

从“毒热致虚”理论探讨类风湿关节炎伴贫血辨治思路

杨家熙¹, 寇秋爱^{2*}

(1. 北京中医药大学, 北京 100029;

2. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091)

[摘要] 贫血是类风湿关节炎(RA)最常见的并发症之一,是除关节功能障碍外影响患者生活质量及疾病预后的重要因素。其西医发病机制复杂多样,难以兼顾用药,中医注重整体调节和辨证论治,具有一定的治疗优势。近年来,随着现代医学对RA发病过程的深入探索和中医病证结合诊疗思路的不断完善,RA的中医病机内涵逐渐突破传统“痹证”的理论框架,毒邪在RA及其合并症的中医病因学研究中日益受到重视。本文通过对“毒邪致痹”理论进行溯源和梳理,结合现代医学病理机制的研究成果,阐述毒邪在RA中医致病因素中的重要性,在此基础上进一步提出“毒热致虚”是RA伴贫血的核心病机。正气不足、外感六淫、七情饮食失调可导致毒热蕴生,攻冲关节、腐筋蚀骨的同时内侵脏腑、耗伤气血,导致正虚血亏,治疗以解毒通络为首要原则,进行分期辨治,并基于前期研究探讨自拟方二四汤对RA伴贫血的作用机制,以期充实RA从毒热论治的理论依据,为RA伴贫血及其他合并症的中医辨治提供新思路。

[关键词] 类风湿关节炎; 贫血; 中医疗法; 病因病机; 理论探讨

[中图分类号] R2-0; R33; G353.11; R692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)20-0218-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221843

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20220718.0830.001.html>

[网络出版日期] 2022-07-19 9:09

Syndrome Differentiation and Treatment of Rheumatoid Arthritis with Anemia Based on Traditional Chinese Medicine Theory of "Deficiency Caused by Toxic Heat"

YANG Jiayi¹, KOU Qiulai^{2*}

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

[Abstract] Anemia is one of the most common complications of rheumatoid arthritis (RA). It is an important factor affecting the quality of life of patients and disease prognosis in addition to joint dysfunction. The pathogenesis of RA with anemia in western medicine is complex and diverse, and it is difficult to give consideration to medication. Traditional Chinese medicine (TCM) has certain therapeutic advantages because it pays attention to overall regulation and syndrome differentiation. In recent years, with the in-depth exploration of the pathogenesis of RA in modern medicine and the continuous improvement of the idea of diagnosis and treatment combined with disease and syndrome in TCM, the connotation of TCM pathogenesis of RA has gradually broken through the traditional theoretical framework of "arthralgia syndrome", and TCM etiology research of toxin in RA and its complications has received increasing attention. By tracing and sorting out the theory of "toxin caused arthralgia", combing with the research results of the pathological mechanism of modern medicine, this thesis expounds the importance of toxins in the pathogenic factors of RA in TCM. On this basis, it is further proposed that "deficiency caused by toxic heat" is the core pathogenesis of RA with anemia. Deficiency

[收稿日期] 2022-05-19

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2018YFC1706805);中国中医科学院优势病种医院制剂新药研发专项(ZZ15-XY-PT-07)

[第一作者] 杨家熙,在读硕士,从事中医药防治风湿免疫病研究,E-mail:841215393@qq.com

[通信作者] *寇秋爱,主任医师,博士生导师,从事中医药防治风湿免疫病研究,E-mail:kouqiulai@163.com

of healthy Qi, the six exogenous factors, the seven emotional factors, and improper diet can lead to the formation of toxic heat, and damage to the joint structure and viscera, resulting in blood deficiency. To treat RA with anemia, the syndrome differentiation by stages is conducted based on the principle of detoxification and dredging collaterals, and the mechanism of self-made prescription Ersi decoction on RA complicated with anemia is explored based on previous research, to enrich the theoretical basis for the treatment of RA from toxic heat and provide new ideas for TCM differentiation and treatment of RA with anemia and other complications.

[Keywords] rheumatoid arthritis; anemia; traditional Chinese medicine therapy; etiology and pathogenesis; theoretical discussion

类风湿关节炎(RA)是一种以关节滑膜炎为特征的慢性全身性自身免疫性疾病,不仅会造成关节破坏、功能障碍,还会引起呼吸、心血管、神经、血液等全身多系统损害^[1]。贫血是RA最常见的关节外表现之一,在RA患者中的患病率为30%~70%,慢性病性贫血和缺铁性贫血最为常见^[2]。其发病机制多与免疫细胞产生的细胞因子在损伤关节的同时干扰造血过程有关,包括影响铁代谢过程、抑制骨髓红细胞生成、抑制促红细胞生成素合成与生物活性等多种复杂病理过程^[3]。贫血是造成RA患者生活质量下降、影响疾病预后的重要因素,与RA临床表现的严重程度、炎症因子水平及影像学关节损伤进展密切相关^[4]。控制RA疾病活动可改善贫血相关症状和指标,而及时纠正贫血亦有利于提高RA药物治疗的效果和患者的生活质量,延缓疾病进展^[2,5]。西医治疗常在配合RA基础用药的同时,根据RA并发贫血的病理机制选用不同种类药物,如应用生物制剂、补充铁剂、应用促红细胞生成素或输血治疗等,但患者贫血病因往往与多种机制有关,难以兼顾;同时存在治疗费用较高、远期疗效难以保持、造血稳态难以恢复等问题^[6]。

