

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.14.027

昆明山海棠汤剂及制剂治疗类风湿关节炎有效性及安全性 Meta 分析*

何凤霞, 黄樱华[△]

(广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405)

摘要:目的 评价昆明山海棠(TH)汤剂或制剂治疗类风湿关节炎(RA)的有效性及安全性。方法 计算机检索中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊网络出版总库(CAJD)、维普数据库、万方数据库及 PubMed、Embase、Cochrane 等数据库,检索时限为各数据库自建库起至 2021 年 9 月。收集 TH 治疗 RA 的随机对照试验(RCT),采用 Jadad 评分原则评价纳入文献的质量,采用 RevMan 5.4 统计学软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 14 篇文献,15 个 RCT。Meta 分析结果显示,TH 组类风湿因子[MD = -24.39, 95%CI(-34.82, -13.97), $P < 0.001$], C 反应蛋白[MD = -5.38, 95%CI(-10.30, -0.46), $P = 0.03$]水平及 28 处关节疾病活动度(DAS28)评分[MD = -0.24, 95%CI(-0.45, -0.03), $P = 0.03$]显著优于西药组;TH 联合西药组总有效率[OR = 3.16, 95%CI(1.97, 5.07), $P < 0.001$], 关节压痛计数[MD = -1.96, 95%CI(-2.44, -1.48), $P < 0.001$], 肿胀关节数目[MD = -2.41, 95%CI(-3.53, -1.29), $P < 0.001$], DAS28 评分[MD = -0.57, 95%CI(-0.73, -0.41), $P < 0.001$], 晨僵时间[SMD = -0.56, 95%CI(-0.72, -0.41), $P < 0.001$], 红细胞沉降率[MD = -6.21, 95%CI(-8.22, -4.20), $P < 0.001$]及 C 反应蛋白[MD = -2.85, 95%CI(-3.59, -2.12), $P < 0.001$], 类风湿因子[MD = -32.84, 95%CI(-53.24, -12.44), $P = 0.002$]水平显著优于单用西药组。结论 TH 汤剂及制剂是治疗 RA 的有效药物,其联合西药的疗效明显优于单用西药。后期有待开展随机双盲、大样本、多中心联合、多指标的临床试验进一步验证。

关键词: 昆明山海棠;类风湿关节炎;Meta 分析;有效性;安全性

中图分类号:R969.3;R976

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)14-0112-07

Efficacy and Safety of *Tripterygium Hypoglaucum* Decoction and Preparation in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Meta - Analysis

HE Fengxia, HUANG Yinghua

(The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, China 510405)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of *Tripterygium hypoglaucum* (TH) decoction or preparation in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) of TH in the treatment RA in the CNKI, CBM, CAJD, VIP, WanFang, PubMed, Embase, Cochrane and other databases were searched and collected from the inception to September 2021. The Jadad scoring principle was used to evaluate the quality of literature included in the study. RevMan 5.4 statistical software was adopted for the Meta - analysis. **Results** Fourteen studies and fifteen RCTs were included. Meta - analysis showed that rheumatoid factor (MD = -24.39, 95%CI(-34.82, -13.97), $P < 0.001$), C - reactive protein [MD = -5.38, 95%CI(-10.30, -0.46), $P = 0.03$] level and Disease Activity Score - 28 (DAS28) scores [MD = -0.24, 95%CI(-0.45, -0.03), $P = 0.03$] in the TH group were significantly better than those in the Western medicine group, the total effective rate [OR = 3.16, 95%CI(1.97, 5.07), $P < 0.001$], tender joint count [MD = -1.96, 95%CI(-2.44, -1.48), $P < 0.001$], swollen joint count [MD = -2.41, 95%CI(-3.53, -1.29), $P < 0.001$], DAS28 score [MD = -0.57, 95%CI(-0.73, -0.41), $P < 0.001$], morning stiffness time [SMD = -0.56, 95%CI(-0.72, -0.41), $P < 0.001$], erythrocyte sedimentation rate [MD = -6.21, 95%CI(-8.22, -4.20), $P < 0.001$] and C - reactive protein [MD = -2.85, 95%CI(-3.59, -2.12), $P < 0.001$], rheumatoid factor [MD = -32.84, 95%CI(-53.24, -12.44), $P = 0.002$] levels in the TH + Western medicine group were significantly better than those in the Western medicine group. **Conclusion** TH decoction and preparation are effective in the treatment of RA, and the efficacy of TH decoction combined with Western medicine is significantly better than that of Western medicine alone. However, the above conclusion needs to be further verified by randomized double - blind, large sample, multi - center joint and multi - index clinical trials.

