

小活络丹合桂枝芍药知母汤加减治疗风湿性 关节炎寒湿痹阻证的临床观察

张攀科*, 王芳, 张国胜
(郑州市中医院, 郑州 450000)

[摘要] **目的:**观察小活络丹合桂枝芍药知母汤加减治疗风湿性关节炎寒湿痹阻证的临床疗效及对血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 白细胞介素-17, IL-27 和 IL-32 的影响。**方法:**将 122 例患者随机分为西医组和联合组各 61 例。另选择 15 例健康受试者作为健康对照组。西医组口服尼美舒利片, 0.1 g/次, 2 次/d; 和来氟米特胶囊, 20 mg/次, 1 次/d, 口服。联合组在西医组治疗的基础上加服小活络丹合桂枝芍药知母汤加减, 1 剂/d。两组疗程均为 3 个月。记录治疗前后关节压痛数、疼痛、肿胀、屈伸不利、晨僵情况、健康评价问卷评分 (HAQ); 进行治疗前后寒湿痹阻证评分; 检测治疗前后血沉 (ESR), C-反应蛋白 (CRP), 类风湿因子 (RF) 水平; 检测治疗前后 IL-17, IL-27, IL-32 和 TNF- α 水平。**结果:**治疗后联合组类风湿疗效评估 ACR20 为 90.16%, 高于西医组的 68.85%, 比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.502, P < 0.01$), 联合组 ACR50 和 ACR70 均高于西医组, 但组间比较, 差异无统计学意义; 联合组中医证候疗效总有效率为 88.52%, 高于对照组的 67.21%, 比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.038, P < 0.01$); 治疗后联合组关节疼痛、关节压痛数, 屈伸不利、晨僵时间、肿胀程度和 HAQ 评分均低于西医组 ($P < 0.01$); 治疗后联合组 ESR, CRP 和 RF 水平低于西医组, 28 个关节活动度 DAS28 评分也低于西医组 ($P < 0.01$); 与健康对照组比较, 治疗前两组病例血清 IL-17, IL-27, IL-32 和 TNF- α 均显著升高 ($P < 0.01$); 治疗后联合组 IL-17, IL-27, IL-32 和 TNF- α 水平均低于西医组 ($P < 0.01$), 但仍高于健康对照组 ($P < 0.01$)。**结论:**小活络丹合桂枝芍药知母汤治疗寒湿痹阻型 RA 患者, 能进一步的改善症状, 控制疾病活动, 提高临床疗效, 并能下调 IL-17, IL-27, IL-32 和 TNF- α 等促炎因子。

[关键词] 类风湿性关节炎; 寒湿痹阻证; 小活络丹; 桂枝芍药知母汤; 白细胞介素-17; 白细胞介素-27; 白细胞介素-32

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)03-0181-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017030181

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161117.1608.036.html>

[网络出版时间] 2016-11-17 16:08

Clinical Observation on Xiao Huoluodan Combined with Guizhi Shaoyao Zhimu Tang for Rheumatic Arthritis with Stagnancy of Cold-dampness

ZHANG Pan-ke*, WANG Fang, ZHANG Guo-sheng

(Zhengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of Xiao Huoluodan combined with Guizhi Shaoyao Zhimu Tang in treating rheumatic arthritis with stagnancy of cold-dampness and investigate its effects on levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-17, 27, 32 (IL-17, 27, 32). **Method:** One hundred and twenty-two patients were randomly divided into western medicine group (61 cases) and combination group (61 cases) by random number table. Another 15 healthy subjects were selected as healthy group. Patients in western medicine group took nimesulide tablet, 0.1 g/time, 2 times/day; leflunomide capsule, 20 mg/time, 1 time/day. Based on the treatment in western medicine group, patients in combination group added Xiao Huoluodan combined with Guizhi Shaoyao Zhimu Tang, 1 dose/day. The treatment course was 3 months for both groups. Before and after treatment, tender joint count, pain, swelling, inhibited bending and stretching, morning stiffness and health

[收稿日期] 20160523(119)

