

[临 床]

帕夫林胶囊联合甲氨蝶呤对类风湿性关节炎患者的临床疗效

于 乐， 张徐明， 刘 玲， 刘 炬
(九江市第一人民医院，江西 九江 332000)

摘要：**目的** 研究帕夫林胶囊联合甲氨蝶呤对类风湿性关节炎患者的临床疗效。**方法** 96 例患者随机分为对照组和观察组，每组 48 例，对照组给予甲氨蝶呤，观察组在对照组基础上加用帕夫林胶囊，疗程 3 个月。检测临床疗效、DAS28 评分、VAS 评分、关节疼痛个数及指数、关节肿胀个数及指数、生化指标（CCP、RF、ESR、CRP）、左/右手腕关节滑膜厚度、腕/手关节滑膜内血流信号、炎症因子（IL-17、IL-23、IL-10、TNF-α）、JAK/STAT 信号通路相关蛋白（JAK、p-JAK、STAT3、p-STAT3）变化。**结果** 观察组总有效率高于对照组（ $P<0.05$ ）。治疗后，观察组 DAS28 评分、VAS 评分、关节疼痛个数及指数、关节肿胀个数及指数、生化指标、左/右手腕关节滑膜厚度、炎症因子低于对照组（ $P<0.05$ ），腕/手关节滑膜内血流信号、JAK/STAT 信号通路相关蛋白更高（ $P<0.05$ ）。**结论** 帕夫林胶囊联合甲氨蝶呤可通过激活 JAK/STAT 信号通路来有效降低类风湿性关节炎患者炎症因子水平，改善滑膜厚度。

关键词：帕夫林胶囊；甲氨蝶呤；类风湿性关节炎
中图分类号：R287 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-1528(2020)09-2329-05
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2020.09.015

Clinical effects of Pafulin Capsules combined with methotrexate on patients with rheumatoid arthritis

YU Le, ZHANG Xu-ming, LIU Ling, LIU Ju
(Jiujiang No. 1 People's Hospital, Jiujiang 332000, China)

ABSTRACT: **AIM** To study the clinical effects of Pafulin Capsules combined with methotrexate on patients with rheumatoid arthritis. **METHODS** Ninety-six patients were randomly assigned into control group (48 cases) for 3-month administration of methotrexate, and observation group (48 cases) for 3-month administration of both Pafulin Capsules and methotrexate. The changes in clinical efficacy, DAS28 score, VAS score, joint pain number and index, joint swelling number and index, biochemical indices (CCP, RF, ESR, CRP), synovial membrane thickness of left/right wrist joint, blood flow signal in wrist/hand joint synovium, inflammatory factors (IL-17, IL-23, IL-10, TNF-α) and JAK/STAT signaling pathway-related proteins (JAK, p-JAK, STAT3, p-STAT3) were detected. **RESULTS** The observation group demonstrated higher total effective rate than the control group ($P<0.05$). After the treatment, the observation group displayed lower DAS28 score, VAS score, joint pain number and index, joint swelling number and index, biochemical indices, synovial membrane thickness of left/right wrist joint and inflammatory factors than the control group ($P<0.05$), along with higher blood flow signal in wrist/hand joint synovium and JAK/STAT signaling pathway-related proteins ($P<0.05$). **CONCLUSION** For the patients with rheumatoid arthritis, Pafulin Capsules combined with methotrexate can effectively decrease inflammatory factor levels and improve synovial thickness by activating JAK/STAT signaling pathway.
KEY WORDS: Pafulin Capsules; methotrexate; rheumatoid arthritis

收稿日期: 2019-12-30
基金项目: 江西省卫生计生委中医药科研课题项目 (2018A265)
作者简介: 于 乐 (1987—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为风湿免疫。E-mail: gyftr33ww@163.com

