

• 理论研究 •

基于伏邪学说辨治类风湿关节炎^{*}

徐愿¹ 陶庆文¹ 王艳¹ 宋乃光^{2#} 张弛²

(1 中日友好医院中医风湿病科 免疫炎性疾病北京市重点实验室 北京 100029; 2 北京中医药大学)

摘要: 类风湿关节炎发病具有伏邪致病的特点: 患者正气亏虚及素体寒湿或湿热是决定发病的内在因素和先决条件; 感受六淫邪气为标, 且以风寒湿热邪气为主; 隐匿潜伏, 遇感而作、因加而发为其临床特征。因此, 基于伏邪学说可指导类风湿关节炎的辨治, 包括避免六淫邪气, 及早治疗, 使邪无所藏; 补益正气, 调理体质, 使邪无依附; 隐匿阶段“先证而治”, 截断扭转。这体现了治未病的思想, 对于提高临床疗效, 减少骨破坏的发生, 降低致残率具有重要意义。

关键词: 类风湿关节炎; 伏邪; 治未病

中图分类号: R254.2

doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2018.03.001

Differentiation and treatment of rheumatoid arthritis according to theory of latent pathogens^{*}

Xu Yuan¹, Tao Qingwen¹, Wang Yan¹, Song Naiguang^{2#}, Zhang Chi²

(1 Department of Rheumatism, Beijing Key Laboratory of Autoimmune and Inflammatory Diseases, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 2 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) takes on the characteristics of diseases due to latent pathogens. Essential qi deficiency is an internal factor, and ordinary factors of cold-dampness or damp-heat are preconditions of diseases due to latent pathogens. The six excesses are external pathogenic factors and pathogens of wind-cold and damp-heat are main pathogenic causes. The clinical characteristics of diseases due to latent pathogens are reflected in hiding and incubation, and aggravating factors will cause the diseases attack. The theory of latent pathogens can guide the diagnosis and treatment of RA, including avoiding six excesses and early treatment for getting rid of latent pathogens, and tonifying healthy qi and regulating constitution for truncating and reversing disease through starting treatment at asymptomatic stage, which reflects the thought of preventive treatment of disease. It is of great significance to improve clinical efficacy, decrease the occurrence of bone destruction and reduce disability rate.

Keywords: rheumatoid arthritis; latent pathogen; preventive treatment of disease

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)属中医“历节病”“历节风”“痹证”范畴,是一种以侵蚀性关节炎为主要表现的全身性自身免疫病,在我国治疗达标率不高,但致残率高达 50.3%,且在疾病开始 2 年即可出现明显骨破坏,严重影响疾病预后与

患者生活质量^[1-2]。因此,目前普遍认为 RA 的诊断和治疗均应前移,以减少骨破坏。中医采用伏邪学说辨治本病,有助于达到截断扭转、改善预后的效果。

1 伏邪学说概述

伏邪学说是关于邪气伏藏和发病情况的一种学

徐愿,男,博士,副主任医师

通信作者: 宋乃光,女,教授,主任医师,博士生导师, E-mail: songnaiguang101@126.com

* 国家自然科学基金面上项目(No. 81673941),国家自然科学基金青年科学基金项目(No. 81603588),北京薪火传承“3+3”工程宋乃光名老中医工作室,中日友好医院青年科技英才培养计划(No. 2015-QNYC-B-08)

Surface Project of National Natural Science Foundation (No. 81673941), National Natural Science Foundation for Young Scholars (No. 81603588)

说^[3],根源于《内经》,在《素问·阴阳应象大论篇》中说“冬伤于寒,春必病温;春伤于风,夏生飧泄;夏伤于暑,秋必痎疟;秋伤于湿,冬生咳嗽”,而后王叔和、巢元方、刘河间等医家均有相关论述^[3-5],直至清代刘吉人对伏邪的认知最为详尽,在《伏邪新书》中说“感六淫而即发病者,轻者谓之伤,重者谓之病。感六淫而不即病过后方发者,总谓之曰伏邪;已发者而治不得法,病情隐伏,亦谓之曰伏邪;有初感治不得法,正气内伤,邪气内陷,暂时假愈,后仍作者,亦谓之曰伏邪;有已治愈,而未能除尽病根,遗邪内伏,后又复发,亦谓之曰伏邪”^[6],指出了伏邪的4种发病形式。

