

类风湿关节炎细胞因子与中医体质分布的相关性探究

齐张旻*, 张志明#, 陈紫依, 赵钟文, 陈煜宇, 吴方真, 郭燕芬, 宋榕斌

福建中医药大学附属第二人民医院风湿免疫科, 福建 福州
Email: #fqizhangyang@126.com

收稿日期: 2021年2月7日; 录用日期: 2021年3月22日; 发布日期: 2021年3月29日

摘要

类风湿关节炎是一种临床常见手足区域小关节呈对称、肿胀、疼痛、多关节受累的慢性、侵蚀性关节炎症为主要特征的难治性自身免疫病, 致残率高。中医称为“痹病”或“尪痹”。本课题从中医体质角度出发, 得出结论: 本病与年龄、性别及中医体质存在联系, 其中IL-1在中医阳虚质及非阳虚质的人群对比中的差异性有统计学意义。

关键词

类风湿关节炎, 细胞因子, 中医体质

Study on the Correlation between Cytokines of Rheumatoid Arthritis and TCM Constitution Distribution

Zhangyang Qi*, Zhiming Zhang#, Ziyi Chen, Zhongwen Zhao, Yuyu Chen, Fangzhen Wu, Yanfen Guo, Rongbin Song

The Second People's Hospital of the University of Traditional Chinese Medicine in Fujian Department of Rheumatism, Fuzhou Fujian
Email: #fqizhangyang@126.com

Received: Feb. 7th, 2021; accepted: Mar. 22nd, 2021; published: Mar. 29th, 2021

*第一作者。
#通讯作者。

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a kind of refractory autoimmune disease characterized by symmetrical, swelling, pain, multi joint chronic and erosive arthritis of the small joints in the hand and foot region, with high disability rate. Traditional Chinese medicine is called “Bi disease” or “Aggravated bi”. From the perspective of TCM Constitution, this topic draws the conclusion: The disease is related to age, gender and TCM Constitution, and the difference of IL-1 in the comparison of the people with and without Yang deficiency of TCM is statistically significant.

Keywords

Rheumatoid Arthritis, Cytokines, TCM Constitution Distribution

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一种临床常见手足区域小关节呈对称、肿胀、疼痛、多关节受累的慢性、侵蚀性关节炎为主要特征的自身免疫病,亦见于肘、膝、足关节、骶髂关节、脊柱及髌关节,可发生于任何年龄段[1]。RA的发病原因尚不明确,当下共识乃该病产生与感染源刺激及自身免疫相关,其发病率具系统性自身免疫性疾病之首,被归于重大难治性疾病,因病程长、治疗困难,最终可导致关节畸形、功能受损甚至丧失,并危害关节外多器官及系统[1]。

我国大陆地区RA的发病率经流行病学初步统计,约为0.42%,全国患者约500万人[2]。随病程每5年的增加、迁延,致残率由1~5年的18.6%,渐升至43.5%、48.1%、61.3% [3],对患者的社会生产活动及生活的舒适度造成递进式妨碍。

中国2018年类风湿关节炎诊疗指南明确告知RA的早期发现、规范化治疗尤为重要,且应以降低疾病活动度、控制病情、减少致残率及改善患者生活质量为首要目标,即称之为“达标治疗” [1]。这恰好与中医体质学研究中的“未病先防”及“既病防变”理论观点一致[4]。自2009年应用白细胞介素-6 (IL-6)受体单抗及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)抑制剂等生物制剂治疗RA的方法问世以来,生物抑制剂的运用在参与RA治疗过程中的地位越发重要[5],推进了“达标治疗”的进展。

