

中医药联合西医治疗类风湿关节炎伴间质性肺疾病 临床疗效和安全性的系统评价[△]

罗成^{1*}, 吴聪², 张宁², 王玉光^{1#} (1. 首都医科大学附属北京中医医院呼吸科, 北京 100010; 2. 北京中医药大学研究生院, 北京 100010)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)06-0744-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.06.024

摘要 目的:评价中医药联合西医治疗类风湿关节炎伴间质性肺疾病(RA-ILD)的临床疗效和安全性。方法:检索万方数据库、维普数据库、中国知网、中国生物医学文献数据库、PubMed、Web of Science、Embase 和 the Cochrane Library 中中医药联合西医治疗 RA-ILD 的随机对照试验(研究组为中医药联合西医治疗,对照组为西医治疗),检索时间截至 2021 年 10 月 15 日。用 RevMan 5.4 软件搜集文献并分析,采用 Cochrane 协作网的偏倚风险评估量表评价文献质量。结果:共纳入 17 项研究,包括 1 254 例患者。Meta 分析结果显示,与单纯使用西医治疗比较,中医药联合西医治疗能有效提高 RA-ILD 患者的临床总有效率($RR=1.35, 95\%CI=1.24\sim 1.47, P<0.000\ 01$),改善患者的第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比($FEV_1\%$)($MD=8.75, 95\%CI=3.98\sim 13.51, P=0.000\ 3$)、肺总量占预计值百分比($TLC\%$)($MD=8.40, 95\%CI=5.76\sim 11.04, P<0.000\ 01$)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV_1/FVC)($MD=8.84, 95\%CI=3.88\sim 13.80, P=0.000\ 5$)、红细胞沉降率(ESR)($MD=-5.85, 95\%CI=-9.22\sim -2.49, P=0.000\ 7$)和类风湿因子(RF)($MD=-8.14, 95\%CI=-14.90\sim -1.38, P=0.02$)水平,差异均有统计学意义,但对用力肺活量占预计值百分比($FVC\%$)无明显改善作用($P>0.05$);对于一氧化碳弥散量占预计值百分比($DLCO\%$)、C 反应蛋白(CRP)水平,由于各研究间异质性较高,仅进行描述性分析,研究结果表明,中医药联合西药也能改善 $DLCO\%$ 、 CRP 水平。两组患者不良反应发生情况的差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:中医药联合西医治疗 RA-ILD,可有效提高临床总有效率,同时能改善患者的 $FEV_1\%$ 、 $TLC\%$ 、 FEV_1/FVC 、 ESR 和 RF 水平,无严重不良反应。但纳入文献质量较低,还需大样本、质量较高的研究进行验证。

关键词 继发性间质性肺疾病; 中医药治疗; 类风湿关节炎; Meta 分析

Systematic Review on Clinical Efficacy and Safety of Traditional Chinese Medicine Combined with Western Medicine in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Complicated with Interstitial Lung Disease[△]

LUO Cheng¹, WU Cong², ZHANG Ning², WANG Yuguang¹ (1. Dept. of Respiratory, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China; 2. Graduate School, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100010, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of traditional Chinese medicine combined with western medicine in the treatment of rheumatoid arthritis complicated with interstitial lung disease (RA-ILD). **METHODS:** Wanfang Data, VIP, CNKI, CBM, PubMed, Web of Science, Embase and the Cochrane Library were retrieved to collect the randomized controlled trial of traditional Chinese medicine combined with western medicine in the treatment of RA-ILD (the study group was treated with traditional Chinese medicine combined with western medicine, while the control group received western medicine) until Oct. 15th, 2021. Literature were collected and analyzed by RevMan 5.4 software, and the quality of literature was evaluated by the Cochrane collaborative network. **RESULTS:** A total of 17 studies were extracted, including 1 254 patients. Compared with western medicine alone, traditional Chinese medicine combined with western medicine could effectively improve the total effective rate of patients with RA-ILD ($RR=1.35, 95\%CI=1.24\sim 1.47, P<0.000\ 01$), and improve the percentage of forced expiratory volume in one second to predicted value ($FEV_1\%$) ($MD=8.75, 95\%CI=3.98\sim 13.51, P=0.000\ 3$), percentage of total lung volume to predicted value ($TLC\%$) ($MD=8.40, 95\%CI=5.76\sim 11.04, P<0.000\ 01$), percentage of forced expiratory volume in one second to forced vital capacity (FEV_1/FVC) ($MD=8.84, 95\%CI=3.88\sim 13.80, P=0.000\ 5$), erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($MD=-5.85, 95\%CI=-9.22\sim -2.49, P=0.000\ 7$) and rheumatoid factor (RF) ($MD=-8.14, 95\%CI=-14.90\sim -1.38, P=0.02$), with statistically significant differences; yet there was no significant improvement in the percentage of forced vital capacity to predicted value ($FVC\%$) ($P>$