现代医家对伏邪的认识更加深入,认为伏邪致病的特点主要包括起病多隐匿潜伏、遇感而作或因加而发,临床往往少有卫分证表现,病程缠绵,病邪遗伏,反复发作,难以治愈等,治疗上可以采用先证而治的方法^[4-5,7]。

2 类风湿关节炎发病具有伏邪致病的特点

2.1 患者素体正虚或邪实为本

伏邪致病有其内因,患者正气亏虚及素体寒湿或湿热均是决定发病的内在因素和先决条件。当正气充足时,外邪难以入侵,而正气虚衰,邪气可乘虚而入,潜伏而为伏邪,如《素问·金匱真言论篇》中言“夫精者,身之本也,故藏于精者,春不病温”,《温病条辨》说“冬伤于寒则病温,唯藏精者足以避之”,这些均说明精气亏虚是伏邪发病的内因。此外,伏邪致病还与患者的体质有关,即所谓同气相求:一者肾阴亏虚、寒从阴化,如尤在泾说“少阴为阴,寒邪亦为阴,以阴遇阴,故得藏而不发也”,柳宝诒曰“寒邪之内伏者,必因肾气之虚而入,故其伏也每在少阴”;二者温病学派认为伏邪多从热化,如何廉臣认为“凡伏气温热皆是伏火”,蒋问斋在《医略十三篇》中指出“伏邪者……多为热证,以始得病漫即浑浊,或黄或赤为据。”

对于RA内因的现代解释,可以理解为遗传因素异常。RA一般患病率为0.2%~0.4%,而在RA同卵双胞胎中患病率为15%~30%,异卵双胞胎中患病率为5%^[8];抗环瓜氨酸多肽(CCP)抗体是RA明确的特异性抗体,基因组学研究证实HLA-DRB1基因位点异常与抗CCP抗体阳性直接相关^[9],HLA其他一些基因位点、干扰素调节因子、凝集素连接因子等与抗CCP抗体阴性RA的发病相关^[10];有研究证实21种候选基因的多态性与RA发病有关^[11];此外,环境与基因的相互作用、吸烟

与基因的作用,都可能影响RA的发病。

RA患者正气亏虚多属脾肾阳虚或肝肾阴虚。焦树德教授认为,尪痹之发病在肾在骨,肾虚则真气虚弱,肾精虚少,骨髓华源不足,易受邪为病,肾又为寒火之经,肾气亏虚,寒湿之邪以深袭至骨、痹阻经络、流注关节^[12];刘健教授认为本病内因为“脾胃虚弱、湿浊内生,气血不足、营卫失调,痰瘀互结,脉络阻滞”,脾胃虚弱是基本病机,致邪气潜伏于脾^[13]。研究发现,RA发病还与患者痰湿、湿热、血瘀、寒湿等体质有关,如:对云南省RA患者湿热质占11.1%,痰湿质占9.3%,瘀血质占3.2%^[14];厦门市RA患者平和质、气虚质、阳虚质、阴虚质、痰湿质、湿热质、瘀血质、气郁质分别占3%、5%、8%、8%、34%、6%、33%、3%,以痰湿质和瘀血质为多^[14];成都市RA患者平和质、气虚质、阳虚质、阴虚质、痰湿质、湿热质、瘀血质、气郁质分别占9%、24%、42%、4%、7%、9%、4%、1%,以气虚质和阳虚质为主^[15];也有认为痰湿体质可能是RA发病的原因,与其脂质代谢异常有关^[16]。这些研究均提示RA患者体质异常,调理体质当有助于提高RA的疗效。

