

藿-补骨脂为药对的补肾复方治疗 RA 效果良好。经过研究发现,本方法通过提高 OPG,调节 RANKL/RANK/OPG 系统,达到缓解和改善患者骨量丢失,防治骨质疏松和骨质破坏的发生。

封髓丹出自清代医家郑钦安《医理真传》,由黄柏、砂仁、甘草组成。郑氏认为,黄柏味苦入心,禀天冬寒水之气而入肾;甘草调和上下,又能伏火,真火伏藏;黄柏之苦合甘草之甘,苦甘能化阴。砂仁之辛合甘草之甘,辛甘能化阳,阴阳化合,交会中宫,则水火既济,心肾相交。肉苁蓉,补肾助阳,润肠通便。淫羊藿,别名仙灵脾,补肾壮阳,祛风除湿。补骨脂,别名破故纸,补肾壮阳,固精缩尿,温脾止泻。诸药合用,具有补益肝肾、固精益髓、化阴伏火、祛风湿之功。临床运用能起到益肾固髓、保护骨质的作用。

OPG 过高表达可导致破骨细胞数量减少,使骨量增加^④。RA 产生的主要促炎因子可以下调 OPG 表达,使破骨细胞得到进一步发育,生成增多,导致骨吸收作用加剧。本研究显示,仙脂封髓汤能改善 RA 患者临床症状,增加 OPG 可能是防止骨质疏松破坏的机理。

[参考文献]

- [1] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. The 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Collaborative Initiative[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 2569-2581.
- [2] 中药新药临床研究指导原则(试用)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 115-117.
- [3] 刘广飞,程才,王璐,等. 淫羊藿苷治疗骨质疏松的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(26): 5185-5188.
- [4] 邵航,张俐. 补骨脂抗骨质疏松作用的研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2015, 23(3): 69-71.
- [5] van Steenbergen HW, van der Helm-van Mil AH. Osteoprotegerin as biomarker for persistence of rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology(Oxford), 2016, 55(5): 949-950.

(责任编辑:刘淑婷)

桂枝附子汤联合西医常规疗法治疗类风湿性关节炎临床观察

胡根清

永康市中医院中医骨科,浙江 永康 321300

[摘要] 目的:观察桂枝附子汤联合西医常规疗法治疗类风湿性关节炎的临床疗效。方法:将 96 例类风湿性关节炎患者分为联合组及对照组各 48 例。对照组采用西医常规疗法,联合组在对照组治疗方案的基础上给予桂枝附子汤治疗。比较 2 组患者主要症状的变化(肿胀关节数、疼痛关节数、晨僵时间)。采用视觉模拟评分法(VAS)评估患者的疼痛程度。采用类风湿性关节炎疾病活动度(DAS28)评估患者病情变化。检测 2 组患者治疗前后超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、类风湿因子(RF)、血沉(ESR)、白细胞介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子配体相关分子 1A(TL1A)的水平。结果:2 组临床疗效比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),联合组疗效优于对照组。2 组治疗后肿胀关节数、疼痛关节数、晨僵时间、VAS 评分、DAS28 评分较治疗前均明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,联合组肿胀关节数、疼痛关节数、晨僵时间、VAS 评分、DAS28 评分均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);2 组治疗后 hs-CRP、RF、ESR、IL-17、TL1A 较治疗前均明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,联合组的 hs-CRP、RF、ESR、IL-17、TL1A 显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:桂枝附子汤联合西医常规疗法能改善类风湿性关节炎患者的临床症状,减轻炎症反应。

[关键词] 类风湿性关节炎;桂枝附子汤;甲氨蝶呤;双醋瑞因;类风湿性关节炎疾病活动度;类风湿因子;血沉;肿瘤坏死因子配体相关分子 1A

[中图分类号] R593.22

[文献标志码] A

[文章编号] 0256-7415 (2017) 12-0072-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.12.025

[收稿日期] 2017-05-09

[作者简介] 胡根清(1965-),男,副主任医师,主要从事中医骨科临床工作。

Clinical Observation of Guizhi Fuzi Tang Combined with Routine Western Therapy for Rheumatoid Arthritis

