

## 类风湿关节炎寒湿痹阻证患者的临床特征与相关因素分析

陈艳宇<sup>1,2</sup>, 李彦奇<sup>1,2</sup>, 刘龙晓<sup>1,2</sup>, 张刘波<sup>1,2</sup>, 兰天仪<sup>1,2</sup>, 张楠<sup>2</sup>, 肖诚<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, 北京 100029)

**[摘要]** 目的:探索类风湿关节炎(RA)寒湿痹阻证的临床特征以及相关影响因素。方法:收集2022年8月至2024年6月就诊于中日友好医院中医风湿病科门诊或病房的RA患者资料,收集相关人口学信息、临床资料、实验室指标、中医症状信息,进行证候判别,分析寒湿痹阻证的特征及相关因素。结果:本研究共纳入258例RA患者,其中寒湿痹阻证88例(34.1%)、湿热痹阻证53例(20.5%)、风湿痹阻证31例(12.0%)、肝肾不足证29例(11.2%)、气血两虚证19例(7.4%)、痰瘀痹阻证14例(5.4%)、瘀血阻络证15例(5.8%)、气阴两虚证9例(3.5%),将上述病例分为寒湿痹阻证组与其他证型组。与RA其他证型组比较,RA寒湿痹阻证组患者在关节发热、28关节压痛数(TJC28)、28关节疾病活动度(DAS28)-C反应蛋白(CRP)方面低于RA其他证型组,在中枢敏化、关节作冷、畏风恶寒、肢冷不温、腕腹胀闷方面高于其他证型组( $P<0.05$ );通过二元Logistic回归分析显示,中枢敏化[比值比(OR) 5.749, 95%置信区间(95%CI) 2.116~15.616,  $P<0.001$ ]、DAS28-CRP(OR 0.600, 95%CI 0.418~0.862,  $P=0.006$ )是RA寒湿痹阻证的独立影响因素。结论:寒湿痹阻证是RA的常见证型,与中枢敏化、关节作冷、腕腹胀闷等因素相关,可能是与中枢敏化相关的一种临床表型。

**[关键词]** 类风湿关节炎; 寒湿痹阻证; 临床特征; 中枢敏化

**[中图分类号]** R259;R593;R593.22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2025)03-0140-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20250498

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20241028.0945.001>

**[网络出版日期]** 2024-10-28 13:11:06

## Clinical Characteristics and Influencing Factors of Rheumatoid Arthritis in Patients with Cold Dampness Obstruction Syndrome

CHEN Yanyu<sup>1,2</sup>, LI Yanqi<sup>1,2</sup>, LIU Longxiao<sup>1,2</sup>, ZHANG Liubo<sup>1,2</sup>, LAN Tianyi<sup>1,2</sup>,  
ZHANG Nan<sup>2</sup>, XIAO Cheng<sup>2</sup>, XU Yuan<sup>2\*</sup>, TAO Qingwen<sup>2\*</sup>  
(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;  
2. China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the clinical characteristics and influencing factors of rheumatoid arthritis (RA) in the patients with cold dampness obstruction syndrome. **Methods:** The RA patients treated in the Department of Traditional Chinese Medicine and Rheumatology of the China-Japan Friendship Hospital from August 2022 to June 2024 were selected. The demographic information, clinical data, laboratory test results, and traditional Chinese medicine (TCM) symptom information were collected for syndrome differentiation, on the basis of which the characteristics and influencing factors of cold dampness obstruction syndrome were analyzed. **Results:** A total of 258 RA patients were selected in this study, including 88 (34.1%) patients with cold dampness obstruction syndrome, 53 (20.5%) patients with dampness and heat obstruction syndrome, 31 (12.0%) patients with wind dampness obstruction syndrome, 29 (11.2%) patients with liver-kidney deficiency syndrome, 19 (7.4%) patients with Qi-blood deficiency syndrome, 14 (5.4%) patients with phlegm-stasis obstruction syndrome, 15 (5.8%) patients with stasis obstructing collateral syndrome and 9 (3.5%) patients with Qi-Yin deficiency syndrome. The patients were assigned into two groups of cold dampness obstruction syndrome and other syndromes. The group of cold dampness obstruction