2.2 感受风寒湿热邪气为标

RA普遍存在感受六淫邪气而后发病的特点。研究表明,呼吸道感染,如EB病毒、巨细胞病毒、变形杆菌、大肠杆菌及其代谢产物(如热休克蛋白)与RA的发病有关^[11],牙周感染(如牙龈卟啉单菌感染)^[17]、胃肠道感染^[18]、吸烟^[19]均与RA发病有关。RA发病所感受的邪气以风寒湿热邪气为主,且往往是多种邪气合而为病,在北方地区、西部高海拔地区主要以风寒湿邪相合侵袭为主,而岭南、海南、东南亚地区则以湿热邪气侵袭为多。当然,有些时候RA的发病不一定能获得感染的证据,或虽有侵袭,却无所感,正如《灵枢·邪气脏腑病形》云:“正邪之中人也微,先见于色,不知于身,若有若无,若亡若存,有形无形,莫知其情。”

2.3 隐匿潜伏,遇感而作,因加而发为临床特征

伏邪具有伏匿不出的特点,感邪不盛时,邪气可以在人体内潜伏,与人体达到平衡,待时而动。临床中往往可见邪气隐匿潜伏多年方发病,邪气潜伏的部位轻重有别,表者在关节,里者可累及脾、肝、肾三脏,当人体正气充沛,邪气轻、致病力弱时,邪气多伏于关节,而素体脾、肝、肾亏虚明显者,邪气则可伏于内脏。

RA患者在发病之前因多种原因出现的抗体以

及多种致炎因子可以认为是邪气潜伏的客观表现。70% RA 患者出现自身抗体,主要是类风湿因子(rheumatoid factor, RF)及抗 CCP 抗体,进而介导免疫反应而发病。有研究指出,在发病前 21 年即可出现抗 CCP 抗体阳性,11 年前出现 RF 阳性,平均 4.5 年之前出现相关抗体^[20];此外,RA 患者在发病 5 年之前就可出现致炎因子,之后种类越来越多,滴度越来越高,直至 RA 发病时可出现 10 余种炎症因子^[21-22]。

伏邪是否发病,与患者的体质、正气盛衰程度、痰瘀内结的状态、感受邪气的强弱有关。在内外因素不断的作用下,正邪的状态不断变化,当正邪的平衡被打破,正邪斗争开始凸显,伏邪被引发致病。环境因素在 RA 发病中起到的作用已经越来越得到学界的普遍认可,疔痹伏邪的诱发因素往往可以归纳为遇感而作、因加而发,且感受之邪以寒邪居多。如云南省 RA 患者因感受寒邪致病最为常见^[23];而浙江省 RA 的发病与禀赋因素有关,湿是最重要的禀赋因素,其次为风,再其次为热和燥^[24];河南省一项调查显示,诱发 RA 发作的原因中,受寒占 43%,劳累占 28%,产后占 10%,阴雨天加重占 59%^[25]。

概而言之,RA 发病病机可概括为先天禀赋不足,或脾肾亏虚,或肝气郁滞,或素体寒湿或湿热,又风寒湿三气或风湿热三气杂至合而为痹,内虚则邪有隙以潜伏而不去,痹阻于内,复感三邪则邪气郁阻于外,内滞外阻,经络闭塞,内外合邪,脏腑经络同病,而发为疾。

3 用伏邪学说指导 RA 的辨治

目前普遍认为 RA 发病内因责之于虚痰瘀,外因责之于复感风寒湿热邪气,这与伏邪致病观点相符。而且伏邪理论尤其重视疾病潜伏期的内因和邪气潜伏特点,认为 RA 的发生是一系列已经发生的病理过程累积到一定程度之后的结果,疾病的发生要远早于关节炎症状的出现^[26],故更强调疾病发作前的阶段以及疾病缓解期的辨治。

伏邪学说对于指导临床前阶段以及邪气伏匿阶段的治疗具有指导作用,具体体现在以下几个方面。

3.1 避免六淫邪气,及早治疗,使邪无所藏

六淫邪气是导致 RA 发病的确定因素,需要避其邪气,若有所感一定要祛邪务尽,“恐炉烟虽熄,灰中有火”,不可留邪。如吸烟是多种疾病独立的危险因素,烟雾和烟毒可归类为六淫邪气,有 RA 危险可能的人群应当戒烟,调整生活方式;牙周炎是 RA 发病的重要原因,中医往往将其归于湿热邪气

