doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.24.009

桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤对类风湿性关节炎患者中医证候评分、血清炎性因子及免疫球蛋白的影响 *

杨 帆[1] 许 超[2] 俞烨晨[3] 周凯伦[1] 蔡 辉[1△]

（1 中国人民解放军东部战区总医院 / 南京军区南京总医院中西医结合科 江苏 南京 210002；2 南京中医药大学附属南京市中西医结合医院风湿免疫科 江苏 南京 210000；3 南京中医药大学南通附属医院老年病科 江苏 南通 226000）

摘要 目的：探讨桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤对类风湿性关节炎（RA）患者血清炎性因子、中医证候评分及免疫球蛋白的影响。**方法：**选取 2018 年 1 月 ~2019 年 10 月期间我院接收的 RA 患者 136 例。根据随机数字表法分为对照组（n=68）和研究组（n=68）。对照组给予甲氨蝶呤治疗，研究组在对照组基础上联合桂枝芍药知母汤治疗。比较两组患者的疗效、中医证候评分、血清炎性因子[肿瘤坏死因子 -α（TNF-α）、白介素 -17（IL-17）、白介素 -1β（IL-1β）]水平、风湿四项检查指标[类风湿因子（RF）、C 反应蛋白（CRP）、抗链球菌溶血素 "O"（ASO）、血沉（ESR）]水平及免疫球蛋白[免疫球蛋白 A（IgA）、免疫球蛋白 G（IgG）、免疫球蛋白 M（IgM）]水平。**结果：**研究组治疗 2 个月后的临床总有效率 91.18%（62/68）高于对照组的 77.94%（53/68）（P<0.05）。两组治疗 2 个月后关节肿胀程度、关节屈伸不利程度、畏恶风寒、晨僵证候评分均下降，且研究组低于对照组（P<0.05）。两组治疗 2 个月后血清 TNF-α、IL-1β、IL-17 水平均下降，且研究组低于对照组（P<0.05）。两组治疗 2 个月后 IgA、IgM、IgG 水平均下降，且研究组低于对照组（P<0.05）。两组治疗 2 个月后 RF、ESR、CRP、ASO 水平均下降，且研究组低于对照组（P<0.05）。**结论：**RA 患者在甲氨蝶呤的基础上联合桂枝芍药知母汤治疗，可有效降低患者血清炎性因子、风湿四项检查指标、免疫球蛋白水平，改善患者临床症状，疗效显著。

关键词：桂枝芍药知母汤；甲氨蝶呤；类风湿性关节炎；疗效；炎性因子；免疫球蛋白

中图分类号：R593.22 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2020）24-4641-05

Effect of Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction Combined with Methotrexate on TCM Syndrome Score, Serum Inflammatory Factors and Immunoglobulin in Patients with Rheumatoid Arthritis*

YANG Fan[1], XU Chao[2], YU Ye-chen[3], ZHOU Kai-lun[1], CAI Hui[1△]

(1 Department of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, General Hospital of Eastern Theater of the Chinese People's Liberation Army/Nanjing General Hospital of Nanjing Military Region, Nanjing, Jiangsu, 210002, China; 2 Department of Rheumatology Immunology, Nanjing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, 210000, China; 3 Department of Geriatrics, Nantong Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nantong, Jiangsu, 226000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction Combined with methotrexate on the TCM syndrome score, serum inflammatory factors and immunoglobulin in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods:** 136 RA patients who were admitted to our hospital from January 2018 to October 2019 were selected. Patients were divided into control group (n=68) and study group (n=68) according to the random number table method. The control group was treated with methotrexate, and the study group was treated with Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction on the basis of the control group. The therapeutic effect, TCM syndrome score, serum levels of inflammatory factors [tumor necrosis factor - α (TNF-α), interleukin-17 (IL-17), interleukin-1 β (IL-1 β)], four indexes levels of rheumatism [rheumatoid factor (RF), C-reactive protein (CRP), antistreptolysin "O" (ASO), erythrocyte sedimentation rate（ESR）] and the levels of Immunoglobulin [immunoglobulin A (IGA), immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M (IgM)]were compared between the two groups. **Results:** The total clinical effective rate of the study group after 2 months was 91.18% (62/68) higher than 77.94% (53/68) of the control group (P<0.05). After 2 months of treatment, the degree of joint swelling, the degree of joint flexion and extension disadvantageous, the degree of aversion to wind and cold and the degree of morning stiffness in the two groups decreased, and the score of the study group was lower than that in the control group (P<0.05). The levels of Serum TNF-α, IL-1 β, IL-17 in the two groups were all decreased after 2 months of treatment, and the level in the study group was lower than that in the control group (P<0.05). The levels of

