

龙藤汤加减方治疗类风湿关节炎活动期 超声下关节病理改变及对血清 IL-6、IL-17、 TNF- α 水平的影响

周欢欢 李世超 陈琪 柴立民 周静威
北京中医药大学东直门医院 北京 100700

摘要:目的研究来氟米特联合龙藤汤加减方对类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者的临床疗效,对关节滑膜超声病理改变及血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平的影响。方法选取 2018 年 1 月至 2019 年 6 月北京中医药大学附属东直门医院确诊和收治的 40 例 RA 患者,采取随机数字表法将这些患者分为两组,每组各 20 例,一组为对照组,采用来氟米特单药治疗,另一组为试验组,在来氟米特基础上服用龙藤汤,两组均连续给药 24 周。试验过程中以 28 个关节疾病活动度评分(disease activity score for 28 joints, DAS-28)显效率,关节疾病活动度,关节病理变化,血清 IL-6、IL-17、TNF- α 水平等为评价指标,比较两种疗法对 RA 活动期治疗作用的差异。结果经过 24 周的治疗,试验组患者 DAS-28 显效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。经过 24 周的治疗,两组患者滑膜增厚关节数量均显著减少($P<0.05$),且试验组优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组滑膜增厚厚度较前显著降低,试验组差异有统计学意义($P<0.05$),对照组差异无统计学意义($P>0.05$),且试验组优于对照组($P<0.05$)。经过 24 周的治疗,两组患者的血清炎症因子水平均较前降低($P<0.05$),且试验组优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论与单独采用来氟米特治疗比较,来氟米特联合龙藤汤加减方治疗 RA 效果更为显著,能够有效缓解 RA 的临床症状,显著改善关节滑膜的病理表现,机制可能与抑制 IL-6、IL-17 及 TNF- α 等因子的表达,从而减轻滑膜炎症反应有关。

关键词: 类风湿关节炎;龙藤汤加减方;TNF- α ;IL-6;IL-17;DAS-28;关节超声;炎症因子

中图分类号: R658 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-5509(2021)06-0641-05

DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2021.06.014

Investigation of the Ultrasonic Pathological Changes and Influence on Serum IL-6, IL-17 and TNF- α of Modified Longteng Decoction Combined with Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis ZHOU Huanhuan, LI Shichao, CHEN Qi, et al Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing(100700), China

Abstract: [Objective] To investigate the clinical effect of modified Longteng Decoction combined with Leflunomide on rheumatoid arthritis(RA) of active phase and its influence on ultrasonic pathological changes of joint and serum levels of interleukin-6(IL-6), interleukin-17(IL-17) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). [Methods] Totally 40 patients with RA were divided into trial group and control group with 20 cases in each according to the random number table. Patients in trial group were treated with modified Longteng Decoction combined with Leflunomide, while patients in control group were treated with Leflunomide alone, and the treatment course lasted for 24 weeks. During the experiment, the diseases activity score for 28 joints(DAS-28) markedly effective rate, the ultrasonic pathological changes of joint, serum levels of IL-6, IL-17 and TNF- α were used as evaluation indexes to compare the therapeutic effects of the two groups. [Results] After the treatment for 24 weeks, the DAS-28 markedly effective rate in trial group was higher than control group, the difference was significant($P<0.05$). After the treatment for 24 weeks, the number of joints with thickened synovium was reduced in both groups compared with before treatment($P<0.05$), and the trial group was more effective than control group, the difference was statistically significant($P<0.05$). After the treatment for 24 weeks, the total thickness of thickening synovial was reduced in both groups compared with before treatment, and the difference was statistically significant in trial group($P<0.05$), while not statistically significant in control group($P>0.05$), and the trial group was more effective than control group($P<0.05$). After the treatment for 24 weeks, compared with before treatment, the serum level decreased in both groups($P<0.05$), and trial group was more effective than control group, the difference was statistically significant($P<0.05$). [Conclusion] Compared with leflunomide alone, leflunomide combined with Longteng Decoction has more significant effect in the treatment of RA, which can effectively relieve the clinical symptoms of RA and significantly relieve the pathological manifestations of joint synovium. The mechanism may be related to inhibiting the expression of IL-6, IL-17, TNF- α and other factors, so as to reduce the synovial inflammatory reaction.