外袭,入于胃经而发病,当清热除湿、清泻胃热;口腔以及肠道菌群失调,往往是寒湿或湿热邪气侵犯,脾胃运化失司,邪气下犯肠道、上及于口所致,当及时驱邪外出,勿让邪气留连,甚至入里潜伏。若已感受风寒湿热诸邪,常表现为关节疼痛、肿胀、沉重及游走窜痛,或者关节红肿热痛明显,当以麻黄、细辛、附子、防风、羌活、独活等祛风散寒,以石膏、知母、寒水石、栀子、金银花、连翘等祛风清热,以苍术、薏苡仁、威灵仙、防己、豨莶草、松节等以祛风除湿。

3.2 补益正气,调理体质,使邪无依附

先天禀赋因素直接影响 RA 的发病,主要表现在素体正虚或邪实两个方面,正虚主要体现在肝、脾、肾三脏虚损,邪实主要体现在痰湿、湿热、寒湿及瘀血,因此,在 RA 的辨治中,无论患者是否已经发病,均要及时调理体质,使邪气无所依附,达到治未病的效果。

补益正气之法,主要补脾、肝、肾之虚。补肾之法可参照焦树德教授学术观点,补肾驱寒、养肝荣筋,佐以养阴润燥之法,常用骨碎补、补骨脂、续断、桑寄生、淫羊藿温补肾阳,以熟地、知母滋补肾阴润燥^[27];健脾之法施以健脾燥湿药,配以祛风散寒清热之法,常用薏苡仁、苍术、半夏、茯苓、陈皮、藿香、佩兰、白术、白及、白芍、木香等,一方面祛除痰湿,一方面保护胃黏膜不受辛烈药物的损伤^[28];补肝调肝则以柴胡舒肝散或逍遥丸为基本方加减^[29]。因此在临证中,需要细细分析肝、肾、脏的虚损状况,虚者补之,使邪气无留存之所。此外,在补益正气时,要认真分析痰湿、湿热、寒湿及瘀血等体质特点,合理用药。

3.3 隐匿阶段“先证而治”,截断扭转

西医也高度重视 RA 临床前阶段的诊断与治疗。欧洲抗风湿病联盟(EULAR)提出推荐意见,将 RA 发病分为 A~F 6 个阶段:A:基因危险因素阶段;B:环境危险因素阶段;C:系统性自身免疫阶段;D:无关节炎的症状阶段;E:未分化关节炎阶段;F:RA 阶段^[29]。可以看出,RA 发病之前有 5 个阶段,此外,还重新修订了 RA 的诊断标准,使 RA 的诊断大为提前。对于 RA 的治疗,目前已经开展了治疗前移即在临床前阶段开始治疗的研究,如用糖皮质激素治疗血清阳性伴有关节痛的患者,虽然没达到预期效果^[30],但是此类尝试仍在继续,如运用阿巴西普(国际 RCT 研究试验,编号 46017566)和修美乐(荷兰临床试验,编号 2442)^[29]治疗血清阳性关节炎的研究。

辨证论治是中医的灵魂,正如《伤寒论》所说“观其脉证,知犯何逆,随证治之”,但 RA 的特点是“发则有证可辨,伏则无机可循”,针对无机可循的特点,宋乃光教授指出,对待这类疾病,除了要考虑诸如月经周期、空气湿度、季节冷暖、体质因素等所谓致病的条件外,事先寻找体内“遗邪”,“先证而治”,使外在致病条件找不到“内应”而失去引发疾病的能力则更有意义,伏气理论提供了认识这类疾病的思路,并在治疗上突破“依证而治”的限制,具有现实意义^[7]。在 RA 的辨治中,不论出现了非特异性的临床表现,如关节冷痛、怕风怕凉、口腔溃疡、腹痛腹泻等,还是 RF、抗 CCP 抗体等特异性抗体阳性、血清促炎因子升高等表现,均应积极治疗,以期达到截断扭转的作用,不可坐待病邪之势坐大,若邪势已成,亦如斗而铸锥、渴而凿井,不亦晚乎。