[通讯作者] *张攀科, 主治医师, 从事中西医结合风湿病的临床工作, Tel:13938529891, E-mail: 32085823@qq.com

assessment questionnaire (HAQ) were recorded; scores of stagnancy of cold-dampness were graded; levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C reactive protein (CRP), rheumatoid factors (RF), IL-17, IL-27, IL-32 and TNF- α . **Result:** After treatment, evaluation criteria for rheumatoid ACR20 was 90.16% in combination group, higher than 68.85% in western medicine group ($\chi^2 = 8.502, P < 0.01$). ACR50 and ACR70 in combination group were higher than those in western medicine group, but there were no statistically significant differences between two groups. The total effective rate for traditional Chinese medicine (TCM) symptom was 88.52% in combination group, higher than 67.21% in western medicine group ($\chi^2 = 8.038, P < 0.01$). The scores of tender joint count, pain, swelling, inhibited bending and stretching, morning stiffness and health assessment questionnaire (HAQ), disease activity score in 28 joints (DAS28) scores, and levels of ESR, CRP and RF in combination group were lower than those in western medicine group after treatment ($P < 0.01$). As compared with the healthy group, levels of IL-17, IL-27, IL-32 and TNF- α were higher in case groups before treatment ($P < 0.01$). And after treatment, those levels in combination group were lower than those in western medicine group ($P < 0.01$), but still higher than those in healthy group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Xiao Huoluodan combined with Guizhi Shaoyao Zhimu Tang can ameliorate symptoms, control disease activity, improve clinical efficacy, and down-regulate the levels of IL-17, IL-27, IL-32 and TNF- α in the treatment of rheumatic arthritis with stagnancy of cold-dampness.

[**Key words**] rheumatic arthritis; stagnancy of cold-dampness; Xiao Huoluodan; Guizhi Shaoyao Zhimu Tang; interleukin-17; interleukin-27; interleukin-32

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种自身免疫性疾病, 病变呈持续、慢性的反复发作过程, 治疗不及时会导致关节破坏、畸形和功能丧失, 目前无特效药物, 是临床难治疾病。临床以药物治疗为主, 随着对发病机制的认识, 控制疾病发展, 治疗类风湿性关节炎的药物, 包括非甾体类抗炎药物、糖皮质激素、改变病情药 (慢作用抗风湿药) 和生物制剂。其治疗目的是减轻症状, 减轻关节损伤, 保护关节功能, 以提高患者的生活质量^[1]。由于 RA 的发病机制复杂, 现代医学强调在疾病早期积极给予慢性作用抗风湿药物的联合治疗, 利用药物的不同药理作用或作用部位以提高疗效, 或分别用较小剂量以减少不良反应, 诱导疾病早日缓解^[2]。

在我国中药、天然药物治疗 RA 有着悠久的临床应用历史, 试验和临床研究显示中药具有抗菌、抗炎、镇痛和免疫调节等多方面作用, 因具有多环节、多层次、多靶点综合作用的药效特点而日益受到人们的青睐^[3]。小活络丹出自宋代《太平惠民和剂局方》, 具有祛风散寒、化痰除湿、活血止痛之功, 临床用于风寒湿邪闭阻、痰瘀阻络所致的痹病^[4]。桂枝芍药知母汤是张仲景治疗中风历节病“诸肢节疼痛, 身体尪羸, 脚肿如脱…”的经方, 是历代医家治疗 RA 寒湿邪闭的代表方。本研究以二方加减治疗寒湿邪闭型 RA 取得较好临床效果。RA 的病程中免疫炎症反应起着主要作用, RA 最初的特点是

