

中医内治法联合甲氨蝶呤治疗寒湿痹阻型 类风湿关节炎有效性与安全性的 Meta 分析*

毕映燕,程晓华,李翔,李喜香[△]

甘肃省中医院,甘肃 兰州 730050

[摘要] 目的:评价中医内治法与甲氨蝶呤(methotrexate,MTX)联合使用治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)的临床疗效与安全性。方法:检索中国知网、重庆维普、万方数据、中国生物医学文献数据库、Web of Science、PubMed、EMbase数据库及Cochrane图书馆8个中外文数据库中关于中药内治法联合MTX治疗寒湿痹阻型RA的随机对照试验(randomized controlled trials,RCTs),时间从建库截止至2023年11月。由2名人员根据纳入与排除标准,独立进行文献筛选、数据提取、质量评价、并交叉核对结果,采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果:共纳入15个RCTs,共1356例寒湿痹阻型类风湿关节炎患者。Meta分析显示,在有效率升高($RR=1.20$,95%CI:1.14~1.27, $P<0.000\ 01$)、晨僵时间($SMD=0.75$,95%CI:0.59~0.90, $P<0.000\ 01$)、肿胀关节数($MD=0.59$,95%CI:0.50~0.68, $P<0.000\ 01$)、压痛关节数($MD=0.71$,95%CI:0.58~0.84, $P<0.000\ 01$)、ESR($MD=6.16$,95%CI:5.02~7.31, $P<0.000\ 01$)、CRP($MD=1.48$,95%CI:0.71~2.25, $P=0.000\ 2$)、不良反应($RR=0.45$,95%CI:0.31~0.65, $P<0.000\ 1$)方面的影响试验组优于对照组,差异有统计学意义;对TNF- α ($MD=-0.17$,95%CI:-1.41~1.08, $P=0.79$)的影响差异无统计学意义。其中13篇RCT关注了不良反应,有7个研究详细报告了不良反应发生率,所有文献均未见严重的不良反应报道。结论:基于当前临床证据初步得出,中医内治法联合甲氨蝶呤治疗寒湿痹阻型RA的有效性和安全性可能优于单纯使用MTX治疗,但尚需要高质量的RCT验证。

[关键词] 类风湿关节炎;寒湿痹阻;系统评价;中西药联用;甲氨蝶呤;Meta分析

[中国分类号] R593.22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)03-0042-06

The Effectiveness and Safety of TCM Internal Therapy and Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Cold-dampness Obstruction Pattern: A Meta Analysis

BI Yingyan, CHENG Xiaohua, LI Xiang, LI Xixiang[△]

Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

Abstract Objective: To evaluate clinical effects and the safety of TCM internal therapy and methotrexate (MTX) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) of cold-dampness obstruction pattern. Methods: Randomized controlled trials (RCTs) on the treatment of cold-dampness obstruction type of RA with TCM internal therapy and MTX were searched from CNKI, VIP, Wanfang, CBMdisc, Web of Science, PubMed, EMbase database and Cochrane library, and the retrieval time was between the time of establishing the database and November 2023. According to the inclusion and exclusion criterion, two researchers carried out the literature screening, data extraction, quality evaluation independently, and intersected the check results, and performed Meta analysis using RevMan 5.3 software. Results: The study included 15 RCTs, involving 1 356 patients. Meta analysis results displayed that the study group was better than the control group in the increase in effective rate ($RR=1.20$, 95%CI: 1.14-1.27, $P<0.000\ 01$), morning stiffness time ($SMD=0.75$, 95%CI: 0.59-0.90, $P<0.000\ 01$), number of swollen joints ($MD=0.59$, 95%CI: 0.50-0.68, $P<0.000\ 01$), the number of tender joints ($MD=0.71$, 95%CI: 0.58-0.84, $P<0.000\ 01$), ESR($MD=6.16$, 95%CI: 5.02-7.31, $P<0.000\ 01$), CRP ($MD=1.48$, 95%CI: 0.71-2.25, $P=0.000\ 2$), as well as adverse reaction ($RR=0.45$, 95%CI: 0.31-0.65, $P<0.000\ 01$), and the difference showed statistical meaning; while the difference had no statistical meaning in the influence on TNF- α ($MD=-0.17$, 95%CI: -1.41-1.08, $P=0.79$). 13 of these RCTs focused on adverse reactions and seven studies reported the incidences of adverse reactions in detail, and no serious adverse reactions have been reported in any of the literature. Conclusion: Currently, clinical evidence primarily reveals that the effectiveness and the safety of TCM internal therapy and MTX in the treatment of RA might be better than these of single use of MTX, however, we still need high quality RCTs to perform the validation.

