

# 类风湿关节炎寒热证候与血清维生素 D 的关系

何春晓<sup>1</sup> 阎小萍<sup>2</sup> 王建明<sup>2</sup> 张楠<sup>2</sup> 徐愿<sup>2\*</sup> 陶庆文<sup>2\*</sup>

1. 北京中医药大学,北京 100029

2. 中日友好医院中医风湿病科,中日友好医院免疫炎症性疾病北京市重点实验室,北京 100029

中图分类号: R593.22 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 01-0059-05

**摘要:** **目的** 探讨类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)寒热证候与维生素 D 的关系。**方法** 收集 RA 患者 72 例,其中热证 42 例,寒证 30 例。同期确诊为强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)的患者 30 例,健康人 40 例。收集患者的血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、血清维生素 D 浓度、疼痛视觉模拟评分(Visual analogue scale, VAS)、28 个关节疾病活动度(DAS28)等资料,分析各指标在 RA 寒热证候中的差异。**结果** RA 中存在维生素 D 缺乏和不足的比例分别为 45.8% 和 41.7%,其比例显著高于健康人( $P < 0.01$ );RA 组维生素 D 水平低于 AS 组和健康组( $P < 0.01$ );RA 热证组维生素 D 水平低于寒证组( $P < 0.01$ );RA 维生素 D 水平与 RA 病程、CRP、DAS28 评分、RF、抗 CCP 之间无明显相关性( $P > 0.05$ )。**结论** RA 患者普遍存在维生素 D 的不足或缺乏,其浓度与 RA 寒热证候有关,RA 热证组维生素 D 水平低于寒证组,提示维生素 D 浓度降低是 RA 热证的客观表现。

**关键词:** 类风湿关节炎;中医证候;维生素 D;寒证;热证

## Association between serum vitamin D level and the cold and heat syndrome of rheumatoid arthritis in traditional Chinese medicine

HE Chunxiao<sup>1</sup>, YAN Xiaoping<sup>2</sup>, WANG Jianming<sup>2</sup>, ZHANG Nan<sup>2</sup>, XU Yuan<sup>2\*</sup>, TAO Qingwen<sup>2\*</sup>

1. Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Department of Chinese Medicine Rheumatism, Beijing Key Lab of Immune-Mediated Inflammatory Diseases, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

\* Corresponding author; XU Yuan, Email: xuyuan2004020@163.com; TAO Qingwen, Email: taoqg1@sina.com

**Abstract: Objective** To study the association between serum vitamin D levels and the cold and heat pattern of rheumatoid arthritis (RA) in traditional Chinese medicine. **Methods** Seventy-two patients diagnosed with RA were collected, including 42 cases with heat syndrome group and 30 cases with cold syndrome. Thirty ankylosing spondylitis (AS) patients and 40 healthy controls were included in this analysis. Erythrocyte sedimentation rate (ESR), c-reactive protein (CRP), serum vitamin D level, visual analogue pain scores (VAS), and 28 joint disease activity scores (DAS28) were collected. The difference of each index was analyzed between the heat syndrome and the cold syndrome of RA patients. **Results** The prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in RA patients was 41.7% and 45.8%, respectively, which was significantly higher than that in healthy controls ( $P < 0.01$ ). Serum vitamin D levels in RA patients were significantly lower than in AS patients and healthy controls ( $P < 0.01$ ). The serum vitamin D levels in RA patients with heat syndrome were lower than those with cold syndrome ( $P < 0.01$ ). No correlations were found between serum vitamin D levels and disease duration, CRP, DAS28 scores, RF, and CCP ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Vitamin D deficiency is common in RA patients. Serum vitamin D level is associated with the cold and heat syndrome of RA. The serum vitamin D levels in RA patients with heat syndrome are lower than those with cold syndrome, suggesting that the decreasing concentration of vitamin D is the objective manifestation of heat syndrome in RA.