* 基金项目：江苏省中医药管理局基金项目（YB201927）

作者简介：杨帆（1991-），女，博士，住院医师，研究方向：中西医结合诊治风湿免疫疾病，E-mail: lucia_f_yang@126.com

△ 通讯作者：蔡辉（1958-），男，教授，主任医师，博士生导师，研究方向：中西医结合诊疗风湿，E-mail: njzy_caihui@163.com

（收稿日期：2020-06-13 接受日期：2020-07-07）

IgA, IgM and IgG were all decreased in the two groups after 2 months of treatment, and the level in the study group was lower than that in the control group (P<0.05). The levels of RF, ESR, CRP and ASO were all decreased in the two groups after 2 months of treatment, and the level in the study group was lower than that in the control group (P<0.05). **Conclusion:** On the basis of methotrexate treatment, RA patients combined with Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction can effectively reduce the level of serum inflammatory factors, rheumatism four test indicators, immunoglobulin, improve the clinical symptoms of patients, with significant effect.

Key words: Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction; Methotrexate; Rheumatoid arthritis; TCM syndrome score; Inflammatory factors; Immunoglobulin

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

Article ID: 1673-6273(2020)24-4641-05

前言

类风湿性关节炎(RA)是一种自身免疫性疾病,主要症状为关节滑膜受损,并伴有关节骨质受损、关节功能障碍、慢性疼痛等,随着病情进展,可导致关节僵硬,最终引起关节畸形甚至功能丧失[1-3]。有研究显示[4],RA 可发生于任何年龄,但约有80%的病例发生于 35~50 岁,其中男女患病比例约为 1:3,我国 RA 的发病率约为 0.2~0.4%。目前临床针对 RA 的治疗尚无统一方案,多以控制病情进展、改善关节功能为主,且提倡早期治疗、联合用药等原则。甲氨蝶呤为慢作用抗风湿类药物,具有免疫抑制及抗炎的功效,但减量后病情易复发[5]。中医药在治疗本病方面具有独特优势,桂枝芍药知母汤出自《金匮要略·中风历节病脉证并治》,是治疗寒热错杂型痹证的常用方剂[6]。本研究通过对我院收治的部分 RA 患者在甲氨蝶呤的基础上联合桂枝芍药知母汤治疗,疗效显著,现作以下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月 ~2019 年 10 月期间我院收治的 RA 患者 136 例。纳入标准:(1)西医诊断标准参考《2015 年美国风湿病学会类风湿关节炎的治疗指南》[7],均表现为以下症状:疼痛(压痛关节数≥ 5),关节持续性肿胀(肿胀关节数≥ 3)、伴有晨僵,且实验室检查类风湿因子(RF)阳性;中医诊断标准参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》,辨证分型为风寒湿痹型[8];(2)年龄≥ 39 岁;(3)患者及其家属知情本研究并签署同意书;(4)对本次研究使用药物无禁忌症者。排除标准:(1)入院前 1 个月进行过相关治疗者;(2) 长期服用糖皮质激素者;(3)伴恶性肿瘤、肝肾功能障碍者;(4)妊娠或哺乳期妇女;(5)伴其他结缔组织病变者;(6)严重关节畸形、功能丧失者。根据随机数字表法将患者分为对照组(n=68)和研究组(n=68)。其中对照组女 50 例,男 18 例,病程 6 个月 ~4 年,平均(1.67± 0.64)年;年龄 42~77 岁,平均(54.73± 5.26)岁;体质量指数 20~26 kg/m^2,平均(23.48± 0.91)kg/m^2。研究组女 48 例,男 20 例,病程 6 个月 ~5 年,平均(1.93± 0.85)年;年龄 40~74 岁,平均(53.96± 5.22)岁;体质量指数 21~26 kg/m^2,平均(23.61± 1.02)kg/m^2。两组一般资料比较无差异(P>0.05),组间具有可比性。

