

痹祺胶囊联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床研究

刘素芳, 赵 阳, 贾 彬, 李俊芳*

邯郸市中心医院 风湿免疫科, 河北 邯郸 056001

摘 要: **目的** 观察痹祺胶囊联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床疗效。**方法** 选取2018年5月—2020年12月邯郸市中心医院收治的200例类风湿关节炎患者, 根据信封抽签法将患者分为对照组和观察组, 每组各100例。对照组温水送服甲氨蝶呤片, 7.5 mg/次, 1次/周。观察组在对照组的基础上温水送服痹祺胶囊, 4粒/次, 3次/d。两组连续治疗12周。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组C反应蛋白(CRP)、类风湿因子滴度(RF)、抗链球菌溶血素"O"(ASO)、红细胞沉降率(ESR)、免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白M(IgM)及补体C3、C4水平。**结果** 治疗后, 观察组的临床总有效率为83.00%, 显著高于对照组的69.00% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组CRP、ASO、ESR和RF水平均显著下降 ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组的风湿四项指标水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组IgG、IgA、IgM均较治疗前下降 ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组的IgA、IgM、IgG均低于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗前后补体C3、C4组间对比均未见统计学差异。**结论** 痹祺胶囊联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎患者, 可有效控制疾病进展, 调节血清免疫球蛋白水平, 提高治疗效果。

关键词: 痹祺胶囊; 甲氨蝶呤; 类风湿关节炎; C反应蛋白; 类风湿因子; 抗链球菌溶血素"O"; 红细胞沉降率; 免疫球蛋白A; 免疫球蛋白G; 免疫球蛋白M; 补体C3

中图分类号: R979.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 08-1727-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.08.024

Clinical study of Biqu Capsules combined with methotrexate in treatment of rheumatoid arthritis

LIU Sufang, ZHAO Yang, JIA Bin, LI Junfang

Department of Rheumatism and Immunology, Handan Central Hospital, Handan 056001, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of Biqu Capsules combined with methotrexate in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** A total of 200 patients with rheumatoid arthritis admitted to Handan Central Hospital from May 2018 to December 2020 were selected, and the patients were divided into control group and observation group according to the envelope lottery method, with 100 cases in each group. Patients in the control group were administered with Methotrexate Tablets with warm water, 7.5 mg/time, once weekly. Patients in the observation group were administered with Biqu Capsules on the basis of the control group, 4 capsules/time, 3 times daily. Both groups were treated for 12 weeks. The clinical efficacy of two groups was observed, and the levels of CRP, RF, ASO, ESR, IgA, IgG, IgM, complement C3 and C4 were compared between two groups. **Results** After treatment, the total clinical effective rate of observation group was 83.00%, which was significantly higher than 69.00% of control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CRP, ASO, ESR and RF in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the four indexes of rheumatism in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, IgG, IgA, and IgM in two groups were decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, IgA, IgM, and IgG in observation group were lower than those in control group ($P < 0.05$). There was no statistical difference in complement C3 and C4 between two groups before and after treatment. **Conclusion** Biqu Capsules combined with methotrexate in treatment of patients with rheumatoid arthritis can effectively control the disease progression, regulate the level of serum immunoglobulin, and improve the therapeutic effect.

Key words: Biqu Capsules; methotrexate; rheumatoid arthritis; CRP; RF; ASO; ESR; IgA; IgG; IgM; complement C3

收稿日期: 2021-06-08

基金项目: 河北省医学科学研究课题(20200477)

第一作者: 刘素芳(1982—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为风湿免疫。E-mail: xf692602@21cn.com

