

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.08.020

血府逐瘀汤加减联合恩替卡韦对乙肝肝硬化失代偿期肝纤维化的影响

郝慧敏, 魏晓广, 高春献

河南省南阳市第一人民医院消化内科, 河南南阳 473000

摘要:目的 探讨血府逐瘀汤加减联合恩替卡韦对乙肝肝硬化失代偿期肝纤维化的影响。方法 选取 2020 年 6 月至 2021 年 12 月在该院就诊的 80 例乙肝肝硬化失代偿期患者作为研究对象, 采用随机分组的方式分为对照组和研究组, 每组各 40 例。对照组采用恩替卡韦治疗, 研究组采用血府逐瘀汤加减联合恩替卡韦治疗, 分析两组患者肝纤维化指标、中医症状评分、炎症因子、肝功能、乙肝病毒基因及乙肝表面抗原转阴率, 统计两组患者的疗效。结果 两组患者治疗后层粘连蛋白、IV 型胶原、III 型前胶原、透明质酸酶、白细胞介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α 、丙氨酸氨基转移酶、总胆红素水平, 以及中医症状积分均低于治疗前, 且研究组低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后清蛋白水平高于治疗前, 且研究组高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后门静脉内径、脾厚度均小于治疗前, 且研究组小于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。研究组患者总有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 血府逐瘀汤加减联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化失代偿期患者可有效改善其肝纤维化, 保护肝功能, 疗效较好。

关键词: 血府逐瘀汤加减; 恩替卡韦; 乙肝肝硬化失代偿期; 肝纤维化

中图法分类号: R657.3+1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)08-1107-05

**Effect of Xuefu Zhuyu Decoction combined with entecavir on liver fibrosis in
decompensated stage of hepatitis B cirrhosis**

HAO Huimin, WEI Xiaoguang, GAO Chunxian

Department of Gastroenterology, Nanyang First People's Hospital, Nanyang, Henan 473000, China

Abstract: Objective To explore the effect of combined application of Xuefu Zhuyu Decoction and entecavir on liver fibrosis in patients with decompensated hepatitis B cirrhosis. **Methods** Eighty patients with decompensated cirrhosis of hepatitis B were enrolled and treated in our hospital from June 2020 to December 2021. They were randomly divided into control group and research group, with 40 patients in each group. The control group was treated with entecavir, and the research group was treated with Xuefu Zhuyu Decoction combined with entecavir. The liver fibrosis line indicators, Traditional Chinese Medicine (TCM) symptom scores, inflammatory factors, liver function, hepatitis B virus gene (HBV DNA) and hepatitis B surface antigen (HBeAg) negative conversion rate of the two groups were analyzed, and the treatment effects of the two groups were statistically analyzed. **Results** After treatment, laminin (LN), type IV collagen (IV-C), type III procollagen (PC-III), hyaluronidase (HA), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) alanine aminotransferase and total bilirubin and TCM symptom score were lower than before treatment, and the research group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the diameter of portal vein and the thickness of spleen in the two groups decreased, and compared with the control group, the diameter of portal vein and the thickness of spleen in the research group were significantly thinner ($P < 0.05$), which of the research group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). The total effective rate in the research group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of Xuefu Zhuyu Decoction and entecavir in the treatment of patients with decompensated hepatitis B cirrhosis can effectively improve liver fibrosis and protect liver function, with good effect.

Key words: Xuefu Zhuyu Decoction; entecavir; decompensated stage of hepatitis B cirrhosis; liver fibrosis

乙肝肝硬化失代偿期是乙肝病情逐渐发展至晚 期的病症, 若乙肝病毒继续高复制, 逐渐发展为肝衰

作者简介: 郝慧敏, 女, 主治医师, 主要从事中医内科肝、胆、脾、胃病方面的研究。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230316.1318.002.html\(2023-03-17\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230316.1318.002.html(2023-03-17))

