

沙利度胺联合其他药品治疗类风湿关节炎的系统评价

李 菲^{1,2}, 姜明燕^{1*}

1. 中国医科大学附属第一医院 药学部, 辽宁 沈阳 110001

2. 中国医科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110001

摘要: **目的** 系统评价沙利度胺联合其他药品治疗类风湿关节炎的有效性与安全性。**方法** 检索 2017 年 9 月 1 日前发表在 PubMed、Medline、Web of Science 及中国知网 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、维普数据库 (VIP)、万方数据库中相关的随机对照试验 (RCTs), 应用 State 14.0 软件进行 Meta-分析。**结果** 共纳入 15 篇相关文献, 累计 1 246 例患者。Meta-分析结果显示, 联用沙利度胺组在有效率 (OR=2.71, 95%CI=1.87~3.93, $P<0.05$)、关节肿胀数 (OR=1.68, 95%CI=0.99~2.37, $P<0.05$)、关节压痛数 (OR=2.22, 95%CI=1.31~3.14, $P<0.05$)、红细胞沉降率 (OR=12.93, 95%CI=10.26~15.60, $P<0.05$) 等方面疗效均优于对照组。在不良反应发生率方面, 联用沙利度胺组与对照组比较无显著性差异 (OR=0.93, 95%CI=0.66~1.32, $P>0.05$)。**结论** 联用沙利度胺在类风湿关节炎的治疗中有积极作用。

关键词: 沙利度胺; 类风湿关节炎; Meta-分析; 系统评价

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 05- 0892 -06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.05.033

Thalidomide combined with other drugs for treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review

LI Fei^{1,2}, JIANG Mingyan¹

1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

2. School of Pharmacy, China Medical University, Shenyang 110001, China

Abstract: Objective To systematically review the efficiency and safety of thalidomide combined with other drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) about thalidomide treating rheumatoid arthritis were retrieved in the database of PubMed, Medline Web of science, CNKI, VIP, CBM, and Wanfang Data from the date of database foundation to August 2017. Meta-analysis was performed with state14.0 software. **Results** A total of 15 RCTs involving 1 246 patients were finally included; Meta-analysis results showed that, the effect of thalidomide combined with control was superior to control alone in the effective rate (OR = 2.71, 95%CI = 1.87–3.93, $P < 0.05$), joint swelling number (OR = 1.68, 95%CI = 0.99–2.37, $P < 0.05$), joint tenderness number (OR = 2.22, 95%CI = 1.31–3.14, $P < 0.05$), and erythrocyte sedimentation rate (OR = 12.93, 95%CI = 10.26–15.60, $P < 0.05$). There was no significant difference in the occurrence of adverse events between the thalidomide group and control group (OR = 0.93, 95%CI = 0.66–1.32, $P > 0.05$). **Conclusion** Thalidomide combined with other drugs has a positive effect on the treatment of rheumatoid arthritis.

Key words: thalidomide; rheumatoid arthritis; Meta-analysis; systematic review

类风湿关节炎 (Rheumatoid Arthritis, RA) 是一种常见的慢性炎症性自身免疫性疾病, 多表现为关节肿胀、疼痛, 如未及时诊治将导致行动障碍, 严重影响患者的生活质量^[1]。中国 RA 发病率约为 0.35%, 且女性为男性的 2~4 倍^[2]。目前关于 RA

的发病机制尚无定论, 主要与免疫紊乱、环境及遗传等因素相关^[3]。甲氨蝶呤作为临床治疗 RA 的首选药品已得到公认, 但由于其耐药等问题仍使重度 RA 患者的症状缓解欠佳, 因而探索新的联合治疗方案对 RA 的治疗具有重要意义^[4]。

收稿日期: 2017-10-26

基金项目: 辽宁省科学技术计划项目 (2014226033)

第一作者: 李 菲 (1990—), 女, 药师, 研究方向为临床药学与药理学。Tel: 15998233060 E-mail: lffreda819@163.com

*通信作者: 姜明燕 (1961—), 女, 教授, 硕士生导师, 研究方向为临床药理学与药物分析学。Tel: (024)83282052 E-mail: ydyxyb@163.com

沙利度胺对结节性红斑、发热、关节痛及神经痛等疗效较好，但是20世纪60年代因“海豹儿”事件退出市场^[5]，尽管如此并未停止对其深入研究。有研究发现沙利度胺可负调控活化的免疫细胞及炎症介质^[6]。近几年来沙利度胺用于RA的治疗得到了越来越多的关注，临床随机对照试验(RCTs)不断出现，而且目前还少见沙利度胺治疗RA的系统评价。因此本研究对已发表的利度胺联合其他药物治疗RA的RCT进行Meta-分析，以期获得有关治疗该病的疗效以及不良反应的可靠依据，为临床用药提供循证医学证据。

