

桂枝芍药知母汤加减治疗类风湿性关节炎的疗效及其对程序性死亡分子配体-1 表达的影响

朱 波 杨 艳 苏仁意 许细平 孙乾朕

(湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院中医科,襄阳,441000)

摘要 目的:探讨桂枝芍药知母汤加减治疗类风湿性关节炎的疗效及其对程序性死亡分子配体-1(PD-L1)表达的影响。方法:选取2016年5月至2018年1月湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院收治的符合纳入条件的类风湿性关节炎患者116例,按照数字随机表法将患者分为对照组和观察组,每组58例。对照组来氟米特初始50 mg,3 d后改维持量20 mg口服;泼尼松片10 mg,1次/d,口服;双氯芬酸钠缓释片20 mg,1次/d,口服。观察组双氯芬酸钠缓释片20 mg,1次/d,口服,加用桂枝芍药知母汤加减治疗,均连续治疗8周。比较2组治疗前、治疗末在关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、疼痛视觉模拟评分(VAS评分)、红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)指标变化情况,比较治疗前、治疗4周、治疗8周后PD-L1水平,对治疗期间不良反应进行归纳,治疗结束后进行疗效观察。结果:2组患者治疗前关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、VAS评分、ESR、CRP、RF比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),完成治疗方案后,2组患者以上指标较治疗前均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组患者以上指标显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组患者治疗前PD-L1比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗4周、8周后较治疗前2组PD-L1均显著下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组在胃肠道症状、色素沉着、皮下出血、皮疹发生率上均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者临床控制率、治疗有效率为43.1%、87.93%,显著高于对照组的31.03%、75.86%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:桂枝芍药知母汤加减能提高类风湿性关节炎疗效,减少不良反应,可能和该药物能抑制炎症反应,抑制PD-L1表达有关。

关键词 桂枝芍药知母汤;常规西医治疗;类风湿性关节炎;临床症状积分;炎症反应递质;程序性死亡分子配体-1;临床疗效;药物不良反应

Effects of Modified Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction on Rheumatoid Arthritis and its Effect on PD-L1 Protein Expression

Zhu Bo, Yang Yan, Su Renyi, Xu Xiping, Sun Qianzhen

(Department of Chinese Medicine, Xiangyang First People's Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Xiangyang 441000, China)

Abstract Objective: To explore the effects of Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction on rheumatoid arthritis and its influence on the expression of PD-L1 protein. **Methods:** A total of 116 patients with rheumatoid arthritis who were admitted to Xiangyang First People's Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine from May 2016 to January 2018 were divided into a control group (58 cases) and an observation group (58 cases) according to the order of treatment. In the control group, leflunomide was given orally at a dose of 50 mg at the beginning and 20 mg at the end of 3 days, prednisone tablets at a dose of 10 mg once a day, and diclofenac sodium sustained-release tablets at a dose of 20 mg once a day. The observation group was given diclofenac sodium sustained-release tablets 20 mg, once a day oral, plus Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction modified treatment, continuously treated for 8 weeks. The changes of joint tenderness, joint swelling, morning stiffness, VAS score, ESR, CRP and RF were compared between the 2 groups before and after treatment, and the programmed death receptor (PD-L1) protein was compared before treatment, 4 weeks after treatment and 8 weeks after treatment. The levels of adverse reactions were summarized during the treatment period and the curative effect was observed after the treatment. **Results:** There was no significant difference in the number of tenderness, swelling, morning stiffness, VAS score, ESR, CRP and RF between the 2 groups before treatment ($P > 0.05$). After the treatment, the above indexes of the 2 groups were significantly decreased than those before treatment ($P < 0.05$). At the end of treatment, the above indexes of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in PD-L1 between the 2 groups before treatment ($P > 0.05$). After 4 and 8 weeks of treatment, the level of PD-L1 in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of gastrointestinal symptoms, pigmentation, subcutane-

ous hemorrhage and rash in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The clinical control rate and total effective rate of the observation group were 43.1% and 87.93%, which were significantly higher than those of the control group (31.03% and 75.86%, $P < 0.05$). **Conclusion:** Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction can improve the efficacy of rheumatoid arthritis and reduce adverse reactions, which may be related to the drug can inhibit inflammation and the expression of PD-L1 protein.