滑膜炎性反应, 生物制剂如肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 抑制剂、白细胞介素-1 (IL-1) 拮抗剂等具有抑制滑膜炎性反应的作用, 目前已经用于临床^[1]。IL-17, IL-27 和 IL-32 是近来发现与 RA 关系密切的致炎因子, 本研究从炎症反应方面探讨了小活络丹合桂枝芍药知母汤干预 RA 的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共选择 2014 年 2 月—2015 年 8 月郑州市中医院肾病风湿科的 128 例患者, 作为研究对象, 按 SAS 软件生成的随机数字表法分为西医组和联合组各 64 例。在试验期间两组分别有 3 例患者因转院或合并用药而失访或剔除, 最终分别完成 61 例。西医组男 21 例, 女 40 例, 年龄 30~62 岁, 平均 (45.8 \pm 14.5) 岁; 病程 2~8.5 年, 平均 (3.9 \pm 2.5) 年; 联合组男 19 例, 女 42 例, 年龄 28~61 岁, 平均 (44.9 \pm 15.2) 岁; 病程 2.5~10 年, 平均 (4.3 \pm 2.6) 年。两组患者上述基线资料, 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。另外选择郑州市中医院体验中心的 15 例受试者, 作为健康对照组, 其年龄、性别与病例组比较, 差异无统计学意义。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照中华医学会风湿病学分会 2010 年制定的《类风湿关节炎诊断及治疗指南》^[5], 至少 1 个关节肿痛, 并有滑膜炎的证据

(临床或影像学检查);有典型的常规放射学 RA 骨破坏的改变,并结合试验检测可诊断为 RA;病情的判断标准采用 28 个关节活动度评分(DAS28)^[6]。DAS28 ≤ 2.6 分为缓解期;2.6 < DAS28 ≤ 3.2 分为低活动性;中等活动性为 3.2 < DAS28 ≤ 5.1 分;DAS28 > 5.1 分为高度活动。

1.2.2 寒湿邪闭证辨证诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。主证为关节冷痛而肿,遇寒加重,得温痛减,肢冷不温,关节屈伸不利,晨僵,关节畸形。次证为口淡不渴,阴雨天加重,肢体沉重。舌脉为舌质淡,苔白,脉弦紧。主证具备 2 项加 1 项次证,结合舌、脉可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合 RA 的西医诊断标准;② DAS28 评分 2.6 ~ 5.1 分;③符合中医寒湿邪闭证辨证者;④年龄 18 ~ 65 岁,男女不限;⑤本研究经本院医学伦理委员会批准,取得患者知情同意,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①重度活动患者缓解期;②合并系统性红斑狼疮、干燥综合症、结缔组织病等免疫性疾病者;③妊娠期或哺乳期妇女;④合并骨性关节炎、痛风性关节炎等骨关节患病;⑤合并全身严重系统疾病者、精神病和肿瘤患者;⑥合并使用其他中药影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 西医组采用尼美舒利片(广东心宝药业科技有限公司,国药准字 H20010359),口服,0.1 g/次,2 次/d,和来氟米特胶囊(江苏联环药业股份有限公司,国药准字 H20080215),20 mg/次,1 次/d,口服。联合组西药使用同西医组,并采用小活络丹合桂枝芍药知母汤加减,药物组成:制天南星 10 g,制川乌 10 g^(先煎),青风藤 15 g,海风藤 20 g,地龙 15 g,制乳香 10 g,制没药 10 g,桂枝 10 g,麻黄 5 g,甘草 10 g,白芍 15 g,白术 15 g,知母 15 g,防风 15 g。肾虚加熟地黄 30 g,桑寄生 20 g,杜仲 15 g,1 剂/d,饮片由郑州市中医院药房提供,并由本院煎药室统一煎煮,每剂煎液至 300 mL,分 2 袋包装,早晚 2 次温服。两组疗程均为 3 个月。

1.6 观察指标 ①主要症状和体征参照《中药新药临床研究指导原则》,评价治疗前后关节压痛数、疼痛、肿胀、屈伸不利、晨僵情况和健康评价问卷评分(HAQ)。②中医证候评分参照《中药新药临床研究指导原则》的症状分级与量化标准,根据无、轻、中、重主证分别记录 0,2,4,6 分,次证记 0,1,2,3 分。治疗前后各评价 1 次。③疾病活动情况包括血沉(ESR),C-反应蛋白(CRP),类风湿因子(RF)和

DAS28 治疗后前后各评价 1 次。④血清 IL-17, IL-27, IL-32 和 TNF- α 检测,于治疗前后清晨空腹采集患者外周静脉血 4 mL,3 000 r·min⁻¹离心 15 min,分离上层血清,保存于 -80 °C 冰箱待测,采用酶联免疫吸附测定,试剂盒(北京军事医学科学院,批号 20150311,2015102A)。