**Key words:** Rheumatoid arthritis; Chinese medical syndrome pattern; Vitamin D; Heat syndrome; Cold syndrome

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81603588);  
中日友好医院青年科技英才培养计划(2015-QNYC-B-08);中日友好  
院级青年课题(2015-1-QN-10)

\* 通讯作者: 徐愿, Email: xuyuan2004020@163.com; 陶庆文,  
Email: taoqg1@sina.com

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性炎症性自身免疫性疾病,由于长期的慢性关节滑膜炎,导致严重的关节结构破坏和活动受限,故其

致残率高,严重影响人们的生活质量<sup>[1]</sup>。RA患者存在临床表现、疗效个体间差异大的现象,目前普遍认为其原因为RA存在不同亚型,寻找这些差异的生物学标记物一直是亟待解决的问题;既往研究发现RA患者普遍存在维生素D缺乏或不足<sup>[2]</sup>,近年来国内外关于维生素D在RA发病、疾病活动度以及指导治疗等方面的相关性研究越来越多,但RA病情、疾病活动性与维生素D的关系存在争议。因此进一步研究与维生素D降低相关的亚组具有重要意义。本研究通过对各项临床指标、维生素D的浓度测定,探究RA寒热证候与维生素D的相关性,探索与维生素D降低相关的亚组特点。

## 1 资料与方法

### 1.1 来源

收集2015年12月到2016年5月中日友好医院中医风湿病科住院患者,确诊RA的患者共72例,年龄 $49.75 \pm 12.88$ 岁,其中男性9例,年龄 $58.89 \pm 9.97$ 岁,女性63例,年龄 $48.44 \pm 12.78$ 岁;RA热证组42例,年龄 $49.45 \pm 13.24$ ,其中男性3例,年龄 $59.33 \pm 9.87$ 岁,女性39例,年龄 $48.69 \pm 13.25$ 岁;RA寒证组30例,年龄 $50.17 \pm 12.59$ 岁,其中男性6例,年龄 $58.67 \pm 10.95$ 岁,女性24例,年龄 $48.04 \pm 12.25$ 岁。选择同期中日友好医院中医风湿病科确诊为强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)的患者30例,年龄 $42.97 \pm 11.21$ 岁,其中男性20例,年龄 $38.35 \pm 12.64$ 岁,女性10例,年龄 $46.5 \pm 11.67$ 岁;同时选择同期于中日友好医院体检中心健康体检者40例,年龄 $47.60 \pm 11.72$ 岁,其中男性16例,年龄 $49.50 \pm 11.73$ 岁,女性24例,年龄 $46.33 \pm 11.79$ 岁。

### 1.2 诊断标准

**1.2.1 RA诊断标准:**参考1987年美国风湿病学会(the American College of Rheumatology, ACR)的RA分类标准或2010年ACR/EULAR(European League Against Rheumatism, EULAR)RA分类标准<sup>[3]</sup>。

**1.2.2 RA中医寒热证候诊断标准:**参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[4]</sup>。寒湿痹阻证(以下简称寒证):主要症状:关节冷痛沉重;次要症状:关节持续疼痛,夜间加重,关节疼痛受凉、天气变化加重,得温则减,舌胖,舌质淡暗,苔白腻或白滑,脉弦缓或沉紧。湿热痹阻证(以下简称热证):主要症状:关节红肿热痛,触之发热或灼热感;次要症状:发热,口渴不欲饮,烦闷不安,小便黄,活动困难,舌红苔黄腻,

脉滑数。

**1.2.3 维生素D评价标准:**参照《维生素D与成人骨骼健康应用指南(2014标准版)》<sup>[5]</sup>, ①充足: $25(\text{OH})\text{D} \geq 50 \text{ ng/ml}$ ; ②不足: $30 \text{ ng/ml} \leq 25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ ng/ml}$ ; ③缺乏: $25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/ml}$ 。