Keywords rheumatoid arthritis; cold-dampness obstruction; systematic assessment; traditional Chinese medicine combined with Western medicine; methotrexate; Meta analysis

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是临床常见的自身免疫性疾病^[1],以关节炎症、骨质破坏为基本特征,早期常表现出关节活动障碍、疼痛及晨僵,晚期出现不同程度的关节畸形,致残率较高^[2-3]。甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)是目前国内外指南推荐的治疗RA的首选药物,具有抗炎及免疫抑制作用,可在一定程度上控制RA的病情进展^[4]。但MTX起效慢,不良反应大,只有约1/3的患者使用甲氨蝶呤单药治疗,多数患者选择其他药物联合治疗。

RA属于中医“痹病”的范畴,历代医家又称其为“历节病”“鹤膝风”“顽痹”“白虎病”。气血亏虚、肝肾不足、脾胃虚弱为RA的发病之本,风寒湿、痰瘀毒为RA发病之标。寒湿痹阻型为主要证型之一,以温经通络、散寒除湿为治则。中医药治疗RA已有数千年历史,中西药联合使用,可以在提高临床疗效的同时降低药物不良反应发生率。本研究采用Meta分析,探讨中医内治法联合MTX治疗寒湿痹阻型RA的有效性及安全性,以期为中西医结合治疗寒湿痹阻型RA提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 检索语言为中文和英文。中文选取中国知网、重庆维普、万方数据、中国生物医学文献数据库等,分别以“类风湿关节炎”“寒湿痹阻型”为主题词或关键词进行检索;英文选取Web of Science、PubMed、EMbase数据库及Cochrane图书馆等,以“Rheumatoid arthritis”“Syndrome of cold-dampness arthralgia”为主题词或者关键词进行检索。时限从建库到2023年11月,并辅以手工检索纳入研究文献。

1.2 纳入标准 1)研究类型为中医内治法联合MTX的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的文献。2)研究对象为类风湿关节炎(寒湿痹阻型)人群,无种族、年龄、性别限制的文献。3)对照组采用MTX或MTX+叶酸治疗,试验组采用中药内服(中药汤剂、中成药、医院制剂)联合MTX治疗的文献。4)结局指标包括有效率、晨僵时间、关节肿胀数(swollen joint count, SJC)、关节压痛数(tender joint count, TJC)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)和不良反应。

1.3 排除标准 1)不符合临床RCT的文献;2)重复发表及无法获取数据的文献;3)综述及动物试验类文献;4)非中医内治法联合MTX的文献;5)非

中、英文文献。

1.4 资料提取与质量评价 由两名研究者独立完成文献检索和数据提取。从符合纳入标准的文献中提取作者姓名、样本量、年龄、性别、干预措施、干预时间和结局指标。如有异议讨论决定。

1.5 偏倚风险评价 采用Cochrane系统评价手册5.3.0版对被纳入文献的随机方法、分配隐藏、盲法、失访情况、选择性报告等方面进行质量评价。

1.6 统计学方法 运用RevMan 5.3软件进行Meta分析。二分类变量的效应量以相对危险度(risk ratio, RR)表示。连续性变量,当结局指标单位一致时,以均数差(mean difference, MD)表示,不一致时以标准化均数差(standardized mean difference, MSD)表示,各效应量均提供其95%置信区间(confidence interval, CI)。异质性判断采用 χ^2 检验和 I^2 值进行分析。当 $P>0.1$ 且 $I^2\leq 50\%$ 时无异质性,采用固定效应模型;当 $P<0.1$ 且 $I^2>50\%$ 时,分析异质性来源,剔除影响因素,依然存在异质性时,采用随机效应模型;对于异质性过大或数据无法分析时,进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索获得文献3 428篇,经软件去重、阅读标题和摘要后,共剔除不相关文献3 301篇,剩余127篇,按照纳入和排除标准进行筛选,最终纳入15篇^[4-19]文献,均为中文。