**[收稿日期]** 2024-07-03

**[基金项目]** 中央高水平医院临床科研业务费项目(2022-NHLHCRF-LX-02-0105);北京市自然科学基金面上项目(7232319)

**[第一作者]** 陈艳宇,在读硕士,从事中医风湿病研究,E-mail:chenyy20230931813@163.com

**[通信作者]** \*徐愿,博士,主任医师,硕士生导师,从事中医药治疗风湿病研究,Tel:010-84205067,E-mail:xuyuan2004020@163.com;

\*陶庆文,博士,主任医师,博士生导师,从事中医药治疗风湿病研究,E-mail:taoqg1@sina.com

syndrome had lower joint fever, 28-tender joint count (TJC28), and 28-joint disease activity score (DAS28)-C-reactive protein (CRP) and higher central sensitization, cold feeling of joints, fear of wind and cold, cold limbs, and abdominal distention than the group of other syndromes ( $P<0.05$ ). The binary logistic regression analysis showed that central sensitization (OR 5.749, 95%CI 2.116-15.616,  $P<0.001$ ) and DAS28-CRP (OR 0.600, 95% CI 0.418-0.862,  $P=0.006$ ) were the independent factors influencing cold dampness obstruction syndrome in RA. **Conclusion:** Cold dampness obstruction syndrome is a common syndrome in RA patients. It is associated with central sensitization, cold feeling of joints, abdominal distention and may be a clinical syndrome associated with central sensitization.

**[Keywords]** rheumatoid arthritis; cold dampness obstruction syndrome; clinical characteristics; central sensitization

类风湿关节炎(RA)是一种常见的慢性系统性自身免疫性炎症性疾病,可导致软骨、骨破坏甚至残疾,患病率为0.5%~1%<sup>[1]</sup>。RA在临床上常表现为关节冷痛、触之不温、疼痛遇冷加重、得热减轻等症状,是一种常见的临床表型,中医将之归纳为寒湿痹阻证,一般采用温经散寒、祛湿通络治疗,以乌头汤为基本方加减治疗能取得较好的疗效<sup>[2]</sup>。关于RA寒湿痹阻证的认识尚不十分完善,深入研究其内在机制有助于RA的精准治疗,提高临床疗效。本研究团队认为RA的中医辨治可以分为寒湿痹阻和湿热痹阻两大类进行辨治,寒热辨证在尪痹证候分类中起纲领性的作用<sup>[3]</sup>。课题组在前期研究中已经发现,RA湿热痹阻证有很多特征性临床表现,如当腕关节超声能量多普勒信号(PD)或滑膜炎评分超过1.5分时提示湿热痹阻证<sup>[4]</sup>,CD4<sup>+</sup>T/白细胞介素(IL)-6<30或CD4<sup>+</sup>T/ $\alpha$ 干扰素(IFN- $\alpha$ )<205是RA热证的特征性表现<sup>[5]</sup>,血清维生素D浓度降低是RA热证的客观表现<sup>[6]</sup>,但是对寒湿痹阻证的特征还缺少创新发现。本研究通过分析RA患者45项临床参数,进一步明确寒湿痹阻证RA患者的特征,探索RA寒湿痹阻证的发生机制。

## 1 资料与方法

**1.1 基线资料** 本研究采用横断面调查研究的方法,纳入2022年8月至2024年6月就诊于中日友好医院中医风湿病科门诊或病房的258例RA患者。本研究经中日友好医院伦理委员会审批同意(2022-KY-124),所有患者均签署知情同意书。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 参考1987年美国风湿病学会(ACR)修订的类风湿关节炎分类标准或2010年ACR/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)类风湿关节炎分类标准<sup>[7]</sup>。1987年ACR的RA诊断标准为①晨僵:持续至少1h;②至少3个关节区的关节炎:14个关节区中至少累及3个(双侧近端指间关节、掌指关节、腕、肘、膝、踝及跖趾关节);③手关节炎:关节肿胀累及近端指间关节、掌指关节、腕关节中至少

1个;④对称性关节炎:两侧关节同时受累;⑤类风湿结节;⑥类风湿因子阳性;⑦放射学改变:手腕关节X射线片显示骨质侵蚀或骨质疏松。①~④项必须持续超过6周,符合7项中至少4项,排除其他关节炎,即可诊断类风湿关节炎。