Key words: *Tripterygium hypoglaucum*; rheumatoid arthritis; Meta - analysis; efficacy; safety

*基金项目:广东省中医药局科研项目[20161133]。

第一作者:何凤霞,女,大学本科,主管药师,研究方向为中药新药研发,(电子信箱)298002457@qq.com。

[△]通信作者:黄樱华,女,硕士,副主任药师,研究方向为中药及其制剂质量标准,(电子信箱)27688636@qq.com。

类风湿关节炎(RA)是以破坏性与对称性关节滑膜炎、关节病变为主要临床表现的自身免疫性疾病^[1],常表现为关节红、肿、热、痛、活动受限、晨僵,若不及时治疗可致畸致残,亦可累及心脏、肺部等^[2]。目前,RA在我国的发病率为0.42%,患者数约500万,若得不到规范、有效的治疗,3年内致残率大于75%^[3]。RA尚无法根治,其治疗目的以缓解临床症状和控制病情为主,西医多以缓解病情抗风湿药(DMARDs),如甲氨蝶呤(MTX)+来氟米特(LEF)、非甾体抗炎药、糖皮质激素及生物制剂治疗为主^[4],前3类药物会引起肝毒性、胃肠道刺激和骨质疏松等明显药品不良反应(ADR),生物制剂虽疗效显著,但会增加感染风险,且因价格昂贵而难以普及^[5]。昆明山海棠 *Tripterygium hypoglaucum* (Lévl.) Hutch. (简称TH)是卫矛科雷公藤属植物,又名粉背雷公藤、火把花等,药用部位为根及茎,具有祛风除湿、活血舒筋之功效,临床多用于治疗RA等自身免疫性疾病^[6]。现代研究发现,雷公藤属植物中含有大量具有较强生物活性的化学成分,如二萜、倍半萜、三萜、生物碱及木脂素等^[7]。TH与雷公藤同属卫矛科雷公藤属植物,两者化学结构与药理作用相似,但TH毒性小于雷公藤^[8],故更易在临床推广使用。本研究中拟收集国内外TH汤剂及制剂治疗RA的随机对照试验(RCT)的研究数据,采用Meta分析方法,对TH治疗RA的有效性和安全性开展评价。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊网络出版总库(CAJD)、维普期刊全文数据库、万方数据库、PubMed、Embase数据库、Cochrane数据库等,同时检索纳入文献的参考文献。中文文献检索主题词为“昆明山海棠”“火把花”“类风湿关节炎”“关节炎”“昆仙胶囊”“昆母汤”;英文文献检索主题词为“RA”“rheumatoid arthritis”“kunxian”“tripterygium hypoglaucum hutch”“TH”等。采用主题词和自由词相结合的方式检索,检索年限为自建库起至2021年9月。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究类型为RCT,对盲法无严格要求;研究对象均为RA患者,年龄 ≥ 18 岁,但对其病情、性别、种族、国籍等无限制;诊断需符合美国风湿病学会(ACR)1987年或2009年的RA分类标准;试验组的干预措施为服用以TH为君药的汤剂或制剂(剂型不限),对照组的干预措施为给予治疗RA的常用西药;TH或TH联合西药与西药的比较均被纳入,且随访时间应不短于12周。

排除标准:研究对象为动物;内容为综述、经验介绍、个案报道;非口服药;重复发表的研究;非中文或非英文的临床研究;统计学方法不恰当的临床研究;对照组干预措施为中医药治疗手段;样本量少于20例。

结局指标:疗效指标,总有效率、不良反应发生率;临床症状指标,关节压痛指数(TJC)、关节肿痛指数(SJC)、28处关节疾病活动度(DAS28)评分、晨僵时间;实验室检查指标,红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)。

1.3 文献筛选及质量评价

由2名研究人员独立筛选文献和提取数据,然后相互核对。若有分歧,协商解决;若2名研究人员对文献的纳入意见不一致时,由第三人协助判断。提取文献内容包括作者、发表时间、诊断标准、病例样本量、治疗手段、疗程、疗效指标等。根据Jadad评分原则^[9]评价纳入文献的质量,评价内容包括随机方法、随机分配隐藏、盲法、退出与撤出分析。低质量文献计1~3分,高质量文献计4~7分。

1.4 数据处理

采用RevMan 5.4软件进行分析。二分类数据采用效应量为比值比(OR),连续型数据采用效应量为加权均数差(MD)或标准均数差(SMD),两者总体参数的估计区间为95%置信区间(CI);并进行异质性检验,检验水准 $\alpha = 0.1$ 、 $I^2 = 50\%$ 。如 $P > 0.1$ 、 $I^2 < 50\%$,异质性较小,采用固定效应模型;如 $P < 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$,异质性较大,采用随机效应模型,并可根据不同干预措施,分亚组进行进一步分析;采用Z检验分析合并效应量的结果是否具有统计学意义,检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;采用森林图显示合并结果,用倒漏斗图检验发表偏倚,通过固定效应模型和随机效应模型的转换,或按顺序逐个排除纳入文献进行敏感性分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果