2.2 纳入研究的基本特征 纳入的15篇文献,涉及1 356例患者,其中试验组697例,对照组659例;男性470例,女性886例;最小样本量40例,最大180例;年龄18~73岁。对照组采用MTX或MTX加叶酸治疗,试验组在对照组基础上加用中药内治法;疗程为4~12周,文献基本特征见表1。

2.3 文献质量评价 纳入的15个研究中,12项研究报告为“随机数字表法”^[4,6-7,9-14,16-18],1项研究报告随机但不属于随机^[8],1项研究未提及随机^[5],1项研究报告随机但未描述随机产生的方法^[15]。仅1项研究描述分配隐藏^[5],仅1项研究提及使用单盲^[8],6项研究有失访报告^[5,12-13,15-16,18],1项研究有选择性报告^[6],其余均为预先的结局指标,1项研究存在其他偏倚^[13]。文献质量评价见图1。

2.4 临床疗效分析

2.4.1 有效率 有12项研究^[4-5,7-12,14-17]报告了有效率,12项研究之间无异质性($P=0.93$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示试验组中医内治法联合MTX与对照组单纯MTX干预比较,有效率升高($RR=1.20$, $95\%CI: 1.14\sim 1.27$, $P<0.000\ 01$)。见图2。

表1 纳入研究一般情况

纳入研究	例数		年龄(岁)		干预措施		疗程(周)	观察指标
	T/C	男/女	T	C	T	C		
苏晓 2010 ^[5]	40/40	12/68	T: 52.24 ± 9.54 C: 49.59 ± 9.10		补肾通络方+MTX	MTX	12	①②③④⑤ ⑪
关伟 2015 ^[6]	80/40	28/92	T: 33.58 ± 13.55 C: 32.12 ± 13.92		“三两三”方+MTX	MTX	8	①②③④⑤ ⑪
张攀科 2016 ^[7]	45/44	21/68	T: 39 ± 15 C: 40 ± 12		祛痹汤+MTX	MTX	12	①②③④⑤ ⑦⑪
向云香 2018 ^[8]	20/20	19/21	T: 39.52 ± 4.28 C: 40.47 ± 5.23		温痹饮+MTX	MTX	4	④⑤⑨
李鑫 2019 ^[9]	60/60	59/61	T: 45.79 ± 9.13 C: 47.36 ± 10.20		青附蠲痹汤+MTX	MTX	8	①②③④⑤ ⑦⑧⑨⑪
张娟 2019 ^[10]	34/34	14/54	T: 47.62 ± 9.53 C: 48.85 ± 8.84		寒痹颗粒+MTX+叶酸	MTX+叶酸	8	①②③④⑤ ⑧⑨⑩⑪
龚辉 2019 ^[11]	30/30	17/43	T: 46.49 ± 9.81 C: 45.67 ± 9.07		追风透骨胶囊+MTX	MTX	8	①②③④⑤ ⑦⑩⑪
左瑞庭 2020 ^[12]	60/60	36/84	T: 43.8 ± 3.9 C: 44.1 ± 3.7		加味五痹汤+MTX	MTX	8	⑤⑧⑨⑪
张介平 2021 ^[13]	32/31	14/49	T: 52.03 ± 6.8 C: 48.87 ± 9.08		蠲痹颗粒+MTX+叶酸	MTX+叶酸	8	①②③④⑤ ⑩⑪
袁锋 2021 ^[14]	37/37	41/33	T: 71.43 ± 1.51 C: 71.32 ± 1.61		祛痹汤+MTX	MTX	4	①②③⑪
郝悦 2021 ^[15]	32/32	29/35	T: 53.77 ± 11.10 C: 55.60 ± 14.12		痹痛康丸联合MTX	MTX+叶酸	12	①②③④⑤ ⑥⑦⑨⑩⑪
李屏 2022 ^[16]	45/45	35/55	T: 47.45 ± 11.96 C: 48.51 ± 10.81		阳和汤加减方颗粒剂+MTX	MTX	12	⑤⑨⑪
刘君 2022 ^[4]	34/34	34/34	T: 56.1 ± 3.2 C: 57.8 ± 3.5		乌头汤加减+MTX	MTX	8	④⑤⑥⑦⑨ ⑩⑪
刘志队 2023 ^[17]	58/62	66/54	T: 58.79 ± 5.94 C: 58.56 ± 5.76		舒筋固本汤+MTX	MTX	4	①②③④⑤ ⑦
孙少敏 2023 ^[18]	90/90	45/135	T: 42.47 ± 3.70 C: 43.18 ± 4.17		痹痛康颗粒+MTX	MTX+痹痛康颗粒安慰剂	12	①②③④⑤ ⑥⑦⑨⑪

