

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.03.011

艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎疗效评价*

郑辉虎¹, 何和与²

(1. 海南省陵水黎族自治县人民医院骨科, 海南 陵水 572400; 2. 海南医学院第二附属医院骨科, 海南 海口 570216)

摘要:目的 探讨艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎(RA)的疗效,以及对C反应蛋白(CRP)、程序性死亡受体1(PD-1)、红细胞沉降率(ESR)的影响。方法 选取海南省陵水黎族自治县人民医院2018年1月至2019年6月收治的RA患者120例,随机分为对照组(甲氨蝶呤)和观察组(艾拉莫德+甲氨蝶呤),各60例。两组患者均连续治疗6个月。结果 观察组临床总有效率显著高于对照组(93.10%比80.36%, $P < 0.05$);与对照组比较,治疗后观察组视觉模拟评分(VAS)、28关节疾病活动度评分(DAS28)、生化指标[CRP, PD-1, ESR, 丙二醛(MDA)]的水平均更低($P < 0.05$),生化指标[谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)]水平更高($P < 0.05$);两组患者药品不良反应发生率相当(17.24%比10.71%, $P > 0.05$)。结论 艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗RA疗效显著,可有效缓解临床症状,降低CRP, PD-1, ESR水平,调节氧化应激反应,且安全性好。

关键词:艾拉莫德;甲氨蝶呤;类风湿关节炎;C反应蛋白;程序性死亡受体1;红细胞沉降率

中图分类号:R969.4;R979.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)03-0036-04

Efficacy of Iguratimod Combined with Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

ZHENG Huihu¹, HE Heyu²

(1. Department of Orthopedics, The People's Hospital of Lingshui Li Autonomous County, Lingshui, Hainan, China 572400; 2. Department of Orthopedics, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, China 570216)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of iguratimod combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis(RA) and its effect on C-reactive protein(CRP), programmed death receptor-1(PD-1) and erythrocyte sedimentation rate(ESR). **Methods** Totally 120 patients with RA admitted to The People's Hospital of Lingshui Li Autonomous County from January 2018 to June 2019 were selected and randomly divided into the control group(methotrexate) and the observation group(iguratimod + methotrexate), 60 cases in each group. Both groups were continuously treated for 6 months. **Results** The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group(93.10% vs. 80.36%, $P < 0.05$). Compared with those in the control group, the scores of

*基金项目:海南省2019年重点研发计划项目[ZDYF2019146]。

第一作者:郑辉虎,男,大学本科,主治医师,研究方向为骨科学,(电子信箱)tnexvv@163.com。

准确、独立包装、携带方便的优势,不需要煎煮,热水冲服即可,对于不方便煎煮中药或是不接受服用大剂量汤剂的患者更有优势。建议临床可将破壁饮片作为传统中药饮片的补充品种,为进一步应用中医药服务广大患者带来便利。

参考文献

- [1] WU JC, CHAN AO, CHAN YW, et al. The current treatment landscape of irritable bowel syndrome in adults in Hong Kong: consensus statements[J]. Hong Kong Med J, 2017, 23(6): 641-647.
- [2] 黄辉, 宣逸尘, 付勇, 等. 灸法治疗肠易激综合征临床研究的系统评价与Meta分析[J]. 江西中医药, 2018, 49(1): 55-58.
- [3] 韩亚飞, 王允亮, 李军祥. 腹泻型肠易激综合征发病机制及中药干预研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(1): 114-117.
- [4] 郑依玲, 梅全喜, 胡莹, 等. 痛泻要方考证[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(23): 57-58.
- [5] 余萍, 张成, 陈敏, 等. 痛泻要方缓解肠易激综合征患者内脏高敏机制研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(1): 216-217.
- [6] 张北华, 王微, 王凤云, 等. 腹泻型肠易激综合征大鼠模型不同造模方法的比较研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(5): 1092-1095.

- [7] 姚欣, 杨云生, 赵卡冰, 等. 罗马Ⅲ标准研究肠易激综合征临床特点及亚型[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(5): 563-566.
 - [8] 兰翔, 税杰, 肖兴会, 等. 痛泻要方抑木组方缓解IBS-D高敏中医机理探讨及研究进展[J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(10): 86-89.
 - [9] 郑佳雯. 安肠止泻方对肝郁脾虚IBS-D大鼠血清及脑肠组织中VIP、5-HT含量影响的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
 - [10] 许向前. 补脾益肠丸联合艾灸对腹泻型肠易激综合征模型大鼠血浆及组织中SP及VIP水平的影响[J]. 中医学报, 2019, 34(2): 317-323.
 - [11] 黄鹤飞, 陈颖, 朱晓新, 等. 中药干预肠易激综合征的脑肠肽调节研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(11): 208-217.
 - [12] 成金乐, 赖志填, 彭丽华. 中药破壁饮片研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(2): 254-264.
 - [13] 胡莹, 郑依玲, 梅全喜, 等. UPLC法同时测定痛泻要方及其破壁饮片中7种活性成分的含量[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(6): 786-791.
 - [14] 胡莹, 郑依玲, 梅全喜, 等. HPLC法测定痛泻要方及其破壁饮片中4种成分的含量[J]. 中药材, 2019, 42(7): 1601-1604.
- (收稿日期:2020-06-11;修回日期:2020-08-22)