HU Genqing

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Guizhi Fuzi tang combined with routine western therapy for rheumatoid arthritis. **Methods:** Divided 96 patients with rheumatoid arthritis into the combination group and the control group randomly, 48 cases in each group. Both groups received routine western therapy for treatment, while the combination group additionally received Guizhi Fuzi tang. Changes of main symptoms including swollen joint count, pain joint count and time of morning stiffness of patients in both groups were compared. Pain degrees of patients were evaluated by visual analogue scale (VAS). Changes of illness of patients were evaluated by rheumatoid arthritis disease activity score (DAS28). Levels of hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), rheumatoid factor (RF), erythrocyte sedimentation rate (ESR), interleukin 17 (IL-17), and tumor necrosis factor related ligand 1A (TL1A) before and after treatment were detected in both groups. **Results:** Compared the clinical effect between the two groups, the difference being significant ($P < 0.05$), and the curative effect of the combination group was better than that of the control group. Swollen joint count, pain joint count, time of morning stiffness, VAS scores and DAS28 scores after treatment in both groups were significantly lower than before treatment, differences being significant ($P < 0.05$). After treatment, swollen joint count, pain joint count, time of morning stiffness, VAS scores and DAS28 scores in the combination group were lower than those in the control group, differences being significant ($P < 0.05$). Levels of hs-CRP, RF, ESR, IL-17 and TL1A after treatment in both groups were significantly lower than those before treatment, differences being significant ($P < 0.05$). After treatment, levels of hs-CRP, RF, ESR, IL-17 and TL1A in the combination group were significantly lower than those in the control group, differences being significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The therapy of Guizhi Fuzi tang combined with routine western therapy can improve clinical symptoms of patients with rheumatoid arthritis and relieve inflammation.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Guizhi Fuzi tang; Methotrexate; Diacerein; Rheumatoid arthritis disease activity score; Rheumatoid factor; Erythrocyte sedimentation rate; Tumor necrosis factor related ligand 1A

类风湿性关节炎是临床常见的自身免疫性疾病, 甲氨蝶呤是西医治疗早期类风湿性关节炎的首选药物, 能抑制嘌呤及胸腺嘧啶的合成, 抑制炎症因子释放^[1], 但甲氨蝶呤无法控制骨破坏进程, 长期服用可引起较大的毒副作用, 限制了其临床疗效。中医学认为类风湿性关节炎属痹证范畴, 病因以风、寒、湿为主, 与机体肝、胃、脾、肾相关, 本研究在西医常规治疗的基础上给予桂枝附子汤治疗类风湿性关节炎, 结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 (1)西医诊断标准: 符合《类风湿性关节炎诊断及治疗指南》^[2]中的相关标准: ①受累关节数评定, 中大关节(肩、肘、髌、膝、踝)1个, 记0分; 中大关节2~10个, 记1分; 小关节(指间关节、第1指间、近端指间、腕关节、第2~5跖趾关节)1~3个, 记2分; 小关节4~10个, 记3分; 受累关节数>10个, 且包括小关节≥1个, 记5分。②血清学抗体评定, 类风湿因子(RF)和抗环瓜氨酸(CCP)抗体为阴性, 记0分; RF或抗CCP抗体呈阳性, 记2分; RF或抗CCP抗体的水平高于正常上限的3倍, 记3分。③滑膜炎病程, 6周内记为0分; 6周及以上, 记为1分。④急性反应物评定, C-反应蛋白(CRP)或血沉(ESR)的水平在正常范围内,

记0分; CRP或ESR明显升高, 记1分。以上四项内容, 累计评分≥6分, 即可诊断为类风湿性关节炎。(2)中医诊断辨证标准: 符合《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]中相关诊断标准, 符合痹证的寒湿阻络型, 主症包括关节肿痛, 遇寒加剧, 得热缓解, 关节晨僵, 屈伸不利或畸形; 次症包括恶风寒, 肢体沉重, 阴雨天加重, 口淡不渴; 舌淡苔白, 脉紧。