1 材料与方法

1.1 文献检索和检索词

检索PubMed、Medline、Web of Science及中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库(VIP)、万方数据库等中英文数据库，收集国内外发表关于沙利度胺治疗RA的RCT。以“沙利度胺”“类风湿关节炎”为中文检索词，以“thalidomide”“rheumatoid arthritis”为英文检索词，进行计算机检索。检索时间为从各数据库建库至2017年9月1日。

1.2 研究方法

1.2.1 文献纳入标准 ①研究类型：公开发表的临床随机对照研究；②研究对象：临床明确诊断的RA患者^[7]，年龄、性别、种族等不限；③干预措施：对照组采用甲氨蝶呤、来氟米特及益赛普等药物，试验组在对照组基础上联合应用沙利度胺，使用剂量及疗程不限；④结局指标：必须包含总有效率、关节肿胀数、关节压痛数、红细胞沉降率(ESR)及不良反应发生率等指标之一。临床采用DAS 28评分来评价RA患者病情进而计算总有效率， $DAS\ 28=0.56\times\text{关节压痛数}+0.28\times\text{关节肿胀数}+0.70\times\ln(ESR)+0.014\times\text{患者健康状况评分}$ ，将治疗效果分为显著、好转和无效3个等级。显著：评分 <3.7 ；好转： $3.7<\text{评分}<4.8$ ；无效：评分 >4.8 ，总有效率=显著率+好转率。

1.2.2 文献的排除标准 ①研究对象为动物实验或机制研究；②无明确诊断标准或不包含结局指标的文献；③试验组还联合了其他药物；④重复发表的文献。

1.2.3 文献的方法学质量评价 两名研究者独立地采用改良的Jadad质量评分表^[8]对文献进行质量评价，评价内容包括：①描述随机序列产生方法及

是否恰当；②描述随机分配方案及是否被很好的隐藏；③是否使用盲法及是否恰当；④是否报告失访和退出人数并进行相关描述。

1.3 统计学分析

两名研究者独立进行文献数据提取工作，采用State 14.0软件对数据进行统计学分析。对于计数资料采用相对危险度(OR)及95%可信区间(95%CI)表示。计量资料采用标准均数差(WMD)为效应分析统计量。文献间的异质性采用Q检验，若 $I^2<50\%$ 则说明研究间异质性较小，采用固定效应模型；反之，则采用随机效应模型，分析结果用森林图表示。使用Begg's test判断是否存在潜在的发表性偏倚。

2 结果

按照检索词，检索出485篇文献，删除重复文献141篇，通过阅读标题与摘要筛除不相关文献290篇，进一步对剩余的54篇文献进行全文阅读，最终纳入15篇符合要求的文献，共计1246例患者，包括试验组624例，对照组622例，均为随机对照试验。纳入文献的基本信息见表1。

2.1 有效率的评价结果

共9篇文献^[9, 11, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 22]报道了有效率，且各研究间的异质性较低($I^2=22.2\%$, $P>0.1$)，因此采用固定效应模型进行Meta-分析。结果显示试验组的有效率显著高于对照组(OR=2.71, 95%CI=1.87~3.93, $P<0.05$)，见图1。

2.2 症状疗效的评价结果

2.2.1 关节肿胀数 共13篇文献^[9, 11-18, 20-23]报道了关节肿胀个数，且各研究间存在异质性($I^2=75.0\%$, $P<0.1$)，因此采用随机效应模型进行Meta-分析。结果显示试验组在减少关节肿胀数方面的效果显著优于对照组(OR=1.68, 95%CI=0.99~2.37, $P<0.05$)。同时进行亚组分析，结果显示地域、45岁以上组及疗程6个月以上组，联用沙利度胺的疗效均显著优于对照组($P<0.05$)，而45岁以下组和疗程少于6个月组无显著性差异($P>0.05$)，其中南北方患者的疗效间无显著差异($P>0.05$)，见表2。

2.2.2 关节压痛数 共14篇文献^[9-18, 20-23]报道了关节压痛个数，且各研究间存在异质性($I^2=81.2\%$, $P<0.1$)，因此采用随机效应模型进行Meta-分析。结果显示试验组在减少关节压痛数方面的效果显著优于对照组(OR=2.22, 95%CI=1.31~3.14, $P<0.05$)。亚组分析结果显示地域、年龄及疗程的各亚组中，联用沙利度胺的疗效均显著优于对照组($P<0.05$)，

