

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2019.04.002

中西医结合治疗类风湿关节炎的临床研究

白增春

辽宁中医药大学附属医院医学影像中心, 沈阳 110032

摘要 **目的** 探究当归薏苡汤联合甲氨蝶呤片治疗湿热痹阻型类风湿关节炎的临床疗效及对影像学表现的影响。**方法** 选取 2017 年 5 月—2018 年 11 月辽宁中医药大学附属医院风湿科收治的湿热痹阻型类风湿关节炎患者 100 例,按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组 50 例。对照组患者予以甲氨蝶呤片口服治疗,观察组患者在对照组治疗基础上予以当归薏苡汤口服。连续治疗 30 d 后,比较 2 组患者治疗前后中医证候积分、Sharp-van der Heijde(SHS)评分、VAS 评分、血浆血管内皮生长因子(VEGF)及核因子- κ B(NF- κ B)水平的变化。**结果** 治疗后,2 组患者中医证候积分除失眠外均较治疗前明显下降,且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。2 组患者 SHS 评分均较治疗前明显下降,且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。2 组患者 VAS 评分及血浆 VEGF、NF- κ B 水平均较治疗前明显降低,且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 应用当归薏苡汤联合甲氨蝶呤片治疗湿热痹阻型类风湿关节炎患者可有效缓解临床症状,减轻患者疼痛,改善骨质结构,降低血浆 VEGF 及 NF- κ B 水平,值得临床推广应用。

关键词 当归薏苡汤;甲氨蝶呤片;湿热痹阻;类风湿关节炎;影像学

Clinical Study of Rheumatoid Arthritis Treated by Combination of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine

BAI Zengchun

Medical Imaging Center, Affiliated Hospital of Liaoning University of
Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China

Abstract **Objective** To explore the clinical efficacy and the effect on the imaging features in the treatment of damp-heat obstruction type rheumatoid arthritis with Danggui Juanbi decoction combined with methotrexate tablets. **Methods** From May 2017 to November 2018, one hundred patients with rheumatoid arthritis of damp-heat obstruction were selected and randomly divided into observation group and control group according to random digital table method, with 50 cases in each group. The patients in the control group were treated orally with methotrexate tablets, while the patients in the observation group were treated with Danggui Juanbi decoction on the basis of the control group. After 30 days of continuous treatment, the changes of TCM syndrome score, Sharp-van der Heijde (SHS) score, VAS score, plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) and nuclear factor- κ B (NF- κ B) levels were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the scores of TCM syndrome except insomnia in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the scores in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The SHS score of the two groups were significantly lower than those before treatment, and the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The VAS scores, the plasma levels of VEGF and NF- κ B in the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Danggui Juanbi decoction combined with methotrexate tablets could effectively relieve clinical symptom, reduce pain, improve bone structure and reduce plasma levels

of VEGF and NF- κ B in patients with rheumatoid arthritis due to damp-heat obstruction. It is worth popularizing and applying in clinical practice.

Key words Danggui Juanbi decoction; methotrexate tablets; damp-heat obstruction; rheumatoid arthritis; imaging

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种多发于中老年女性的,以小关节发生对称性、连续性疼痛僵硬肿胀为特点的免疫系统疾病,严重者甚至会出现关节畸形、功能障碍等表现。RA 的发病原因与自身免疫功能紊乱、遗传因素、环境影响等密切相关。有别于其他骨性疾病,RA 最突出的特点是关节滑膜炎和侵蚀性血管翳的形成。双手、腕关节以及其他受累关节的 X 线片对于 RA 诊断、关节病变分期、病情演变监测具有重要意义。RA 的致残率较高,我国每年因本病延误治疗而造成关节畸形、功能丧失的发生率呈逐年上升趋势。现代医学对 RA 的治疗药物分为非甾体抗炎药、糖皮质激素、抗风湿药物、生物靶向制剂及植物类药物等。本研究应用当归薏苡汤联合甲氨蝶呤片治疗湿热痹阻型类风湿关节炎患者,取得不错疗效。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 5 月—2018 年 11 月辽宁中医药大学附属医院风湿科收治的湿热痹阻型类风湿关节炎患者 100 例,按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组 50 例。观察组,其中男 20 例,女 30 例;年龄(60.41 ± 14.19)岁,年龄范围为 45~75 岁;病程(280.28 ± 91.62)d,病程范围为 50~393 d。对照组,其中男 21 例,女 29 例;年龄(61.77 ± 14.29)岁,年龄范围为 46~77 岁;病程(300.19 ± 100.02)d,病程范围为 48~401 d。2 组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准