**1.2.2 中医辨证标准** 依据《类风湿关节炎病证结合诊疗指南》<sup>[2]</sup>,将RA分为风湿痹阻证、寒湿痹阻证、湿热痹阻证、痰瘀痹阻证、瘀血阻络证、肝肾不足证、气阴两虚证、气血两虚证辨证论治。其中寒湿痹阻证的主证为①关节冷痛,触之不温,皮色不红;②疼痛遇寒加重,得热痛减。次证为①关节拘急,屈伸不利;②肢冷,或畏寒喜暖;③口淡不渴。舌脉为舌体胖大,舌质淡,苔白或腻,脉弦或紧。

**1.3 纳入标准** ①年龄18~80岁,男女不限;②符合1987年ACR或2010年ACR/EULAR诊断标准;③符合中医辨证标准;④自愿参加并签署书面知情同意。

**1.4 排除标准** ①合并系统性红斑狼疮、系统性硬化、多发性肌炎等其他风湿病的患者;②合并抑郁症、精神分裂症等精神疾病病史患者;③认知功能障碍的患者;④妊娠期或哺乳期妇女。

**1.5 分组方法** 将纳入的258名RA患者根据上述(1.2.2项)中医辨证标准进行辨证分型,将患者分为寒湿痹阻证组和其他证型组(包括风湿痹阻证、湿热痹阻证、痰瘀痹阻证、瘀血阻络证、肝肾不足证、气阴两虚证、气血两虚证)。

**1.6 观察指标** (1)一般指标:记录RA患者的性别、年龄、病程、晨僵时间、压痛关节数(TJC)、肿胀关节数(SJC);

(2)实验室指标:白细胞(WBC)、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT);魏氏法检测红细胞沉降率(ESR);免疫比浊法检测C反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF);酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测免疫球蛋白(Ig)及补体(IgG、IgA、IgM、C3、C4)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体水平、细胞因子[IL-1、IL-6、IL-17、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )]水平,试剂盒购自

美国BD公司(批号84280),严格按照说明书操作;CoulterFC500型流式细胞仪(美国Beckman公司)检测T淋巴细胞数量、T辅助/诱导细胞数量、T抑制/杀伤细胞数量。

(3)疼痛评估:采用疼痛视觉模拟量表(VAS)<sup>[8]</sup>:将10 cm的刻度尺分成10等分,让患者标出最疼痛对应的位置:0分为无痛;1~3分为轻度疼痛;4~6分为中度疼痛;7~10分为重度疼痛。

(4)疲劳评估:采用疲劳严重程度视觉模拟量表(VAS-F)<sup>[9]</sup>,将10 cm的刻度尺分成10等分,让患者标出疲劳程度对应的位置,得分越高,则疲劳感越严重。

(5)疾病活动度(CDAI)评估:CDAI=SJC28+TJC28+医生整体评估(MDGA)+患者整体评估(PTGA);简化疾病活动指数(SDAI)评估:SDAI=SJC28+TJC28+MDGA+PTGA+CRP;28关节疾病活动积分(DAS28)-CRP= $[0.56 \times \sqrt{\text{TJC28}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC28}} + 0.7 \times \ln(\text{CRP}+1) + 0.014 \times \text{PTGA}] \times 1.08 + 0.96$ ; DAS28-ESR= $0.56 \times \sqrt{\text{TJC28}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC28}} + 0.7 \times \ln(\text{ESR}) + 0.014 \times \text{患者健康状况评分}$ <sup>[10-11]</sup>。

(6)中枢敏化评分:采用中枢敏化测评量表<sup>[12]</sup>,问卷包含25个项目,评估内容包括躯体症状、情绪及与疼痛敏感度相关的问题,总分0~100分,得分越高代表中枢敏化越严重。中枢敏化评分 $\geq 40$ 分认为中枢敏化的可能性大。

(7)健康状况评估:采用健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)<sup>[13]</sup>,0分为很轻松没有任何困难、0~1分为比较容易、1~1.5分为有一些困难、1.5~2分为有很大困难但能克服、2~3分为完全不能完成,所有项目的总得分即得到患者的功能障碍评分。

(8)中医症状分级量表:依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》标准<sup>[14]</sup>,记录中医症状。关节疼痛、关节肿胀、关节压痛、屈伸不利、关节发热、关节作冷、晨僵、汗出、畏恶风寒、肢冷不温、腰膝酸软、腕腹胀闷、食少纳呆。根据中医症状的严重程度,将其分为4个级别(0、1、2、3分)进行分级和量化。