竭,甚至可能进展为肝癌,对患者生命健康产生严重威胁,加大治疗难度^[1-2]。对于乙肝肝硬化失代偿期的治疗大多使用抗病毒药物,其可阻断乙肝病毒转录,但使用时间过长可能会出现耐药,影响治疗效果^[3]。近年来,中医药在乙肝肝硬化失代偿期治疗中凸显优势,依据其病变特点,患者“久病必瘀”,气血、阴阳运行不畅,需祛邪扶正。血府逐瘀汤是中医“活血化瘀”的代表方剂之一,血府逐瘀汤源自《医林改错》,方中诸药结合有活血化瘀、行气止痛之功效,符合乙肝肝硬化失代偿期的病变特点^[4]。联合西药进行治疗,可有效改善患者临床症状,抑制肝纤维化。因此,本研究应用血府逐瘀汤加减联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化失代偿期患者,探讨了其对肝纤维化的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月至 2021 年 12 月在本院就诊的 80 例乙肝肝硬化失代偿期患者作为研究对象,采用随机分组方式分为对照组和研究组,每组各 40 例。对照组男 25 例,女 15 例;平均年龄(50.32±9.84)岁;平均病程(7.21±1.36)年;Child-Pugh 分级:B 级 18 例,C 级 22 例。研究组男 27 例,女 13 例;平均年龄(50.97±9.98)岁;平均病程(7.29±1.39)年;Child-Pugh 分级:B 级 16 例,C 级 24 例。两组患者性别、年龄、病程、Child-Pugh 分级等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)西医符合《病毒性肝炎防治方案》^[5]中相关诊断标准;(2)符合乙肝肝硬化失代偿期,表现为消瘦、肝掌、黄疸等,腹壁静脉曲张,脾大,经 B 超、CT 检查后,显示肝纤维化等;(3)乙肝表面抗原(HBeAg)、乙肝病毒基因(HBV-DNA)均为阳性;(4)中医符合《肝硬化中西医结合诊治方案》^[6]中诊断标准。排除标准:(1)对本研究使用药物存在过敏现象的患者;(2)全身重要脏器出现功能性障碍的患者;(3)免疫系统疾病患者;(4)精神异常患者。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会审核批准。

1.2 治疗方法 两组患者均进行常规治疗,给予利尿、护肝、免疫调节等治疗。对照组采用恩替卡韦(编号:C14202007047,国药准字 H20052237,厂家:中美上海施贵宝制药有限公司)治疗,口服,每次 0.5 mg,1 次/天。研究组采用恩替卡韦联合血府逐瘀汤加减治疗,恩替卡韦用法同对照组,血府逐瘀汤加减组方:桃仁 12 g,红花、生地黄、当归、牛膝各 9 g,川芎、桔梗各 5 g,赤芍、枳壳各 6 g,柴胡、甘草各 3 g。依据患者辨证加减,腹水重:加大腹皮 30 g、泽泻 5 g、车前子 9 g;气虚重:加生黄芪 30 g、太子参 15 g;脾胃虚弱:加炒白术 6 g、茯苓 10 g。水煎服,每日 1 剂,早、晚 2

次服用,中药汤剂由本院中药房提供,统一煎熬,7 周为 1 个疗程,两组患者均进行 2 个疗程的治疗,治疗期间,密切关注患者生命体征变化情况。

1.3 指标检测

1.3.1 样本采集 所有研究对象入组后次日及治疗后次日采集空腹静脉血 6 mL,以 3 000 r/min 离心 15 min,离心半径 5 cm,取血清,低温保存待测。

1.3.2 肝纤维化指标检测 采用 Access 2 化学发光免疫分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司)检测层粘连蛋白(LN)、IV 型胶原(IV-C)、III 型前胶原(PC-III)、透明质酸酶(HA)水平,具体步骤参照说明书执行。

1.3.3 中医症状积分 评估方式参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]中医量化原则进行,评分项目包括食欲不振、水肿、倦怠乏力、胁肋隐痛、小便发黄,依据严重程度进行积分,分值为 0~3 分,评分越高表明症状越严重。

1.3.4 门静脉内径与脾厚度检测 采用多普勒超声检测患者治疗前后门静脉内径及脾厚度。

1.3.5 炎症因子、肝功能、HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率检测 采用酶联免疫吸附试验进行检测,具体步骤参照说明书执行。其中炎症因子主要包括白细胞介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α);肝功能指标主要包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、清蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)。转阴判断标准:HBV-DNA<500 copy/mL,HBsAg<0.05 IU/mL。

1.4 疗效评估标准^[8] 显效:临床症状基本消失,肝功能正常,纤维化改善超过 50%;有效:临床症状有所改善,纤维化改善 30%~50%;无效:临床症状无改善。总有效率=(显效例数+有效例数)/总病例数 \times 100%。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者肝纤维化指标水平比较 两组患者治疗前 LN、IV-C、PC-III、HA 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后 LN、IV-C、PC-III、HA 水平均低于治疗前,且研究组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者中医症状积分比较 两组患者治疗前中医症状积分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后中医症状积分均低于治疗前,且研究组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者炎症因子水平比较 两组患者治疗前 IL-6、IL-8、TNF- α 水平比较,差异均无统计学意义

