

· 临床研究 ·

清热活血方药治疗类风湿关节炎 1 年后双手 X 线变化临床观察

周新尧¹, 王雷², 余卫³, 姜泉¹, 汪平², 唐晓颇¹

(1. 中国中医科学院广安门医院风湿科, 北京 100053; 2. 中国中医科学院广安门医院放射科; 3. 北京协和医院放射科)

【摘要】 目的: 通过观察双手腕 X 线 1 年后所见, 评估清热活血方药治疗类风湿关节炎(RA)的作用。方法: 2007 年 7 月至 2009 年 3 月将 86 例辨证属湿热瘀阻证的活动期 RA 患者随机分为中药组和中西药组, 各 43 例。中药组使用清热活血方药治疗(药物组成: 黄柏、赤芍、萆薢、丹参、莪术、青风藤、生黄芪、金银花、土茯苓、蜈蚣、蜂房、生薏苡仁), 每剂水煎 400 ml, 每日分 2 次口服; 中西药组在中药基础上加甲氨蝶呤治疗, 疗程 12 个月。对中药组和中西药组其中各 21 例进行 X 线评估, 中药组 21 例, 女 19 例, 平均年龄(43.0±11.3)岁, 病程 2(1, 3)年; 中西药组女 18 例, 平均年龄(44.5±14.0)岁, 病程 3(1.7, 5)年。于疗前和治疗 12 个月分别收集患者双手 X 线片, 对读片者隐藏时间先后顺序和临床数据, 以 Sharp/van der Heijde 方法对 X 线片进行评分。结果: 评分达到较高一致性, 观察者内相关系数达 0.95。中药组和中西药组 1 年时点放射学所见的双手骨侵蚀及关节间隙狭窄等改变与治疗前差异以及组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。2 组不同进展程度的病例数也相似($P=0.46$), 无放射学进展者中药组 7 例, 中西药组 8 例; 放射学进展较明显者, 中药组 3 例, 中西药组 1 例。结论: 中药组和中西药组 RA 患者的骨破坏进展程度相似, 提示中药治疗 RA 中远期具有潜在的骨保护作用。

【关键词】 关节炎, 类风湿; 中药疗法; 活血通络; 清热剂; 放射学

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2011.12.006

One-year evaluation of radiographic progress in patients with rheumatoid arthritis treated by Qingre Huoxue decoction (清热活血方) ZHOU Xin-yao, WANG Lei, YU Wei, JIANG Quan*, WANG Ping, TANG Xiao-po. *Department of Rheumatology, Guang'an Men Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100053, China

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of Qingre Huoxue decoction (清热活血方, QRHX) on radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis (RA) with X-ray imaging. **Methods:** From July 2007 to March 2009, 86 patients with active RA who were diagnosed as damp-heat and blood stasis syndrome were randomly divided into QRHX group and QRHX plus methotrexate (MTX) group, 43 cases in each group. Patients in the QRHX group were treated with QRHX decoction [composed of Huangbai (黄柏), Chishao (赤芍), Bixie (萆薢), Danshen (丹参), Ezhu (莪术), Qingfengteng (青风藤), raw Huangqi (生黄芪), Jinyinhua (金银花), Tufuling (土茯苓), Wugong (蜈蚣), Fengfang (蜂房), raw Yiyiren (生薏苡仁)], which was cooked with water as 400 ml liquid; while patients in the other group were treated with QRHX decoction plus MTX. After one-year observation, 21 patients in each group (42 in total) were evaluated, with 19 females in QRHX group, average age of (43.0±11.3) years, and the course of the disease was 2(1, 3) years; and 18 females in QRHX+MTX group, average age of (44.5±14.0) years, and the course of the disease was 3(1.7, 5) years. Radiographs of hands were obtained at baseline and 12 months after treatment. Images were evaluated by investigators blinded to chronology and clinical data, and assessed according to Sharp/van der Heijde methods. **Results:** High intrareader agreements were reached (mean intraobserver intraclass coefficients: 0.95). No significant change in any imaging parameters of joint destruction was observed at 12 months after treatment in both groups; and there were no statistical differences between the two groups ($P>0.05$). The severity of progress in two groups was also similar ($P=0.46$), 7 patients without radiographic progress in QRHX group and 8 patients in QRHX+MTX group, 3 patients with obvious radiographic progress in QRHX group and 1 patient in QRHX+MTX group. **Conclusion:** Radiographic progress of RA patients in two groups is similar, indicating QRHX decoction has a potential role in preventing bone destruction.