(9)中医证候评估:依据《类风湿关节炎病证结合诊疗指南》<sup>[2]</sup>,将RA分为风湿痹阻证、寒湿痹阻证、湿热痹阻证、痰瘀痹阻证、瘀血阻络证、肝肾不足证、气阴两虚证、气血两虚证。

(10)放射学评价:依据《类风湿关节炎诊断及治疗指南》<sup>[15]</sup>对患者的双手含腕关节X射线片进行

放射性评价,依据关节破坏的严重程度将X射线的改变分为4期。I期无骨质破坏表现,可见骨质疏松;II期骨质疏松,可有轻度软骨破坏,可有关节活动受限但无关节畸形,关节临近肌肉萎缩,有关节外软组织病变;III期有骨质疏松伴软骨或骨质破坏,关节畸形,如半脱位,尺侧偏斜或过伸,无纤维性或骨性强直;IV期出现纤维性或骨性强直。

1.7 样本量的估算 影响结果的变量主要包括:

①人口信息学和临床特征。性别、年龄、病程、晨僵时间、患者关节压痛数、关节肿胀数、DAS28-ESR、DAS28-CRP、CDAI、SDAI、疼痛VAS评分、疲劳VAS评分、中枢敏化评分、HAQ-DI评分、放射学评分。②实验室指标。ESR、CRP、RF、抗环瓜氨酸肽抗体(ACPA)、IL-1、IL-6、IL-17、TNF- $\alpha$ 、WBC、HGB、PLT、T淋巴细胞、T辅助/诱导、T抑制/杀伤、IgG、IgM、IgA。③中医症状。关节疼痛、关节肿胀、关节压痛、屈伸不利、关节发热、关节作冷、晨僵、汗出、畏风恶寒、肢冷不温、腰膝酸软、腕腹胀闷、食少纳呆。样本量计算原则:最低样本量需满足变量个数的5~10倍,本研究的变量个数为45个,本研究纳入258例,满足要求。

1.8 统计学分析 本研究用Epidata 3.1软件建立数据库,独立双份录入,采用SPSS 27.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,若符合方差齐性检验使用独立样本 $t$ 检验,若不符合方差齐性检验使用Wilcoxon秩和检验;不符合正态分布的计量资料采用中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 进行描述,采用Mann-Whitney  $U$ 检验;计数资料用百分比描述,使用卡方检验。使用二元Logistic回归分析RA寒湿痹阻证的独立影响因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 RA寒湿痹阻证患者与RA其他证型患者基线资料比较 本研究共纳入258例RA患者,RA患者的中医证型以寒湿痹阻证(88例,34.1%)为主,其余分别为湿热痹阻证(53例,20.5%)、风湿痹阻证(31例,12.0%)、肝肾不足证(29例,11.2%)、气血两虚证(19例,7.4%)、痰瘀痹阻证(14例,5.4%)、瘀血阻络证(15例,5.8%)和气阴两虚证(9例,3.5%)。将研究对象分为RA寒湿痹阻证组和RA其他证型组,其中RA寒湿痹阻证组女性有76例(86.4%),男性有12例(13.6%),年龄 $(55.75 \pm 10.75)$ 岁;RA其他证型组女性有145例(85.3%),男性有25例(14.7%),年龄 $(55.51 \pm 11.58)$ 岁,两组患者基线资料比较差异

无统计学意义,资料具有可比性。见表1。

表1 RA寒湿痹阻证患者与RA其他证型患者的基线资料比较  
[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

Table 1 Comparison of baseline conditions of RA patients with cold-dampness obstruction syndrome and RA patients with other syndrome types [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	女性/例(%)	年龄/岁	病程/月
寒湿痹阻证组	76(86.4)	59(50,65)	60(26,168)
其他证型组	145(85.3)	58(48,64)	60(24,120)
<i>P</i>	0.816	0.869	0.622

表2 RA寒湿痹阻证患者与RA其他证型患者的临床特征比较

Table 2 Comparison of clinical characteristics of RA patients with cold-dampness obstruction syndrome and RA patients with other syndrome types

组别	晨僵时间 <sup>a</sup> /min	TJC28 <sup>a</sup> /个	SJC28 <sup>a</sup> /个	DAS28-ESR <sup>b</sup> /分	DAS28-CRP <sup>a</sup> /分	CDAI <sup>a</sup> /分
寒湿痹阻证组	15(1.5,45)	2(0,4)	4(2,7)	3.9±1.2	3.49(2.74,5.01)	15(9,19)
其他证型组	20(0,60)	2(1,5)	4(2,9)	4.3±1.4	4.15(2.99,5.97)	15(11,24)
<i>P</i>	0.612	0.049	0.186	0.066	0.017	0.185