Key words: rheumatoid arthritis; modified Longteng Decoction; TNF- α ; IL-6; IL-17; DAS-28; ultrasound; inflammatory factor

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种病因尚未明确、以侵蚀性滑膜炎为主要特征的慢性疾病,该疾病发病率高,且难以根治。RA不仅会导致患者的关节结构损伤,不利于软骨和骨骼的生长,而且

还会严重降低患者的生活质量^[1]。目前临床上常见的治疗方法为药物治疗,主要包括一些生物制剂、非甾体抗炎药以及风湿病药物等,其主要作用是降低机体的炎症水平,缓解炎症症状,避免对关节产生永久性

基金项目:国家自然科学基金项目(81874401、81173228)

Fund projects: National Natural Science Foundation Project(81874401, 81173228)

通讯作者:周静威, E-mail: 13910634708@126.com

损伤,但有效治疗方法有限^[2]。RA属于中医学理论中“痹病”的范畴,中医药治疗对于缓解患者关节炎症、避免关节的永久性损伤具有重要意义^[3-4]。该疾病病机与本团队研究的“伏邪”理论相吻合,因此基于该理论,笔者团队认为通痹透邪法可为RA疾病提供有效的治疗思路^[5]。

本研究将40例RA患者分为两组,并对其进行24周的治疗,分别采用来氟米特联合龙藤汤加减方和来氟米特单独治疗,观察记录治疗前后患者28个关节疾病活动度评分(disease activity score for 28 joints,DAS-28)^[6]显效率、超声病理改变,以及血清炎症因子水平的变化,为后期的临床研究和机制探究提供依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象及分组 选取2018年1月至2019年6月北京中医药大学附属东直门医院确诊和收治的RA患者,严格按照筛选标准进行筛选,开展临床研究。依据样本量计算公式 $n = \frac{2(\mu_\alpha + \mu_\beta)^2}{\delta^2}$ (μ_α 为一类错误概率, μ_β 为二类错误概率, σ^2 为容许误差, δ^2 为总体方差)算得样本量为43,按5%脱落率计算应纳入46例患者,实际纳入48例,脱落4例,死亡2例,剔除后期不符合要求者2例,最终筛选出符合要求的患者共40例。所有纳入患者均已经签署知情同意书。采用随机数字表法将40例患者分为试验组和对照组两组,每组各20例,统计两组患者的基础资料信息,例如年龄、性别、职业、病史等,结果表明两组患者基础资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本试验已通过北京中医药大学东直门医院医学伦理委员会审查(伦理审批号:DZMEC-KY-2017-65)。

1.2 病例选择标准

1.2.1 纳入标准 (1)年龄20~65岁,近期无生育计划;(2)疾病症状和特征满足美国风湿学会以及美国风湿学会联合欧洲抗风湿联盟界定的诊断标准^[7];(3)DAS-28 >2.8 ,处于RA活动期;(4)首诊时疼痛关节数(tender joint count,TJC) ≥ 5 ,肿胀关节数(swollen joint count,SJC) ≥ 3 ;(5)在进行试验的前28d内,未服用过任何激素或者免疫抑制剂;(6)自愿加入本研究,并签署知情同意书。满足上述所有条件者方可纳入。
1.2.2 排除标准 (1)近期内(试验前28d)进行过激素治疗或者免疫治疗;(2)长期使用抗生素;(3)患有其他免疫或者感染性疾病,例如免疫缺陷症、肝炎以

及肺结核等疾病;(4)肿瘤患者或者有肿瘤病史;(5)合并严重系统性疾病及精神类疾病;(6)对本研究用药过敏;(7)正在参加其他临床试验;(8)入组前30d内接受过手术治疗或者即将进行手术治疗。只要达到上述任一条件就应排除。

1.2.3 脱落标准 (1)试验过程中患者未坚持服药24周,中途自行停药;(2)试验过程中患者主动撤回知情同意书,退出试验;(3)试验过程中患者失访。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 给予来氟米特(20mg/片,苏州长征-欣凯制药有限公司生产,国药准字:H20000550)口服,20mg·d⁻¹,连续给药24周。