共检索出567篇文献,按流程(图1)筛选,最终纳入14篇。

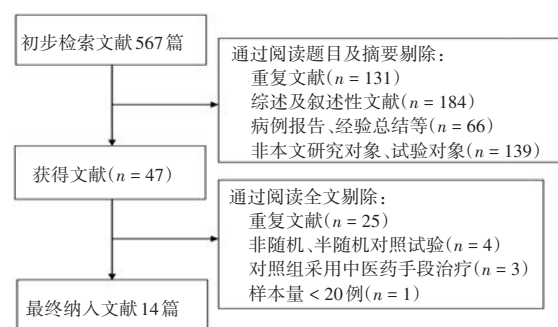


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入研究基本特征

14 篇文献^[10-23]均为中文。纳入文献的基本信息见表 1(T 为试验组, C 为对照组, 表 3、表 4 同; 结局指标, ①为总有效率, ②为 TJC, ③为 SJC, ④为 DAS28 评分, ⑤为晨僵时间, ⑥为 ESR, ⑦为 CRP, ⑧为 RF, ⑨为 ADR)。方法学质量评价见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 TH 与西药对照治疗 RA

有 5 篇文献^[10-14]报道。其中总有效率及 ADR 发生

表 1 纳入文献的基本信息

Tab. 1 Basic information of included studies						
第一作者及 发表年份	例数		干预措施		疗程 (周)	结局指标
	T	C	T	C		
全瑛 ^[10] 2018	78	78	昆仙胶囊	硫酸羟氯喹片	24	①②③⑥⑦⑧⑨
姜兆荣 ^[11] 2015	28	26	昆仙胶囊	LEF	12	②③④⑨
梁江 ^[12] 2012	35	35	断藤益母汤	LEF	12	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨
王笑丹 ^[13] 2011	80		昆仙胶囊		12	①②③④⑤⑥⑦⑨
	79		昆仙胶囊 + MTX	MTX	12	①②③④⑤⑥⑦⑨
雷旭杰 ^[14] 2018	31	30	断藤益母汤	MTX	24	①②③④⑥⑦⑨
吕英春 ^[15] 2020	30	30	昆仙胶囊 + MTX	MTX	12	
张杰 ^[16] 2015	36	36	昆仙胶囊 + MTX	MTX	12	①②③⑤⑥⑦⑧
林昌松 ^[17] 2010	38	40	昆母汤 + MTX	MTX	12	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨
王君 ^[18] 2016	60	60	昆明山海棠片 + LEF	LEF	12	①②③⑤⑥⑦⑧⑨
田艺 ^[19] 2014	30	30	昆仙胶囊 + LEF	LEF	24	④⑥⑦⑧⑨
纪玉亮 ^[20] 2010	30	30	昆仙胶囊 + MTX	MTX	12	①②③⑤⑥⑦⑧
范仰钢 ^[21] 2006	40	32	昆仙胶囊 + MTX	MTX	24	①②③⑤⑥⑦⑨
贾彩萍 ^[22] 2016	30	30	昆仙胶囊 + MTX	MTX	12	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨
路杰 ^[23] 2011	20	20	昆仙胶囊 + MTX	MTX	24	③⑤⑥⑦⑨

表 2 纳入文献的方法学质量评价

Tab. 2 Methodological quality evaluation of included studies					
第一作者及 发表年份	随机方法	随机分 配隐藏	盲法	退出与撤 出分析	Jadad 评分
全瑛 ^[10] 2018	不清楚	不清楚	未提及	未描述	2
姜兆荣 ^[11] 2015	不清楚	不清楚	未提及	描述	3
梁江 ^[12] 2012	是(随机数字表法)	不清楚	未提及	描述	4
王笑丹 ^[13] 2011	是(多中心、阳性平行法)	不清楚	未提及	描述	4
雷旭杰 ^[14] 2018	是(随机数字表法)	不清楚	未提及	描述	4
吕英春 ^[15] 2020	不清楚	不清楚	未提及	未描述	2
张杰 ^[16] 2015	不清楚	不清楚	未提及	未描述	2
林昌松 ^[17] 2010	不清楚	不清楚	未提及	描述	3
王君 ^[18] 2016	不清楚	不清楚	未提及	未描述	2
田艺 ^[19] 2014	不清楚	不清楚	未提及	描述	3
纪玉亮 ^[20] 2010	是(随机数字表法)	不清楚	未提及	描述	4
范仰钢 ^[21] 2006	不清楚	不清楚	未提及	描述	3
贾彩萍 ^[22] 2016	不清楚	不清楚	未提及	未描述	2
路杰 ^[23] 2011	不清楚	不清楚	未提及	描述	3

