

药物干预类风湿性关节炎骨代谢紊乱的研究进展

柴润东¹, 郭虹^{2*}

1. 伦敦大学学院, 英国 WCE1 6BT

2. 天津中医药大学, 天津市中药药理学重点实验室, 天津 301617

摘要: 类风湿性关节炎(RA)骨代谢紊乱可导致骨密度降低及骨脆性增加,一方面可能是由于疾病本身的炎症环境及免疫异常引起,另一方面糖皮质激素等药物的干预也可能加重骨质疏松的发生。RA骨代谢紊乱随着病程进展及炎症反应呈进行性加重,早期可表现有关节软骨破坏及骨端骨质疏松,晚期可累及四肢、腰椎的骨密度降低脆性增加,甚至全身性骨质疏松的发生。明确RA骨破坏特点对RA骨代谢紊乱的诊断及针对性防治具有重要作用,对改善风湿病患者的生活质量及疾病控制具有重要意义。综述了近年RA骨代谢异常及药物干预相关研究进展,首先从骨代谢紊乱的发病率、累及的不同骨组织以及可能发病机制对RA骨代谢紊乱的表现进行了总结,在此基础上从缓解RA病情药物、生物制剂以及中医药防治RA骨代谢紊乱作用进行了药物干预现状的总结,以期对RA骨破坏的治疗提供一定参考。

关键词: 类风湿性关节炎; 骨代谢紊乱; 骨质疏松; 炎症; 药物干预

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)10-2133-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.10.037

Research progress of rheumatoid arthritis bone metabolism disorder and drug intervention

CHAI Rundong¹, GUO Hong²

1. University College London, London, WCE1 6BT, UK

2. Tianjin Key Laboratory of Chinese Medicine Pharmacology, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Rheumatoid Arthritis (RA) related bone metabolism disorders could lead to decreased bone density and increased bone fragility. It may be caused by the of the RA disease related inflammatory environment and immune abnormalities, on the other hand, the intervention of drugs, such as glucocorticoids, may also increase the occurrence of osteoporosis. RA related bone metabolism disorders is progressively aggravated with the progression of the disease and the inflammatory response. In the early stage, it can show the destruction of articular cartilage and osteoporosis. In the late stage, the bone density of the limbs and lumbar spine can be reduced, even the occurrence of systemic osteoporosis. To clarify the characteristics of RA bone destruction would play an important role in the diagnosis and treatment of RA bone metabolism disorders, and it would be of great significance in improving the quality of life and disease control of RA patients. Therefore, this review summarized the recent research progress of RA bone abnormalities and drug intervention. The incidence of bone metabolic disorders, the different bone tissues involved, the possible pathogenesis of bone metabolic disorders and the intervention effect of drugs are summarized in order to provide some clues for the treatment of RA related bone metabolism disorders.

Key words: rheumatoid arthritis; bone metabolism disorder; osteoporosis; inflammation; drug intervention

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性进行性的自身免疫性疾病,是一种以炎性滑膜炎为主的系统性全身疾病,可诱发不可逆性关节损伤,具有较高的致残率,严重影响患者的正常生

活。目前关于RA的治疗多以免疫抑制剂、非甾体类抗炎药为主,主要通过抗炎镇痛或免疫抑制缓解RA症状^[1]。然而RA常伴随着骨代谢异常导致关节局部甚至全身性的骨质疏松,因此临床表现有RA

收稿日期: 2020-05-27

作者简介: 柴润东(1993—),硕士研究生,研究方向为骨关节炎。E-mail:chai17549359@163.com

*通信作者: 郭虹(1983—),女,博士,研究方向为中药药理。E-mail:cacti1983@163.com

患者骨质疏松和脆性骨折的高发病率^[2]。目前临床多关注关节疼痛、肿胀以及炎症指标变化等,对RA骨代谢异常的重视不够。RA骨代谢异常除了由于疾病本身的炎性介质作用以及内分泌紊乱等因素外,糖皮质激素等药物也可影响患者的骨代谢稳态^[3]。骨代谢相关指标可早期预测骨量丢失情况,在早期主要表现为病变关节部位的局限性骨流失,晚期会侵蚀关节软骨以及导致骨组织结构的破坏引起关节畸形和功能障碍,并且可出现全身的骨质疏松症,也是患者致死致残的主要原因。因此除了缓解关节炎症、疼痛等急性症状,延缓甚至抑制骨破坏发生是临床治疗的主要目标。目前针对RA骨代谢异常的系统研究不多,明确RA病程进展过程中骨代谢异常发生发展的机制,对改善风湿病患者的生活质量及疾病控制具有重要意义。因此综述了近年RA骨代谢异常相关研究进展,以期为RA的治疗提供一定借鉴。