细胞因子(cytokine, CK)是由多糖蛋白组成的一种小分子多肽物质,其在生物学上具有多种可调节细胞功能的生理作用[6]。不同细胞因子在功能上互相配合,构成庞大而复杂的细胞因子网络,对各自的合成与分泌、受体表达及生物学效应产生关联及影响[7]。其中在促进RA的免疫病理过程中有显著协同作用的三类细胞因子[8]分别是:① 白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1): IL-1能促使软骨细胞及滑膜细胞合成并释放激发滑膜的炎症反应、软骨基质的崩解前列腺素E₂ (PGE₂)和胶原酶致使关节受损[9]。Abramson SB等[10]研究发现,为了保护RA患者骨和软骨的健全,有效阻断IL-1的治疗方法必不可少。在临床上,检测血清、关节滑液中的IL-1水平可预知RA活动性[11]。② IL-6: RA患者的IL-6与其可溶性受体(IL-6R)的浓度水平升高和类风湿因子、C反应蛋白、血沉等关联疾病活性的指标及临床表现相关[12]。该细胞因子的水平升高与关节破坏程度呈正相关,因此我们可将IL-6信号转导途径的分子靶点作为治疗的着手方向[13]。③ TNF- α :

TNF- α 在 RA 中参与了多种致病机制[14], 特别是在炎症反应中, 能产生和释放 TNF- α 的细胞种类尤其丰富[15], 可谓是在促炎因子中具有核心地位, 不断推动着 RA 的进展。岳涛等[16]在临床上使用 TNF- α 单克隆抗体治疗 RA, 发现骨破坏受到抑制, 其余症状明显改善, 提示 TNF- α 同样是 RA 治疗的有效靶点之一。

类风湿关节炎依骨节疼痛、肿胀畸形等症状特征, 常归属中医“痹病”、或依据《金匱要略》细分至“尪痹”[17], 其病因内与肝肾筋骨相关、外涉及风热寒湿诸邪。时令、气候可诱导疾病发作、加重。究其病因病机, 不外乎外邪侵入机体, 尤其以风热寒湿诸邪较为显著, 其妨碍气血运行, 久致脏腑内伤, 循经络连通, 最终入筋骨停留。此类邪气性质多妨碍津液气血输送布运, 闭阳气而凝血脉, 且正虚邪亢, 病邪不可避免地在局部骨节, 甚至全身广泛体现, 侵袭机体正常运转, 破坏阴阳平衡, 浸润关节引发疼痛。故阳虚、气虚、血瘀等证型临床多见。王涛[18]通过对 100 例类风湿关节炎患者与 100 例正常人进行中医体质类型分析, 发现两组体质分布存在差异, RA 组中以阳虚质、气虚质为主, 分别占 RA 组的 42%、24%。谢承成[19]采用横断面调查方式对 122 名 RA 患者进行调查, 得出 RA 中医体质类型总体分布有较明显规律, 以阳虚质、阴虚质、血瘀质居多。张磊[20]在对 106 例类风湿关节炎患者的关节变形与体质相关性研究中亦得出阳虚质为 RA 最多见的体质类型。综上可知, 中医体质与 RA 疾病的病因病机及辨证分型紧密相关。

因类风湿关节炎临床个体病情轻重程度的体现及病变进展的速度均有较大的差异性, 而患者的中医体质类型能帮助我们了解这一差异的本质。关于 RA 患者中医体质与细胞因子 IL-1、IL-6、TNF- α 之间的关系至今尚无人进行探讨, 故本课题从中医体质角度出发, 探究患者体质类型与类风湿关节炎细胞因子 IL-1、IL-6、TNF- α 之间可能的联系, 意在为调理体质加强“未病先防”及对临床不同中医体质的 RA 患者“既病防变”提供选择生物制剂干预治疗方向性的理论依据。

2. 资料与方法

2.1. 资料的收集

收集 2019 年 8 月至 2020 年 12 月间于福建中医药大学附属第二人民医院风湿科住院部及门诊部就诊并确诊类风湿关节炎的患者共计 120 例, 设为研究对象。