1.3.2 试验组 在对照组基础上,同时口服龙藤汤中药辅助治疗。龙藤汤加减方药物组成:穿山龙50g,青风藤30g,白芍30g,忍冬藤30g,络石藤30g,青蒿25g。随证加减:兼湿热者,加苍术、生薏苡仁;兼气虚者,加党参、黄芪;兼寒湿者,加附子、桂枝、干姜;兼阴虚者,加知母、生地;兼瘀血者,加川芎、鸡血藤。以上药物均由东直门医院药剂科提供,为中药颗粒剂。服用时用水冲服,1剂/d,早晚饭后分两次服用。所有患者均连续治疗24周。

1.4 观察指标及疗效标准

1.4.1 DAS-28显效率 DAS-28能够准确计算出RA活动分数,根据分数可以对患者的关节活动情况进行评价^[8]。DAS-28显效率为每组显效例数占每组总例数的比例。疗效标准:(1)显效:DAS-28评分降低 ≥ 1.2 ;(2)有效:DAS-28评分降低 ≥ 0.6 ,但 <1.2 ;(3)无效:DAS-28评分降低 <0.6 ,或DAS-28评分仍 >5.1 。计算治疗24周时显效例数百分比,对两组患者的DAS-28显效率进行统计分析。计算公式:DAS-28=0.56 $\times\sqrt{TJC} + 0.28\times\sqrt{SJC} + 0.70\times\ln(\text{血沉}) + 0.014\times\text{近7d内RA活动情况评分}$ 。近7d内RA活动情况评分采用视觉模拟法评分进行评估,医生根据患者的症状在标尺上进行标记,范围0~100mm,“0mm”代表无疼痛,“100mm”代表最剧烈的疼痛,记录在标尺上的实际刻度即为近7d内RA活动情况评分。

1.4.2 超声观察指标 (1)关节:共检查14处关节,分别为双侧腕关节,第2、5跖趾关节,第2、3近端指间关节和第2、3掌指关节。(2)滑膜:采用定量法计算受累关节滑膜增厚数值,评价0、24周时患者的滑膜厚度以及滑膜增厚关节数量。评价方法参照7关节超声评分

法(7-joints ultrasound score,US7)^[8]。

1.4.3 实验室检查指标 分别于治疗前后抽取患者晨起空腹静脉血2mL,4℃下3 000r/min离心15min,取血清等分到1.5mL的EP管中,-80℃保存。采用酶联免疫法(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)检测治疗前后两组患者血清白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、IL-17及肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)水平。IL-6、IL-17及TNF-α ELISA试剂盒均由赛默飞世尔科技公司提供(批号:EH2IL6、BMS2017、BMS223HS)。检测操作严格按照说明书进行,每份样本一式两份进行测定。

1.5 统计学分析 应用SPSS 22.0统计软件进行统计学分析。计数资料以率的形式表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后采用配对样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者DAS-28显效率比较 经过24周的治疗后,试验组和对照组DAS-28显效率分别为80%和20%,组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组患者治疗前后超声病理改变比较 治疗前两组滑膜增厚厚度与滑膜增厚关节数量差异无统计

学意义($P>0.05$)。滑膜增厚的厚度方面:与治疗前比较,两组治疗后滑膜增厚厚度均有所降低,试验组差异具有统计学意义($P<0.05$),对照组差异无统计学意义($P>0.05$),且试验组优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。滑膜增厚关节数量方面:与治疗前比较,两组治疗后滑膜增厚关节数量均减少($P<0.05$),且试验组优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2、3。图1为同一患者治疗前后的关节超声,治疗前超声显示滑膜增厚0.32cm,治疗后超声显示滑膜无增厚。

2.3 两组患者血清IL-6、IL-17及TNF-α水平比较 治疗前两组患者血清炎症因子水平差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,两组患者治疗后IL-6水平显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);组间比较,治疗后试验组的IL-6水平低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前比较,两组患者治疗后IL-17水平显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);组间比较,治疗后试验组的IL-17水平低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前比较,两组患者治疗后TNF-α水平显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);组间比较,治疗后试验组的TNF-α水平低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表1 两组患者DAS-28显效率比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效
试验组	20	16(80)*	2(10)	2(10)
对照组	20	4(20)	10(50)	6(30)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