率数据均为二分类变量, 采用效应量为 OR , 异质性检验结果 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$, 表明异质性较小, 采用固定效应模型。结果显示, TH 与西药治疗 RA 的总有效率及 ADR 发生率无显著差异($P > 0.05$)。

TJC、晨僵时间、ESR 及 CRP 数据均为连续型变量, 采用效应量为 MD , 异质性检验结果 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$, 表明异质性较大, 采用随机效应模型。结果显示, TH 与西药治疗 RA 对 TJC、晨僵时间、ESR 的影响无显著差异($P > 0.05$), 但对 CRP 的影响大于西药($P < 0.05$); SJC、DAS28 评分、RF 数据也为连续型变量, 异质性检验结果 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$, 表明异质性较小, 采用固定效应模型。结果显示, TH 与西药治疗 RA 对 SJC 的影响无显著差异($P > 0.05$), 但对 DAS28 评分及 RF 的影响优于西药($P < 0.05$)。结果见表 3、图 2。

表 3 TH 与西药对照治疗 RA 的系统评价结果

Tab. 3 Systematic evaluation results of TH versus Western medicine in the treatment of RA							
结局指标	纳入 研究数	例数 (T/C)	异质性检验		Meta 分析		
			I^2 (%)	P 值	OR/MD	95%CI	P 值
总有效率	3	193/192	0	0.55	1.20	(0.77, 1.87)	0.42
TJC	3	146/144	81	0.005	-1.35	(-2.80, 0.09)	0.07
SJC	3	146/144	0	0.37	-0.34	(-0.88, 0.21)	0.23
DAS28 评分	3	94/91	16	0.30	-0.24	(-0.45, -0.03)	0.03
晨僵时间	2	115/114	67	0.08	-0.01	(-7.18, 7.16)	1.00
ESR	4	224/222	84	0.0003	-3.03	(-9.35, 3.29)	0.35
CRP	4	224/222	84	0.0002	-5.38	(-10.30, -0.46)	0.03
RF	2	113/113	23	0.26	-24.39	(-34.82, -13.97)	<0.0001
ADR	5	252/248	30	0.22	0.78	(0.46, 1.30)	0.33

2.3.2 TH 联合西药与西药对照治疗 RA

有 10 篇文献^[13-14, 16-23]报道。其中总有效率及 ADR 发生率数据均为二分类变量, 采用效应量为 OR , 异质性检验结果 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$, 表明异质性较小, 采用固定效应模型。结果显示, TH 联合西药治疗 RA 疗效优于单用西药($P < 0.05$); TH 联合西药治疗 RA 的 ADR 发生率与单用西药比较无显著差异($P > 0.05$)。

TJC、DAS28 评分、ESR 及 CRP 的数据均为连续型变量, 采用效应量为 MD , 异质性检验结果 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$, 表明异质性较小, 采用固定效应模型。结果显示, TH 联合西药治疗 RA 对 TJC、DAS28 评分、ESR 及 CRP 的影响优于单纯西药($P < 0.05$); 晨僵时间数据为连续型变量, 因有 1 项研究^[20]的晨僵时间以 h 为单位, 而另外 7 个研究以 min 为单位, 故采用效应量为 SMD , 异质性检验结果 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$, 表明异质性较小, 采用固定效应模型。结果显示, TH 联合西药治疗 RA 对晨僵时间的影响大于单纯西药($P < 0.05$); SJC、RF 数据为连续