KEYWORDS Arthritis, rheumatoid; Drug therapy (TCD); Activate blood dred collater; Antipyretic agents; Radi-

基金项目: 首都医学发展科研基金(编号: 2005-SF-I-010)

Fund programs: Capital Development Fund for Medical Research(No. 2005-SF-I-010)

通讯作者: 姜泉 E-mail: doctorjiangquan@yahoo.com.cn

ology

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2011, 24(12): 992-996 www.zggszz.com

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是表现为对称性外周关节炎的一种慢性系统性自身免疫疾病^[1],患病后 5~10 年的致残率高达 60%^[2],而关节局部持续的炎症过程是导致患者骨破坏的重要原因之一^[3]。改善病情抗风湿药物(DMARDs)的联合应用和生物制剂的介入,使患者预后大为改善^[4-6]。然而,长期、联合应用 DMARDs 不良反应的高发生率、使用生物制剂带来的巨大经济负担,以及现有药物疗效的局限性,都为中药在 RA 治疗的研究提供了客观依据。前期研究证明:口服清热活血方药治疗 RA 有起效相对较快,改善临床症状,降低 CRP、ESR 等炎性活动指标的作用^[7]。但上述研究均基于患者的主观判断或临床化验,尚无客观的形态学所见加以判定。因此,笔者选用 RA 患者最常见受累部位——双手、腕 X 线所见作为观察指标进一步评估口服清热活血方药 1 年以上的疗效作用,现将观察结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料与分组方法 选取 86 例于 2007 年 7 月至 2009 年 3 月门诊就诊的 RA 患者,并随机分为中药组和中西药组,各 43 例。随机数字由 SAS (Statistical Analysis System) 8.1 产生。患者的主要症状和体征为:关节肿胀、疼痛,痛有定处,局部发热或皮色发红或暗红;或关节屈伸不利,关节压痛,发热(体温小于 38℃),口渴,汗出,烦闷不安,小便黄,大便干;舌质暗红,舌苔黄腻或厚,脉滑数或弦滑。本研究获得中国中医科学院广安门医院伦理委员会、国家食品药品监督管理局批准,所有患者在试验步骤进行前获得书面知情同意书。首都医学科研发展基金对本研究的前期提供资金支持,但未参与或影响本研究的设计、数据收集、数据分析及论文准备。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①符合 ACR1987 诊断标准^[8]和中医湿热痹阻、瘀血阻络证候诊断标准^[9];②RA 处于活动期,28 关节疾病活动度评分(DAS28)^[10]≥3.2;③关节功能分级为 I~III 级;④年龄在 18~65 岁;⑤未使用过任何生物制剂,且本研究前至少 1 个月内未使用糖皮质激素、来氟米特、氯喹、柳氮磺吡啶、环磷酰胺、青霉胺及雷公藤制剂。排除合并以下任一情况者:妊娠或哺乳期妇女;合并心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病,精神病患者;重叠其他风湿科疾病,如系统性红斑狼疮、干燥综合征、严重的骨关节炎等。

1.3 治疗方法 中药组使用清热活血方汤剂,每次 200 ml,每日 2 次。随证加减:发热加生石膏 30 g,知

母 12 g;上肢关节疼痛加桑枝 15 g;下肢关节疼痛加络石藤 15 g。中西药组:在中药组基础上加甲氨蝶呤片(methotrexate, MTX),每次 10 mg,每周 1 次。2 组必要时均可加用双氯芬酸钠肠溶片。疗程为 12 个月。对完成研究方案并在规定时间内拍摄合格双手腕 X 线片的患者进行方案数据集分析(perprotocol, PP)。中药清热活血方组成:黄柏、赤芍、萆薢、丹参、莪术、青风藤、生黄芪、金银花、土茯苓、蜈蚣、蜂房、生薏苡仁,每剂水煎 400 ml,每日分 2 次口服。MTX 规格:每瓶 2.5 mg×100 片(上海信谊药业有限公司,国药准字 H31020644);双氯芬酸钠肠溶片(扶他林):25 mg×30 片(北京诺华制药有限公司,国药准字 H11021640)。

1.4 观测指标及方法

1.4.1 X 线片的获取及评分 患者疗前和治疗第 12 个月分别拍摄双手 X 线片,并评估是否符合入选标准。以西门子 AXIOM Aristos-FD 成像系统拍摄后前位双手 X 线片。评估方法根据 van der Heijde^[11]修订的 Sharp 评分系统,由 2 名医生分别或共同完成。对双手 30 个区域进行关节间隙评分(分数范围 0~120 分),32 个区域进行骨侵蚀评分(分数范围 0~160 分)。