类风湿性关节炎作为易引发心肺等其他脏器并发症的慢性进行性自身免疫疾病，发病率在全球逐年增高^[1-3]，其临床表现主要为关节肿痛、对称性多关节炎，到了后期往往发展为不同程度的残疾和内脏血管炎症^[4-6]。目前，对类风湿性关节炎尚无特效治疗方法，主要以一二三线药物联合来延缓病情发展^[7-8]。帕夫林胶囊对多种动物病理模型均具有抗炎、抗氧化、止痛、免疫调节作用，已成为现代医学研究的新前景和应用方向^[9-10]，但迄今关于类风湿性关节炎的报道主要集中在辅助性 T 细胞、滑膜细胞凋亡等方面^[10-13]，缺少该制剂的相关研究。因此，本研究探讨帕夫林胶囊联合甲氨蝶呤对类风湿性关节炎患者的临床疗效及对炎症因子的影响，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2018 年 3 月至 2018 年 12 月收治于九江市第一人民医院的 98 例类风湿性关节炎患者，随机分为对照组和观察组，每组 48 例，2 组一般资料见表 1，可知差异无统计学意义 ($P>0.05$)，具有可比性。研究经医院伦理委员会批准。

表 1 2 组一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=48$)
Tab.1 Comparison of general data between the two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=48$)

组别	年龄/岁	[性别(男/女)]/例	病程/年
对照组	49.27±12.96	18/30	5.44±2.05
观察组	49.85±13.05	16/32	5.38±2.12
t/χ^2	0.253	0.182	0.273
P	0.812	0.610	0.792

1.2 纳入标准 ①符合 2010 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟 (ACR/EULAR) 类风湿关节炎分类标准^[14]；②处于类风湿性关节炎活动期，即 28 个关节疾病活动度评分 (DAS28) 大于 3.2 分；③年龄≥18 岁，具有完全行为能力；④患者自愿参与研究，签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①对本研究所用药物过敏；②合并关节软骨破坏^[15]；③合并肿瘤、感染、炎症性疾病；④合并精神疾病、抑郁症；⑤处于怀孕期的妇女；⑥不愿意了解研究内容，或不签署知情同意书。

1.4 给药 对照组口服甲氨蝶呤片 (朗生医药控股有限公司，国药准字 H22022674，2.5 mg/粒)，观察组在对照组基础上口服帕夫林胶囊 (上海信谊药业有限公司，国药准字 H20055058，0.3 g/粒)。2 组均治疗 3 个月，用药剂量^[16]见表 2。

表 2 2 组用药剂量
Tab.2 Medication dosages in the two groups

时间/月	对照组	观察组
1	5 mg 甲氨蝶呤	5 mg 甲氨蝶呤+0.9 g 帕夫林胶囊
2	7.5 mg 甲氨蝶呤	7.5 mg 甲氨蝶呤+1.2 g 帕夫林胶囊
3	10 mg 甲氨蝶呤	10 mg 甲氨蝶呤+2.1 g 帕夫林胶囊

1.5 指标检测

1.5.1 关节疼痛、肿胀程度

1.5.1.1 DAS28 评分 包括 28 个关节肿胀数、28 个关节压痛数、红细胞沉降率 (ESR)、患者健康状况评分，总分为 9.4 分，分值越高，疾病越严重，计算公式为 DAS28 评分 = $0.56\times$ 压痛关节数^{1/2}+ $0.28\times$ 肿胀关节数^{1/2}+ $0.70\times\ln$ (ESR) + $0.014\times$ 患者健康状况评分。

1.5.1.2 视觉模拟评分 (VAS) 将疼痛程度用数字 0~10 表示，0 代表无痛，10 代表最痛，患者根据自身疼痛情况在其中选择 1 个。

1.5.1.3 关节疼痛/肿胀指数 计算公式分别为关节疼痛指数=关节疼痛个数/28×100%、关节肿胀指数=关节肿胀个数/28×100%。

1.5.2 生化指标 治疗 1 d、3 个月后抽取 2 组患者空腹静脉血各 5 mL，离心分离血清，检测环化瓜氨酸多肽 (CCP)、类风湿因子 (RF)、ESR、C 反应蛋白 (CRP) 表达。

1.5.3 炎症因子 治疗 3 个月后抽取 2 组患者空腹静脉血各 5 mL，ELISA 法检测白细胞介素-17 (IL-17)、白细胞介素-23 (IL-23)、白细胞介素-10 (IL-10)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 水平，相应试剂盒均购自美国 R&D Systems 公司，批号分别为 D1700、D2300B、D1000B、DTA00D。

