

· 临床 ·

## 蠲痹汤加减对风寒湿痹型类风湿关节炎患者关节液中炎症因子,血清 MMP-3, OPG 及 RANKL 的影响

李建\*, 荣兵, 贾峻, 潘明柱

(天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193)

**[摘要]** 目的:探讨风寒湿痹型类风湿关节炎(RA)应用蠲痹汤加减治疗的临床效果,及对患者关节液中炎症因子、生活质量的影响。方法:选取天津中医药大学第一附属医院 2015 年 1 月—2017 年 1 月收治的 134 例 RA 患者,采用随机数字表法均分为两组。两组患者均给予相同的非药物治疗,对照组在此基础上予以美洛昔康 + 甲氨喋呤治疗,观察组予蠲痹汤加减治疗。比较两组患者中医证候疗效,治疗前后理化指标、关节液炎症因子水平、生活质量评分及血清基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3),骨保护素(osteoprotegerin, OPG)及核转录因子- $\kappa$ B 受体活化因子(receptor activator for nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)表达水平,并观察不良反应。结果:治疗 12 周后,观察组中医证候疗效有效率为 94.0%,对照组为 82.1%,观察组优于对照组( $P < 0.05$ )。与治疗前比较,两组患者治疗 12 周后红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)值及血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP),类风湿因子(rheumatoid factor, RF)水平均明显降低( $P < 0.05$ ),且观察组下降更明显( $P < 0.05$ )。两组患者治疗 12 周后关节液肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ ,白细胞介素(interleukin, IL)-17 水平均明显低于治疗前( $P < 0.05$ ),观察组降低更明显( $P < 0.05$ )。与治疗前相比,两组患者治疗 12 周后生理健康总评(physical component summary, PCS),心理健康总评(mental component summary, MCS)评分均明显上升( $P < 0.05$ ),观察组升高更明显( $P < 0.05$ ),与治疗前比较,两组患者治疗后 MMP-3 及 RANKL 水平降低,OPG 水平升高( $P < 0.05$ )。与对照组比较,观察组治疗后 RANKL 水平明显降低( $P < 0.05$ )。结论:风寒湿痹型 RA 应用蠲痹汤加减治疗更能有效缓解或消除患者的症状体征、减轻机体炎症反应,延缓病情进展,提高生活质量,疗效更优。

**[关键词]** 类风湿关节炎; 风寒湿痹型; 蠲痹汤; 炎症因子; 生活质量; 基质金属蛋白酶-3

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)22-0165-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2017220165

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170906.1358.046.html>

**[网络出版时间]** 2017-09-06 13:58

## Effect of Modified Juanbitang on Inflammatory Factors and Serum MMP-3, OPG and RANKL in Synovial Fluid of Patients with Wind-cold-wetness Type Rheumatoid Arthritis

LI Jian\*, RONG Bing, JIA Jun, PAN Ming-zhu

(First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the clinical effect of modified Juanbitang on patients with wind-cold-wetness type rheumatoid arthritis (RA) and its effect on inflammatory factors and quality of life. **Method:** The 134 cases with RA treated at our hospital from January 2015 to January 2017 were selected as research objectives, and randomly divided into two groups. The same nonpharmacological treatment was provided to both groups. The control group was additionally given meloxicam + methotrexate, and the observation group was treated with modified Juanbitang. Two groups' traditional Chinese medicine (TCM) syndrome, physical and chemical indicators before

**[收稿日期]** 20170328(010)

**[基金项目]** 天津市卫生局中医、中西医结合科研项目(07061)

**[通讯作者]** \* 李建,主治医师,从事脊柱关节疾病的预防和治疗研究, Tel:022-27432606, E-mail:lijanni\_cc@126.com

and after treatment, synovial fluid inflammatory factor level, quality of life, serum matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), bone protection element osteoprotegerin (OPG) and receptor activator for nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL) expression were recorded and compared. Adverse reactions were also observed. **Result:** After treatment for 12 weeks, the overall effective rate of TCM syndrome in observation group was 94.0%, which was significantly higher than 82.1% in control group. The observation group was superior to control group. The two groups' erythrocyte sedimentation rate erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF) after treatment for 12 weeks were significant lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and those in observation group were decreased more significantly ( $P < 0.05$ ). Two groups' joint fluid tumor necrosis factor (TNF)  $-\alpha$ , and interleukin interleukin-17 (IL-17) after treatment for 12 weeks were significant lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and those in observation group were decreased more significantly ( $P < 0.05$ ). Two groups' physical component summary (PCS) and mental component summary (MCS) after treatment for 12 weeks were significant higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and those in observation group were increased more significantly ( $P < 0.05$ ). Compared with before treatment, MMP-3 and RANKL levels of two groups reduced, while OPG increased after treatment ( $P < 0.05$ ). Compared with control group, RANKL level of treatment group was significantly decreased after treatment, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Modified Juanbitang can relieve or eliminate the symptoms and signs of patients with wind-cold-wetness type RA, reduce the systemic inflammatory response, delay the disease progression, and improve the life quality, with a good clinical effect.