Key Words Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction; Conventional western medicine treatment; Rheumatoid arthritis; Clinical symptom score; Inflammatory factors; PD-L1 protein expression; Clinical efficacy; Adverse drug reactions

中图分类号: R289.5; R593.2 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.07.022

类风湿性关节炎 (Rheumatoid Arthritis, RA) 是一种自身免疫性疾病,特征是慢性对称性多关节炎,以双侧手、腕、踝和足关节受累,伴有发热、贫血、皮下结节等关节外表现。RA 男女比例为 1:3,发病率为 22~60/10 万,发病高峰期为 30~50 岁^[1]。目前 RA 治疗关键是防止关节破坏,保护关节功能,最大程度提高患者生命质量。中医将此病归属为“尪痹”范畴,认为正气不足是根本原因,邪气入侵是重要条件,病机特点是本虚标实,其发病关键是正气不足,感风、寒、湿、热等邪气所致,因类风湿性关节炎病久气血周流不畅,内生痰瘀,痰瘀互结,和外邪相合,阻闭经络则深入骨髓,病根难除^[2]。西医治疗 RA 以控制症状,改善病情进展为主,但不良反应明显,而中医强调辨证论治,调整机体功能。古籍称“诸肢节疼痛,身体羸弱,脚肿如脱,温温欲吐,桂枝芍药知母汤主之”。方中桂枝、附子温经散寒止痛;麻黄、生姜祛风散寒、通阳宣痹;白术、防风祛风除湿;知母、芍药养阴清热、缓解止痛。全方能祛风散寒、除湿通络清热。现代药理学认为该方能抑制破骨细胞激活和分化,减少滑膜细胞增殖,诱导滑膜细胞凋亡,从而缓解 RA 病情进展。本研究发现采用桂枝芍药知母汤加减治疗 RA 在提高生命质量,改善临床症状体征,抑制炎性反应,提高疗效上有独特优势。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 5 月至 2018 年 1 月湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院收治的符合纳入条件的类风湿性关节炎患者 116 例,按照数字随机表法将患者分为对照组和观察组,每组 58 例。2 组患者性别、年龄、病程、晨僵持续时间、红细胞沉

降率 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP)、中医证型等一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。本研究经医院伦理委员会审核批准实施,批件号:2016 年第 9 号。

1.2 诊断标准 西医诊断符合美国风湿病学会制定的诊断标准。即有以下 7 项标准:1)晨僵至少 1 h,持续 6 周以上;2)3 个及以上关节肿胀,持续 6 周以上;3)腕关节、掌指关节等小关节肿胀,持续 6 周以上;4)对称性肿胀,持续 6 周以上;5)皮下结节;6)手 X 线片改变为关节间隙狭窄或骨质疏松;7)类风湿因子阳性,滴度大于 1:32。符合西医 RA 诊断标准后,由临床经验丰富的中医师按照《中医临床诊疗术语国家标准(证候部分)》中的辨证标准对患者进行中医辨证:风寒湿阻:关节肿胀疼痛,痛有定处,晨僵屈伸不利,遇寒则痛剧,局部畏寒怕冷。舌苔薄白,脉浮紧或沉紧。风湿热郁:关节红肿疼痛如燎,晨僵,活动受限。兼有恶风发热,有汗不解,心烦口渴,便干尿赤。舌红,苔黄或燥,脉滑数。痰瘀互结:关节漫肿日久,僵硬变形,屈伸受限,疼痛固定,痛如锥刺,昼轻夜重,口干不欲饮。舌质紫暗,苔白腻或黄腻,脉细涩或细滑。肾虚寒凝:关节疼痛肿胀,晨僵,活动不利,畏寒怕冷,神倦懒动,腰背酸痛,俯仰不利,天气寒冷加重。舌淡胖,苔白滑,脉沉细^[3-4]。

