·综　　述·

ANCA、IL-1、IL-6、TNF-α 四项检测诊断类风湿性关节炎的研究进展*

舒碧莹 综述，蒋麒俊，蔡　枫△审校
（上海中医药大学附属市中医医院检验科，上海 200071）

摘　要： 类风湿性关节炎是一种以累及关节为主的慢性自身免疫性疾病，具有全身性炎性反应特点。研究表明，相关抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）阳性，炎症因子白细胞介素（IL）-1、IL-6、肿瘤坏死因子（TNF）-α 的增高在类风湿性关节炎患者的炎性反应过程中发挥重要作用。类风湿性关节炎患者 ANCA 阳性和炎症因子 IL-1、IL-6、TNF-α 增高，与中医痹病之风湿热痹发病机制基本吻合。对类风湿性关节炎的治疗上，西医使用甲氨蝶呤（MTX）作为基础药物，联合其他药物，在疾病稳定期复查 ANCA、IL-1、IL-6、TNF-α 可观其渐趋于正常。再结合中医清热除湿治法，可增强西医疗效及减轻西药副作用，稳定类风湿性关节炎病情同时，使异常的 ANCA、IL-1、IL-6、TNF-α 长期稳定在正常范围。因此，研究 ANCA、IL-1、IL-6、TNF-α 有助于类风湿性关节炎诊断及治疗。

关键词：类风湿性关节炎；　抗中性粒细胞胞浆抗体；　白细胞介素；　肿瘤坏死因子-α；　中西医结合
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2019.04.018　　**中图法分类号：**R593.22
文章编号：1673-4130(2019)04-0448-05　　**文献标识码：**A

Research progress of combined rheumatoid factor ANCA, IL-1, IL-6, TNF-α detection in diagnosing rheumatoid arthritis*

SHU Biying, JIANG Qijun, CAI Feng△
(*Department of Clinical Laboratory, Affiliated Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai* 200071, *China*)

Abstract: Rheumatoid Arthritis is a kind of chronic autoimmune diseases mainly involving joint, which is characterized by systemic inflammatory response. Studies have shown that Rheumatoid arthritis patients showed associated antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) and inflammatory cytokines such as interleukin (IL), tumor necrosis factor (TNF) increased, the positive of ANCA and the increase of IL-1, IL-6, TNF-α are especially seen in the Rheumatoid arthritis patients who have inflammatory reaction, and which are roughly equal to the articular synovitis pathological mechanism of wind dampmess heat accumulation pattern in the traditional Chinese medicine. The treatment for Rheumatoid arthritis patients, Western treatment is use the methotrexate (MTX) as basic drugs, combined with other drugs to control the positive of ANCA and the higher of IL-1, IL-6, TNF-α. And combining traditional Chinese medicine treatment, the effect is not only at to increase Western effection but also be able to reduce the side effects of Western medicine. Therefore, the research of combined rheumatoid factor ANCA, IL-1, IL-6, TNF-α detection is benefit to diagnosing rheumatoid arthritis.

Key words: rheumatoid arthritis;　antineutrophil cytoplasmic antibody;　interleukin;　tumor necrosis factor-α;　integrated traditional Chinese and Western medicine

随着抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）检测技术和临床实践的发展，不断有研究发现类风湿性关节炎与 ANCA、白细胞介素（IL）-1、IL-6、肿瘤坏死因子（TNF）-α 都存在关联。在类风湿性关节炎治疗上，中西医结合治疗对稳定疾病效果更佳，稳定疾病后复查 ANCA、IL-1、IL-6、TNF-α，发现 ANCA 阳性率及炎症因子 TNF-α、IL-1、IL-6 下降。临床研究发现，类风湿性关节炎 ANCA 阳性患者以核周型（p-ANCA）为主要表现形式，除此之外还包括乳铁蛋白（LF）、人类白细胞弹力蛋白酶（HLE）等其他非典型表现形式，

* **基金项目：**上海申康医院发展中心市级医院临床辅助科室能力建设项目（SHDC22014009）。

△ **通信作者**，E-mail：caifeng51@126.com。

本文引用格式：舒碧莹，蒋麒俊，蔡枫. ANCA、IL-1、IL-6、TNF-α 四项检测诊断类风湿性关节炎的研究进展[J]. 国际检验医学杂志，2019，40(4)：448-452.