注: T为治疗组, C为对照组。观察指标: ①晨僵时间; ②SJC(SJC28/SW28); ③TJC(TJC28/T28); ④ESR, 魏氏法, 男性≤15 mm/h, 女性≤20 mm/h; ⑤CRP, 免疫比浊法, ≤2.87 mg/L; ⑥白细胞介素6(interleukin-6, IL-6, ELLSA法, ≤5 pg/mL); ⑦TNF-α, ELLSA法, ≤8.1 pg/mL; ⑧类风湿因子RF-IgM/RF; ⑨DAS28评分; ⑩视觉模拟评分(visual analogue score, VAS); ⑪不良反应及安全性指标

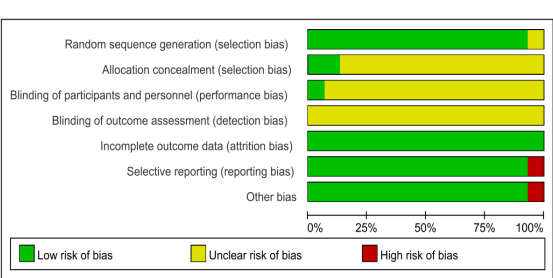


图1 文献质量评价

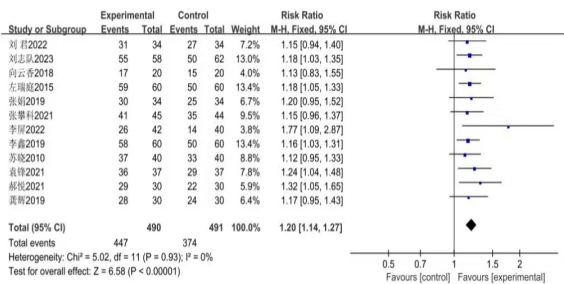


图2 有效率

2.4.2 晨僵时间 有11个研究^[5-7,9-11,13-15,17-18]报告了两组治疗前后晨僵时间的均数和标准差,剔除3个对异质性影响较大的研究^[5,9,17],其余进行异质性检验得 $P=0.06$, $I^2=48\%$,故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示中医内治法联合MTX治疗与对照组比较,对晨僵时间的影响其差异有统计学意义($SMD=0.75,95\%CI:0.59\sim0.90,P=0.010$),可显著减少晨僵时间。见图3。

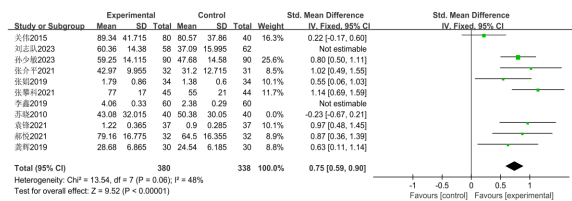


图3 晨僵时间

2.4.3 关节肿胀数 有11个研究^[5-7,9-11,13-15,17-18]报告了两组治疗后关节肿胀数的均数和标准差,剔除5个对异质性影响较大的研究^[5,9,11,13,18],其余进行异质性检验得 $P=0.16$, $I^2=38\%$,故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示中医内治法联合MTX治疗与对照组比较,对关节肿胀数的影响其差异有统计学意义($MD=0.59,95\%CI:0.50\sim0.68$, $P<0.00001$),可显著减少关节肿胀程度。见图4。