祖国医学注重在整体观念和辨证论治,重视疾病发展过程中邪正盛衰的动态变化,在多种RA合并症的治疗中发挥出优势和特色^[7-9]。RA属于中医“痹证”“尪痹”“顽痹”等范畴,其病因病机至今仍为众多医家所热议,多遵从《黄帝内经》“三因致病”学说,以风寒湿热为主、以痰瘀痹阻为主、以脏腑亏虚为主等^[10],可谓百家争鸣。随着现代医学对RA发病机制的研究逐渐深入到细胞分子水平,各种致炎因子通过复杂的信号通路引起RA血管翳形成、滑膜增生、骨质侵蚀和结构损害、多脏及多系统受累等,启发诸多中医学者,RA(尪痹)具有与一般“痹证”不同的致病因素和病机演变过程,非一般风寒湿热、痰湿瘀邪可致^[11-12]。“毒邪”理论在RA及其并发疾病的中医治疗领域逐渐引起关注,在总结并传

承中医对“痹证”的传统认知的同时,能够着力体现出RA病机的自身独特性,但仍未构建完整的理论框架和辨治思路。课题组基于中医“毒邪”理论,提出“毒热致痹”观点,并在此基础上开展相关临床及实验研究加以佐证,取得了一定的疗效。兹通过梳理和探讨RA从毒论治的理论内涵,提出“毒热”是贯穿RA疾病进展过程的核心致病因素,也是RA各种慢性并发症的关键触发点,“毒热致虚”是RA伴贫血的根本病机,解毒通络、养血助运为治疗总则,以期中医治疗RA伴贫血拓宽思路。

1 RA从毒论治理论的提出

1.1 RA发病机制有别于传统痹证 RA是一种难治性疾病,“尪痹”一名由当代名医焦树德于1981年提出并沿用至今,以区别于一般风寒湿痹,突出RA关节畸形僵硬、骨质受损、身体羸弱的临床特点^[13]。焦老认为其基本病机为寒湿深侵入肾累及肝,并于《再谈尪痹的辨证论治》^[14]一文中补充体质和环境因素导致邪气从阳化热、湿热伤肾亦当予以重视,制定适合尪痹自身规律的理法方药,推动了中医痹病学的发展。尪痹作为中医风湿病学的三级病名,其病因病机应具有一定的独特性^[15]。然而,在目前国家中医药管理局、中华中医药学会颁布的尪痹诊疗方案及临床指南中,对其基本病机的概括仍局限于“风寒湿邪客于关节,气血痹阻”这一传统痹证理论框架;且RA、痛风、骨关节炎的辨证分型相似,治疗用药都以乌头汤、四妙散、独活寄生汤、羌活胜湿汤等为主进行加减^[16-17]。曾有文献研究对中医药治疗RA的百余项随机对照试验进行系统评价,指出几乎所有纳入文献都存在较高偏倚风险,证据质量低,除试验设计问题外还包括失访偏倚、结局指标报告偏倚等,提示其深层原因不排除与治疗思路本身有关^[18]。

近年来,随着现代先进研究方法和高新技术的出现,中医诊疗思路 and 手段也在不断与时俱进,病证结合的诊疗模式已深入、渗透到临床各科中并取

得一定进展^[19]。辨病包括中医与西医两方面,强调疾病本身的内在变化规律,针对其发病机制及发展规律进行辨病治疗、分期制宜,可弥补单纯中医辨病辨证宽泛、模糊、笼统的弊端^[20]。例如,RA与痛风、骨关节炎、风湿性关节炎在某一阶段可表现出相同的证候,但RA的病理变化(滑膜增生、骨质侵蚀等)及预后(多系统损害、致残率高等)与其他关节炎明显不同,单纯依靠中医辨证遣方用药往往难以达到预期疗效^[21]。因此,病证结合也逐渐成为RA广泛认可的治疗模式。历代医家对于RA中医病机的讨论纷乱庞杂,辨证分型标准不统一、无规范化^[22]。在融合现代医学诊治进展的基础上,总结RA特殊的疾病规律,与中医辨证论治思想相结合,归纳RA的核心病机,从而化繁为简,或可为RA中医辨治之发展注入新动力。

1.2 “毒邪致痹”理论的发展 从古至今,RA从毒论治的理论在不断充实拓展。《千金要方》中首次提出“热毒流于四肢,则历节肿痛”的病机思路,以清热解毒立法治疗痹证;《外台秘要》中载:“白虎病者,大都是风寒暑湿之毒,因虚所致……蓄于骨节之间,或在四肢”,《杂病源流犀烛·诸痹源流》:“或由风毒攻注皮肤骨髓之间,痛无定所,午静夜剧,筋脉拘挛,屈伸不得,则必解毒疏坚”,毒邪致痹可由表及里,侵袭性强,痹阻筋脉骨节,治法除通络逐瘀外,当须注重解毒之法。现代医家也对毒邪致痹论进行了较多研究和阐发,认为“毒邪”在RA疾病发展中处于核心地位。20世纪80年代,房定亚教授率先提出“毒热致痹”思想^[23],认为“治痹须解毒,毒解痹易除”^[24],如姜良铎教授^[25]认为“毒损络脉”是RA基本病机,倡导“从通从毒”论治;王义军^[26]、张磊等^[27]提出“毒邪”与RA骨与软骨损害密切相关;张国恩教授^[28]提出“痹毒”是RA的发病关键因素,治宜以毒攻毒、解毒化毒;施杞教授^[29]认为RA由热毒蕴结,导致气血壅滞不通引起,从热毒痹论治可获良效。亦有相关动物实验证明清热解毒通络法可降低炎症细胞因子的释放、改善滑膜组织损伤、减缓骨破坏进展等^[30-33]。课题组传承“毒热致痹”思想,以清热解毒、扶正祛邪立法治疗RA,总结出有效方剂二四汤,前期临床及机制研究证明其能够改善关节症状、抑制关节血管新生、减轻滑膜炎症^[34-36],也为从“毒热”论治RA提供佐证。