西医诊断标准参照 2009 年美国风湿病学会(ACR)联合欧洲抗风湿病联盟(EULAR)提出的 RA 分类标准和评分系统^[1],该标准包括关节受累情况、血清学指标、滑膜炎持续时间和急性时相反应物 4 部分,总得分 6 分以上即可确诊 RA。

中医证候标准符合《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[2]中本病湿热痹阻证相关的证候标准:主症为关节肿痛而热,发热,关节屈伸不利,晨僵,关节畸形;次症为口渴,汗出,小便黄,大便干;舌脉为舌质红,苔黄厚、腻,脉滑数或弦滑。

1.3 纳入及排除标准

纳入标准:①年龄范围为 40~70 岁;②符合上述西医诊断标准及中医证候标准;③患者及家属均自愿签署相关知情同意书,并经过本院伦理委员会批准。

排除标准:①严重心、肝、肾功能不全或血液系统、免疫系统严重疾病者;②妊娠或哺乳期女性;③对研究药物过敏;④精神异常不能配合完成治疗者;⑤伴有消化道溃疡、消化道出血者。

1.4 治疗方法

对照组患者予以甲氨蝶呤片(上海信谊药厂有限公司,国药准字 H31020644)口服,2.5 mg/次,1 次/2 d。观察组患者在对照组治疗基础上予以当归薏苡汤口服,方药组成为羌活 10 g,茵陈 10 g,当归 10 g,黄芩 10 g,防风 15 g,苍术 15 g,白术 15 g,葛根 25 g,猪苓 15 g,泽泻 10 g,人参 10 g,苦参 10 g,甘草 10 g;上述药物水煎取汁,每日 1 剂,分早晚 2 次温服。2 组患者均连续治疗 30 d。

1.5 观察指标及疗效判定标准

比较 2 组患者治疗前后中医证候积分变化,主症包括关节疼痛、肿胀、压痛感,晨僵,关节屈伸不利,关节恶寒;次症包括发热,口渴,汗出,失眠,小便短赤,大便干;得分越高,说明患者症状越重。

比较 2 组患者治疗前后 Sharp-van der Heijde (SHS)评分变化,SHS 是参考 Van der Heijde 改良的 Sharp 方法,主要通过双手 X 线正位片评价患者手及腕骨的侵蚀程度和手腕关节间隙狭窄情况^[3],从而评估类风湿关节炎患者骨质破坏进展。手腕关节间隙狭窄 SHS 评分准则:无狭窄为 0 分,局限性狭窄为 1 分, $\leq 50\%$ 关节面积狭窄为 2 分, $> 50\%$ 关节面积狭窄为 3 分,骨性强直或完全脱位为 4 分;分数越高,代表手腕关节间隙狭窄情况越严重。手及腕骨侵蚀 SHS 评分准则:无骨侵蚀为 0 分,边缘骨皮质散在骨侵蚀为 1 分,骨侵蚀扩大为 2 分,骨侵蚀扩展到骨端中央为 3 分,骨侵蚀穿过骨端中央为 4 分,广泛的骨质破坏为 5 分;分数越高,代表手及腕骨侵蚀程度越重。

比较 2 组患者治疗前后疼痛情况变化,采用视觉模拟评分法(VAS)进行评价;得分越高,说明疼痛程度越重。

比较 2 组患者治疗前后血浆血管内皮生长因子

(VEGF)、核因子- κ B(NF- κ B)水平变化,采集患者清晨空腹肘静脉血 4 mL,运用酶联免疫吸附法对患者血浆 VEGF 及 NF- κ B 水平进行监测。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 主症中医证候积分比较

治疗前,2 组患者主症中医证候积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组患者主症中医证候积分均较治疗前明显下降,且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 次症中医证候积分比较

治疗前,2 组患者次症中医证候积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2 组患者口渴、发热、

汗出、小便短赤、大便干症状的中医证候积分均较治疗前明显降低,且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。治疗后,2 组患者失眠症状中医证候积分与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$);组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 SHS 评分比较

治疗前,2 组患者手腕关节间隙狭窄 SHS 评分、手及腕骨侵蚀 SHS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2 组患者手腕关节间隙狭窄 SHS 评分、手及腕骨侵蚀 SHS 评分均较治疗前明显下降,且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.3 VAS 评分及血浆 VEGF、NF- κ B 水平比较