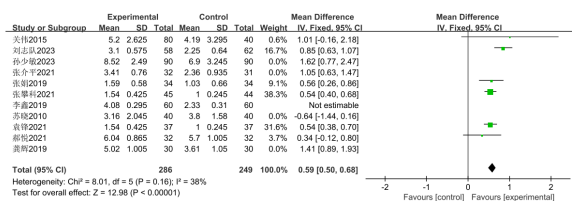


图4 关节肿胀数

2.4.4 关节压痛数 有11个研究^[5-7,9-11,13-15,17-18]报告了两组治疗后关节压痛数的均数和标准差,剔除5个对异质性影响较大的研究^[7,9,11,17,18],其余进行异质性检验得 $P=0.35$, $I^2=10\%$,故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示中医内治法联合MTX治疗与对照组比较,对关节压痛数的影响其差异有统计学意义($MD=0.71,95\%CI:0.58\sim0.84,P<0.00001$),可显著改善关节压痛的症状。见图5。

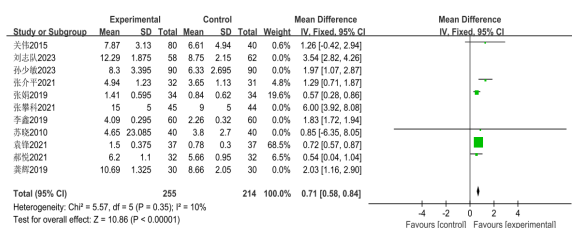


图5 关节压痛数

2.4.5 红细胞沉降率 有12个研究^[4-11,13,16-18]报告了两组治疗后ESR的均数和标准差,剔除5个对异质性影响较大的研究^[8-11,18],其余进行异质性检验得 $P=0.08$, $I^2=48\%$,故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示中医内治法联合MTX治疗与对照组比较,对ESR的影响其差异有统计学意义($MD=6.16,95\%CI:5.02\sim7.31,P<0.00001$)。见图6。

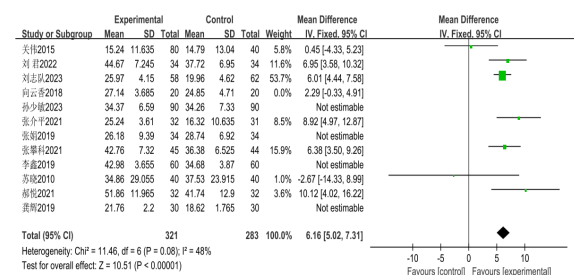


图6 红细胞沉降率

2.4.6 CRP 有13个研究^[4-13,16-18]报告了两组治疗后CRP的均数和标准差,剔除5个对异质性影响较大的研究^[4,11-13,17],其余进行异质性检验得 $P=0.23$, $I^2=24\%$,故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示中医内治法联合MTX治疗与对照组比较,对CRP的影响其差异有统计学意义($MD=6.16,95\%CI:5.02\sim7.31,P=0.00002$),降低CRP方面优于治疗组。见图7。

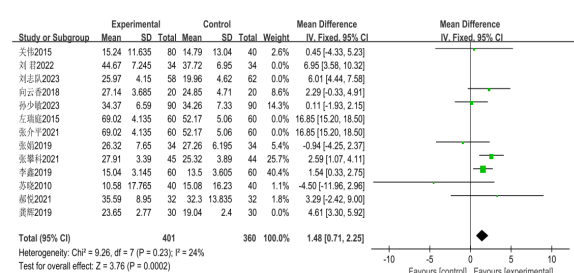


图7 C反应蛋白

2.4.7 TNF- α 有7个研究^[4,7,9,11,15,17-18]报告了两组治疗后TNF- α 的均数和标准差,剔除3个对异质性影响较大的研究^[6,14,18],其余进行异质性检验得 $P=0.11$, $I^2=50\%$,故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示中医内治法联合MTX治疗与对照组比较,对TNF- α 的影响其差异无统计学意义($MD=-0.17,95\%CI:-1.41\sim1.08,P=0.79$)。见图8。

2.4.8 不良反应 有13个研究^[4-7,9-11,15,16,18]报告了两组治疗后不良反应,异质性检验得 $P=0.82$, $I^2=0\%$,采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示中医内治法联合MTX治疗与对照组比较治疗组与对照组比较,不良反应降低($RR=0.45,95\%CI:0.31\sim0.65,P<0.00001$)。见图9。