2.2. 诊断标准

西医纳入标准: ① 依据 2010 年 ACR (美国风湿病学会)/EULAR (欧洲抗风湿病联盟)发布的类风湿关节炎最新诊断标准[21], 确诊为类风湿关节炎的患者; ② 年龄 ≥ 18 岁, 有自主能力; ③ 患者生命体征平稳、意识清楚、具有一定的表达能力; ④ 自愿参加, 信息资料完整登记, 并签署知情同意书。排除标准: ① 重叠其他风湿性疾病如: 系统性红斑狼疮、炎性肌病、干燥综合征等; ② 合并感染、其他脏器重要器官严重疾病及血液系统疾病、恶性肿瘤等慢性消耗性疾病等患者; ③ 严重精神类疾病、孕妇及哺乳期患者; ④ 长期或间断性使用生物制剂。中医标准: 参照 2009 年中华中医药学会拟定的《中医体质分类与判定》[22]中的体质量表填写调查问卷, 进行评分, 先将各亚量表条目分值相加计算作为原始分数, 再用公式: $[(\text{原始分} - \text{该亚量表条目数}) / (\text{该亚量表条目数} \times 4)] \times 100$ 计算转化分, 各类型的转化分为 0~100 分, 9 个亚量表得出转化分后即进行体质的判定。其体质类型由各项平衡的平和质(转化分 ≥ 60 分, 其他八种转化分均 < 30 分者确定是、 < 40 基本是), 及 3 种虚性体质、4 种实性体质和 1 种特殊体质: 阳虚质、阴虚质、气虚质、气郁质、痰湿质、湿热质、血瘀质、特禀质[7]等共 8 种偏颇体质(转化分 ≥ 40 分则是、转化分 30~39 分偏向是)构成。

2.3. 数据库建立

该研究已通过伦理审查(伦理批号: SPHFJP-K2019015-01), 依诊断标准筛选后的合格病例, 参考“基于因人制宜思想的中医体质理论基础研究”(973 计划, 课题编号 2005CB523501)制定问卷填写基础信息:

如姓名、联系电话、性别、年龄、发病时间、服用药物、病情等内容,使用 EXCEL 进行记录,形成原始数据库,审核后转为 SPSS 数据集合。

2.4. 细胞因子检测操作步骤

2.4.1. 样本的采集及处理

分离胶促凝管内于患者空腹时抽取的外周静脉血 2 ml,收集至血清分离管,统一编号。将全血标本放置在正常室温(21℃左右)及正常干湿度环境下 2 小时或于 4℃下过夜 8~12 小时,然后在 1000 重力加速度下离心 20 分钟,取上层清液或将上清置于超低温冰箱-20℃或-80℃保存。

2.4.2. 操作方法

严格按照说明书要求实施操作,血清中 IL-1、IL-6、TNF- α 的水平测定采用 ELISA 双抗体夹心法。实验项目正常值范围 IL-1 检测范围: 52.58~100.05 pg/mL; IL-6 检测范围: 18.5~29.25 pg/mL; TNF- α 检测范围: 38.5~72.5 pg/mL。

2.5. 统计学分析

将数据库记录并转化的数据采用 SPSS 20.0 软件进行统计处理。①描述性统计分析: 计量资料以均值 \pm 标准差描述,计数资料以频数、百分比进行描述。②单因素方差分析: 采用单因素方差分析比较不同中医体质分型与患者血清 IL-1、IL-6、TNF- α 之间的关系。独立样本 T 检验: ③采用独立样本 T 检验对阳虚质、非阳虚质患者的细胞因子进行检验。

3. 研究结果

3.1. 一般情况资料

3.1.1. 性别分布

本研究共收罗 120 人资料,其中男性 28 人,占 23.3%,女性 92 人,占 77.7%,二者比例较为接近流行病学统计的病患男女比例 1:4 [3]。

3.1.2. 年龄分布

将研究收纳的患者年龄分为 18~30 岁(包含 30 岁)、30~60 岁(包含 60 岁)以及 60 岁以上三个年龄层,得出 18~30 岁者 14 人(占比 11.7%),30~60 岁者 73 人(占比 60.8%),60 岁以上者 33 人(占比 27.5%)。