1 RA骨代谢紊乱及其特点

有研究报道RA患者的骨代谢处于骨形成和骨破坏高转运状态,并且存在骨吸收和骨形成的不平衡,可诱导骨量的丢失和骨质量的下降,最终导致骨脆性增加以及骨质疏松的发生,中国RA患者骨质疏松发生率高达31%^[4]。高洁等^[5]通过检测腰椎和股骨颈骨密度考察了RA患者骨质疏松发生情况,也得到了类似结果,发现RA患者继发骨质疏松的发生率为23.6%。RA疾病活动度与骨质疏松的发生密切相关^[6],随着RA病程时间的延长或疾病活动度升高,破骨相关标志物明显升高,而成骨相关标志物则显著降低,关节功能障碍和骨折的发生率显著增加^[7],并且RA患者总体的骨质疏松发生率是正常人的2倍^[8-9]。

随着RA病程的延长,骨质丢失会进一步增加,可不同程度地累及关节软骨,以及关节外如四肢骨、腰椎直至全身性骨质疏松,因此明确RA特异性的骨代谢紊乱及骨破坏特点对控制和缓解RA患者症状及其伴发的骨折具有重要意义。RA早期主要表现为有关节软骨损伤及骨端骨质疏松等局部骨流失,随着病程进展可表现有四肢骨、腰椎及髌部等骨组织骨密度降低。国内学者研究显示RA患者桡骨骨密度与RA多项活动指标显著相关,并且其骨密度减少可作为RA活动的重要指标之一^[10]。徐晓作等^[11]通过检测前臂骨密度考察了RA女性患者绝经后骨质疏松情况,发现RA患者前臂骨密度显著降低。国外有研究报道前臂骨丢失可出现在RA临

床表现之前,前臂远端骨密度测定较腰椎等部位敏感,更能反映病情活动情况^[12]。RA股骨颈的骨质疏松发生率国内外报道略有差异,国外报道RA股骨颈骨质疏松发生率为14.7%^[8],但中国学者报道股骨颈骨密度在RA与对照组间无显著性差异^[13]。此外有研究报道RA患者腰椎骨质疏松发生率17%~32%,髌部骨质疏松发生率15%~36%^[14]。RA患者不同骨组织骨质疏松的发生时间及发生率差异可能与RA病程进展及活动性有关。

2 炎性环境及下游RANK/RANKL信号系统介导RA骨代谢异常

正常生理状态下机体骨量处于动态平衡的变化过程,处于成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞导致的骨吸收的动态平衡。因此破骨细胞的异常活化和成骨细胞活力降低是RA骨代谢异常的关键病理环节。目前关于RA骨代谢紊乱的发病机制尚不清楚,一般认为RA发病过程中的免疫异常及其伴随的炎症反应是影响RA骨代谢紊乱的主要原因。

2.1 炎性环境介导了破骨细胞异常活化

破骨细胞(Osteoclast, OC)是主要的骨吸收细胞,骨代谢异常主要是因为破骨细胞形成与激活,大量研究表明OC的异常活化在RA患者早期骨丢失导致的骨结构破坏发病过程中扮演了重要角色^[15]。炎性环境及相关细胞因子可以直接影响RA患者骨量改变,并且炎症程度和破骨细胞活性是RA骨质破坏的独立影响因子。RA患者关节病变部位具有炎性环境,存在炎细胞(如巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞等)异常活化、浸润现象,该系列炎性细胞可以释放多种活性酶以及炎性介质,参与炎症反应,并进一步引起关节软骨与骨质损伤。炎症细胞因子可直接促进破骨细胞分化,研究报道肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平与RA骨破坏的严重程度密切相关^[16],TNF- α 可通过特定信号通路与其他炎性介质(如IL-6、IL-8等)共同作用,促进破骨细胞的生成并进一步诱导其活化,破坏骨代谢稳态产生骨丢失^[17]。