△ 基金项目:首都卫生发展科研专项项目(No. 首发 2020-2-2233)

* 硕士研究生。研究方向:中医内科学。E-mail:luoyimu@cemu.edu.cn

通信作者:主任医师,博士生导师。研究方向:中西医结合治疗呼吸系统疾病。E-mail:wyzhyiaids@126.com

0.05)。As for the percentage of carbon monoxide diffusing amount to predicted value (DLCO%) and C-reactive protein (CRP) levels, due to the high heterogeneity among different studies, only descriptive analysis was performed. The results showed that traditional Chinese medicine combined with western medicine could also improve DLCO%, CRP levels. There was no significant difference in adverse drug reactions between two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSIONS: Traditional Chinese medicine combined with western medicine in the treatment of RA-ILD can effectively promote the total clinical effective rate, improve the FEV₁%, TLC%, FEV₁/FVC, ESR and RF levels without severe adverse drug reactions. However, the quality of the included literature is low, and larger samples and higher quality studies are needed for verification.

KEYWORDS Secondary interstitial lung disease; Traditional Chinese medicine; Rheumatoid arthritis; Meta-analysis

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以对称性多关节炎为主的系统性、自身免疫性疾病^[1]。18%~41%的RA患者会出现关节外表现,在RA众多关节外表现中,间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)极为常见,其能显著增加RA患者的死亡风险,降低RA患者的生存率及生活质量^[2]。目前对RA-ILD的治疗尚无特定的药物,可通过激素或联合免疫抑制剂进行治疗,但不良反应较多^[3]。根据RA-ILD的临床特征,其属于中医学“疝痹合肺痹”范畴,临床表现为咳嗽少痰、喘息等,病机为感受风寒湿之邪,内舍于肺,致宣降失常所致。《素问·痹论》曰:“皮痹不已,复感于邪,内舍于肺……肺痹者,烦满喘而呕……淫气喘息,痹聚在肺。”对中医药的深入研究发现,中药可较好地改善RA患者的症状,降低西药的不良反应,改善预后等。本研究通过Meta分析,对已发表的中医药治疗RA-ILD的随机对照试验(RCT)研究进行评价,为临床治疗RA-ILD提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准:(1)研究人群,确诊为RA-ILD的患者。(2)干预措施,研究组为中医药联合西医干预;对照组为西医治疗。(3)结局指标,主要结局指标为临床总有效率(总有效病例数/接受治疗病例数×100%)、红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)和类风湿因子(RF);次要结局指标为肺功能指标[用力肺活量占预计值百分比(FVC%)、第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%)、肺总量占预计值百分比(TLC%)、一氧化碳弥散量占预计值百分比(DLCO%)和第1秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV₁/FVC)]。(4)研究类型:RCT。(5)其他标准:纳入研究中需有≥1项结局指标。

1.1.2 排除标准:(1)反复发表取数据充分者;(2)研究结果前后冲突;(3)数据不全或分析不合理或仅有摘要无全文的文献;(4)经验、基础实验等非RCT研究。

1.2 文献检索

检索时间截至2021年10月15日,检索万方数据库、维普数据库、中国知网、中国生物医学文献数据库、PubMed、Web of Science、Embase和the Cochrane Library中关于中医药治疗RA-ILD的RCT。中文检索词包括“随机对照”“间质性肺疾病”“中医药”和“类风湿关节炎”等;英文检索词包括“Interstitial lung disease”“RA”“Traditional Chinese medicine”和“Randomized controlled trial”等。各数据库单独检索剔重,手工检索重要文献的参考文献,利用其他相关网站补充遗漏文献。