[ **Key words** ] rheumatoid arthritis; wind-cold-wetness type; Juanbitang; inflammatory factor; life quality; matrix metalloproteinase-3 (MMP-3)

类风湿关节炎(RA)是一种以对称性滑膜炎、病因未明为主的慢性进展性、系统性、自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>。主要临床表现有晨僵、关节畸形与功能障碍及多关节受累等。因RA病情呈进展趋势且不可逆,若早期未能有效控制疾病进展,则其晚期患者关节会因骨质与软骨的破坏而出现畸形、强直及功能缺损等,更甚者造成残疾、丧失劳动力。故而对于RA早期有效、合理地干预对延缓病情进展与改善预后意义重大<sup>[2]</sup>。当前西医针对RA尚无特效疗法,目前主要以非甾体类抗炎药、免疫抑制剂等药物治疗,此类药物在缓解症状体征、遏制病情进展上具有一定效果但并不理想,且长期应用时副作用较大,因而限制了其临床应用<sup>[3]</sup>。一直以来,中医药在治疗关节炎方面积累了丰富的临床经验,中药及中药制剂治疗RA有着独特的优势,表现出整体调节、多层次、多靶点的特点,且具有减毒增效的作用<sup>[4-6]</sup>。蠲痹汤出自清·程钟龄《医学心悟》,有祛风除湿、蠲痹止痛之效,主治风寒湿痹证。中医学将RA称之为“尪痹”、“顽痹”等,风寒湿三气杂至合而为痹,老年患者脏腑虚衰,肾气不足,加之久痹不愈,正虚邪恋,肾虚督寒,络脉痹阻,筋痹不已,气血不畅<sup>[7-8]</sup>。西医学认为,RA发病机制十分复杂,目前多认为该病为自身免疫性疾病,受遗传、环境、感染及免疫等多

因素影响<sup>[9]</sup>。有报道显示炎症因子参与了RA的发生发展,并在RA病理生理过程中发挥着关键作用,可作为临床评估RA病情与判断预后的重要辅助指标<sup>[10]</sup>。本研究以天津中医药大学第一附属医院收治的RA患者为研究对象,探讨RA风寒湿痹型患者应用蠲痹汤加减治疗的临床效果及对患者关节液中炎症因子,基质金属蛋白酶-3(MMP-3)等指标的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取天津中医药大学第一附属医院2015年1月—2017年1月收治的134例RA患者,采用随机数字表法均分为两组患者。观察组67例,男21例,女46例;年龄(51.6 $\pm$ 5.8)岁;体重指数(BMI)(23.1 $\pm$ 1.4)kg $\cdot$ m<sup>-2</sup>;病程(3.2 $\pm$ 1.3)年;关节功能分级<sup>[11]</sup>,I级18例,II级40例,III级9例;X射线分期<sup>[6]</sup>,I期21例,II期35例,III期11例。对照组67例,男23例,女44例;年龄(50.3 $\pm$ 6.1)岁;BMI(22.9 $\pm$ 1.5)kg $\cdot$ m<sup>-2</sup>;病程(3.4 $\pm$ 1.2)年;关节功能分级,I级19例,II级38例,III级10例;X射线分期,I期18例,II期37例,III期12例。本研究经天津中医药大学第一附属医院医学伦理委员会批准(批号2015-01-12)。两组患者基线资料比较差异无统计学意义,临床具有可比性,两组患者

治疗期间,无病例脱落。

**1.2 西医诊断标准** 参照 2009 年由美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟(ACR/EULAR)联合发布中制定的 RA 西医诊断标准<sup>[11]</sup>,且 RA 患者 X 射线分期、关节功能分级标准亦均参照本指南标准执行。