2.2 RANK/RANKL信号系统介导了破骨细胞增殖与活化

RA炎症活动可以通过多种信号引起破骨细胞的异常活化,如RA患者炎症活动会导致骨桥蛋白(OPN)水平升高,增强破骨细胞活性,并且其对关键软骨细胞凋亡具有一定的促进作用。此外核因子- κ B受体活化因子(receptor activator for nuclear factor- κ B, RANK)及其配体(RANK ligand,

RANKL)信号系统被认为是RA炎症导致的继发性骨丢失的主要信号通路^[18]。虽然目前对RA骨代谢异常的分子机制并不十分清楚,但RANK/RANKL信号系统的激活对RA炎性关节骨质破坏的影响已经基本得到了共识^[19],一方面在RA多种炎症因子的刺激下RANK/RANKL信号激活可产生并释放巨细胞集落刺激因子(M-CSF)等产物,直接诱导OC的增殖。另一方面可促进OC异常活化,TRAP是OC分化和骨吸收功能的特异性酶,与骨代谢过程中骨吸收密切相关,胶原C末端交联肽(CTX)破骨细胞的产生被认为是骨吸收的特异性指标。研究显示当RANK/RANKL信号激活后可导致OC分化过程中抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)等特异性基因的高表达进而促进OC骨吸收功能^[20]。

3 RA骨代谢紊乱的药物干预

3.1 缓解RA病情的药物

目前,在对于RA症状的治疗中,常用非甾体抗炎药、改善病情药物、糖皮质激素、生物制剂等,除糖皮质激素往往报道有加重RA骨代谢紊乱的作用外^[21],部分药物在缓解RA病情过程中对骨代谢紊乱也有一定影响。非甾体类抗炎药主要作用为消肿止痛,改善RA患者的症状,有研究报道与环氧化酶-1(COX-1)相比,环氧化酶-2(COX-2)在RA发生的炎症性骨破坏中起着更为重要的作用,该研究提示选择性COX-2抑制剂(如塞来昔布)可以抑制RA骨破坏^[22]。大量研究报道甲氨蝶呤、艾拉莫德等缓解RA病情药物在治疗RA的同时对RA骨代谢紊乱往往具有一定治疗作用。

甲氨蝶呤是目前使用最为广泛的改善病情抗风湿病药物,研究发现甲氨蝶呤的临床使用剂量可能对其调节骨代谢作用具有一定影响,在治疗剂量下RA患者的股骨颈和腰椎骨密度并没有发生明显的改变^[23],甲氨蝶呤可降低破骨细胞和纤维样细胞的活性,阻碍骨吸收^[24]。此外有研究报道RA患者连续服用艾拉莫德12个月,血清RANKL水平降低,并且发现艾拉莫德干预可调节RANKL/RANK/护骨素(OPG)系统,全面抑制破骨细胞,同时又能够刺激刺激骨形成^[25-26]。以上研究提示缓解RA病情药物对RA骨代谢紊乱具有明确防治作用。

3.2 炎症细胞因子阻断剂

区别于老年性骨质疏松RA伴随的骨代谢紊乱存在明显的炎症反应,提示RA骨代谢紊乱与机体炎症密切相关,针对炎症因子在RA的骨破坏发生

机制,使用TNF- α 和IL-1阻断剂可抑制OC分化和成熟是防止RA骨丢失的主要手段^[27]。史敦绘等^[28]通过临床研究确认了RA患者存在破骨增高、成骨降低的现象,并且骨代谢水平主要与病程、疾病活动度密切相关,当给予TNF- α 抑制剂治疗后RA患者骨代谢水平有所改善。

RA患者骨量大量丢失,易出现病理性骨折,严重影响患者的生活质量。叶杨等^[29]选取类风湿关节炎的骨代谢异常患者,给予TNF- α 受体拮抗剂可有效阻止该类患者的骨量丢失,改善异常的骨代谢,且随使用时间的延长,效果更加显著。