1.7 疗效标准 ①疾病疗效标准参照美国风湿病学会推荐的 RA 病情改善的 ACR 标准^[6],评估采用 ACR20, ACR50 和 ACR70 标准。ACR20 定义为总体病情有 20% 的改善,即疼痛视模拟评分(VAS)评分;疾病总体状况的患者评价 VAS 评分;疾病总体状况医生对患者评价 VAS 评分;HAQ 健康评估评分;CRP 或 ESR 5 项中至少 3 项达到 20% 的改善。ACR50 和 ACR70 以同样的标准分别定义为 50% 或 70% 的提高。②中医证候疗效,参照《中药新药临床研究指导原则》制定。临床控制:中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 ≥ 95%。显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 ≥ 70%。有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 ≥ 30%。无效:中医临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足 30%。

1.8 统计学处理 数据使用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗后联合组类风湿疗效评估 ACR20 为 90.16%,高于西医组 ACR20 的 68.85%,差异有统计学意义($\chi^2 = 8.502, P < 0.01$),联合组 ACR50 和 ACR70 均高于西医组,但组间比较,差异无统计学意义,结果见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

组别	例数	ACR20	ACR50	ACR70
西医	61	42(68.85)	23(37.70)	12(19.67)
联合	61	55(90.16) ¹⁾	32(52.46)	20(32.79)

注:与西医组比较¹⁾ *P* < 0.01(表 2 同)。

2.2 两组患者中医证候疗效比较 与治疗前比较联合组中医证候疗效总有效率为 88.52%,高于对照组总有效率的 67.21%,比较差异有统计学意义($\chi^2 = 8.038, P < 0.01$),结果见表 2。

2.3 两组患者治疗前后主要临床症状、体征

表 2 两组患者中医证候疗效比较

Table 2 Comparison of efficacy for traditional Chinese medicine (TCM) symptoms between two groups

组别	例数	临床控制 / 例	显效 / 例	有效 / 例	无效 / 例	总有效率 / %
西医	61	0	13	28	20	67.21
联合	61	0	25	29	7	88.52 ¹⁾

比较 与治疗前比较,治疗后两组患者关节疼痛、关节压痛数,屈伸不利、晨僵时间、肿胀程度和 HAQ 评分均比治疗前显著下降,比较差异有统计学意义

($P < 0.01$),治疗后联合组关节疼痛、关节压痛数,屈伸不利、晨僵时间、肿胀程度和 HAQ 评分均低于西医组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),结果见表 3。

2.4 两组患者治疗前后 ESR,CRP,RF 和 DAS28 变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者 ESR,CRP,RF 水平和 DAS28 评分均较治疗前明显下降,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),治疗后联合组 ESR,CRP 和 RF 水平均低于西医组,DAS28 评分也低于西医组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),结果见表 4。

表 3 两组患者治疗前后主要临床症状、体征比较($\bar{x} \pm s, n = 61$)

Table 3 Comparison of main symptoms and signs in two groups cases before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 61$)

组别	时间	疼痛/分	关节压痛数/个	屈伸不利/分	晨僵/min	关节肿胀/分	HAQ/分
西医	治疗前	5.86 ± 2.37	17.41 ± 3.29	2.42 ± 0.61	126.24 ± 45.36	2.13 ± 0.43	1.85 ± 0.42
	治疗后	2.74 ± 0.81 ¹⁾	6.82 ± 2.53 ¹⁾	0.96 ± 0.35 ¹⁾	29.26 ± 15.72 ¹⁾	0.85 ± 0.38 ¹⁾	1.05 ± 0.36 ¹⁾
联合	治疗前	5.94 ± 2.26	17.59 ± 3.64	2.39 ± 0.58	129.07 ± 50.61	2.29 ± 0.48	1.89 ± 0.46
	治疗后	2.12 ± 0.50 ^{1,2)}	4.09 ± 1.83 ^{1,2)}	0.53 ± 0.25 ^{1,2)}	14.16 ± 8.22 ^{1,2)}	0.47 ± 0.26 ^{1,2)}	0.73 ± 0.38 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与西医组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