ANCA 阳性在类风湿性关节炎伴血管炎中发挥重要作用，而炎症因子 IL-1、IL-6、TNF-α 升高在类风湿性关节炎滑膜炎性反应过程中具有重要作用。目前关于 ANCA、IL-1、IL-6、TNF-α 与类风湿性关节炎关系的研究较少，在类风湿性关节炎中非典型 ANCA 的研究国内未见报道，在类风湿性关节炎诊治上，实验室指标与临床中西医治疗紧密结合。因此，探讨 ANCA、IL-1、IL-6、TNF-α 和类风湿性关节炎的关系，为类风湿性关节炎的临床早期诊断、病情监测、疗效观察及预后判断提供有效的实验室依据，对中西医结合治疗类风湿性关节炎在疾病的控制和稳定方面具有重要意义。以下就 ANCA、IL-1、IL-6、TNF-α 四项检测对诊治类风湿性关节炎的研究进展进行论述。

1　类风湿性关节炎与 ANCA 和炎症因子 IL-1、IL-6、TNF-α 的关系

1.1　类风湿性关节炎与 ANCA

1.1.1　类风湿性关节炎与典型 ANCA　目前，我国类风湿性关节炎的患病率约为 0.32%～0.36%，而 ANCA 在类风湿性关节炎患者中被检测出阳性率的结果为 16%～52%[1-2]。ANCA[3] 是以中性粒细胞胞浆成分和单核细胞胞浆成分为靶抗原的自身抗体。使用间接免疫荧光技术（IIF）检测 ANCA，荧光染色阳性分为胞浆型（c-ANCA）和核周型（p-ANCA）。其中 p-ANCA 见于 95%ANCA 阳性的类风湿性关节炎患者，p-ANCA 靶抗原主要为髓过氧化物酶（MPO），是典型 ANCA 靶抗原。MPO 被证明是组织损伤的局部介质，以及参与各种炎症性疾病的炎性反应，其中包括类风湿性关节炎[4-5]。另有研究提示 ANCA 可作为类风湿性关节炎的实验室诊断指标用于临床，因其参与了类风湿性关节炎血管病变的发病机制，MPO 本身具有致病性[6-8]，在疾病的发生中具有重要的作用。姚重华等[9] 研究发现类风湿性关节炎患者的 ANCA 阳性率在病例对照组高于健康对照组具有显著差异性，MPO-ANCA 阳性与微型多血管炎和变应性肉芽肿性血管炎这两种疾病密切相关，表明 ANCA 参与了类风湿性关节炎血管病变的发病机制，可作为诊断类风湿性关节炎的实验室指标。

1.1.2　非典型 ANCA 与类风湿性关节炎　针对自身免疫性疾病患者进行间接免疫荧光检测 ANCA 时，常常由于血清高浓度的均质型抗核抗体的存在，很大程度上干扰 ANCA 的荧光特征，导致出现 p-ANCA 荧光特征不典型的现象，进一步用酶联免疫吸附法进行 ANCA 靶抗原分析发现，除了 MPO 之外，还可检出其他的 ANCA 靶抗原如乳铁蛋白（LF）、人类白细胞弹力蛋白酶（HLE）等。早期类风湿性关节炎患者最常见的靶抗原为 HLE，而长病程的类风湿性关节炎患者检出的靶抗原则以乳铁蛋白为主。研究发现[10-11] LF 等在固有免疫和获得性免疫中可发挥抗炎的作用，提示该特异性的 ANCA 靶抗原可能与类风湿性关节炎炎症过程相关。

总的来说，ANCA 阳性可作为类风湿性关节炎的实验室诊断指标，提示类风湿性关节炎已出现血管病变或处于活动期；类风湿性关节炎出现血管炎或处于活动期可见 ANCA 阳性。