**1.3 中医辨证标准** 参照《中医病证诊断疗效标准》<sup>[12]</sup>中类风湿性关节炎风寒湿阻证的中医辨证标准,主证,关节晨僵屈伸不利;关节疼痛且痛有定处;关节肿胀、局部畏恶风寒。次证,腰膝酸软;肢冷不温;阴雨天疼痛加重。舌脉象,舌苔薄白;脉沉紧或浮紧。主证必备并参考次证、舌脉象方可确诊。

**1.4 纳入标准** 符合以上 RA 西医诊断标准,并经实验室、影像学等常规检查确诊;符合上述风寒湿痹型尪痹的中医辨证标准;年龄 30 ~ 70 岁;BMI ≤ 30 kg·m<sup>-2</sup>;RA 病程 ≤ 5 年;关节功能分级为 I ~ III 级,X 射线分期为 I ~ III 期;患者依从性高,同意定期随访、积极配合本研究相关检查与治疗;自愿参加本研究、签署知情同意书,临床资料完整;入组前 1 个月内未有抗风湿药、非甾体类抗炎药等 RA 相关药物治疗史。

**1.5 排除标准** 合并系统性红斑狼疮、骨关节炎、脊柱关节炎、干燥综合征、痛性关节炎、硬皮病等疾患者;哺乳或妊娠期女性;患有严重感染性疾病或呼吸、内分泌、心脑血管、造血、消化、肝肾系统等原发性疾病者;过敏体质或对本研究使用药物过敏者;依从性较差、无法配合治疗者;伴有精神疾病、恶性肿瘤者。

**1.6 治疗方法** 两组患者均给予相同的非药物治疗,具体参照《类风湿关节炎的诊断与治疗骨科专家共识》<sup>[13]</sup>。对照组在此基础上,予以美洛昔康(先声药业有限公司,国药准字 H20030486) + 甲氨喋呤(上海信谊药厂,国药准字 H31020644)治疗;美洛昔康口服,15 mg·d<sup>-1</sup>,用温开水顿服;甲氨喋呤口服,10 mg/次,顿服,1 次/周。观察组在对照组基础上,加用蠲痹汤加减治疗,方药组成:独活、羌活、川芎各 15 g,乳香、秦艽、木香、桑枝、海风藤各 10 g,当归 20 g,桂枝 12 g,甘草 6 g;煎服方法,以上药物由天津中医药大学第一附属医院煎药室统一煎煮,用火文加姜枣煎煮,每剂药煎取 2 袋,100 mL/袋,真空、无菌包装,内服,于早晚分 2 次温服,1 袋/次;随证加减:风气甚者,加防风 10 g,秦艽加至 15 g;寒气甚者,加附子 10 g;湿气甚者,加薏苡仁 15 g,萆薢 10 g,防己 10 g;痛在下者,加牛膝 10 g;痛在上者,

加荆芥 6 g。本研究所用中药均由天津中医药大学第一附属医院药剂科主管药师马迪鉴定为正品,两组患者均以 12 周为疗程。

### 1.7 观察指标

**1.7.1 中医证候疗效判定标准** 临床痊愈,疗效指数(N) ≥ 95%;显效,70% ≤ N < 95%;有效,30% ≤ N < 70%;无效,N < 30%。N = 治疗前积分 - 治疗后积分/治疗前积分 × 100%,总有效率 = (临床痊愈 + 显效 + 有效)/总例数 × 100%,风寒湿痹型 RA 中医症状分级量化标准参照文献<sup>[14]</sup>。

**1.7.2 理化指标测定** 包括 C 反应蛋白(CRP),类风湿因子(RF)及红细胞沉降率(ESR);于治疗前、后对每位患者各检查 1 次;CRP 采用速率散射比浊法测定,RF 运用胶乳凝集试验检测,ESR 采取魏氏法测定。

**1.7.3 关节液炎症因子水平检测** 所有患者均于治疗前、后应用关节穿刺术常规各采集关节腔积液 3 mL,离心后取上清液,保存于 -80 °C 低温冰箱中待检;测定指标包括肿瘤坏死因子-α(TNF-α),白细胞介素(IL)-17;仪器采用 FLUOstar Omega 型全自动酶标仪(德国 BMG 公司),TNF-α,IL-17 均运用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定,试剂盒购自美国 R&D 公司,批号均为 20150487;严格按照各试剂盒配套说明书进行以上指标的检测。采用 ELISA 检测血清 MMP-3,骨保护素(OPG)及核转录因子-κB 受体活化因子(RANKL)表达水平。