1.3 筛选文献与提取数据

文献筛选全程及提取数据由2名研究者独立开展,异议处经探讨或寻求另一名研究者帮助。提取的数据需包括研究者姓名、干预措施、结局指标和样本量等。

1.4 质量评价

采用Cochrane的“Risk of bias 2”(ROB2)工具进行文献质量评价,涵盖随机的方法、如何分配隐藏、如何实施盲法、数据的完整性及其他偏倚。

1.5 统计学方法

通过RevMan 5.4统计学软件进行数据分析。计量资料采用均数差(MD)为效应量,计数资料采用相对危险度(RR)为效应量,分别计算95%CI。异质性: $P \leq 0.1$,有统计学意义; $P > 0.1$,无统计学意义; $I^2 > 75%$,存在高异质性,需进行描述性分析; $25% < I^2 \leq 75%$,应用随机效应模型进行Meta分析; $I^2 \leq 25%$,应用固定效应模型进行Meta分析;在分析异质性来源后,可进行敏感性或亚组分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。若纳入文献数量≥10篇,需分析是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索出452篇中文文献,经过剔重,阅读题名、摘要和全文后,共17篇文献符合纳入标准,见图1。

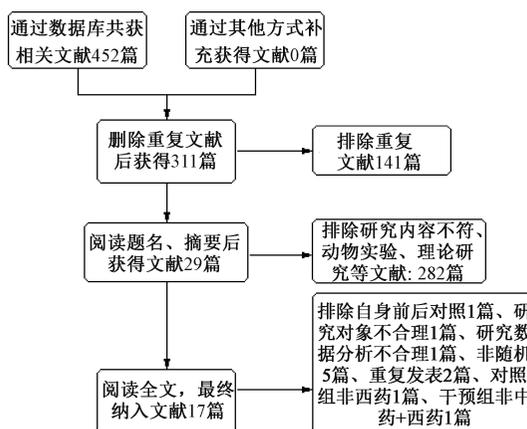


图1 文献检索流程

Fig 1 Literature screening process

2.2 纳入文献的基本信息

共纳入17篇文献^[4-20],涉及1254例患者(研究组患者646例,对照组患者608例)。纳入文献的基本信息见表1。

表1 纳入文献的基本信息

Tab 1 Basic information of included literature

文献	对照组		研究组		疗程	结局指标
	病例数	干预措施	病例数	干预措施		
谢宇杰(2011年) ^[4]	32	甲氨蝶呤	32	甲氨蝶呤+补肺通络丸	6个月	③⑥
唐小蓉等(2017年) ^[5]	31	泼尼松+RA基础用药	31	RA基础用药+陈氏清肺方	3个月	①
李松伟等(2011年) ^[6]	22	泼尼松+环磷酰胺	23	泼尼松+环磷酰胺+防纤汤	3个月	①④⑤⑦⑧⑨
路峰(2016年) ^[7]	60	泼尼松	60	泼尼松+活血化痰法	—	①②③⑦⑧
陈晓云等(2010年) ^[8]	20	泼尼松+硫唑嘌呤	60	泼尼松+硫唑嘌呤+丹桃化纤饮	3个月	①③⑧
李锐等(2019年) ^[9]	30	泼尼松	30	泼尼松+活血通络汤	3个月	①②③⑤⑦⑧
张永文等(2014年) ^[10]	26	非甾体抗炎药+环磷酰胺	26	非甾体抗炎药+环磷酰胺+升陷丸	12个月	②③⑤⑥⑦⑧⑨
肖铁铮等(2020年) ^[11]	30	甲泼尼龙+环磷酰胺	30	甲泼尼龙+环磷酰胺+通痹颗粒	6个月	①④⑦⑧
王慧莲等(2017年) ^[12]	60	塞来昔布+泼尼松+环磷酰胺	60	塞来昔布+泼尼松+环磷酰胺+益气养阴痹痛方	6个月	③④
张莹坤(2021年) ^[13]	47	泼尼松	47	泼尼松+活血化痰、补益脾肾方	28d	①⑥⑦⑧⑨
刘良丽等(2006年) ^[14]	20	泼尼松	18	泼尼松+补益肺肾、化痰通络、活血化痰法中药	6个月	①②③⑤
党辉等(2020年) ^[15]	80	醋酸泼尼松	80	醋酸泼尼松+中药	—	①⑥
黄剑锋等(2018年) ^[16]	40	环磷酰胺+泼尼松	40	环磷酰胺+泼尼松+养阴通痹方	6个月	④
赵珊(2016年) ^[17]	30	泼尼松+环磷酰胺+乙酰半胱氨酸	30	泼尼松+环磷酰胺+活血化痰汤	6个月	①③⑤⑦⑧⑨
蒋军艳(2018年) ^[18]	30	泼尼松+环磷酰胺	30	泼尼松+环磷酰胺+健脾益气汤	3个月	①②③⑦⑧
江利华(2019年) ^[19]	20	甲泼尼龙+环磷酰胺	21	甲泼尼龙+环磷酰胺+参芪补肺方	3个月	①②③⑤⑥⑦⑧⑨
郝军等(2014年) ^[20]	30	醋酸泼尼松+甲氨蝶呤+氨溴索+叶酸	28	醋酸泼尼松+甲氨蝶呤+氨溴索+叶酸+牛大力合小青龙汤	90d	①