### 1.3 纳入标准

①符合西医RA的诊断标准,同时符合中医证候诊断标准者;②年龄在16~70岁之间;③X线分级为I-III级者,关节功能为I-III级者;④签署知情同意书。

### 1.4 排除标准

①不符合病例纳入标准者;②年龄 $< 16$ 岁或 $> 70$ 岁的患者;③妊娠或哺乳的女性患者、或有心、脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病及精神病患者;④同时合并有其他风湿病的患者;⑤X线分级为IV级者,关节功能为IV级者;⑥未获得知情同意书的患者;⑦半年内曾接受维生素D类似物,如阿法骨化醇、骨化三醇、维生素D及钙等治疗者。

### 1.5 观察指标与检测方法

收集所有研究对象的年龄、性别、病程(以年为单位)、疼痛VAS得分、关节压痛数、关节肿胀数、DAS28、血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(CCP)、血常规、维生素D血药浓度等资料。

**1.5.1 观察指标检测:**收集所有研究对象清晨空腹外周静脉血 $2 \sim 3 \text{ ml}$ ,采血1h内离心,分离血清 $400 \mu\text{l}$ ,分装后置于 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 低温冰箱保存待检测上述指标。维生素D血药浓度检测方法:采用天津市兰标电子科技有限公司生产的维生素检测仪(LK3000 V),严格按照设备说明操作。抗CCP抗体采用罗氏抗CCP抗体诊断试剂盒,用电化学发光法测定,严格按试剂盒说明书操作。RF、CRP的检测方法采用散射速率法,ESR采用魏氏法测定。

**1.5.2 疾病活动度:**28个关节疾病活动度评分(DAS28)计算公式为 $\text{DAS28-CRP} [\text{mg/dl}] = 0.56 \times \text{SQRT}(\text{TJC}) + 0.28 \times \text{SQRT}(\text{TJC}) + 0.36 \times \text{LN}(10 \times \text{CRP} + 1) + 0.14 \times \text{PGA} + 0.96$ <sup>[6]</sup>。SQRT为平方根函数;LN为自然对数函数;TJC为计算患者双侧近端指间关节、掌指关节、腕关节、肘关节、肩关节、膝关节等共28个关节的压痛数目;SJC为计算上述28个关节肿胀的数目;PGA为患者对疾病总体状况的自我评分。

DAS28疾病活动度评分:① $\text{DAS28} \leq 2.6$ 为疾病缓解;② $2.6 < \text{DAS28} \leq 3.2$ 为低活动度;③ $3.2 <$

DAS28 ≤ 5.1 为中等活动度;④DAS28 > 5.1 为高活动度。

### 1.6 统计学处理

采用 SPSS 20.0 进行统计分析,计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 或中位数 (m) 表示。两样本计量资料正态分布采用独立样本 *t* 检验,偏态分布采用两独立样本非参数秩和检验。多样本正态或数据转换符合正态分布的计量资料采用单因素方差分析,方差齐采用 *LSD* 检验,不齐 *Dunnnett T3* 检验,偏态分布采用独立多样本非参数秩和检验;相关性分析采用 *Pearson* 或 *Spearman* 相关分析。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 RA 与健康人维生素 D 水平分布

与健康人相比,RA 组维生素 D 缺乏和不足的比例明显高于健康人,两组维生素 D 水平分布比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 RA 与健康人维生素 D 分布比较

Table 1 Comparison of vitamin D level between RA patients and healthy people

分组	例数	维生素 D 浓度		
		≥50 ng/ml	30 ng/ml ~ 50 ng/ml	<30 ng/ml
RA 组	72	9(12.5%)	30(41.7%)	33(45.8%)**
健康人	40	23(57.5%)	17(42.5%)	0

注:与健康人比,\*\* $P < 0.01$ 。

### 2.2 不同组别维生素 D 比较

RA 患者血清维生素 D 水平 ( $30.03 \pm 7.47$ ) 显著低于健康对照组 ( $51.75 \pm 8.49$ ),差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。AS 患者血清维生素 D 水平 ( $40.22 \pm 10.26$ ) 显著低于健康对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。RA 热证组血清维生素 D 水平 ( $27.89 \pm 7.37$ ) 显著低于健康人,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ );RA 寒热组血清维生素 D 水平 ( $33.92 \pm 7.42$ ) 显著低于健康人,差异有统计学意义

