

本文引用:林也,廖菁,戴宗顺,张婷,胡胜涛,张二兵,易欧阳,张逢,王莘智,李鑫,蔡雄. 风寒湿外邪作用于EPO影响痹证(类风湿关节炎)的发生[J]. 湖南中医药大学学报,2021,41(3): 345-349.

风寒湿外邪作用于EPO影响痹证(类风湿关节炎)的发生

林也^{1,2},廖菁¹,戴宗顺²,张婷¹,胡胜涛¹,张二兵¹,易欧阳¹,张逢¹,王莘智³,李鑫^{2*},蔡雄^{1*}

(1.湖南中医药大学中药粉体与创新药物省部共建国家重点实验室(培育基地),湖南长沙410208;2.湖南中医药大学中医诊断学湖南省重点实验室,湖南长沙410208;3.湖南中医药大学第一附属医院风湿免疫科,湖南长沙410007)

[摘要] 目的 明确风寒湿外邪作用于促红细胞生成素(EPO)影响痹证(类风湿关节炎)的发生机制。方法 (1) 30只雄性SD大鼠随机分为正常对照组、单纯完全弗氏佐剂(CFA)组、风寒湿+CFA组,每组10只大鼠。单纯CFA组大鼠正常饲养14d,风寒湿+CFA组大鼠风寒湿刺激14d,再尾根部皮下注射0.1 mL含100 μg热灭活结核杆菌(Mtb)的CFA诱导佐剂性关节炎(AIA)。分别于实验前、风寒湿刺激14d及CFA免疫后7d尾动脉取血,采用ELISA法检测血清EPO含量。(2) 30只雄性SD大鼠随机分为单纯CFA组、风寒湿+CFA组、风寒湿+CFA+rhEPO组,每组10只大鼠。单纯CFA组正常饲养14d,风寒湿+CFA组、风寒湿+CFA+rhEPO组,风寒湿刺激14d,再尾根部皮下注射0.1 mL含100 μg Mtb的CFA诱导AIA。风寒湿+CFA+rhEPO组自风寒湿刺激第1天起,尾静脉注射重组人促红细胞生成素(rhEPO)。观察大鼠的发病时间和发病率;CFA免疫后8d,腹主动脉取血,采用ELISA法检测血清TNF-α含量。(3) 选取RA寒湿痹阻证伴慢性贫血患者、RA寒湿痹阻证伴缺铁性贫血患者、RA寒湿痹阻证无贫血患者及健康志愿者各20例,取静脉血,采用ELISA法检测血清EPO含量。结果 (1) 风寒湿刺激14d及CFA免疫后7d,风寒湿+CFA组大鼠血清EPO水平明显低于正常对照组大鼠和单纯CFA组大鼠($P<0.05$)。(2) 风寒湿+CFA+rhEPO组大鼠AIA发病时间和发病率与单纯CFA组相比无显著差异;风寒湿+CFA+rhEPO组大鼠血清TNF-α含量显著低于风寒湿+CFA组大鼠($P<0.01$),而与单纯CFA组相比无显著性差异。(3) RA寒湿痹阻证伴慢性贫血患者血清EPO含量显著高于健康志愿者($P<0.01$),但却显著低于RA寒湿痹阻证伴缺铁性贫血组($P<0.05$)。结论 风寒湿外邪通过抑制EPO表达而影响痹证(类风湿关节炎)的发生。

[关键词] 痹证;类风湿关节炎;风寒湿外邪;佐剂性关节炎;EPO

[中图分类号] R285.5

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.03.004

Exogenous Wind-cold-damp on EPO Affects the Occurrence of Bi Syndrome (Rheumatoid Arthritis)

LIN Ye^{1,2}, LIAO Jin¹, DAI Zongshun², ZHANG Ting¹, HU Shengtao¹, ZHANG Erbing¹, YI Ouyang¹, ZHANG Feng¹,
WANG Shenzhi³, LI Xin^{2*}, CAI Xiong^{1*}

(1. Institute of Innovation and Applied Research in Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Hunan Provincial Key Laboratory of Diagnostic and Therapeutic Research in Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. Department of Rheumatology, The First Affiliated Hospital, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

[Abstract] **Objective** To clarify the mechanism of the effect of exogenous wind-cold-damp on erythropoietin (EPO) on Bi syndrome (rheumatoid arthritis, RA). **Methods** (1) 30 male SD rats were randomly assigned into control group, alone complete Freund's adjuvant (CFA) group and wind-cold-damp+CFA group, 10 rats in each group. Alone CFA group was routinely fed for 14 days. The