表 1 纳入文献的基本信息
Table 1 Basic information of included literature

| 纳入研究 | 组别 | 样本量 | 性别(男/女) | 年龄/岁 | 病程/年 | 使用的药品 | 剂量/(mg·d ⁻¹) | 疗程/月 | 结局指标 | Jadad 评分 |
|-----------------------------|----|-----|---------|-----------|---------|-----------|--------------------------|------|------|----------|
| 陈光强 2016 ^[9] | 对照 | 80 | — | 50 | — | 来氟米特+甲氨蝶呤 | 50(1周)→100 | 6 | ①②③⑤ | 3 |
| | 试验 | 80 | | | | 对照组+沙利度胺 | | | | |
| 陈利华 2017 ^[10] | 对照 | 40 | 26/54 | 32.5±6.7 | 5.4±2.9 | 来氟米特+甲氨蝶呤 | 50 | 12 | ③④ | 3 |
| | 试验 | 40 | | 34.1±7.9 | 5.4±2.8 | 对照组+沙利度胺 | | | | |
| 宫占凤 2013 ^[11] | 对照 | 21 | 25/17 | 41.5 | — | 甲氨蝶呤 | 100 | 6 | ①②③⑤ | 3 |
| | 试验 | 21 | | | | 对照组+沙利度胺 | | | | |
| 官晓红 2013 ^[12] | 对照 | 35 | 12/53 | 42±8 | 0.2~18 | 来氟米特+甲氨蝶呤 | 50(1周)→100 | 6 | ①②③④ | 3 |
| | 试验 | 30 | | | | 对照组+沙利度胺 | | | ⑤ | |
| 黄振红 2012 ^[13] | 对照 | 24 | 4/20 | 43.6±10.8 | 4.6±2.3 | 甲氨蝶呤 | 50~100 | 3 | ②③④ | 5 |
| | 试验 | 23 | 4/19 | 42.3±10.0 | 3.5±2.8 | 对照组+沙利度胺 | | | | |
| 廖春壮 2013 ^[14] | 对照 | 62 | 30/94 | 36.7±8.3 | — | 来氟米特+甲氨蝶呤 | 50(2周)→100 | 3 | ①②③ | 3 |
| | 试验 | 62 | | | 3.8±2.6 | 对照组+沙利度胺 | | | | |
| 钱宇 2016 ^[15] | 对照 | 35 | 7/28 | 47.4±5.7 | 5.5±2.8 | 来氟米特+甲氨蝶呤 | 100(1周)→200 | 6 | ①②③④ | 3 |
| | 试验 | 35 | 9/26 | 48.2±5.8 | 5.5±2.9 | 对照组+沙利度胺 | | | ⑤ | |
| 睢德道 2016 ^[16] | 对照 | 65 | 21/44 | 7.0±9.3 | 6.6±1.3 | 来氟米特+甲氨蝶呤 | 50→100 | 12 | ②③④⑤ | 3 |
| | 试验 | 65 | 22/43 | 47.8±8.7 | 6.6±1.3 | 对照组+沙利度胺 | | | | |
| 吴系美 2016 ^[17] | 对照 | 40 | 50/30 | 51.5 | 0.3~11 | 来氟米特+甲氨蝶呤 | 50(1周)→100 | 6 | ①②③④ | 3 |
| | 试验 | 40 | | | | 对照组+沙利度胺 | | | ⑤ | |
| 熊桂丽 2016 ^[18] | 对照 | 47 | 30/64 | 42.4±8.2 | 8.5±1.3 | 来氟米特+甲氨蝶呤 | 50(1周)→100 | 3 | ②③ | 4 |
| | 试验 | 47 | | | | 对照组+沙利度胺 | | | | |
| 杨婧 2011 ^[19] | 对照 | 23 | 4/19 | 51.8±11.2 | 5.5±3.8 | 来氟米特+甲氨蝶呤 | 75 | 4.5 | ①④⑤ | 5 |
| | 试验 | 22 | 4/18 | 54.1±9.1 | 5.4±3.6 | 对照组+沙利度胺 | | | | |
| 游济洲 2014 ^[20] | 对照 | 30 | 34/34 | 45.5±2.5 | 0.2-12 | 来氟米特+甲氨蝶呤 | 100(1周)→200 | 6 | ①②③④ | 3 |
| | 试验 | 38 | | | | 对照组+沙利度胺 | | | ⑤ | |
| 曾昭球 2014 ^[21] | 对照 | 24 | 11/13 | 44.3±4.1 | 4.9±1.9 | 益赛普+甲氨蝶呤 | 50→150 | 6 | ②③④ | 3 |
| | 试验 | 24 | 7/17 | 43.1±3.7 | 5.1±1.7 | 对照组+沙利度胺 | | | | |
| 张向东 2016 ^[22] | 对照 | 54 | 13/41 | 46.9±3.6 | 5.3±0.9 | 来氟米特+甲氨蝶呤 | 50(1周)→100 | 6 | ①③④ | 3 |
| | 试验 | 54 | 12/42 | | 5.6±0.9 | 对照组+沙利度胺 | | | ⑤ | |
| 邹晋梅 2012 ^[23] | 对照 | 40 | 10/30 | 45.2±14.5 | 6.6±3.0 | 来氟米特+甲氨蝶呤 | 50→100 | 12 | ②③④ | 4 |
| | 试验 | 40 | 12/28 | 43.5±12.5 | 5.4±2.0 | 对照组+沙利度胺 | | | | |