visual analogue scale(VAS) and 28 joint disease activity scale(DAS28), levels of biochemical indexes[CRP, PD-1, ESR, malondialdehyde(MDA)] in the observation group were lower ($P < 0.05$), while the levels of biochemical indexes[glutathione peroxidase(GSH-Px), superoxide dismutase(SOD)] in the observation group were higher after treatment ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions was similar between the two groups (17.24% vs. 10.71%, $P > 0.05$). **Conclusion** Iguratimod combined with methotrexate is effective and safe in the treatment of RA, it can effectively relieve clinical symptoms, reduce the levels of CRP, PD-1 and ESR, and regulate oxidative stress.

Key words: iguratimod; methotrexate; rheumatoid arthritis; C-reactive protein; programmed death receptor-1; erythrocyte sedimentation rate

类风湿关节炎(RA)为慢性全身性炎症性疾病,表现为外周关节非特异性炎症,早期病变以滑膜炎为主,患病关节及周围组织呈进行性破坏,使受损关节发生功能障碍,致残率较高^[1]。目前尚无特效治疗药物,临床常使用非甾体抗炎药(NSAIDs)、金制剂、免疫抑制剂缓解症状,控制疾病进展,减少并发症^[2-3]。甲氨蝶呤为叶酸还原酶抑制剂,通过阻滞脱氧核糖核酸(DNA)合成而抑制细胞增殖,缓解关节滑膜炎症状,为临床控制严重、活动型RA的首选药物^[4]。RA病程长,长期使用甲氨蝶呤对肝脏及血液系统影响较大,机体抗药性升高而疗效逐渐降低,故应优化治疗方案。艾拉莫德为抗风湿药物,不仅可抗炎、抑制免疫球蛋白和细胞因子生成,缓解炎症反应,还有抗骨吸收、促骨形成作用,减轻对关节的破坏^[5]。本研究中观察了艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗RA的疗效及安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《类风湿关节炎诊疗指南》^[6]相关诊断标准;年龄18~65岁。本研究经海南省陵水黎族自治县人民医院医学伦理委员会批准,患者自愿参与本研究,且签署知情同意书。

排除标准:妊娠期、哺乳期,治疗期间有生育要求的妇女;严重肝功能损伤;服用NSAIDs后诱发哮喘、荨麻疹或过敏反应;有活动性消化道溃疡/出血史;严重精神疾病或智力障碍;对本研究中用药过敏或存在配伍禁忌。

脱落标准:主动退出研究;未按规定服药;拒绝配合检查导致临床资料不完整;出现严重药品不良反应导致治疗中断。

病例选择与分组:选取海南省陵水黎族自治县人民医院2018年1月至2019年6月收治的RA患者120例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各60例。对照组中,4例脱落,56例完成治疗;观察组中,2例脱落,58例完成治疗。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者治疗期间均控制血压、血脂、血糖,行饮食管理,禁酒。对照组口服甲氨蝶呤片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字H31020644,规格为每片2.5 mg),初始剂量每周1次,每次10 mg,第2周剂量增加为每

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

项目	对照组(n=56)	观察组(n=58)	χ^2/t 值	P值
性别				
男	25(44.64)	23(39.66)	0.291	0.590
女	31(55.36)	35(60.34)		
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	61.39 $\pm$ 10.73	62.54 $\pm$ 11.51	0.551	0.582
体质量指数($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	25.76 $\pm$ 3.82	25.59 $\pm$ 3.98	0.232	0.816
病程($\bar{X} \pm s$,年)	5.76 $\pm$ 1.45	6.12 $\pm$ 1.73	1.202	0.231
合并症				
高血压	11(19.64)	13(22.41)	0.132	0.717
冠心病	14(25.00)	12(20.69)	0.301	0.583
糖尿病	9(16.07)	10(17.24)	0.028	0.867

