

去甲斑蝥素治疗增殖性狼疮性肾炎临床疗效观察*

陈东军, 谭红印, 石 伟, 王黎辉, 贾英辉, 蒋莹辉, 王 刚

石家庄肾病医院肾内科(石家庄 050061)

摘 要 目的:探讨去甲斑蝥素治疗增殖性狼疮性肾炎的疗效和远期预后。方法:选取狼疮性肾炎患者 100 例,随机分成对照组和观察组各 50 例。对照组予以传统标准免疫抑制剂治疗,观察组在标准免疫抑制剂治疗的基础上联合去甲斑蝥素治疗。治疗 3 个月后分别对两组患者的各项检测指标水平以及临床疗效进行对比,并对两组患者进行为期 12 个月的随访,对比两组患者的远期预后差异。结果:①两组患者治疗后各项尿液检测指标水平以及血液检测指标水平均较治疗前明显改善($P < 0.05$),治疗后观察组各项指标的改善情况显著优于对照组($P < 0.05$);②观察组治疗总有效率 96.00%,显著高于对照组治疗总有效率 80.00%($P < 0.05$);③观察组不良反应发生率 4.00%,显著低于对照组不良反应发生率 22.00%($P < 0.05$);④随访期间,对照组复发率 20.00%,显著高于观察组 6.00%($P < 0.05$);⑤随访 12 个月后,两组患者均未出现随访终点事件,观察组不良反应发生率 40.00%,显著低于对照组 70.00%($P < 0.05$)。结论:采用去甲斑蝥素较单纯采用标准免疫抑制剂治疗增殖性狼疮性肾炎,具有更显著的临床疗效以及良好的远期预后。

关键词 增殖性狼疮性肾炎;去甲斑蝥素;免疫抑制剂;远期疗效;预后

中图分类号:R593.24 文献标识码:A DOI:10.3969/j.issn.1000-7377.2019.12.034

系统性红斑狼疮是一种临床上常见的自身免疫性疾病,其损害累及全身多系统多器官。其中狼疮性肾炎是系统性红斑狼疮患者最常见的临床表现,其发生率高达 60%~80%,是导致系统性红斑狼疮患者死亡的主要原因^[1]。如不对狼疮性肾炎患者进行有效的治疗,则会导致患者肾脏进一步损害甚至发生慢性肾衰竭,严重威胁患者的生命安全^[2]。临床上对狼疮性肾炎传统采用免疫抑制剂治疗,但是许多研究均指出采用免疫抑制剂治疗会增加患者不良反应的发生,影响患者的远期预后。因此,选择安全有效的治疗狼疮性肾炎的方案一直是广大医务工作者的工作重点^[3-4],本研究探讨去甲斑蝥素治疗增殖性狼疮性肾炎的疗效和远期预后,试图寻找安全有效治疗方案。

资料与方法

1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月我院收治的狼疮性肾炎患者 100 例,随机分成对照组和观察组,每组 50 例。纳入标准:①年龄 18~60 岁,平均(35.24±10.30)岁;②所有患者均为初发狼疮或停止免疫抑制剂治疗半年以上而复发的狼疮患者;③所有患者均符合系统性红斑狼疮分类诊断标准(ACR 修订)^[5];④所有患者的狼疮性肾炎病理类型为Ⅲ型、Ⅳ型、Ⅴ型或Ⅴ+Ⅲ/Ⅳ型;⑤尿蛋白超过 2.0g/d。排除标准:①同时合并严重感染(入组时感染已基本控制除外)患者;②同时出现狼疮肺、狼疮精神神经疾病