($P > 0.05$); 两组患者治疗后 IL-6、IL-8、TNF- α 水平均低于治疗前, 且研究组低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者肝功能指标水平比较 两组患者治疗前 ALT、ALB、TBIL 水平比较, 差异均无统计学意义

($P > 0.05$)。两组患者治疗后 ALT、TBIL 水平均低于治疗前, 且研究组低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者治疗后 ALB 水平均高于治疗前, 且研究组高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 两组患者肝纤维化指标水平变化($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	LV		IV-C		PC-III		HA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	247.65±13.32	169.58±6.32*	365.25±6.65	225.68±6.32*	260.32±13.62	162.67±9.95*	184.65±10.68	130.64±8.64*
研究组	40	248.16±12.06	150.36±8.19*	367.94±6.84	167.54±3.65*	262.54±13.62	119.64±10.32*	185.29±10.64	90.32±5.52*
t		0.180	11.750	1.793	50.380	0.729	18.980	0.269	24.870
P		0.858	0.001	0.078	0.001	0.468	0.001	0.789	0.001

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者中医症状积分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	食欲不振		水肿		倦怠乏力	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	2.25±0.36	1.32±0.51*	2.46±0.29	0.97±0.22*	1.91±0.44	0.81±0.16*
研究组	40	2.29±0.34	0.64±0.11*	2.48±0.26	0.43±0.10*	1.93±0.47	0.33±0.08*
t		0.511	8.243	0.325	14.130	0.197	16.970
P		0.611	0.001	0.746	0.001	0.845	0.001

组别	n	胁肋隐痛		小便发黄	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	2.21±0.36	1.13±0.25*	1.84±0.22	0.97±0.15*
研究组	40	2.24±0.33	0.52±0.11*	1.86±0.23	0.55±0.10*
t		0.389	14.130	0.397	14.730
P		0.699	0.001	0.692	0.001

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	IL-6		IL-8		TNF- α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	142.32±16.32	102.32±8.65*	0.74±0.16	0.49±0.11*	41.32±3.32	34.94±2.26*
研究组	40	143.26±15.32	62.31±6.65*	0.77±0.18	0.22±0.03*	41.54±3.25	25.31±1.67*
t		0.017	23.190	0.788	14.980	0.300	21.670
P		0.987	0.001	0.433	0.001	0.765	0.001

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者肝功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT(U/L)		ALB(g/L)		TBIL(nmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	342.65±22.32	126.54±5.62*	28.13±3.32	30.21±3.51*	88.97±5.52	39.85±3.36*
研究组	40	344.13±22.64	50.31±4.64*	28.09±3.18	34.64±2.23*	89.06±5.42	20.06±2.21*
t		0.294	66.310	0.055	6.737	0.074	31.120
P		0.769	0.001	0.956	0.001	0.942	0.001

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者门静脉内径与脾厚度比较 两组患者治疗前门静脉内径、脾厚度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后门静脉内径、脾厚度均小于治疗前,且研究组小于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者门静脉内径与脾厚度比较($\bar{x}\pm s$,cm)

组别	n	门静脉内径		脾厚度	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	1.45±0.36	1.26±0.28*	4.76±0.37	4.13±0.31*
研究组	40	1.44±0.34	1.00±0.11*	4.75±0.32	3.69±0.25*
t		0.301	7.126	0.284	8.496
P		0.759	0.001	0.714	0.001

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.6 两组患者血清病毒学相关指标转阴情况比较 研究组患者 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者血清病毒学相关指标转阴情况比较[n(%)]

组别	n	HBV-DNA 转阴	HBeAg 转阴
对照组	40	31(77.50)	10(25.00)
研究组	40	38(95.00)	21(52.50)
χ^2		5.165	6.373
P		0.023	0.012

2.7 两组患者临床疗效比较 研究组患者治疗后总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=8.658$, $P=0.03$)。见表 7。

表 7 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	40	18(45.00)	10(25.00)	12(30.00)	28(70.00)
研究组	40	27(67.50)	11(27.50)	2(5.00)	38(95.00)

3 讨论

乙肝后肝硬化主要是由于乙肝病毒长期在肝脏内进行复制,导致机体免疫系统激活,肝脏免疫系统受到损害,抑制细胞外基质降解,加重肝脏炎症反应,破坏肝脏结构,进而出现肝硬化。由于肝脏代谢功能不断降低,由代偿期逐渐转变为失代偿期,患者病情逐渐加重^[9-10]。