**1.7.4 生活质量评估** 采用健康调查简表(SF-36)<sup>[15]</sup>对两组患者治疗前后生活质量进行评定;SF-36 量表包括 8 个维度(两大领域),生理健康总评(PCS)含有躯体疼痛、一般健康状况、生理功能及生理职能 4 个维度,心理健康总评(MCS)包含情感职能、精神健康、精力及社会功能 4 个维度,各维度均采取百分制,故 PCS, MCS 最高分均为 400 分,且 PCS 评分越高说明患者总体生理状态越佳, MCS 评分越高表示患者总体心理状态越好。各维度得分的换算公式 = (实际得分 - 该维度可能的最低得分)/(该维度可能最高得分 - 该维度可能最低得分) × 100%。

**1.8 不良反应** 观察两组患者治疗期间血尿常规、肝肾功能以及不良反应发生情况。

**1.9 统计学分析** 采用统计软件 SPSS 19.0 处理数据,计数资料以 % 表示,运用  $\chi^2$  检验,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采取 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者中医证候疗效比较** 治疗后,与对照组比较,观察组有效率 94.0%,对照组有效率 82.1%,观察组优于对照组( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者中医证候疗效比较

Table 1 Comparison of efficacy on traditional Chinese medicine syndromes between two groups

| 组别 | 痊愈/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/%             |
|----|------|------|------|------|--------------------|
| 观察 | 20   | 27   | 16   | 4    | 94.0 <sup>1)</sup> |
| 对照 | 11   | 25   | 19   | 12   | 82.1               |

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 两组患者治疗前后理化指标比较** 与治疗前比较,两组患者治疗后 ESR 及血清 CRP,RF 水平均明显降低( $P < 0.05$ );与对照组比较,观察组 ESR 及血清 CRP,RF 水平下降更明显( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后理化指标比较( $\bar{x} \pm s, n = 67$ )

Table 2 Comparison of two groups' physical and chemical indicators before and after treatment( $\bar{x} \pm s, n = 67$ )

| 组别 | 时间  | CRP/mg·L <sup>-1</sup>    | RF/U·mL <sup>-1</sup>        | ESR/mm·h <sup>-1</sup>     |
|----|-----|---------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 观察 | 治疗前 | 27.3 ± 5.6                | 247.8 ± 25.6                 | 69.8 ± 7.1                 |
|    | 治疗后 | 7.2 ± 1.4 <sup>1,2)</sup> | 125.2 ± 11.9 <sup>1,2)</sup> | 14.6 ± 1.5 <sup>1,2)</sup> |
| 对照 | 治疗前 | 26.9 ± 5.7                | 251.3 ± 24.5                 | 68.3 ± 7.2                 |
|    | 治疗后 | 12.5 ± 2.1 <sup>1)</sup>  | 164.8 ± 15.6 <sup>1)</sup>   | 25.5 ± 2.4 <sup>1)</sup>   |

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ (表 3~5 同)。

**2.3 两组患者治疗前后关节液炎症因子水平** 与治疗前比较,两组患者治疗后关节液 TNF- $\alpha$ , IL-17 水平均明显低于治疗前( $P < 0.05$ );与对照组比较,观察组降低更明显( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后关节液炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s, n = 67$ )

Table 3 Comparison of two groups' inflammatory factor level of joint fluid before and after treatment( $\bar{x} \pm s, n = 67$ )

| 组别 | 时间  | TNF- $\alpha$              | IL-17                     |
|----|-----|----------------------------|---------------------------|
| 观察 | 治疗前 | 158.4 ± 16.3               | 15.1 ± 2.3                |
|    | 治疗后 | 42.7 ± 7.1 <sup>1,2)</sup> | 6.6 ± 1.5 <sup>1,2)</sup> |
| 对照 | 治疗前 | 161.2 ± 16.4               | 15.4 ± 2.2                |
|    | 治疗后 | 73.8 ± 10.5 <sup>1)</sup>  | 9.8 ± 1.9 <sup>1)</sup>   |

**2.4 两组患者血清 MMP-3,OPG 及 RANKL 水平比较** 与治疗前比较,两组患者治疗后 MMP-3, RANKL 水平降低,OPG 水平升高( $P < 0.05$ );与对照组比较,观察组 RANKL 水平明显降低( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者血清 MMP-3,OPG 及 RANKL 水平比较( $\bar{x} \pm s, n = 67$ )