等可能危及患者生命的狼疮危象者;③临床表现为急进型肾小球肾炎,或病理诊断为新月体型肾小球肾炎患者,或肾组织 CI(慢性指数)评分大于 6 分患者^[6];④不宜应用“强的松+环磷酰胺(CTX)”作为基本免疫抑制剂治疗方案,或需要加用其它免疫抑制剂者;⑤对去甲斑蝥素过敏者或有用药禁忌证者;⑥同时合并严重胃肠道症状或其它原因而不能接受口服药物治疗者;⑦患有严重精神类疾病不能配合治疗者。所有患者对治疗内容理解,均签署知情同意书。本研究获得我院伦理委员会批准。两组患者的年龄、性别、病程等一般资料比较均无统计学意义,具有可比性($t/\chi^2 = -0.429, -1.455, 0.040, 0.259; P = 0.669, 0.149, 0.841, 0.968$)。见表 1。

2 治疗方法 两组患者均予以“强的松+环磷酰胺(Cyclophosphamide,CTX)”标准免疫抑制剂治疗。口服强的松,剂量为 1.0mg/(kg·d),4 周为 1 个疗程,共服用 3 个疗程。同时口服环磷酰胺片(国药准字 H20110213)治疗,剂量为 3mg/(kg·d),连续服用 2 周后进行 1~2 周的休息,然后继续服用。4 周为 1 疗程,共服用 3 疗程。

观察组患者在免疫抑制剂治疗的基础上口服去甲斑蝥素(国药准字 H20090923,15mg/片)治疗,15mg/次,每日服用 3 次,4 周为 1 个疗程,持续服用 3 个疗程。治疗前后对两组患者的尿液和血液指标进行检测并比较。以治疗 3 个月后为随访起点,对两组患者进行为期 12 个月的随访。

* 石家庄市科学技术研究与发展指导计划项目(171461273)

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	年龄(岁)	病程(年)	性别(例)		病理类型(例)			
				男	女	Ⅲ型	Ⅳ型	V+Ⅲ型	V+Ⅳ型
对照组	50	35.12±11.45	1.67±0.45	24	26	15	14	15	6
观察组	50	36.03±9.67	1.81±0.51	25	25	14	16	15	5
t/χ ² 值	—	—0.429	—1.455	0.040		0.259			
P值	—	0.669	0.149	0.841		0.968			

3 观察指标

3.1 尿液指标:治疗前、后采用全自动生化分析仪(美国阿斯诺康医药有限公司)分别对两组患者的尿液进行检测,包括红细胞计数、β₂ 尿微球蛋白、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、尿氮素以及 24h 尿蛋白定量。尿 NGAL 的测定采用散射比浊法,试剂盒来自杭州大朗生物科技有限公司生产,操作严格按照试剂盒的说明书步骤进行。

3.2 血液指标:治疗前、后采用全自动生化分析仪(美国阿斯诺康医药有限公司)分别对两组患者的血液进行检测,包括血肌酐、血尿素、内生肌酐清除率、血浆白蛋白、血清甘油三酯、血清胆固醇、补体 C₃ 以及补体 C₄。

3.3 SLE 疾病活动指数(Systemic lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI)评分^[7]:参照 Gladman 等制定诊断标准对治疗后患者的疾病活动情况进行评价,分为以下几个等级:基本无活动,0~4 分;轻度活动,5~9 分;中度活动,10~14 分;重度活动,≥15 分。

3.4 临床疗效:干预治疗 12 周后,分别对两组患者的临床疗效进行以下几个等级的评价:①完全缓解:尿蛋白检测阴性次数≥3 次,24h 尿蛋白定量≤0.2g,血浆白蛋白水平正常,且临床症状完全消失。②显著缓解:24h 尿蛋白定量<1g,次数≥3 次,各项血清指标基本正常,血白蛋白水平显著降低,临床症状大部分消失。③部分缓解:24h 尿蛋白定量<3.5g,次数≥3 次,血浆白蛋白未见改善,但临床症状在一定程度得到改善。④无效:各项检测指标均未出现好转且出现加重。总有效率=[(完全缓解+显著缓解+部分缓解)/(完全缓解+显著缓解+部分缓解+无效)]×100%。