( $P < 0.01$ );RA 热证组的血清维生素 D 水平显著低于寒证组,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。除外绝经后女性,非绝经 RA 组维生素 D 水平为 ( $30.44 \pm 6.22$ ) 较非绝经健康组维生素 D 水平 ( $51.04 \pm 7.23$ ) 低,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ );非绝经 RA 热证组维生素 D 水平为 ( $27.19 \pm 6.39$ ) 较非绝经 RA 寒证组维生素 D 水平 ( $33.77 \pm 7.78$ ) 低,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 不同组别与健康人维生素 D 比较

Table 2 Comparison of vitamin D level between different groups and healthy controls

组别	例数	年龄	VD
RA	72	49.75 ± 12.88	30.03 ± 7.47▲▲
RA 热证	42	49.45 ± 13.24	27.89 ± 7.37▲▲■
RA 寒证	30	50.17 ± 12.59	33.92 ± 7.42▲▲
AS	30	42.97 ± 11.21	40.22 ± 10.26▲▲
健康人	40	47.60 ± 11.72	51.75 ± 8.49
非绝经 RA	37	39.06 ± 10.58	30.44 ± 6.22△△
非绝经 RA 热证	20	38.16 ± 10.23	27.19 ± 6.39△△***
非绝经 RA 寒证	17	40.29 ± 11.31	33.77 ± 7.78△△
非绝经健康人	13	40.68 ± 9.67	51.04 ± 7.23

注:与健康人比,▲▲ $P < 0.01$ ,与寒证组比,■ $P < 0.01$ ;与非绝经寒证组比,\*\*\* $P < 0.01$ 。

### 2.3 RA 寒热证候与不同临床指标比较

RA 热证组 CRP 及 ESR 的中位数分别为 3.0 (1.15, 7.21) 及 44.5 (25, 69),较寒证组 CRP 0.55 (0.22, 1.16) 及 ESR 14 (9.5, 21) 明显增高 ( $P < 0.01, P < 0.01$ )。RA 热证组的 RF 和抗 CCP 的中位数分别为 90.3 (22.63, 453) 及 1376.5 (500, 2952.7),RA 寒证组 RF 和抗 CCP 的中位数分别为 98.2 (22.5, 305) 及 657 (284.8, 2644),差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );RA 热证与寒证患者在年龄、病程、WBC、RBC 之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。热证组的疼痛 VAS、DAS28 评分、PLT 均高于寒证组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 RA 寒热证候间临床指标比较

Table 3 Comparison of clinical indicators between cold and heat syndrome of RA

	例数	年龄	病程	VAS	DAS28	WBC	RBC	PLT
RA 热证	42	49.45 ± 13.24	6.74 ± 8.08	5.71 ± 1.88	4.61 ± 1.16	7.28 ± 2.25	4.12 ± 0.64	317.95 ± 118.95
RA 寒证	30	50.17 ± 12.95	6.51 ± 8.11	3.68 ± 2.29	3.25 ± 1.22	6.56 ± 1.72	4.22 ± 0.46	269.10 ± 55.21
<i>P</i>		0.93	0.62	0.00	0.00	0.71	0.13	0.02

### 2.4 RA 维生素 D 与其他临床指标的相关性分析

RA 患者维生素 D 水平与 ESR 呈负相关 ( $P < 0.05$ )。RA 患者维生素 D 水平与 RA 病程、CRP、

DAS28、RF、抗 CCP 抗体之间无明显相关性 ( $P > 0.05$ )。见表 4。

表4 RA 维生素 D 与其他临床指标相关性

Table 4 Correlation between vitamin D in RA and other clinical indicators

	病程	ESR	CRP	DAS28	RF	抗 CCP 抗体
<i>r</i>	-0.09	-0.27	-0.21	-0.33	-0.176	-0.252
<i>P</i>	0.44	0.02	0.06	0.78	0.17	0.05