表 4 两组患者治疗前后 ESR,CRP,RF 和 DAS28 变化情况比较($\bar{x} \pm s, n = 61$)

Table 4 Comparison of levels of ESR, CRP, RF and DAS28 in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 61$)

组别	时间	ESR/mm·h ⁻¹	CRP/mg·L ⁻¹	RF/U·mL ⁻¹	DAS28/分
西医	治疗前	86.75 ± 22.92	42.82 ± 13.60	235.38 ± 76.16	4.12 ± 0.65
	治疗后	30.82 ± 11.65 ¹⁾	20.43 ± 8.79 ¹⁾	80.62 ± 30.43 ¹⁾	3.04 ± 0.52 ¹⁾
联合	治疗前	85.43 ± 20.73	43.25 ± 15.18	241.25 ± 80.76	4.20 ± 0.69
	治疗后	22.17 ± 10.49 ^{1,2)}	14.07 ± 7.26 ^{1,2)}	52.92 ± 27.64 ^{1,2)}	2.75 ± 0.48 ^{1,2)}

2.5 两组患者治疗前后血清 IL-17,IL-27,IL-32 和 TNF- α 水平比较 与健康对照组比较,治疗前两组患者血清 IL-17,IL-27,IL-32 和 TNF- α 均显著升高($P < 0.01$);与治疗前相比较,治疗后两组患者血清 IL-17,IL-27,IL-32 和 TNF- α 水平均明显下降,比较

差异有统计学意义($P < 0.01$),治疗后联合组 IL-17,IL-27,IL-32 和 TNF- α 水平均低于西医组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),但联合组治疗后血清 IL-17,IL-27,IL-32 和 TNF- α 水平仍高于健康对照组($P < 0.01$),结果见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 IL-17,IL-27,IL-32 和 TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 61$)

Table 5 Comparison of levels of IL-17, IL-27, IL-32 and TNF- α in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 61$)

组别	时间	IL-17/ng·L ⁻¹	IL-27/ng·L ⁻¹	IL-32/ng·L ⁻¹	TNF- α / μ g·L ⁻¹
健康对照	-	45.13 ± 14.75	38.42 ± 12.63	40.35 ± 14.28	20.15 ± 6.74
西医	治疗前	151.62 ± 37.86 ¹⁾	122.80 ± 32.92 ¹⁾	135.62 ± 36.43 ¹⁾	45.63 ± 7.09 ¹⁾
	治疗后	87.36 ± 24.52 ²⁾	79.18 ± 20.53 ²⁾	81.85 ± 22.75 ²⁾	34.19 ± 4.28 ²⁾
联合	治疗前	147.38 ± 35.92 ¹⁾	126.43 ± 33.48 ¹⁾	131.75 ± 32.90 ¹⁾	46.27 ± 7.36 ¹⁾
	治疗后	59.44 ± 20.90 ^{1,2,3)}	52.83 ± 21.75 ^{1,2,3)}	55.34 ± 20.81 ^{1,2,3)}	26.52 ± 4.13 ^{1,2,3)}

注:与健康对照组比较¹⁾ $P < 0.01$;与本组治疗前比较²⁾ $P < 0.01$;与西医组治疗后比较³⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

类风湿关节炎(RA)属于中医学“痹证”,多因

风、寒、湿、热邪痹阻经络、筋骨、关节,导致气滞、血瘀、痰凝、湿阻。湿性重浊黏滞,留恋经络、筋骨,故

缠绵不愈;寒性收引凝滞,阻于经脉,气血运行不利,化生痰瘀,痰瘀阻络,则病程反复难消;病久痰瘀脏结,凝滞不散,导致肝肾亏损,气血不足,筋骨失养,渐致筋挛骨松,关节肿痛变形僵硬^[7-8]。调查显示 RA 的常见证型有寒湿痹阻证、风寒湿痹、肝肾阴虚证、湿热痹阻证、肾气虚寒证、痰瘀痹阻证等,病位主要涉及肾、肝、脾,病性以湿、热、寒、阴虚、风为主^[7,9]。中药治疗 RA 多从散风、驱寒、祛湿、活血等方面着手,中药活性成分有苷类、生物碱、黄酮及萜类,具有抗炎、镇痛和免疫调节等作用,临床使用具有安全、效佳、双向免疫调节的优点,对于缓解和控制病情具有明显的效果^[10-11]。