2 毒热致虚为RA伴贫血核心病机

RA疾病发展过程中出现的各种关节外表现及并发症,除治疗药物带来的不良反应外,与长期系

统性炎症活动关系紧密^[37],而中医“毒邪”致病与诸多促炎因子的释放、氧化应激反应、组织损伤、免疫细胞功能失调等复杂的病理过程有关,在各种疑难疾病的发病过程中具有重要地位和特殊意义^[38-39]。近年来,毒邪也被认为是RA各种继发疾病的主要病因,如肺间质疾病、骨质疏松、血小板增多等^[40-42]。目前,中医对RA伴贫血病机的认识多以气血不足、肝脾肾失调为主,治疗多在祛风除湿、化痰通络基础上选用益气生血、滋补肝肾等药物^[6]。课题组经过长期临床实践总结,认为“毒热”贯穿RA伴贫血发展始末。RA伴发贫血必然存在精血亏虚的病因,然正所谓“邪去则元气自复”,毒热不除,气血亦难复。“毒热”即因毒而生热,毒为因,热为果,包含“热毒”,且含义更广^[43]。以下将结合现代医学研究进行论述。

2.1 外感内伤,毒热蕴生 RA的发病原因及机制尚未明确,目前多认为是基因遗传因素和环境触发因素的共同交互作用^[44]。基因性质决定患者的遗传易感性,影响机体免疫应答过程,是RA发病的基础;而环境的暴露如吸烟、粉尘污染、牙周及肠道感染、女性生殖及外源性激素使用等加速了自身免疫的异常,打破免疫耐受,导致免疫细胞活化迁移,释放诸多促炎因子,引起滑膜、血管、骨质及内脏等广泛病变;同时引起机体氧化应激,诱发细胞增殖抑制,进一步促成慢性炎症和组织损伤^[44-45]。中医毒热邪气致病,具有侵袭性强、顽固难治、广泛内损的特点^[23],其产生和致病过程与上述病理机制相符,也是RA临床特点的体现。

“毒,邪气蕴蓄不解之谓”(《金匱要略心典》),六淫诸邪、痰浊血瘀蓄积不解皆可成毒,可由外感,可由内伤,内外合邪,毒热蕴结。前文提到毒邪可直接由外受而致痹:“风寒暑湿之毒,因虚所致”(《外台秘要》),《黄帝内经·灵枢·寿夭刚柔》言:“粗理而肉不坚者,善病痹”,若先天禀赋不足,正气亏虚,调摄失度导致腠理疏松、抗邪能力不足,毒邪易趁虚外侵,蓄于筋肉骨骱,毒积而生热。外感风寒湿热之邪亦可入里化热酿毒。《黄帝内经·素问·痹论》最早提出“风、寒、湿三气杂至合而为痹”的观点,在痹证病机的研究中一直占据主导地位,然重点除感受风寒湿邪外,还在于“合”的涵义^[14]。《类证治裁》云:“风寒湿合而成痹,蕴邪化热,蒸于经络,四肢痹痛,筋骨不舒。”风寒湿邪不仅可相互合邪,从而痹阻经络、化痰生瘀,久则蕴毒生热,又可与体质之偏颇相合。正如《黄帝内经·素问·痹论》言:

“其热者,阳气多,阴气少,病气胜,阳遭阴,故为痹热”,若素体阴虚内热或阳气偏盛,外邪与之相合,则从阳化热,攻冲关节,导致气血凝滞,痰瘀痹阻,酝酿成毒。若因七情过极、饮食失节、劳逸过度导致脏腑功能紊乱,气血运行失常,痰湿瘀火内生,亦可成毒化热。如《中藏经》言:“喜怒忧思寒热邪毒之气,流入肢节,或注于脚膝,其状类诸风、历节、偏枯、痲肿之证”;《诸病源候论》言:“热毒气从脏腑出,攻于手足则热,赤肿疼痛。”内生之毒热又易与外邪相合,走窜经络肢节,气血壅塞,引起关节僵硬、红肿疼痛,正如《圣济总录》言:“盖腑脏壅热,复遇风、寒、湿三气至,客搏经络……痹然而热闷也。”可见,毒热既可从外感受,又可自内蕴生,还可伏于体内,由外邪引动而复发;既是RA的致病因素,又是邪气壅塞的病产物,造成RA病情波动,缠绵不愈。

2.2 毒热蚀骨,气损血耗

2.2.1 毒热与RA病理改变 滑膜细胞的异常增生和血管翳形成是RA的重要病理特征,并最终引发软骨和骨破坏,因其具有类似于恶性肿瘤组织的高侵袭、过度增殖特性^[46]。RA的病理进展由多种细胞因子通过多条机制通路介导,形成复杂的细胞调控网络。正常情况下,滑膜组织不与软骨直接接触;而在RA病理状态下,患者体内的自身免疫复合物导致关节黏膜部位的成纤维滑膜细胞(FLS)、巨噬细胞、T细胞活化增殖,表达一系列炎性介质如白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶(MMPs)等,引起炎性细胞浸润,刺激血管内皮细胞增生,血管翳形成,滑膜组织增生并向软骨表面侵袭生长,导致软骨基质崩解、骨质损伤;同时这些炎性因子又能促进成纤维样滑膜细胞(FLS)和免疫细胞的迁移活化,形成恶性循环^[47-48]。