1.3 纳入标准 1)符合西医 RA 诊断标准及中医风寒湿阻证、风湿热郁证、痰瘀互结证、肾虚寒凝证者;2)无药物过敏史者;3)年龄 20~70 岁;4)患者了解参加此次研究利弊,具备条件配合研究方案中各项配合工作条件,并愿意配合各项研究工作,签署知情同意书^[5]。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	男 (例)	女 (例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	晨僵持续时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	ESR ($\bar{x} \pm s$, mm/h)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	中医证型(例)			
								风寒湿阻	风湿热郁	痰瘀互结	肾虚寒凝
对照组($n=58$)	13	45	60.24 ± 4.66	1.56 ± 0.35	56.86 ± 14.56	3.12 ± 1.34	26.34 ± 6.85	21	10	12	15
观察组($n=58$)	14	44	60.22 ± 4.68	1.54 ± 0.33	56.91 ± 14.53	3.15 ± 1.32	26.41 ± 6.87	23	11	11	13

1.4 排除标准 1)合并其他风湿病者如系统性红斑狼疮等;2)哺乳期或妊娠期妇女;3)严重肝肾功能损害者;4)完全 RA 患者,关节严重畸形,丧失活动能力者。

1.5 脱落与剔除标准 1)无法按照既定治疗方案治疗者;2)无法获得完整随访者。

1.6 治疗方法 对照组常规西药治疗,药物组成有来氟米特(苏州长征-欣凯制药有限公司,国药准字 H20053117),初始 50 mg,3 d 后改维持量 20 mg 口服;泼尼松片(天津天药药业股份有限公司,国药准字 H12020689)10 mg,1 次/d 口服;双氯芬酸钠缓释片(四川华新制药有限公司,国药准字 H19991402)20 mg,1 次/d,口服。观察组双氯芬酸钠缓释片(四川华新制药有限公司,国药准字 H19991402)20 mg,1 次/d,口服,加用桂枝芍药知母汤加减治疗。主方药物有桂枝 20 g、知母 50 g、生姜、白术、芍药、防风各 15 g;麻黄、甘草、炮附子各 10 g。另外随证加减,上肢肿胀明显加羌活、桑枝各 20 g;下肢肿胀加独活、牛膝各 30 g;疼痛明显加金银花、连翘各 10 g;发热加生石膏、黄柏各 10 g;神疲乏力加黄芪、茯苓各 10 g;风寒湿阻证加薏苡仁、独活各 10 g;风湿热郁证加泽泻、防己各 10 g;痰瘀互结证加当归、川芎各 10 g;肾虚寒凝证加桑寄生、杜仲各 10 g。以上药物水煎煮,取汁 400 mL,分早晚 2 次服完。2 周为 1 个疗程,共治疗 8 周,8 周无效则更换其他方法,退出试验。

1.7 观察指标 比较 2 组患者治疗前、治疗末在关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、疼痛视觉模拟评分(VAS)、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)变化并比较。比较治疗前、治疗 4 周、治疗 8 周在 PD-L1 水平;收集治疗过程中 2 组患者药物不良反应情况并比较,完成治疗后,对 2 组患者的临床疗效进行评定并比较^[6-7]。

关节压痛数等评价关节压痛数、关节肿胀数以压痛和肿胀数目为准,由一名经验丰富的副主任以上进行统计。晨僵时间以晨起手指不能自主活动至能自主活动时间为准,由副主任以上统计。VAS 评分采用由一把标有 0~10 刻度的尺子,让患者将自己对疼痛感觉表示在尺子上,分数越高则疼痛越明显^[8]。ESR、CRP、RF 则根据患者实验室检查数值为准。CRP 采用比浊沉淀法,ESR 采用魏氏法,RF 采用酶联免疫吸附试验法。检测方法参照《全国临床检验操作规程(第四版)》进行,操作流程严格按照说明书进行。

PD-L1 指标检测:患者治疗前、治疗 4 周、治疗 8 周后观察在 PD-L1 水平情况,采用新鲜血液 5 mL,离心 5 min,去除上层清液 300 μ L,加入抗体 PD-L1 抗体,混溶振荡,避光 30 min,振荡红细胞溶解,加入 PBS,然后上机检测,根据数据进行统计分析。

药物不良反应监测收集:治疗过程中指导患者观察药物不良反应,如胃肠道症状、色素沉着、皮下出血、皮疹等,一旦出现药物不良反应应及时报告,经医生评估后觉得是否继续治疗或者采取处理措施,每周监测 1 次患者肝肾功能。