1.4.2 具体读片及评估过程 对读片者隐去时间先后顺序、临床或其他图像数据。先由高年资放射学医师依据 Sharp 评分系统对读片者进行培训,反复进行后检验读片者与高年资放射学医师评分结果的相关性(相关系数为 0.94),再分析 2 名医生读片评估结果的相关性(变化值观察者间相关系数 0.87,读片者内相关系数达到 0.95 后)。此后,读片者独立阅片评估,以保证所评分数的一致性。

1.4.3 临床评价 同一风湿免疫科医师对 2 组患者在基线时点和第 1、3、6 个月,通过健康评估问卷(HAQ)、压痛和肿胀关节数、VAS 评分进行评估,并获取包括 CRP 在内的标准血液样本。临床资料记录于病例报告表格,疾病活动度由 28 关节疾病活动度评分(DAS28)进行评价。

1.5 统计处理方法 对完成研究方案并在所有时间点成功获取图像的患者进行方案数据集(PP)分析,主要结果为基线和治疗 12 个月后患者关节间隙和骨侵蚀评分的变化值。年龄、DAS28 比较使用 *t* 检验;病程以及基线和 1 年时点 2 组 Sharp 总分、侵蚀得分、关节间隙狭窄得分及其变化值变化率,使用组间 Willcoxon 秩和检验;2 组间性别构成比、基线 Sharp 总分分布情况以及中药组和中西药组不同进

表 1 进入放射学评价的中药组和中西药组基线资料

Tab.1 Baseline data of 42 cases in Chinese herbal group and Chinese herbal+MTX group

组别	例数(例)	女性患者(例)	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	病程(年)M(IQR)	DAS28(分, $\bar{x}\pm s$)
中药组	21	19	43.0±11.3	2(1,3)	5.4±1.3
中药+MTX 组	21	18	44.5±14.0	3(1.7,5)	5.8±0.9
统计方法	-	连续矫正的 χ^2 检验	t 检验	秩和检验	t 检验
检验值	-	0	-0.38	-1.36	-1.27
P 值	-	1.0	0.71	0.18	0.21

注: M(IQR): 中位数(四分位距); DAS28: 28 关节疾病活动度评分。下同

Note: M(IQR): median(interquartile range); DAS28: score of disease activity of 28 joints. follows the same

表 2 基线和 1 年时点 2 组 Sharp 总分、侵蚀得分、关节间隙狭窄得分及其变化值变化率

Tab.2 Total score, erosion score, and joint space narrowing score for all patients in two groups at baseline and one-year time point with the change in value and the rate of change in value

项目	基线		1 年		变化值	
	中药组(21 例)	中西药组(21 例)	中药组(21 例)	中西药组(21 例)	中药组(21 例)	中西药组(21 例)
Sharp/van der Heijge 总分						
$\bar{x}(s)$	18.9 (19.1)	14.0 (14.0)	22.3 (22.2)	16.3 (16.4)	3.5 (4.1)	2.4 (3.5)
M(IQR)	12 (28)	7 (17)	15 (31)	9 (16)	2 (6)	1 (3)
P 值	0.57		0.41		0.66	
侵蚀得分						
$\bar{x}(s)$	6.0 (9.0)	5.2 (6.9)	7.5 (10.7)	6.5 (8.0)	1.5 (2.3)	1.3 (2.1)
M(IQR)	2 (5)	3 (7)	3 (6)	3 (7)	1 (2)	1 (1)
P 值	0.54		0.39		0.60	
关节间隙狭窄得分						
$\bar{x}(s)$	12.9 (12.9)	8.8 (9.0)	14.9 (14.2)	9.9 (10.3)	2 (2.3)	1.1 (1.7)
M(IQR)	9 (17)	5 (13)	11 (24)	5 (12)	1 (3)	0 (2)
P 值	0.69		0.33		0.38	

注: 使用组间 Willcoxon 秩和检验

Note: Willcoxon was used

展情况的病例数, 使用 $R \times C$ 列联表资料的 CMH χ^2 检验; 纳入放射学评价的总例数、无放射学进展和放射学进展明显病例的基本情况, 两两比较使用成组 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, 统计软件为统计分析系统(Statistical Analysis System, SAS)8.1。