中医认为“癌毒”是造成恶性肿瘤增殖旺盛、侵袭转移的病因,这也从另一方面证明了毒邪在RA病因病机中的重要性。“毒者,皆五行标盛暴烈之气所为”(《黄帝内经·素问·五常政大论·王冰注》),毒热致病酷烈顽恶,RA患者体内异常增殖的免疫细胞、升高的炎症介质、细胞因子等引起组织损伤,导致关节出现红肿热痛,均属于中医“毒热”范畴。《黄帝内经·灵枢·刺节真邪》言:“虚邪之入于身也深……热胜其寒,则烂肉腐肌为脓,内伤骨为骨蚀。”毒热内伏,入里走窜,血络受损,引起血管翳生

成、滑膜异常增生,不能发挥其“濡筋骨、利关节”的作用;同时攻冲关节,腐筋蚀骨,导致骨质侵蚀、关节结构损伤和功能障碍。

2.2.2 毒热与RA伴贫血发病机制 RA所导致的慢性病贫血和缺铁性贫血与多种机制有关,炎症活动是首要原因,从多方面影响着患者的造血功能。免疫细胞产生大量的细胞因子如肿瘤坏死因子、白细胞介素、干扰素等,过度活化单核-巨噬系统,加快对红细胞的吞噬破坏,缩短红细胞寿命;TNF- α 、IFN- γ 、IL-1、IL-6可作用于骨髓红系祖细胞的早期分化阶段,干扰红系祖其分化成熟并诱导细胞凋亡,抑制骨髓造血干细胞对贫血的代偿能力,并造成促红细胞生成素(EPO)的产生和生物活性下降、骨髓对EPO反应减弱^[49-50]。IL-6还可诱导肝脏细胞内铁调素过量表达,铁调素作用于肠道上皮细胞和巨噬细胞膜上的铁转运蛋白,使其内摄和降解,阻碍铁的吸收和释放,干扰铁代谢过程,引起功能性铁缺乏,这一过程被认为是RA及其他自身免疫疾病出现贫血的重要原因^[51]。同时,RA患者血液流变学指标也会受到炎症的影响,引起血液中纤维蛋白原、免疫球蛋白含量增高,红细胞聚集能力加强,血液黏稠度增高,呈现黏、凝、聚的病理特点^[52]。

毒热邪气致病传遍迅速,易导致各种虚损症候,上述现代医学病理机制与毒热邪气内侵脏腑,伤气耗血,导致血虚血瘀的机制相符。毒热致虚,可由以下三方面导致:①壮火食气,耗血伤津。“毒者,火邪之盛也”(《成方便读》);王永炎院士亦根据多年临床经验提出“毒常蕴热,热为火之渐,火为热之极,毒为火之聚”的观点^[53]。正所谓“壮火食气”,毒热之邪性质猛烈,易煎灼津液,散气动血。在RA感邪之初,气血不充、腠理疏松已然存在。如《景岳全书》论及痹证“总由真阴衰弱,精血亏损,故三气得以乘之而为此诸证”,随着邪气痹阻经络,痰湿瘀浊互结,蕴毒生热,毒热邪气进一步败伤形体,耗伤气血津液;津血同源,津亏则血少,使虚者更虚。②脏腑内损,生化乏源。“淫气肌绝,痹聚在脾,诸痹不已,亦益内也”(《黄帝内经·素问·痹论》),痹久不愈,毒热积蓄于内,耗劫脏腑气血,影响正常生理功能。而脾胃为后天之本,“中焦受气取汁,变化而赤,是谓血”(《黄帝内经·灵枢·决气》),《景岳全书》亦言:“血者,水谷之精也,源源而来,而实生化于脾”。脾气健运,精血生化有源,四肢百骸得以充养,腠理固密;毒热内侵,脾胃受损,气血化源匮乏,形体失养,腠理疏松,更不耐邪侵。③毒瘀阻滞,新

血难生。“毒热内壅则变生为瘀血”(《圣济总录》),《类证治裁》也提到“痹久必有浊痰败血,瘀滞经络”,毒热致病胶结顽固,深伏于内,痰浊血瘀混处经络,阻滞气血;且毒热之邪易伤耗阴津、煎熬津液,血液黏稠,阴伤血滞则为瘀。《金匱要略》云:“干血不去,则足以留新血而灌溉不周”,瘀血不去,络脉痹阻,血行失于常道,新血亦难化生。

3 解毒通络,养血助运为RA伴贫血治疗总则

唐容川《血证论》中言:“血证属虚劳门,故宜滋补,第恐瘀邪未清,骤用补法,则实以留邪为患,而正气反不受益”。贫血属于中医“虚劳”范畴,补益气血是必需,然所谓“邪去正安”,应重视祛邪之法。“毒热”贯穿RA伴贫血发展始末,祛解毒热之邪是控制RA疾病活动和病情进展、同时改善贫血虚损表现的第一要义。临床可根据疾病所处不同阶段分期辨治,祛邪或扶正各有侧重。