总之,RA 符合伏邪发病的特点,以伏邪学说指导辨治,先证而治,能达到临床前治疗的目的。未来应该进一步开展相关的临床和基础研究,为该理论提供临床和实验基础。

参考文献:

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-270.
Chinese Medical Association Chinese Rheumatology Association. Guideline of Diagnosis and Treatment of Rheumatology[J]. Chin J Rheumatol, 2010, 14(4): 265-270.
- [2] Wang GY, Zhang SL, Wang XR, et al. Remission of rheumatoid arthritis and potential determinants: a national multi-center cross-sectional survey[J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(2): 221-230.
- [3] 陈刚. 伏邪学说探讨[J]. 中国医药导报, 2007, 4(25): 82.
Chen G. Discussion on latent pathogen theory[J]. China Medical Herald, 2007, 4(25): 82.
- [4] 任继学. 伏邪探微[J]. 长春中医学院学报, 2005, 21(1): 4-7.
Ren JX. Exploration of latent pathogen[J]. Academic Periodical of Changchun College of Traditional Chinese Medicine, 2005, 21(1): 4-7.
- [5] 狄舒男, 于淼, 周妍妍, 等. 伏邪概念实质探析[J]. 中医药学报, 2017, 45(1): 1-3.
Di SN, Yu M, Zhou YY, et al. Discussion on concept of latent pathogen[J]. Acta Chinese Medicine and Pharmacology, 2017, 45(1): 1-3.
- [6] 刘吉人. 伏邪新书[M]//裘庆远. 三三医书. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 183.
- [7] Liu JR. Fuxie Xinshu[M]. In: Qiu QY. Sansan Yishu. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 1998: 183.
- [7] 宋乃光. 伏气温病与杂病[J]. 浙江中医杂志, 2000, 35(11): 4-5.
Song NG. Latent qi warm disease and miscellaneous diseases[J]. Zhejiang Journal of Traditional Chinese Medicine, 2000, 35(11): 4-5.
- [8] Macgregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins[J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(1): 30-37.
- [9] Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, et al. Genome-wide association study of 14 000 cases of seven common diseases and 3 000 shared controls[J]. Nature, 2007, 447(7145): 661-678.
- [10] Klareskog L, Ronnelid J, Lundberg K, et al. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis[J]. Annu Rev Immunol, 2008, 26: 651-675.
- [11] Meinnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. N Engl J Med, 2011, 365(23): 2205-2219.
- [12] 焦树德, 商宪敏, 李恒敏, 等. 祛痹当议[J]. 湖北中医杂志, 1982, 4(4): 8-12.
Jiao SD, Shang XM, Li HM, et al. Discussion of Wangbi[J]. Hubei Journal of Traditional Chinese Medicine, 1982, 4(4): 8-12.
- [13] 刘健. 类风湿关节炎从脾论治探讨[J]. 安徽中医学院学报, 2004, 23(1): 1-4.
Liu J. Treatment of rheumatoid arthritis based on spleen[J]. Journal of Anhui Traditional Chinese Medical College, 2004, 23(1): 1-4.
- [14] 彭海聪. 类风湿关节炎患者的中医体质特点研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2011.
Peng HC. A study on the feature of traditional Chinese medicine constitution of rheumatoid arthritis[D]. Fuzhou: Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2011.
- [15] 王涛. 100 例类风湿关节炎患者中医体质分布的研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2009.
Wang T. Study on the 100 cases of rheumatoid arthritis patients' TCM constitution distribution[D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2009.
- [16] 关蕊, 张杰. 痰湿与类风湿关节炎脂代谢异常[J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(7): 53-55.
Guan R, Zhang J. Phlegm-dampness and dyslipidemia of rheumatoid arthritis[J]. Rheumatism and Arthritis, 2016, 5(7): 53-55.