  

组别	SDAI <sup>a</sup> /分	疼痛VAS评分 <sup>a</sup> /分	疲劳VAS评分 <sup>a</sup> /分	中枢敏化/例(%)	HAQ-DI评分 <sup>a</sup> /分	放射学评分 <sup>a</sup> /分
寒湿痹阻证组	16(10,22)	4(3,5)	5(3,6)	17(28.3)	5(1,13.5)	2(1,3)
其他证型组	16(12,27)	4(2,5)	5(2,7)	16(15.1)	8(2,17)	2(1,3)
<i>P</i>	0.231	0.73	0.955	0.04	0.116	0.823

注:<sup>a</sup>数据类型为 $M(P_{25}, P_{75})$ ;<sup>b</sup>数据类型为 $\bar{x}±s$

表3 RA寒湿痹阻证患者与RA其他证型患者的实验室指标比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

Table 3 Comparison of laboratory indexes of RA patients with cold-dampness obstruction syndrome and RA patients with other syndrome types [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	ESR/mm·h <sup>-1</sup>	CRP/mg·dL <sup>-1</sup>	RF/IU·mL <sup>-1</sup>	CCP/U·mL <sup>-1</sup>	IL-1/ng·L <sup>-1</sup>	IL-6/ng·L <sup>-1</sup>
寒湿痹阻证组	21(11,43)	0.63(0.31,1.93)	113(36.2,336)	553(128,1961)	2.44(2.44,5.17)	18.04(3.84,38.63)
其他证型组	23(13.25,44.75)	0.88(0.34,2.15)	93(20.45,323)	530(31,1641)	2.44(2.44,6.77)	14.81(4.18,51.05)
<i>P</i>	0.292	0.370	0.149	0.293	0.283	0.964

  

组别	IL-17/ng·L <sup>-1</sup>	TNF-α/ng·L <sup>-1</sup>	WBC/×10 <sup>9</sup> 个/L	HGB/g·L <sup>-1</sup>	PLT/×10 <sup>9</sup> 个/L	T淋巴细胞个/μL
寒湿痹阻证组	2.44(2.44,4.26)	2.44(2.44,2.60)	5.67(4.54,6.80)	120(110,132)	244.5(196.25,293)	1088(850,1429)
其他证型组	2.44(2.44,2.83)	2.44(2.44,3.38)	5.49(4.63,7.14)	118.5(106,128)	257(211.5,300)	1194(935.75,1573.5)
<i>P</i>	0.285	0.198	0.921	0.180	0.202	0.205

  

组别	T辅助/诱导	T抑制/杀伤	IgG/mg·dL <sup>-1</sup>	IgA/mg·dL <sup>-1</sup>	IgM/mg·dL <sup>-1</sup>
寒湿痹阻证组	660(536,903.5)	326(218.5,402)	1295(1117.5,1550.0)	289.5(188.5,373.25)	111.5(92.13,151.5)
其他证型组	710.5(563.5,969.75)	365(265.25,537.75)	1340(1132.5,1577.5)	260.5(195,332.5)	111.5(78.18,161.75)
<i>P</i>	0.526	0.333	0.527	0.453	0.188

2.4 RA寒湿痹阻证患者与RA其他证型患者中医症状比较 与RA其他证型组患者比较,RA寒湿痹阻证组患者关节发热显著降低( $P<0.01$ ),关节作冷、畏风恶寒、肢冷不温、腕腹胀闷明显升高( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。见表4。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 为深入探讨RA寒

2.2 RA寒湿痹阻证患者与RA其他证型患者临床特征比较 与RA其他证型组患者比较,RA寒湿痹阻证组患者TJC28、DAS28-CRP水平明显降低,中枢敏化明显升高,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