周1次,每次12.5 mg,第3周及以后剂量增加为每周1次,每次15 mg并维持。观察组患者在此基础上加用艾拉莫德片(海南先声药业有限公司,国药准字H20110084,规格为每片25 mg),每次25 mg,早晚饭后服用。两组患者均连续治疗6个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)疼痛感。以视觉模拟评分(VAS)法^[7]评估。患者根据自我疼痛感觉在10 cm横线上划记号,横线一端为0分,另一端为10分,表示不同程度的疼痛,0分为无痛,1~3分为轻度疼痛,4~6分为中度疼痛,7~10分为重度疼痛。2)临床症状评估。以28关节疾病活动度评分(DAS28)^[8]评估,包括压痛关节数(TJC,个)、肿胀关节数(SJC,个)、红细胞沉降率(ESR, mm/h)、整体健康状态评估(GH, mm)。根据公式($DAS28 = 0.56 \times \sqrt{TJC} + 0.28 \times \sqrt{SJC} + 0.70 \times \ln(ESR) + 0.014 \times GH$)计算DAS28评分,DAS28 < 2.6分为病情缓解,2.6~3.2分为疾病活动度低,3.2~5.1分为疾病活动度中,> 5.1分为疾病活动度高。3)生化指标。监测治疗前后血浆C反应蛋白(CRP)、程序性死亡受体1(PD-1)、ESR水平及血清丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)含量。采用DRAGONMED 2010型全自动血沉仪(芬兰DRAGONMED公司)测定ESR,严格按仪器操作说明进行并在规定时间内完成;采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定血浆CRP及PD-1水平,采集患者空腹12 h后与次日晨间采集外周静脉血3 mL,离心、分离,收集血浆于-80℃保存待测,严格按试剂盒说明书进行操作,试剂盒均购自上海酶联科技生物有限公司;硫代巴比妥酸法检测MDA,

比色法检测 GSH, 黄嘌呤氧化酶法检测 SOD, 试剂盒均由美国 R&D 公司生产。4) 不良反应。观察并记录患者治疗期间药品不良反应发生情况。

疗效判定: 参考《类风湿关节炎诊疗指南》^[6], 并结合 VAS 评分、DAS28 评分对疗效进行四级评价。控制, 临床症状完全/基本消失, VAS 评分 ≤ 1 分, DAS28 评分 < 1.2 分; 显效, 临床症状显著改善, VAS 评分介于 1~3 分, DAS28 评分介于 1.2~3.2 分; 有效, 临床症状缓解, VAS 评分介于 3~6 分, DAS28 评分介于 3.2~5.1 分; 无效, 临床症状无缓解或加重, VAS 评分 > 6 分, DAS28 评分 > 5.1 分。总有效 = 控制 + 显效 + 有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 行独立样本 t 检验或配对 t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 无序分类资料比较行 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法, 有序分类资料比较行 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%)]

组别	控制	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=58$)	9(15.52)	29(50.00)	16(27.59)	4(6.90)	54(93.10)
对照组($n=56$)	5(8.93)	23(41.07)	17(30.36)	11(19.64)	45(80.36)
Z/χ^2 值		4.162			4.051
P 值		0.041			0.044

表 3 两组患者 VAS 评分及 DAS28 评分比较($\bar{X} \pm s$, 分)

Tab. 3 Comparison of VAS and DAS28 scores between the two groups($\bar{X} \pm s$, point)

组别	VAS 评分		DAS28 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=58$)	7.16 $\pm$ 1.12	2.73 $\pm$ 0.98*	6.94 $\pm$ 1.75	2.97 $\pm$ 1.08*
对照组($n=56$)	7.09 $\pm$ 1.27	3.24 $\pm$ 1.23*	6.85 $\pm$ 1.63	3.39 $\pm$ 1.17*
t 值	0.312	2.452	0.283	1.992
P 值	0.755	0.015	0.777	0.048

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。表 4 同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$; as well as Tab. 4.

表 4 两组患者生化指标水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of biochemical indexes between the two groups($\bar{X} \pm s$)