*通信作者: 李俊芳(1967—), 女, 硕士, 主任医师, 研究方向为风湿免疫。E-mail: xf692602@21cn.com

世界卫生组织将肿瘤、心血管疾病以及风湿免疫性疾病列为威胁人类健康的三大杀手,其中类风湿关节炎是一种慢性、以炎性滑膜炎为主的风湿免疫性疾病,可导致关节畸形、功能丧失,其致残率较高,且具有病情迁延、缠绵难愈的特点,极大影响了患者的生活质量^[1]。据流行病学调查结果显示^[2],我国类风湿关节炎的患病率为0.33%~0.36%,且起病5年内致残率高达1/3。目前在控制类风湿关节炎病情方面仍苦无良策,甲氨蝶呤虽可以抑制细胞内二氢叶酸还原酶,改善类风湿关节炎临床症状^[3],但单纯使用甲氨蝶呤治疗疗效仍不十分理想,患者依从性差。中医将类风湿关节炎归属于“痹证”范畴,并认为该病的主要发病因素在于正气不足、筋骨失养,故而认为补益气血、祛邪通络可较好的治疗本病^[4]。痹祺胶囊的主要功效为益气养血、祛风除湿、活血止痛,现有的研究发现其对于类风湿关节炎的症状改善具有一定的促进作用^[5]。本研究探讨了甲氨蝶呤、痹祺胶囊联合治疗的应用价值,以期指导临床诊疗。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2018年5月—2020年12月邯郸市中心医院收治的200例类风湿关节炎患者,其中女性119例,男性81例;年龄35~64岁,平均 (53.92 ± 5.16) 岁;病程3~19个月,平均 (10.73 ± 2.28) 个月。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)参考1987年美国风湿病协会制定的类风湿关节炎诊断标准^[6]:3个或3个以上区域关节肿,且持续6周以上;晨僵至少1 h,且持续6周以上;对称性关节肿,且持续6周以上;腕、掌指关节或近端指关节肿,且持续6周以上;类风湿因子阳性,滴度 $>1:32$;类风湿结节;手X线的改变;以上7条符合4条或4条以上即可确诊;(2)参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]中制定的类风湿关节炎诊断标准,辨证分型寒湿痹阻证:主症:晨僵,关节冷痛且肿,且伴有关节畸形,屈伸不利。次症:肢体沉重,口淡不渴,恶风寒。舌脉:苔白,舌质淡,脉弦紧;(3)年龄16~65岁;(4)签订知情同意书者。

排除标准:(1)妊娠或哺乳期妇女;(2)合并恶性肿瘤者;(3)合并其他免疫性疾病如干燥综合征、系统性红斑狼疮等;(4)病情危重,无法对新药的有效性和安全性作出评价者;(5)对本次研究用药过敏者。

1.3 方法

两组患者用药前均已检查其肝肾功能、血常

规,确认患者可进行正常的抗类风湿治疗。对照组温水送服甲氨蝶呤片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字H31020644,规格:2.5 mg,生产批号:180426、190618),7.5 mg/次,1次/周。观察组在对照组的基础上温水送服痹祺胶囊(天津达仁堂京万红药业有限公司,国药准字Z10910026,规格:0.3 g/粒,生产批号:180517、190806),4粒/次,3次/d。两组连续治疗12周。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效^[8] 显效:关节疼痛、晨僵以及肿胀等各项临床体征完全消失;有效:关节疼痛、晨僵以及肿胀等各项临床体征显著缓解;无效:关节疼痛、晨僵以及肿胀等各项临床体征未见改善甚至加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4.2 风湿四项、体液免疫指标 治疗前后采集患者清晨空腹静脉血4~5 mL,置于含有乙二胺四乙酸(EDTA)的抗凝试管中,经离心半径18.5 cm,3 900 r/min 4 °C离心14 min后,分离血清置于低温冰箱(-80 °C)保存备用检测。采用单向免疫扩散法检测C反应蛋白(C-reactive protein, CRP),采用乳胶凝集试验法检测类风湿因子(RF),采用免疫比浊法检测抗链球菌溶血素"O"(Anti streptolysin "O", ASO),采用Westergren法测定红细胞沉降率(Erythrocyte sedimentation rate, ESR),采用免疫比浊法检测免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白M(IgM)、补体C3、C4。检测过程所用试剂盒购自上海化工生物科技有限公司,试剂盒批号:20180125、20180216、20171228、20180315、20180417,严格遵守试剂盒说明书步骤进行。

1.4.3 不良反应 记录两组不良反应发生情况,定期观察三大常规和肝肾功能等指标。

1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0进行统计学处理,正态性检验采用单样本K-S拟合优度法,均符合正态分布,风湿四项指标等计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,配对或采用独立样本t检验。性别等计数资料采用率进行统计描述,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 基线资料

根据信封抽签法将患者分为对照组和观察组,每组各100例。对照组女性61例,男性39例;年龄35~70岁,平均 (53.67 ± 4.81) 岁;病程3~18个月,平均 (10.49 ± 2.67) 月。观察组女性58例,男性42例;年龄38~71岁,平均 (54.16 ± 6.37) 岁;病程5~