### 3 讨论

类风湿关节炎是最常见的慢性炎性关节病,其发病机制复杂,现代研究表明其与维生素 D 缺乏密切相关<sup>[7]</sup>。近年来国内外关于维生素 D 在 RA 发病、疾病活动度以及指导治疗等方面的相关性研究越来越多。并且 RA 寒热证候在临床各指标之间表现不同。Takefumi 认为 RA 患者的维生素 D 水平普遍偏低,他们观察到 4793 名 RA 患者血清 25(OH)D 的平均水平在 16.9ng/ml,这些患者中维生素 D 不足和缺乏分别为 71.8% 和 11.5%<sup>[2]</sup>。Gheita 研究发现 RA 患者维生素 D 水平显著低于健康对照组,他们认为有必要在 RA 患者中加强钙剂和维生素 D 补充剂的使用<sup>[8]</sup>。本研究中 RA 组患者的血清维生素 D 水平显著低于健康对照组,与既往的研究结果相符合;并且本研究发现 RA 患者的血清维生素 D 水平明显低于 AS 患者,其原因可能是 RA 患者炎性反应导致维生素 D 水平减低,其机制尚需进一步研究,同时不排除选择误差,因为本研究中 AS 患者年龄低于 RA 患者( $P < 0.05$ ),且以青年男性多见,其维生素 D 一般较高,因此仍需进一步对 RA 与 AS 患者进行年龄和性别匹配分层来观察维生素 D 的水平差异。

RA 患者存在临床表现、疗效个体间差异大的现象,因此目前学者们都在寻找这些差异的生物学标记物。中医认为 RA 可以分为寒湿痹阻证和湿热痹阻证两种亚型,多项研究探索了 RA 寒热证候这种亚组区分有其生物学基础。胡钢锋等人对 RA 患者膝关节液代谢组学进行分析,发现 RA 寒热证候在关节液主成分得分图的分布有差异性,认为膝关节液代谢组数据能准确区分 RA 患者与健康人群以及 RA 寒热证候<sup>[9]</sup>。马俊福、陶庆文、徐愿等人采用肌肉骨骼超声发现 RA 寒热证候间存在差异性<sup>[10-13]</sup>。王志中等人对 322 例 RA 湿热痹阻和寒湿痹阻型的客观化研究中发现湿热痹阻型的 DAS28、ESR、CRP、WBC、及球蛋白(GLB)水平均显著高于寒湿痹阻型,而 ALB 平显著低于寒湿痹阻型,认为 DAS28、ESR、CRP、WBC、PLT、GLB 及 ALB 指标可作

为类风湿关节炎湿热痹阻型与寒湿痹阻型客观化分型的参考指标<sup>[14]</sup>。本研究也发现 RA 热证组的疼痛 VAS、ESR、CRP、DAS28 评分、PLT 均高于寒证组,与既往研究结果相符,同时,本研究还发现了寒热证候维生素 D 的差异。