2 结果

2.1 基线资料 纳入 86 例患者, 随机化后中药组及中西药组各 43 例; 78 例完成为期 6 个月的研究, 两组各 39 例。上述研究结束后, 按研究方案继续治疗达到 1 年、且具备合格 X 线片(时点准确、图像条件可评估)的 42 例进入 X 线片评价, 中药组和中西药组各 21 例。进行放射学评价的 42 例患者 2 组间基线数值差异无统计学意义(表 1)。

2.2 双手腕 X 线评估结果 中药组和中西药组在 1 年时点 Sharp/ver der Heijde 总分和基线相比, 差异无统计学意义; Sharp/ver der Heijde 评分在基线、1 年时点以及变化值, 两组间差异均无统计学意义(表 2)。值得注意的是, 中药组 Sharp 总分在基线时大于 30 分的患者达 6 例, 而中西药组只有 2 例, 使

用单向有序的列联表秩和检验, 统计值 0.63, $P=0.43$ (表 3)。中药组变化值 (3.5 ± 4.1) 虽然较中西药组 (2.4 ± 3.5) 数值大, 而在基线时点放射学改变也相对较严重, 中药组 (18.9 ± 19.1), 中西药组 (14.0 ± 14.0)。

无放射学进展中药组 7 例, 中西药组 8 例; 中等放射学进展中药组 11 例, 中西药组 12 例; 明显放射

表 3 基线 Sharp 总分分布情况(例)

Tab.3 Distribution of S/vdH total score at baseline(case)

组别	例数	Sharp 总分						
		0	1~10	11~20	21~30	31~40	41~50	51~60
中药组	21	3	7	4	1	2	2	2
中西药组	21	2	10	3	4	0	1	1

学进展中药组 3 例, 中西药组 1 例。使用 $R \times C$ 列联表资料的 CMH χ^2 检验进行比较, 两组不同进展情况的病例数相似, $P=0.46$ 。同时, 不能忽略中药组 Sharp 总分在基线时大于 30 分的患者达 6 例, 而中西药组只有 2 例。典型病例见图 1-3。

另外, 将纳入放射学评价的总例数、无放射学进展和放射学进展明显病例的基本情况做一统计, 发

表 4 纳入放射学评价的总例数、无放射学进展和放射学进展明显病例的基本情况

Tab. 4 Data of cases including in radiological evaluation, the cases with no radiographic progress, and with marked progress

组别	例数(例)	女性(例)	年龄(岁, $x \pm s$)	病程(年, $x \pm s$)	Δ DAS28(分, $x \pm s$)	基线 Sharp 总分(分, $x \pm s$)
进行放射学评价患者	42	37	43.8 \pm 12.6	3.0 \pm 2.3*	1.7 \pm 1.0	16.4 \pm 16.7**
$\Delta=0$	15	12	48.0 \pm 12.0	1.7 \pm 1.2*	2.1 \pm 0.9	6.6 \pm 7.43**
$\Delta \geq 10$	4	4	40.3 \pm 16.7	2.6 \pm 1.6	0.8 \pm 0.9	41.3 \pm 12.1**

注: Δ 为基线和 1 年时点 Sharp/ver der Heijde 评分总分的变化值, 0 为无放射学进展, ≥ 10 为明显进展。*表示二者间比较, $P=0.05$, **表示两两间比较, $P<0.01$

Note: Δ for the change in value of Sharp/ver der Heijde total score on baseline and 1-year point, 0 for no radiographic progression, ≥ 10 for the obvious progression. * $P=0.05$ between the two groups of statistics, ** $P<0.01$ each two groups of statistics



图 1 男, 29 岁, 类风湿关节炎, 右手第 5 掌指关节(箭头), Sharp/ver der Heijde 骨侵蚀评分均为 1 分, 采用中药治疗, 28 关节计数疾病活动度评分(DAS28)治疗前为 6.03 分, 6 个月时为 2.99 分 1a. 治疗前 X 线片 1b. 治疗 1 年时 X 线片

Fig.1 The right fifth metacarpophalangeal joint of a 29-year-old male with an erosion (arrowed) in herb group. The baseline image(1a) and that 1 year time point (1b), with Sharp/ver der Heijde erosion score as 1 in both images; 28 joint count disease activity score (DAS28) of the patient was 6.03 at baseline and 2.99 in 6 months time point