组别	CRP(mg/L)		PD-1(ng/mL)		ESR(mm/h)		MDA(μ mol/L)		GSH-Px(pg/mL)		SOD(U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=58$)	57.25 $\pm$ 8.47	24.41 $\pm$ 4.79*	37.11 $\pm$ 4.96	21.17 $\pm$ 3.62*	57.39 $\pm$ 9.68	28.65 $\pm$ 4.13*	5.63 $\pm$ 1.48	3.18 $\pm$ 1.13*	68.24 $\pm$ 9.17	88.47 $\pm$ 8.35*	64.93 $\pm$ 11.06	83.45 $\pm$ 9.68*
对照组($n=56$)	56.83 $\pm$ 8.64	29.36 $\pm$ 4.87*	36.62 $\pm$ 5.24	27.59 $\pm$ 4.35*	57.64 $\pm$ 10.03	32.81 $\pm$ 4.36*	5.54 $\pm$ 1.51	3.67 $\pm$ 1.24*	67.83 $\pm$ 9.04	84.69 $\pm$ 8.56*	65.22 $\pm$ 11.32	79.64 $\pm$ 10.33*
t 值	0.262	5.471	0.512	8.577	0.135	5.231	0.321	2.206	0.240	2.386	0.138	2.033
P 值	0.793	< 0.001	0.609	< 0.001	0.892	< 0.001	0.748	0.029	0.811	0.018	0.890	0.044

表 5 两组患者药品不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 5 Comparison of incidence of adverse drug reactions between the two groups[case(%)]

组别	胃肠道不适	头晕/头痛	皮疹/瘙痒	白细胞减少	合计
观察组($n=58$)	3(5.17)	1(1.72)	2(3.45)	4(6.90)	10(17.24)
对照组($n=56$)	2(3.57)	1(1.79)	1(1.79)	2(3.57)	6(10.71)
χ^2 值	-	-	-	-	1.006
P 值	1.000	1.000	1.000	0.679	0.316

注: “-”为 Fisher 精确概率法。

Note: “-” indicates the statistical differences among the groups determined by Fisher exact test.

3 讨论

RA 是自身免疫系统疾病, 因饮食、环境、遗传、感染等多种因素作用致病, 发病缓慢, 早期表现为关节疼痛、僵硬、肿胀, 若无干预可进展至关节畸形、骨性强直, 甚至关节脱位, 造成不同程度运动功能障碍^[9]。目前尚无有效根治方法, 临床以控制关节及组织炎症、恢复关节功能、预防关节畸形为主要治则。甲氨蝶呤为细胞周期

特异性药物, 主要作用于 S 期, 通过抑制二氢叶酸还原酶, 最终干扰 DNA 的合成, 抑制 T 淋巴细胞及亚群增殖, 发挥免疫抑制作用, 可有效缓解症状, 但起效慢, 长期使用不良反应较多^[10]。

艾拉莫德可抑制核因子 κ B(NF- κ B) 活性与 BK 蛋白的表达进而抑制炎症因子生成, 抑制花生四烯酸级联反应, 进而减少炎症分泌物中前列腺素 E_2 (PGE₂) 水平, 具有抗炎、镇痛作用; 还可降低 RA 患者免疫球蛋白 G(IgG) 和免疫球蛋白 M(IgM) 水平, 具有免疫抑制作用; 另外, 对白细胞介素 1(IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等促炎因子的调控, 具有控制 RA 及 RA 引起的骨流失双重效果, 抑制骨髓内水肿, 抗炎及免疫抑制作用好^[11], 但同样在迅速控制 RA 症状方面效果不佳^[12]。本研究结果显示, 观察组临床总有效率显著高于对照组, VAS 评分及 DAS28 评分均显著低于对照组。表明二者联用治疗 RA 临床疗效确切, 能显著缓解患者的临床症状, 减轻疼痛感, 控制疾病进展。

CRP 属急性时相反应蛋白, 是炎症和组织损伤

非特异性标志物,急性炎症、组织损伤等发生时,其血清含量迅速上升,可用于监测RA疾病活动状况和严重程度^[13]。PD-1为免疫抑制分子,当机体发生炎症反应时,T细胞持续活化、促炎因子过度表达,产生危险信号,进而上调PD-1的表达。张力等^[14]研究发现,PD-1表达水平与RA疾病活动度呈正相关,RA患者在急性期时ESR明显增多,故检测CRP,PD-1,ESR可从生化水平上反映RA疾病活动度,评估疾病治疗效果。本研究中治疗后,观察组血浆CRP,PD-1,ESR水平均明显低于对照组,表明艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗RA可有效降低RA疾病活动度,延缓疾病进展,与李连菊等^[15]的研究结果有一致性。