3.5 复发率:狼疮性肾炎复发包括肾外复发以及肾脏复发。肾外复发:SLEDAI 升高>4 分,包括出现血管炎、神经系统、血液系统症状、狼疮性肺炎、狼疮性心肌炎、浆膜炎、皮疹以及关节痛等临床症状;或者实验室检测指标异常等情况。肾脏复发:部分缓解者 24h 尿蛋白定量上升≥2.0mg,完全缓解患者 24h 蛋白尿定量≤1.0mg。

4 随访终点 随访终点为患者死亡,或患者出现复合肾脏终点,包括血肌酐超过基础值的 2 倍、肾小球滤过率下降>50%或肾小球滤过率<15ml/(min·1.73m²)或进行肾脏替代治疗时间>3 个月。未达终点者末次随访时间至 2018 年 3 月 1 日。

5 统计学方法 采用 SPSS18.0 统计学软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以[例(%)]表示,采用卡方检验,P<0.05 为有统计学意义。

结 果

1 两组患者治疗前后各项实验室检测指标水平比较 治疗前两组各项实验室检测指标比较均未见统计学差异(t=1.022、0.922、-0.011、-0.309、-0.155、-0.528、-0.050、0.090、0.071、-0.573、0.244,均 P>0.05);治疗 12 周后两组患者的各项检测指标均较治疗前显著改善,差异有统计学意义(t=44.790、24.482、2.846、19.070、20.366、40.018、3.471、17.011、14.680、3.285、-2.257、-7.610、2.002、-6.421、-7.068、30.645、28.010、-4.357、-13.305、2.338、3.436、-10.718、-11.429,均 P<0.05);且观察组治疗后的各项检测指标改善情况均显著优于对照组患者,差异存在统计学意义(t=15.018、9.337、2.019、5.073、16.571、4.564、-2.556、-6.283、2.130、2.050、2.129、-5.057、-3.249,均 P<0.05),见表 2、3。

2 两组患者治疗后临床疗效比较 治疗 12 周后,观察组临床治疗总有效率显著高于对照组临床总有效率,差异有统计学意义(χ²=6.061, P=0.012)。见表 4。

3 两组患者治疗前后的 SLEDAI 评分比较 治疗前两组患者的 SLEDAI 评分比较均无统计学意义(t=-0.893, P=0.374),治疗 12 周后,观察组 SLEDAI 评分显著低于对照组(t=8.990, P<0.01)。见表 5。

4 两组患者的不良反应发生情况 治疗期间对照组出现白细胞降低、皮疹、月经紊乱以及肝脏损伤的例数分别为 2、3、2、4 例,不良反应发生率为 22.0%(11/50);观察组治疗期间仅仅出现 1 例月经紊乱患者

以及 1 例皮疹患者,不良反应发生率为 4.0%(2/50), 两组比较差异有统计学意义($\chi^2=7.162, P=0.007$)。

表 2 两组患者治疗前后的各项尿液指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时 间	尿红细胞计数($10^3/\text{m}^3$)	β_2 尿微球蛋白(mg/L)	尿 NGAL(ng/ml)	24h 尿蛋白定量(g/d)
对照组	50	治疗前	25.42 $\pm$ 4.22	11 $\pm$ 0.54*	79.94 $\pm$ 80.23*	6.43 $\pm$ 1.51*
		治疗后	9.31 $\pm$ 1.83	2 $\pm$ 0.43 Δ	46.67 $\pm$ 19.88 Δ	1.93 $\pm$ 0.71 Δ
观察组	50	治疗前	24.43 $\pm$ 4.61	13 $\pm$ 0.43*	80.12 $\pm$ 81.91*	6.44 $\pm$ 1.82*
		治疗后	5.32 $\pm$ 1.13	3 $\pm$ 0.31 Δ	38.88 $\pm$ 18.68 Δ	0.72 $\pm$ 1.53 Δ

注:治疗前两组患者各项尿液指标比较,* $P>0.05$;同组治疗前后各项尿液指标比较, $\Delta P<0.05$;两组患者治疗后各项尿液指标比较, $\Delta P<0.05$

表 3 两组患者治疗前后的各项血液指标比较($\bar{x} \pm s$)