3.2. 中医体质类型分布

在 RA 患者中,各体质按频数降序排列依次为阳虚质 > 气虚质 > 痰湿质 > 血瘀质 > 平和质 > 阴虚质 > 气郁质 > 湿热质 > 特禀质。阳虚质患者人数占首位(43 例, 35.8%),气虚质(17 例, 14.1%)位居第二,两者比较无显著性差异($P > 0.05$),两者与其他体质类型比较有显著性差异($P < 0.05$)。具体数据详见表 1。

Table 1. Distribution of TCM physique types of RA patients

表 1. RA 患者中医体质类型分布表

性别/体质	平和	气虚	气郁	湿热	痰湿	特禀	血瘀	阳虚	阴虚	总计
男	5	5	1	2	7	1	1	5	1	28
女	6	12	4	2	9	2	14	38	5	92
总计	11	17	5	4	16	3	15	43	6	120

3.3. 不同性别患者中医体质类型分布

经卡方检验, Fisher 值 = 14.992, $P = 0.032 < 0.05$, 具有统计学意义, 说明 RA 患者的体质分布与性别具有相关性。按性别分组对各体质类型的频数施行比较, 发现男性患者痰湿体质者最多(频数 7 例, 占男性组总例数的 25%), 其次是阳虚质、气虚质和平和质(均为 5 例, 各占男性组总例数的 17.8%)。女性组亦见阳虚体质者最多(38 例, 占女性组总例数 41.3%), 其次是气虚质(17 例, 占女性组总例数 18.5%)和血瘀质(15 例, 占女性组总例数 16.3%)。从整体来看, 阳虚质与其他体质类型比较, 有显著性差异($P < 0.05$)。本研究除湿热体质男女频数相等外, 其余体质女性患者均多于男性。

3.4. IL-1、IL-6、TNF- α 阳性率与中医体质的关系分布

3 组细胞因子与 RA 患者中医体质之间相关性研究, 因特禀质、湿热质、气郁质人数太少无法进行正态分布检验, 其余 6 种体质皆符合正态分布。各类中医体质与 3 组细胞因子方面的差异分别实行单因素方差分析, P 值结果皆 > 0.05 , 说明各组体质分别与 IL-1、IL-6、TNF- α 无统计学意义。为此, 不得不将较少的体质归于“非阳虚质”组, 与“阳虚质”组数据相比较, 经独立样本 T 检验统计分析, 可见仅在 IL-1 中, P 小于 0.05, 故仅有阳虚质与非阳虚质患者的体质分布存在差异。具体数据详见表 2。

Table 2. Distribution of cytokines and physique

表 2. 细胞因子与体质分布情况表

体质类型/细胞因子	IL-1 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
阳虚	100.5109 \pm 20.54559	26.0226 \pm 8.14193	69.4560 \pm 12.27206
非阳虚	108.5919 \pm 18.51086	27.6145 \pm 7.70964	68.6766 \pm 10.90327
t 值	2.204	1.063	0.359
P 值	0.029	0.29	0.72

4. 结果分析及讨论

类风湿关节炎是一种渐近性的自身免疫疾病, 在对疾病发生原因不明确的前提下, 根据患者体质较早介入、控制病情, 并使其处于低活动度状态尤为重要, 即完成“达标治疗”。为此, 本研究通过问卷方式调查 120 例类风湿关节炎患者中医体质情况, 结合一般资料与 IL-1、IL-6、TNF- α 等血清细胞因子, 最终得出结论: RA 患者中阳虚质的整体 IL-1 水平相对较非阳虚质 IL-1 水平低, 存在统计学意义, 而另外两种细胞因子(IL-6、TNF- α)与各类中医体质的相关性不显著。下面我们结合年龄、性别等资料及众中西医医家的研究, 说明阳虚型中医体质在 RA 患者群体中存在较多的原因。

