

桂枝调和营卫配伍对类风湿关节炎模型大鼠炎症及骨破坏的影响^{*}

彭代平¹, 汤小虎^{2△}, 李东云¹, 丁 喆¹, 周瑞彬¹

(1. 云南中医药大学第三附属医院, 云南 昆明 650011; 2. 云南中医药大学第一附属医院, 云南 昆明 650021)

摘要: 目的 观察桂枝调和营卫配伍对类风湿关节炎(RA)模型大鼠血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6(IL-6)水平及踝关节骨质破坏的影响。方法 雄性 Wistar 大鼠 80 只, 随机选取 10 只为正常组, 其余大鼠采用 II 型胶原诱导制备 CIA 大鼠模型, 并将造模成功的大鼠随机分为模型组、桂枝白芍组、桂枝赤芍组、桂枝当归组、桂枝熟地组、甲氨喋呤组, 各组 10 只分别灌胃给药每天 1 次, 连续 21 d。观察大鼠关节炎指数(AI)、足爪容积及踝关节病理变化情况, 检测血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平。结果 与模型组比较, 桂枝白芍组、桂枝赤芍组、桂枝当归组及甲氨喋呤组对关节炎大鼠 AI 明显改善 ($P<0.05$); 各给药组大鼠足爪容积及血清 TNF- α 、IL-6 水平均显著降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), 且对踝关节破坏有改善。结论 桂枝调和营卫配伍对 RA 大鼠关节炎和骨破坏有一定的抑制作用, 可能是治疗 RA 的有效配伍。

关键词: 桂枝; 调和营卫; 炎症因子; 类风湿关节炎; 骨质破坏

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2021)03-0023-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2021.03.005

Effects of Compatibilities of Ramulus Cinnamomi Regulating Ying and Wei on Inflammation and Bone Destruction of Rheumatoid Arthritis Model Rats

PENG Daiping¹, TANG Xiaohu², LI Dongyun¹, DING Zhe¹, ZHOU Ruibin¹

(1. The Third Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650011, China;

2. The First Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650021, China)

ABSTRACT: **Objective** To investigate the effect of Compatibilities of Ramulus Cinnamomi (RC) Regulating Ying and Wei on tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , interleukin-6 and the ankle Bone Destruction in rheumatoid arthritis model rats. **Methods** Eighty male Wistar rats were randomly divided into normal group 10 rats, remaining the other rats' were induced by type II collagen to establish CIA model, successfully modeled rats were randomly divided into the CIA the model group, the RC Radix Paeoniae Albagroup, the RC Radix Paeoniae Rubra group, the RC Chinses angelica group, the RC Prepared rehmannia glutinosa group, the methotrexate group, 10 rats in each group. All rats were intragastrically administered, once per day for 21 successive days. The changes of arthritis index and paw volume were observed. The serum levels of TNF- α , IL-1 β and IL-6 were determined. Pathological changes of ankle joint were detected by HE staining. **Results** Compared with the CIA model group, AI was significantly alleviated in RC Radix Paeoniae Alba, RC Radix Paeoniae Rubra, RC Chinses angelica and the methotrexate group ($P<0.05$). The swelling degree of the joints and Serum levels of TNF- α , IL-6 were decreased significantly in all administered groups ($P<0.05$ or $P<0.01$). Pathological changes of ankle joint were also improved as well. **Conclusion** The compatibilities of Ramulus Cinnamomi for Regulating Ying and Wei had certain inhibition on joint arthritis and Bone Destruction of CIA rats, which might be effective compatibilities for treating rheumatoid arthritis.