指 标	对照组(n=50)		观察组(n=50)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血肌酐(g/L)	151.56 $\pm$ 12.42*	118.65 $\pm$ 9.85 Δ	152.33 $\pm$ 12.51*	90.56 $\pm$ 6.83 Δ
血尿素(mmol/L)	11.38 $\pm$ 1.27*	5.56 $\pm$ 1.65 Δ	11.42 $\pm$ 1.31*	4.22 $\pm$ 1.26 Δ
内生肌酐清除率(ml/min)	57.23 $\pm$ 18.21*	65.89 $\pm$ 20.12 Δ	59.17 $\pm$ 18.56*	76.45 $\pm$ 21.02 Δ
血浆白蛋白(g/d)	22.53 $\pm$ 8.24*	33.66 $\pm$ 6.25 Δ	22.61 $\pm$ 7.79*	41.64 $\pm$ 6.45 Δ
血清甘油三酯($\mu\text{mol/L}$)	2.45 $\pm$ 1.82*	1.88 $\pm$ 0.86 Δ	2.41 $\pm$ 2.56*	1.52 $\pm$ 0.83 Δ
血清胆固醇(mmol/L)	5.13 $\pm$ 2.78*	4.19 $\pm$ 1.67 Δ	5.09 $\pm$ 2.88*	3.51 $\pm$ 1.52 Δ
补体 C ₃ (g/L)	0.49 $\pm$ 0.21*	0.83 $\pm$ 0.31 Δ	0.51 $\pm$ 0.13*	1.22 $\pm$ 0.45 Δ
补体 C ₄ (g/L)	0.52 $\pm$ 0.20*	0.84 $\pm$ 0.25 Δ	0.51 $\pm$ 0.21*	0.99 $\pm$ 0.21 Δ

注:治疗前两组患者各项血液指标比较,* $P>0.05$;同组治疗前后各项血液指标比较, $\Delta P<0.05$;两组患者治疗后各项血液指标比较, $\Delta P<0.05$

表 4 治疗后两组患者的临床疗效[例(%)]

组 别	n	完全缓解	显著缓解	部分缓解	无效	总有效
对照组	50	10(20.00)	16(32.00)	14(28.00)	10(20.00)	40(80.00)
观察组	50	22(44.00)	18(36.00)	8(16.00)	2(4.00)	48(96.00)
χ^2 值	—	—	—	—	—	6.061
P 值	—	—	—	—	—	0.012

表 5 两组患者治疗前后的 SLEDAI 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组 别	n	治疗前 SLEDAI 评分	治疗后 SLEDAI 评分
对照组	50	15.6 $\pm$ 3.6	9.8 $\pm$ 1.6
观察组	50	16.2 $\pm$ 3.1	5.7 $\pm$ 2.8
t 值	—	-0.893	8.990
P 值	—	0.374	<0.01

5 两组患者的随访情况 随访期间,两组患者均未出现随访终点。随访期间,对照组复发率为 20.00%(10/50),观察组复发率 6.00%(3/50)($\chi^2=4.332, P=0.037$);随访期间对照组中共有 12、15、8 例患者出现感染、白细胞减少以及骨髓抑制不良反应,而观察组患者中共有 8、6、6 例患者分别出现感染、皮疹以及白细胞降低,不良反应发生率为 40.00%(20/

50),显著低于对照组不良反应发生率 70.00%(35/50),差异有统计学意义($\chi^2=9.091, P=0.003$)。随访 12 月后,对照组缓解率为 5.6%,观察组缓解率 14.8%,两组比较差异有统计学意义。

讨 论

系统性红斑狼疮是临床上常见的自身免疫性疾病,发病机制复杂,至今还没有明确的理论能够解释其发病机制。但是大多临床工作者认为,系统性红斑狼疮的发生发展与免疫异常以及环境因素有关^[8]。系统性红斑狼疮的作用会诱导患者体内的免疫反应发生异常,使其体内的 B 淋巴细胞高度活化并增加增殖,促进增加自身的免疫抗体和复合物的产生,进而导致多系统多器官出现炎症反应^[9]。肾脏是系统性红斑狼疮最