1.8 疗效判定标准 参照中国中医药管理局制定的《中医病症诊断疗效标准》《中药新药临床研究指南》等制定的临床疗效评定标准:临床控制为临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;显效为临床症状体征明显改善,证候积分减少 70%~95%;有效为临床症状、体征有所改善,证候积分减少 30%~70%;无效为未达到上述标准^[9]。临床治疗有效率=痊愈率+显效率+有效率。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理,计数资料用率表示,行 χ^2 检验。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,本研究所有数据均符合正态分布,用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、VAS 评分、ESR、CRP、RF 比较 治疗前 2 组患者关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、VAS 评分、ESR、CRP、RF 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),完成治疗方案后,2 组患者以上指标较治疗前均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗末观察组患者以上指标显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 2 组患者 PD-L1 水平比较 2 组患者治疗前 PD-L1 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 4 周、8 周后较治疗前 2 组 PD-L1 均显著下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 2 组患者药物不良反应比较 观察组在胃肠道症状、色素沉着、皮下出血、皮疹发生率上均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 2 组患者临床疗效比较 完成治疗后观察组患者临床控制率、治疗有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表2 2组患者关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、VAS评分、ESR、CRP、RF比较($\bar{x} \pm s$)

组别	关节压痛(个)	关节肿胀(个)	晨僵时间(h)	VAS评分(分)	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	RF(μ /mL)
对照组(n=58)							
治疗前	6.23 ± 1.34	5.89 ± 1.13	1.56 ± 0.35	5.64 ± 1.36	56.86 ± 14.56	26.34 ± 6.85	154.54 ± 34.64
治疗后	3.56 ± 1.01*	3.62 ± 0.98*	0.87 ± 0.27*	4.11 ± 0.96*	30.12 ± 9.56*	16.46 ± 4.78*	94.66 ± 24.24*
观察组(n=58)							
治疗前	6.25 ± 1.35	5.91 ± 1.15	1.54 ± 0.33	5.65 ± 1.35	56.91 ± 14.53	26.41 ± 6.87	154.61 ± 34.62
治疗后	2.89 ± 0.96* [△]	3.11 ± 0.68* [△]	0.61 ± 0.22* [△]	3.12 ± 0.58* [△]	24.11 ± 6.79* [△]	10.57 ± 3.67* [△]	74.67 ± 18.46* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

表3 2组患者PD-L1水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗4周后	治疗8周后
对照组(n=58)	18.47 ± 4.24	11.68 ± 3.21*	8.45 ± 2.46*
观察组(n=58)	18.51 ± 4.26	9.99 ± 2.78* [△]	6.14 ± 1.78* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

表4 2组患者药物不良反应比较[例(%)]

组别	胃肠道症状	色素沉着	皮下出血	皮疹	其他	不良反应
对照组(n=58)	15(25.86)	9(15.52)	7(12.07)	5(8.62)	4(6.90)	40(68.97)
观察组(n=58)	10(17.24)*	5(8.62)*	4(6.90)*	2(3.45)*	2(3.45)	23(39.66)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表5 2组患者临床疗效比较

组别	临床控制[例(%)]	显效(例)	有效(例)	无效(例)	治疗有效率(%)
对照组(n=58)	18(31.03)	16	10	14	75.86
观察组(n=58)	25(43.10)*	15	11	7	87.93*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3 讨论

RA 主要侵犯外周关节,能引起局部滑膜增生,炎性细胞浸润、侵犯软骨和骨组织,导致关节结构破坏、畸形和功能丧失,其中5~10年致残率为60%,30年致残率为90%。古籍称“诸痹,由营卫先虚,腠理不密,凝涩,成为痹”。“痹者,以湿热为源,风寒为兼,三气合而为痹”。故在治疗上要调节营卫、祛除外邪、益气养血、补养肝肾、健脾化痰和活血通络^[10]。

西医在治疗上以抑制炎症反应,同时应用非甾体抗炎药抗炎止痛,减轻症状。来氟米特能抑制甲基转移酶活性,能抑制白细胞介素表达,抑制CRP、ESR活性,但其不良反应多,胃肠道反应、皮疹、肝损害、色素沉着等发生率较高。而泼尼松片长期应用会造成骨质疏松等情况,故限制其应用^[11-12]。