KEY WORDS: Ramulus Cinnamomi; regulating Ying and Wei; inflammatory factor; rheumatoid arthritis; bone destruction

收稿日期: 2021-05-02

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金(81060285); 云南省科技厅青年项目(2017FD185); 云南省名医专项(YNER-MY-2018-045)

第一作者简介: 彭代平(1986-), 男, 住院医师, 研究方向: 中西医结合风湿病的防治与研究。

△通信作者: 汤小虎, E-mail: h.tang0718@163.com

桂枝是发散风寒药,性温,具有调和营卫、温通经脉、散寒止痛的功效。前期文献研究^[1]发现桂枝广泛用于治疗痹病的名方中,同时实验研究^[2-3]也发现桂枝温通经脉相关配伍对胶原关节炎大鼠模型的血清促炎性因子有下调作用。类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)发病的主要病机是本虚标实,气血亏虚,阴阳失调,营卫失和,风寒湿热邪外侵,经络痹阻而致,营卫气血失和是类风湿关节炎发病的重要环节^[4-6],故在治疗 RA 时调和营卫很重要。本研究选取桂枝调和营卫配伍组合干预风寒湿痹型类风湿关节炎模型大鼠,观察其对促炎性细胞因子及骨破坏的影响,探讨其防治 RA 的作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物 SPF 级雄性 Wistar 大鼠 80 只,体质量(200±20)g,购自成都达硕生物科技有限公司,生产许可证号:SCXK(川)2014-028。于云南省中医医院中心实验室 SPF 级动物房饲养,环境温度(21±3)℃,湿度(55±5)%,12 h 光暗循环至实验结束,饲养期间大鼠可自由获取洁净饮用水和食物,适应性饲养 1 周后进行实验。

1.2 主要药物与试剂 甲氨喋呤片(2.5 mg,批号:036130413),上海信谊药厂有限公司;桂枝配方颗粒(0.5 g 相当生药重 3 g,批号:1306175),白芍配方颗粒(1 g 相当生药重 10 g,批号:1307089),赤芍配方颗粒(1.5 g 相当生药重 10 g,批号:1307070),当归配方颗粒(4 g 相当生药重 10 g,批号:1309148),熟地配方颗粒(4 g 相当生药重 10 g,批号:1309107),均为江阴天江药业有限公司产品;牛Ⅱ型胶原购自四川大学;完全弗氏佐剂(BD 公司,货号:263810);肿瘤坏死因子 α (TNF- α)检测试剂盒(BD 公司,货号:558535),IL-6 检测试剂盒(BD 公司,货号:550319),IL-1 β 检测试剂盒(R&D 公司,货号:RRA00)。

1.3 主要仪器 Biofuge Primo R 离心机(德国 Thermo Scientific Heraeus 公司);酶标仪(美国 BioTeK 公司);分析天平(METTLER TOLEDO 公司);电子秤(上海友声衡器有限公司);YLS-7B 足趾容积测量仪(济南益延科技发展有限公司);光学显微镜(LEICA DM2500)。

1.4 造模及给药 将 80 大鼠随机选取正常组 10 只,其余 70 只建立风寒湿痹 CIA 模型;将 100 mg 牛

Ⅱ型胶原溶于 20 mL(0.1 mol/L)的醋酸中,置于 4℃过夜,再与等容积的完全弗氏佐剂混合,制备Ⅱ型胶原终浓度为 2.5 mg/mL 的混合物,然后用注射器反复抽吸,直至混合物完全、充分乳化,以乳化物滴入水中不松散为度;取乳化后的混合物,于麻醉的大鼠尾根、背部皮内各注射 0.1 mL,并压迫注射部位 30 s 使乳化物吸收完全。正常组给予同等剂量的生理盐水皮内注射。免疫后第 14 天,参照文献^[2]并改进,模拟自然风寒湿环境,建立 RA 风寒湿痹模型,将造模大鼠置于(7±3)℃冷水中,水深 1 cm 中站立 30 min,同时伴以 4~5 级风力,每天 1 次,连续刺激 7 d。于免疫后第 21 天进行关节炎指数评分(AI),AI≥2 分即为造模成功^[7-8],并随机分为模型组、桂枝白芍组、桂枝赤芍组、桂枝当归组、桂枝熟地组、甲氨喋呤组,每组 10 只。根据临床常用剂量(桂枝 20 g,白芍 20 g,赤芍 20 g,当归 20 g,熟地 30 g)按“人和大鼠之间体表面积折算”等效剂量灌胃给药,即每天给药量:桂枝白芍组 3.6 g/kg,桂枝赤芍组 3.6 g/kg,桂枝当归组 3.6 g/kg,桂枝熟地组 4.5 g/kg;甲氨喋呤组 1.5 mg/kg,每周给药 1 次;空白组和模型组给予蒸馏水灌胃;给药容积为 1 mL/100g,连续给药 21d。