注:①临床疗效;②FVC%;③DLCO%;④FEV₁%;⑤TLC%;⑥FEV₁/FVC;⑦CRP;⑧ESR;⑨RF;“—”表示无提及

Note:①clinical efficacy; ②FVC%; ③DLCO%; ④FEV₁%; ⑤TLC%; ⑥FEV₁/FVC; ⑦CRP; ⑧ESR; ⑨RF; “—” indicates not mentioned

2.3 质量评价结果

所纳入的17项RCT中,4项研究^[6,12-13,17]应用随机数字表法,1项研究^[10]应用随机量表法,10项研究^[5,7,9,11,14-16,18-20]仅提及“随机”二字,2项研究^[4,8]分别通过就诊顺序及患者自愿情况进行分组;17项研究均未报告分配隐藏,也未明确指出何种盲法;均不计算脱落数据。因随机序列生成情况、分配隐藏的实施以及盲法等评价条目报告不全,纳入文献整体质量偏低,见图2—3。

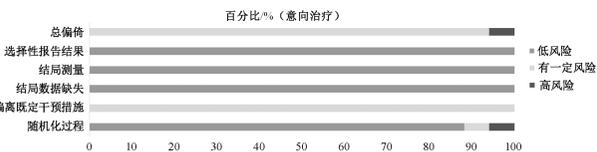


图2 纳入研究的偏倚风险

Fig 2 Risk bias of included literature

2.4 Meta分析结果

2.4.1 总有效率:12项研究^[5,9,11,13-15,17-19]比较了总有效率,经Q检验, $P=0.20$, $I^2=25%$,使用固定效应模型,两组患者总有效率的差异有统计学意义($RR=1.35$, $95\%CI=1.24\sim 1.47$, $P<0.00001$),提示中医药联合西医治疗优于单纯西药治疗,见图4。

2.4.2 肺功能:(1)FVC%。6项研究^[7,9-10,14,18-19]比较了FVC%水平,经Q检验, $P<0.00001$, $I^2>75%$,异质性较大,逐篇剔除文献,发现文献^[9]影响了结果,可能原因为患者病情轻重程度差异较大,故剔除后对剩余研究进行分析, $P=0.005$, $I^2=73%$,应用随机模型。两组患者FVC%水平的差异无统计学意义($MD=2.93$, $95\%CI=-0.93\sim 6.79$, $P=0.14$),提示相较于单纯西药治疗,中医药联合西医治疗在改善FVC%方面并无优势,见图5。(2)DLCO%。8项研究^[7-10,14,17-19]比较了DLCO%水平,经Q检验, $P<0.00001$, $I^2=94%$,异质性较大,经