1.5.4 左/右手腕关节滑膜厚度、腕/手关节滑膜内血流信号 治疗 1 d、3 个月后，采用彩色多普勒超声仪进行检测。嘱咐患者平静呼吸，采集滑膜动脉血流，取样框宽度 2~3 mm，取样线与血管夹角小于 30°，根据血流频谱测定阻力指数，同法检测对侧腕关节，所有数值均测量 3 次，取平均值。观察关节腔滑膜情况，并观察腕关节滑膜内血流情况。

1.5.5 JAK/STAT 信号通路相关蛋白 Western Blot 法检测 JAK、p-JAK、STAT3、p-STAT3 表达，酶标仪购自美国 Thermo Fisher 公司，垂直板蛋白电泳装置购自美国 Bio-Rad 公司。抗 JAK 抗体购自美国 Proteintech 公司，批号 66466-1-Ig；抗 p-JAK (Tyr1022) 抗体购自厦门研科生物技术有限公司，

批号 YKOM152968; 抗 STAT3 抗体购自美国 Solarbio 公司, 批号 K004046P; 抗 p-STAT3 (PY705) 抗体购自厦门研科生物技术有限公司, 批号 DXT-557814。

1.6 疗效评价 参考文献 [17] 报道。①显效, 患者可正常进行工作与生活, 关节疼痛、肿胀、压痛等临床症状本消失, CRP 等实验室指标改善程度 $\geq 80\%$; ②有效, 患者能进行部分日常活动, 但对于其他活动及工作仍存在部分受限, 关节疼痛、肿胀、压痛等临床症状部分消失或明显改善, CRP 等实验室指标改善程度 $50\% \sim 80\%$; ③无效, 患者日常生活仍难以自理, 临床症状仍未缓解甚至有加重趋势, CRP 等实验室指标改善程度 $<50\%$ 。总有

效率= [(显效例数+有效例数) /总例数] $\times 100\%$ 。

1.7 统计学分析 通过 SPSS 22.0 软件进行处理, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验; 疗效组间比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 关节疼痛、肿胀程度 治疗 3 个月后, 观察组 DAS28 评分、VAS 评分、关节疼痛个数及指数、关节肿胀个数及指数低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.2 临床疗效 观察组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 2 组关节疼痛、肿胀程度比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)
Tab. 3 Comparison of degrees of joint pain and swelling between the two groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	时间	DAS28 评分/分	关节疼痛个数/个	关节肿胀个数/个	VAS 评分/分	关节疼痛指数/%	关节肿胀指数/%
对照组	1 d	6.34 $\pm$ 0.13	11.98 $\pm$ 8.23	13.34 $\pm$ 2.79	6.76 $\pm$ 0.88	27.69 $\pm$ 3.99	27.83 $\pm$ 4.05
	3 个月	3.68 $\pm$ 0.24	8.06 $\pm$ 2.39	6.44 $\pm$ 2.07	4.56 $\pm$ 0.68	18.80 $\pm$ 2.87	14.55 $\pm$ 2.63
观察组	1 d	6.37 $\pm$ 0.15	11.86 $\pm$ 8.95	13.77 $\pm$ 2.63	6.74 $\pm$ 0.83	27.87 $\pm$ 3.92	27.94 $\pm$ 4.03
	3 个月	2.79 $\pm$ 0.26	4.16 $\pm$ 1.35	3.16 $\pm$ 1.93	3.42 $\pm$ 0.52	8.33 $\pm$ 2.35	9.66 $\pm$ 2.57
t	—	$t_1 = 0.073$	$t_1 = 0.058$	$t_1 = 0.066$	$t_1 = 0.076$	$t_1 = 0.049$	$t_1 = 0.046$
		$t_2 = 3.845$	$t_2 = 3.845$	$t_2 = 3.565$	$t_2 = 3.917$	$t_2 = 3.966$	$t_2 = 3.382$
P	—	$P_1 = 0.945$	$P_1 = 0.957$	$P_1 = 0.952$	$P_1 = 0.942$	$P_1 = 0.962$	$P_1 = 0.967$
		$P_2 < 0.001$	$P_2 < 0.001$	$P_2 = 0.003$	$P_2 < 0.001$	$P_2 < 0.001$	$P_2 = 0.015$