3.1 RA伴贫血活动期——重在清热解毒,通络逐瘀 处于RA活动期的患者关节症状明显,可表现为红肿疼痛、肤温升高、屈伸不利、关节晨僵时间长,辅助检验可见血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(ACCP)等炎症因子水平明显升高,血红蛋白水平下降。此期毒热蕴结正盛,应着力解毒清热,挫其锋芒,唯毒热之邪渐轻,气血方能日渐充养。课题组总结出治疗活动期RA效方二四汤(金银花、玄参、当归、川芎、白芍、生地黄、党参、山慈菇、蜈蚣、青风藤、鹿衔草、生甘草),由四妙勇安汤和四物汤化裁而来。药理研究表明,四妙勇安汤(金银花、玄参、当归、生甘草)可通过多靶点、多通路抑制或减轻炎症反应,调控RA氧化应激、氧化还原反应等生物过程,具有明显的抗炎镇痛、调节免疫的作用^[54-55]。二四汤中重用金银花为君药,因其“以清热解毒见长”(《名医别录》),《本经逢原》谓其“解毒去脓,泻中有补”。玄参泻火解毒、滋阴凉血;山慈菇清热解毒,兼能消肿;蜈蚣攻毒散结,通络止痛。以上四药清解毒热之力强,且各有侧重,常根据活动期关节肿痛情况随症加减。虫类药是攻毒通瘀不可缺少的猛将,毒热蕴结,胶着顽固,需“藉虫蚁血中搜剔以攻通邪结”(《临证指南医案》),以毒攻毒。除蜈蚣外,还可选用全蝎、地龙、乌梢蛇等搜剔络间败痰凝瘀。同时可配伍藤类药物增强通经络、祛毒瘀之力,如青风藤、海风藤、忍冬藤等,伴贫血患者尤宜鸡血藤,配合方中四物汤养血和血,加党参健脾生血,鹿衔草强筋骨、补虚损,以免攻伐太过而伤正。

动物实验研究显示,二四汤能够降低牛Ⅱ型胶原诱导RA大鼠血清炎症因子(TNF- α 、IL-6)水平、阻断VEGF血管新生通路、抑制血管翳形成和滑膜增生从而减缓RA病理发展^[35]。临床研究也表明,二四汤能显著改善活动期RA患者关节肿痛、晨僵等症状,降低CRP、ESR等炎症指标,改善关节功能,安全性良好^[34]。近年来,诸如四妙勇安汤、黄连解毒汤、五味消毒饮、仙方活命饮等经典清热解毒方剂越来越多地应用于RA活动期的治疗,不再固守于传统祛风除湿、活血散瘀之法,是RA中医辨治思路的创新和突破;相关临床研究及药理机制研究逐步开展,以证明清热解毒在控制炎症、抑制病理变化、改善临床症状方面的治疗优势^[56-58]。

3.2 RA伴贫血慢性期——重在运脾生血,清解余邪 当RA疾病活动得到一定程度的控制,逐渐过渡到慢性期,患者关节肿胀疼痛可稍缓解,炎症因子水平有所下降,常表现为神疲乏力、头晕倦怠、口干眼干、纳差食少等。此期毒热渐祛,正气耗伤,阴血亏损,用药当中病即止,逐渐减少方中苦寒清热之品用量,同时注重健运中焦,养血补虚,活血化瘀。

RA是一种慢性迁延性疾病,往往需要长期用药,西医应用非甾体类抗炎药、抗风湿药、糖皮质激素、生物制剂可从一定程度上抑制病情进展,但涉及到诸多药物不良反应如胃肠道损害、代谢紊乱、骨质疏松、感染及肿瘤风险增加等,是影响RA服药依从性的重要因素;合并贫血时,常在RA基础用药之上补充铁剂、应用促红素或输血治疗等,但以上疗法并不能从根本上解决RA患者铁代谢失衡的问题,疗效不能长期维持。所以,在减轻炎症活动的同时恢复铁的正常吸收、利用、贮存过程,改善造血功能是中医治疗的优势所在。

二四汤能够通过抑制RA炎症活动促进造血功能的恢复,且方中四物汤对贫血的作用机制明确。研究发现,四物汤可通过抑制铁调素表达有效纠正机体铁代谢紊乱,并能够促进骨髓造血、改善外周血象、修复受损红细胞^[59-60]。二四汤中配以党参,其主要有效成分党参多糖具有促进EPO分泌、刺激造血干细胞分化成熟、提高造血功能的作用^[61]。在慢性期可与健脾助运中药复方合用,如归脾汤^[62]、四君子汤^[63]、参苓白术散^[64]等,可改善机体对造血物质吸收利用功能,降低药物的胃肠道不良反应,提高血清铁蛋白和血红蛋白含量。中医认为“善治脾者,能调五脏,即所以治脾胃也”(《景岳全书》),健脾助运,调畅中焦气机,使气血生化有源,恢复“中

焦受气取汁”的生理过程,有利于铁稳态的平衡^[65]。临证时可配伍熟地黄、枸杞子、石斛、百合、麦冬、葛根、黄精等甘润滋补之品,养阴生津,以遵“津血同源”之理;同时不忘祛瘀血以生新血,配以丹参、桃仁、红花、赤芍、川牛膝等药,使补而不滞,共奏活血养血补血之效。

4 小结

目前,无论中医或西医,对于RA及其并发症发病机理的认识仍在探索阶段,治疗方案也在不断更新优化。中医学善于运用动态的、发展的思维方法分析疾病,在各种慢性病及并发、合并疾病的防治中具有优势和特色。在辨证论治的同时,强调疾病本身的特殊性,辨病与辨证结合的诊疗模式是现代中医药发展的必然趋势。王琦院士也指出,中医理论的研究也应与时俱进,在保持传统理论内核的基础上,结合现代医学发病机制的新进展,构建现代中医理论体系,以适应时代发展的需求^[66]。