治疗前,2 组患者 VAS 评分及血浆 VEGF、NF- κ B 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2 组患者 VAS 评分及血浆 VEGF、NF- κ B 水平均较治疗前明显降低,且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 1 2 组患者主症中医证候积分比较($n=50$,分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	关节疼痛	肿胀	压痛	晨僵	关节屈伸不利	关节恶寒
对照组	治疗前	4.30 $\pm$ 1.11	4.40 $\pm$ 1.09	4.51 $\pm$ 1.15	4.53 $\pm$ 1.17	4.39 $\pm$ 1.17	4.50 $\pm$ 1.32
	治疗后	2.54 $\pm$ 1.03*	2.34 $\pm$ 0.75*	2.24 $\pm$ 0.64*	2.44 $\pm$ 0.67*	2.50 $\pm$ 0.74*	2.41 $\pm$ 0.80*
观察组	治疗前	4.42 $\pm$ 1.22	4.42 $\pm$ 1.11	4.53 $\pm$ 1.14	4.53 $\pm$ 1.16	4.44 $\pm$ 1.18	4.49 $\pm$ 1.22
	治疗后	1.18 $\pm$ 0.31* Δ	1.02 $\pm$ 0.30* Δ	1.08 $\pm$ 0.29* Δ	1.11 $\pm$ 0.31* Δ	1.00 $\pm$ 0.29* Δ	0.99 $\pm$ 0.28* Δ

与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较, $\Delta P<0.05$

表 2 2 组患者次症中医证候积分比较($n=50$,分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	发热	口渴	汗出	失眠	小便短赤	大便干
对照组	治疗前	4.32 $\pm$ 1.07	4.38 $\pm$ 1.07	4.50 $\pm$ 1.11	4.33 $\pm$ 1.02	4.38 $\pm$ 1.06	4.51 $\pm$ 1.22
	治疗后	2.50 $\pm$ 0.72*	2.44 $\pm$ 0.80*	2.39 $\pm$ 0.77*	4.02 $\pm$ 1.22	2.50 $\pm$ 0.68*	2.30 $\pm$ 0.55*
观察组	治疗前	4.41 $\pm$ 1.12	4.38 $\pm$ 1.08	4.52 $\pm$ 1.29	4.39 $\pm$ 1.33	4.48 $\pm$ 1.27	4.48 $\pm$ 1.17
	治疗后	1.07 $\pm$ 0.30* Δ	1.00 $\pm$ 0.30* Δ	0.89 $\pm$ 0.28* Δ	4.13 $\pm$ 1.30	1.07 $\pm$ 0.31* Δ	0.79 $\pm$ 0.27* Δ

与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较, $\Delta P<0.05$

表 3 2 组患者 SHS 评分比较($n=50$,分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	手腕关节间隙狭窄 SHS 评分	手及腕骨侵蚀 SHS 评分
对照组	治疗前	49.65 $\pm$ 13.35	66.56 $\pm$ 16.16
	治疗后	36.45 $\pm$ 9.15*	47.04 $\pm$ 15.52*
观察组	治疗前	49.35 $\pm$ 13.95	66.24 $\pm$ 16.00
	治疗后	29.55 $\pm$ 7.05* Δ	35.68 $\pm$ 8.48* Δ

与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较, $\Delta P<0.05$

表 4 2 组患者 VAS 评分及血清 VEGF、NF- κ B 水平比较($n=50$, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	VAS(分)	VEGF(pg/mL)	NF- κ B (pg/mL)
对照组	治疗前	8.45 $\pm$ 1.17	128.40 $\pm$ 30.44	538.40 $\pm$ 55.22
	治疗后	5.49 $\pm$ 1.03*	89.40 $\pm$ 23.19*	450.29 $\pm$ 34.10*
观察组	治疗前	8.55 $\pm$ 1.12	130.09 $\pm$ 33.28	539.45 $\pm$ 53.99
	治疗后	2.03 $\pm$ 0.65* Δ	60.40 $\pm$ 12.99* Δ	320.33 $\pm$ 30.77* Δ