3.3 中医药

除临床常用的改善RA症状药物以及炎症细胞因子阻断剂防止骨丢失外,传统中医药对RA骨破坏的治疗有丰富的理论基础和临床经验。RA骨丢失属中医“骨痹”范畴,临床常用祛风湿、活血化瘀等功效的中药治疗。如青藤碱是祛风湿中药青藤中提取物的一种生物碱单体,大量研究报道青藤碱可以通过降低TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-17等细胞因子水平,抑制OC增殖及活化从而降低RA骨破坏的发生^[30-31]。活血化瘀中药姜黄的有效成分姜黄素具有提高佐剂性关节炎大鼠骨密度水平的作用^[32],可以通过下调OC分化过程中RANK基因和蛋白的表达,从而抑制RANKL/RANK信号系统活化,最终抑制OC的分化成熟及功能^[33]。

陈瑾等^[34]基于中药系统药理学平台(TCMSP)数据库建立雷公藤配伍甘草化学成分库,采用分子对接技术(SystemsDock)对潜在活性成分和关键靶标进行匹配,探讨雷公藤配伍甘草治疗类风湿性关节炎作用机制,结果发现32个成分31个靶标和35条通路与雷公藤配伍甘草治疗类风湿性关节炎有密切关系,主要涉及花生四烯酸代谢通路、IL-17信号通路、NF- κ B信号通路等炎症通路以及与免疫相关的通路。

Smad5是成骨细胞分化调控通路骨形态发生蛋白的重要调节因子之一,龙钻通痹方可提高RA模型大鼠成骨细胞转录因子Smad5的表达,其疗效可能在7d后开始显现,14~21d达到效应峰值^[35]。补肾通络汤是以孙思邈《备急千金要方》中的独活寄生汤为基础经多年临床经验化裁而来,用于治疗肝肾不足型RA取得满意疗效,可有效调节患者骨代谢水平,缓解关节疼痛症状,控制病情^[36]。

3.4 药物联合应用

目前研究报道单一缓解RA病情的药物具有一

定防治RA骨代谢紊乱的作用,但RA骨代谢紊乱机制往往较为复杂,涉及到多靶点多途径的病变机制,因此联合用药往往能够达到更好的效果。有研究报道当艾拉莫德与甲氨蝶呤联合应用治疗RA时能更好的防治骨丢失^[25,37],甲氨蝶呤可以降低RA骨代谢紊乱发病过程中破骨细胞和纤维样细胞的活性,延缓骨吸收。而艾拉莫德能够选择性下调滑膜细胞IL-17信号,抑制白细胞介素以及TNF- α 产生,并且具有抑制COX-2活性的作用,二者联合应用可以提高抗炎效果,更好的缓解RA患者关节部位的炎症反应,促进骨形成并抑制骨吸收,从而改善骨代谢紊乱状态^[25]。

环孢素A和甲氨蝶呤均是免疫抑制剂,两药联用能有效降低炎症因子表达,更加有效地发挥甲氨蝶呤的抗风湿作用,缩短治疗周期,更高效地发挥药物作用^[38]。中药制剂因其毒副反应少的优势现已广泛应用于RA的辅助治疗,骨龙胶囊是由狗腿骨、穿山龙等成分精制而成的中成药,与甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶联合治疗RA并发骨质疏松,能够有效促进骨形成及抑制骨吸收,增加骨密度,疗效显著优于单纯西药治疗^[39]。以上研究结果提示药物联合应用可以多靶点多环节发挥防治RA骨代谢紊乱的作用。

4 结语

RA患者伴随炎症与免疫反应异常存在骨代谢紊乱与骨组织破坏不断加重的表现,可逐渐累及关节软骨、四肢骨、腰椎等骨组织的骨密度,直至全身性骨质疏松的发生。针对不同部位的骨组织其骨质疏松的发生率具有一定差异,可能与病程与疾病的活动度有关,选择合适的部位进行RA骨质疏松的监测与针对性药物防治具有重要意义。在药物治疗方面,由于免疫反应异常及其伴随的炎症介导了RA骨代谢紊乱的发生,当前缓解RA症状药物、炎性细胞因子阻断剂等具有一定防治RA骨破坏的作用。然而化学药往往作用靶点单一,针对RA骨代谢紊乱的复杂病因单一靶点干预难以取得理想效果。中医药在防治“骨痹”等风湿痹痛病症方面具有一定的临床经验,青风藤、雷公藤、姜黄等具有祛风湿、活血化瘀等功效的中药及其有效成分具有防治RA骨质疏松的潜在价值,并且中药组方配伍用药可以实现多成分多靶点的协同干预作用;然而也正是由于中药成分复杂,当前存在药效成分难以确定、作用机制难以详细阐明的问题。随着近年来网络药理学等多组学联合应用技术的不断完善,使