氧化应激与RA的发生、发展密切相关,当机体氧化-抗氧化系统失衡,活性氧蓄积,可诱发细胞毒性反应,造成关节、组织进一步损伤。MDA是氧自由基作用与脂质发生过氧化反应形成的产物,可间接反映机体氧化应激状态^[16]。GSH-Px为过氧化物分解酶,可清除由活性氧和氢氧根离子诱发的脂质过氧化物,保护细胞膜结构及功能完整,其含量可评价机体抗氧化水平^[17]。SOD为抗氧化酶,可将超氧根离子转化为O₂及H₂O₂,是机体清除超氧自由基的首要物质,也是氧化应激反应的非特异性辅助诊断指标^[18]。当RA处于活动期时,组织内SOD和GSH-Px水平均显著下降,导致机体抗氧化能力降低,不能及时清除脂质过氧化代谢产物,直接或间接导致关节滑膜及骨质损伤^[19]。治疗后观察组较对照组血清MDA含量明显更低,GSH-Px,SOD含量明显升高,表明艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗RA可有效减轻氧化应激反应,缓解临床症状,控制病情发展。另外,两组不良反应发生情况相当,表明在甲氨蝶呤基础上增加艾拉莫德治疗RA并不会增加不良反应发生风险,安全性好。

综上所述,艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗RA疗效显著,可有效减轻患者疼痛感和疾病活动度,下调血浆CRP,PD-1,ESR水平,抑制氧化应激反应,控制疾病进展,且安全性好。

参考文献

- [1] GULATI M, FARAH Z, MOUYIS M. Clinical features of rheumatoid arthritis[J]. *Medicine*, 2018, 46(4):211-215.
- [2] BURMESTER GR, POPE JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis[J]. *The Lancet*, 2017, 389(10086):2338-2348.
- [3] MAHAJAN TD, MIKULS TR. Recent advances in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Current Opinion in Rheumatology*, 2018, 30(3):231-237.
- [4] WANG XY, ZU YY, HUANG L, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with combination of methotrexate and tripterygium wilfordii: a meta-analysis[J]. *Life Sciences*, 2017, 171:45-50.
- [5] 王堂香, 邓黎黎, 张生梅, 等. 甲氨蝶呤或来氟米特联合泼尼松治疗老年类风湿关节炎临床观察[J]. *中国药业*, 2018, 27(6):39-41.
- [6] 中华医学会风湿病学分会. 2018中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(4):242-251.
- [7] LUNDBLAD H, KREICBERGS A, JANSSON KA. Prediction of persistent pain after total knee replacement for osteoarthritis[J]. *Journal of Bone & Joint Surgery British Volume*, 2008, 90(2):166-171.
- [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] CHAUDHARI K, RIZVI S, SYED BA. Rheumatoid arthritis: current and future trends[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2016, 15(5):305-306.
- [10] 刘升云, 杨璐, 张磊, 等. 甲氨蝶呤联合小剂量泼尼松治疗类风湿关节炎的短期疗效与安全性[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(12):1018-1022.
- [11] XU Q. Igaratimod synergizes with methotrexate to exert anti-inflammatory and bone-protective effect and block the progression of collagen-induced Arthritis in mice[J]. *Research of Environmental Sciences*, 2014, 23(12):1494-1498.
- [12] 郝春芳, 刘毅, 赵毅. 艾拉莫德在类风湿关节炎治疗中的研究[J]. *华西医学*, 2013, 28(5):795-798.
- [13] LANZIOTTI VS, PÓVOA P, PRATA-BARBOSA A, et al. Patterns of C-reactive protein ratio response to antibiotics in pediatric sepsis: a prospective cohort study[J]. *Journal of Critical Care*, 2018, 44(7):217-222.
- [14] 张力, 刘芷宁, 李谦, 等. 类风湿性关节炎患者外周血CD₃⁺、CD₈⁺效应记忆T细胞和滤泡辅助性T细胞ICOS、PD-1表达上调且与病情相关[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2019, 35(7):641-648.
- [15] 李连菊, 王京旭, 李晓丽. 艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗早期类风湿关节炎临床研究[J]. *中国药业*, 2019, 28(7):63-65.
- [16] SIEMS W, BRESGEN N, BRENKE R, et al. Pain and mobility improvement and MDA plasma levels in degenerative osteoarthritis, low back pain, and rheumatoid arthritis after infrared A-irradiation[J]. *Acta Biochimica Polonica*, 2010, 57(3):313-319.
- [17] JACOBSON GA, IVES SJ, NARKOWICZ C, et al. Plasma glutathione peroxidase (GSH-Px) concentration is elevated in rheumatoid arthritis: a case-control study[J]. *Clinical Rheumatology*, 2012, 31(11):1543-1547.
- [18] KIM ST, KIM YJ, LEE JY, et al. Acupuncture enhances superoxide dismutase (SOD) activity in the serum of rheumatoid arthritis patients[J]. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 2009, 27(2):384-386.
- [19] 韦超, 常晓天. 氧化应激在类风湿关节炎中的表现[J]. *中华风湿病学杂志*, 2011, 15(2):127-130.

(收稿日期:2020-08-04)