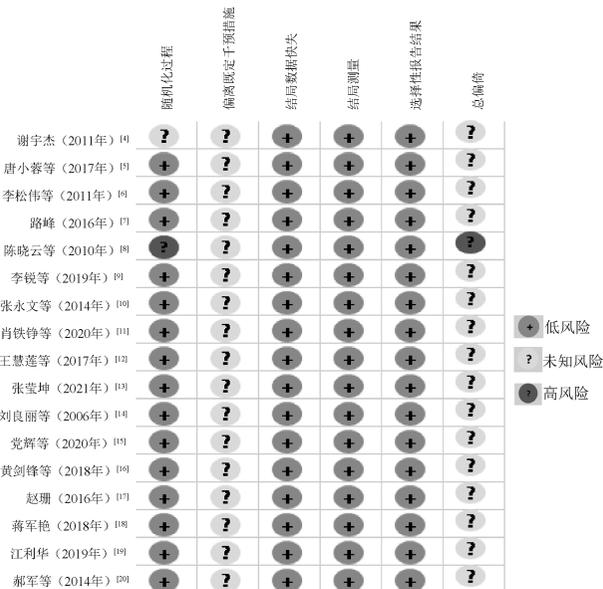


图3 纳入研究的偏倚风险总结

Fig 3 Summary of risk bias of included literature

敏感性分析后异质性仍较大,故仅进行描述性分析。3项研究^[7-8,10]结果表明,相较于单纯西药治疗,中药复方联合西药在改善DLCO%方面有明显优势,差异有统计学意义($P<0.05$);5项研究^[9,14,17-19]结果表明,与单纯西药治疗相比,中药复方联合西药在降低DLCO%方面无明显优势,差异无统计学意义($P>0.05$),见图6。(3)FEV₁%。4项研究^[6,11-12,16]比较了FEV₁%水平,经Q检验, $P=0.09$, $I^2<75%$,采用随机模型。中医药联合西医治疗可明显改善FEV₁%,与单纯西药治疗比较,差异有统计学意义($MD=8.75$, $95\%CI=3.98\sim 13.51$, $P=0.0003$),见图7。(4)TLC%。6项研究^[6,9-10,14,17,19]比较了

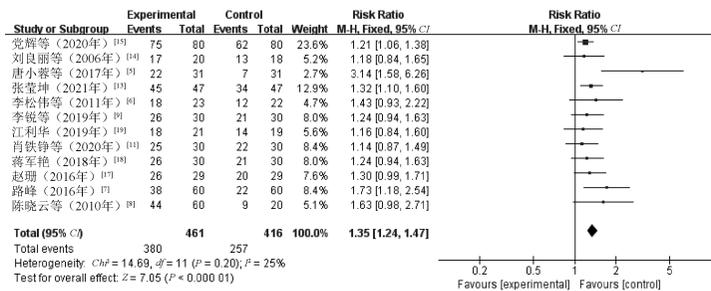


图 4 两组患者总有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of total effective rate between two groups

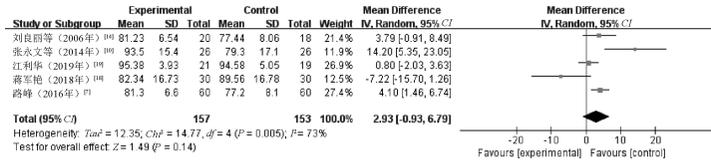


图 5 两组患者 FVC% 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of FVC% between two groups

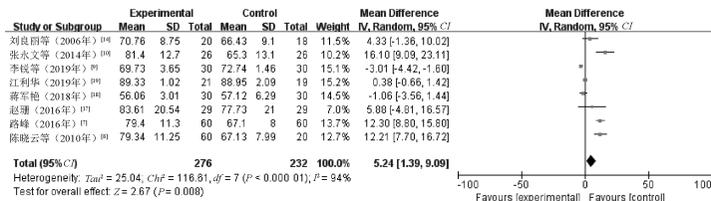


图 6 两组患者 DLCO% 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of DLCO% between two groups

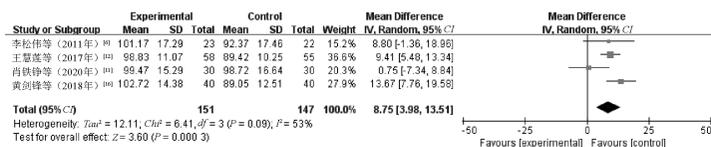


图 7 两组患者 FEV₁% 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of FEV₁% between two groups

TLC%水平,经 Q 检验, $P<0.00001$, I^2 较高,文献 [19] 较大程度影响了结果,主要原因为患者病情轻重程度不一致,故剔除该研究,对其余 5 项研究进行合并分析, $P=0.20$, $I^2=34\%$,两组患者 TLC%水平的差异有统计学意义 ($MD=8.40$, $95\%CI=5.76\sim 11.04$, $P<0.00001$),提示相较于单纯西药治疗,中药复方联合西药在改善 TLC%方面有明显优势,见图 8。(5) FEV₁/FVC。5 项研究 [4, 10, 13, 15, 19] 比较了 FEV₁/FVC 水平,经 Q 检验,异质性较大,经敏感性分析发现文献 [19] 因患者病情轻重程度不一而对结果造成了较大影响,故剔除该研究,对其余 4 项研究进行合并分析, $P=0.03$, $I^2=67\%$,两组患者 FEV₁/FVC 水平的差异有统计学意义 ($MD=8.84$, $95\%CI=3.88\sim 13.80$, $P=0.00005$),提示相较于单纯西药治疗,中药复方联合西药在改善 FEV₁/FVC 方面有明显优势,见图 9。