1.2 纳入标准 ①同时符合西医诊断标准及中医诊断辨证标准; ②关节功能分级为Ⅰ~Ⅲ级; ③自愿参加本研究, 签订知情同意书。

1.3 排除标准 ①心肝肾功能、造血系统、凝血功能、神经功能等严重不足者; ②既往肿瘤患者; ③晚期类风湿性关节炎患者, 关节重度畸形, 丧失劳动力; ④对本研究药物过敏者; ⑤4周内无相关治疗者; ⑥合并红斑狼疮、膝关节炎、干燥综合征等其他免疫系统疾病者; ⑦参加其他临床研究者。

1.4 一般资料 观察病例为2016年2月—2017年1月本院收治的类风湿性关节炎患者, 共96例。按随机数字表法分为联合组和对照组各48例。联合组男17例, 女31例; 年龄43~73岁, 平均(52.03±6.28)岁; 病程0.7~10年, 平均(5.21±1.09)年; 关节功能分级为Ⅰ级11例, Ⅱ级25例, Ⅲ

级12例。对照组男19例,女29例;年龄44~72岁,平均(52.11±6.30)岁;病程0.8~10年,平均(5.15±1.16)年;关节功能分级为I级12例,II级26例,III级10例。2组患者男女比例、年龄、平均病程、关节功能等经统计学处理,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予常规西医治疗,包括口服甲氨蝶呤片(上海信谊药厂有限公司,规格:10 mg,生产批号:20151028),每周1次,每次10 mg;口服双醋瑞因(TRB Pharma S.A.,规格:50 mg,生产批号:20150917),每天1次,每次50 mg。

2.2 联合组 在常规西医治疗方案的基础上,给予桂枝附子汤治疗。处方:桂枝18 g,制附子12 g,干姜、大枣各9 g,甘草6 g。随症加减,下肢痛者加木瓜9 g,川牛膝20 g;上肢痛者加桑枝30 g,威灵仙9 g;肿胀者加薏苡仁30 g,防己9 g;僵硬者加僵蚕、全蝎各9 g;游走性疼痛者加防风9 g,炙麻黄6 g。每天1剂,水煎服,每剂煎煮2次,取汁300 mL,分早、晚2次温服,治疗3月为1疗程。

2组均连续治疗3月后统计疗效。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 观察并记录2组患者治疗前后临床主要症状变化,包括肿胀关节数、疼痛关节数、晨僵时间;采用视觉模拟评分法(VAS)评价患者治疗前后的疼痛变化;采用类风湿性关节炎疾病活动度(DAS28)评估2组患者疾病病情状态。于治疗前后采集患者空腹静脉血4 mL,采用双抗夹心酶联免疫吸附法检测血清高敏C-反应蛋白(hs-CRP)、RF、白细胞介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子样配体1A(TL1A)的水平变化;采用魏氏法检测ESR。

3.2 统计学方法 运用SPSS19.0统计分析本研究数据,临床疗效为等级资料,组间比较行秩和检验,计数资料组间比较行 χ^2 检验;症状指标、理化指标为计量资料,采用($\bar{x}\pm s$)表

示,符合正态分布的组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对 t 检验,当 $P<0.05$,表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]中相关疗效标准拟定,①显效:关节疼痛或肿胀、晨僵等临床主要症状明显改善,日常生活不受影响,理化指标基本恢复正常或明显改善。②有效:临床主要症状有所好转,日常生活轻度受限,理化指标有所改善。③无效:临床症状无改善,甚至病情恶化。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。2组临床疗效经秩和检验,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较

组别	n	显效	有效	无效
联合组	48	19	25	4
对照组	48	11	24	13

4.3 2组治疗前后主要临床症状情况比较 见表2。2组治疗前肿胀关节数、疼痛关节数、晨僵时间、VAS评分、DAS28评分组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。2组治疗后肿胀关节数、疼痛关节数、晨僵时间、VAS评分、DAS28评分分别与治疗前比较,均明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,联合组肿胀关节数、疼痛关节数、晨僵时间、VAS评分、DAS28评分明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