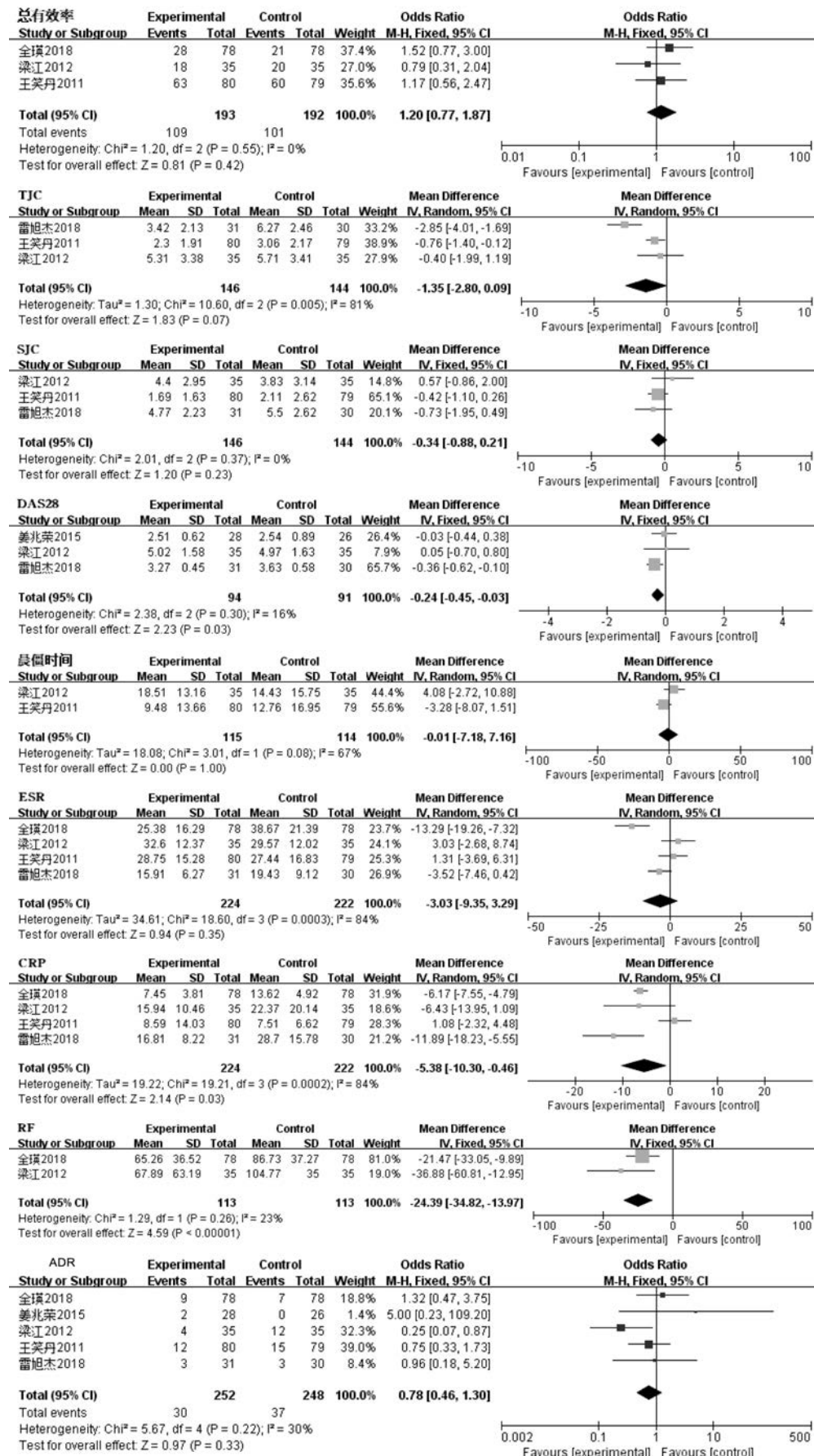


图2 TH与西药治疗RA的Meta分析森林图

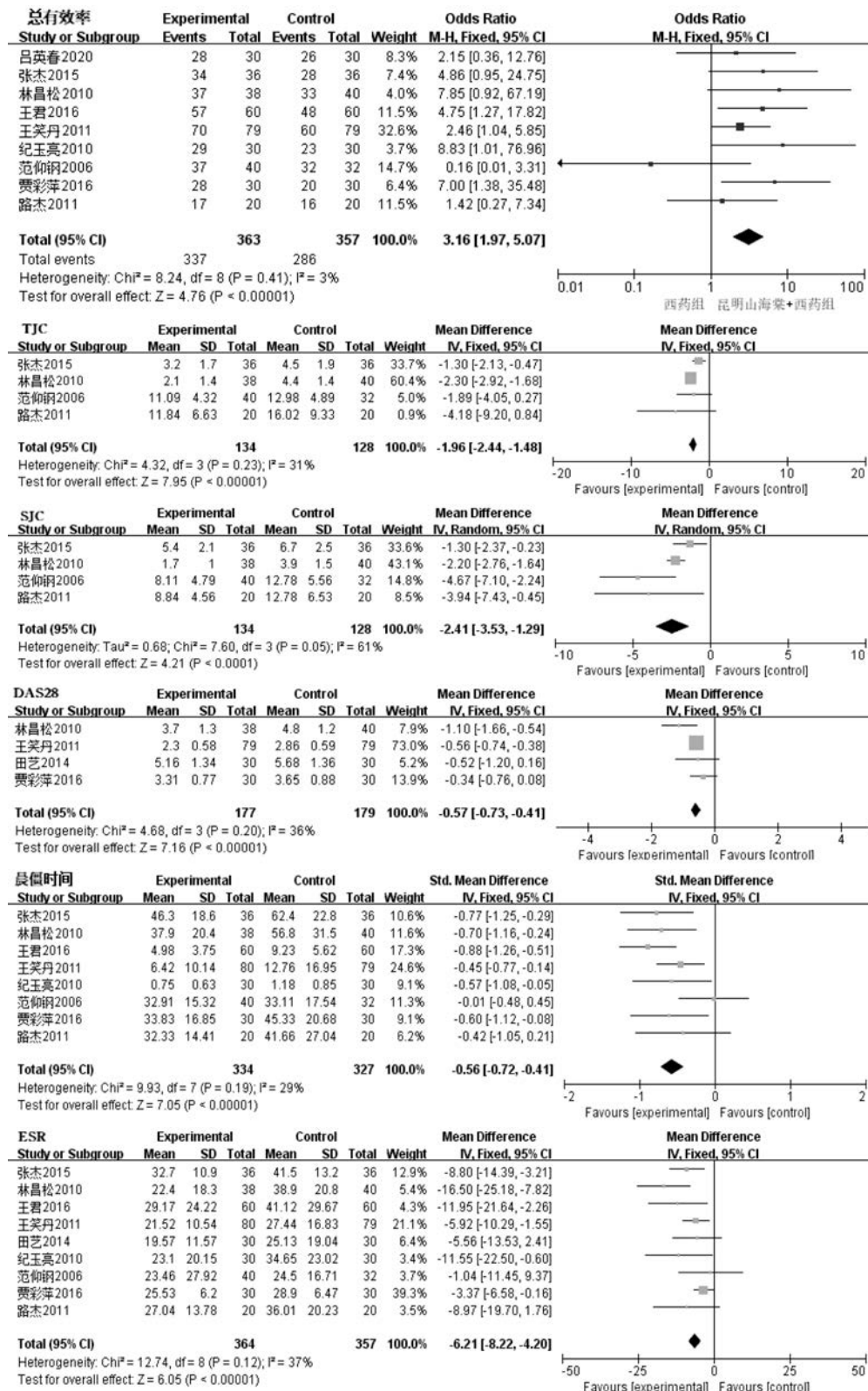
Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis: Clinical efficacy of TH versus Western medicine in the treatment of RA