19个月,平均(10.96±3.18)月。两组患者病程、年龄等基本资料比较无显著性差异,具有可比性。

2.2 两组疗效对比

治疗后,观察组的临床总有效率为83.00%,显著高于对照组的69.00%($P<0.05$),见表1。

2.3 两组风湿四项指标对比

治疗后,两组CRP、ASO、ESR和RF水平均显著下降($P<0.05$);治疗后,观察组的风湿四项指标水平显著低于对照组($P<0.05$),见表2。

2.4 两组体液免疫功能指标对比

治疗后,两组IgG、IgA、IgM均较治疗前下降($P<0.05$);治疗后,观察组的IgA、IgM、IgG均低于对照组($P<0.05$),见表3。两组治疗前后补体

C3、C4组间对比均未见统计学差异。

2.5 两组不良反应发生率对比

两组不良反应均行停药处理后不良反应缓解,发生率组间比较差异无统计学意义,见表4。

3 讨论

类风湿关节炎的损伤靶点主要为骨关节滑膜,疾病初期多以关节受累为主,后期则可累及肺部、心脏、神经系统等区域。现今有关类风湿关节炎的机制尚未完全阐明,较为认可的是类风湿关节炎作为一种典型的与免疫学相关的复杂疾病,当遭受遗传因素、感染因子或病毒等因素的伺候,导致人体免疫循环发生紊乱,不同免疫球蛋白抗体以及炎症因子大量生成,从而产生关节积液、滑膜增生和局

表1 两组疗效对比

Table 1 Comparison of curative effects between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	100	28	41	31	69.00
观察	100	39	44	17	83.00*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组风湿四项指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of four indicators of rheumatism between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	观察时间	CRP/(mg·L ⁻¹)	ASO/(U·mL ⁻¹)	ESR/(mm·h ⁻¹)	RF/(U·mL ⁻¹)
对照	100	治疗前	46.87±5.24	182.17±23.46	65.27±5.26	50.73±5.46
		治疗后	31.92±5.32*	157.39±19.34*	46.81±4.93*	36.14±6.35*
观察	100	治疗前	46.31±6.36	182.86±21.24	65.69±7.31	50.91±6.17
		治疗后	22.69±4.48*#	124.19±22.18*#	32.41±4.36*#	25.30±4.85*#

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

表3 两组体液免疫功能指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of humoral immune function indexes between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	观察时间	IgA/(g·L ⁻¹)	IgG/(g·L ⁻¹)	IgM/(g·L ⁻¹)	C3/(g·L ⁻¹)	C4/(g·L ⁻¹)
对照	100	治疗前	4.23±0.45	16.62±3.22	1.57±0.32	1.24±0.13	0.38±0.09
		治疗后	3.34±0.39*	12.43±3.84*	1.19±0.28*	1.23±0.16	0.37±0.08
观察	100	治疗前	4.28±0.57	16.57±3.19	1.52±0.36	1.25±0.18	0.38±0.08
		治疗后	2.51±0.48*#	8.67±2.36*#	0.83±0.21*#	1.23±0.17	0.37±0.07

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

表4 两组不良反应发生率对比

Table 4 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups

组别	n/例	肝功能损害/例	胃肠道不适/例	皮疹/例	乏力/头晕/例	发生率/%
对照	100	5	3	3	2	13.00
观察	100	6	4	3	3	16.00

部炎症^[9]。相关研究报道^[10],免疫应答过程中,体液免疫往往表现的比细胞免疫更为亢进,从而导致各种补体、免疫球蛋白以及免疫复合物呈应激性升高水平。在人体中,负责体液免疫的主要是B淋巴细胞,在初级免疫应答时,B淋巴细胞会产生少量的IgM抗体,当再次免疫应答时,则由IgM抗体转换成IgG、IgA,不同类型的IgM、IgG、IgA互相转换,可刺激免疫系统产生相同抗原应答的记忆细胞^[11]。因此,IgM、IgG、IgA可有效反映人体体液免疫激活程度,同时也对早期类风湿的诊断有一定的临床价值。此外,类风湿关节炎患者发病时,患者因病变导致体内的ESR、CRP、ASO水平升高,故而风湿四项也一直被作为类风湿关节炎患者症状缓解的评价指标之一^[12]。