[收稿日期] 2020-10-27

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81803993);湖南省“芙蓉学者奖励计划”资助项目(湘教通[2020]58号);湖南省自然科学基金项目(2018JJ2293,2019JJ40225);湖南省121创新人才培养工程资助项目(湘人社函[2019]192号);湖南省高校创新平台开放基金项目(17K069);湖南省中医药科研计划项目(201909);湖南中医药大学中医学国内一流建设学科项目(校行科字[2018]3号)。

[作者简介] 林也,女,在读博士研究生,研究方向:中医药诊疗风湿免疫病转化医学研究。

[通讯作者] *蔡雄,男,教授,博士研究生导师,E-mail:caixiong@hnuem.edu.cn;李鑫,男,讲师,E-mail:lixin20082005@163.com。

wind-cold-damp+CFA group was received wind-cold-damp stimulation for 14 days, 0.1 mL CFA containing 100 μg Mycobacterium tuberculosis (Mtb) was subcutaneously injected into the base of the tails root to induce adjuvant-induced arthritis (AIA). Blood samples were collected from tails artery before the experiment, 14 days after wind-cold-damp stimulation, and 7 days after the CFA immunization. EPO expression was detected by ELISA. (2) 30 male SD rats were randomly assigned into alone CFA group, wind-cold-damp+CFA group and wind-cold-damp+CFA+recombinant human erythropoietin (rhEPO) group, 10 rats in each group. The alone CFA group was routinely fed for 14 days. The wind-cold-damp+CFA group and wind-cold-damp+CFA+rhEPO group were received wind-cold-damp stimulation for 14 days, 0.1 mL CFA containing 100 μg Mtb was subcutaneously injected into the base of the tails root to induce AIA. The wind-cold-damp+CFA+rhEPO group was injected into rhEPO through tail vein from the first day of wind-cold-damp stimulation. The morbidity was daily observed, and the incidence was calculated. On day 8 after CFA immunization, blood samples were collected from abdominal aorta, and serum TNF-level was measured by ELISA. (3) Each twenty patients of the RA cold-dampness syndrome combine with chronic anaemia, the RA cold-damp syndrome combine with iron-deficiency anaemia, the RA cold-damp syndrome without anemia and healthy volunteers were selected, and collected those venous blood. The content of EPO in serum was detected by ELISA. **Results** (1) The EPO expression in wind-cold-damp+CFA group that in 14 days after wind-cold-damp stimulation, and 7 days after the CFA immunization were obviously below than that in control group and alone CFA group ($P<0.05$). (2) The morbidity and incidence of AIA were no significant differences between the wind-cold-damp+CFA+rhEPO group and alone CFA group. TNF-level in wind-cold-damp+CFA+rhEPO group was significantly lower than that in wind-cold-damp+CFA group ($P<0.01$), but had no significant difference from that in alone CFA group. (3) The serum EPO in RA cold-damp syndrome combine with chronic anaemia was significantly higher than that of healthy volunteers ($P<0.01$), it was significantly lower than that of RA cold dampness syndrome combine with iron deficiency anemia group ($P<0.05$). **Conclusion** Exogenous wind-cold-damp stimulation promotes the onset and incidence of Bi syndrome (RA) through inhibiting erythropoietin expression.

[**Keywords**] Bi syndrome; rheumatoid arthritis; exogenous wind-cold-damp; adjuvant-induced arthritis; EPO

痹证是以肢体关节、筋骨肌肉疼痛、重着、麻木甚或屈伸不利、强直僵硬、肿胀变形为主要症状的临床常见病证^[1]。对其病因病机认识,《黄帝内经·痹论篇》谓:“风寒湿三气杂至,合而为痹也”,“不与风寒湿合,故不为痹”,被后世医家奉为圭臬^[2-3]。类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以关节滑膜慢性炎症反应、进行性关节骨质破坏和关节功能丧失为临床特征的自身免疫疾病^[4]。RA属于中医学“痹证”范畴,与“历节”“鹤膝风”“尪痹”等病证相似,中医学认为其主要由于机体正气不足,又合时重感于风寒湿之邪气,三气夹杂入侵,痹阻经络、筋骨、关节而发病^[5]。现代研究亦证实,长期居住或工作在潮湿、阴冷等环境因素与RA发病密切相关^[6-7]。由此可见,风寒湿太过的环境因素(外邪)是类风湿关节炎发生的基本病理因素。