2.4.3 炎症指标: (1) CRP。9 项研究 [6, 7, 9, 11, 13, 17, 19] 比较了 CRP 水平,经 Q 检验, $P<0.00001$, $I^2>75\%$,经敏感性分析后异质性仍较大,故未合并分析,仅进行描述性分析。6 项研

究 [7, 10, 11, 13, 17, 18] 结果显示,与单纯西药治疗比较,中药复方联合西药在改善 CRP 方面有明显优势,差异有统计学意义 ($P<0.05$); 3 项研究 [6, 9, 19] 结果表明,与单纯西药治疗比较,中药复方联合西药在降低 CRP 方面无明显优势,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见图 10。(2) ESR。10 项研究 [6, 11, 13, 17, 19] 比较了 ESR 水平,经 Q 检验,异质性较大,逐篇剔除文献,发现文献 [9]、文献 [11] 和文献 [13] 对结果影响较大,对剩余 7 项研究进行合并分析, $P=0.001$, $I^2=73\%$,应用随机模型。两组患者 ESR 水平的差异有统计学意义 ($MD=-5.85$, $95\%CI=-9.22\sim -2.49$, $P=0.00007$),提示与单纯西药治疗比较,中药复方联合西药在改善 ESR 方面有明显优势,见图 11。(3) RF。5 项研究 [6, 10, 13, 17, 19] 比较了 RF 水平,经 Q 检验, $P<0.00001$, $I^2=95\%$,经敏感性分析,逐篇剔除文献,发现文献 [13]、文献 [19] 较大程度影响了结果,仔细重读文献,考虑可能为纳入研究的患者病情较重,故剔除上述 2 项研究,对剩余 3 项研究进行合并分析, $P=0.19$, $I^2=39\%$ 。两组患者 RF 水平的差异有统计学意义

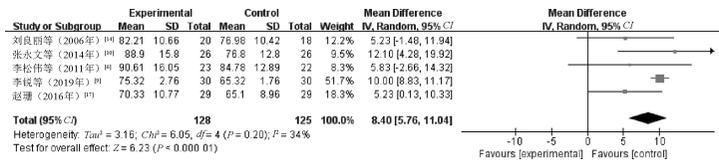


图 8 两组患者 TLC%水平比较的 Meta 分析森林图
 Fig 8 Meta-analysis of comparison of TLC% between two groups

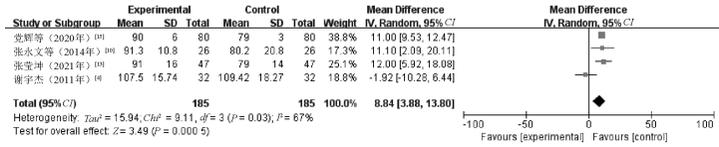


图 9 两组患者 FEV₁/FVC 水平比较的 Meta 分析森林图
 Fig 9 Meta-analysis of comparison of FEV₁/FVC between two groups

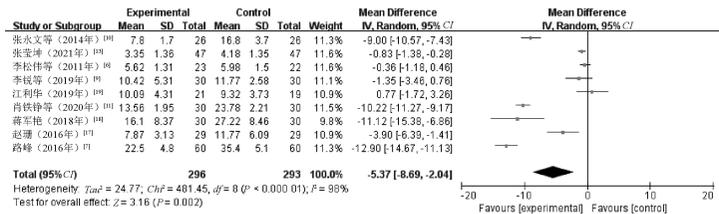


图 10 两组患者 CRP 水平比较的 Meta 分析森林图
 Fig 10 Meta-analysis of comparison of CRP levels between two groups

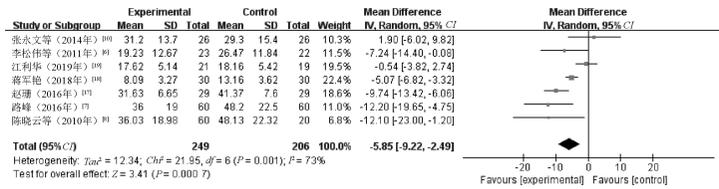


图 11 两组患者 ESR 水平比较的 Meta 分析森林图
 Fig 11 Meta-analysis of comparison of ESR levels between two groups