Table 4 Comparison of two groups' MMP-3,OPG and RANKL levels of joint fluid before and after treatment( $\bar{x} \pm s, n = 67$ )

| 组别 | 时间  | MMP-3/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ | OPG/ng·L <sup>-1</sup>        | RANKL/ng·L <sup>-1</sup>     |
|----|-----|--|-------------------------------|------------------------------|
| 观察 | 治疗前 | 47.2 ± 1.4                             | 420.5 ± 197.1                 | 365.8 ± 186.2                |
|    | 治疗后 | 17.8 ± 0.8 <sup>1)</sup>               | 1 210.4 ± 538.2 <sup>1)</sup> | 128.7 ± 59.1 <sup>1,2)</sup> |
| 对照 | 治疗前 | 47.6 ± 1.7                             | 421.8 ± 195.5                 | 369.2 ± 190.3                |
|    | 治疗后 | 24.2 ± 1.5 <sup>1)</sup>               | 1 290.3 ± 490.3 <sup>1)</sup> | 185.5 ± 91.4 <sup>1)</sup>   |

**2.5 两组患者治疗前后 SF-36 量表评分比较** 与治疗前比较,两组患者治疗后 PCS,MCS 评分均明显上升( $P < 0.05$ );与对照组比较,观察组升高更明显( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 SF-36 量表评分比较( $\bar{x} \pm s, n = 67$ )

Table 5 Comparison of two groups' SF-36 score before and after treatment( $\bar{x} \pm s, n = 67$ )

| 组别 | 时间  | PCS 评分                       | MCS 评分                       |
|----|-----|------------------------------|------------------------------|
| 观察 | 治疗前 | 175.8 ± 15.6                 | 208.5 ± 16.9                 |
|    | 治疗后 | 294.6 ± 18.3 <sup>1,2)</sup> | 313.6 ± 19.1 <sup>1,2)</sup> |
| 对照 | 治疗前 | 179.7 ± 15.3                 | 212.3 ± 16.4                 |
|    | 治疗后 | 252.9 ± 17.6 <sup>1)</sup>   | 279.5 ± 20.2 <sup>1)</sup>   |

**2.6 不良反应** 对照组出现 1 例氨基转移酶升高,1 例皮疹,观察组出现 2 例胃部不适,1 例头晕,经对症处理后,症状均有所缓解,两组患者不良反应比较,差异无统计学意义。

## 3 讨论

RA 病因复杂,其发病机制亦尚未完全阐明,西医学认为 RA 发生发展可能与性激素、感染、遗传等多重因素有关。RA 主要病理特征为滑膜衬里层增生、多种炎性细胞浸润、新生微血管大量形成,进而产生血管翳,侵犯肌腱、软骨下骨、关节软骨、韧带等结缔组织,造成骨、关节软骨、关节囊破坏,最终引起关节畸形、功能丧失<sup>[16]</sup>。美洛昔康属非甾体抗炎药,具有镇痛、抗炎等药理作用。其治疗 RA 的作用机制可能为通过选择性抑制环氧化酶-2(COX-2)活性,阻断前列腺素(PG)合成,进而改善毛细血管通透性与局部炎症反应,减轻 RA 患者关节热、肿、痛、红等症状;同时美洛昔康对 COX-2 的抑制作用是高度选择性的,故其对胃肠道的副作用较轻<sup>[17]</sup>。甲氨喋呤属免疫抑制剂,为基础抗风湿药,其抗炎、镇痛的药理作用并不明显。但甲氨喋呤用于治疗 RA 的优势在于通过抑制四氢叶酸生成,阻断嘧啶核苷酸与嘌呤核苷酸的生物合成,以抑制细胞增殖,从而

起到控制或延缓病情进展的作用。鉴于此,在治疗 RA 上,非甾体抗炎药与免疫抑制剂两者具有一定协同作用,免疫抑制剂联合非甾体抗炎药是临床治疗 RA 的首选方案<sup>[8]</sup>。