有研究表明,部分中药配伍可有效改善患者临床症状,在肝硬化的不同阶段均表现有瘀血,尤其是肝硬化失代偿期,故对于乙肝肝硬化失代偿期的治疗强调“活血化瘀”^[11]。血府逐瘀汤活血、化瘀、行气、止痛效果较好。桃仁可活血、祛瘀;红花、川芎具有祛瘀、通络、活血之效;赤芍清热、凉血、止痛;当归活血、清热;柴胡、枳壳可行气、活血,疏肝、解郁为臣;桔梗为

上行,牛膝为下行,二者为佐药^[12]。有学者指出,桃仁提取物对肝脏微循环具有较好的正面效果,可促进胶原降解,遏制肝纤维化^[13]。川芎对于成纤维细胞的形成具有较强的抑制作用,生地黄可抑制炎症反应,减少毛细血管通透性,保护肝脏。恩替卡韦抗病毒效果明显,且发生耐药性的风险及肝脏病变发生率均较低,对于乙肝变异株具有较理想的治疗效果^[14]。本研究结果显示,经血府逐瘀汤加减联合恩替卡韦治疗后患者肝纤维化指标及中医症状评分均得到改善,说明两种药物联合应用可较好地改善患者肝纤维化。LN、IV-C、PC-III、HA 可反映肝脏胶原的合成,肝细胞受损时 HA 的摄入与降解受到影响,胶原蛋白沉淀,改变肝组织弹性。血府逐瘀汤加减联合恩替卡韦改善肝纤维化可能是因为二者联合治疗是通过抑制病毒复制,减少肝脏组织病变,将物质从有毒转化为无害,极大地减轻了药物对肝脏的损伤,进而改善肝功能^[15-16]。

本研究发现,使用血府逐瘀汤加减联合恩替卡韦治疗后患者炎症指标及肝功能相关指标均得到较好的改善,出现这种情况的原因可能是血府逐瘀汤可降低化疗的不良反应,增加血供,扩张血管,减轻血管炎症反应,组织炎症细胞因子释放,降低炎症因子表达^[17]。本研究还发现,经血府逐瘀汤加减联合恩替卡韦治疗后患者门静脉内径、脾厚度有所改善。临床调查显示,随着机体肝纤维化加重,机体血流动力学受到影响,导致门静脉内径不断扩大,增加脾脏的厚度^[18]。血府逐瘀汤加减联合恩替卡韦治疗具有强效的抗病毒作用,协同改善门静脉及脾脏的血流动力学,进而起到较好的治疗效果。

本研究基于血府逐瘀汤加减联合恩替卡韦治疗,患者 HBV-DNA、HBeAg 转阴率均得到明显提高。血清 HBV-DNA 作为乙肝病毒复制的可靠指标,其转阴率上升表明病情减轻。其原因可能是血府逐瘀汤联合恩替卡韦治疗可高效抗病毒,提高机体代谢及肝酶活性,保障肝功能,具有较为理想的治疗效果^[19-20]。

综上所述,经血府逐瘀汤加减联合恩替卡韦治疗后乙肝肝硬化失代偿期患者肝纤维化及肝功能均得到改善,炎症反应得到抑制,疗效较好。但本研究病例数较少,今后仍需进一步研究证实。

参考文献

[1] SPYROU E, SMITH C I, GHANY M G. Hepatitis B: current status of therapy and future therapies[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2020, 49(2): 215-238.
 [2] ZHOU E, YANG C, GAO Y. Effect of alcohol on the progress of hepatitis B cirrhosis[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(1): 415-424.
 [3] 袁媛, 陈洁, 杨雪梅, 等. 国产恩替卡韦对 HBeAg 阳性代