基于“风寒湿三气杂至合而为痹也”的中医经典理论和现代医学对于环境因素在RA发病机制中重要作用的认识,我们前期研究^[8]发现,风寒湿刺激显著影响佐剂性关节炎(adjuvant-induced arthritis, AIA)的发病时间及发病率,但其作用机制尚不明确。

研究^[9-11]表明,贫血是RA患者常见的关节外表现,RA患者体内促红细胞生成素(erythropoietin,

EPO)水平相对不足,其贫血程度与病情活动及严重程度密切相关,且与血红蛋白水平的关系比抗肿瘤坏死因子- α (TNF- α)或白细胞介素-6(IL-6)受体的作用更密切。有研究^[12]显示,EPO作用于巨噬细胞而发挥较强的抗炎和免疫抑制效应。因此,基于课题组前期研究基础,进一步研究风寒湿外邪对EPO的影响,以期明确风寒湿外邪影响痹证发生的分子机制。

1 材料

1.1 动物

雄性SD系大鼠,体质量90~110 g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,饲养于湖南中医药大学实验动物中心,许可证号SYXK(湘)2019-0009,温度22~25 $^{\circ}\text{C}$,相对湿度40%~70%,12 h:12 h昼夜交替。

1.2 病例

研究病例来源于2016年11月至2017年12月在湖南中医药大学第一附属医院风湿内科就诊且确诊的RA寒湿痹阻证患者。

1.3 试剂

热灭活结核分枝杆菌H37Ra (*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)(美国Sigma Aldrich公司,20170320);

矿物油(美国 Sigma Aldrich 公司, M8410); 异氟烷气体麻醉剂(深圳市瑞沃德生命科技有限公司, 084989); 大鼠 EPO、人 EPO、TNF- α ELISA 检测试剂盒(天津安诺瑞康生物技术有限公司, 20170615, 20171225、20170720); 重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rhEPO)(上海凯茂生物医药有限公司, 批号: 20170712)。

1.4 仪器

PRX-150B 改良的智能人工气候箱(上海汗诺公司); ATY224 电子天平(日本岛津公司); CDS9000 气体麻醉机(美国 SurgiVet 公司); 5810R 高速冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司); 酶标仪(美国 Bio-Rad 公司)。

2 方法

2.1 风寒湿刺激对大鼠血清 EPO 含量影响

2.1.1 造模及分组 参考文献[8]建立动物模型, 雄性 SD 大鼠随机分为正常对照组(10 只)、单纯 CFA 组(10 只)、风寒湿+CFA 组(10 只)。单纯 CFA 组大鼠正常饲养 14 d 天, 风寒湿+CFA 组大鼠风寒湿刺激 14 d, 尾根部皮内注射 0.1 mL 含 100 μ g Mtb 的 CFA 诱导 AIA。风寒湿刺激采用改良的智能人工气候箱, 刺激条件: 风速 5 m/s, 温度 0~2 $^{\circ}$ C、相对湿度 90%~95%。

2.1.2 大鼠血清 EPO 检测 分别于实验开始前、风寒湿刺激或正常饲养 14 d 以及 CFA 免疫后 7 d 尾动脉取血, 4 $^{\circ}$ C、3 000 r/min 离心 15 min, 取血清, 采用 ELISA 检测血清 EPO 含量。

2.2 注射 rhEPO 对大鼠发病时间和发病率的影响

2.2.1 造模及分组 雄性 SD 大鼠随机分为单纯 CFA 组(10 只)、风寒湿+CFA 组(10 只)、风寒湿+CFA+rhEPO 组(10 只)。单纯 CFA 组大鼠正常饲养 14 d, 风寒湿+CFA 组、风寒湿+CFA+rhEPO 组大鼠风寒湿刺激 14 d, 刺激条件及方法同上。三组大鼠分别于尾根部皮下注射 0.1 mL 含 100 μ g Mtb 的 CFA 诱导 AIA。风寒湿+CFA+rhEPO 组大鼠自风寒湿刺激第 1 天起, 尾静脉注射 2 000 IU/kg 的 rhEPO, 每天 1 次, 共 21 d。