小活络丹合桂枝芍药知母汤加减中,制川乌祛风散寒,除湿通痹,有明显的止痛作用,为治风寒湿痹证之佳品;桂枝、白芍、甘草和营卫、畅气血、解肌发表;麻黄辛温、开发腠理玄府,散一身之寒邪;制天南星祛风散寒、燥湿化痰,能除经络之风湿顽痰而通络;防风外散表寒,胜湿、止痉;制乳香、制没药行气活血止痛;地龙善行走窜,功专通经活络;白术健脾化湿,知母清热泻火,滋阴润燥;青风藤、海风藤祛风湿、通经络、止痹痛。全方共奏祛风散寒,化湿宣痹,通络止痛之功。桂枝芍药知母汤是治疗寒湿痹阻 RA 的经方,药理研究显示模型大鼠炎症组织中前列腺素 E₂ 的含量,能显著抑制炎症反应时的白细胞游走,能抑制大鼠 IL-2, CRP 的分泌,减轻大鼠滑膜增殖的病理改变,并可使体内、体外实验组 RA 大鼠 Bcl-2, p53 表达下降, Fas 表达上调^[12-14]。本方中制川乌含乌头碱,具有较好镇痛效应^[11]。白芍的有效成分白芍总苷,能多个环节影响细胞免疫、体液免疫及炎症过程,多途径抑制自身免疫反应,具有抗炎、止痛及保肝作用,临床已经广泛用于 RA 等风湿免疫性疾病的治疗^[15]。防风有效成分是挥发油、色原酮和香豆素类化合物,具有镇痛、消肿、抗炎作用^[10]。知母总多糖对多种致炎剂引起的急性毛细血管通透性增高、炎性渗出增加及组织水肿均有明显的抑制作用;知母皂苷 B 具有抗炎作用^[10]。青风藤主要成分青藤碱,其结构与吗啡近似,具有良好镇痛、抗炎作用^[11]。

本组资料显示联合组治疗关节疼痛、关节压痛数,屈伸不利、晨僵时间、肿胀程度和 HAQ 评分均低于西医组;联合组 ESR, CRP 和 RF 水平低于西医组, DAS28 评分低也低于西医组,联合组风湿疗效评估 ACR20 为 90.16%, 高于西医组的 68.85%, 联合组中医证候疗效总有效率为 88.52%, 高于

对照组的 67.21%;以上研究结果提示了在西医常规治疗的基础上加用小活络丹合桂枝芍药知母汤加减内服,能进一步的控制 RA 的症状、体征,控制疾病活动,提高了疾病疗效和中医证候疗效。联合组 ACR50 和 ACR70 均高于西医组,显示出了一定的优势,但差异无统计学意义,可能是由本研究周期短,样本量小的原因造成。

免疫细胞及其分泌的细胞因子在 RA 的发病及病情进展起着重要作用。IL-17 是 Th17 细胞分泌的重要的促炎因子,其在 RA 患者关节液和血清均升高。IL-17 可促进的 TNF- α 分泌,诱导滑膜液中 IL-1, IL-6 等细胞因子的表达,协同促进 RA 的发病;IL-17 协同 TNF- α 促进成骨细胞和软骨细胞合成 PGE,刺激滑膜细胞分泌细胞因子以及增加关节软骨的损伤^[16-17]。IL-27 具有免疫促进和免疫抑制双重效应,在活动性 RA 血清中显著升高,与疾病的活动度 DAS28 密切相关,是反映 AD 疾病活动度的早期指标^[18]。IL-32 是一种促炎症细胞,能诱导 IL-1, IL-6, TNF- α 的产生,在关节的破坏中有很重要的作用^[17]。本组资料显示治疗前,患者血清 IL-17, IL-27, IL-32 和 TNF- α 均明显高于健康对照组,这与既往的研究是一致的。治疗后两组患者血清上述指标均下降,但联合组下降更为显著,提示了小活络丹合桂枝芍药知母汤的使用具有下降 IL-17 等促炎因子的作用,从而对关节起到保护作用,控制了病情的发展。但本研究笔者也观察到治疗后联合组 IL-17 等炎症因子仍然高于健康对照组,提示了 RA 患者免疫炎症反应仍然存在,仍然需要持续的治疗,以进一步的巩固疗效。