2.5 发表偏倚 运用 RevMan 5.3 对有效率、不良反应生成漏斗图。其中有效率存在明显的发表偏倚,不良反应结局指标,发表偏倚不明显。见图 10—11。

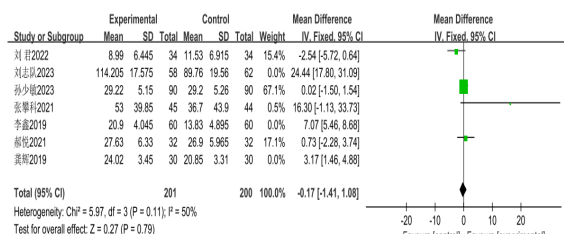


图8 TNF-α

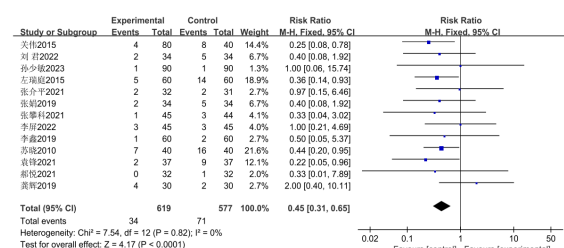


图9 不良反应

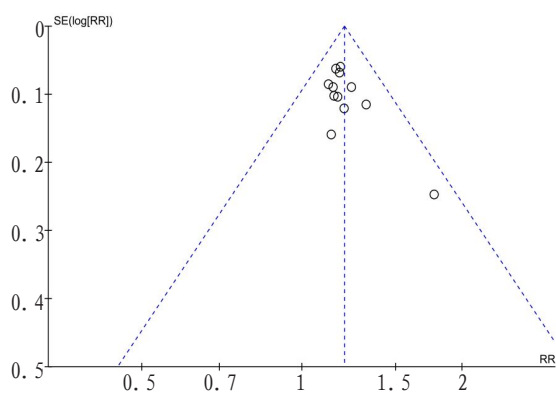


图10 有效率漏斗图

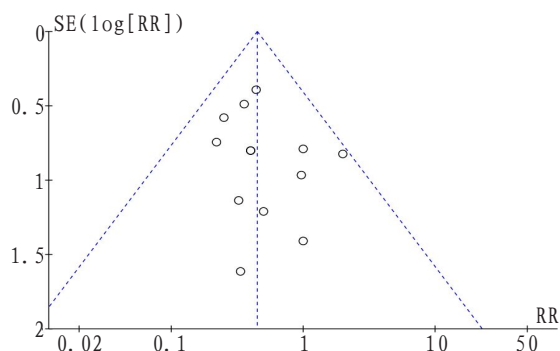


图11 不良反应漏斗图

3 讨论

RA 病名最早起源于《黄帝内经·素问》,根据其病因病机分为寒湿痹阻型、风湿痹阻型、湿热痹阻型、痰瘀痹阻型、气血两虚型、肝肾不足型。寒

湿痹阻型为第二大证型。研究发现,西北地区以寒湿痹阻型为主^[19],这与西北地区生活习惯、地域、环境等因素有关。寒湿痹阻型 RA 的中医治疗方法包括外治法与内治法。外治法包括针灸、刮痧、蜡疗、推拿、穴位贴敷、中药外敷、熏蒸^[20-22]等,内治法包括经方、自拟方、中成药、医院制剂等。目前,已有中药外治法联合 MTX 及自拟方、验方治疗 RA 有效性和安全性的 Meta 分析^[23],但仍缺乏中药内治法联合 MTX 相关的循证证据。

MTX 为抗风湿类药物,已有 40 年的临床使用历史,目前为国内外指南推荐 RA 一线药物。其作用机制可能与叶酸拮抗、促进腺苷积累、调节炎症信号通路、骨保护和免疫系统功能的维持有关^[24]。MTX 参与叶酸拮抗,可显著降低 RA 患者促炎因子的水平,干扰 DNA 和蛋白质的合成,抑制炎症细胞的增殖;通过抑制 ATIC 促进 AICAR 的产生,从而促进腺苷与其受体结合,发挥抗炎作用;通过抑制 NF-κB、JAK/STAT 及 p38MAPK 信号通路参与抵抗炎症,阻断 RA-FLS 的异常增殖,对骨破坏发挥保护作用;调节 RANKL/RANK/OPG 信号通路以保护骨和软骨;调节 CD4⁺T 细胞亚群,降低 Th1、Th17 细胞比例,提高 Th2、Treg 细胞比例以调节免疫平衡。接受 MTX 治疗的患者中,约有 30%~45% 会出现不良事件,如肝毒性、胃肠功能不全、肾功能不全、胰腺癌或其他药物不良事件。此外,在临床应用中,对于伴有肾功能损害或慢性肺病的老年人,使用 MTX 的副作用风险较高,会伴发严重炎症和关节快速破坏。因此,在提高甲氨蝶呤疗效的同时,减少用药剂量和不良反应具有重要意义。多项研究表明,中药成分对 MTX 不良反应具有一定的治疗效果,同时可提高 MTX 的临床疗效,目前已成为临床研究热点^[25]。