2.2.2 观察大鼠发病时间与发病率 自注射 CFA 起, 每天观察并记录大鼠的发病时间和发病率。

2.2.3 大鼠血清含量 TNF- α 检测 CFA 免疫后第 8 天, 腹主动脉取血, 4 $^{\circ}$ C、3 000 r/min 离心 15 min, 取血清, 采用 ELISA 法检测血清 TNF- α 含量。

2.3 临床实验观察

2.3.1 病例纳入情况 RA 寒湿痹阻证伴慢病贫血患者 20 例, 男 10 例, 女 10 例, 年龄(43.75 \pm 8.47)岁, 病程(4.27 \pm 1.51)年; RA 寒湿痹阻证伴缺铁性贫血患者 20 例, 男 8 例, 女 12 例, 年龄(44.15 \pm 7.89)岁, 病程(4.15 \pm 2.32)年; RA 寒湿痹阻证无贫血患者 20 例, 男 9 例, 女 11 例, 年龄(44.02 \pm 8.85)岁, 病程(4.48 \pm 2.80)年。健康志愿者 20 例, 男 10 例, 女 10 例, 年龄(43.05 \pm 6.25)岁, 来源于体检科体检报告显示健康者。

2.3.2 诊断标准 RA 诊断标准^[9]: 依据美国风湿病协会/欧洲风湿病防治联合会(American Rheumatism Association/ European League Against Rheumatism, ACR/EULAR) RA 分类标准和评分系统(2010): (1) 至少一个关节肿痛, 并有滑膜炎证据; 同时排除了其他疾病引起的关节炎, 并有常规放射学 RA 骨破坏改变证据, 即可确诊。(2) 根据关节受累情况、血清学指标、滑膜炎持续时间和急性时相反应物 4 个部分进行评分, 总分 \geq 6 分, 即可确诊。

RA 寒湿痹阻证诊断标准^[9]: 依据《中药新药临床研究指导原则(2002 版)》之寒湿痹阻证辨证标准, 主症: 关节冷痛而肿, 遇寒痛增, 得热痛减, 关节屈伸不利, 晨僵, 关节畸形。次症: 口淡不渴, 恶风寒, 阴雨天加重, 肢体沉重。舌脉: 舌质淡, 苔白, 脉弦紧; 具备主症兼次症三项、参照舌脉即辨证为寒湿痹阻证。

贫血诊断标准: 依据成年男性 Hb<120 g/L、RBC<4.5 \times 10¹² 及(或)HCT<0.42; 女性 Hb<110 g/L、RBC<4.0 \times 10¹² 及(或)HCT<0.37, 即可诊断。

RA 寒湿痹阻证伴慢性贫血性诊断标准^[9]: 符合 RA 及寒湿痹阻证诊断标准及贫血诊断标准, 血清铁蛋白(SF)>60 μ g/L, 且所有患者肝肾功能均正常, 无出血, 网织红细胞计数正常, 溶血相关检查正常, 叶酸、维生素 B12 检查正常, 进而排除缺铁性贫血、巨幼细胞性贫血、溶血性贫血和肝肾功能严重损害所致的贫血等。

RA 寒湿痹阻证伴缺铁性贫血诊断标准^[9]: 血清铁降低, 总铁结合率增高, SF<60 μ g/L, 即可确诊。

2.3.3 人血清 EPO 含量检测 患者及健康志愿者分别取清晨空腹静脉血, 4 $^{\circ}$ C、3 000 r/min 离心 15 min, 取血清, 采用 ELISA 法检测血清 EPO 含量。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析, 计量资

料描述用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,采用 t 检验和方差分析的统计学方法;计数资料的统计分析采用卡方检验的统计学方法, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 风寒湿刺激对大鼠血清 EPO 含量影响

风寒湿+CFA 组大鼠风寒湿刺激 14 d 及 CFA 免疫后 7 d 时血清 EPO 水平明显低于单纯 CFA 组 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠血清 EPO 含量比较 (ng/mL, $\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	风寒湿刺激前	风寒湿刺激 14 d	CFA 免疫后 7 d
正常组	3.65±0.13	3.70±0.12	3.78±0.11
单纯 CFA 组	3.69±0.15	3.73±0.13	3.65±0.19
风寒湿+CFA 组	3.70±0.12	2.91±0.25*	2.73±0.28*