2.3 RA寒湿痹阻证患者与RA其他证型患者实验室指标比较 研究结果显示,与RA其他证型组患者比较,RA寒湿痹阻证患者在ESR、CRP等实验指标方面差异均无统计学意义。两组患者实验室指标见表3。

湿痹阻证的影响因素,将TJC28、DAS28-CRP、中枢敏化评分、腕腹胀闷为自变量,将RA寒湿痹阻证作为因变量,进行二元 Logistic 回归分析,研究结果显示,DAS28-CRP[比值比(OR) 0.600,95%置信区间(95%CI) 0.418~0.862,  $P=0.006$ ]、中枢敏化评分(OR 5.749,95%CI 2.116~15.616,  $P<0.001$ )是影响

表4 RA寒湿痹阻证患者与RA其他证型患者的中医症状比较

Table 4 Comparison of traditional Chinese medicine symptoms of RA patients with cold-dampness obstruction syndrome and RA patients with other syndrome types 例(%)

组别	关节疼痛	关节肿胀	关节压痛	屈伸不利	关节发热	关节作冷	晨僵
寒湿痹阻证组	84(95.5)	67(76.1)	80(90.9)	73(83.0)	32(36.4)	77(87.5)	68(77.3)
其他证型组	158(92.9)	130(76.5)	150(88.2)	137(80.6)	96(56.5)	106(62.4)	126(74.1)
<i>P</i>	0.427	0.952	0.513	0.643	0.002	<0.001	0.578
组别	汗出	畏风恶寒	肢冷不温	腰膝酸软	腕腹胀闷	神疲乏力	食少纳呆
寒湿痹阻证组	53(60.2)	78(88.6)	79(89.8)	58(65.9)	43(48.9)	69(78.4)	39(44.3)
其他证型组	109(64.1)	127(74.7)	89(52.4)	113(66.5)	61(35.9)	127(74.7)	64(37.6)
<i>P</i>	0.540	0.009	<0.001	0.928	0.044	0.509	0.300

RA寒湿痹阻证的独立影响因素,差异具有统计学意义。见表5。

表5 RA寒湿痹阻证的多因素Logistic回归分析

Table 5 Multivariate logistic regression analysis of RA cold-dampness obstruction syndrome

项目	回归系数	标准误	Wald	自由度	<i>P</i>	OR	95%CI	
							下限	上限
TJC28	0.113	0.098	1.318	1	0.251	1.119	0.923	1.357
DAS28-CRP	-0.511	0.185	7.644	1	0.006	0.600	0.418	0.862
中枢敏化评分	1.749	0.510	11.767	1	<0.001	5.749	2.116	15.616
腕腹胀闷	0.496	0.368	1.818	1	0.178	1.642	0.798	3.378

### 3 讨论

本研究发现,寒湿痹阻证是RA患者中的常见证型,结果显示258例RA患者中寒湿痹阻证占34.1%,是占比较多的证型,这与很多研究结果相符,如成之巍<sup>[16]</sup>发现200例RA患者以寒湿痹阻证为主,占比43%;杨孝兵等<sup>[17]</sup>发现188例RA患者中寒湿痹阻证数量最多,占比37.8%;阎小萍<sup>[3]</sup>教授研究显示RA虚实夹杂证最多,其次为寒邪,再其次为热证等。寒湿均为阴邪,易伤阳气,《黄帝内经·灵枢》言:“病在阴者为痹”,《景岳全书》有言:“痹本阴邪,固惟寒者多而热者少”,清代陈念祖《时方妙用》:“阴主闭,闭则郁滞而为痛,是痹不外寒与湿寒湿为阴邪”,如此均指出寒湿病邪是痹证主要的致病因素,寒湿痹阻证是RA的主要证型。治疗方面,《扁鹊心书》指出“凡治痹,非温不可”,陈念祖也提出“寒湿为阴邪,固宜温散为治”,可见温阳散寒是治疗RA寒湿痹阻的基本原则。

RA寒湿痹阻证与中枢敏化显著相关,而与炎症关系不明显。本研究显示,RA寒湿痹阻证患者在关节作冷、畏风恶寒、肢冷不温方面的表现较其他证型组更加严重,采用多因素回归分析显示中枢敏化是寒湿痹阻证的独立危险因素,而炎症相关指标TJC28、DAS28较低,推测可能是因为本研究中含

有20.5%的湿热痹阻证的患者作为对照,湿热痹阻证患者常表现出更高的炎症水平;其次也反映出寒湿痹阻证的中枢敏化主要加强了患者对寒冷和疼痛的感觉,但是对关节炎症影响并不大,这也提示寒湿痹阻证的治疗需要改善异常的中枢敏化状态,单纯通过抗炎治疗并不一定能得到好的疗效。