众所周知,维生素 D 与骨骼健康密切相关,维生素 D 缺乏可导致骨质疏松进展、跌倒和骨折;且女性在绝经之后,由于体内激素水平的下降,导致体内 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 水平降低,骨量丢失,导致骨折疏松。RA 患者骨质疏松发生率明显增加,且与维生素 D 水平减低相关,经过补充维生素 D 治疗后骨质疏松得到明显改善<sup>[15, 16]</sup>。但是维生素 D 水平降低的原因尚不清楚,如 RA 病情、疾病活动性与维生素 D 的关系存在争议,Cen, X、Salesi 及 Rattapol 认为二者无相关性<sup>[17-19]</sup>,而 Di Franco 和 Dong, H, L 等人认为维生素 D 水平与 DAS28 评分、疾病活动性之间呈负相关<sup>[20, 21]</sup>。本研究结果显示 RA 疾病活动性与维生素 D 无线性相关。因此进一步研究维生素 D 降低的原因有重要意义。本研究中发现,RA 患者中热证组的血清维生素 D 水平显著低于寒证组,并且非绝经 RA 患者中热证组的血清维生素 D 水平显著低于寒证组,与整体的 RA 患者寒热证候之间维生素 D 水平差异具有一致性,因此很大程度上排除了女性绝经对于 RA 寒热证候维生素 D 水平的影响,说明中医寒热证候不同,维生素 D 浓度有差异,湿热痹阻证更容易出现维生素 D 水平降低。中医认为,RA 病机是肾虚为本,风寒湿热诸邪深侵入肾为标,风寒湿热诸邪深侵,痹阻于肾,阳之布化失司,阴之荣养失职,伤肾、伤骨。我们认为维生素 D 浓度的减低是肾虚骨弱证候的客观表现,而在湿热痹阻证中维生素 D 浓度更低,可能反映了湿热痹阻进一步加重肾虚骨弱的中医病机,也提示我们在 RA 辨治中湿热痹阻证更应重视补肾壮骨。

本研究局于条件所限,样本量偏小,且为单中心研究,可能存在一定误差,在未来的研究中将进一步扩大样本量,进一步验证寒热证候中维生素 D 浓度的差异,以指导临床治疗。

综上,本研究显示,RA 患者普遍存在维生素 D 的缺乏或不足,其浓度降低与疾病活动度无线性相关,其浓度与 RA 寒热证候有关,RA 热证组维生素 D 水平低于寒证组,维生素 D 浓度的减低是肾虚骨弱证候的客观表现,在 RA 辨治中湿热痹阻证更应重视补肾壮骨。