1.2　类风湿性关节炎与炎症因子 IL-1、IL-6、TNF-α

除 ANCA 外，在类风湿性关节炎患者实验室诊断指标中，炎症因子 IL-1、IL-6 异常已得到公认，由炎性细胞因子介入导致的炎性反应在类风湿性关节炎过程中具有重要作用。唐杰等[12] 研究表明 IL-1 在类风湿性关节炎的发生发展中表现异常活跃，是机体的重要致炎因子，类风湿性关节炎发生后，IL-1 中的 IL-1β 分泌增加，造成 IL-1Ra 和 IL-1 失衡，基质金属蛋白酶-3mRNA（MMP-3mRNA）和 MMP-1 呈高表达。IL-1β 在类风湿性关节炎发病机制中是处于中心地位的促炎症因子，主要由滑膜巨噬细胞产生，在类风湿性关节炎中其水平与疾病的活动相关。IL-6 是 B 细胞分化因子，可诱导破骨细胞分化，加快类风湿性关节炎患者软骨破坏，与类风湿性关节炎的发病密不可分。有研究表明 IL-6 与类风湿性关节炎活动程度相关，在类风湿性关节炎患者的关节液和血清中检测阳性率高，且 IL-6 在类风湿性关节炎中有增强 IL-1 的效应的作用[13-16]。此外，VINAY 等[17] 提到 IL-6 还能增强 TNF-α 的效应，被认为是 TNF-α 某些生物效应的放大因子。TNF-α 属肿瘤坏死因子，在类风湿性关节炎的发病中居于核心位置，是一种促炎性细胞因子，主要由滑膜巨噬细胞产生，可加重中性粒细胞炎性反应，是类风湿性关节炎滑膜炎产生和持续的关键因子，在类风湿性关节炎的局部滑膜炎症、血管翳的生成和组织损伤中都发挥着重要作用[15-16]。

1.3　在类风湿性关节炎中 ANCA 与炎症因子 IL-1、IL-6、TNF-α 的关系

类风湿性关节炎是一种慢性自身免疫性疾病，导致关节内滑膜组织炎症和破坏。有研究表明一些分子导致免疫途径的激活，包括自身抗体和炎症细胞因子[18]。这些途径可以合作创造促炎症环境，导致组织破坏。

TNF-α 是一种细胞因子，在炎性反应中是至关重要的。阻断 TNF-α 已被证明对人类自身免疫疾病是有效的，包括类风湿性关节炎。在 ANCA 相关性血管炎（AAV）中，TNF-α 可以增加血管炎自身抗原包括蛋白酶 3（PR3）和 MPO 的白细胞包膜表达，从而启动细胞对 ANCA 的影响。这提示 ANCA 与 TNF-α 也可能相互作用于类风湿性关节炎血管炎患者。研究表明[19]，ANCA 诱导活性氧类的产生在下调炎症通过抑制依赖性炎症体 caspase-1 的活化和随后 IL-1β 的产生扮演了重要的角色，而 IL-1 参与类风湿性关节炎的发生与发展，说明 IL-1 与 ANCA 共同作用于类风湿性关节炎。

1.4　中医痹病与 ANCA、炎症因子 IL-1、IL-6、

TNF-α　类风湿性关节炎在中医属于痹病范畴，痹病的病因病机总的来说有两个方面：正气不足和外邪入侵。正气不足是痹病的内在因素，外邪入侵是重要的致病因素之一，包括风寒湿热痰瘀毒[9]。风、寒、湿、热之邪往往相互为虐，方能成病。风为阳邪开发腠理，又具穿透之力，寒借此力内犯，风又借寒凝之积，使邪附病位，而成伤人致病之基。湿邪借风邪的疏泄之力，寒邪的收引之能，而入侵筋骨肌肉，风寒又借湿邪之性，粘着、胶固于肢体而不去。风、热均为阳邪，风胜则化热，热胜则生风，狼狈相因，开泄腠理而让湿人，又因湿而胶固不解。湿热久易化生为痰瘀毒，使类风湿性关节炎成邪大实、正大虚之病。《素问·痹论》："痹或痛或不痛，或不仁，或寒或热，或燥或湿。其热者，阳气多，阴气少，痹气胜阳遭阴，故为痹热。"《素问·四时刺逆从论》："厥阴有余病阴痹，不足病生热痹。"王冰注："阴不足则阳有余，故为热痹。"此都表明，类风湿性关节炎为邪实病证。在类风湿性关节炎的发病机制中，正虚是内在因素，而起重要作用的外来邪气反复侵袭压制机体正气而侵袭肢体关节肌肉，使经脉闭阻不通，气血津液运行不畅愈甚，导致痹病成为反复发作的慢性疾病[20]。