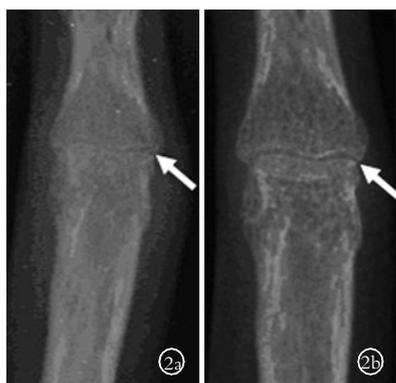


图 2 女, 49 岁, 类风湿关节炎, 右手第 4 近端指间关节(箭头), Sharp/ver der Heijde 关节间隙狭窄评分均为 1 分, 采用中药治疗, 28 关节计数疾病活动度评分(DAS28)治疗前为 5.98 分, 6 个月时为 4.87 分 2a. 治疗前 X 线片 2b. 治疗 1 年时 X 线片

Fig.2 The right forth proximal interphalangeal joint of a 49-year-old female with joint space narrowing (arrowed) in herb group. The baseline image (2a) and that 1 year time point (2b), with Sharp/ver der Heijde joint space narrowing score as 1 in both images; 28 joint count disease activity score (DAS28) of the patient was 5.98 at baseline and 4.87 in 6 months time point

现进展明显病例均为女性、年龄相对较小、病程并非

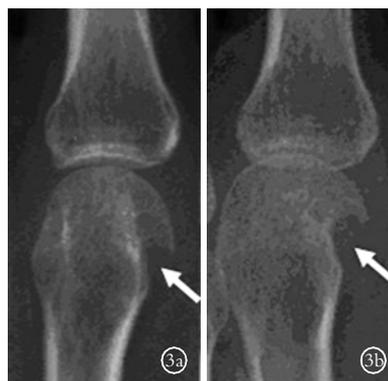


图 3 女, 49 岁, 类风湿关节炎, 左手第 2 掌指关节骨侵蚀(箭头)和关节间隙狭窄进展采用中药治疗, Sharp/ver der Heijde 评分骨侵蚀和关节间隙狭窄, 评分均为 1 分, 28 关节计数疾病活动度评分(DAS28)治疗为 7.28 分, 6 个月时为 5.28 分 3a. 治疗前 X 线片 3b. 治疗 1 年时 X 线片示左手第 2 掌指关节的骨侵蚀和关节间隙狭窄进展, 骨侵蚀和关节间隙狭窄分别为 2 分

Fig.3 The left second metacarpophalangeal joint of a 49-year-old female with both a bone erosion (arrowed) and joint space narrowing in herb group. The baseline image (3a), Sharp/ver der Heijde score of bone erosion and joint space narrowing were both 1; that of 1 year time point(3b), bone erosion and joint space narrowing were both scores as 2, 28 joint count disease activity score (DAS28) of the patient was 7.28 at baseline, and 5.28 in 6 months time point

最长、DAS28 改善情况欠佳、且基线 Sharp 评分远远高于平均水平; 而骨破坏无进展者男性比例略高、年龄相对较大、病程较短、DAS28 改善明显、基线 Sharp 评分较低(表 4)。提示病程与骨破坏程度并非完全正相关, 病程短者亦会出现严重的骨破坏, 活动期指标控制与否往往与骨破坏进程密切相关, 就诊时放射学表现较严重者提示进展快、预后相对欠佳, 应积极治疗。

3 讨论

前期研究表明, 口服清热活血方药治疗 RA 具有起效相对较快, 改善临床症状, 降低 CRP、ESR 等炎性活动指标的作用^[7], 而本研究则应用双手腕 X 线影像所见评估该药 1 年后的疗效作用, 以观察其对 RA 骨破坏进程的作用。本研究也力求在中药治疗 RA 相关临床研究的方法学上探索一种新模式, 为进一步研究奠定基础。

本研究放射学评分一致性较高,读片者在资深放射学医师的指导下经反复评分训练,观察者内相关系数最终达到 0.95,与专家评分间的相关系数也达到 0.94,才停止对训练用片评分,开始对研究的全部放射学 X 线片进行评价。结果显示,本研究涉及患者 Sharp 评分减少的情况并未出现,一是由于 RA 骨破坏是一个进行性的进展过程,逆转极少见,即使生物制剂治疗过程中也很罕见;另外,放射学医师在评分时,即使注意到间隙狭窄或侵蚀灶的好转倾向,也严谨地坚持“后次遵循前次”的原则^[11](见图 1)。