结局指标: ①有效率; ②关节肿胀数; ③关节压痛数; ④红细胞沉降率; ⑤不良反应

Outcome indicator: ①efficient; ②joint swelling number; ③joint tenderness number; ④erythrocyte sedimentation rate; ⑤adverse events

其中对年龄 45 岁以上组患者以及疗程 6 个月以上组的疗效更佳 ($P < 0.05$), 但南北方患者的疗效间比较无显著差异 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.2.3 ESR 共有 11 篇文献^[10, 12, 13, 15-17, 19-23]报道 ESR, 且各研究间存在异质性 ($I^2=91.8\%$, $P < 0.1$), 因此采用随机效应模型进行 Meta-分析。结果显示

试验组在 ESR 的方面效果明显优于对照组 ($OR=12.93$, $95\%CI=10.26\sim 15.60$, $P < 0.05$)。同时进行亚组分析, 结果显示地域、年龄及疗程的各亚组中, 联用沙利度胺的疗效均显著优于对照组 ($P < 0.05$), 其中南方患者组、年龄 45 岁以上组及疗程 6 个月以上组的疗效更优 ($P < 0.05$), 见表 2。

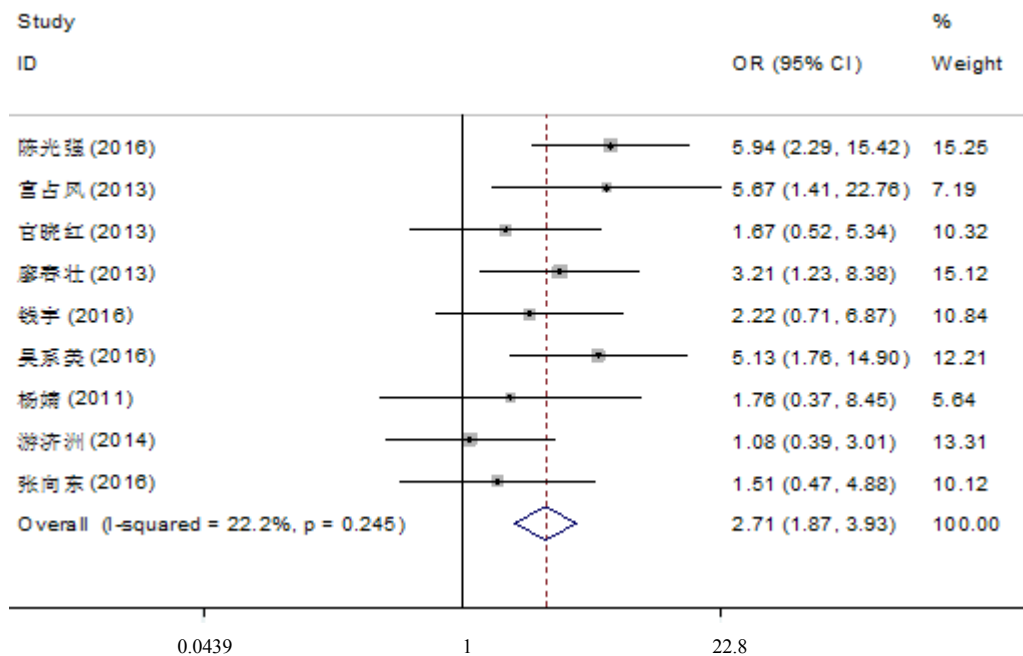


图 1 有效率比较的森林图

Fig. 1 Forest graph of efficiency comparison

表 2 亚组分析结果

Table 2 Results of subgroup analysis

| 结局指标 | 因素 | 组别 | 异质性检验 | | Meta-分析结果 | |
|--------|----|---------------------------------------------------|----------------|---------|---------------------|---------|
| | | | I ² | P 值 | OR 值及 95%CI | P 值 |
| 关节肿胀个数 | 地域 | 北方 ^[11, 13, 16, 22] | 0.0% | 0.738 | 1.82(1.16, 2.49) | 0.000 1 |
| | | 南方 ^[9, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23] | 82.9% | 0.000 1 | 1.70(0.80, 2.60) | 0.000 1 |
| | 年龄 | <45 岁 ^[11-14, 18, 21, 23] | 75.0% | 0.000 1 | 0.49(-0.09, 1.06) | 0.097 |
| | | >45 岁 ^[9, 15-17, 20, 22] | 69.9% | 0.005 | 2.15(1.50, 2.80) | 0.000 1 |
| | 疗程 | <6 个月 ^[13, 14, 18] | 0.0% | 0.529 | 0.34(-0.29, 0.96) | 0.287 |