1.5 观察及检测指标

1.5.1 观察大鼠体质量变化 从分组给药当日开始测量体质量,每 1 周测量 1 次。

1.5.2 观察大鼠关节炎指数(AI)评分 于给药前及给药 7、14、21d 各进行 1 次 AI 评分,评价方法参照文献^[9]。0 分:无红斑或肿胀;1 分:轻微的红斑和 1 个趾关节肿胀;2 分:红斑和超过 1 个趾关节的肿胀;3 分:红斑和踝部或腕部肿胀;4 分:全部红斑以及脚趾和踝部或手指和腕部的肿胀,踝或腕不能弯曲。四肢评分之和(最高分为 16 分)为 AI,分值越高代表关节炎程度越严重。

1.5.3 测量大鼠足爪容积 使用 YLS-7B 足趾容积测量仪测量大鼠双后足爪容积并于踝关节处标记,给药前及给药 7、14、21 d 各进行 1 次大鼠双后足爪容积测量,并采用(双后足爪容积之和/2)计算出每 1 只后爪的容积。

1.5.4 大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的测定 给药 21 d,采用 10%水合氯醛腹腔注射麻醉,腹主动脉取血并处死大鼠,待血液凝固后,置离心机于 4℃,

3 500 r/min,离心 10 min 后分装血清,采用 ELISA 法(按试剂盒说明书程序进行操作)检测大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 含量。

1.5.5 大鼠踝关节病理变化 大鼠处死后,取双后肢踝关节,于 10%中性缓冲福尔马林进行固定,浸洗、脱钙、脱水、透明、石蜡包埋、切片后苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察踝关节的病理变化。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计学分析,数据均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,符合正态分布的计量资料组间比较采用单因素方差分析,方差齐时两两比较采用 LSD 法分析,方差不齐的资料采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组体质量变化比较 分组给药前,与正常组比较,模型组和各给药组大鼠体质量较轻,差异有统计学意义($P<0.01$),但各给药组与模型组大鼠体质量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);给药 21 d 时,模型组及各给药组大鼠体质量低于正常组,差异有统计学意义($P<0.01$),各给药组与模型组大鼠体质量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);从体质量增长情况来看,正常组大鼠体质量增长较模型组和各给药组明显,差异有统计学意义($P<0.01$),但模型组大鼠体质量增长较各给药组缓慢,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

表 1 各组对大鼠体质量变化的影响($\bar{x}\pm s$,g)				
组别	<i>n</i>	给药前	给药 21 d	体质量增长
正常	10	387.90 $\pm$ 30.49	443.70 $\pm$ 35.30	55.80 $\pm$ 13.84
模型	10	319.40 $\pm$ 32.62**	348.60 $\pm$ 36.01**	29.20 $\pm$ 7.76**
桂枝白芍	10	320.67 $\pm$ 35.98**	360.61 $\pm$ 42.56**	39.94 $\pm$ 8.85***
桂枝赤芍	10	324.40 $\pm$ 28.94**	363.85 $\pm$ 37.10**	39.45 $\pm$ 8.75***
桂枝当归	9	319.22 $\pm$ 26.38**	359.39 $\pm$ 34.29**	40.17 $\pm$ 6.91***
桂枝熟地	10	317.25 $\pm$ 30.77**	358.75 $\pm$ 34.37**	41.50 $\pm$ 8.00***
甲氨喋呤	10	329.50 $\pm$ 40.92**	373.80 $\pm$ 49.38**	44.30 $\pm$ 12.92***

注:与正常组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

2.2 各组大鼠 AI 比较 同正常组比较,模型组大鼠 AI 评分均明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$)。与模型组比较,给药前及给药 7、14 d 时各药物组大鼠 AI 评分差异均无统计学意义($P>0.05$);给药 21 d 时,