1.2 方法

对照组给予口服甲氨蝶呤片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字:H31020644,规格:2.5 mg/ 片),10 mg/ 次,1 次 / 天;研究组给予甲氨蝶呤片联合桂枝芍药知母汤治疗,甲氨蝶呤片治疗方法同对照组,桂枝芍药知母汤汤方组成如下:炙甘草 20 g,白芍 30 g,知母、桂枝、炒白术各 12 g,防风、麻黄、生姜、附子各 10 g。其中步履重滞、下肢肿胀者加地龙 15 g、防己 12 g;语声低微、面白虚浮者加生黄芪 60 g、当归 15 g;关节肿胀暗红、舌质紫暗者加乳香、水蛭、没药各 6 g。由我院中药房使用煎药机制备代煎剂,每天早晚各温服 1 袋,150 mL/ 袋。所有患者均治疗 2 个月。

1.3 疗效评价及观察指标

(1)统计两组治疗 2 个月后的临床总有效率。总有效率 = 临床痊愈率 + 显效率 + 有效率[9]。临床痊愈:中医症状、体征消失或基本消失,证候积分减少率 >95%。显效:证候积分减少率 70%～95%,体征、中医症状明显改善。有效:中医症状、体征有所改善,证候积分减少率 30%～69%。无效:中医症状、体征未见改善甚至加重,证候积分减少 <30%。证候积分减少率 =(治疗前积分 - 治疗后积分)/ 治疗前积分× 100%。(2)于治疗前、治疗 2 个月后对两组患者关节肿胀程度、关节屈伸不利程度、畏恶风寒、晨僵进行量化评分,评分 0~5 分,分数越高,症状越严重[10]。(3)于治疗前、治疗 2 个月后采集 6 mL 患者清晨空腹静脉血,经离心半径 12 cm,3800 r/min 离心 16 min,分离上清液,置于 -30℃冰箱中待测。参考试剂盒(北京百泰克生物技术有限公司)说明书步骤,采用酶联免疫吸附法检测炎性因子:肿瘤坏死因子 -α(TNF-α)、白介素 -1β(IL-1β)以及白介素 -17(IL-17)水平。采用免疫比浊法检测血清 RF、C 反应蛋白(CRP)、抗链球菌溶血素 "O"(ASO)以及免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 M(IgM)水平。采用西班牙 LENA 血沉动态分析仪检测血沉(ESR)水平。

1.4 统计学方法

研究数据经 SPSS25.0 软件处理,计量资料以($\bar{x}$± s)表示,行 t 检验,计数资料以例数及率表示,行 x^2 检验,检验标准 α=0.05。

2 结果

2.1 疗效比较

治疗 2 个月后,研究组的临床总有效率 91.18%(62/68)高于对照组 77.94%(53/68)(P<0.05),详见表 1。

2.2 中医症候积分比较

两组治疗前关节肿胀程度、关节屈伸不利程度、畏恶风寒、晨僵证候评分比较无差异(P>0.05),两组治疗 2 个月后关节肿胀程度、关节屈伸不利程度、畏恶风寒、晨僵证候评分均下降,且研究组低于对照组(P<0.05),详见表 2。

表 1 两组疗效比较 [例(%)]

Table 1 Comparison of efficacy between the two groups [n(%)]