| | | ≥6 个月 ^[9, 11, 12, 15-17, 20-23] | 51.4% | 0.029 | 2.06(1.51, 2.62) | 0.000 1 |
| 关节压痛个数 | 地域 | 北方 ^[11, 13, 16, 22] | 49.1% | 0.117 | 2.78(1.17, 4.38) | 0.001 |
| | | 南方 ^[9, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23] | 87.1% | 0.000 1 | 2.08(1.00, 3.16) | 0.000 1 |
| | 年龄 | <45 岁 ^[11-14, 18, 21, 23] | 0.0% | 0.874 | 1.54(1.02, 2.05) | 0.000 1 |
| | | >45 岁 ^[9, 15-17, 20, 22] | 90.4% | 0.000 1 | 2.80(1.39, 4.20) | 0.000 1 |
| | 疗程 | <6 个月 ^[13, 14, 18] | 0.0% | 0.906 | 1.95(1.20, 2.69) | 0.000 1 |
| | | ≥6 个月 ^[9, 11, 12, 15-17, 20-23] | 86.8% | 0.000 1 | 2.31(1.19, 3.44) | 0.000 1 |
| 红细胞沉降率 | 地域 | 北方 ^[11, 13, 16, 22] | 76.2% | 0.015 | 9.14(3.50, 14.78) | 0.001 |
| | | 南方 ^[9, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23] | 91.2% | 0.000 1 | 14.94(12.14, 17.74) | 0.000 1 |
| | 年龄 | <45 岁 ^[11-14, 18, 21, 23] | 57.1% | 0.040 | 9.88(5.43, 14.33) | 0.000 1 |
| | | >45 岁 ^[9, 15-17, 20, 22] | 95.0% | 0.000 1 | 15.34(12.25, 18.42) | 0.000 1 |
| | 疗程 | <6 个月 ^[13, 14, 18] | 7.3% | 0.000 1 | 6.39(1.16, 11.62) | 0.017 |
| | | ≥6 个月 ^[9, 11, 12, 15-17, 20-23] | 91.8% | 0.000 1 | 13.95(11.28, 16.62) | 0.000 1 |

2.3 安全性评价结果

共有 9 篇文献^[9, 11, 12, 15-17, 19, 20, 22]报道了药物的不良反应, 包括胃肠道反应、头晕、乏力等症状, 均未发现严重不良反应。结果显示 9 篇文献间具有

良好的同质性 ($I^2=0\%$, $P>0.1$), 因此采用固定效应模型进行 Meta-分析。结果显示试验组与对照组的不良反应比较, 差异无显著性 ($OR=0.93$, $95\%CI=0.66\sim 1.32$, $P>0.05$), 见图 2。

