mmHg	肾气虚寒证/分	关节肿胀/个	关节压痛/个
常规治疗	29	治疗前	106.5 ± 24.7	5.1 ± 1.6	135.7 ± 29.5	16.3 ± 4.2	12.8 ± 5.7	16.2 ± 6.8
		治疗后	56.3 ± 15.4 ¹⁾	3.8 ± 1.4 ¹⁾	219.7 ± 35.8 ¹⁾	9.5 ± 3.1 ¹⁾	7.5 ± 3.8 ¹⁾	7.7 ± 4.1 ¹⁾
对照	30	治疗前	110.4 ± 21.3	5.1 ± 1.7	129.4 ± 31.6	16.6 ± 4.4	13.4 ± 6.2	17.1 ± 6.6
		治疗后	42.7 ± 13.5 ^{1 2)}	2.9 ± 1.6 ^{1 2)}	253.7 ± 38.2 ^{1 2)}	8.6 ± 2.9 ¹⁾	4.5 ± 2.5 ^{1 2)}	5.3 ± 2.4 ^{1 2)}
联合	33	治疗前	101.5 ± 25.8	5.2 ± 1.9	129.4 ± 31.6	16.6 ± 4.4	13.1 ± 5.9	16.9 ± 6.5
		治疗后	32.5 ± 10.4 ^{1 2 3)}	1.8 ± 1.5 ^{1 2 3)}	289.4 ± 42.9 ^{1 2 3)}	5.2 ± 1.8 ^{1 2 3)}	4.0 ± 2.1 ^{1 2)}	4.2 ± 2.3 ^{1 2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与常规治疗组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 3 组治疗前后 ESR、CRP、TNF- α 、RF、a1-AGP 变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of ESR, CRP, TNF- α , RF, a1-AGP changes for three groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ESR/mm·h ⁻¹	CRP/mg·L ⁻¹	RF/U·mL ⁻¹	a1-AGP/mg·L ⁻¹	TNF- α / μ g·L ⁻¹
常规治疗	29	治疗前	76.3 ± 30.8	81.4 ± 29.6	237.6 ± 87.5	1 337 ± 267	16.5 ± 5.7
		治疗后	38.5 ± 24.3 ¹⁾	40.5 ± 27.7 ¹⁾	145.1 ± 75.2 ¹⁾	1 195 ± 205 ¹⁾	11.7 ± 4.2 ¹⁾
对照	30	治疗前	75.1 ± 28.2	80.1 ± 31.3	242.3 ± 90.3	1 361 ± 275	16.2 ± 6.0
		治疗后	31.6 ± 20.4 ¹⁾	36.4 ± 18.5 ¹⁾	95.4 ± 63.8 ^{1 2)}	1 029 ± 187 ^{1 2)}	6.1 ± 2.1 ^{1 2)}
联合	33	治疗前	73.7 ± 31.6	83.6 ± 34.5	250.8 ± 91.4	1 352 ± 289	16.4 ± 6.1
		治疗后	18.4 ± 10.9 ^{1 2 3)}	20.4 ± 12.7 ^{1 2 3)}	64.6 ± 45.7 ^{1 2 3)}	878 ± 177 ^{1 2 4)}	4.8 ± 1.9 ^{1 2 4)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与常规治疗组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

表 4 3 组治疗前后免疫球蛋白 IgA、IgM、IgG 变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of immune white IgA, IgM, IgG changes for three groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IgM	IgA	IgG
常规治疗	29	治疗前	1.85 ± 0.43	3.93 ± 0.75	25.3 ± 4.5
		治疗后	1.56 ± 0.26 ¹⁾	3.22 ± 0.67 ¹⁾	20.2 ± 3.7 ¹⁾
对照	30	治疗前	1.82 ± 0.41	3.87 ± 0.79	25.7 ± 4.9
		治疗后	1.51 ± 0.28 ¹⁾	3.14 ± 0.68 ¹⁾	17.2 ± 3.8 ^{1 2)}
联合	33	治疗前	1.89 ± 0.45	3.88 ± 0.81	25.5 ± 4.8
		治疗后	1.33 ± 0.30 ^{1 2)}	2.64 ± 0.65 ^{1 2)}	14.8 ± 3.5 ^{1 2)}