桂枝芍药知母汤具有祛风散寒除湿、温阳行痹、柔筋定痛功效,其对关节游走性疼痛,形体消瘦、关节肿大,病程长,反复发作疗效较好。在本方中,桂枝具有温阳通脉。利血脉、化痰滞、调营卫而止

痛;芍药能养血柔肝,养阴而缓痹痛,和桂枝同用能调气血、走关节、利血脉、散瘀缓急止痛;知母清热除烦、滋阴润燥、利关节,能辅助温阳散寒功效。麻黄宣通利关节,促使寒湿从毛窍而出,为引经发散药^[13];附子温阳散寒,胜湿止痛,和麻黄、桂枝相配,善疗肢节风寒湿;生姜散寒祛风,和防风配伍能散寒祛湿;白术祛风湿,健脾益气,促使正气祛邪外出,甘草调和诸药。诸药合用,能温经通阳、祛风散寒胜湿、兼益气、养阴清热、表里兼顾,且温散不伤阴,养阴而不碍阳^[14]。故该方综合RA的内外因,通过调和营卫、扶正驱邪逐一消除病患,且在治疗中既病防变,充分体现中医整体观念。现代药理学称,该方能促使异常的炎症指标如CRP、ESR分泌功能恢复正常,能抑制异常增殖的T淋巴细胞,能抑制滑膜炎性细胞浸润,巨噬样A型细胞增殖和纤维组织增生,能改善滑膜炎,抑制滑膜血管内皮因子表达,能抑制明胶酶表达,降低RA严重程度,抑制软骨破坏^[15-16]。

RA是一种自身抗体,最早也是最广泛的应用RF的血清学指标,报道称,RA体内存在大量的病

理性血管新生,桂枝芍药知母汤能减少 VEGF 水平,能促使新生血管形成,阻断 RA 慢性增生性滑膜炎和血管翳形成。桂枝能抑制补体活性,白芍抗炎和免疫调节作用,促使胸腺细胞分裂素反应和白细胞介素,故 RF 得到控制^[17]。RA 发病时 CD4⁺ 细胞活性增殖,分泌多种细胞因子,继而巨噬细胞、B 细胞等被启动,启动 B 细胞可产生类风湿因子,内皮细胞产生黏附因子,诱导炎性细胞浸润关节,巨噬细胞迁移进入滑膜增生,诱导滑膜产生大量的细胞因子、炎性反应递质,促使软骨和骨破坏^[18-20]。

PD-L1 是一种免疫反应负性调控途径参与的自身免疫性物质,和配体产生直接作用从而传导下游信号,抑制细胞增殖和细胞因子生成,达到下调免疫反应,实现免疫耐受作用。PD-L1 和 RF 发生特异性反应,降低 PD-L1 受体,导致细胞负性调控信号而过度活化、增殖,引起自身组织免疫病理损伤^[19]。

综上所述,应用桂枝芍药知母汤后在关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、VAS 评分、ESR、CRP、RF 上显著下降,同时在 PD-L1 上也得到很好抑制,同时在不良反应上明显减少,这和中医药不良反应相对低,对全身关节影响小相关,加上临床控制率得到大幅度提高,这说明中医药辅助治疗 RA 可作为该疾病的重要方案之一。

参考文献

[1] 陈震霖,张硕. 加减桂枝芍药知母汤合益肾除湿丸治疗类风湿性关节炎的疗效观察[J]. 中成药,2017,39(7):1539-1541.
 [2] 李同朝. 桂枝芍药知母汤治疗寒热错杂型类风湿性关节炎临床疗效观察[J]. 内蒙古中医药,2017,36(7):12-13.
 [3] 邢明祥. 加减桂枝芍药知母汤联合益肾除湿丸治疗类风湿性关节炎的效果分析[J]. 湖北民族学院学报:医学版,2018,35(2):68-69.
 [4] 张晨耀. 加减桂枝芍药知母汤治疗类风湿关节炎临床探讨[J]. 中外医疗,2016,35(36):169-171.
 [5] 谢洁辉. 桂枝芍药知母汤加减治疗类风湿性关节炎的疗效及