## 【参 考 文 献】

- [ 1 ] Strand V, Khanna D. The impact of rheumatoid arthritis and treatment on patients' lives. *Clin Exp Rheumatol*, 2010, 28 ( 3 Suppl 59 ) : S32-S40.
- [ 2 ] Furuya T, Hosoi T, Tanaka E, et al. Prevalence of and factors associated with vitamin D deficiency in 4,793 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 2013, 32 ( 7 ) : 1081-1087.
- [ 3 ] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14 ( 4 ) : 265-270.  
The Chinese Medical Association of Rheumatoid. Diagnostic and treatment guidelines for rheumatoid arthritis. *Chin J Rheumatol*, 2010, 14 ( 4 ) : 265-270.
- [ 4 ] 中药新药临床指导原则 ( 试行 ). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 115-117.  
Clinical guidelines for new Chinese medicine ( trial ). Beijing: China medical science press, 2002: 115-117.
- [ 5 ] 廖祥鹏, 张增利, 张红红, 等. 维生素 D 与成年人骨骼健康应用指南 ( 2014 年标准版 ). *中国骨质疏松杂志*, 2014 ( 09 ) : 1011-1030.  
LIAO Xiang-peng, ZHANG Zeng-li, ZHANG Hong-hong, et al. Vitamin D and adult bone health guidelines ( 2014 Edition ). *Chin J Osteopor*, 2014 ( 09 ) : 1011-1030.
- [ 6 ] Prevoo M L, van T H M, Kuper H H, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1995, 38 ( 1 ) : 44-48.
- [ 7 ] Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2008, 4 ( 8 ) : 404-412.
- [ 8 ] Gheita T A, Sayed S, Gheita H A, et al. Vitamin D status in rheumatoid arthritis patients: relation to clinical manifestations, disease activity, quality of life and fibromyalgia syndrome. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19 ( 3 ) : 294-299.
- [ 9 ] 胡钢锋, 肖鲁伟, 童培建. 关节液代谢组学在类风湿关节炎诊断及寒热证候分型中的应用. *中医正骨*, 2015 ( 01 ) : 5-8.  
HU Gangfeng, XIAO Luwei, DONG Peijian. Application of joint fluid metabolomics to diagnosis and cold-heat symptom complex typing in patients with rheumatoid arthritis. *J Trad Chin Orthop Trauma*, 2015 ( 01 ) : 5-8.
- [ 10 ] 马俊福, 侯秀娟. 肌肉骨骼超声表现与活动期类风湿关节炎湿热痹阻及寒湿痹阻证型的相关性研究. *中华中医药杂志*, 2016 ( 01 ) : 244-247.  
MA Jun-fu, HOU Xiu-juan. Correlation of musculoskeletal ultrasound changes and rheumatoid arthritis syndrome of stagnation of damp-heat and stagnation of cold-damp. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2016 ( 01 ) : 244-247.
- [ 11 ] 陶庆文, 徐愿, 孔维萍, 等. 类风湿关节炎腕关节超声在中医不同寒热证候间的表现特征. *中华中医药杂志*, 2015 ( 08 ) : 2752-2755.  
TAO Qing-wen, XU Yuan, KONG Wei-ping, et al. Manifestation characteristics of wrist ultrasound between cold and heat syndrome of rheumatoid arthritis patients. *Chin J Tradit Chin Pharm*, 2015 ( 08 ) : 2752-2755.
- [ 12 ] 徐愿, 陶庆文, 王建明, 等. 肌肉骨骼超声在类风湿关节炎中医辨证中的作用. *北京中医药大学学报*, 2013 ( 05 ) : 357-360.  
XU Yuan, TAO Qing-wen, WANG Jian-ming, et al. Role of musculoskeletal sonography in syndrome differentiation and treatment of rheumatoid arthritis. *J Brijing Univ Tradit Chin Med*, 2013 ( 05 ) : 357-360.
- [ 13 ] 徐愿, 陶庆文, 王琬茹, 等. 类风湿关节炎寒热证候在腕关节超声中的表现特点. *中国中西医结合杂志*, 2014 ( 11 ) : 1319-1323.  
XU Yuan, TAO Qing-wen, WANG Wan-ru, et al. Manifestation of rheumatoid arthritis patients of cold syndrome and heat syndrome using ultrasound. *Chin J Integr Trad Med*, 2014 ( 11 ) : 1319-1323.
- [ 14 ] Wang Z Z, Fang Y F, Wang Y, et al. Logistic regression analysis of damp-heat and cold-damp impeding syndrome of rheumatoid arthritis: a perspective in Chinese medicine. *Chin J Integr Med*, 2012, 18 ( 8 ) : 575-581.
- [ 15 ] Chen J, Liu W, Lin Q, et al. Vitamin D deficiency and low bone mineral density in native Chinese rheumatoid arthritis patients. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2014.
- [ 16 ] Peng J, Gong Y, Zhang Y, et al. Bone Mineral Density in Patients with Rheumatoid Arthritis and 4-Year Follow-up Results. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 2016, 22 ( 2 ) : 71-74.
- [ 17 ] Cen X, Liu Y, Yin G, et al. Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Rheumatoid Arthritis. *BioMed Research International*, 2015, 2015: 1-5.
- [ 18 ] Salesi M, Farajzadegan Z. Efficacy of Vitamin D in patients with active rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *Rheumatology International*, 2012, 32 ( 7 ) : 2129-2133.
- [ 19 ] Rattapol P, Sumapa C, Pongthorn N, et al. The association between serum vitamin D Level and disease activity in Thai rheumatoid arthritis patients. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2016, 19 ( 4 ) : 355-361.
- [ 20 ] Di Franco M, Barchetta I, Iannuccelli C, et al. Hypovitaminosis D in recent onset rheumatoid arthritis is predictive of reduced response to treatment and increased disease activity: a 12month follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord*, 2015, 16 ( 15 ) : 53.
- [ 21 ] Dong H, Xu L, Bi L. An investigation on vitamin D levels in peripheral blood in rheumatoid arthritis. *Wei Sheng Yan Jiu*, 2012, 41 ( 2 ) : 313-315

( 收稿日期: 2017-05-26; 修回日期: 2017-09-12 )