各给药组大鼠 AI 评分均低于模型组,其中桂枝白芍、桂枝赤芍、桂枝当归及甲氨喋呤组明显低于模型组,差异有统计学意义($P<0.05$)。各给药组组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 各组 CIA 大鼠 AI 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)					
组别	<i>n</i>	给药前	给药 7 d	给药 14 d	给药 21 d
正常	10	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
模型	10	5.90 $\pm$ 2.42**	6.20 $\pm$ 2.20**	7.10 $\pm$ 2.33**	7.00 $\pm$ 2.16**
桂枝白芍	10	6.11 $\pm$ 2.26	6.22 $\pm$ 2.39	5.67 $\pm$ 2.29	4.56 $\pm$ 2.51#
桂枝赤芍	10	5.80 $\pm$ 2.35	5.80 $\pm$ 2.53	4.90 $\pm$ 2.08	4.40 $\pm$ 2.17#
桂枝当归	9	5.78 $\pm$ 2.82	5.89 $\pm$ 2.89	5.22 $\pm$ 3.03	4.56 $\pm$ 2.55#
桂枝熟地	10	5.80 $\pm$ 2.53	6.10 $\pm$ 3.11	5.90 $\pm$ 3.07	4.70 $\pm$ 2.45
甲氨喋呤	10	5.70 $\pm$ 2.83	5.90 $\pm$ 3.07	5.50 $\pm$ 3.03	4.50 $\pm$ 2.55#

注:与正常组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,# $P<0.05$ 。

2.3 各组大鼠后爪容积比较 在给药前及给药 7、14、21 d,模型组大鼠后爪容积均大于正常组,差异有统计学意义($P<0.01$);给药前各药物组大鼠后爪容积与模型组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);给药 7、14 d 时,各药物组大鼠后爪容积较模型组有不同程度下降,但差异无统计学意义($P>0.05$);给药 21d 时,各药物组大鼠后爪容积较模型组明显下降($P<0.05$)。见表 3。

表 3 各组 CIA 大鼠后爪容积比较($\bar{x}\pm s$,mL)					
组别	<i>n</i>	给药前	给药 7 d	给药 14 d	给药 21 d
正常	10	1.97 $\pm$ 0.06	2.06 $\pm$ 0.07	2.13 $\pm$ 0.07	2.20 $\pm$ 0.08
模型	10	2.99 $\pm$ 0.80**	3.00 $\pm$ 0.75**	3.06 $\pm$ 0.61**	3.04 $\pm$ 0.55**
桂枝白芍	10	3.04 $\pm$ 0.71	3.02 $\pm$ 0.57	2.78 $\pm$ 0.56	2.55 $\pm$ 0.43#
桂枝赤芍	10	2.96 $\pm$ 0.59	2.86 $\pm$ 0.62	2.73 $\pm$ 0.50	2.57 $\pm$ 0.37#
桂枝当归	9	2.94 $\pm$ 0.85	2.92 $\pm$ 0.81	2.75 $\pm$ 0.65	2.54 $\pm$ 0.45#
桂枝熟地	10	2.92 $\pm$ 0.74	2.86 $\pm$ 0.68	2.58 $\pm$ 0.41	2.48 $\pm$ 0.34#
甲氨喋呤	10	2.91 $\pm$ 0.81	2.79 $\pm$ 0.72	2.67 $\pm$ 0.56	2.57 $\pm$ 0.43#