甲氨蝶呤是常用的类风湿关节炎标准治疗药物,可通过抑制嘌呤及嘧啶核苷酸生物合成,有效抑制炎症细胞的增殖,同时还可降低ASO水平,从而能够改善患者临床症状^[13]。但临床实践也证实^[14],甲氨蝶呤虽可减缓类风湿关节炎骨质破坏的进程,但并不能从根本上阻止软骨和骨丧失。且类风湿关节炎作为一个反复发作的疾病,长期使用甲氨蝶呤治疗不良反应发生风险增加,迫使一部分患者中断治疗。中医药治疗风湿性疾病历史悠久,且效果较好。类风湿关节炎隶属于祖国医学“痹证”范畴,对于痹证的病因病机,存在颇多论述,《素问·痹论》有曰:“风寒湿三气杂至,合而为痹也,强调了寒、风、湿邪等外因致痹的重要性。同时也有理论提出“饮食居处,为其病本”,论述了痹证的病因病机乃是内外合邪为病,饮食环境等因素亦与发病有关。随着对此病的逐步认识与发展,后世医家进一步发现热邪、风毒诸因素在类风湿关节炎病程中的重要作用。因此,中医提出祛风除湿、活血止痛治标,益气养血治本^[15]。痹祺胶囊是治疗痹证常用的中药制剂,方中以丹参、党参为君,两药合用益气补血、气血双补;辅以牛膝补肝肾、活血通经、强筋骨,马钱子通络散结、消肿止痛,川芎行气活血、祛风止痛,三七化瘀止血、活血定痛,全方扶正祛邪以治痹,共奏养血益气、除湿祛风、止痛活血之功^[16-17]。

本研究结果显示,痹祺胶囊联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎患者,可获得比单纯使用甲氨蝶呤治疗更好的治疗效果,有效阻止疾病进展,同时还可有效调节患者体液免疫。现代药理学研究表明^[18],丹参可促进类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡,并抑制其侵袭。党参多糖及皂苷能对抗过氧化氢

损伤,激活免疫细胞,同时具有免疫调节、抗氧化、抗肿瘤等作用。在正常情况下,补体可以及时促进细胞及组织的新陈代谢,清除免疫复合物。C4是补体系统被激活后的主要成分,C3是替代途径和经典途径的主要启动因子,两者可有效维持免疫系统的稳定。在病理状态下,大量的免疫复合物在激活补体系统时,会导致补体大量丢失^[19]。但也有学者认为^[20],类风湿关节炎患者补体C3、C4水平与健康群体无明显差异,可在正常范围内。本次研究中两组患者治疗前后补体均未见明显变化。故有关痹祺胶囊联合甲氨蝶呤对补体的影响仍有待进一步深入探讨。

综上所述,痹祺胶囊联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎患者,可有效控制疾病进展,调节血清免疫球蛋白水平,提高治疗效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wasserman A. Rheumatoid arthritis: common questions about diagnosis and management [J]. Am Fam Physician, 2018, 97(7): 455-462.
- [2] 王 曼, 张 磊, 彭 昭, 等. 中国风湿科医生类风湿关节炎治疗策略调查 [J]. 中华内科杂志, 2020, 59(5): 375-379.
Wang M, Zhang L, Peng S, et al. A survey on therapy strategies for rheumatoid arthritis in Chinese rheumatologists [J]. Chin J Intern Med, 2020, 59(5): 375-379.
- [3] 蔡萧君, 李 宇, 胡 杨, 等. 基于血液代谢组学技术的甲氨蝶呤抗类风湿性关节炎作用机制研究 [J]. 世界中医药, 2021, 16(2): 242-248.
Cai X J, Li Y, Hu Y, et al. Comprehensive serum metabolomics analysis with the inhibitory effect of methotrexate on rheumatoid arthritis inflammation [J]. World Chin Med, 2021, 16(2): 242-248.
- [4] 巩 勋, 崔家康, 姜 泉, 等. 1 388例类风湿关节炎患者中医证型与疾病活动度特征横断面调查 [J]. 中医杂志, 2021, 62(4): 312-317.
Gong X, Cui J G, Jiang Q, et al. Disease activity of rheumatoid arthritis with different traditional Chinese medicine syndromes: a cross-sectional study of 1 388 patients [J]. J Tradit Chin Med, 2021, 62(4): 312-317.
- [5] 马登越, 葛 群, 李晓彤, 等. 痹祺胶囊联合洛索洛芬钠治疗类风湿性关节炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(6): 1835-1838.
Ma D Y, Ge Q, Li X T, et al. Clinical study on Biqi Capsules combined with loxoprofen sodium in treatment