4.4 2组治疗前后主要理化指标比较 见表3。治疗前,2组hs-CRP、RF、ESR、IL-17、TL1A分别比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组hs-CRP、RF、ESR、IL-17、TL1A较治疗前均明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,联合组hs-CRP、RF、ESR、IL-17、TL1A均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后主要临床症状情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	n	肿胀关节数(个)	疼痛关节数(个)	晨僵时间(min)	VAS评分(分)	DAS28评分(分)
联合组	治疗前	48	10.28±2.12	12.95±2.86	91.05±21.74	8.59±2.16	5.13±1.09
	治疗后	48	5.14±1.27 ^{①②}	6.07±1.53 ^{①②}	36.61±7.39 ^{①②}	2.71±0.83 ^{①②}	2.25±0.71 ^{①②}
对照组	治疗前	48	10.19±2.23	12.91±2.91	89.71±22.05	8.48±2.20	5.08±1.13
	治疗后	48	7.53±1.74 ^①	7.52±2.04 ^①	43.20±8.41 ^①	3.26±0.97 ^①	3.16±0.82 ^①

与治疗前比较,① $P<0.05$;与对照组治疗后比较,② $P<0.05$

表3 2组治疗前后主要理化指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	n	hs-CRP(mg/L)	RF(IU/mL)	ESR(mm/1h)	IL-17(pg/mL)	TL1A(pg/mL)
联合组	治疗前	48	68.31±14.85	95.17±29.43	83.19±21.85	6.13±1.52	1038.71±213.67
	治疗后	48	27.02±8.15 ^{①②}	46.08±12.54 ^{①②}	28.73±6.15 ^{①②}	2.65±0.57 ^{①②}	352.19±60.63 ^{①②}
对照组	治疗前	48	67.95±15.03	94.98±30.13	81.97±20.87	6.08±1.61	1029.54±231.09
	治疗后	48	36.74±7.91 ^①	54.82±13.06 ^①	37.69±8.05 ^①	3.76±0.82 ^①	473.04±73.18 ^①

与治疗前比较,① $P<0.05$;与对照组治疗后比较,② $P<0.05$

5 讨论

类风湿性关节炎的中医基本病机为机体肝肾亏虚、脾胃不足,引起正气不足,营卫不和,加之外感风、寒、湿邪,导致气血不畅,或气血生化不足,液聚成痰,血滞成瘀,痰阻瘀滞,侵犯于筋骨关节,脉络阻滞,不通则痛,发为此证^[4]。中医治疗以祛邪通络为主要原则,本研究选用桂枝附子汤治疗该证。方中桂枝能发汗解表,温经通脉,散寒止痛,助阳化气,使风寒自散,麻痹自开;制附子能回阳救逆,散寒镇痛;桂枝与附子配伍,发挥了中药相须为用的优势,增强了温阳除湿,散寒止痛的功效^[5];生姜能温中止呕,解表散寒,消水气,行血痹,健运中焦;大枣能补中益气,养心安神,调营卫,生津液;甘草能健脾益气,清热解毒,调和诸药;大枣与甘草配伍,扶正固本,固护脾胃之气。诸药合用,患者的气血得生、风寒湿邪得去,正气得复^[6]。

类风湿性关节炎的发生、发展、预后与炎症反应关系密切。类风湿性关节炎传统的典型的理化指标包括 hs-CRP、RF、ESR,其临床意义已得到临床普遍的认可^[7]。IL-17是由CD4淋巴细胞和巨噬细胞分泌的强效致炎因子,参与多种自身免疫性疾病的病理过程。IL-17能诱导单核细胞等释放大量的炎症介质,如IL-1 β 、IL-6、IL-8等,同时炎症介质的过度表达会进一步促进IL-17的表达,形成恶性循环,加剧炎症反应^[8]。IL-17还能增强破骨细胞、滑膜成纤维细胞的活性,进一步破坏关节软骨细胞。TL1A是由内皮细胞、巨噬细胞等合成,能激活促分裂素原活化蛋白激酶,抑制心血管生成。TL1A能与死亡受体3结合,诱导多种炎症因子释放,血清中大量的细胞因子还能促进TL1A的表达,形成的恶性循环加剧炎症反应^[9]。TL1A的水平与类风湿性关节炎的活动度具有相关性。