注:与单纯 CFA 组比较,* $P<0.05$

3.2 注射 rhEPO 对大鼠发病时间及发病率的影响

与单纯 CFA 组比较,风寒湿+CFA 组大鼠发病时间缩短 ($P<0.01$),发病率明显增加 ($P<0.05$),而风寒湿+CFA+rhEPO 组大鼠发病时间及发病率均无统计学意义。与风寒湿+CFA 组比较,风寒湿+CFA+rhEPO 组大鼠发病时间延迟 ($P<0.01$),发病率显著降低 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组大鼠发病时间及发病率比较 ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	发病时间/d	发病率/%
单纯 CFA 组	13.60±1.07	50
风寒湿+CFA 组	8.10±1.10**	100*
风寒湿+CFA+rhEPO	12.50±1.58 $\Delta\Delta$	60 Δ

注:与单纯 CFA 组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与风寒湿+CFA 组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

3.3 注射 rhEPO 对大鼠血清 TNF- α 含量影响

风寒湿+CFA 组大鼠血清 TNF- α 含量显著高于单纯 CFA 组 ($P<0.01$)。与风寒湿+CFA 组比较,风寒湿+CFA+rhEPO 组大鼠血清 TNF- α 含量明显降低 ($P<0.01$),且与单纯 CFA 组大鼠血清 TNF- α 含量无显著性差异。见表 3。

表 3 各组大鼠血清 TNF- α 含量比较 (ng/L, $\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	TNF- α
单纯 CFA 组	288.92±11.29
风寒湿+CFA 组	324.65±10.71**
风寒湿+CFA+rhEPO	292.39±13.96 $\Delta\Delta$

注:与单纯 CFA 组比较,** $P<0.01$;与风寒湿+CFA 比较组, $\Delta\Delta P<0.01$

3.4 RA 患者血清 EPO 含量检测

RA 寒湿痹阻证伴慢性病贫血及 RA 寒湿痹阻证伴缺铁性贫血组患者血清 EPO 含量显著高于健康志愿者 ($P<0.01$),但 RA 寒湿痹阻证伴慢性病贫血组患者血清 EPO 含量显著低于 RA 寒湿痹阻证伴缺铁性贫血组 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 各组 RA 患者血清 EPO 含量比较 (ng/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	EPO
健康志愿者	20	7.57±1.54
RA 寒湿痹阻证伴慢性病贫血	20	33.27±9.04** Δ
RA 寒湿痹阻证伴缺铁性贫血	20	50.40±12.88**
RA 寒湿痹阻证无贫血	20	9.61±2.63

注:与健康志愿者比较,** $P<0.01$;与 RA 伴缺铁性贫血比较, $\Delta P<0.05$

4 讨论

EPO 是成人肾皮质肾小管周围间质细胞和胎儿肝脏分泌的激素样造血生长因子。其主要作用是阻断红细胞前体细胞的凋亡,促进红系祖细胞增殖、分化为成熟的红细胞^[16]。EPO 在多种非造血组织也表达,可通过与巨噬细胞表面的异源二聚体 EPO 受体结合,而发挥抗炎和免疫抑制效应^[12,16]。此外,EPO 亦能通过阻断 NF- κ B p65 的活化,抑制活化巨噬细胞中促炎基因的表达,从而发挥抗炎和免疫抑制作用^[17]。另有研究^[18]显示,巨噬细胞特异性 EPO 受体缺陷型小鼠和慢性肉芽肿性疾病小鼠缺乏呼吸爆发的能力,炎症反应减弱,而 rhEPO 在 EPO 受体缺陷型小鼠和慢性肉芽肿性疾病小鼠中增强了炎症作用。从机制上讲,EPO 通过过氧化物酶体增殖剂激活受体- γ 增加凋亡中性粒细胞的巨噬细胞吞噬,促进巨噬细胞清除碎片并增强巨噬细胞迁移至引流淋巴结。

滑膜巨噬细胞异常活化介导促炎性细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 大量生成,引发介导关节滑膜炎反应及关节破坏的信号通路级联反应导致 RA 的发生发展^[19]。研究显示,风寒湿刺激 14 d 及 CFA 免疫后 7 d 时,大鼠血清 EPO 表达显著降低,提示风寒湿外邪刺激可能抑制 EPO 的表达。注射外源性 rhEPO 后,大鼠发病时间显著延迟,发病率显著降低,且与单纯 CFA 组相当,提示 EPO 能抑制风寒湿刺激导致的痹证发生,也佐证风寒湿外邪促进痹证的发生可能与抑制 EPO 的表达有关。