从年龄而言, 西医方面, 熊焰、叶青等[23]文章认为总体发病年龄在 40~49 岁居多, 而李满意等[24]调查发现女性普遍的发病高峰在 21~50 岁, 而男性则在 40 岁以后高发, 与本研究结果 30~60 岁者 73 人(占总体的 60.8%)较为一致。中医方面, 《素问·上古天真论篇》从男女的生理进程差异变化很好的解释了 RA 的疾病特点: 男子在四八(32 岁)时“筋骨隆盛、肌肉满壮”, 而到五八(40 岁)时“肾气衰, 发堕齿槁”开始出现脏腑、尤其是肾脏的衰败, 至七八(56 岁)“肝气衰、筋不能动、天癸竭、精少、肾藏衰、形体皆极”见肝肾失养、筋骨肌肉削减现象, 终八八(64 岁)“齿发去”, 展示了肾脏生理性虚衰过程; 女子则由五七(35 岁)“阳明脉衰”始, 至六七(42 岁)“三阳脉衰于上”及七七(49 岁)“任脉虚、太冲脉衰少, 天癸竭”等, 机体经络随年龄而衰弱, 导致脏腑一同反馈。固本病与肝肾二脏联系密不可分, 很好地阐明男性年龄高发期(> 40 岁)的特点, 而女子发病虽亦年龄相关(35~50 岁处高发段), 但也可见于 21~35 岁

范畴, 西医认为这与性激素水平相关, 而中医言其乃性别的生理性体质差异, 也是女性患者多于男性患者之本因。

徐正福、孙祥燮[25]研究发现 75% RA 患者的病情在在妊娠期间、特别是妊娠晚期得到缓解, 而在分娩后经过一段时间, 大部分患者的血清类风湿因子可再次升高; 在女性经期时, 排卵期结束后激素水平升高, 可见 RA 症状的好转, 雌激素类口服避孕药使用后亦出现一致结果。田林等[26]对女性血清性激素水平与类风湿关节炎相关性进行了 Meta 分析, 结果提示血清雌二醇水平与 RA 呈正相关。徐江[27]研究发现 RA 的发病与女性生理性征有明显的相关性。部分学者反向从男性 RA 患者的性激素水平着手, 如卢建明等[28]将 72 例男性 RA 患者体内的血清卵泡刺激素、泌乳素、黄体生成素、雌二醇和睾酮水平和同年龄正常男性进行对比, 结果显示 RA 患者组的卵泡刺激素和黄体生成素水平较正常对照组升高, 泌乳素有所增加, 雌二醇和睾酮有明显下降。究其原因, 可能是因为雄激素对机体免疫功能起抑制、抗炎等作用, 而在人类的骨细胞、骨髓内单核细胞、成骨细胞及血管内皮细胞中均含有雄激素。

结合性别、拓展联系体质, 中医认为, 女子先天较男子多虚、多郁, 其虚体现气血多虚, 女子以气血为本, 贯彻肾 - 天葵 - 冲任生殖轴的发育及成熟, 特别经、孕、产等生理过程, 肾精孕育生命、经脉运行等功能, 皆伴随着气血的消耗。且七情由神明所化、由气血所养, 女子气血弱则易七情为伤、情绪波动, 导致枢机不畅、肝失疏泻而气行郁滞, 又反向影响了气血运行, 血脉停涩成瘀, 临床可见月经不调、经期血块增多、癥瘕积聚、伴随情绪急躁易怒、或抑郁不喜言语等表现; 郭明义等[29]对福州地区大学生中医体质调查后得出女性瘀血体质数量远高于男性之结论, 本研究女性 RA 患者除阳虚质外, 气虚质、血瘀质占比二、三位, 亦证明了这一观点。气血虚弱、郁气于内, 以致女性在一定年龄内对风寒湿痹等邪浊抵抗较弱, 体质的感邪敏感性高。