表2 两组患者治疗前后滑膜增厚厚度比较($\bar{x}\pm s$,cm)

组别	例数	滑膜增厚总厚度	
		治疗前	治疗后
试验组	20	2.03±1.02	0.86±0.65* [△]
对照组	20	1.68±1.05	1.45±0.89

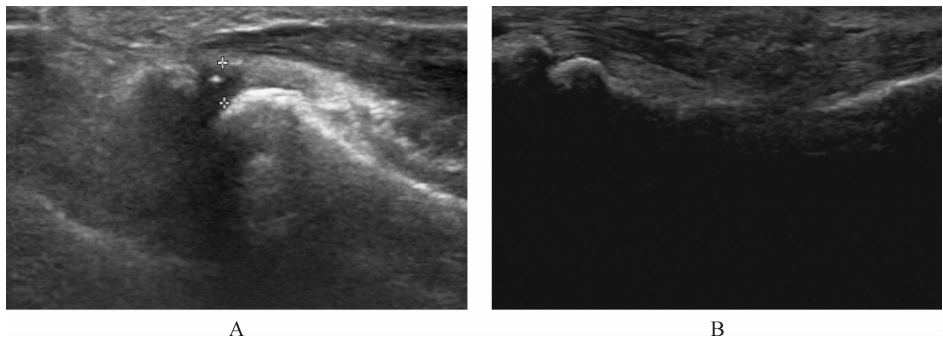
注:与对照组比较,* $P<0.05$;与同组治疗前比较,[△] $P<0.05$

表3 两组患者治疗前后增厚关节数量比较($\bar{x}\pm s$,个)

组别	例数	增厚滑膜关节数量	
		治疗前	治疗后
试验组	20	7.45±4.36	3.35±2.93* [△]
对照组	20	6.45±4.62	5.30±2.60 [△]

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与同组治疗前比较,[△] $P<0.05$

周欢欢,等:龙藤汤加减方治疗类风湿关节炎活动期超声下关节病理改变及对血清IL-6、IL-17、TNF-α水平的影响



A.滑膜增厚0.32cm;B.滑膜无增厚

图1 患者治疗前后关节超声图

表4 两组患者治疗前后血清IL-6、IL-17及TNF-α水平比较($\bar{x}\pm s$,ng·L⁻¹)

组别	IL-6		IL-17		TNF-α	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	23.70±5.75	10.16±5.02 ^{*△}	42.15±6.22	31.52±5.38 ^{*△}	4.73±0.85	2.11±0.54 ^{*△}
对照组	19.73±6.12	15.75±1.63 [△]	48.48±6.38	38.07±5.65 [△]	4.16±1.66	2.78±5.17 [△]

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与同组治疗前比较,[△] $P<0.05$

3 讨论

RA属于中医学“痹证”范畴。《素问·痹论》言:“风寒湿三气杂至,合而为痹也。其风气胜者为行痹,寒气胜者为痛痹,湿气胜者为着痹也。”目前RA的具体发病机制尚不明确,其潜在的感染源及发病前已存在的自身抗体,可归结于中医学的“伏邪之毒”^[5],故而笔者认为“内有伏邪”是RA的主要病因,治疗当以“透邪通痹”为法,引伏里之邪外出,使得邪气外有出路。因此,根据RA的病机,我院风湿免疫科周静威教授在长期临床实践中,自拟龙藤汤作为基本方治疗RA。龙藤汤主要由穿山龙、络石藤、青风藤、忍冬藤、青蒿、白芍等组成。穿山龙味甘、苦、温,功效为祛风除湿、舒筋活络、活血止痛、止咳平喘,且穿山龙的根茎较长,能深扎于地下而横走,所以能入地穿石,其通行作用强于一般的草木之品,故方中重用穿山龙为君,其用量多在30~50g。朱良春教授在临床辨证诊治RA等一类顽痹时擅用活血化瘀类中药,尤善应用穿山龙,几乎每方必用,用量为30~60g^[9]。青风藤性味苦平,可治疗风湿痹痛;络石藤首载于《神农本草经》,味苦微寒,其功效为祛风通络、凉血消肿;忍冬藤甘苦微寒,有通经活络、清热解毒、散结消肿的功效。数藤合用,既有通痹之功,又有解毒之效。青蒿苦辛性寒,气味芬芳,《神农本草经》记载其可治“留热在骨节间”^[10],辛香透散,引药深入病所,从深处透达邪气外出。配以白芍