Groups	Clinical recovery	Effective	Valid	Invalid	Total efficiency
Control group(n=68)	9(13.24)	18(26.47)	26(54.17)	15(22.06)	53(77.94)
Study group(n=68)	15(22.06)	22(32.35)	25(36.76)	6(8.82)	62(91.18)
x^2					4.561
P					0.033

表 2 两组中医症候积分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Table 2 Comparison of TCM symptom scores between the two groups($\bar{x}\pm s$, score)

Groups	Time	Degree of joint swelling	Disadvantageous degree of joint flexion and extension	Degree of aversion to wind and cold	Degree of morning stiffness
Control group(n=68)	Before treatment	4.22± 0.21	3.96± 0.27	4.06± 0.35	3.94± 0.48
	2 months after treatment	2.81± 0.23*	2.65± 0.20*	2.39± 0.27*	2.23± 0.46*
Study group(n=68)	Before treatment	4.18± 0.24	3.91± 0.34	4.02± 0.38	3.98± 0.31
	2 months after treatment	1.57± 0.25*#	1.49± 0.21*#	1.34± 0.25*#	1.37± 0.27*#

Note: compared with before treatment, *P<0.05; compared with the control group, #P<0.05.

2.3 血清炎症因子水平比较

两组治疗前血清炎症因子 TNF-α、IL-1β、IL-17 水平比较差异无统计学意义(P>0.05),两组治疗 2 个月后血清炎症因子 TNF-α、IL-1β、IL-17 水平均下降，且研究组低于对照组(P<0.05),详见表 3。

表 3 血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of serum inflammatory factors($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time	TNF-α(ng/L)	IL-1β(ng/L)	IL-17(ng/L)
Control group(n=68)	Before treatment	57.93± 6.92	417.83± 29.36	32.56± 5.26
	2 months after treatment	38.24± 6.17*	343.49± 22.74*	25.16± 4.82*
Study group(n=68)	Before treatment	57.32± 7.31	417.66± 31.23	32.28± 6.13
	2 months after treatment	25.34± 6.29*#	273.91± 28.27*#	16.31± 4.14*#

Note: compared with before treatment, *P<0.05; compared with the control group, #P<0.05.

2.4 免疫球蛋白指标水平比较

两组治疗前 IgM、IgA、IgG 水平比较无差异(P>0.05),两组治疗 2 个月后 IgA、IgM、IgG 水平均下降，且研究组低于对照组(P<0.05),详见表 4。

表 4 免疫球蛋白指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of immunoglobulin levels($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time	IgA(g/L)	IgM(g/L)	IgG(g/L)
Control group(n=68)	Before treatment	5.98± 0.97	8.78± 0.95	28.24± 2.82
	2 months after treatment	4.06± 0.74*	6.19± 0.72*	19.18± 2.79*
Study group(n=68)	Before treatment	5.91± 0.86	8.72± 0.86	28.07± 2.79
	2 months after treatment	2.49± 0.62*#	4.27± 0.67*#	11.79± 2.64*#

Note: compared with before treatment, *P<0.05; compared with the control group, #P<0.05.

2.5 风湿四项检查指标水平比较

两组治疗前 RF、CRP、ESR、ASO 水平比较无差异(P>0.05),两组治疗 2 个月后 RF、ESR、CRP、ASO 水平均下降,且研究组低于对照组(P<0.05);详见表 5。