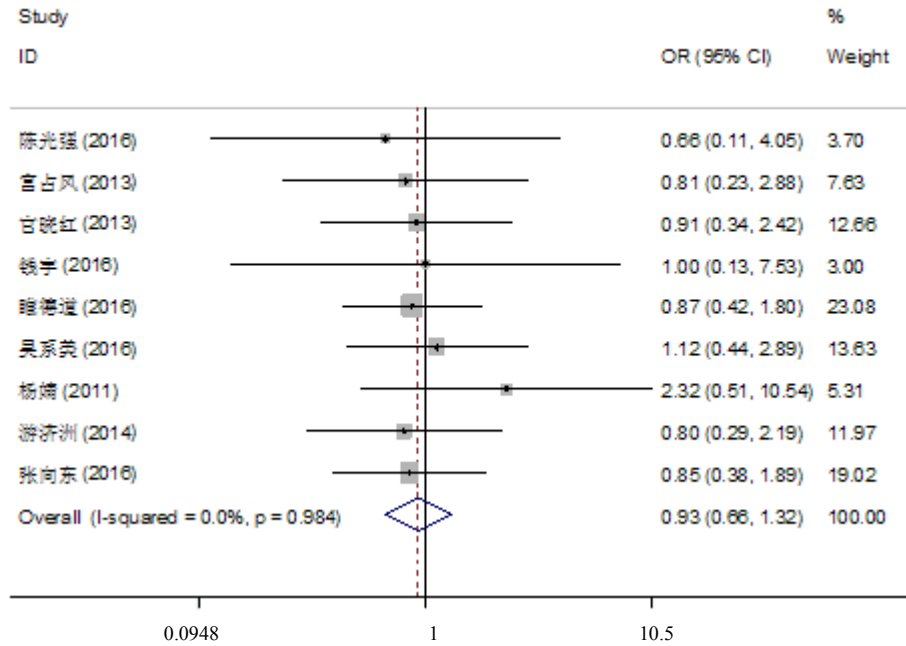


图 2 安全性比较的森林图

Fig. 2 Forest graph of safety comparison

2.4 偏倚分析

本系统评价共包含 5 个结局指标: Bggers' test 分析结果显示, 有效率 ($P=0.640$)、关节肿胀个数 ($P=0.969$)、关节压痛个数 ($P=0.354$)、红细胞沉降率 ($P=0.096$) 以及不良反应发生率 ($P=0.501$), 均未检测出发表性偏倚, 见图 3。

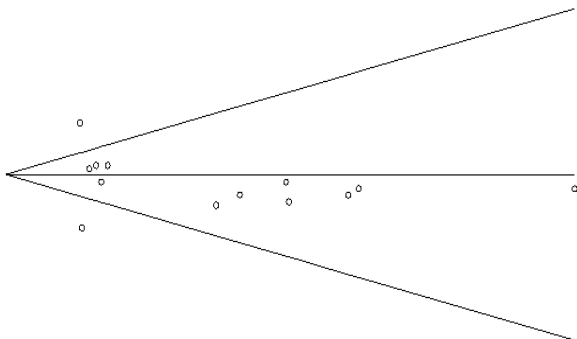


图 3 偏倚分析漏斗图

Fig. 3 Funnel plot of publication bias

3 讨论

3.1 联用沙利度胺治疗 RA 的疗效

本系统评价共纳入 15 篇文献, 1 246 例患者, 收集了目前已发表的关于联合应用沙利度胺治疗 RA 的 RCT 研究。结果显示联用沙利度胺在有效率、关节肿胀个数减少、关节压痛个数减少及红细胞沉降率减少等方面的效果均显著优于对照组 ($P<0.05$), 提示联用沙利度胺对治疗 RA 有积极的临床意义。

进一步进行亚组分析, 根据联合国世界卫生组织提出新的年龄划分标准^[24], 定义 45 岁以下为青年人, 45 岁到 60 岁为中年人, 因此以 45 岁为界限将患者分为两个亚组。结果显示在 3 个症状指标方面, 45 岁以上组优于 45 岁以下组 ($P<0.05$), 疗程 6 个月以上组优于 6 个月以下组 ($P<0.05$), 提示该联合方案对 45 岁以上的中年患者疗效更佳, 且疗程宜控制在 6 个月以上。而对于南北方患者来说, 该联合治疗方案在关节肿胀个数减少方面和压痛个数减少方面, 疗效在南北方患者间无显著性差

异,而在红细胞沉降率减少方面该联合治疗方案对南方患者疗效更佳($P<0.05$)。同时发现联用沙利度胺的不良反应发生率与对照组间无显著性差异,安全性较高。

3.2 RA的发病机制及其研究进展

关于RA的发病机制尚不明确,多认为与免疫功能紊乱相关^[25], $CD4^+$ T细胞亚群中的Th1和Th17可分泌白细胞介素(IL)-2与肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症细胞因子促进骨破坏^[26]。当沙利度胺被二次批准上市,美国食品药品监督管理局(FDA)将其归属于免疫调节药物,可降低 $CD4^+/CD8^+$ 的比例及淋巴细胞对炎症组织的浸润^[27]。本系统评价结果也证实了联合应用沙利度胺对RA的治疗具有显著疗效。

3.3 本研究的优势、局限性及展望

本研究开始前进行了比较严谨的设计,其优势在于以下2点:①所纳入研究均为近5年的随机对照试验,提示近年来沙利度胺应用于RA的治疗得到更多关注,并首次系统评价伍用沙利度胺在RA治疗中的积极作用。②DAS 28作为临床评价疾病严重程度的主要评分标准,本研究也系统评价了DAS 28评分中所包含的主要指标:关节肿胀个数、关节压痛指数及红细胞沉降率。

但是本研究也存在一定不足之处,主要为以下3点:①15篇文献均称随机对照试验,但仅4篇文献描述了随机序列产生方法^[13, 18, 19, 23],所有文献的分配隐藏及盲法使用情况均不清楚,易导致选择偏倚和实施偏倚,且仅有2篇文献^[13, 19]描述了撤出和退出的数目和方法。②所纳入文献大多存在使用剂量的阶梯式调整,因而本研究未对沙利度胺的使用剂量进行系统评价分析。③本研究所纳入的人群均来自中国,可能存在一定的地域差异,在结果外推时应慎重,因此沙利度胺应用于RA的治疗效果也有待于其他国家和地区的研究加以评价。