敛阴和营,佐制各药过动之性。诸药配合,通行透达,搅动凝滞潜藏之伏邪^[5]。

近年来该疾病的发病率逐渐上升,严重威胁到老年人的身心健康,降低患者的生活质量。RA的关节病理损伤主要涉及滑膜细胞增生、软骨损伤以及滑膜炎等方面^[11]。自2010年以来,由美国风湿学会以及美国风湿学会联合欧洲抗风湿联盟所发布的一系列权威指南均肯定了关节超声在RA病理诊疗中的地位^[7,12]。研究表明,关节超声在RA中的诊断率与磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)、计算机断层扫描(computed tomography,CT)相当^[13-14];而且关节超声还可以实时动态地准确获得患者滑膜和血管病变量化数据,操作简单,无创伤,同时价格低廉,与X线摄片检查及传统临床医师查体相比,性价比更高。因此,对RA患者进行超声下的滑膜评估具有重要的临床意义。本研究以关节超声下表现作为RA的疗效评判标准,有助于更全面地评估龙藤汤治疗RA的临床疗效。研究结果提示证实,龙藤汤结合来氟米特治疗不仅可以改善活动期患者临床症状,还能减轻滑膜病理改变,给RA的临床诊疗提供了一定的依据。最新研究表明,很大一部分没有达到临床缓解标准的患者仍然有良好的疾病结局,特别是在关节损伤的影像学检查方面,若有更合适的缓解标准,则可以让更多现有评价指标显示疾病活动度较高的患者也有良好

周欢欢,等:龙藤汤加减方治疗类风湿关节炎活动期超声下关节病理改变及对血清IL-6、IL-17、TNF-α水平的影响

的疾病结局,避免过度治疗^[15]。因此,未来影像学缓解或许会成为RA治疗的目标。

研究证实,炎症细胞因子IL-17、IL-6、TNF- α 以及各趋化因子均为RA发生发展的重要因子^[16]。RA的发病机制主要与辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)/调节性T细胞(T regulatory cells, Treg)比例失衡有关,研究表明RA患者普遍存在Th17/Treg失衡现象^[17]。Th17/Treg的失衡会进一步导致炎症细胞分泌炎症因子,从而促进IL-1、IL-17以及TNF- α 等的表达,最终导致慢性炎症疾病的发生^[18-19]。IL-6与IL-17可以作为诱导因子,诱导机体分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),促进血管新生,而血管新生正是RA患者软骨损伤以及炎症的主要原因。IL-6还可以促进IL-8和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)的表达,提高细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)的水平^[20],从而诱导RA患者关节滑膜中白细胞聚集,加重炎症。除此之外,IL-6可以诱导成纤维滑膜细胞分泌核因子- κ B配体受体激活剂(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL),作为核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的配体^[21],RANKL具有激活破骨细胞等作用。而IL-17可作为信号分子,诱导炎症因子如IL-6、IL-8、前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)等水平上升。此外,IL-17还可促进基质降解酶的产生。研究证实,当存在高水平的IL-17时,RA的发病速度加快,滑膜炎症增强,关节破坏明显加剧^[22]。TNF- α 在RA患者疾病发展进程中也发挥着重要作用,TNF- α 主要由单核细胞、巨噬细胞和T细胞产生^[23],能够诱导类性细胞分泌炎症因子,从而加速炎症反应^[24]。除此之外,TNF- α 还能够促进巨噬细胞和单核细胞产生趋化因子,从而将淋巴细胞聚集在炎症部位。当TNF- α 水平较高时,可激活成纤维细胞和巨噬细胞,从而增加体内金属蛋白酶以及蛋白水解酶等水平^[25-26]。在上述酶的作用下,机体内关节软骨会产生损伤,进而造成软骨附近组织损伤,最终会影响破骨细胞的重吸收。研究发现,与正常人群比较,RA患者血液中TNF- α 水平较高,并且TNF- α 水平与疾病严重程度呈显著正相关^[27]。本研究也证实,与单独使用来氟米特比较,来氟米特联合龙藤汤缓解患者临床