常见的受累器官,常继发狼疮性肾炎。若不能对狼疮性肾炎进行及时的控制治疗,狼疮性肾炎会迅速的进一步发展甚至导致患者发生肾衰竭而死亡^[10-11]。

临床上对于狼疮性肾炎的治疗传统以激素辅免疫抑制剂药物为主,其中,环磷酰胺辅强的松治疗就是临床上常见的治疗方案,环磷酰胺能够针对性地对特异性抗体产生有效的抑制作用,从而对体内的非特异性炎症产生有效的缓解作用^[12-13]。强的松是临床主要用于治疗系统性红斑狼疮且能取得确切疗效的激素类药物,但是许多临床工作者均指出,虽然环磷酰胺辅强的松治疗狼疮性肾炎具有一定的临床效果,但是长期使用也会导致患者出现多种不良反应,例如骨髓抑制、消化道出血以及股骨头坏死等等不良反应。不仅会影响患者的治疗效果甚至给患者带来更多的身心痛苦^[14]。

近年来,发现具有抗肿瘤作用的去甲斑蝥素在系统性红斑狼疮的治疗以及缓解肾病发展的治疗中具有显著的临床疗效,从而受到了许多临床工作者的广泛关注^[15]。去甲斑蝥素是一种斑蝥素衍生物,其主要成分为斑蝥素,与传统的斑蝥素比较,其具有细胞毒作用低的特点,不会对患者的心肾系统造成实质性的损害,且在肾病治疗的领域具有非常大的潜力,其能够对白蛋白介导的肾小管上皮细胞纤维粘连蛋白的表达进行抑制,从而缓解肾病间质纤维化的程度^[16-17]。狼疮性肾炎的终末期肾病的主要病理表现为肾小管间质纤维化,并且纤维化的程度越重肾病的发展越快且预后越差^[18]。相关动物实验研究发现,去甲斑蝥素具有较强的细胞毒作用、升白细胞以及抗组织纤维化的特点,能够降低肾病大鼠的尿蛋白排泄量以及减少大鼠体内肾小球内免疫复合物的沉积,从而起到改善肾小管间质损伤的作用,并且动物实验中未发现去甲斑蝥素在治疗大鼠期间出现骨髓抑制以及肝肾毒性等不良反应的现象^[19-20]。去甲斑蝥素的抗肾小管间质纤维化的作用机制为对体内的 NF- κ B(P65) 亚基的表达予以抑制, NF- κ B 活化可诱导多种趋化因子以及细胞因子的产生从而导致大量的单核巨噬细胞浸润,进而导致组织发生炎症纤维化^[21]。此外,近年来许多研究指出,去甲斑蝥素在治疗风湿性免疫系统疾病中也具有显著的临床效果,其具有较强的免疫调节以及抗炎作用,在系统性红斑狼疮、皮炎以及多发性肌炎的治疗中均有较好的临床效果^[22]。

本次研究中,发现在治疗 3 个月后,采用去甲斑蝥素联合标准免疫治疗的观察组患者的各项实验室检测指标水平改善情况,以及各种不良反应的发生情况均显著优于仅仅采用标准免疫抑制剂治疗的对照组患

者,且观察组患者治疗 3 个月后的总临床治疗有效率显著高于对照组患者。并且在治疗后对两组患者进行为期 12 个月的随访中,对照组患者的不良反应发生率以及疾病复发率均明显高于观察组患者,差异均存在统计学意义。

综上所述,采用去甲斑蝥素联合标准免疫抑制剂治疗增殖性狼疮性肾炎,具有更显著的临床疗效以及良好的远期预后。但是由于条件有限,本次研究中的样本量较小及随访时间较短,因此,对于去甲斑蝥素治疗增殖性狼疮性肾炎的远期预后及影响因素还需要增大样本量以及延长随访时间进行进一步的探讨。