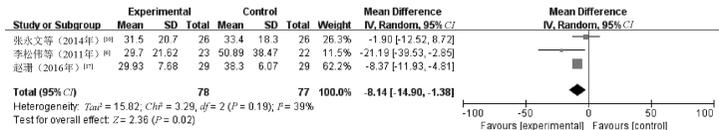


图 12 两组患者 RF 水平比较的 Meta 分析森林图
 Fig 12 Meta-analysis of comparison of RF levels between two groups

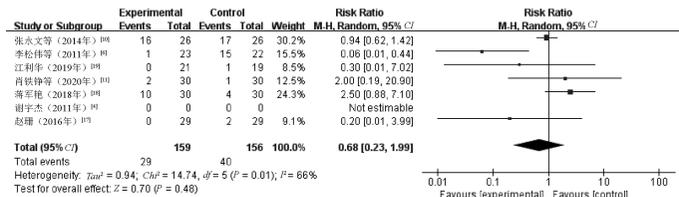


图 13 两组患者不良反应发生情况比较的 Meta 分析森林图
 Fig 13 Meta-analysis of comparison of adverse drug reactions between two groups^[4, 6, 10, 11, 17-19]

($MD = -8.14$, $95\% CI = -14.90 \sim -1.38$, $P = 0.02$), 提示相较于单纯西药治疗, 中西医结合用药可以显著改善 RF 水平, 见图 12。

2.4.4 不良反应: 7 项研究^[4, 6, 10-11, 17-19] 比较了不良反应, 经 Q

检验, $P = 0.01$, $I^2 = 66\%$, 两组患者不良反应发生情况的差异无统计学意义 ($RR = 0.68$, $95\% CI = 0.23 \sim 1.99$, $P = 0.48$), 提示中药复方联合西药在不良反应方面较单纯西药治疗无明显优势, 见图 13。

2.5 发表偏倚

基于总有效率进行发表偏倚分析,倒漏斗图显示,分布左右不对称,可能存在发表偏倚,原因可能与纳入研究的方法学质量偏低、样本量较小等有关,见图 14。

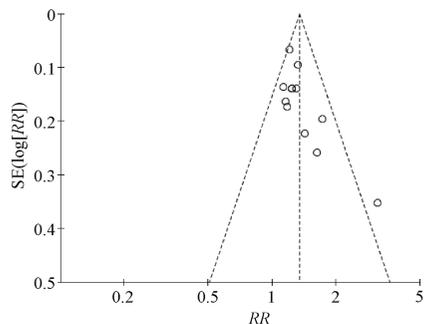


图 14 总有效率的倒漏斗图

Fig 14 funnel plot of total effective rate

3 讨论

中医药治疗 RA-ILD 已显示出了良好前景,中医药临床疗效良好、不良反应小、价格低廉,因此,常规中西医结合治疗或为治疗 RA-ILD 更佳的选择^[19]。RA-ILD 基本病机为正气不足,肺络痹阻^[21]。研究结果显示,中药能有效改善肺纤维化大鼠的肺功能,减轻炎症细胞渗出,减慢纤维化进程,但临床疗效尚需验证^[22-23]。

本次 Meta 分析共纳入 17 项研究,通过数据分析得出结论:相比于单纯西医治疗,中医药联合西医治疗能很好地提高 RA-ILD 患者的总有效率,改善部分肺功能,降低部分炎症指标水平,为中西医结合治疗 RA-ILD 提供了可靠依据。

本研究的局限与不足:(1)纳入文献的样本量小,纳入的文献数量较少。(2)文献整体方法学质量不高,仅 6 项研究指出随机序列如何产生,其余研究皆未明确描述;17 项研究均未叙述如何进行分配隐藏以及受试者、研究者如何进行盲法。(3)仅重点查找了中英文文献,忽视了其他语言的文献。(4)研究时间可能会影响结局指标,本研究未将干预时间统一,可能存在偏倚。(5)中医学讲究辨证论治,本研究未进行中医证型分析,结果可能受到影响。

中医药治疗 RA-ILD 历史悠久,应用中医药治疗的经验及个案报道逐年增多,但中药治疗 RA-ILD 的 RCT 研究较少。本研究结果表明,中医药联合西医常规治疗 RA-ILD 的临床疗效较好,中医药治疗 RA-ILD 可能成为未来研究的热点。本研究具有一定意义,但仍需大规模、高质量的临床研究进行验证,为 RA-ILD 患者的中西医结合治疗提供循证依据。

参考文献

- [1] [No authors listed]. Rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 18002.
- [2] JUGE P A, LEE J S, LAU J, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease[J]. Eur Respir J, 2021, 57(2): 2000337.
- [3] MATHAI S C, DANOFF S K. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease [J]. BMJ, 2016, 352: h6819.