症状、降低TNF- α 水平的作用更为显著,说明中药联合治疗更有助于缓解RA活动期可能与此有关。

本研究结果表明,龙藤汤联合来氟米特对于治疗RA患者疗效显著,经过一段时间的治疗后,相较于单独来氟米特治疗,患者的DAS-28显效率显著提升,并且疾病症状明显改善,生活质量有所提升,患者滑膜增厚厚度和增厚关节数量降低,从根本上提高了治疗疗效,其机制可能是通过抑制IL-6、IL-17及TNF- α 等因子的表达并减轻炎症因子诱导的RA滑膜炎反应。

综上所述,本研究提示来氟米特联合中药龙藤汤加减方能够有效减轻RA患者症状,降低DAS-28评分,缓解关节超声下滑膜病理变化,其作用机制可能与降低IL-6、IL-17及TNF- α 等因子表达水平,进而减轻炎症反应有关。由于本试验中选择的研究对象数量有限,并且未能根据临床试验标准进行双盲对照,因此还有待扩大样本量,进一步改善试验方法,设计更严格的临床研究,以实现对本研究结果的验证。

参考文献:

- [1] McInnes I B, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. N Engl J Med, 2011, 365(23): 2205-2219.
- [2] Cader M Z, Filer A, Hazlehurst J, et al. Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: Comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(6): 949-955.
- [3] 孔德忠, 郭礼跃, 欧梁, 等. 基于中医传承辅助平台研究治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎方剂的组方配伍规律[J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(8): 12-17.
- [4] 黄琳, 周东海, 何志兴, 等. 运脾祛风除湿方对胶原诱导性关节炎模型大鼠的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2020, 44(10): 929-934, 948.
- [5] 周静威, 柴立民, 王翠. 通痹透邪法治疗类风湿关节炎[J]. 国际中医中药杂志, 2017, 39(7): 642-643.
- [6] van Riel P L, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34(5 Suppl 101): S40-S44.
- [7] Villeneuve E, Nam J, Emery P. 2010 ACR-EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis[J]. Rev Bras Reumatol, 2010, 50(5): 481-483.
- [8] 吴娇娇, 朱向明, 胡怡芳, 等. 7关节超声评分评估类风湿关节炎病情进展[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(5): 735-739.
- [9] 王天祥, 朱良春教授诊治顽痹琐谈[J]. 中国医药导报, 2007, 4(5): 76-77.
- [10] 佚名. 神农本草经[M]. 孙星衍, 孙冯翼, 辑. 北京: 人民卫生出版社, 1963: 103.

(下转第659页)

4 结语

在培养学生较强的岗位胜任力和专业综合素养的目标指引下,浙江中医药大学第三临床医学院针灸推拿专业“双通双融”人才培养新模式是深化国家医教协同改革的重要成果,在多年实践中已初见成效,一定程度上解决了针灸推拿专业的发展困境和教学问题,有效提高了针灸推拿专业学生的综合能力。“双通双融”人才培养模式注重学科专业一体化建设,将专业理论、实践实训与思政教育融为一体,经过十余年的实践,该人才培养模式已日臻成熟,可以作为医学院校尤其是高等中医院校的人才培养模式范本,有利于全面提升医学院校的育人成效。

参考文献:

- [1] 杨渝. 针灸在美国的发展历程及对海外中医发展的影响[J]. 中医药文化, 2017, 12(1):36-41.
- [2] 张新华. 卓越医学人才培养认知与实践[M]. 北京: 科学出版

社, 2017:5.