所以，中医在对痹病的治疗上，治疗方法归纳为祛邪扶正，祛邪包括清热除湿、解毒通络等，扶正即滋补肝肾。部分研究表明，ANCA 阳性和炎症因子 IL-1、IL-6、TNF-α 升高与免疫功能亢进相对应，这与中医痹病之风湿热痹病理机制基本吻合，是湿热入侵机体导致邪实的现代实验室表现。中医治疗类风湿性关节炎过程中，发现运用清热除湿法在缓解病情同时，ANCA 阳性率也在逐渐降低，有研究表明使用自拟通脉祛风汤辨证用药，疗效显著，对 ANCA 阳性率下降效果明显，方中黄芩、茅根、蝉蜕等有清热除湿功效[21]。在对 IL-1、TNF-α 的治疗上，范利峰等[22]研究显示治疗中医辨证为痹病湿热型活动期类风湿性关节炎患者，治疗组使用 MTX 的基础上联合 99Tcm-MDP 及四妙勇安汤，对比对照组单独使用 MTX，结果显示治疗组 IL-1 和 TNF-α 的改善明显好于对照组。四妙勇安汤具有清热除湿解毒、活血通络的功效，由玄参、金银花、当归、甘草组成，现代药理研究表明，它降低 IL-1、TNF-α 的作用机理可能包括：通过调节炎性反应，发挥抗炎效果；通过调节免疫，降低体液免疫，使机体清除免疫复合物的能力增强，免疫炎症的持续发展得以缓解。此研究结果为中西医结合治疗类风湿性关节炎对 IL-1、TNF-α 的影响提供了一定的理论基础，同时也表明 IL-1、TNF-α 可能是中西医结合治疗类风湿性关节炎的作用靶点之一。

2　中西医结合治疗类风湿性关节炎对 ANCA 阳性率和炎症因子 IL-1、IL-6、TNF-α 水平影响的观察

2.1　中西医结合治疗对炎症因子 IL-1、IL-6、TNF-α 水平影响的观察　目前，西医对类风湿性关节炎的治疗[23-25]，仍将改善病情抗风湿药（DMARDs）单药（以甲氨蝶呤为首选），或联合治疗[26-28]列为一线方案。DMARS 作用于免疫系统而发挥抗风湿作用。此外，也有研究证明 DMARS 治疗类风湿性关节炎的机制是通过刺激腺苷释放抑制关节炎症发病过程中中性粒细胞、单核细胞等的炎症作用[29-31]。但是 DMARS 等西药治疗类风湿性关节炎对患者机体具有一定的副作用且个体化治疗不明显[32]，并且病情易反复，ANCA 阳性及炎症因子 IL-1、IL-6、TNF-α 偏高易反复。对于未来，更具差异化的个体治疗显得更为重要。中医治疗痹证历史悠久、疗效确切、应用广泛，加上历代医家不断创新、中医的辨证论治，使中医治疗类风湿性关节炎有着十分广阔的前景。中医在减轻西药副作用，稳定类风湿性关节炎症情同时，更大范围使检验指标趋于稳定，对弥补西药的不足起了重要作用。此外，中医以辩证为主，西医以辨病为主，将辨病与辩证相结合可针对性的治疗类风湿性关节炎患者，在缓解病情时使 ANCA 转阴及炎症因子 IL-1、IL-6、TNF-α 降到正常范围的比率更高。所以，研究中西医结合治疗类风湿性关节炎对 ANCA 阳性率和炎症因子水平的影响具有重要意义。

朱宇芳等[33]研究显示：西医治疗上结合中医三乌芍蝎汤对比单纯使用西医治疗类风湿性关节炎，结果显示观察组血清炎症因子 IL-1β 和 TNF-α 阳性率较治疗前明显降低，有效率明显高于对照组。三乌芍蝎汤由白芍、乌梢蛇、制川乌、制乌草、全蝎等组成，其中制川乌、乌梢蛇祛风除湿，制乌草、全蝎清热解毒，体现了除湿清热解毒之法。刘德芳等[34]研究显示，在 MTX 的基础上用重剂苦寒燥湿药配方三黄一龙汤治疗类风湿性关节炎湿热痹阻患者，比单纯使用 MTX，在一个疗程后，IL-1、IL-6 的表达水平较对照组同期明显降低。三黄一龙汤以黄芩、黄连、黄柏为主，黄芩泻上焦湿火、黄连泻中焦湿火、黄柏泻下焦湿火，配伍地龙清热利水。另有研究发现 MTX 联合青藤碱（SN），对降低外周血淋巴细胞中 IL-1、TNF-α 的水平，比单纯使用 MTX 有效率更高[35]。SN 是由防己科植物青风藤及毛青藤的藤茎中提取的生物碱单体，具有抗炎、免疫抑制、抗风湿等药理作用。总之，中西医结合治疗类风湿性关节炎，在抗炎症细胞因子上发挥着协同作用，比单纯的西医治疗类风湿性关节炎对炎症因子 IL-1、IL-6、TNF-α 的影响更显著。见表 1。