周围环境、精神刺激及吸烟等外在因素,刺激机体发生免疫反应,导致免疫紊乱而发病。RA 的活动期即为疾病的进展期,对关节的破坏极大。RA 的治疗方法包括一般治疗、药物治疗、外科手术和其他治疗等,药物治疗是当前治疗最主要手段,一线药物为 DMARDs,以快速缓解疼痛;二线药物即慢性作用抗风湿药物,能影响患者的异常免疫功能以改变病情的进展。现代医学目前强调在疾病早期积极给予慢性作用抗风湿药物的联合治疗,诱导疾病早日缓解^[1 2]。

现代中医学者将 RA 称之为“旭痹”、“顽痹”等。中医学认为顽痹具有久痛多瘀、久痛入络、多痛多虚及久必及肾的特点。焦树德教授认为本病的

“发病机制比一般风寒湿痹更为复杂,病情更为深重,主要是风寒湿三邪已经深侵入肾,并已影响到肝,骨损筋挛”^[8]。中药及中药制剂治疗 RA 有其独特的优势,表现出整体调节、多层次、多靶点的特点,而且还能缓解和对抗西药毒副作用,近年来越来越受到人们的重视^[2]。复方玄驹胶囊中玄驹(大黑蚂蚁)具有扶正固本,补肾养肝,养血荣筋,祛瘀通络止痛之功效,淫羊藿补肾壮阳,祛风除湿,枸杞子补肾填精,益阴助阳,蛇床子温肾壮阳,祛风燥湿。全方共奏祛风除湿、通络止痛、滋补肝肾等功能,用于治疗风湿性关节炎之风湿痹痛、肝肾阴虚之腰膝酸软等症。临床研究显示本品联合 MTX 和 LEF 可控制和改善类风湿关节炎所致的关节疼痛、肿胀、晨僵

等临床症状,且安全性好^[9]。

TNF- α 在 RA 的免疫发病时炎症过程中起着非常关键的作用,注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白为 TNF- α 拮抗剂,可以特异性的阻断 TNF- α 与其细胞表面受体的相互作用,从而减轻炎症及关节破坏^[10]。循证数据显示 TNF- α 拮抗剂联合 MTX 和 LEF 可提高后者治疗 RA 的疗效。

本组显示治疗后常规治疗组、对照组和联合组的临床总有效率分别为 79.31%、90% 和 96.97%,虽然差异无统计学意义,但显示出对照组高于常规治疗组,联合组高于常规治疗组和对组组的趋势,无统计学意义可能是因为样本量小的原因所致。

治疗后对照组晨僵时间、双手握力、休息痛、关节肿胀个数、关节压痛个数的改善优于常规治疗组,TNF- α 、RF、 α 1-AGP 和 IgG 水平低于常规治疗组,提示了加用注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白提高了常规 DMARDs、MTX 和 LEF 的疗效,这与既往报道是一致的。

治疗后联合组晨僵时间、双手握力、休息痛和肾气虚寒证评分的改善优于对照组,ESR、CRP、TNF- α 、RF、 α 1-AGP、IgA、IgM、IgG 水平均低于对照组,提示了复方玄驹胶囊内服联合注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白关节腔注射在控制症状、疾病活动方面疗效更为显著。

[参考文献]

[1] 马占宾,张连生,王永东. 浅析类风湿性关节炎的药

物治疗[J]. 医学综述, 2014, 20(12): 2221-2223.

- [2] 池里群,周彬,高文远,等. 治疗类风湿性关节炎常用药物的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(15): 2851-2858.
- [3] 陈国威,胡志国,陈艳. 注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合甲氨蝶呤、来氟米特治疗类风湿性关节炎的队列研究[J]. 中国医学创新, 2010, 7(26): 7-9.
- [4] 何羿婷,查青林,喻建平,等. 类风湿关节炎症状公因子与中西药疗效的关系[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(1): 32-34.
- [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, 4(14): 265-270.
- [6] Jaap Fransen. Rheumatoid arthritis measures [J]. Arthritis Rheum 2003, 49(5): 214-219.
- [7] 类风湿性关节炎指南推荐应用生物性改变病情抗风湿药(DMARD) [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2008, 15(8): 41.
- [8] 何卫,邱联群,王翠柳,等. 150 例类风湿性关节炎中医证候特点及其与影像学关系的研究[J]. 新中医, 2011, 43(6): 58-60.
- [9] 张晓琴,何东初. 复方玄驹胶囊联合甲氨蝶呤、来氟米特治疗类风湿关节炎 40 例[J]. 西部中医药, 2012, 25(5): 78-79.
- [10] 刘小军,冯艳广,王俊丽,等. 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎 15 例[J]. 风湿病与关节炎, 2013, 2(8): 33-35.

[责任编辑 何希荣]