人们对复杂疾病和药物间协同作用有了更深刻的理解,通过化学药与化学药联合以及中药与化学药联合应用来防治RA骨代谢异常将越来越受到人们的重视,新的治疗方案也会越来越多。

参考文献

- [1] 池里群,周彬,高文远,等. 治疗类风湿性关节炎常用药物的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(15): 2851-2858.
- [2] Shim J H, Stavre Z, Gravallesse E M. Bone loss in rheumatoid arthritis: basic mechanisms and clinical implications [J]. Calcif Tissue Int, 2018, 102(5): 533-546.
- [3] Jensen T W, Hansen M S, Horslev-Petersen K, et al. Periarticular and generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis: influence of alendronate and intraarticular glucocorticoid treatment [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(6): 1123-1129.
- [4] 芮金兵,史敦绘,裘影影,等. 结缔组织病患者骨代谢的变化及云克对类风湿关节炎骨代谢的影响[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2019, 39(7): 983-987, 999.
- [5] 高洁,刘小娟,孔瑞娜,等. 类风湿性关节炎患者骨密度及骨代谢生化标志物的变化[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(9): 1119-1122.
- [6] 庞琳娜,孙聪慧. 不同疾病活动度类风湿关节炎患者骨流失量及骨代谢指标研究[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 3: 35-36.
- [7] Gauri L A, Fatima Q, Diggi S, et al. Study of bone mineral density (BMD) in patients with rheumatoid arthritis and its co-relation with severity of the disease [J]. J Assoc Phys India, 2017, 65(4): 26-30.
- [8] Haugeberg G, Uhlig T, Falch J A, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register [J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(3): 522-530.
- [9] Tengstrand B, Hafström I. Bone mineral density in men with rheumatoid arthritis is associated with erosive disease and sulfasalazine treatment but not with sex hormones [J]. J Rheumatol, 2002, 29(11): 2299-2305.
- [10] 杨剑辉,赵玉堂,孙明霞,等. 类风湿性关节炎患者骨密度变化分析[J]. 中国康复医学杂志, 1998, 13(4): 180-181.
- [11] 徐晓作,朱小春. 前臂骨密度与骨代谢指标对绝经后女性类风湿性关节炎合并骨质疏松的诊断价值[J]. 温州医科大学学报, 2020, 50(3): 241-244.
- [12] Devlin J, Lilley J, Gough A, et al. Clinical associations of dualenergy X-ray absorptiometry measurement of hand bone mass in rheumatoid arthritis [J]. Br J Rheumatol, 1996, 35: 1256.