- 偿期乙型肝炎肝硬化患者 HBV 复制的抑制效果、血清球蛋白及补体 C3、C4 的影响研究[J]. 川北医学院学报, 2020, 35(3): 432-435.
- [4] 宋波, 杜娜, 周天彤, 等. 血府逐瘀汤加减对乙型肝炎肝硬化失代偿期患者肝纤维化、炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(24): 2707-2709.
- [5] 中华医学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56-52.
- [6] 中国中西医结合消化病专业委员会. 肝硬化中西医结合诊治方案[J]. 现代消化及介入诊疗杂志, 2005, 10(2): 119-121.
- [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: 72.
- [8] 王宝恩, 张定凤. 现代肝脏病学[M]. 北京: 科学出版社, 2003: 513-533.
- [9] LI T Y, YANG Y, ZHOU G, et al. Immune suppression in chronic hepatitis B infection associated liver disease: A review[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(27): 3527-3537.
- [10] MOON A M, SINGAL A G, TAPPER E B. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(12): 2650-2666.
- [11] 沈丽贤, 王晓玲, 李惠文. 通络软坚胶囊联合恩替卡韦分散片治疗乙肝后肝纤维化的临床疗效及对相关指标的影响[J]. 河北医学, 2020, 26(7): 1220-1225.
- [12] 刘巍, 韩涛. 血府逐瘀汤加减对乙肝肝硬化失代偿期肝纤维化及炎症因子的影响[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(9): 821-825.
- [13] 张秋香, 柳迎春. 血府逐瘀汤治疗伴抑郁慢性乙肝患者临床研究[J]. 吉林中医药, 2020, 40(11): 1477-1479.
- [14] WANG K, LU X, ZHOU H, et al. Deep learning radiomics of shear wave elastography significantly improved diagnostic performance for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B: a prospective multicentre study[J]. Gut, 2019, 68(4): 729-741.
- [15] GAO X, YANG H I, TRINH H, et al. Antiviral therapy and hepatocellular carcinoma risk in hepatitis B patients with cirrhosis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2020, 32(9): 1207-1211.
- [16] 余雪, 丁春阳, 苏芳静. 乙肝抗纤汤联合恩替卡韦用于乙肝肝硬化的治疗及对抗氧化指标的变化研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11): 44-47.
- [17] 史娜, 宋娟丽, 王静, 等. 红外肝病治疗仪联合恩替卡韦及乙肝抗纤汤治疗老年慢性乙型肝炎的疗效[J]. 国际老年医学杂志, 2020, 41(5): 322-325.
- [18] 徐异彩, 伍彦辉, 张冉, 等. 彩色多普勒超声联合 Fibroscan 评分系统在慢性乙肝纤维化诊断中的应用研究[J]. 影像科学与光化学, 2021, 39(1): 67-74.
- [19] 杨君霞, 程豪为, 杨荟玉, 等. 恩替卡韦联合免疫抑制剂治疗乙肝病毒相关性肾小球肾炎的效果[J]. 郑州大学学报(医学版), 2020, 55(4): 521-524.
- [20] 狄书杰, 夏茜. 和络舒肝片联合恩替卡韦对活动性代偿期乙型肝炎肝硬化患者的临床疗效[J]. 中成药, 2020, 42(6): 1486-1489.

(收稿日期: 2022-08-06 修回日期: 2022-12-25)

(上接第 1106 页)

- [6] 雷萍, 吴静, 吴茂林, 等. 超声心动图联合血清心肌酶水平检测对类风湿关节炎患者右心功能受损情况的评估价值[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(8): 1803-1805.
- [7] LU H, YAO Y, YANG J, et al. Microbiome-miRNA interactions in the progress from undifferentiated arthritis to rheumatoid arthritis: evidence, hypotheses, and opportunities[J]. Rheumatol Int, 2021, 41(9): 1567-1575.
- [8] 蔡军. 联合检测类风湿因子 IgM-RF、IgG-RF、IgA-RF 及抗环瓜氨酸肽抗体对早期诊断类风湿性关节炎的价值研究[J]. 贵州医药, 2021, 45(4): 522-524.
- [9] SHIROISHI M, ITO Y, SHIMOKAWA K, et al. Structure-function analyses of a stereotypic rheumatoid factor unravel the structural basis for germline-encoded antibody autoreactivity[J]. J Biol Chem, 2018, 293(18): 7008-7016.
- [10] 李文雪, 刘芳, 朱家安, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体与超声检出的类风湿性关节炎骨侵蚀的相关性研究[J]. 首都医科大学学报, 2019, 40(6): 829-832.
- [11] 黄艳艳, 詹锋, 肖璐, 等. SPD-1、CYTL1 在类风湿关节炎患者中的水平及其与免疫指标的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(11): 1286-1289.
- [12] PAULE R, DENIS L, CHAPUIS N, et al. Lymphocyte immunophenotyping and CD4/CD8 ratio in cerebrospinal fluid for the diagnosis of sarcoidosis-related uveitis[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2021, 29(2): 290-298.
- [13] 王超, 赵岩, 贺鑫, 等. HBV 感染对类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮疾病活动度、免疫功能及炎症反应的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(17): 2599-2603.
- [14] 姚传辉, 陶庆文, 陈嘉琪, 等. 类风湿性关节炎寒热证候淋巴细胞亚群及细胞因子的差异分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(12): 1456-1460.
- [15] 李兰亚, 伍广, 屠涛. 类风湿关节炎并发 OP 患者免疫球蛋白、淋巴细胞亚群、IL-27 及 IL-6 水平的研究[J]. 国际免疫学杂志, 2022, 45(2): 158-163.

(收稿日期: 2022-09-09 修回日期: 2022-12-25)