笔者认为,当前对于RA的中医辨治体系尚有需要完善之处,应重视RA与一般“痹证”不同的病理机制与结局转归,突破传统痹病学的理论框架,使其更具临床实用性和可操作性。“毒邪”理论的提出即是中医痹病学的创新。研究团队在总结前人研究成果和经验的基础上,结合多年临床实践,提出“毒热”作为RA病机核心主导着疾病的发展和变化,并选择了贫血这一影响RA病情进展及预后的重要并发疾病,以阐述“毒热致虚”的中医病机演变过程,与西医学发病机制相联系。毒热可腐筋蚀骨、可内侵脏腑、可致虚、可致瘀,与RA及其他并发症的发生同样关系紧密。后续可进行深入研究,进一步验证其实践价值,为RA从毒热论治提供更多更好地科学依据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 菲尔斯坦. 凯利风湿病学[M]. 栗占国,等,译. 北京:北京大学医学出版社,2015:1089-1189.
- [2] CHEN Y F, XU S Q, XU Y C, et al. Inflammatory anemia may be an indicator for predicting disease activity and structural damage in Chinese patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2020, 39(6): 1737-1745.
- [3] 俞建钰,陈晗,陈祥芳,等. 类风湿关节炎合并慢性贫血的机制探讨[J]. 风湿病与关节炎, 2018, 7(12): 52-54.
- [4] SUN Y, LIU J, XIN L, et al. Factors influencing the Sharp score of 1057 patients with rheumatoid arthritis

- and anemia: A retrospective study[J]. J Int Med Res, 2022, doi:10.3969/j.issn.1007-9572.2017.10.010.
- [5] MÖLLER B, EVERTS-GRABER J, FLORENTINUS S, et al. Low hemoglobin and radiographic damage progression in early rheumatoid arthritis: Secondary analysis from a phase III trial[J]. Arthritis Care Res, 2018, 70(6):861-868.
- [6] 郑凤伟,邱明山,陈进春. 类风湿关节炎贫血的中西医研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2017, 6(1):75-80.
- [7] 杨晓燕,沈杰. 类风湿关节炎相关间质性肺疾病的诊治研究进展[J]. 中国中医急症, 2016, 25(1): 102-105.
- [8] 薛妍,高明利. 基于“异病同治”论健脾化痰法治疗类风湿关节炎合并血脂异常的研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2021, 42(3):82-84.
- [9] LIU J, LIU R L. The potential role of Chinese medicine in ameliorating extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis[J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(10):735-737.
- [10] 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.
- [11] 肖长虹. 类风湿关节炎的中医研究应该重视毒邪致痹[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(7):773-774.
- [12] 马武开,唐芳,安阳,等. 毒蕴血淤与类风湿关节炎滑膜增生机制的相关性探讨[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(8):2000-2001.
- [13] 焦树德,杜甫云. 尪痹的辨证论治[J]. 中医杂志, 1992, 33(3):11-13.
- [14] 焦树德. 再谈尪痹的辨证论治[J]. 河北中医, 2004, 26(11):805-806.
- [15] 姜玉铃. 风湿病命名与分类的规范化研究[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(9):840-844.
- [16] 国家中医药管理局医政司. 24个专业104个病种中医诊疗方案[M]. 北京:国家中医药管理局医政司, 2012.
- [17] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南:西医疾病部分[M]. 北京:中国中医药出版社, 2012.
- [18] PAN X, LOPEZ-OLIVO M A, SONG J, et al. Systematic review of the methodological quality of controlled trials evaluating Chinese herbal medicine in patients with rheumatoid arthritis[J]. Bmj Open, 2017, 7(3):e013242.
- [19] 陈可冀. 病证结合治疗观与临床实践[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(8):1016-1017.
- [20] 王阶,熊兴江,张兰凤. 病证结合模式及临床运用探索[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(3):297-299.
- [21] 邱亦江,王磊,何晓瑾. 关于发挥中医治疗类风湿关节炎优势的思考[J]. 江苏中医药, 2016, 48(12): 76-77.
- [22] 赵夜雨,高明利,王恩隆,等. 类风湿关节炎病证结合研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(5): 111-114.