临床检测也显示,RA 寒湿痹阻证伴慢性病贫血患者血清 EPO 含量显著高于健康组,但显著低于 RA 寒湿痹阻证伴缺铁性贫血组,提示其体内 EPO

含量相对不足,与实验动物研究结果相一致。究其原因,可能与RA细胞因子引起肾小管细胞周围血管损伤,导致EPO产生不足有关。

TNF- α 是介导RA发生发展的关键促炎性细胞因子,也是EPO的抑制效应分子^[10,20]。风寒湿刺激14 d大鼠TNF- α 显著升高,肿胀度和关节炎评分显著增加^[8],给予rhEPO治疗后TNF- α 显著降低,提示风寒湿刺激可能通过抑制EPO的生产与表达,进而抑制其抗炎和免疫抑制效应,介导TNF- α 等关键促炎性细胞因子大量增殖与释放,从而促进痹证发生。但其确切的作用机制,尚有待进一步研究。

参考文献

- [1] 霍易飞,吴彬,杨宇峰,等.论明清时期对痹证病因病机认识[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(8):79-81.
- [2] 龚雪,汪元.类风湿关节炎中医病因病机研究进展[J].风湿病与关节炎,2020,9(6):62-65.
- [3] 杨丽萍,张江华,杨剑,等.痹证的病因病机及证型研究现状[J].辽宁中医药大学学报,2008,10(8):68-70.
- [4] FIRESTEIN G S, MCINNES I B. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Immunity*, 2017, 46(2): 183-196.
- [5] 潘胡丹,刘良.类风湿关节炎中医治疗经验探讨[J].中医杂志,2016,57(2):173-175.
- [6] RÖNNELID J, HANSSON M, MATHSSON-ALM L, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody multiplexing defines an extended group of ACPA-positive rheumatoid arthritis patients with distinct genetic and environmental determinants[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2018, 77(2): 203-211.
- [7] ZENG P L, BENGTSSON C, KLARESKOG L, et al. Working in cold environment and risk of developing rheumatoid arthritis: Results from the Swedish EIRA case-control study[J]. *RMD Open*, 2017, 3(2): e000488.
- [8] 李鑫,魏艳霞,林也,等.风寒湿外邪对痹证(佐剂性关节炎)发生发展的影响[J].中国中西医结合杂志,2017,37(12):1496-1501.
- [9] OSONG S N J, IWAHASHI M, TOMOSUGI N, et al. Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF- α inhibitors on serum hepcidin, Anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2013, 15(5): R141.
- [10] SCHOLZ G A, LEICHTLE A B, SCHERER A, et al. The links of hepcidin and erythropoietin in the interplay of inflammation and iron deficiency in a large observational study of rheumatoid arthritis[J]. *British Journal of Haematology*, 2019, 186(1): 101-112.
- [11] 余丽君.类风湿关节炎伴慢性疾病性贫血患者血清白介素1和促红细胞生成素水平及其意义[J].中国全科医学,2012,15(20):2265-2267.
- [12] NAIRZ M, SONNWEBER T, SCHROLL A, et al. The pleiotropic effects of erythropoietin in infection and inflammation[J]. *Microbes and Infection*, 2012, 14(3): 238-246.
- [13] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. *Arthritis and Rheumatism*, 2010, 62(9): 2569-2581.
- [14] 国家食品药品监督管理局.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.
- [15] 国家中医药管理局.尪痹(类风湿关节炎)中医临床路径[M].北京:中国中医药出版社,2010:247-252.
- [16] BIMM H F. Erythropoietin[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013, 3(3): a011619.
- [17] NAIRZ M, SCHROLL A, MOSCHEN A R, et al. Erythropoietin contrastingly affects bacterial infection and experimental colitis by inhibiting nuclear factor- κ B-inducible immune pathways[J]. *Immunity*, 2011, 34(1): 61-74.
- [18] LUO B W, WANG J S, LIU Z W, et al. Phagocyte respiratory burst activates macrophage erythropoietin signalling to promote acute inflammation resolution[J]. *Nature Communications*, 2016, 7: 12177.
- [19] DAVIGNON J L, HAYDER M, BARON M, et al. Targeting monocytes/macrophages in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology*, 2013, 52(4): 590-598.
- [20] CHANG Z Y, YEH M K, CHIANG C H, et al. Erythropoietin protects adult retinal ganglion cells against NMDA-, trophic factor withdrawal-, and TNF- α -induced damage[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e55291.

(本文编辑 苏维)