2.2　中西医结合治疗类风湿性关节炎对 ANCA 阳性率影响的观察　目前，中西医结合治疗类风湿性关节炎对 ANCA 的影响研究较少。但类风湿性关节炎有关节外表现，如血管炎。类风湿关节炎大多数血管病变没有症状，动脉炎绝大多数是潜在的，因其无临床症状，常在诊治过程中被忽视，导致病情被发现时，患者已出现影响生活质量的临床表现。由于 ANCA 参与了类风湿性关节炎血管病变的发病机制，在疾病

诊断上，ANCA 可作为筛查血管内皮损伤的实验室指标，预防类风湿性关节炎关节外表现血管炎的临床症状出现。因此中西医结合治疗 ANCA 相关性小血管炎（AASV）为研究中西医结合治疗类风湿性关节炎对 ANCA 影响带来一定的启示。有研究表明，近 10 年来对 AASV 的治疗取得了巨大的进展，单纯西药治疗可有效降低 ANCA 指标，但有一个问题国内外学者尚未解决，即 AASV 的高复发率。李艳等[21]对符合条件的使用环磷酰胺（CTX）和激素治疗后好转的 AASV 患者进行临床跟踪，发现在 13 个月时检验 ANCA 指标复发率约为 34%。再次使用 CTX 和激素虽仍有效，但病情反复使药物累积剂量增加带来了相关并发症、副作用和病死率的升高。李艳等[21]为了稳定的降低 ANCA 检验指标，使其更长时期趋于稳定，以及克服免疫抑制剂及细胞毒药物的毒副作用，在控制病情的基础上辨证应用中药方自拟通脉祛风汤加减，方中基础中药包括黄芩、浮萍、蝉蜕、茅根、两头尖、柴胡、葛根等，随证加减治疗 3 月，随访 1 年，取得了良好的效果。ANCA 指标复发率仅为 15.8%，明显低于李艳等[21]报道的 34% 的复发率。初洁秋等[36]研究显示通脉祛风汤中柴胡对细胞免疫和体液免疫等具有良好的调节作用，黄芩对抑制自身抗体、调节细胞因子和免疫等具有良好的作用，从而保护血管内皮细胞，抑制类风湿性关节炎的自身免疫和炎性反应。因此，中西药结合治疗类风湿性关节炎对 ANCA 阳性率的影响有待研究。见表 1。

表 1　中西医结合治疗对实验室指标的影响

治疗方法	证型	实验室指标
MTX＋激素＋柳氮磺砒啶肠溶片	风湿热痹	IL-1β↓、TNF-α↓
MTX＋激素＋柳氮磺砒啶肠溶片＋三乌芍蝎汤[33]	风湿热痹	IL-1β↓↓、TNF-α↓↓
MTX	风湿热痹	IL-1↓、IL-6↓
MTX＋三黄一龙汤[34]	风湿热痹	IL-1↓↓、IL-6↓↓
MTX	风湿热痹	IL-1↓、TNF-α↓
MTX＋青藤碱（SN）[35]	风湿热痹	IL-1↓↓、TNF-α↓↓
CTX＋激素	风湿热痹	ANCA 阳性率↓
CTX＋激素＋自拟通脉祛风汤加减[21]	风湿热痹	ANCA 阳性率↓↓

注：甲氨蝶呤（MTX），环磷酰胺（CTX）；↓表示下降，↓↓表示下降明显

3　讨　论

类风湿性关节炎属于反复发作的慢性疾病，西医拥有比较规范的诊疗方案，可缓解类风湿性关节炎病情使 ANCA 转阴及炎症因子 IL-1、IL-6、TNF-α 在较短时间内趋于正常水平，但由于其强于治标弱于治本的特点，使得类风湿性关节炎反复发作，出现 ANCA、IL-1、IL-6、TNF-α 随疾病的反复而间歇性出现异常。中医疗效缓慢但其具有持久稳定性，使中西医联合治疗类风湿性关节炎稳定病情，ANCA 转阴及降低 IL-1、IL-6、TNF-α 更为迫切。西医辨病治疗，结合中医个体治法，不但可以最大程度发挥两者优势又可以协同增效，让更多类风湿性关节炎患者的 ANCA、IL-1、IL-6、TNF-α 长期稳定地处于正常水平。因此，研究 ANCA、IL-1、IL-6、TNF-α 对诊断类风湿性关节炎的进展和中西医结合治疗类风湿性关节炎对 ANCA、IL-1、IL-6、TNF-α 影响，将会成为一个新的研究热点。