综上所述,联用沙利度胺治疗RA可以显著提高有效率,减少关节肿胀数、关节压痛数及降低红细胞沉降率,尤其对45岁以上及病程较长的患者疗效更佳,南方患者仅在降低红细胞沉降率方面优于北方,且联用沙利度胺不会增加不良反应,肯定了沙利度胺治疗RA的临床价值。同时本研究受纳入文献质量和数量的限制,结论尚需进一步开展更多大样本、高质量的多中心RCT进行验证。

参考文献

- [1] 李颖,汪悦,覃仕化,等. 类风湿性关节炎的研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2011, 62(7): 581-582.
- [2] 李瑞昌,李娟. 正清风痛宁联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 23(11): 1-2.
- [3] 杜欢,许霞. 近5年来类风湿关节炎发病机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 87(10): 77-79.
- [4] 刘曦,刘爱京,邵福灵. 沙利度胺治疗风湿性疾病机制的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2006, 28(6): 366-368.
- [5] Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms[J]. Birth Defects Res C Embryo Today, 2015, 105(2): 140-145.
- [6] 周玮,张育. 沙利度胺的作用机制及抗类风湿关节炎作用研究进展[J]. 医药导报, 2007, 72(4): 399-401.
- [7] 黄嘉,黄慈波. 类风湿性关节炎的诊断治疗进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2010, 62(01): 1-2.
- [8] 马少华,李同林,马勇. 基于Consort声明和改良Jadad量表评价中药治疗原发性骨质疏松症[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2015, 83(1): 22-24.
- [9] 陈光强. 沙利度胺联用来氟米特与甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的疗效观察[J]. 医学新知杂志, 2016, 26(3): 216-217.
- [10] 陈利华. 沙利度胺联合来氟米特与甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 28(14): 73-74.
- [11] 宫占凤. 42例沙利度胺联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的临床疗效观察[J]. 中国保健营养: 下旬刊, 2013, 23(7): 3914-3915.
- [12] 官晓红,陶黎,刘潇潇,等. 沙利度胺联合甲氨蝶呤与来氟米特治疗重度类风湿关节炎疗效观察[J]. 实用医院临床杂志, 2013, 36(2): 78-79.
- [13] 黄振红. 沙利度胺联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的临床疗效及安全性研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2012.
- [14] 廖春壮. 沙利度胺联合来氟米特甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎124例临床疗效观察[J]. 中国医药指南, 2013, 82(17): 505-506.
- [15] 钱宇. 类风湿关节炎采用沙利度胺联合来氟米特和甲氨蝶呤治疗的疗效分析[J]. 中国保健营养, 2016, 26(14): 298-299.
- [16] 睢德道,王瑞炜. 抗风湿药物联合治疗类风湿性关节炎的疗效分析[J]. 中外女性健康研究, 2016(05): 76-78.
- [17] 吴系美,余若男,谭锦辉,等. 沙利度胺联合甲氨蝶呤与来氟米特治疗重度类风湿性关节炎的临床疗效及安全性探究[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(A02): 1242-1243.