型变量,采用效应量为MD,异质性检验结果 $P < 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$,采用随机效应模型。结果显示,TH联合西药治疗RA对SJC及RF的影响大于西药($P < 0.05$)。结果见图3、表4。

2.3.3 ADR

14篇文献中有11个RCT开展了ADR研究,记录的

ADR包括胃肠道不适、肝功能损害(转氨酶升高)、白细胞计数减少、血红蛋白水平降低、月经紊乱、皮疹、乏力、头晕、脱发、骨髓抑制、肺间质病变等,但采取治疗措施或停药后可自行恢复正常。2个亚组的研究结果显示,TH与西药、TH联合西药与西药之间的ADR发生率无显著差异($P > 0.05$)。



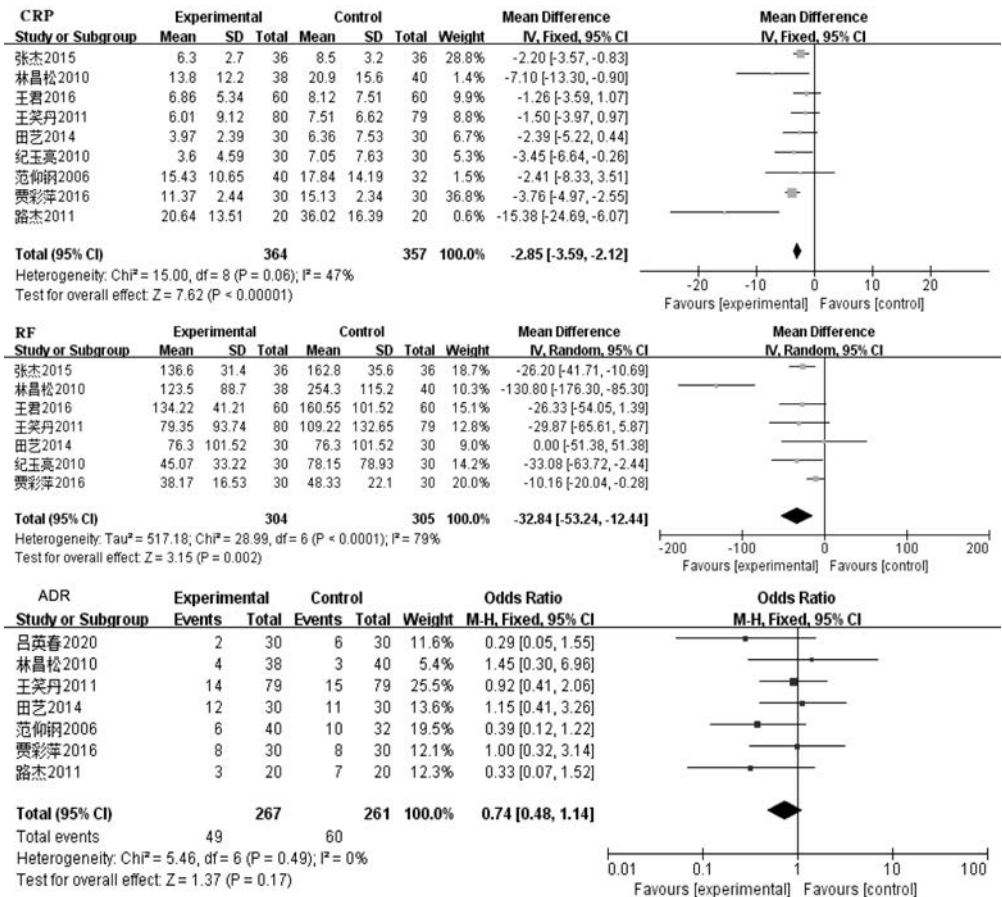


图3 TH联合西药与西药治疗RFA的Meta分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis: Clinical efficacy of TH + Western medicine versus Western medicine in the treatment of RA

表4 TH联合西药与西药治疗RF的系统评价结果

Tab. 4 Systematic evaluation results of TH + Western medicine versus Western medicine in the treatment of RA

结局指标	纳入研究数	例数 (T/C)	异质性检验		Meta分析		
			P (%)	P 值	OR / MD	95%CI	P 值
总有效率	9	363 / 357	3	0.41	3.16	(1.97, 5.07)	<0.0001
TJC	4	134 / 128	31	0.23	-1.96	(-2.44, -1.48)	<0.0001
SJC	4	134 / 128	61	0.05	-2.41	(-3.53, -1.29)	<0.0001
DAS28评分	4	177 / 179	36	0.20	-0.57	(-0.73, -0.41)	<0.0001
晨僵时间	8	334 / 327	29	0.19	-0.56	(-0.72, -0.41)	<0.0001
ESR	9	364 / 357	37	0.12	-6.21	(-8.22, -4.20)	<0.0001
CRP	9	364 / 357	47	0.06	-2.85	(-3.59, -2.12)	<0.0001
RF	7	304 / 305	79	<0.0001	-32.84	(-53.24, -12.44)	0.002
ADR	8	327 / 321	0	0.49	0.74	(0.48, 1.14)	0.17

2.4 发表偏倚

2个亚组中,有11个RCT对临床有效率进行了研究,根据相关结果进行发表偏倚分析,结果见图4。倒漏斗图较对称,研究点大多集中分布于图形的中部和顶部,说明研究的样本量较大;无研究点落在漏斗图外侧,表明研究间基本不存在异质性,发表偏倚较小。

2.5 敏感性分析

对TH与西药对照亚组的6个结局指标(总有效率、

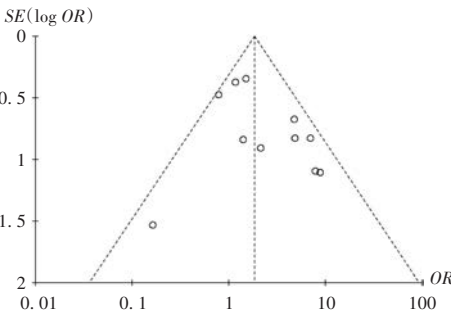


图4 总有效率倒漏斗图

Fig. 4 Funnel plot of total effective rate

SJC、晨僵时间、ESR、RF、ADR)及TH联合西药与西药对照亚组的9个结局指标进行敏感性分析,按纳入顺序逐一剔除1篇文献后,森林图的趋势及分析结果均无逆转,表明上述研究结果较可靠。

3 讨论

TH为中医临床治疗“痹证”的常用特色药材,痹病是因受风寒湿热痰瘀之邪、闭阻经脉、气血运行不顺,引起以肢体关节疼痛、发炎、肿胀为主要症状的病证,中医“痹证”以RF常见^[24],是中医临床治疗的优势病种。有研究显示,TH汤剂或制剂治疗RA的疗效与雷公藤相当,且ADR发生率更低,所含的雷公藤甲素、雷公

藤内酯醇和雷公藤红素等化合物有很明确的抗炎、镇痛作用^[7]。目前,TH治疗RA的Meta分析报道较少^[25-26],且纳入的文献把以南蛇藤 *Celastrus orbiculatus* Thunb. 为君药的中药汤剂或制剂也视为昆明山海棠一并统计。本研究中严格限定试验组干预措施均为TH药剂或制剂,剔除其他以南蛇藤为干预措施的试验,评价TH治疗RA的有效性及安全性,且将纳入文献分2个亚组分析,以期降低文献的异质性。

TH组与西药亚组分析结果表明,两组总有效率、不良反应发生率、TJC、SJC、晨僵时间、ESR等结局指标均无显著差异($P > 0.05$),表明以TH为君药的汤剂或中药制剂治疗RA时,有效性及安全性与西药相当;并且,TH组对RF和DAS28评分的影响大于对照组($P < 0.05$),表明TH可更好地改善RF和DAS28评分。