3 讨论

RA 是临床常见的自身免疫性疾病之一,致残率高,且常涉及多器官、多系统,严重时可威胁患者生命安全[11,12]。目前有关

RA 的诊断尚无金标准，多以风湿四项检查指标：RF、ESR、CRP、ASO 为主，另外免疫球蛋白可帮助诊断 RA 和评判 RA 的病情进展[13-15]。现有关 RA 的确切发病原因尚不清楚，早期人们对 RA 的认识主要集中于以 T 淋巴细胞为代表的 Th1 免疫优势格局，伴随着研究的深入，人们发现 B 淋巴细胞具有向 T 细胞呈递抗原的能力，可协助 T 淋巴细胞激活，分泌 TNF-α、IL-1β、IL-17 等炎症因子，并产生 RF、ESR、CRP、ASO 等指标抗体，可见自身免疫系统紊乱在 RA 的发病中占据重要位置[16-18]。当具有自身抗体的个体接触抗原可刺激 B、T 淋巴细胞产生 IgG，IgG 可与其他物质形成免疫复合物，进而激活补体，释放前列腺素、氧自由基、溶酶体酶等，引发炎性反应[19-21]。现临床针对 RA 的主要治疗目的在于缓解病情进展、保持关节活动度、减轻关节炎症反应[22]。中医学则认为 RA 归属于 " 痹证 " 范畴，多认为患者禀赋不足，阳气虚衰，肝肾素虚、卫外不固，致使湿热、风寒之邪乘虚而入，侵袭关节、经络而发为本病，治疗应以散寒除湿、柔筋定痛、温阳除痹为宜[23]。本次研究结果通过设置对照试验，在甲氨蝶呤治疗的基础上联合桂枝芍药知母汤治疗 RA 患者，结果分析如下。

表 5 风湿四项检查指标水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 5 Comparison of four indexes of rheumatism（$\bar{x}\pm s$）

Groups	Time	RF（IU/mL）	ESR（mm/h）	CRP（mg/L）	ASO（IU/mL）
Control group（n=68）	Before treatment	215.86± 16.21	71.66± 8.12	49.36± 6.18	196.18± 17.54
	2 months after treatment	129.09± 17.14*	38.39± 7.08*	32.40± 5.21*	144.23± 20.39*
Study group（n=68）	Before treatment	214.09± 19.35	71.19± 7.26	50.23± 6.25	195.31± 23.69
	2 months after treatment	82.06± 11.42*#	22.81± 6.29*#	22.91± 4.36*#	102.86± 19.74*#

Note: compared with before treatment, *P<0.05; compared with the control group, #P<0.05.

本研究表明桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤治疗 RA 患者，其临床症状改善更为显著，可进一步提高治疗效果。甲氨蝶呤发挥作用的机制在于通过抑制嘌呤 / 嘧啶的合成，进而促进腺苷的释放或者诱导 T 细胞凋亡，抑制中性粒细胞趋化、淋巴细胞增殖或减少血清免疫球蛋白浓度，最终缓解患者临床症状[24]。桂枝芍药知母汤方中以桂枝、附子为君药，补火助阳、温经散寒；以防风、麻黄、炒白术、生姜为臣药，疏风散气、温散表湿、健脾利水；以白芍、知母为佐药，柔肝缓急、润燥固阴；炙甘草顾护中焦；全方既祛风湿，除寒热，又和气血，调营卫，表里兼顾，且不忘扶正，联合甲氨蝶呤治疗发挥协同作用，进一步促进疗效提高。本次研究结果还显示，桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤治疗 RA 可有效降低患者血清炎性因子、免疫球蛋白、风湿四项检查指标水平。其中 IgA、IgM、IgG 是黏膜局部免疫的主要抗体，在黏膜内免疫增殖反应发生过程中，局部浆细胞活跃可导致 IgA、IgM、IgG 升高[25]。而血清 TNF-α、IL-1β、IL-17 等炎性因子可通过一系列级联反应对 NF-κB 活化起到正向反馈调节作用，在一定程度上促使 RA 恶化[25,26]。RF 是以变性 IgG 为靶抗原的自身抗体，是目前 RA 诊断中最常用的检测指标；CRP 是一种免疫调节因子，可与淋巴细胞表面的受体结合进而调节机体免疫功能；ESR 是一种非特异性急性时相反应蛋白，当其水平迅速上升时，表面机体处于病理状态；ASO 对机体炎症反应较为强烈，可反映机体感染情况[27,28]。现代药理学研究证实桂枝、炙甘草有抗炎作用；麻黄中的麻黄碱有较好的抗炎镇痛作用；白芍的主要成分白芍总苷具有调节机体细胞免疫和体液免疫的作用；因此桂枝芍药知母汤治疗 RA 可通过调节多个交联靶分子及多条信号通路扭转炎症 - 免疫系统失衡，调节滑膜细胞增殖和凋亡，改善免疫球蛋白分泌情况，从而阻止 RA 疾病恶化[29,30]。本研究患者观察时间较短，得到的结果可能存在一定局限性，远期效果及安全性有待进一步研究。