ESR、CCP 变化分析[J]. 深圳中西医结合杂志,2016,26(9):54-55.
 [6] 赵万辉,王泽筠,亓琳,等. 抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体等多种检测对类风湿性关节炎的诊断价值[J]. 检验医学,2017,32(11):975-978.
 [7] 徐丹,高明利,于静,等. 中西医结合治疗类风湿性关节炎的疗效[J]. 世界中医药,2018,13(1):83-87.
 [8] 杨英. 中医针刺联合中药综合治疗类风湿性关节炎的临床效果分析[J]. 中国实用医药,2015,10(23):183-184.
 [9] 李万光. 类风湿性关节炎的中医辨治体会[J]. 中医临床研究,2016,8(10):39-41.
 [10] 于万辉. 中西医结合治疗类风湿性关节炎的 216 例临床研究[J]. 养生保健指南,2017,8(38):87.
 [11] 李明哲. 羌活胜湿汤加减结合中医康复治疗类风湿性关节炎临床观察[J]. 现代养生(下半月版),2017,2(7):187-188.
 [12] 肖勇. 老年类风湿性关节炎继发性骨质疏松症患者中医治疗的临床效果研究[J]. 中国高等医学教育,2016,4(5):136-137.
 [13] 谷俭. 40 例类风湿性关节炎的辩证治疗疗效观察[J]. 中国保健营养,2018,28(16):276.
 [14] 张金钟. 桂枝芍药知母汤配合推拿在风湿性关节炎患者中的应用效果及安全性研究[J]. 中西医结合心血管病(连续型电子期刊),2017,5(25):151-152.
 [15] 周茂平. 桂枝芍药知母汤加减治疗类风湿性关节炎的疗效观察[J]. 双足与保健,2017,26(17):176-177.
 [16] 王延军. 桂枝芍药知母汤加减治疗类风湿关节炎 72 例疗效分析[J]. 大家健康(中旬版),2017,11(9):23-24.
 [17] 何友平. 桂枝芍药知母汤加减对痹证的治疗[J]. 中国保健营养,2017,27(31):259.
 [18] 庞玺振. 桂枝芍药知母汤加味治疗类风湿关节炎 70 例效果评价[J]. 双足与保健,2018,27(10):171-172.
 [19] 刘芳芳. NOD 小鼠中 B 细胞表面 PD-L1 的表达及对自身反应性 T 细胞抑制作用的研究[D]. 西安:第四军医大学,2016.
 [20] Ray A, Das DS, Song Y et al. Targeting PD1-PD1L immune checkpoint in plasmacytoid dendritic cell interactions with T cells, natural killer cells and multiple myeloma cells[J]. Leukemia,2015,29(6):1441-1444.
 (2018-08-24 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 1727 页)

[14] 王琳. 补肾消渴汤联合西药治疗早期糖尿病肾病随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志,2015,29(8):108-110.
 [15] 郑镇雄,郑元裕,林春光,等. 松叶消渴方合真武汤治疗糖尿病肾病临床观察[J]. 中国医药科学,2015,5(15):61-63,73.
 [16] 陈德生,柴子琪. 糖尿病肾病采用消渴方和六味地黄汤治疗的效果分析[J]. 糖尿病新世界,2014,34(12):16.
 [17] 谷君辉. SIRT1 在糖尿病肾病足细胞凋亡中的作用及机制研究[D]. 上海:第二军医大学,2017.
 [18] 童楠,张宁. 中药益肾颗粒通过 PI3k/Akt/mTOR 和 LKB1/

AMK/Sirt1 信号通路对糖尿病肾病大鼠的干预作用研究[J]. 中华中医药杂志,2018,33(5):1853-1857.
 [19] 周姣慧. 中西医结合治疗早期 2 型糖尿病肾病疗效及对血清超氧化物歧化酶、丙二醛水平的影响[J]. 检验医学与临床,2018,15(13):1945-1947,1951.
 [20] 马超. 基于 Sirt1/NF-κB 通路介导的炎症机制和脂代谢紊乱探究早期糖尿病肾病“气阴两虚、络脉瘀阻”病机的物质基础[D]. 杭州:浙江中医药大学,2016.
 (2018-12-29 收稿 责任编辑:杨觉雄)