传统中医并无 RA 的病名,可归属于“尪痹”、“痹病”、“痹证”等范畴。中医学认为风、寒、湿之邪气杂合而乘虚侵袭机体,致使经脉痹阻、气血运行失畅,不通则痛,继而发病。故风寒湿痹是引发 RA 的重要病因病机,其治则应以祛风除湿、散寒通络为主<sup>[18]</sup>。因此本研究辨证论治选取中医治疗风寒湿痹证的名方蠲痹汤。方中羌活有止痛、祛风、除湿、散寒之效,善祛上部风湿;独活亦有散寒止痛、祛风胜湿之功,善祛下部风湿;此二者合用可上下同治,共为君药。乳香有活血止痛之功,川芎具有祛风止痛、活血行气之效,桂枝、当归均可作用于补血和血,秦艽有清湿热、祛风湿、止痹痛之功效,此五者合用有活血、通经络、利关节之效,可增强君药祛风除湿之功,共为臣药。木香则利于调中导滞、行气止痛,桑枝、海风藤均亦有利关节、祛风湿之功,共为佐药。甘草为使药,以调和诸药。全方共奏祛风胜湿、散寒、通络止痛之功效,切合风寒湿痹型 RA 的病机要点。

本研究显示,与采取西医常规治疗的对照组相比,加用蠲痹汤加减治疗的观察组治疗 12 周后总有效率明显升高;提示风寒湿痹型 RA 加用蠲痹汤治疗更有利于减轻或消除患者的中医症状体征、控制 RA 病情活动,提升治疗效果。动物实验表明关节炎大鼠模型采用蠲痹汤中桑枝、海风藤、秦艽、独活等单味药治疗时均能不同程度改善大鼠滑膜炎、关节肿胀等症状,保护关节<sup>[19-20]</sup>。这可能是 RA 患者加用蠲痹汤治疗后整体疗效明显提高的重要因素。西医学已将 CRP、RF 及 ESR 作为评估 RA 病情的重要辅助检查<sup>[11]</sup>。本研究中,观察组治疗 12 周后 ESR 及血清 CRP、RF 水平均明显低于对照组同期;说明加用蠲痹汤加减治疗更能有效降低 RA 患者相关指标含量、改善 RA 病情;这与本研究中医证候疗效的结果是一致的。同时因 RA 患者多遭受着不同程度的关节功能损伤,而极大地影响着其生活质量,因此患者的生理与心理状况不容忽视。本研究结果显示,与对照组同期比较,观察组治疗 12 周后 SF-36 量表中 PCS、MCS 评分均明显升高;表明 RA 患者加用蠲痹汤加减治疗更能有效改善其总体生理与心理状态,提高生活质量。

TNF- $\alpha$  属促炎细胞因子,具有多效生物活性,主

要由巨噬细胞(MAC),单核细胞(MC)等细胞合成与分泌。Groof 等<sup>[21]</sup>研究显示 TNF- $\alpha$  能通过刺激滑膜成纤维细胞(FBs),MAC,促使基质金属蛋白酶,PG,趋化因子,粒细胞(GRA),IL-6 等效应分子大量合成与分泌,参与 RA 的发病机制。IL-17 属前炎症细胞因子,主要由活化的 Th17 细胞合成与分泌,可刺激 FBs,内皮细胞(EC),上皮细胞产生 PGE<sub>2</sub>,IL-8,IL-6 等炎性介质,介导炎症反应。李茜等<sup>[22]</sup>研究指出机体可能通过上调 IL-17 mRNA 表达水平,增加 IL-17 水平,参与 RA 发生。本研究显示,观察组治疗 12 周后关节液 TNF- $\alpha$ ,IL-17 水平均明显低于对照组同期;提示 RA 患者加用蠲痹汤加减治疗更能有效下调机体以上炎症因子表达水平。现代药理研究表明羌活、独活、桂枝等蠲痹汤中单味药材均能通过抑制关节炎大鼠模型机体 IL-6, TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub> 等炎症因子表达,发挥治疗作用<sup>[23-24]</sup>。MMP-3 可作为及早诊断 RA 的生物标志物<sup>[25]</sup>,RANKL 在骨代谢中起着重要的作用,血液循环中 RANKL 水平越高,OPG 水平越低,对于关节的损伤就越严重,本研究中蠲痹汤加减可降低 RA 患者临床症状,改善肝脾失调状态,其作用机制可能与其参与抑制关节炎炎症因子的释放及亲润,调控 MMP-3 及 RANK/RANKL/OPG 系统诱导的软骨及骨质破坏有关,但具体作用机制尚需进一步研究。

这可能也是蠲痹汤加减增强抗 RA 效应的关键因素与作用机制之一。综上所述,风寒湿痹型 RA 应用蠲痹汤治疗更能有效缓解或消除患者的症状体征、提高生活质量,疗效更优。