但是，目前尚存在一些问题，需研究者予以突破，包括缺少 ANCA 与炎症因子 IL-1、IL-6、TNF-α 三者结合与类风湿性关节炎关系的研究；药物治疗相关的作用靶点；类风湿性关节炎病例研究样本量少，单从小样本数据说明中西医结合治疗类风湿性关节炎单独对 ANCA 阳性率及炎症因子 IL-1、IL-6、TNF-α 的影响；以及中西药结合治疗类风湿性关节炎在中西医结合指导思想下对稳定病情影响 ANCA 阳性率和炎症因子 IL-1、IL-6、TNF-α 水平作用机制的研究。因而，对扩大研究样本数据，寻找 ANCA、IL-1、IL-6、TNF-α 可能存在的内在联系，及中西医结合治疗类风湿性关节炎对 ANCA、IL-1、IL-6、TNF-α 的作用机制和具体靶点等问题的解决，将对 ANCA、IL-1、IL-6、TNF-α 诊断类风湿性关节炎研究提供更完善的理论基础。

参考文献

[1] 赵玲莉. ANCA 检测在非血管炎疾病诊断中的研究进展[J]. 实用检验医师杂志，2014，6(2)：113-116.

[2] 石莉萍，张利方，吴颖涛，等. 抗中性粒细胞胞质抗体检测在风湿病诊断中的临床价值探讨[J]. 国际检验医学杂志，2014，35(10)：1293-1294.

[3] 蔡枫，谷丽华，夏莉婷. 抗中性粒细胞胞浆抗体检测在自身免疫性疾病中的应用[J]. 放射免疫学杂志，2013，26(4)：464-466.

[4] ARATANI Y. Myeloperoxidase：its role for host defense，inflammation，and neutrophil function[J]. Arch Biochem Biophys，2018，640(67)：47-52.

[5] SOUBHYE J，ALDIB I，DELPORTE C，et al. Myeloperoxidase as a target for the treatment of inflammatory syndromes：mechanisms and structure activity relationships of inhibitors[J]. Curr Med Chem，2016，23(35)：3975-4008.

[6] FLINT S M，MCKINNEY E F，SMITH K G. Emerging concepts in the pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. Curr Opin Rheumatol，2015，27(2)：197-203.

[7] WEINER M，SEGELMARK M. The clinical presentation and therapy of diseases related to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)[J]. Autoimmun Rev，2016，15(10)：978-982.

[8] LAND J，RUTGERS A，KALLENBERG C G. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody pathogenicity revisited：

pathogenic versus non-pathogenic anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody[J]. Nephrol Dial Transplant, 2014, 29(4): 739-745.

[9] 姚重华，沈丕安. 沈丕安教授诊治类风湿关节炎经验[J]. 风湿病与关节炎，2013，2(9)：66-68.

[10] FERNANDES K E, CARTER D A. The antifungal activity of lactoferrin and its derived peptides: mechanisms of action and synergy with drugs against fungal pathogens [J]. Front Microbiol, 2017, 8(9): 2.

[11] KYRIAKIDI K S, TSIANOS V E, KARVOUNIS E, et al. Neutrophil anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody proteins: bactericidal increasing protein, lactoferrin, cathepsin, and elastase as serological markers of inflammatory bowel and other diseases [J]. Ann gastroenterol, 2016, 29(3): 258-267.

[12] 唐杰，曹文富. 活动期类风湿关节炎中西医结合治疗研究进展[J]. 实用中医药杂志，2017，33(7)：873-875.

[13] 张伟洁，郑宏. IL-6 介导免疫炎性反应作用及其与疾病关系的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志，2017，33(5)：699-703.

[14] TOURNADRE A, PEREIRA B, DUTHEIL F, et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2017, 8(4): 639-646.