注:下标 1 为 2 组治疗 1 d 后的统计量,下标 2 为 2 组治疗 3 个月后的统计量。

表 4 2 组临床疗效比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)
Tab. 4 Comparison of clinical efficacy between the two groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/[例(%)]
对照组	25	10	13	35(72.92)
观察组	31	10	7	41(85.42)
Z/χ^2	1.275		3.745	
P	0.220		0.041	

2.3 生化指标 治疗 3 个月后, 观察组 CCP、RF、ESR、CRP 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.4 左/右手腕关节滑膜厚度 治疗 3 个月后, 观察组左/右手腕关节滑膜厚度低于对照组 ($P < 0.05$), 腕/手关节滑膜内血流信号更高 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 5 2 组生化指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)
Tab. 5 Comparison of biochemical indices between the two groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	时间	CCP/(U·mL ⁻¹)	RF/(U·mL ⁻¹)	ESR/(mm·h ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
对照组	1 d	125.74 $\pm$ 21.53	216.98 $\pm$ 44.23	56.02 $\pm$ 10.79	34.28 $\pm$ 8.33
	3 个月	82.28 $\pm$ 14.64	178.06 $\pm$ 20.39	32.29 $\pm$ 6.87	13.23 $\pm$ 4.44
观察组	1 d	124.67 $\pm$ 20.55	215.36 $\pm$ 45.25	56.07 $\pm$ 10.73	34.67 $\pm$ 8.86
	3 个月	47.39 $\pm$ 10.66	121.19 $\pm$ 20.35	21.52 $\pm$ 5.93	7.66 $\pm$ 4.26
t	—	$t_1 = 0.066$	$t_1 = 0.058$	$t_1 = 0.064$	$t_1 = 0.133$
		$t_2 = 3.124$	$t_2 = 3.185$	$t_2 = 3.165$	$t_2 = 3.342$
P	—	$P_1 = 0.942$	$P_1 = 0.958$	$P_1 = 0.943$	$P_1 = 0.978$
		$P_2 = 0.008$	$P_2 = 0.004$	$P_2 = 0.003$	$P_2 < 0.001$

注:下标 1 为 2 组治疗 1 d 后的统计量,下标 2 为 2 组治疗 3 个月后的统计量。

2.5 炎症因子水平 观察组 IL-17、IL-23、IL-10、TNF- α 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 7。

表 6 2 组左/右手腕关节滑膜厚度、腕/手关节滑膜内血流信号比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=48$)

Tab. 6 Comparison of synovial membrane thicknesses of left/right wrist joint and blood flow signals in wrist/hand joint synovium between the two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=48$)

组别	时间	左手腕关节滑膜	右手腕关节滑膜	腕关节滑膜内血流	手关节滑膜内血流
		厚度/cm	厚度/cm	信号/例	信号/例
对照组	1 d	0.25±0.08	0.27±0.05	41	11
	3 个月	0.19±0.04	0.18±0.03	30	4
观察组	1 d	0.25±0.09	0.27±0.07	40	10
	3 个月	0.10±0.05	0.10±0.04	38	7
t	—	$t_1=0.635$	$t_1=0.466$	$\chi^2_1=0.745$	$\chi^2_1=0.733$
		$t_2=3.989$	$t_2=3.868$	$\chi^2_2=4.338$	$\chi^2_2=3.196$
P	—	$P_1=0.457$	$P_1=0.593$	$P_1=0.943$	$P_1=0.978$
		$P_2<0.001$	$P_2<0.001$	$P_2=0.003$	$P_2<0.001$

注:下标 1 为 2 组治疗 1 d 后的统计量,下标 2 为 2 组治疗 3 个月后的统计量。

表 7 2 组炎症因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=48$)

Tab. 7 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=48$)