注:与正常组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,# $P<0.05$ 。

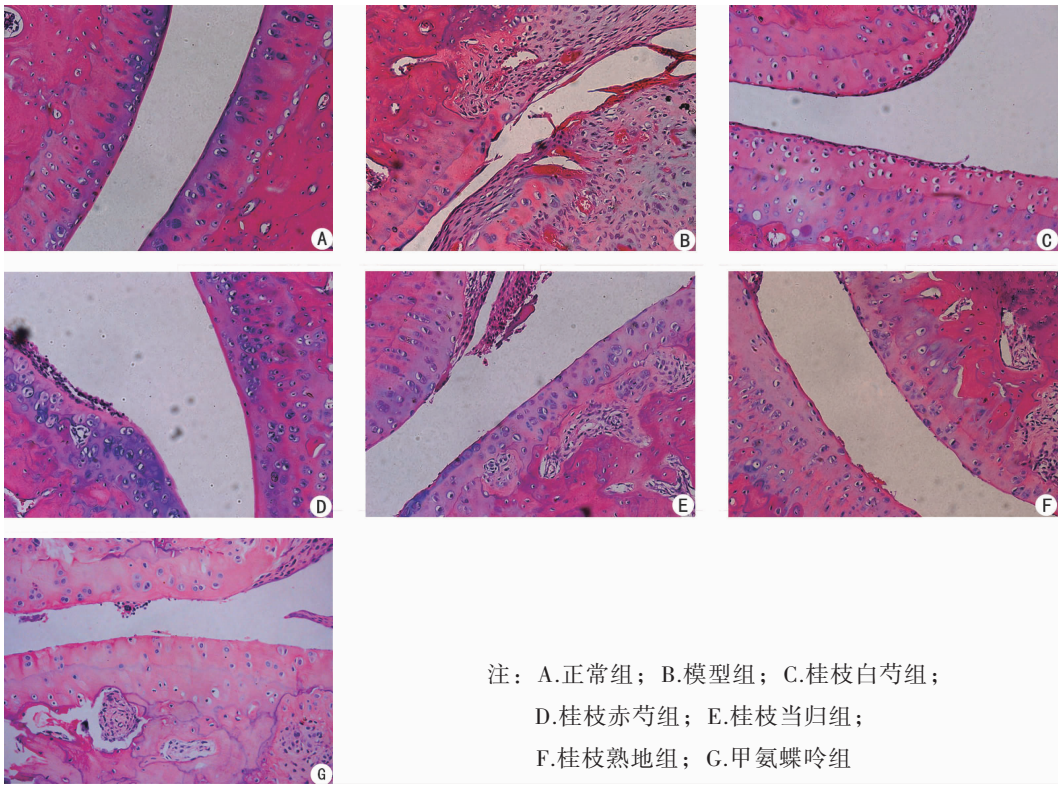
2.4 各组大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平比较 模型组大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平较正常组明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与模型组比较,各药物组大鼠血清 TNF- α 、IL-6 水平明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);各给药组大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 各组大鼠血清 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	n	TNF-α	IL-1β	IL-6
正常	10	10.10±2.30	15.76±2.51	35.94±22.47
模型	10	15.13±1.81**	19.87±3.06*	114.03±40.30**
桂枝白芍	10	12.43±2.28 [#]	18.81±4.01	57.54±14.61 ^{##}
桂枝赤芍	10	11.00±2.57 ^{##}	19.39±4.48	59.48±29.41 ^{##}
桂枝当归	9	12.54±2.93 [#]	19.45±2.78	48.21±17.85 ^{##}
桂枝熟地	10	11.04±1.90 ^{##}	17.27±4.01	39.61±12.47 ^{##}
甲氨喋呤	10	11.60±2.53 ^{##}	18.19±3.86	49.48±18.65 ^{##}

注：与正常组比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ；与模型组比较，[#] $P<0.05$ ，^{##} $P<0.01$

2.5 各组大鼠关节病理变化情况 正常组大鼠关节组织结构清楚完整,关节软骨表面规则光华,软骨细胞呈椭圆形,排列整齐;模型组可见关节滑膜细胞大量增生,大量炎症细胞浸润,以淋巴细胞为主,关节软骨及骨组织破坏,增生的纤维组织向骨髓腔内侵入生长;桂枝白芍、桂枝赤芍、桂枝当归、桂枝熟地组可见少量成纤维样滑膜细胞增生,关节面粗糙不规则,可见骨质破坏,炎症细胞浸润;甲氨喋呤组大鼠滑膜组织轻中度增生,软骨细胞排列不整齐,关节软骨层变薄,关节面粗糙,骨质破坏,有淋巴细胞和中性粒细胞浸润。见图 1。