- [23] 周彩云. 房定亚学术思想探析[J]. 北京中医药, 2013,32(11):814-815.
- [24] 曹玉璋,寇秋爱,杨怡坤. 房定亚治疗类风湿关节炎经验总结与数据挖掘[J]. 辽宁中医杂志, 2012,39(11):2135-2137.
- [25] 张永生,姜良铎. 类风湿关节炎从通毒论治探讨[J]. 中华中医药杂志, 2005,20(6):347-348.
- [26] 王义军. 关于中医药阻止类风湿性关节炎骨侵蚀的几点思考[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005,11(5):365-366.
- [27] 张磊,吴沅峰,王朝旭,等. 从毒论治风湿病骨与软骨损害的临床探析[J]. 天津中医药, 2017,34(4):232-235.
- [28] 朱胜君,张国恩,张哲,等. 张国恩辨证治疗类风湿关节炎思路[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019,25(2):255-257.
- [29] 肖涟波,席智杰,程少丹,等. 施杞从热毒痹论治急性期类风湿关节炎[J]. 上海中医药杂志, 2017,51(12):1-4.
- [30] 朱兴旺,赵文婷,陈永,等. 三水白虎汤对类风湿关节炎人TNF- α 转基因小鼠模型的作用研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2020,40(4):480-484.
- [31] 陈倩雯,何奕坤,沈佳莹,等. 补肾解毒通络方对II型胶原诱导性关节炎大鼠TLR4/I κ B α /NF- κ B信号通路相关因子的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2021,28(11):69-75.
- [32] 刘维,张磊,吴沅峰. 解毒通络法控制类风湿关节炎症状的实验研究[J]. 天津中医药, 2011,28(3):234-236.
- [33] WANG X, CHANG J, ZHOU G, et al. The traditional Chinese medicine compound Huangqin Qingre Chubi capsule inhibits the pathogenesis of rheumatoid arthritis through the CUL4B/Wnt pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, doi:10.3389/fphar.2021.750233.
- [34] 方宜梅,寇秋爱. 二四汤治疗女性类风湿关节炎活动期[J]. 中医杂志, 2018,59(13):1160-1162.
- [35] 马天越,方宜梅,郭甘霖,等. 二四汤对牛II型胶原诱导大鼠类风湿关节炎的干预机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022,28(5):38-45.
- [36] 牛坤旭. 二四汤治疗女性类风湿关节炎临床研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2020.
- [37] CHEN X, ZHANG M, WANG T, et al. Influence factors of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis [J]. *Open Med*, 2020,15(1):787-795.
- [38] 陈莉云,李淑芳,计高荣. 解毒祛瘀法对脓毒症毒热内盛证患者促炎因子及血管内皮细胞功能的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2019,33(3):24-28.
- [39] 王雪可,崔应麟. 毒邪学说研究概述[J]. 中国医药导报, 2021,18(1):136-139.
- [40] 王国玉,贾新华. 从“瘀毒”论雷公藤在类风湿关节炎相关间质性肺疾病中的应用[J]. 山东中医药大学学报, 2020,44(5):477-480,485.
- [41] 邓长财,鞠中斌. 类风湿关节炎继发骨质疏松症从毒、瘀、虚论治探讨[J]. 新中医, 2012,44(3):3.
- [42] 李志宇,温成平. 类风湿关节炎血小板增多症的中医治疗思路探讨[J]. 中华中医药杂志, 2020,35(11):5629-5632.
- [43] 周琪,夏士林,刘建均,等. “因毒生热”——毒热理论体系的构建与发展[J]. 中华中医药学刊, 2019,37(7):1702-1705.
- [44] FIRESTEIN G S, MCINNES I B. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Immunity*, 2017,46(2):183-196.
- [45] 亓艳,张克,宋晓英. 基因、环境和氧化应激在类风湿关节炎病因及疾病过程中的作用[J]. 医学综述, 2016,22(12):2296-2299.
- [46] ALETAHA D, SMOLEN J S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review [J]. *JAMA*, 2018,320(13):1360-1368.
- [47] 伍沙沙,王延,徐婷,等. 成纤维样滑膜细胞在类风湿关节炎发病机制中的作用[J]. 风湿病与关节炎, 2022,11(2):43-47.
- [48] BUSTAMANTE M F, GARCIA-CARBONELL R, WHISENANT K D, et al. Fibroblast-like synovial cell metabolism in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017,19(1):110.
- [49] ALI E T, JABBAR A S, MOHAMMED A N. A comparative study of interleukin 6, inflammatory markers, ferritin, and hematological profile in rheumatoid arthritis patients with anemia of chronic disease and iron deficiency anemia [J]. *Anemia*, 2019, doi:10.1155/2019/3457347.
- [50] 孙艳秋,刘健,忻凌,等. 基于Logistic回归分析2716例类风湿关节炎贫血患者红细胞参数变化的危险因素[J]. 中国免疫学杂志, 2019,35(20):2517-2521, 2526.
- [51] ELSHEEMY M S, HASANIN A H, MANSOUR A, et al. Etanercept improved anemia and decreased hepcidin gene expression in a rat model of rheumatoid arthritis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019,112:108740.
- [52] OLIMUYIWA-AKEREDOLU O O O, SOMA P, BUYS A V, et al. Characterizing pathology in erythrocytes using morphological and biophysical membrane properties: Relation to impaired hemorheology and cardiovascular function in rheumatoid arthritis [J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2017,1859(12):2381-2391.
- [53] 张昕洋,刘雪梅,陈志刚. 内生火热之毒致病特性探讨[J]. 世界中医药, 2018,13(8):1845-1849.
- [54] 张可兴,刘树民. 四妙勇安汤现代研究进展[J]. 中国药物依赖性杂志, 2019,28(6):415-419.
- [55] 李院魏,高骥,李双印. 联合GEO数据库使用网络药理学探讨四妙勇安汤治疗类风湿关节炎的作用机制[J]. 风湿病与关节炎, 2021,10(5):19-23,39.

- [56] 张贻强,祝星宇,王艳宏,等.天然药物基于核转录因子 κ B信号通路抗类风湿性关节炎的机制研究[J].中国药房,2019,30(7):1004-1008.
- [57] 陆艳,周学平,谢彤.类风湿性关节炎的代谢组学研究进展[J].中华中医药杂志,2015,30(10):3585-3588.
- [58] 孙振,李屏,周晓东,等.当代名中医治疗类风湿性关节炎经验集萃[J].世界中医药,2017,12(6):1484-1486.
- [59] 何然,汪宏锦,周莹,等.四物汤对幼鼠缺铁性贫血的改善及其对铁代谢的调节作用[J].中国中药杂志,2017,42(5):944-950.
- [60] 何丹,万丹,舒骏,等.四物汤物质基础、药理作用及临床应用研究进展[J].中药药理与临床,2020,36(6):221-229.
- [61] 邢秀玲,赵海鹰,李丽君,等.党参多糖对环磷酸腺苷致小鼠贫血的治疗效果观察[J].临床误诊误治,2022,35(1):99-102.
- [62] 杨梦霞,耿少辉,朱媛媛,等.归脾汤联合西药治疗缺铁性贫血的Meta分析[J].中医临床研究,2020,12(15):49-52,55.
- [63] 陈剑旭.四君子汤联合补铁法治疗缺铁性贫血的效果观察[J].中西医结合心血管病电子杂志,2016,4(25):154-155.
- [64] 关开,杨凯,王晓男.参苓白术散加减联合蔗糖铁注射液治疗小儿缺铁性贫血临床研究[J].北京中医药,2017,36(5):390-393.
- [65] 罗梅宏.从“脾主运化”和“运脾生血”理论探讨慢性病贫血的中医病机和治疗[J].中医杂志,2013,54(18):1556-1557.
- [66] 王琦.论中医理论构建的基本原理[J].世界中医药,2007,2(5):267-271.