- of rheumatoid arthritis [J]. *Drugs Clin*, 2019, 34(6): 1835-1838.
- [6] Arnett F C, Edworthy S M, Bloch D A, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31(3): 315-324.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 115-119.
- Zheng X Y. *Guiding Principles for Clinical Research of New Chinese Medicine (Trial)* [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2002: 115-119.
- [8] 孙明, 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 275-276.
- Sun M, Wang W W. *Criteria of Clinical Diagnosis and Curative Effect* [M]. Beijing: Science and Technology Literature Press, 2010: 275-276.
- [9] 张文兰, 胡同平, 王永福, 等. 类风湿关节炎及系统性红斑狼疮患者体液免疫指标的分析与比较 [J]. *中国药物与临床*, 2012, 12(2): 261-262.
- Zhang W L, Hu T P, Wang Y F, et al. Analysis and comparison of humoral immune indexes in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus [J]. *Chin Rem Clin*, 2012, 12(2): 261-262.
- [10] Greenblatt H K, Kim H A, Bettner L F, et al. Preclinical rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis prevention [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2020, 32(3): 289-296.
- [11] 张楠, 高芳莹. 类风湿关节炎与免疫应答系统及其相关因子 [J]. *中国临床康复*, 2005, 9(27): 144-147.
- Zhang N, Gao F J. Correlation of immune response system and the related factors with rheumatoid arthritis [J]. *Chin J Clin Rehabil*, 2005, 9(27): 144-147.
- [12] 张彬, 苏建蓉. 4项血清学指标联合检测在类风湿关节炎中的诊断价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(13): 1886-1887, 1890.
- Zhang B, Su J R. Diagnostic value of combined detection of four serum indicators in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Int J Lab Med*, 2015, 36(13): 1886-1887, 1890.
- [13] 郑辉虎, 何和与. 艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎疗效评价 [J]. *中国药业*, 2021, 30(3): 36-39.
- Zheng H H, He H Y. Efficacy of iguratimod combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *China Pharm*, 2021, 30(3): 36-39.
- [14] 朱琳, 陈鹏, 邹荣, 等. 甲氨蝶呤联合雷公藤多苷片治疗老年类风湿关节炎的临床疗效及随访分析 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2020, 15(2): 339-343, 347.
- Zhu L, Chen P, Zou Y, et al. Clinical efficacy and follow-up analysis of methotrexate combined with tripterygium wilfordii polyglycoside tablet in the treatment of senile rheumatoid arthritis [J]. *World J Integr Tradit West Med*, 2020, 15(2): 339-343, 347.
- [15] 陈晴晴, 贺雪, 刘育军. 类风湿关节炎中医体质特征的研究进展 [J]. *天津中医药*, 2020, 37(2): 235-239.
- Chen Q Q, He X, Liu Y J. Research progress on physical characteristics of rheumatoid arthritis in traditional Chinese medicine [J]. *Tianjin J Tradit Chin Med*, 2020, 37(2): 235-239.
- [16] 贾倩, 燕鹏, 李尊忠, 等. 痹祺胶囊联合小剂量甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的疗效观察 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2018, 18(3): 361-363.
- Jia Q, Yan P, Li Z Z, et al. Observation on efficacy of Biqi Capsules combined with low dose methotrexate in treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Eval Analy Drug Use Hosp China*, 2018, 18(3): 361-363.
- [17] 夏璇, 王焕锐, 吕媛, 等. 痹祺胶囊治疗膝骨关节炎的临床疗效及影像学评价 [J]. *中草药*, 2020, 51(13): 3518-3522.
- Xia X, Wang H R, Lv Y, et al. Clinical observation and radiographic evaluation of Biqi Capsule in treating knee osteoarthritis [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2020, 51(13): 3518-3522.
- [18] 接红宇, 吴启富, 丁朝霞, 等. 痹祺胶囊联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(2): 195-198.
- Jie H Y, Wu Q F, Ding Z X, et al. Clinical study of Biqi Capsule combined with methotrexate for treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Chin J Integr Tradit Chin West Med*, 2012, 32(2): 195-198.
- [19] 鄂楠, 王美英. 类风湿关节炎病人血清免疫球蛋白和补体水平变化临床分析 [J]. *内蒙古医科大学学报*, 2018, 40(6): 632-634.
- E N, Wang M Y. Clinical analysis of changes in serum immunoglobulin and complement levels in patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Inner Mongolia Med Univ*, 2018, 40(6): 632-634.
- [20] 肖雪野. 抗CCP抗体、补体及免疫球蛋白在类风湿性关节炎病理过程中的变化及临床意义 [J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(4): 514-517.
- Xiao X Y. Clinical significance of detection of anti-CCP antibodies, complement and immunoglobulin in patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Hainan Med Coll*, 2017, 23(4): 514-517.