中枢敏化在RA中的作用已被广泛关注,与RA寒冷敏化表型相关。中枢敏化是指中枢神经系统中伤害性神经元对其正常或亚阈值的刺激传入的反应性增加<sup>[18]</sup>,中枢敏化导致的疼痛可由温度的刺激诱发,导致冷敏性纤维末梢、外周A $\delta$ 纤维敏化,使疼痛阈值降低以及寒冷反应的增加<sup>[19]</sup>;EDWARDS等<sup>[20]</sup>使用4℃的冰水评估RA患者对冷刺激的反应,结果RA患者冷痛的忍耐度降低,冷痛评级增高;马丹<sup>[21]</sup>和宋敬怡<sup>[22]</sup>使用恒温气候箱冷刺激结合佐剂诱导型关节炎(AIA)造模构建RA寒湿痹阻证的动物模型,结果显示模型组对温度刺激的敏感性显著增强,以上冷刺激敏化表现与RA寒湿痹阻证的畏寒、肢体不温、受寒后疼痛加重的临床表现相吻合,《黄帝内经》云:“有寒故痛也”,寒性收引、凝滞,湿性黏滞,二者相合阻滞气血,不通则痛。所以治疗RA寒湿痹阻证的疼痛需要配伍缓解中枢敏化的药物,研究显示,延胡索的总生物碱可显著减轻

神经病理性疼痛,抑制脊髓中枢敏化<sup>[23]</sup>,青风藤和川芎中的生物碱可有效缓解中枢病理性疼痛<sup>[24]</sup>;临床上,延胡索、青风藤、川芎等药物可以祛寒湿、止痹痛,可见温经散寒、活血通络是缓解RA中枢敏化的有效方案。

本研究还发现RA寒湿痹阻证患者更易脘腹胀闷。寒为阴邪,脾为阴脏,同气相求,脾脏易感受阴邪<sup>[25]</sup>,脾胃为气机升降之枢纽,脾脏受邪,气机失于升降,则脘腹胀闷,只有脾胃安和,气血流顺,痹证之寒湿可除,提示RA寒湿痹阻证治疗时要注意顾护脾胃。

综上所述,本研究发现寒湿痹阻证是RA患者的常见证型,和中枢敏化、关节作冷、畏风恶寒、肢冷不温、脘腹胀闷等因素相关,治疗RA寒湿痹阻证时需要采用温阳散寒、除湿通络为基本治法,同时注意顾护脾胃,可配伍延胡索、青风藤、川芎等缓解中枢敏化的药物治疗。本研究存在一定的不足,一者本研究为横断面研究,单中心研究可能导致一定程度上的选择偏倚,此外,研究中未采集RA患者临床表现的动态变化信息,无法反映疾病的时空表型组学特征,未来还需要开展大样本量、前瞻性、多中心的临床观察,进一步探索中枢敏化或其他相关因素与RA寒湿痹阻证表型之间的关系。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

#### 【参考文献】

- [1] SMOLEN J S, ALETAHA D, MCINNES I B. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2016, 388 (10055): 2023-2038.
- [2] 中华中医药学会风湿病分会. 类风湿关节炎证候结合诊疗指南[J]. *中医杂志*, 2018, 59(20): 1794-1800.
- [3] 阎小萍. 类风湿关节炎中医证候频数统计分析[J]. *中华中医药杂志*, 2009, 24(3): 356-357.
- YAN X P. Frequency statistic analysis about the syndromes of rheumatoid arthritis [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2009, 24(3): 356-357.
- [4] 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[J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(11): 1319-1323.
- XU Y, TAO Q W, WANG W R, et al. Manifestations of rheumatoid arthritis patients of cold syndrome and heat syndrome using wrist ultrasound[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2014, 34(11): 1319-1323.
- [5] 姚传辉,陶庆文,陈嘉琪,等. 类风湿关节炎寒热证候淋巴细胞亚群及细胞因子的差异分析[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(12): 1456-1460.
- YAO C H, TAO Q W, CHEN J Q, et al. Analysis of the difference of lymphocyte subsets and cytokines between cold

syndrome and heat syndrome of rheumatoid arthritis[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2021, 41(12): 1456-1460.