[责任编辑 孙丛丛]

·书讯·

芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗老年慢性心力衰竭 ——评《慢性心力衰竭》

心力衰竭(简称心衰)是由于任何一种心脏结构或功能异常所导致心室充盈或射血能力受损的复杂临床综合征,使其各种心脏疾病发展到极为严重阶段。慢性心衰多见于老年患者,临床表现主要为呼吸困难、活动耐力下降、肺瘀血和外周组织水肿等,发病率高。慢性心衰的治疗已从利尿、强心、扩血管等短期的控制,转为以神经内分泌抑制剂为主的长期的、修复性的治疗,目的是改变衰竭心脏的生物学性质。慢性心衰在中医属于心悸、怔忡、喘证、痰饮、水肿等范畴,常以活血化瘀、养阴温阳改善患者症状。随着中医药现代化的发展,中西医联合用药在临床上不断深入,逐渐展开在临床上治疗慢性心衰。

《慢性心力衰竭》由郑琼莉,祝炜主编,中国医药科技出版社2010年出版。该书系统介绍了慢性心衰的病因、病理、诊断及护理等相关内容。对于心衰的治疗原则与一般治疗进行了充分论述,归纳了药物治疗与非药物治疗的方法,介绍了特殊心衰与特殊人群心衰的治疗手段,心衰的中医学辨证分型。第六章药物治疗中第八节从中西医结合的角度介绍了心衰的治疗手段,强调通过多途径、多靶点作用以增强临床治疗效果。沙库巴曲缬沙坦钠片成分为沙库巴曲和缬沙坦,主要用于射血分数降低的慢性心衰患者的常用药物,可降低这类患者心血管死亡和心衰住院的风险。沙库巴曲在进入人体后可代谢成脑啡肽酶抑制剂,抑制脑啡肽活性,减少脑钠肽降解,强化利尿排钠、扩血管效应;缬沙坦是血管紧张素受体拮抗剂,可通过阻断心房间质纤维化信号传导通路,从而抑制交感神经兴奋,阻止肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活,起到了舒张血管的作用,可以减少水钠潴留,减轻心脏负荷。沙库巴曲缬沙坦钠片在治疗老年慢性心衰患者中效果较为良好,有助于改善疾病预后,可代替血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或者血管紧张素II受体拮抗剂(ARB),单独使用时药理作用有限,所以联合其他药物一直是临床的研究热点,芪苈强心胶囊是我国自主研发治疗慢性心衰的现代中成药,芪苈强心胶囊的成分有黄芪、葶苈子、附子、红花、玉竹、香加皮、丹参、桂枝等,治疗中多以活血化瘀、养阴温阳、益气利水等治法为主。方中黄芪可补气、止汗、利尿、去除水肿;葶苈子可以缓解四肢水肿、泻肺平喘;附子温阳祛寒,补肾阳益火,挽救元阳;红花活血通经,消肿止痛;陈皮健脾调中,燥湿化痰;玉竹滋阴润燥,生津止渴;香加皮利水消肿,强筋骨,补精益肾;丹参活血祛瘀,调经止痛,养血安神;桂枝温通经脉,助阳化气,平冲降逆;人参大补元气,健脾益肺,安神益智;陈皮健脾开胃,燥湿化痰;泽泻利水,消肿,渗湿,泄热。在现代药理学中,芪苈强心胶囊通过抑制心室壁和室间隔增厚,可以显著改善心肌重塑重构,增强心肌收缩力、增加心输出量,在一定程度上缓解了慢性心衰胸闷、呼吸困难等临床症状。根据临床检查指标,芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗老年心衰血清细胞因子的水平显著下降,心肌肌钙蛋白T(cTnT),N-末端B型利钠肽前体(NT-proBNP),左心室舒张末期内径(LVEDD),左心室收缩末期内径(LVESD)心功能指标降低,左心室射血分数(LVEF)增加,有效改善患者心功能指标及生活质量。

《慢性心力衰竭》反映了治疗慢性心衰的诊疗方式和治疗效果。作者介绍了多年的临床经验和科研基础,同时结合中西医临床研究成果和部分名老中医经验荟萃,阐述清晰明确、通俗易懂,是心血管专科医生、内科医生、社区医生临床治疗工作中的参考资料,可供医学院校师生阅读学习。

[基金项目] 河北省邢台市科技计划项目(2019ZC171)

(作者杨育芳¹,宋淑芬²,甄静³,1.华北医疗健康集团 邢台总医院章村医院,河北 邢台 054000;2.泊头市医院,河北 沧州 062150;3.唐县中医医院,河北 保定 072350)