与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较, $\Delta P<0.05$

3 讨论

RA 受累部位常以手足指趾掌关节为主,也可波及腕、膝、肩等关节。关节内新血管生成是 RA 发病的主要机理。RA 患者关节囊液中含有大量免疫因子及炎性细胞,T 淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等聚集导致关节内膜肥厚水肿,滑膜细胞分裂增殖形成新生血管,即为类风湿性血管翳。类风湿性血管翳大量吸收机体的营养物质,迅速恶性增长,加快了骨质的破坏速率,同时也为炎性因子及免疫细胞提供了分裂增长的场所。

VEGF 是一种由 T 细胞、巨噬细胞及血管内皮细胞等分泌而成的参与血管生成的重要因子,通过扩张血管、改善血液黏稠度、加快血流速度等方式促进血管内皮细胞的增生分裂,进而加快血管翳的生成。NF- κ B 是一种灭活的诱导转录因子,当受到炎性因子诱导后可被激活并参与免疫应答、细胞增生分裂、应激反应、炎症反应的全部过程,NF- κ B 能够诱导 VEGF 分泌而加快血管翳生成。血管翳是 RA 病理反应的重要标志性产物,VEGF 及 NF- κ B 的含量与 RA 的严重程度呈正相关,因此常常通过检测血液中 VEGF 及 NF- κ B 水平来判断患者病情^[4-5]。

类风湿关节炎可归属于祖国医学“骨痹”“尪痹”“历节”“痹病”等范畴。“痹病”最早见于《黄帝内经》,“风寒湿三气杂至,合而为痹也”“其风气胜者为行痹,寒气胜者为痛痹,湿气胜者为着痹”。本病是由于感受风、寒、湿邪,入里损伤脾之阳气,运化水液功能受损,湿邪蕴阻,停而成瘀,日久生热。湿、热为本病的重要致病原因,治疗应遵循清热利湿、除痹止痛的原则^[6]。当归薏苡汤方中,羌活行气止痛,茵陈利湿清热,共为君药;黄芩燥湿解毒,苦参清热燥湿,猪苓渗湿消肿,泽泻渗湿泄热,防风疏风散寒,共为臣药;苍术燥湿健脾,白术淡渗健脾,当归散寒养血,人参补脾养气,共为佐药;甘草清热解毒为使药。诸药合用,共奏清热利湿、除痹止痛之功。

本研究结果显示,治疗后,2 组患者主症中医证候

积分均较治疗前明显下降,且观察组显著低于对照组;2 组患者口渴、发热、汗出、小便短赤、大便干症状的中医证候积分均较治疗前明显降低,且观察组显著低于对照组;2 组患者手腕关节间隙狭窄 SHS 评分、手及腕骨侵蚀 SHS 评分均较治疗前明显下降,且观察组显著低于对照组;2 组患者 VAS 评分及血浆 VEGF、NF- κ B 水平均较治疗前明显降低,且观察组显著低于对照组。研究结果表明,当归薏苡汤联合甲氨蝶呤片能够有效缓解临床症状,改善影像学骨质表现,减轻患者疼痛,降低血浆 VEGF 及 NF- κ B 水平。2 组患者失眠症状中医证候积分与治疗前比较,差异无统计学意义;组间比较,差异无统计学意义。分析结果可能因为失眠非本病主症,与患者的主观情绪、生活环境、工作压力、饮食结构等多方面因素相关,而非单纯药物所能控制,因此治疗后未见明显改善。

综上所述,应用当归薏苡汤联合甲氨蝶呤片治疗湿热痹阻型类风湿关节炎患者可有效缓解临床症状,减轻患者疼痛,改善骨质结构,降低血浆 VEGF 及 NF- κ B 水平,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 张卓莉. 类风湿关节炎新的分类标准诞生[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(3): 212-213.
- [2] 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: 115-119.
- [3] 何伟红, 吴伟智, 雷蕾, 等. 类风湿性关节炎 Sharp-van der Heijde 评分的临床应用价值[J]. 实用放射学杂志, 2014, 30(11): 1865-1867, 1875.
- [4] 章平衡, 刘健, 谈冰, 等. 类风湿性关节炎患者高凝血状态与核因子 κ B 活化及致炎因子增加有关[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(3): 364-368.
- [5] 蔡国伟, 李佳, 李静. 温针灸对类风湿性关节炎大鼠关节滑膜组织沉默信息调节因子 2 相关酶 1 和核转录因子- κ B 蛋白的影响[J]. 针刺研究, 2017, 42(5): 397-401.
- [6] 薛博瑜, 吴伟. 中医内科学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 411-419.

(收稿日期: 2019-05-24)