本研究结果显示,2组治疗后hs-CRP、RF、ESR、IL-17、TL1A均显著降低。而联合组降低的程度优于对照组。结果提示,桂枝附子汤能减轻类风湿性关节炎的炎症反应。现代药理研究表明,桂枝中含有的挥发油能抑制肥大细胞的颗粒反应,抑制花生四烯酸代谢,抗氧化应激反应,抑制炎症介质的释放,抑制NF- κ B信号通路异常活化,从而减轻急慢性炎症反应^[10];附子的水煎液能增强机体免疫应答,调节免疫反应,促进IL-2的分泌,提高NK细胞活性,同时还能改善血管通透性,减轻炎症渗出,发挥抗炎作用^[11];生姜的水煎液能通过阻断5-羟色胺受体的活性,发挥抗炎作用^[12];大枣多糖能促进淋巴细胞分化及增殖,增强及调节免疫功能,还具有一定的抗氧化、抗炎作用^[13];甘草能降低前列腺素E₂和NO的释放,抑制促炎因子的合成,发挥抗炎活性^[14]。本研究结果发现,联合组主要症状的改善程度均优于对照组。结果提示,桂枝附子汤能提高类风湿性关节炎的临床治疗效果,桂枝附子汤

与西医常规疗法发挥了协同作用,优势互补,显著改善了临床症状,控制了病情的发展。

[参考文献]

- [1] 张春华. 甲氨蝶呤与来氟米特治疗类风湿性关节炎的临床疗效和安全性研究[J]. 重庆医学, 2015, 12(4): 511-513.
- [2] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿性关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-270.
- [3] 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: 173-175.
- [4] 胡雨峰, 马健, 奚飞飞. 中医药治疗类风湿性关节炎研究进展[J]. 世界中医药, 2015, 10(11): 394-395.
- [5] 陈文婷, 邱联群, 陈凤丽, 等. 加味桂枝附子汤对痛性关节炎血脂水平影响的临床研究[J]. 中医药导报, 2016, 22(21): 76-78.
- [6] 徐国山, 邱明山, 陈进春, 等. 类风湿性关节炎简验方介绍[J]. 环球中医药, 2015, 8(S1): 79-80.
- [7] 宋健, 于丽, 王文华, 等. 类风湿性关节炎患者ACCP抗体联合风湿四项RF、ESR、CRP、ASO检测的临床价值[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 8(1): 77-78.
- [8] 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, 12(11): 1797-1799.
- [9] 孙晓彤, 马梓健, 汤亚微, 等. TL1A促进类风湿性关节炎患者成纤维样滑膜细胞分泌PGE[J]. 现代免疫学, 2016, 14(5): 353-357.
- [10] 徐锋, 王德建, 王凤, 等. 桂枝挥发油的药理作用研究进展[J]. 中华中医药杂志(原中国医药学报), 2016, 31(11): 4653-4657.
- [11] 陈荣昌, 孙桂波, 张强, 等. 附子及其复方中药的药理作用研究进展[J]. 中草药, 2014, 45(6): 883-888.
- [12] 刘丹, 张程慧, 安容慧, 等. 生姜主要生物活性成分提取及应用研究进展[J]. 食品工业科技, 2016, 37(20): 18-19.
- [13] 陈熹, 李玉洁, 杨庆, 等. 大枣现代研究开发进展与展望[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(3): 687-691.
- [14] 赵雨坤, 李立, 刘学, 等. 基于系统药理学探索甘草有效成分甘草甜素的药理作用机制[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(10): 1916-1920.

(责任编辑: 刘淑婷)