组别	IL-17/(pg·mL ⁻¹)	IL-23/(pg·mL ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)	TNF-α/(ng·mL ⁻¹)
对照组	314.54±33.83	453.29±47.88	75.66±9.28	24.24±4.85
观察组	238.07±31.75	360.65±43.58	36.17±6.35	13.34±4.75
t	3.676	3.465	3.158	3.996
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.6 JAK/STAT 信号通路相关蛋白表达 对照组 JAK、p-JAK、STAT3、p-STAT3 蛋白表达高于观察组 ($P<0.05$), 见表 8。

表 8 2 组 JAK/STAT 信号通路相关蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=48$)

Tab. 8 Comparison of JAK/STAT signaling pathway-related protein expressions between the two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=48$)

组别	JAK	p-JAK	STAT3	p-STAT3
对照组	1.21±0.18	0.52±0.13	1.14±0.23	0.74±0.12
观察组	1.49±0.19	0.83±0.15	1.33±0.15	0.32±0.09
t	3.722	3.545	3.676	9.518
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

类风湿性关节炎发作时, 以其炎症与血管翳共同导致软骨与骨质破坏, 兼具高复发率、高致残率^[18]。Otsuka 等^[19]报道, 特发性多中心 Castleman 病 (iMCD) 类风湿性关节炎与胶原蛋白疾病有关, 患者淋巴结病、氟-2-脱氧-D-葡萄糖摄取量增加, 血清白细胞介素 17、CXCL10 水平升高。Huang 等^[20]发现, 龙族通鼻方中 8 种草药及其所含的 67 个化合物参与了类风湿性关节炎相关的 24 条途径的调控, 5 种草药所含的 25 个化合物参与了 hsa05323 (类风湿性关节炎) 的调控, 有 3 种途径 (TRP 通道的炎性介质调节途径、PPAR 信号传导途径、mTOR 信号传导途径) 可能对相关治疗有一

定影响。Pandey 等^[21]发明了一种新型的 NanoGold 核心多功能树状聚合物, 用于类风湿关节炎的搏动性化学、光热、光动力疗法, 选择甲氨蝶呤作为改善病情抗风湿药物 (DMARD) 及靶向配体, 通过关节炎组织上调的叶酸受体来使制剂在关节炎组织中选择性定位, 确认甲氨蝶呤对关节炎组织上过表达 β-叶酸受体的有效结合效率, 并装入具有 NIR 活性的 IR780 以在用 NIR 激光 (波长 808 nm) 照射时提供光热益处。Suh 等^[22]研究利妥昔单抗相关产品 (US-RTX、EU-RTX) 时发现, 在类风湿性关节炎 (CT-P10) 第 2 个治疗过程后, DAS28-C 反应蛋白从基线到结束的平均变化在 CT-P10 和联合利妥昔单抗组中相当, 各组健康评估问卷残疾指数和短期 36 项健康调查中的所有医疗结果 (包括身体和精神健康) 均得到了类似的改善, 在 CT-P10、US-RTX、EU-RTX 组患者中检测到了抗体, CT-P10 和利妥昔单抗显示出相似的药代动力学、药效动力学、安全性情况, 并与 EU-RTX、US-RTX 相似。

本研究发现, 治疗 3 个月与对照组比较, 观察组 DAS28 评分、VAS 评分、关节疼痛个数、关节疼痛指数、关节肿胀个数、关节肿胀指数、CCP、RF、ESR、CRP 降低, 临床总有效率升高, 左、右手腕关节滑膜厚度缩小, 腕、手关节滑膜内血流信号增加, IL-17、IL-23、IL-10、TNF-α 水平下

调, JAK、p-JAK、STAT3、p-STAT3 表达上调 ($P<0.01$)。由此可知, 观察组较对照组可更有效降低类风湿性关节炎相关炎症因子水平, 可能与有效激活 JAK/STAT 信号通路有关。

综上所述, 帕夫林胶囊联合甲氨蝶呤可激活 JAK/STAT 信号通路, 从而有效降低类风湿性关节炎患者炎症因子水平, 改善滑膜厚度, 但它对相关并发症指标的影响尚不明确, 还需作进一步研究。

参考文献:

[1] Alomari A A, Shigematsu H, Tanaka M, *et al.* Development of a retro-odontoid pseudotumor in the absence of atlantoaxial instability or rheumatoid arthritis post-laminoplasty: case report [J]. *Br J Neurosurg*, 2019, 134 (12): 1-5.