总体而言, 阳虚质占比远高于其他体质, 这与以下众多因素有关: ① 同李可所言, 南方乃丙丁之火, 气候温热, 熏蒸机体, 使得身体水液循环加快, 阳气不仅随着汗液、尿液排出, 还因同气相求、随天性不断释放; ② 春、夏之中, 天气炎热, 空调使用较多, 阴寒之邪积累, 不符合“春夏养阳”之理, 以致过冬到少阴肾之季节, 肾阳不足抵御病邪, 虚邪贼风遂直入于肾, 驻扎于骨, 造成筋骨扭曲变形; ③ 南方生活因天气而随性, 多夜市而喜夜行, 加之饮食偏好生冷海鲜、凉茶甜水, 长期则暗耗阳气, 损及先后天本源; ④ 福建森林密集、地处沿海, 全年气候湿润, 雨季绵长, 长夏多湿, 嗜酒而耕水田, 湿邪侵入人体机会尤多。湿乃阴邪, 喜居脾胃而伤周身之阳, 其性粘腻又可遍布四维, 性趋下易附着肾府, 为难治难驱之邪浊。湿邪为困, 经年累月, 定阻遏脾肾清阳升降、蒸腾, 妨碍阳气运行, 血脉失于温煦、推动之力, 终造成阳虚体质, 给痹病之外邪可乘之机, 随湿流向最末端的小关节, 痹阻经脉运行、腐蚀筋骨, 以致类风湿关节炎的产生。黄守清[30]对福建省第二人民医院健康体检中心涵盖福州五区八县的 8083 例体检人群中中医体质进行评测, 结果以阳虚质最多, 以大数据证明了本研究结果较为准确。

5. 结论

① 类风湿关节炎以女性人群为主, 可能和雌激素水平相关; ② 中医体质以阳虚质为首, 其次是气虚质、血瘀质; ③ 造成福建地区患者阳虚体质较多的诱因与地理环境、生活节律、饮食等因素有关, 与湿邪关系密切, 脏腑涉及肝肾, 临床用药上应以在滋补肝肾、扶助阳气、补足正气的基础上, 兼除湿利水、活血化瘀; ④ IL-1 在中医阳虚质及非阳虚质的人群对比中存在差异; ⑤ 未发现 IL-6、TNF- α 与 RA 体质存在相关性。

6. 不足和展望

本课题纳入的病例多为门诊及住院期间疾病处于活动期未控制的患者, 无法完全覆盖总体 RA 患者各时期情况。且样本量较小, 最终结果只展示出阳虚体质的相关性, 对兼夹体质及阴性结果无法进行判

断。而在辅助检查方面,部分患者未定期复查、或是一些检测信息缺失,未能证实其他指标与 RA 中医体质之间的关联性。故结论有一定的局限性。希望后者能对类风湿关节炎中医体质分布采取多中心、大样本、长时间、完整性强的研究。