本研究纳入 15 篇研究,其中 MTX 与中药内治法文献 10 篇,中成药或医院制剂文献 5 篇。临床疗效方面,中医内治法联合 MTX 治疗寒湿痹阻型 RA 的有效率高于仅使用 MTX 者。中医内治法联合 MTX 对关节晨僵时间、肿胀关节数、压痛关节数、关节冷痛等症状的改善作用优于仅使用 MTX 者。在实验室检查方面,中医内治法联合 MTX 能降低 IL-6、红细胞沉降率、C 反应蛋白等结局指标,对 TNF-α 的影响与仅使用 MTX 差异无统计学意义。安全性方面,MTX 联合中药内治法的不良反应发生率更低,表明中西药联用的增效减毒作用明显^[26]。对纳入文中的方剂进行处方分析,15 篇研究中使用了 77 味中药,大部分是温经通络、祛风除湿、活血化痰、通络止痛的药物。使用频次由多

到少分别为白芍、当归、桂枝、黄芪、甘草、细辛、独活、羌活、薏苡仁、川芎、地龙、防风、防己、麻黄、白术、赤芍、熟地黄、蜈蚣、制川乌、制附子等。分析出现频次较多的药物,其组方与乌头汤和桂枝附子汤相似。从中药药性分析,多为甘、辛、温类药物^[27-28]。这与寒湿痹阻型RA的病机“寒、湿、风、瘀、虚”^[17]相吻合。

Mate分析结果初步表明,与单独使用MTX相比,中医内治法和MTX联合治疗寒湿痹阻型RA是一种更有效、更安全的治疗方式。本次研究存在一定的局限性:1)纳入研究全为中文文献,应扩大检索范围和数据库;2)纳入研究的文献质量参差不齐,仍然需要高质量的文献研究;3)由于存在特定的偏倚,仍需要高质量、多中心的临床试验来研究中医学内治法和MTX联合治疗寒湿痹阻型RA的长期疗效和安全性。

参考文献

- [1] 李娅,钱艳云,王燕. 中医药治疗类风湿关节炎的研究概况[J]. 云南中医中药杂志,2023,44(6):82-85.
- [2] 常岑,张润润,时一鸣,等. 中医疗法治疗类风湿性关节炎的研究进展[J]. 中国中药杂志,2023,9(2):329-335.
- [3] 李贵,黄刚. 寒湿痹阻型类风湿关节炎中医治疗进展[J]. 实用中医内科杂志,2024,38(3):31-33.
- [4] 刘君,李洁芳,吴丹. 乌头汤加味联合甲氨蝶呤治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎疗效及对血清炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2022,31(1):96-99.
- [5] 苏晓,张娜,马青海. 补肾通络方联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎临床研究[J]. 中华中医药学刊,2010,28(5):934-937.
- [6] 关伟,孔繁飞,沈毅,等. 加味痹证“三两三”方联合甲氨蝶呤治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎临床观察[J]. 上海中医药杂志,2015,49(7):56-58.
- [7] 张攀科,张国胜,杨科朋. 祛痹汤联合小剂量甲氨蝶呤治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎临床观察[J]. 风湿病与关节炎,2016,5(4):25-27.
- [8] 向云香,龙冬艳,郭伟伟. 苗医温痹饮治疗寒湿痹阻型类风湿性关节炎20例临床观察[J]. 中国民族医药杂志,2018,24(3):7-9.
- [9] 李鑫,林也,陈小娟,等. 青附蠲痹汤治疗寒湿痹阻型类风湿性关节炎的临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志,2019,34(1):403-407.
- [10] 张娟. 寒痹颗粒治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎临床观察[D]. 兰州:甘肃中医药大学,2019.
- [11] 龚辉,邓奕辉,王衡新,等. 追风透骨胶囊治疗类风湿性关节炎寒湿痹阻夹瘀证的临床研究[J]. 时珍国医国药,2019,30(8):1937-1939.
- [12] 左瑞庭,孟庆良,马俊福,等. 加味五痹汤联合甲氨蝶呤对寒湿痹阻型类风湿关节炎患者的临床疗效[J]. 时珍国医国药,2020,31(10):2436-2439.
- [13] 张介平. 蠲痹颗粒对疝痹寒湿痹阻证患者甲襞微循环影响的临床研究[D]. 昆明:云南中医药大学,2021.
- [14] 袁锋. 祛痹汤联合甲氨蝶呤对寒湿痹阻型类风湿关节炎患