参考文献

- [1] 李 翠,谢轲楠,周敏林,等. 狼疮性肾炎患者肾移植的远期预后[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2016, 25(4): 324-329.
- [2] Han Z, Li B, Wang J, *et al.* Norcantharidin inhibits sk-n-sh neuroblastoma cell growth by induction of autophagy and apoptosis[J]. Technol Cancer Res Treat, 2017, 16(1):33-44.
- [3] 王 俊,杨新斌. 沙利度胺治疗系统性红斑狼疮临床疗效分析[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(22):3378-3380.
- [4] Li XP, Jing W, Sun JJ, *et al.* A potential small-molecule synthetic antilymphangiogenic agent norcantharidin inhibits tumor growth and lymphangiogenesis of human colonic adenocarcinomas through blocking VEGF-A, -C, -D/VEGFR-2, -3 "multi-points priming" mechanisms in vitro, and in vivo[J]. BMC Cancer, 2015, 15(1):527.
- [5] 董玉梅. 系统性红斑狼疮的诊断标准及治疗研究进展[J]. 临床医药文献杂志: 电子版, 2017, 4(44): 8711-8712.
- [6] 李 钰,金献冠,胡明磊,等. 急性生理和慢性健康评分 II、急性肾小管坏死个体病情严重性指数评分在急性肾损伤中的应用价值[J]. 中国基层医药, 2015, 22(5):685-688.
- [7] 王 蒙,韩迪迪,王力宁,等. 系统性红斑狼疮两种评分系统对狼疮肾炎活动临床评价的比较[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(6):391.
- [8] Ma J, Teng H, Wang J, *et al.* A highly stable norcantharidin loaded lipid microspheres: preparation, biodistribution and targeting evaluation[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2014, 473(1-2):475-484.
- [9] 袁子馨,包小慧. 霉酚酸酯与环磷酰胺治疗狼疮性肾炎的疗效及安全性比较[J]. 中国药业, 2015, 24(9):109-110.
- [10] 王晓明,秦凌浩,王 岩. 去甲斑蝥素新型给药系统研究进展[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(7):45-47.
- [11] 王晓寒. 血浆置换治疗 30 例重症系统性红斑狼疮的临床疗效[J]. 临床研究, 2017, 25(5):80-81.

- [12] 范潇婷,于睿鹏,董瑞娟,等. 斑蝥素及去甲斑蝥素对小鼠毒性靶器官的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(15):118-123.
- [13] 黄兰兰. 环孢素联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的远期疗效及安全性研究[J]. 河北医学, 2017, 23(7): 1202-1206.
- [14] Cao M, Yin P, Shen Y. Folic acid targeting charge-reversal conjugate of norcantharidin for cancer chemotherapy [J]. *Nanomedicine Nanotechnology Biology & Medicine*, 2016, 12(2):470-470.
- [15] 许 诚. 不同剂量糖皮质激素治疗系统性红斑狼疮的临床疗效及对骨骼的影响[J]. 医学综述, 2017, 23(6): 1238-1241.
- [16] 陈东军, 谭红印, 石 伟, 等. 去甲斑蝥素联合传统方案治疗狼疮性肾炎 50 例临床评价[J]. 中国药业, 2018, 7(7): 35-38.
- [17] Jing R, Gang L, Wen Z, *et al.* Norcantharidin combined with ABT-737 for hepatocellular carcinoma: Therapeutic effects and molecular mechanisms[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2016, 22(15):3962.
- [18] 初玉平, 沈 琳, 白 羽. 去甲斑蝥素联合中药治疗老年晚期肝癌的疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(9):765-767.
- [19] Yuan X, Chen Y, Li X, *et al.* Norcantharidin inhibits lymphangiogenesis by downregulating the expression of VEGF-C and VEGF-D in human dermal lymphatic endothelial cells in vitro. [J]. *Pharmacology*, 2015, 95(1-2): 1-9.
- [20] 尤燕华, 刘玉平, 李 瑛, 等. 去甲斑蝥素通过抑制蛋白磷酸酶 2Ac 抗肾间质纤维化[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(4):293-298.
- [21] 薛金晶. 去甲斑蝥素的作用机制与临床应用前景[J]. 实用医学杂志, 2007, 23(1):138-139.
- [22] 叶 琨, 郑娅莉, 彭小梅. 去甲斑蝥素的药理作用机制及其在肾脏病领域中的应用前景研究进展[J]. 中国临床新医学, 2015, 8(9):880-883.