综上,在西医非甾体类抗炎加慢作用抗风湿药综合干预的基础上,加用小活络丹合桂枝芍药知母汤治疗寒湿痹阻型 RA 患者,能进一步的改善症状,控制疾病活动,提高临床疗效,并能下调血清 IL-17, IL-27, IL-32 和 TNF- α 等促炎因子,起到良好的治疗效果。

[参考文献]

- [1] 刘雪涛,李庆. 类风湿性关节炎治疗药物进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(6): 1171-1173.
- [2] 马占宾,张连生,王永东. 浅析类风湿性关节炎的药物治疗[J]. 医学综述, 2014, 20(12): 2221-2223.
- [3] 胡长玲,林兵,郑剑剑,等. 抗类风湿性关节炎的天然药物及其作用机制研究进展[J]. 中草药, 2011, 42(7): 1435-1440.
- [4] 蒋爱品,王庆军. 小活络丸药理及临床应用研究新进展[J]. 北京中医药, 2009, 28(2): 148-150.

- [5] 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, 4(14): 265-270.
- [6] 姚血明, 马武开, 唐芳, 等. 类风湿关节炎患者 DAS28 积分与疾病活动指标的相关性分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2013, 21(1): 79-81.
- [7] 王宝新, 李鑫, 谷捷, 等. 湖南地区类风湿性关节炎主要中医证型分布规律研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(1): 87-90.
- [8] 赵玲, 胡耀华, 柳润辉, 等. 中药治疗类风湿性关节炎及临床应用的研究进展[J]. 药学实践杂志, 2011, 29(6): 416-420.
- [9] 姜小帆, 曾进, 石亮. 类风湿性关节炎辨证分型及证候要素分布的文献研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(4): 196-200.
- [10] 张靖, 周彬, 王彦丽, 等. 抗类风湿性关节炎中药的研究进展[J]. 中草药, 2013, 44(15): 2189-2194.
- [11] 池里群, 周彬, 高文远, 等. 治疗类风湿性关节炎常用药物的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(15): 2851-2858.
- [12] 许家骝, 罗霄山, 张诚光. 桂枝芍药知母汤抗风湿的药效学研究[J]. 中药材, 2003, 26(9): 662-664.
- [13] 张琦, 吴轰, 江泳, 等. 桂枝芍药知母汤对转基因小鼠胶原诱导性关节炎 T 淋巴细胞增殖的影响[J]. 成都中医药大学学报, 2006, 29(3): 24-26.
- [14] 余闾, 卿茂盛, 肖伟, 等. 桂枝芍药知母汤对类风湿性关节炎滑膜细胞凋亡的基因调控的实验研究[J]. 当代医学, 2010, 16(2): 18-20.
- [15] 张源潮, 孙红胜, 潘正论, 等. 白芍总苷在风湿免疫病中的研究进展[J]. 世界临床药物, 2010, 31(8): 449-453.
- [16] 孙波, 宋玉国, 王华, 等. 类风湿性关节炎 IL-17 检测的临床应用价值研究[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(11): 1797-1799.
- [17] 赵晓菲, 安高, 郭亚春, 等. 细胞因子在类风湿性关节炎中的研究进展[J]. 承德医学院学报, 2016, 33(1): 53-57.
- [18] 赖晓霏, 张莉萍. 类风湿关节炎患者血清中 IL-27, 炎症指标和疾病活动度的相关性分析[J]. 免疫学杂志, 2014, 30(6): 536-538.

[责任编辑 何希荣]