者关节功能及ESR、CRP、RF水平的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志,2021,5(2):131-133.

- [15] 郝悦. 痹痛康丸联合甲氨蝶呤治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎的疗效观察及对IL-6、TNF- α 的影响[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学,2021.
- [16] 李屏,马丛,冯硕,等. 阳和汤加减方治疗类风湿关节炎寒湿痹阻证疗效和安全性研究[J]. 北京中医药,2022,41(2):182-185.
- [17] 刘志队,邹稳,韩丹,等. 舒筋固本汤联合甲氨蝶呤片对寒湿痹阻型类风湿关节炎疗效的影响[J]. 中医研究,2023,36(7):43-46.
- [18] 孙少敏,吕新亮,李国华,等. 痹痛康联合甲氨蝶呤方案治疗类风湿关节炎临床试验研究[J]. 中国民族医药杂志,2023,29(2):1-3.
- [19] 李涛,陈文佳,张彦琼,等. 基于多重生物信息整合的类风湿关节炎寒湿痹阻证新型生物标志物的识别与验证[J]. 中国中药杂志,2023,48(24):6721-6729.
- [20] 张宗星,江露,刘道忠,等. 中医治疗风寒湿痹型类风湿关节炎的研究进展[J]. 中医临床研究,2023,15(27):96-100.
- [21] 杨雪,李素华,丛珊,等. 薏苡仁汤治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎有效性和安全性的Meta分析[J]. 风湿病与关节炎,2022,11(4):26-31,66.
- [22] 刘芬芳,张继苹,梁丽艳,等. 蜂针治疗类风湿关节炎的文献计量学分析[J]. 西部中医药,2023,36(9):87-90.
- [23] 陈家涟,朱田田,杨东宇,等. 针刺联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的疗效及安全性Meta分析[J]. 实用中医内科杂志,2023,37(9):31-34.
- [24] ZHAO Z, HUA Z, LUO X, et al. Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 150: 113074.
- [25] 赵海燕,张鸿婷,郭丹丹,等. 独活寄生汤对肝肾不足寒湿痹阻型类风湿性关节炎Th17/Treg平衡的影响[J]. 西部中医药,2021,34(6):8-12.
- [26] 李婧,叶志勤. 宣痹汤合三妙散联合西药口服对类风湿关节炎湿热痹阻证患者疗效及血清sTREM-1、IL-32、GPI水平的影响[J]. 西部中医药,2022,35(7):86-89.
- [27] 孔德忠,郭礼跃,欧梁,等. 基于中医传承辅助平台研究治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎方剂的组方配伍规律[J]. 风湿病与关节炎,2020,9(8):12-17.
- [28] 蓝绍航,庞宇舟,区佩琪,等. 基于网络药理学和分子对接技术研究甘草附子汤治疗类风湿性关节炎的作用机制[J]. 西部中医药,2023,36(10):7-14.

收稿日期:2024-06-11

*基金项目:2015年度中医药行业科研专项(201507001-06);甘肃省中医药科研项目(GZK-2019-1);2022年中央转移支付医疗服务与保障能力提升中医药事业传承与发展部分——中医药人才培养重点学科建设项目(甘财社[2022]48号)。

作者简介:毕映燕(1984—),女,硕士学位,主管药师。研究方向:中药质量控制。

△通讯作者:李喜香(1968—),女,硕士学位,主任中医师。研究方向:中药学。Email:lixixiang929@163.com。