注：A.正常组；B.模型组；C.桂枝白芍组；
D.桂枝赤芍组；E.桂枝当归组；
F.桂枝熟地组；G.甲氨喋呤组

图 1 各组大鼠关节病理变化 HE 染色(×200)

3 讨论

类风湿关节炎是一种慢性以侵蚀性关节炎为主要特征的常见自身免疫病,其主要病理表现为滑膜炎、血管翳形成,逐渐出现关节软骨和骨破坏,最终导致关节畸形和功能丧失^[10]。虽然 RA 病因复杂,发病机制尚不完全明确,但促炎性细胞因子 TNF-α、IL-1β、IL-6 在驱动 RA 关节滑膜炎症反应和关节破坏起关键的作用^[11-13]。TNF-α、IL-1β 均可以激活 NF-κB

通路,诱导血管细胞黏附因子(VCAM-1)、内皮生长因子(VEGF)等多种细胞因子生成,促进 RA 滑膜炎症和血管翳的形成^[14-15]。TNF-α 和 IL-1β 通过上调核因子 κB 受体活化因子配体(RANKL)表达,促进破骨细胞生成,介导 RA 骨破坏^[16-17]。IL-6 主要是参与成纤维细胞的激活和增殖、破骨细胞分化等,可通过 JAK/STAT3 和 WNT 通路促进 OC 分化和抑制 OB 生成,导致 RA 骨破坏^[18-19]。

RA 属于中医“痹症”“历节风”“尪痹”等范畴。张仲景《金匮要略·中风历节病脉证并治》提出:“荣气不通,卫不独行,荣卫慎微,三焦无所御,四属断绝,身体羸瘦,独足肿大,黄汗出,胫冷。假令发热,便为历节也。”《类证治裁·痹证》载:“诸痹……良由营卫先虚,腠理不密,风、寒、湿乘虚内袭,正气为内所阻,不能宣行,因而留滞,气血凝涩,久而成痹。”《医林绳墨》曰:“大率痹由气血虚弱、荣卫不能和通,致令三气乘于腠理之间。”可见营卫失和在痹证的发病中至关重要。现代医家国医大师徐经世认为气血不足、营卫失调是尪痹发生的重要内部原因^[20];姜泉教授认为尪痹之起,一则邪气乘体虚侵入,二则营卫之气不和^[21];马文辉教授认为营卫倾移是类风湿关节炎的核心机制之一^[22]。总之“营卫气血失和”是 RA 发病的重要原因,在临床中使用频率较高前 3 味中药有当归、桂枝、白芍^[23-25],桂枝白芍、桂枝当归配伍是较常用的配伍,也从侧面证实了“调和营卫气血”治疗的重要性,特别是 RA 的早期。

桂枝味辛、甘,性温,具有发汗解肌、温通经脉、助阳化气之功。《本草纲目》曰:“桂枝透营达卫,故能解肌而风邪去,脾主营,肺主卫,甘走脾,辛走肺也。”《本草分经》谓:“桂枝温经通脉,发汗解肌,调和营卫。”桂枝辛温发散走表而入卫分,入卫则温卫,甘温走脾能通达血脉而入营分,入营则和营,故有调和营卫、温通经脉之功。芍药苦酸甘、微寒,归肝脾二经,具有养血凉血,敛阴和营止痛的功效;与桂枝相合,一营一卫,一收一散,起到调和营卫、散风敛营和解肌发表之功。当归甘、辛、温,归肝、心、脾经,其味甘而重,善于补血,其气轻而辛,又能行血,补中有动,行中有补,为补血行血之要药,具有养血活血、通补兼备、补虚祛瘀之功效;与桂枝配伍,温中有补,补中有行,温通行血,使血虚瘀滞,血得濡养,瘀滞得行,寒凝得温则通,起到温经通络、调和气血之功。熟地甘、微温,归肝、肾经,甘温质润,善滋补肾阴益精以生血,为滋阴养血补虚之要药;与桂枝配伍,一阴一阳,一血一气,温润宣通经脉,起到调和气血阴阳、温通养血之功。