- 方药, 2017, 15(2): 18-19.
- [4] 陈艳平, 唐建生. 失眠症应用舒眠胶囊与艾司唑仑治疗的疗效对比研究 [J]. 中南药学, 2017, 15(5): 694-696.
- [5] 杨伟霞, 杜婕琼, 区佩霞. 中西医结合治疗与单纯西医治疗临床疗效的 Meta 分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4): 335-338.
- [6] 沙中玮, 徐建. 失眠的中西医治疗进展 [J]. 东南国防医药, 2016, 28(2): 182-184.
- [7] 谢梅, 廖名龙. 舒眠胶囊 [J]. 中国新药杂志, 2001, 10(5): 386.
- [8] 刘娅萍, 柴春艳, 王甜, 等. 舒眠胶囊联合右佐匹克隆治疗失眠症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(11): 2108-2111.
- [9] 孟斌. 舒眠胶囊对老年失眠症的疗效与安全性 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(2): 1113-1114.
- [10] 梁英, 汪卫东, 张鸿燕, 等. 舒眠胶囊与解郁安神胶囊治疗失眠症(肝郁伤神证)多中心随机双盲对照研究 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(10): 1155-1159.
- [11] 中华医学会精神科学会. 中国精神障碍分类与诊断标准 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 87-88.
- [12] 傅云其, 谢鸿康, 姚小萍, 等. 滞针震颤针刺法刺激安眠穴治疗失眠症的临床研究 [J]. 中华全科医学, 2017, 15(4): 681-684.
- [13] 田鸿芳, 王雷, 周清辰, 等. 针灸治疗失眠症伴抑郁焦虑的临床研究评价 [J]. 中医杂志, 2016, 57(22): 1929-1933.
- [14] Juni P, Altman D G, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials [J]. BMJ, 2001, 323(7303): 42-46.
- [15] 彭玉源. 舒眠胶囊联合奥沙西洋治疗老年睡眠障碍的临床疗效研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(6): 131-132.
- [16] 胡源, 孙璇. 舒眠胶囊联合奥沙西洋治疗睡眠障碍对照研究 [J]. 中国社区医师, 2012, 14(3): 175-176.
- [17] 范书平. 舒眠胶囊联合佐匹克隆治疗肝郁伤神型失眠症疗效观察 [J]. 医学理论与实践, 2015, 28(1): 44-45.
- [18] 施旭东, 李国华. 舒眠胶囊与有佐匹克隆片联合治疗失眠症 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(5): 1272-1273.
- [19] 马杰, 李玉梅, 李慎果. 舒眠胶囊治疗 70 岁以上老年失眠症的疗效和安全性的观察 [J]. 中国老年保健医学, 2013, 13(4): 47-48.
- [20] 朱宇欢, 陶建青. 舍曲林联合舒眠胶囊治疗抑郁症睡眠障碍的疗效观察 [J]. 中国药房, 2010, 21(20): 1868-1869.
- [21] 李静. 舍曲林联合舒眠胶囊治疗抑郁症睡眠障碍的疗效与安全性 [J]. 中西医结合研究, 2016, 8(2): 86-89.
- [22] 焦歆益, 杨小龙, 张亚丽. 舒眠胶囊辅助治疗抑郁症睡眠障碍的临床研究 [J]. 世界睡眠医学杂志, 2014, 1(6): 347-350.
- [23] 赵国勇, 邱飞. 舒眠胶囊联合米氮平治疗老年睡眠障碍的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(11): 1374-1377.
- [24] 墙月科. 舒眠胶囊联合米氮平治疗原发性失眠症疗效观察 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(15): 116-117.
- [25] 孙爱华, 金小英. 舒眠胶囊与艾司唑仑治疗失眠症疗效及安全性比较 [J]. 中国药业, 2015, 24(22): 186-187.
- [26] 王洋, 唐志立, 杨思芸, 等. 舒眠胶囊治疗肝郁伤神型失眠症疗效及安全性分析 [J]. 山东中医药大学学报, 2013, 37(6): 493-494.
- [27] 陈艳平, 唐建生. 失眠症应用舒眠胶囊与艾司唑仑治疗的疗效对比研究 [J]. 中南药学, 2017, 15(5): 694-696.

(上接第 897 页)

- [18] 熊丽桂. 两种药物治疗方案对重度疾病活动度类风湿关节炎的疗效分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2016, 49(14): 2699-2700.
- [19] 杨婧. 小剂量沙利度胺治疗类风湿关节炎的实验与临床研究 [D]. 四川: 川北医学院, 2011.
- [20] 游济洲, 周艳华. 甲氨蝶呤与来氟米特联合沙利度胺治疗 68 例重度类风湿关节炎疗效观察 [J]. 亚太传统医药, 2014, 39(1): 112-113.
- [21] 曾昭球. 沙利度胺与甲氨蝶呤及益赛普联合应用治疗类风湿关节炎的疗效观察 [J]. 中外医疗, 2014, 89(22): 7-9.
- [22] 张向东, 王彩虹. 沙利度胺联合甲氨蝶呤和来氟米特治疗重度类风湿关节炎的效果观察 [J]. 医学理论与实践, 2016, 83(19): 3372-3373.
- [23] 邹晋梅, 杨静, 邓代华. 沙利度胺联合来氟米特与甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的疗效观察 [J]. 当代医学, 2012, 47(16): 58-59.
- [24] 刘国忠, 刘辉, 赵鹏. 关于人类年龄分段的体育学研究 [J]. 科教文汇: 上旬刊, 2013, 32(8): 150-153.
- [25] 陈伟, 韦登明, 逯卓卉. 类风湿关节炎发病机制及中医镇痛治疗的研究进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 83(1): 134-136.
- [26] Lubberts E. Th17 cytokines and arthritis [J]. Semin Immunopathol, 2010, 32(1): 43-51.
- [27] 唐红莉, 王丛妙. 沙利度胺: 一种老药新用的免疫调节剂 [J]. 国外医学: 药学分册, 2000, 56(3): 169-171.