[15] GAO H C, LIU L, ZHAO Y A, et al. Human IL-6, IL-17, IL-1β, and TNF-α differently regulate the expression of pro-inflammatory related genes, tissue factor, and swine leukocyte antigen class I in porcine aortic endothelial cells [J]. Xenotransplantation, 2017, 24(2): 12291.

[16] ABDOLLAHZAD H, AGHDASHI M A, ASGHARI JAFARABADI M, et al. Effects of coenzyme Q10 supplementation on inflammatory cytokines (TNF-α, IL-6) and oxidative stress in rheumatoid arthritis patients: a randomized controlled trial[J]. Arch Med Res, 2015, 46(7): 527-533.

[17] VINAY D S, KWON B S. Targeting TNF superfamily members for therapeutic intervention in rheumatoid arthritis[J]. Cytokine, 2012, 57(3): 305-312.

[18] SUURMOND J, VAN DER VELDEN D, KUIPER J, et al. Mast cells in rheumatic disease[J]. Eur J Pharmacol, 2016, 778(12): 116-124.

[19] SCHREIBER A, CHOI M. The role of neutrophils in causing antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis[J]. Curr Opin Hematol, 2015, 22(1): 60-66.

[20] 蒋麒俊，蔡枫. ANCA 相关免疫疾病发病机制及中医药治疗研究进展[J]. 检验医学与临床，2016，13(8)：1129-1131.

[21] 李艳，李坤，崔炎. 血管炎患者抗中性粒细胞胞浆抗体及中药的干预作用[J]. 中国中西医结合外科杂志，2011，17(2)：171-173.

[22] 范利锋，张永红，皇甫沁媛. 中西医结合治疗类风湿关节炎的临床疗效及对 IL-1 和 TNF-α 的影响[J]. 环球中医药，2011，4(6)：442-445.

[23] NAM J L, RAMIRO S, GAUJOUX-VIALA C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(3): 516-528.

[24] NEGREI C, BOJINCA V, BALANESCU A, et al. Management of rheumatoid arthritis: Impact and risks of various therapeutic approaches[J]. Exp Ther Med, 2016, 11(4): 1177-1183.

[25] MECOLI C A, DELEV N G, BINGHAM C O. Measuring transaminases in patients with rheumatoid arthritis on weekly methotrexate: does timing of blood testing matter? [J]. Clin Rheumatol, 2016, 35(12): 3053-3056.

[26] 陈楠，王振刚. 类风湿关节炎治疗的核心药物--甲氨蝶呤[J]. 中国医刊，2013，48(7)：3-5.

[27] 胡子盈，帅宗文. 抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎治疗进展[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版)，2014，8(11)：2104-2110.

[28] 杨丽颖. 甲氨蝶呤对类风湿关节炎患者的治疗作用及免疫学机制[J]. 吉林医学，2015，36(5)：868.

[29] DERVIEUX T, FURST D, LEIN D O, et al. Pharmacogenetic and metabolite measurements are associated with clinical status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: results of a multicentred cross sectional observational study[J]. Ann Rheum Dis, 2005, 64(8): 1180-1185.

[30] KHANNA D, PARK G S, PAULUS H E, et al. Reduction of the efficacy of methotrexate by the use of folic acid: post hoc analysis from two randomized controlled studies[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(10): 3030-3038.

[31] 穆红璞，贾香坡. 甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎对患者痛觉的影响[J]. 中外医疗，2015，35(22)：140-141.

[32] SMOLEN J S, ALETAHA D. Forget personalised medicine and focus on abating disease activity[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(1): 3-6.

[33] 朱宇芳，汪继敏，饶群. 中西医结合治疗类风湿关节炎临床研究[J]. 中医学报，2017，32(6)：1075-1078.

[34] 刘德芳，罗勇，晏姣，等. 三黄一龙汤联合 MTX 对类风湿关节炎湿热痹阻型患者血清白细胞介素-1、6、17 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志，2015，35(1)：33-36.

[35] 周彬，周迎莉，林为民，等. 青藤碱联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎患者 IL-1，IL-17 和 TNF-α 表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志，2014，23(19)：2066-2068.

[36] 初洁秋，李令根. 免疫性血管疾病学[M]. 北京：人民军医出版社，2001：127-148.

(收稿日期：2018-08-24　修回日期：2018-11-06)