综上所述，RA 患者在甲氨蝶呤的基础上联合桂枝芍药知母汤治疗，可有效降低患者血清炎性因子、风湿四项检查指标、免疫球蛋白水平，改善患者临床症状，疗效显著。

参 考 文 献（References）

[1] Esposito AJ, Chu SG, Madan R, et al. Dellaripa PF. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis [J]. Clin Chest Med, 2019, 40(3): 545-560

[2] Conigliaro P, Triggianese P, De Martino E, et al. Challenges in the treatment of Rheumatoid Arthritis [J]. Autoimmun Rev, 2019, 18(7): 706-713

[3] Evangelatos G, Fragoulis GE, Koulouri V, et al. MicroRNAs in rheumatoid arthritis: From pathogenesis to clinical impact [J]. Autoimmun Rev, 2019, 18(11): 102391

[4] 从晶晶, 何平. 老年类风湿性关节炎与肌少症相关性研究进展[J].实用老年医学, 2020, 34(3): 220-224

[5] Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial [J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(11): 1788-1800

[6] 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

[7] 徐丽玲, 苏茵. 2015 年美国风湿病学会类风湿关节炎的治疗指南[J].中华风湿病学杂志, 2016, 20(1): 69-70

[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: 115

[9] 刘鑫, 徐昌静, 钟小燕, 等. Peficitinib 治疗类风湿关节炎疗效和安全性的系统评价[J].中国药房, 2020, 31(7): 859-864

[10] 柳玉佳, 王苹智, 旷惠桃, 等. 类风湿关节炎中医证候、证素分布的临床研究[J].北京中医药大学学报, 2020, 43(1): 79-83

[11] Abbasi M, Mousavi MJ, Jamalzehi S, et al. Strategies toward rheuma-

toid arthritis therapy; the old and the new[J]. J Cell Physiol, 2019, 234 (7): 10018-10031

[12] Jegatheeswaran J, Turk M, Pope JE. Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic literature review[J]. Immunotherapy, 2019, 11(8): 737-754

[13] Wang D, Zhang J, Lau J, et al. Mechanisms of lung disease development in rheumatoid arthritis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15(10): 581-596

[14] Taylor PC, Holman AJ. Rheumatoid arthritis and the emergence of immuno-autonomics [J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58 (12): 2079-2080

[15] Aletaha D, Smolen JS. Remission in rheumatoid arthritis: missing objectives by using inadequate DAS28 targets [J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15(11): 633-634

[16] Salaffi F, Carotti M, Beci G, et al. Radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis [J]. Radiol Med, 2019, 124 (11): 1071-1086

[17] Ciechomska M, Roszkowski L, Maslinski W. DNA Methylation as a Future Therapeutic and Diagnostic Target in Rheumatoid Arthritis[J]. Cells, 2019, 8(9): 953

[18] Mun S, Lee J, Park A, et al. Proteomics Approach for the Discovery of Rheumatoid Arthritis Biomarkers Using Mass Spectrometry[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4368

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

[20] Lora V, Cerroni L, Cota C. Skin manifestations of rheumatoid arthritis[J]. G Ital Dermatol Venereol, 2018, 153(2): 243-255

[21] Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis[J]. Immunity, 2017, 46(2): 183-196

[22] Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review[J]. JAMA, 2018, 320(13): 1360-1372

[23] 张素养, 王利, 刘丹, 等. 桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎 45 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2019, 51(6): 43-45