- [13] 徐胜前, 邵宜波, 徐建华. 类风湿性关节炎患者骨密度变化的临床研究 [J]. 临床内科杂志, 2004, 21: 763-765.
- [14] Hauser B, Riches P L, Wilson J F, et al. Prevalence and clinical prediction of osteoporosis in a contemporary cohort of patients with rheumatoid arthritis [J]. Rheumatology(Oxford), 2014, 53(10): 1759-1766
- [15] 徐子涵, 商 玮, 蔡 辉. 破骨细胞在类风湿性关节炎骨侵蚀中的研究进展 [J]. 现代医学, 2017, 45(3): 446-450.
- [16] Siggelkow H, Eidner T, Lehmann G, et al. Cytokines, osteoprotegerin, and RANKL in vitro and histomorphometric indices of bone turnover in patients with different bone diseases [J]. J Bone Miner Res, 2003, 18(3): 529-538.
- [17] Yan S D, Huang C C. The role of tumor necrosis factor- α in bone resorption of cholesteatoma [J]. Am J Otolaryngol, 1991, 12(2): 83-89.
- [18] 杨 敏, 洪梦琴, 范星宇. RANKL-RANK-OPG 信号通路对类风湿关节炎骨破坏作用的研究进展 [J]. 医学与哲学, 2018, 39(4B): 64-69.
- [19] Page G, Miossec P. RANK and RANKL expression as markers of dendritic cell-T cell interactions in paired samples of rheumatoid synovium and lymph nodes [J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(8): 2307-2312.
- [20] Gough A, Sambrook P, Devlin J, et al. Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis [J]. J Rheumatol, 1998, 25(7): 1282-1289.
- [21] Raterman H G, Bultink I E M, Lems W F. Current treatments and new developments in the management of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. Drugs, 2019, 79(10): 1065-1087.
- [22] Noguchi M, Kimoto A, Sasamata M, et al. Micro-CT imaging analysis for the effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, on inflammatory bone destruction in adjuvant arthritis rats [J]. J Bone Miner Metab, 2008, 26(5): 461-468.
- [23] Cranney A B, McKendry R J, Wells G A, et al. The effect of low dose methotrexate on bone density [J]. J Rheumatol, 2001, 28(11): 2395-2399.
- [24] Torikai E, Kageyama Y, Takahashi M, et al. The effect of methotrexate on bone metabolism markers in patients with rheumatoid arthritis [J]. Mod Rheumatol, 2006, 16(6): 350-354.
- [25] Wang X, Ma C, Li P, et al. Effects of iguratimod on the levels of circulating regulators of bone remodeling and bone remodeling markers in patients with rheumatoid arthritis [J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(6): 1369-1377.
- [26] 刘昌莲, 贺冬冬, 李晓明, 等. 艾拉莫德治疗类风湿关节炎疗效及对患者免疫炎症因子水平和骨代谢指标的影响 [J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(5): 603-607.
- [27] Bresnihan B. Preventing joint damage as the best measure of biologic drug therapy [J]. J Rheumatol Suppl, 2002, 65: 39-43.
- [28] 史敦绘, 史 伟, 姜方明, 等. 肿瘤坏死因子- α 抑制剂对未使用糖皮质激素类风湿关节炎患者骨代谢水平的影响 [J]. 江苏大学学报: 自然版, 2019, 29(2): 138-141
- [29] 叶 杨, 杨南萍, 高晓梅. 注射用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白对活动性类风湿关节炎患者骨代谢的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(3): 514-519.
- [30] 魏 燕, 张永生, 郑杭生, 等. 盐酸青藤碱传递体的制备及其对大鼠类风湿性关节炎的药效评价 [J]. 中草药, 2017, 48(23): 4872-4879.
- [31] 吉金雨, 郭 哲, 黄亚光, 等. 青藤碱抑制类风湿关节炎骨破坏机制的研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35(14): 2338-2341, 2346.
- [32] 邱 艳, 商 玮, 赵智明, 等. 姜黄素对佐剂性关节炎大鼠滑膜 OPG 和 RANKL 蛋白表达的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(11): 1490-1493, 1498.
- [33] 徐子涵, 蔡佳宇, 李 婧, 等. 姜黄素对类风湿关节炎破骨细胞分化中核因子 κ B 受体活化因子基因及蛋白表达的影响 [J]. 安徽医药, 2019, 23(10): 1917-1920.
- [34] 陈 瑾, 刘传鑫, 杨 培, 等. 基于系统药理学的雷公藤配伍甘草治疗类风湿性关节炎作用机制研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(9): 1705-1722.
- [35] 田 照, 庞宇舟, 袁德培, 等. 壮药龙钻通痹方影响类风湿关节炎大鼠成骨细胞转录因子 Smad5 的时序性分析 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(11): 5307-5311.
- [36] 赵 敏, 杨元斐. 补肾通络汤对类风湿关节炎骨代谢标志物的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(6): 848-851.
- [37] 李思吟. 艾拉莫德治疗中重度类风湿性关节炎的疗效及对骨代谢的影响 [J]. 成都医学院学报, 2018, 13(3): 327-331.
- [38] 陈金记, 梁慧连, 杨丽萍. 环孢素 A 联合甲氨蝶呤治疗对类风湿关节炎患者血清炎症因子及骨代谢的影响 [J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(10): 113-114.
- [39] 刘 海. 骨龙胶囊联合甲氨蝶呤和柳氮磺吡啶治疗类风湿性关节炎并发骨质疏松患者的临床研究 [J]. 河北医药, 2015, 37(19): 2949-2951.