基金项目

2018 年福建省教育厅中青年课题(JT180246)。

参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.
- [2] 曾小峰, 朱松林, 谭爱春, 谢小平. 我国类风湿关节炎疾病负担和生存质量研究的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(3): 300-307.
- [3] 周云杉, 王秀茹, 安媛, 李春, 张晓盈, 段天娇, 等. 全国多中心类风湿关节炎患者残疾及功能受限情况的调查[J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17(8): 526-532.
- [4] 李倩茹, 王琦, 李玲孺, 孙鹏程, 张璐璐, 赵蔚波, 王艳秋, 李竹青, 王济. 中医体质辨识在“治未病”中的应用[J]. 中医学报, 2019, 34(8): 1586-1589.
- [5] 古洁若. 类风湿关节炎研究进展[J]. 实用医学杂志, 2005, 21(13): 1367.
- [6] 任云青, 主编. 病原生物与免疫[M]. 北京: 高等教育出版社, 2004.
- [7] 张昌菊, 主编. 邓维秀, 冯永堂, 傅颖媛, 等, 副主编. 医学免疫学[M]. 北京/西安: 世界图书出版公司, 2010.
- [8] 林翊萍, 徐沪济. 细胞因子网络与滑膜炎[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(12): 1313-1316.
- [9] 徐晓玲, 梁瑞霞, 黄君健, 黄翠芬. 细胞因子在类风湿关节炎发病机制中的作用[J]. 生物技术通讯, 2008, 19(1): 111-114.
- [10] Abramson, S.B. and Amin, S. (2002) Blocking the Effects of IL-1 in Rheumatoid Arthritis Protects Bone and Cartilage. *Rheumatology*, **41**, 972-980. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.9.972>
- [11] 邵勤, 高洪燕, 周小莉, 曹春辉. IL-22 在类风湿关节炎中的表达及临床意义[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(1): 103-107.
- [12] Cronstein, B.N. (2007) Interleukin-6—A Key Mediator of Systemic and Local Symptoms in Rheumatoid Arthritis. *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases*, **65**, S11-S15.
- [13] 苗平, 陆梅生, 张冬青. IL-6/IL-6 受体与类风湿关节炎关联性研究新进展[J]. 免疫学杂志, 2011, 27(4): 355-360.
- [14] Brennan, F.M. and McInnes, I.B. (2008) Evidence That Cytokines Play a Role in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical Investigation*, **118**, 3537-3545.
- [15] Bradley, J.R. (2008) TNF-Mediated Inflammatory Disease. *The Journal of Pathology*, **214**, 149-160. <https://doi.org/10.1002/path.2287>
- [16] Matsuno, H., Yudoh, K., Katamaya, R., Nakazawa, F., Uzuki, M., Sawai, T., et al. (2002) The Role of TNF-Alpha in the Pathogenesis of Inflammation and Joint Destruction in Rheumatoid Arthritis (RA): A Study Using a Human RA/SCD Mouse Chimera. *Rheumatology*, **41**, 329-337. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.3.329>
- [17] 焦树德. 类风湿关节炎从尪痹论治[J]. 江苏中医药, 2008, 40(1): 5-6.
- [18] 王涛. 100 例类风湿关节炎患者中医体质分布的研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2009(S1): 55.
- [19] 谢承成. 不同中医体质类风湿关节炎患者结局报告研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [20] 张磊. 106 例类风湿关节炎患者关节变形与体质相关性问卷调查结果及分析[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [21] Daniel, A., Tuhina, N., Alan, J.S., Funovits, J., Felson, D.T., Bingham, C.O., et al. (2010) 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis & Rheumatology*, **62**, 2569-2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
- [22] 中医体质分类与判定(ZYYXH/T157-2009) [J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(4): 303-304.
- [23] 熊焰, 叶青, 陶洪, 徐萍, 李清. 46 例男性类风湿关节炎临床分析[J]. 内科急危重症杂志, 2011, 17(6): 375, 382.
- [24] 李满意, 刘红艳, 沈芳芳. 274 例类风湿关节炎男性和女性临床特点对比分析[J]. 航空航天医药, 2009, 19(8): 43-45.

-
- [25] 徐正福, 孙祥燮. 女性激素与类风湿性关节炎[J]. 国外医学: 妇产科学分册, 1987(2): 68-71.
- [26] 田林, 戴子一, 黄磊, 戴七一. 女性血清性激素水平与类风湿关节炎相关性的 Meta 分析[J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(1): 20-24.
- [27] 徐江. 女性生理特点与类风湿关节炎的关系研究[J]. 风湿病与关节炎, 2013, 2(2): 12-14.
- [28] 卢建明, 吴大富, 李腊梅. 男性类风湿关节炎患者性激素水平异常变化的探讨[J]. 实用医技杂志, 2005, 12(12): 1570-1571.
- [29] 郭明义, 宋丽珍, 金李, 林铭, 杨朝阳. 福州地区大学生中医体质现状分析[J]. 中医药通报, 2018, 17(2): 61-64.
- [30] 黄守清, 尹莲花, 张旺生. 福州地区中医体质分布调查研究[J]. 福建中医药, 2014, 45(1): 1-3.