本研究中桂枝与白芍、桂枝与赤芍、桂枝与当归、桂枝与熟地配伍具有调和营卫气血之功,对风寒湿环境刺激 CIA 模型大鼠体重增长和关节炎指数不同程度改善;桂枝调和营卫气血配伍组合能明显减轻 CIA

大鼠后足容积,抑制 CIA 大鼠血清炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6 的表达,发挥抗炎及减轻骨破坏,但其具体分子机制尚需进一步研究。

参考文献:

- [1] 汤小虎,邓中甲.百病之主-桂枝说[M].北京:人民卫生出版社,2008:181-197.
- [2] 彭代平,汤小虎,颜永明,等.不同桂枝配伍对 CIA 大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 因子的影响[J].中药药理与临床,2013,29(6):98-100.
- [3] 彭代平,汤小虎,周瑞彬.桂枝温通经脉配伍对胶原诱导性关节炎大鼠的免疫调节作用[J].中国中西医结合杂志,2017,37(7):813-818.
- [4] 汤小虎,金兰花,彭江云,等.桂枝及其类方在早期类风湿关节炎中的运用[J].云南中医学院学报,2011,34(6):28-30.
- [5] 王颖,郑炜,刘小平,等.基于中医传承辅助平台的中医药治疗类风湿关节炎的用药规律分析[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(23):181-186.
- [6] 张宜丽,郑福增,马俊福,等.“虚气留滞”理论与类风湿关节炎病因病机探微[J].时珍国医国药,2019,30(12):2961-2963.
- [7] 杜中平,赵宏艳,肖诚,等.类风湿性关节炎脾虚证病证结合动物模型的建立[J].世界科学技术—中医药现代化,2012,14(2):1384-1392.
- [8] 高晓珺,解骏,肖涟波,等.骨碎补总黄酮对胶原诱导大鼠类风湿关节炎骨破坏治疗作用的实验研究[J].实用临床医药杂志,2013,17(5):13-17.
- [9] 科利根,比勒,马古利斯,等.精编免疫学实验指南[M]曹雪涛,译.北京:科学出版社,2009:372-373.
- [10] 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.
- [11] MEHAFFEY E,MAJID D S A. Tumor necrosis factor- α , kidney function, and hypertension[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2017,313(4):F1005-F1008.
- [12] DARZI A, HARFOUCHE M, ARAYSSI T, et al. Adaptation of the 2015 American College of Rheumatology treatment guideline for rheumatoid arthritis for the Eastern Mediterranean Region:an exemplar of the GRADE Adol-opment[J]. Health Qual Life Outcomes,2017,15(1):183.
- [13] NARAZAKI M, TANAKA T, KISHIMOTO T. The role and therapeutic target-ing of IL-6 in rheumatoid arthritis[J]. Expert Rev Clin Immunol,2017,13(6):535-551.

(下转第 38 页)