[2] Calabresi E, Petrelli F, Bonifacio A F, *et al.* One year in review 2018: pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36(2): 175-184.

[3] Stephenson W, Donlin L T, Butler A, *et al.* Single-cell RNA-seq of rheumatoid arthritis synovial tissue using low-cost microfluidic instrumentation[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 791.

[4] Safari F, Farajnia S, Arya M, *et al.* CRISPR and personalized Treg therapy: new insights into the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2018, 40 (3): 201-211.

[5] Krüger K, Burmester G R, Wassenberg S, *et al.* Effectiveness and safety of golimumab in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis under real-life clinical conditions: non-interventional GO-NICE study in Germany [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(6): e021082.

[6] Gulati M, Farah Z, Mouyis M. Clinical features of rheumatoid arthritis[J]. *Medicine*, 2018, 46(4): 211-215.

[7] Wang Q S, Wang T Y. Research progress of role of glucocorticoids in rheumatoid arthritis[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2018, 34(12): 1647-1651.

[8] England B R, Thiele G M, Anderson D R, *et al.* Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications[J]. *Brit Med J*, 2018, 361 (71): k1036.

[9] 谢明星, 祁凤娥, 马秋华, 等. 窄谱中波紫外线联合白芍总苷胶囊和尿素乳膏治疗寻常型银屑病临床观察[J]. 中国药房, 2018, 29(8): 1106-1108.

[10] 史晴晴, 黄 宁, 郭洋洋. 白芍总苷对脑缺血大鼠学习记忆能力及海马 CA1 区神经元的保护作用[J]. 中国现代中药, 2018, 20(4): 415-420; 431.

[11] 汪陶荣, 张 晔, 曹 威, 等. 白藜芦醇通过下调 MnSOD 诱导类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(4): 489-494.

[12] Vallerand I A, Lewinson R T, Frolkis A D, *et al.* Depression as a risk factor for the development of rheumatoid arthritis: a popuation-based cohort study[J]. *RMD Open*, 2018, 4(2): e000670.

[13] 李杨磊, 白善旺, 张佳佳, 等. 滤泡辅助性 T 细胞相关分子与类风湿性关节炎相关性研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(3): 281-286.

[14] 苏艳仙. 来氟米特联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的疗效观察[J]. 吉林医学, 2015, 36(8): 1514-1515.

[15] Fu H T, Hu D, Zhang L C, *et al.* Role of extracellular vesicles in rheumatoid arthritis[J]. *Mol Immunol*, 2018, 93 (37): 125-132.

[16] Guo Q, Wang Y X, Xu D, *et al.* Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies [J]. *Bone Res*, 2018, 6 (11): 15.

[17] 任艳红, 董 伟, 柳 华, 等. 艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28 (32): 4530-4533.

[18] Moda M, Tokuda H, Takemura T, *et al.* Cystic bronchiolectasis and airspace enlargement mimicking honeycombing in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *Mod Rheumatol Case Rep*, 2019, 3(2): 97-102.

[19] Otsuka M, Koga T, Sumiyoshi R M, *et al.* Rheumatoid arthritis-like active synovitis with T-cell activation in a case of idiopathic multicentric Castleman disease: a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(18): e15237.

[20] Huang A, Fang G, Pang Y Z, *et al.* A network pharmacology approach to explore mechanism of action of longzuan tongbi formula on rheumatoid arthritis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019 (122): 5191362.

[21] Pandey P K, Maheshwari R, Raval N, *et al.* Nanogold-core multifunctional dendrimer for pulsatile chemo-, photothermal- and photodynamic- therapy of rheumatoid arthritis[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2019, 544 (214): 61-77.

[22] Suh C H, Yoo D H, Kasay A B, *et al.* Long-term efficacy and safety of biosimilar CT-P10 versus innovator rituximab in rheumatoid arthritis: 48-week results from a randomized phase III trial[J]. *BioDrugs*, 2019, 33(1): 79-91.