(收稿:2019-05-08)

(上接第 1696 页)

参考文献

- [1] 高 山, 马 珑, 郭艳幸. 消肿利节方治疗膝关节急性创伤性滑膜炎(瘀水互结证)的临床观察[J]. 中医药导报, 2017, 23(6):90-92.
- [2] 金绍明. 地奥司明联合尼美舒利治疗膝关节创伤性滑膜炎的临床疗效观察[J]. 药物评价研究, 2017, 40(1):115-118.
- [3] 许兴辉. 滑膜炎汤治疗湿热阻络证膝关节滑膜炎的临床研究[J]. 中国医药导报, 2017, 14(19):106-109.
- [4] 王 波, 邵先舫. 中药封包配合臭氧、玻璃酸钠治疗早期创伤性踝关节炎的临床观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(8):913-916.
- [5] 李立强, 于 健, 杨家祥, 等. 中老年膝关节慢性滑膜炎患者关节镜下清理术后应用芪苈祛湿健脾方的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(29):4088-4090.
- [6] 吴纯西, 杜建龙, 沈旭平, 等. 超声与臭氧在创伤性膝关节滑膜炎诊疗中的临床观察[J]. 中华全科医学, 2015, 13(8):1244-1246.
- [7] 高 玲, 徐 艳, 张保荣, 等. 雷公藤多苷对活动性膝骨关节炎临床疗效及血清基质金属蛋白酶-3、-9、-13 的影响[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2017(4):327-332.
- [8] 刘 敏, 王培蓉, 马方伟, 等. 雷公藤多苷治疗类风湿性关节炎的临床观察及对血清 VEGF、VEGFR2 表达水平的影响研究[J]. 陕西中医, 2016, 37(1):72-74.
- [9] 王晶晶, 蒋 媛, 储 奕, 等. 雷公藤多苷抑制二肽基酶 I 活性及其调节机制的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(4):537-541.
- [10] 周 冷, 周必英, 唐文台. 雷公藤多甙对溃疡性结肠炎大鼠凝血功能的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2016, 41(7):751-755.
- [11] 赵广民, 阴彦斌, 刘秀梅, 等. 术后反应性疼痛与引流液炎症因子相关性[J]. 脊柱外科杂志, 2016, 14(2):106-110.
- [12] 陈 苟, 梁朝洋, 张 杰, 等. 雷公藤多甙片与甲氨喋呤联合治疗类风湿关节炎的临床疗效及对炎症因子的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(4):122-125.
- [13] 马 军, 万宁军, 李立新, 等. 脂肪因子 Chemerin 与膝骨性关节炎的相关性研究[J]. 宁夏医学杂志, 2015, 37(1):39-42.
- [14] 唐 进, 吉 明, 徐立新. 探讨 AQP1、AQP3 及 IL-1 β 在膝关节炎滑膜中的表达及意义[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(12):1749-1750, 1752.
- [15] Kar S, Smith DW, Gardiner BS, *et al.* Modeling IL-1 induced degradation of articular cartilage[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2016, 594(2):37-53.
- [16] 黄媛霞, 李爱国, 陶金刚, 等. 半月板损伤并发膝关节滑膜炎患者局部滑膜组织及滑液中基质金属蛋白酶 3、9、13 的表达观察[J]. 山东医药, 2017, 57(19):96-98.
- [17] 许伟明, 张郭杰. 热敏灸辅助治疗膝关节滑膜炎的临床疗效及作用机制研究[J]. 中国针灸, 2018, 38(11):28-33.

(收稿:2019-07-07)