- 667-670.
- [12] 侯渊涛,孙晓红,李晓青,等. 胃食管反流病患者食管动力异常及其对食管酸暴露的影响[J]. 中华内科杂志, 2015,54(10):865-869.
- [13] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见(2017 年)[J]. 中国中西医结合消化杂志,2018,26(3):221-226.
- [14] 孙雨晴, 查安生. 经方治疗非糜烂性胃食管反流病研究进展[J]. 江西中医药大学学报,2019,31(1):117-119.
- [15] 黄河,黄福斌,张阳,等. 清胃降逆法治疗非糜烂性反流病疗效观察[J]. 中医学报,2018,33(9):1774-1776.
- [16] 来要良,刘永. 和降法治疗非糜烂性胃食管反流病 30 例临床观察[J]. 中国医药科学,2019,9(17):9-13.
- [17] 程伟慧,许英铭,黄晓静. 四逆散加味治疗非糜烂性胃食管反流病(肝胃气滞型)的疗效评价[J]. 中国医药科学, 2021,11(5):78-80.
- [18] 邱新萍,周滔,马万千. 马万千降逆清热化浊法治疗非糜烂性胃食管反流病经验[J]. 北京中医药,2016,35(1):55-56.
- [19] 张秀莲,朱生樑,刘春芳,等. 疏肝和胃方改善非糜烂性胃食管反流病主要症状的临床观察[J]. 中华中医药杂志,2015,30(2):622-625.
- [20] 张秀莲,朱生樑,程艳梅. 疏肝和胃方对非糜烂性胃食管反流病患者焦虑抑郁情况的影响[J]. 中华中医药学刊, 2014,32(9):2112-2114.
- [21] 黄晓娟,折彩梅,黄晓龙. 和胃通降汤联合兰索拉唑治疗非糜烂性胃食管反流病的疗效观察[J]. 贵州医药,2020,44(12):1910-1912.
- [22] 张琳,汪红兵,李乾构. 健脾降逆方加减治疗非糜烂性胃食管反流病的疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2012,20(9):402-404.
- [23] 郭一, 李晓红. 近五年中医药治疗非糜烂性胃食管反流病临床与实验研究进展[J]. 中国中医急症,2017,26(11):1980-1982.
- [24] 程正义,张娇,唐旭东,等. 中医药治疗非糜烂性反流病的思路与优势分析[J]. 中华中医药杂志,2016,31(9):3624-3627.
- [25] 于玲,潘炜,甘淳. 从“气”辨治非糜烂性胃食管反流病[J]. 中医药临床杂志,2019,31(11):2012-2014.
- [26] 张鹏飞,王朝富,李培. 李培教授基于“辛散气结,苦降胃气”论治非糜烂性反流病临证经验[J]. 四川中医,2020,38(4):25-27.
- ~~~~~
- (上接第 27 页)
- [14] ALAM J, JANTAN I, BUKHARI S N A. Rheumatoid arthritis; recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy[J]. Biomed Pharmacother,2017,92:615-633.
- [15] 邢洁,姜萍,姜月华,等. 和痹方对类风湿关节炎大鼠 27nAChR,STAT3 蛋白表达及 TNF- α 、IL-6、IL-17 表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2018,33(2):730-733.
- [16] ZHENG H, YU X F, COLLIN-OSDOBY P, et al. RANKL stimulates inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in developing osteoclasts. An autocrine negative feedback mechanism triggered by RANKL-induced interferon- β via NF- κ B that restrains osteoclastogenesis and bone resorption[J]. J Biol Chem,2006,281(23):15809-15820.
- [17] RUSCITTI P, CIPRIANI P, CARUBBI F, et al. The role of IL-1 β in the bone loss during rheumatic diseases[J]. Mediators Inflamm,2015,2015:782382.
- [18] OIKE T, SATO Y, KOBAYASHI T, et al. Stat3 as a potential therapeutic target for rheumatoid arthritis [J]. Sci Rep,2017,7(1):10965.
- [19] MIAO P, ZHOU X W, WANG P, et al. Regulatory effect of anti-gp130 functional mAb on IL-6 mediated RANKL and Wnt5a expression through JAK-STAT3 signaling pathway in FLS[J]. Oncotarget, 2018, 9 (29): 20366-20376.
- [20] 汪元,张莉,李艳,等. 徐经世治疗类风湿关节炎经验[J]. 中医杂志,2015,56(12):1003-1005.
- [21] 刘蔚翔,姜泉. 姜泉治疗类风湿关节炎经验[J]. 中华中医药杂志,2019,34(5):2198-2200.
- [22] 范天田,舒晓芳,姚博,等. 基于数据挖掘的马文辉治疗类风湿关节炎用药规律研究[J]. 中华中医药杂志, 2018,33(3):1067-1069.
- [23] 赵越,晏菁遥,黄闰月,等. 近十年治疗类风湿关节炎文献的中医证候分布与遣方用药规律分析[J]. 中华中医药学刊,2019,37(9):2168-2177.
- [24] 张林华,吴嘉瑞,张思旋,等. 基于数据挖掘的中医治疗类风湿关节炎用药规律研究[J]. 中国医院用药评价与分析,2019,19(8):923-926.
- [25] 郭锦晨,王荃,周桥,等. 3 种风湿病关节炎处方用药规律的比较[J]. 中成药,2021,43(6):1583-1588.