- [17] Wegner N , Wait R , Sroka A , et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum* , 2010 , 62(9) : 2662 – 2672.
- [18] Lipsky P E. Why does rheumatoid arthritis involve the joints? [J]. *N Engl J Med* , 2007 , 356 (23) : 2419 – 2420.
- [19] Klareskog L , Stolt P , Lundberg K , et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination [J]. *Arthritis Rheum* , 2006 , 54(1) : 38 – 46.
- [20] Nielsen M M , van Schaardenburg D , Reesink H W , et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors [J]. *Arthritis Rheum* , 2004 , 50(2) : 380 – 386.
- [21] Sokolove J , Bromberg R , Deane K D , et al. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis [J/OL]. *PLoS One* , 2012 , 7 (5) : e35296 [2012-05-25]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0035296>.
- [22] Jorgensen K T , Wiik A , Pedersen M , et al. Cytokines , autoantibodies and viral antibodies in premorbid and post-diagnostic sera from patients with rheumatoid arthritis: case-control study nested in a cohort of Norwegian blood donors [J]. *Ann Rheum Dis* , 2008 , 67(6) : 860 – 866.
- [23] 彭江云 , 狄朋桃 , 方春风 , 等. 类风湿关节炎中医发病学初探 [J]. *世界中西医结合杂志* , 2012 , 7(10) : 857 – 859.
- Peng JY , Di PT , Fang CF , et al. Primary exploration of the pathogenesis of rheumatoid arthritis in Traditional Chinese Medicine [J]. *World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine* , 2012 , 7(10) : 857 – 859.
- [24] 李正富 , 吴德鸿 , 王新昌 , 等. 五运六气禀赋与类风湿关节炎发病的相关性研究 [J]. *浙江中医药大学学报* , 2015 , 39(7) : 505 – 507.
- Li ZF , Wu DH , Wang XC , et al. Research of the relationship between physical quality of five yun and six qi and rheumatoid arthritis [J]. *Journal of Zhejiang Chinese Medical University* , 2015 , 39(7) : 505 – 507.
- [25] 李院魏 , 张子扬 , 姜玉铃. 冬季发病与夏季发病的类风湿关节炎临床表现异同的研究 [J]. *风湿病与关节炎* , 2017 , 6(2) : 22 – 25.
- Li YW , Zhang ZY , Lou YQ. On the clinical similarities and differences between the onset of rheumatoid arthritis in winter and summer [J]. *Rheumatism and Arthritis* , 2017 , 6(2) : 22 – 25.
- [26] Mankia K , Emery P. Review: Preclinical Rheumatoid Arthritis: Progress Toward Prevention [J]. *Arthritis Rheumatol* , 2016 , 68(4) : 779 – 788.
- [27] 焦树德. 痿痹的辨证论治 [J]. *中医杂志* , 1992 , 33 (3) : 11 – 13.
- Jiao SD. Syndrome differentiation and treatment of Wang-bi [J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine* , 1992 , 33 (3) : 11 – 13.
- [28] 张华东 , 殷海波 , 周雍明 , 等. 类风湿关节炎女性发病特点的中医认识 [J]. *中国中医药信息杂志* , 2009 , 16 (5) : 90 – 91.
- Zhang HD , Yin HB , Zhou YM , et al. TCM opinions on onset characteristics of rheumatoid arthritis in female patients [J]. *Chinese Journal of Information on TCM* , 2009 , 16(5) : 90 – 91.
- [29] Gerlag DM , Raza K , van Baarsen LG , et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis [J]. *Ann Rheum Dis* , 2012 , 71(5) : 638 – 641.
- [30] Bos W H , Dijkmans B A , Boers M , et al. Effect of dexamethasone on autoantibody levels and arthritis development in patients with arthralgia: a randomised trial [J]. *Ann Rheum Dis* , 2010 , 69(3) : 571 – 574.

(收稿日期: 2017-08-05)