- [4] 谢宇杰. 补肺通络丸联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎早期肺间质病变 32 例临床观察[J]. 中医杂志, 2011, 52(14): 1213-1216.
- [5] 唐小蓉, 沈杰, 何东仪, 等. 陈氏清肺方治疗类风湿关节炎合并肺间质病变的临床疗效[J]. 中成药, 2017, 39(10): 2029-2033.
- [6] 李松伟, 杨中杰, 邵明义, 等. 防纤汤治疗类风湿性关节炎相关肺间质病变[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(23): 227-230.
- [7] 路峰. 观察活血化痰法治疗类风湿性关节炎并肺间质病变的疗效[J]. 健康之路, 2016, 15(12): 61-62.
- [8] 陈晓云, 苏励, 顾军花, 等. 活血化痰法治疗类风湿性关节炎并肺间质病变[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(4): 629-631.
- [9] 李锐, 叶冰玉, 刘佳钰, 等. 活血通络汤辨治类风湿关节炎合并肺间质纤维化临床研究[J]. 陕西中医, 2019, 40(8): 1041-1043.
- [10] 张永文, 韩康生, 蔡辉, 等. 升陷丸合环磷酰胺冲击治疗类风湿关节炎肺间质病变[J]. 吉林中医药, 2014, 34(1): 41-44.
- [11] 肖铁铮, 徐英. 通痹颗粒治疗 RA-ILD 的疗效分析[J]. 河北医药, 2020, 42(10): 1537-1540.
- [12] 王慧莲, 李松伟, 王济华, 等. 益气养阴通痹方治疗类风湿关节炎合并肺间质病变临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7): 185-190.
- [13] 张莹坤. 中西医结合治疗类风湿性关节炎并发肺间质纤维化 47 例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2021, 30(14): 111-113.
- [14] 刘良丽, 张葵, 欧江琴, 等. 中西医结合治疗类风湿性关节炎致肺间质纤维化临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(7): 849-850.
- [15] 党辉, 耿艳艳, 狄诚. 中西医结合治疗类风湿性关节炎致肺间质纤维化临床观察探讨[J]. 健康管理, 2020(10): 58.
- [16] 黄剑锋, 古继红, 吴俊颖. 自拟养阴通痹方治疗类风湿关节炎合并肺间质病变疗效及对 MMPs、KL-6 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(10): 1103-1106.
- [17] 赵珊. 活血化纤汤治疗类风湿关节炎合并间质性肺炎的临床研究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2017.
- [18] 蒋军艳. 健脾益气汤联合西药治疗肺脾气虚型 RA-ILD 的临床研究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2018.
- [19] 江利华. 芪参补肺方治疗类风湿关节炎相关性间质性肺疾病(气阴两虚型)的临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [20] 赫军, 李丽华, 孙捷, 等. 牛大力合小青龙汤加味辨治类风湿关节炎并间质性肺炎 30 例[J]. 中国中医药科技, 2014, 21(2): 137.
- [21] 柳玉佳, 廖亮英, 吴伊莹, 等. 通痹颗粒治疗类风湿关节炎相关肺间质病变的疗效及对 TGF- β 1、KL-6 的影响[J]. 吉林中医药, 2020, 40(12): 1609-1613.
- [22] 钱康, 范永升. 清肺方对类风湿性关节炎相关间质性肺炎模型大鼠的 TGF- β 1 作用的实验研究[J]. 中国中医急症, 2017, 26(7): 1163-1166.
- [23] 马玉琛, 杨永滨, 王勇. 雄附散治疗类风湿关节炎间质性肺病的临床和实验研究[C]//中华中医药学会风湿病分会 2010 年学术会议论文集, 2010: 98-101.

(收稿日期:2022-01-12 修回日期:2022-03-13)