- [3] 吴凡, 汪玲. 基于“健康中国”需求的创新人才培养机制探索与实践[J]. 中国卫生资源, 2019, 22(6):405-409.
- [4] 秦亚莉, 师建梅, 史俊芳, 等. 中医基础理论本科教学反思及改革探讨[J]. 浙江中医药大学学报, 2020, 44(2):203-206.
- [5] 许冬武, 陈迎红. 医教协同理念下医学教学基地的建设与思考[J]. 中国高教研究, 2016(2):87-91.
- [6] 汪磊, 魏伟, 胡丽伟. 基于“课程思政”理念的大学生核心素养探索与研究——以某高校中医学专业大学生为例[J]. 浙江中医药大学学报, 2021, 45(2):193-197.
- [7] 李东洋. 中国医学院校医德教育问题探析[D]. 长春: 吉林大学, 2015:25.
- [8] 谢静波, 汪玲, 吴鸿翔, 等. 发挥综合性大学学科优势创新复合型人才培养机制[J]. 中华医学教育, 2017(1):9-11.
- [9] 王洪才. 地方高校拔尖创新人才培养的局限与突破[J]. 大学(研究版), 2019(4):37-40.
- [10] 汪玲. 论健康中国建设对医学人才培养的新要求[J]. 中国大学教学, 2017(2):25-31.

(收稿日期: 2021-04-07)

(上接第645页)

- [11] Buckland J. Rheumatoid arthritis: TNF targets histones to loosen chromatin in RA FLS[J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(11):636.
- [12] 张晓慧, 张卓莉. 欧洲抗风湿病联盟关于影像学技术在类风湿关节炎患者管理中应用的十条建议[J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17(6):427.
- [13] Nguyen H, Ruyssen-Witrand A, Gandjbakhch F, et al. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: A systematic review and Meta-analysis[J]. Rheumatology (Oxford), 2014, 53(11):2110-2118.
- [14] Minowa K, Ogasawara M, Murayama G, et al. Predictive grade of ultrasound synovitis for diagnosing rheumatoid arthritis in clinical practice and the possible difference between patients with and without seropositivity[J]. Mod Rheumatol, 2016, 26(2):188-193.
- [15] Lillegraven S, Prince F H, Shadick N A, et al. Remission and radiographic outcome in rheumatoid arthritis: Application of the 2011 ACR/EULAR remission criteria in an observational cohort[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(5):681-686.
- [16] Narazaki M, Tanaka T, Kishimoto T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2017, 13(6):535-551.
- [17] Gap L. The balance of Th17 versus Treg cells in autoimmunity[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3):730.
- [18] Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells[J]. Nature, 2006, 441(7090):235-238.
- [19] Kimura A, Kishimoto T. IL-6: Regulator of Treg/Th17

balance[J]. Eur J Immunol, 2010, 40(7):1830-1835.

- [20] Romano M, Sironi M, Toniatti C, et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment[J]. Immunity, 1997, 6(3):315-325.
- [21] Hashizume M, Hayakawa N, Mihara M. IL-6 trans-signaling directly induces RANKL on fibroblast-like synovial cells and is involved in RANKL induction by TNF- α and IL-17[J]. Rheumatology (Oxford), 2008, 47(11):1635-1640.
- [22] Lubberts E, Joosten L A, Oppers B, et al. IL-1-independent role of IL-17 in synovial inflammation and joint destruction during collagen-induced arthritis[J]. J Immunol, 2001, 167(2):1004-1013.
- [23] Raaschou P, Simard J F, Holmqvist M, et al. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: Nationwide population based prospective cohort study from Sweden[J]. BMJ, 2013, 346:f1939.
- [24] Umar S, Hedaya O, Singh A K, et al. Thymoquinone inhibits TNF- α -induced inflammation and cell adhesion in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts by ASK1 regulation[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 287(3):299-305.
- [25] Byeon H J, Min S Y, Kim I, et al. Human serum albumin-TRAIL conjugate for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Bioconjug Chem, 2014, 25(12):2212-2221.
- [26] Sakkas L I, Bogdanos D P, Katsiari C, et al. Anti-citrullinated peptides as autoantigens in rheumatoid arthritis—relevance to treatment[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(11):1114-1120.
- [27] Tao L, Xue J F. Effects of TNF- α in rheumatoid arthritis via attenuating $\alpha 1(I)$ collagen promoter[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(12):3905-3912.

(收稿日期: 2020-09-23)