[24] Finzel S, Kraus S, Figueiredo CP, et al. Comparison of the effects of tocilizumab monotherapy and adalimumab in combination with methotrexate on bone erosion repair in rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(9): 1186-1191

[25] Wasserman A. Rheumatoid Arthritis: Common Questions About Diagnosis and Management [J]. Am Fam Physician, 2018, 97 (7): 455-462

[26] Forsyth C, Kouvari M, D'Cunha NM, et al. The effects of the Mediterranean diet on rheumatoid arthritis prevention and treatment: a systematic review of human prospective studies [J]. Rheumatol Int, 2018, 38(5): 737-747

[27] Rahajoe PS, Smit MJ, Kertia N, et al. Cytokines in gingivocrevicular fluid of rheumatoid arthritis patients: A review of the literature[J]. Oral Dis, 2019, 25(6): 1423-1434

[28] Jung JY, Kim JW, Kim HA, et al. Rituximab biosimilar CT-P10 for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Expert Opin Biol Ther, 2019, 19(10): 979-986

[29] 赖爱云, 徐健, 梁维, 等. 阿达木单抗注射液联合白芍总苷治疗甲氨蝶呤不耐受型类风湿关节炎的临床疗效[J].现代生物医学进展, 2017, 17(8): 1474-1476, 1486

[30] 全健, 丁文涛, 武辉. 穴位注射配合桂枝芍药知母汤加减治疗类风湿性关节炎临床研究[J]. 陕西中医, 2019, 40(5): 671-673

(上接第 4634 页)

[21] Sun J, Xu J, Yang B, et al. Effect of Clostridium butyricum against Microglia-Mediated Neuroinflammation in Alzheimer's Dis ease via Regulating Gut Microbiota and Metabolites Butyrate [J]. Mol Nutr Food Res, 2020, 64(2): e1900636

[22] Wang K, Chen G, Cao G, et al. Effects of Clostridium butyricum and Enterococcus faecalis on growth performance, intestinal structure, and inflammation in lipopolysaccharide-challenged weaned piglets[J]. J Anim Sci, 2019, 97(10): 4140-4151

[23] 白芳芸, 郑红英, 冯雅宁, 等. 酪酸梭菌联合四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡的作用机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27 (9): 83-86

[24] Ercan G, Ilbar Tartar R, Solmaz A, et al. Potent therapeutic effects of ruscogenin on gastric ulcer established by acetic acid[J]. Asian J Surg, 2020, 43(2): 405-416

[25] Guo H, Chen B, Yan Z, et al. Metabolites profiling and pharmacokinetics of troxipide and its pharmacodynamics in rats with gastric ulcer [J] Sci Rep, 2020, 10(1): 13619

[26] 汪湃, 冯世兵. PGⅠ、PGⅡ、ET、CGRP 在 Hp 感染的消化性溃疡患者血清中的变化及其意义[J]. 四川医学, 2019, 40(1): 87-90

[27] AlKreathy HM, Alghamdi MK, Esmat A. Tetramethylpyrazine ameliorates indomethacin-induced gastric ulcer in rats: Impact on oxidative, inflammatory, and angiogenic machineries [J]. Saudi Pharm J, 2020, 28(8): 916-926

[28] 黄懋敏, 董丹丹, 亓丹丹, 等. 慢性萎缩性胃炎患者 Hp 感染与 TGF-βRⅡ、IL-6 和 TNF-α 的表达研究[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(5): 751-756

[29] Liu Y, Liu C, Huang L, et al. A Discovery of Relevant Hepatoprotective Effects and Underlying Mechanisms of Dietary Clostridium butyricum Against Corticosterone-Induced Liver Injury in Pekin Ducks [J]. Microorganisms, 2019, 7(9): 358

[30] Shin DS, Eom YB. Antimicrobial and antibiofilm activities of Clostridium butyricum supernatant against Acinetobacter baumannii [J]. Arch Microbiol, 2020, 202(5): 1059-1068