中药组 1 年间 Sharp 总分变化值 (3.5±4.1)/2 (0,6),中西药组为 (2.4±3.5)/1 (0,3),与相关文献报道类似,如分为 MTX 组和 MTX+阿达木组、为期 1 年的研究^[12],Sharp 评分变化值为 (1.8±4.7)和 (1.9±4),基线分数较本研究低,分别为 (7.5±21.3)和 (2.4±4.6);使用来氟米特治疗 2 年以上的研究^[13],Sharp 评分前后差值为 (8.6±18.2)。一方面证明,本研究的放射学评分与相关研究类似;另一方面,纯中药治疗 RA 与中药+MTX 治疗 RA 在骨破坏方面进展情况相似也提示,中药可能具有潜在的延缓骨破坏进程这样一种骨保护作用。中西医结合治疗 RA 已经较广泛地应用于临床^[14],如果更大样本量、更长期的观察能够证明纯中药能改善 RA 患者预后,那么单纯应用中药的卫生经济学、不良反应低发生率等优势将能够更好地发挥。

相当长时间的研究表明,关节局部持续的炎症过程是导致 RA 患者骨破坏的重要原因之一^[3]。近期 RA 研究热点核因子 κ-B 受体激活器配体(RANKL)和白介素 17(IL-17)在骨破坏中起到至关重要的作用^[15]。那么清热活血方药治疗 RA 时是否通过控制炎症来延缓骨破坏进程?在这一过程中,是否对体内 RANKL 和 IL-17 起到一定影响,这有待深入研究。由于时间和经费限制,本研究存在病例较少、未将患者双足 X 线片纳入、X 线片拍摄的技术参数未达到完全统一等问题,将在今后的研究中逐步提高。

参考文献

[1] Firestein G, Panayi G, Wollheim FA. Rheumatoid arthritis[M]. 2nd Edit. Oxford: Oxford University Press, 2006; 3-14.
 [2] Barrett EM, Symmons DPM, Scott DGL. Employment attrition in a community based inception cohort of rheumatoid arthritis patients [J]. Br J Rheumatol, 1996, 35(Suppl): 235.
 [3] 栗占国, 张奉春, 鲍春德. 类风湿关节炎[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009; 29-57.
 Li ZG, Zhang FC, Bao CD. Rheumatoid arthritis[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009; 29-57. Chinese.
 [4] Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, et al. Combination

treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54: 1401-1409.
 [5] 高洁生, 谢希, 吴轰, 等. 甲氨蝶呤和来氟米特联合治疗重症类风湿关节炎 15 个月的临床疗效[J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 10: 766-770.
 Gao JS, Xie X, Wu H, et al. Methotrexate combined with leflunomide for a 15-month treatment of severe rheumatoid arthritis[J]. Zhongguo Xin Yao Yu Lin Chuang Za Zhi, 2006, 10: 766-770. Chinese.
 [6] Smolen JS, Han C, van der Heijde D, et al. Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2006, 54: 716-722.
 [7] 姜泉, 曹炜, 唐晓颀, 等. 清热活血方药治疗活动期类风湿关节炎的临床疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 7 (5): 588-592.
 Jiang Q, Cao W, Tang XP, et al. Clinical observation of Qingrehuoxue decoction (清热活血方) treatment of active rheumatoid arthritis [J]. Shi Jie Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2010, 7 (5): 588-592. Chinese.
 [8] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988, 31: 315-324.
 [9] 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; 115-119.
 Zheng XY. China guidelines for clinical research of new drugs (for trial implementation) [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2002; 115-119. Chinese.
 [10] Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria[J]. Clin Exp Rheumatol, 2005, 23 (5 Suppl 39): S93-S99.
 [11] van der Heijde DM. Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability[J]. Bailliere's Clin Rheumatol, 1996, 10: 435-453.
 [12] Soubrier M, Pn  chal X, Sibilia J, et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial [J]. Rheumatology (Oxford), 2009, 48: 1429-1434.
 [13] van der Heijde D, Kalden J, Scott D, et al. Long term evaluation of radiographic disease progression in a subset of patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide beyond 2 years [J]. Ann Rheum Dis, 2004, 63: 737-739.
 [14] 申洪波, 白云静, 胡荫奇. 类风湿性关节炎中西医结合治疗的思路与方法[J]. 中国骨伤, 2004, 17(8): 503-504.
 Shen HB, Bai YJ, Hu YQ. Thoughts and methods for treatment on rheumatoid arthritis with integration of TCM and modern medicine [J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2004, 17 (8): 503-504. Chinese with abstract in English.
 [15] Sato K. Th17 cells and rheumatoid arthritis-from the standpoint of osteoclast differentiation[J]. Allergol Int, 2008, 57(2): 109-114.
 (收稿日期: 2011-06-15 本文编辑: 连智华)