#### [参考文献]

- [1] Smolen JS, Aletaha D, McInnes I B. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet,2016,388(10055):2023-2038.
- [2] Widdifield J, Moura C S, WANG Y, et al. The longterm effect of early intensive treatment of seniors with rheumatoid arthritis: a comparison of 2 population-based cohort studies on time to joint replacement surgery[J]. J Rheumatol,2016,43(5):861-868.
- [3] Bournia V K, Kitas G, Protogerou A D, et al. Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cardiovascular risk: is it the same in osteoarthritis and rheumatoid arthritis? [J]. Mod Rheumatol,2017,27(4):559-569.
- [4] 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.
- [5] 孙琳,潘秀霞,刘冬松,等. 复方玄驹胶囊口服联合关节腔注射肿瘤坏死因子拮抗剂治疗类风湿关节炎

- [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 20(3):196-200.
- [6] 吕鹭萍, 陈进春. 中医药治疗类风湿关节炎研究述评[J]. 中医学报, 2012, 27(6):757-758.
- [7] 李飞, 付滨. 浅析当代中医对类风湿关节炎的认识[J]. 河南中医, 2014, 34(3):442-443.
- [8] 黄彦德, 田瑞曼, 谢忠礼, 等. 附子汤加味治疗风湿性关节炎临床观察[J]. 中医学报, 2010, 25(4):752-753.
- [9] 叶霖, 王友莲. 类风湿性关节炎的中西医发病机制综述[J]. 江西医药, 2017, 52(1):88-91.
- [10] Laurent L, Anquetil F, Clavel C, et al. IgM rheumatoid factor amplifies the inflammatory response of macrophages induced by the rheumatoid arthritis-specific immune complexes containing anticitrullinated protein antibodies [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(7):1425-1431.
- [11] Aletaha D, Neogi T, Silman A J, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(9):2569-2581.
- [12] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2012:47.
- [13] 中华骨科杂志中华医学会骨科学分会. 类风湿关节炎的诊断与治疗骨科专家共识[J]. 中华骨科杂志, 2012, 32(12):1184-1186.
- [14] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:115-118.
- [15] ZHANG Y, BO Q U, LUN S, et al. The 36-item short form health survey: reliability and validity in Chinese medical students [J]. *Int J Med Sci*, 2012, 9(7):521-526.
- [16] Yamada K, Oshiro Y, Okamura S, et al. Clinicopathological characteristics and rituximab addition to cytotoxic therapies in patients with rheumatoid arthritis and methotrexate-associated large B lymphoproliferative disorders [J]. *Histopathology*, 2015, 67(1):70-80.
- [17] 李培培, 邵宇, 黄传兵, 等. 美洛昔康片联合甲氨蝶呤片治疗类风湿关节炎的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(22):2023-2026.
- [18] 朱洁宜, 吴鑫宇, 周海纯, 等. 中医药治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 中医药信息, 2015, 32(1):115-117.
- [19] 王佳, 王钢, 王丽琴, 等. 秦艽醇提物治疗类风湿性关节炎的实验研究[J]. 西部中医药, 2015, 28(7):11-14.
- [20] 张小丽, 陈瑞明, 张涛, 等. 祛风湿中药对大鼠佐剂性关节炎的影响——祛风湿止痛药与舒筋活络药[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(b11):145.
- [21] Groof A D, Ducreux J, Humby F, et al. Higher expression of TNF- $\alpha$ -induced genes in the synovium of patients with early rheumatoid arthritis correlates with disease activity, and predicts absence of response to first line therapy [J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1):1-12.
- [22] 李茜, 张国栋, 刘毅, 等. IL-17 和 IRF4 在类风湿关节炎中的表达及临床意义[J]. 西部医学, 2016, 28(11):1506-1509.
- [23] 刘晨, 王英豪, 陈智煌, 等. 药对羌活与独活及其单味药治疗佐剂关节炎初步研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(12):20-22.
- [24] 彭代平, 汤小虎, 周瑞彬, 等. 桂枝不同剂型及其配伍对 CIA 大鼠细胞因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 32(1):83-85.
- [25] Lafeber F P, Van der Laan W H. Progression of joint damage despite control of inflammation in rheumatoid arthritis: a role for cartilage damage driven synovial fibroblast activity [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(6):793-795.

[责任编辑 张丰丰]