TH与西药联合组与西药组分析结果表明,前者总有效率、TJC、SJC、DAS28评分、晨僵时间、ESR、CRP、RF的结局指标优于对照组($P < 0.05$),表明TH联合西药对上述结局指标的影响优于西药。同时两组ADR发生率无显著差异,表明以TH联合西药治疗RA时,ADR发生率与单用西药相当。

本研究中纳入的文献均为国内文献,其Jadad评分为2~4分,整体质量较低,且数量有限,样本量较小,部分文献结局指标不完整,未明确说明随机化方法、分配隐藏、是否采用双盲法等因素,可能对Meta分析结果有影响。因此,仍需开展随机双盲、大样本、多中心联合、多指标的临床试验数据进一步验证TH治疗RA的疗效及安全性,以期把TH列入我国治疗RA的临床诊疗药物指南。

综上所述,运用TH汤剂及制剂治疗RA可行,疗效与目前临床广泛应用的西药MTX、LEF相当,而TH联合西药的疗效优于单纯西药。因此,以TH为君药的汤剂及制剂治疗RA具有一定临床应用价值,值得深入研究。

参考文献

- [1] HANSILDAAR R, VEDDER D, BANIAAMAM M, et al. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout[J]. *Lancet Rheumatol*, 2021, 3(1): e58 - e70.
- [2] 刘敏莹,徐强,刘小宝,等. 林昌松运用“祛风湿,通血脉,强筋骨”之法辨治类风湿关节炎经验[J]. *广州中医药大学学报*, 2021, 38(1): 178 - 181.
- [3] 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.
- [4] SMOLEN JS, LANDEWÉ RBM, BIJLSMA JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6): 685 - 699.

- [5] 史曼. 类风湿性关节炎的药物治疗进展[J]. *科学技术创新*, 2019(21): 17 - 18.
- [6] 粤D/WS-071-2003, 广东省中药材标准[S].
- [7] 王特,李兆福,李涛,等. 昆明山海棠治疗类风湿关节炎作用机制的研究进展[J]. *风湿病与关节炎*, 2019, 8(8): 62 - 65.
- [8] 李贤光,何黎. 昆明山海棠与雷公藤药理学对照研究[J]. *昆明医学院学报*, 2006, 27(2): 107 - 110.
- [9] JADAD AR, MOORE RA, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1 - 12.
- [10] 全璁,王菊. 昆仙胶囊联合硫酸羟氯喹治疗类风湿关节炎的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(10): 2638 - 2641.
- [11] 姜兆荣,高明利,刘岩岩. 昆仙胶囊治疗活动期类风湿关节炎临床观察[J]. *光明中医*, 2015, 30(2): 279 - 281.
- [12] 梁江. 断藤益母汤治疗类风湿关节炎的临床及实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [13] 王笑丹. 昆仙胶囊治疗类风湿关节炎临床疗效评价及对CIA大鼠IL-8、 γ IP-10影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [14] 雷旭杰. 基于骨代谢水平对断藤益母汤治疗中老年类风湿关节炎的疗效观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [15] 吕英春. 昆仙胶囊与甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎疗效对比的研究[J]. *中外医疗*, 2020, 39(16): 115 - 117.
- [16] 张杰,张文超. 昆仙胶囊治疗类风湿关节炎36例临床观察[J]. *中医药导报*, 2015, 21(11): 69 - 70.
- [17] 林昌松,王笑丹,徐强,等. 昆仙胶囊联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎疗效观察[J]. *陕西中医*, 2010, 31(8): 987 - 990.
- [18] 王君. 中西医结合治疗类风湿关节炎疗效观察[J]. *山西中医*, 2016, 32(1): 22 - 23.
- [19] 田艺. 昆仙胶囊治疗活动性类风湿关节炎的临床研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2014.
- [20] 纪玉亮. 甲氨蝶呤联合昆仙胶囊治疗肾虚寒凝型类风湿关节炎的临床观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [21] 范仰钢,李国华. 昆明山海棠联合甲氨蝶呤治疗老年起病类风湿关节炎[J]. *现代医药卫生*, 2006, 22(4): 478 - 480.
- [22] 贾彩萍. 昆仙胶囊联合甲氨蝶呤治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎的临床观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.
- [23] 路杰,许勇芝,唐德荣. 昆仙胶囊联合甲氨蝶呤治疗老年类风湿关节炎有效性和安全性研究[J]. *中药材*, 2011, 34(5): 835 - 837.
- [24] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 463.
- [25] 张淑芬. 昆明山海棠系列方治疗RA的系统评价与断藤益母汤的临床观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [26] 屈祥科,孙建荣,罗静,等. 尪痹制剂联合西药治疗类风湿关节炎疗效及安全性的系统评价和Meta分析[J]. *中医杂志*, 2022, 63(2): 129 - 136.

(收稿日期: 2021-11-09; 修回日期: 2022-01-17)