- [6] 何春晓,阎小萍,王建明,等. 类风湿关节炎寒热证候与血清维生素D的关系[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(1): 59-63.
- HE C X, YAN X P, WANG J M, et al. Association between serum vitamin D level and the cold and heat syndrome of rheumatoid arthritis in traditional Chinese medicine [J]. *Chin J Osteoporosis*, 2018, 24(1): 59-63.
- [7] 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.
- [8] 万丽,赵晴,陈军,等. 疼痛评估量表应用的中国专家共识(2020版)[J]. *中华疼痛学杂志*, 2020, 16(3): 177-187.
- WAN L, ZHAO Q, CHEN J, et al. Expert consensus on the application of pain evaluation questionnaires in China(2020) [J]. *Chin J Painol*, 2020, 16(3): 177-187.
- [9] LEE K A, HICKS G, NINO-MURCIA G. Validity and reliability of a scale to assess fatigue [J]. *Psychiatry Res*, 1991, 36(3): 291-298.
- [10] ALETAHA D, SMOLEN J. The simplified disease activity index (SDAI) and the clinical disease activity index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2005, 23(5 Suppl 39): S100-S108.
- [11] MATSUI T, KUGA Y, KANEKO A, et al. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(9): 1221-1226.
- [12] GULER M A, CELIK O F, AYHAN F F. The important role of central sensitization in chronic musculoskeletal pain seen in different rheumatic diseases [J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(1): 269-274.
- [13] ALLANORE Y, BOZZI S, TERLINDEN A, et al. Health assessment questionnaire-disability index (HAQ-DI) use in modelling disease progression in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an analysis from the EUSTAR database [J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 257.
- [14] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 123.
- ZHENG X Y. Guidelines for Clinical Research of Traditional Chinese Medicine New Drugs (Trial) [M]. Beijing: China Pharmaceutical Science and Technology Press, 2002: 123.
- [15] 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 Rheumatology Branch. Guidelines for diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Chin J Rheumatol*, 2010, 14(4): 265-270.

- [16] 成之巍. 类风湿性关节炎中医证型与不同型RF相关性研究[J]. 中国社区医师:医学专业, 2012, 14(4):270-271.  
CHENG Z W. Study on the correlation between TCM syndromes of rheumatoid arthritis and different types of RF [J]. Chin Commu Doct(Med), 2012, 14(4):270-271.
- [17] 杨孝兵, 蒋峰, 孙颖慧. 气象因素与类风湿关节炎病情活动度及中医证候的相关性[J]. 中医杂志, 2014, 55(22):1933-1936.  
YANG X B, JIANG F, SUN Y H. Correlation between meteorological factor and disease activity and TCM syndrome of rheumatoid arthritis[J]. J Tradit Chin Med, 2014, 55(22): 1933-1936.
- [18] CURATOLO M. Central sensitization and pain: Pathophysiologic and clinical insights [J]. Curr Neuropharmacol, 2024, 22 (1):15-22.
- [19] JENSEN T S, FINNERUP N B. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: Clinical manifestations and mechanisms[J]. Lancet Neurol, 2014, 13 (9): 924-935.
- [20] EDWARDS R R, WASAN A D, BINGHAM C O, et al. Enhanced reactivity to pain in patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2009, 11 (3):R61.
- [21] 马丹. 宽筋藤对寒痹、热痹模型大鼠痛觉敏感干预作用的研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2019.  
MA D. Study on the intervention effect of Kuanjinteng on pain sensitivity in cold and heat arthralgia model rats [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2019.
- [22] 宋敬怡. 基于疼痛的中枢敏化分析寒、热痹证属性以及乌头干预作用的药效学研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2019  
SONG J Y. Central sensitization analysis based on pain and pharmacological study on the properties of cold and heat bi syndrome and the intervention effect of aconite [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2019.
- [23] ZHOU M Y, YAO C H, YANG Y J, et al. Based on spinal central sensitization creating analgesic screening approach to excavate anti-neuropathic pain ingredients of *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319 (Pt 1):117084.
- [24] JIANG W, TANG M, YANG L, et al. Analgesic alkaloids derived from traditional Chinese medicine in pain management[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:851508.
- [25] 王瑞升. 温经散寒补气健脾治疗类风湿关节炎临床疗效观察[D]. 济南:山东中医药大学, 2023.  
WANG R S. Clinical observation on the treatment of rheumatoid arthritis by warming meridian, dispelling cold, eplenishing Qi and invigorating spleen [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2023.

[责任编辑 王鑫]