



宣痹汤合三妙散联合西药口服 对类风湿关节炎湿热痹阻证患者疗效 及血清 sTREM-1、IL-32、GPI 水平的影响

李 婧, 叶志勤

湖北省中医院风湿病科, 湖北 武汉 430000

[摘 要] 目的:研究宣痹汤合三妙散联合西药口服对类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)湿热痹阻证患者疗效及血清中可溶性髓系细胞触发受体1(soluble triggering receptor expresses on myeloid cells-1, sTREM-1)、白细胞介素 32(interleukin-32, IL-32)、糖基磷脂酰肌醇(glycosyl phosphatidyl inositol, GPI)水平的影响。方法:将RA湿热痹阻证患者108例依据随机分组方法分为对照组和观察组各54例。对照组口服甲氨蝶呤片及柳氮磺吡啶肠溶片,观察组在对照组治疗的基础上联合宣痹汤合三妙散治疗。比较两组临床疗效、治疗前后血清sTREM-1、IL-32、GPI水平及中医症状和体征评分、骨性关节炎指数(Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC)、28个关节的疾病活动度评分(disease activity score of 28 joints, DAS28)与不良反应发生情况。结果:观察组临床疗效为96.29%,高于对照组的72.22%($P < 0.05$);治疗后两组sTREM-1、GPI、IL-32水平及中医症状和体征评分、WOMAC和DAS28评分均低于治疗前($P < 0.05$),观察组低于对照组($P < 0.05$);观察组治疗期间不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$)。结论:宣痹汤合三妙散联合甲氨蝶呤片及柳氮磺吡啶肠溶片能有效改善RA湿热痹阻证患者关节肿胀、晨僵、关节压痛等症状,能调节sTREM-1、IL-32及GPI水平,效果优于甲氨蝶呤片及柳氮磺吡啶肠溶片,且不良反应少。

[关键词] 类风湿关节炎;湿热痹阻证;可溶性髓系细胞触发受体1;白细胞介素32;糖基磷脂酰肌醇;宣痹汤;三妙散

[中图分类号] R274.9 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 2096-9600(2022)07-0086-04

Clinical Effects of *Xuanbi Tang* and *Sanmiao San* Combined with Oral Administration of Western medicine in Treating Rheumatoid Arthritis of Damp-heat Obstruction Pattern and Its Influence on the Levels of sTREM-1, IL-32 and GPI

LI Jing, YE Zhiqin

Department of Rheumatology, Hubei Provincial Hospital of TCM, Wuhan 430000, China

Abstract Objective: To study clinical effects of *Xuanbi Tang* and *Sanmiao San* combined with oral administration of Western medicine in the treatment of RA of damp-heat obstruction pattern and its influence on the levels of sTREM-1, IL-32 and GPI. Methods: All 108 patients were divided into the control group and the observation group according to random grouping. The control group took methotrexate tablets and sulfasozazine enteric-coated tablets orally, and the observation group received *Xuanbi Tang* and *Sanmiao San* based on Western medicine. To compare clinical effects, the indexes of sTREM-1, IL-32 and GPI, the scores of TCM symptom and body signs, WOMAC, DAS28 and adverse reaction between both groups. Results: Clinical effective rate of the observation group was 96.29%, higher than 72.22% of the control group ($P < 0.05$); after the treatment, the levels of sTREM-1, IL-32 and GPI, the scores of TCM symptom and body signs, WOMAC, DAS28 scores of both groups were lower than these before treating ($P < 0.05$), the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$); total incidence of adverse reaction of the observation group was lower than the control group during therapeutic period ($P < 0.05$). Conclusion: *Xuanbi Tang* and *Sanmiao San* combined with methotrexate tablets and sulfasozazine enteric-coated tablets in the treatment of RA of damp-heat obstruction pattern could effectively improve joint swelling, morning stiffness, joint tenderness, regulate the levels of sTREM-1, IL-32 and GPI, and its effects superior to these of methotrexate tablets and sulfasozazine enteric-coated tablets, with minor adverse reaction.

Keywords rheumatoid arthritis; damp-heat obstruction pattern; sTREM-1; IL-32; GPI; *Xuanbi Tang*; *Sanmiao San*

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种全身性自身免疫疾病,主要表现为对称性小关节疼痛、滑膜炎和进行性的关节破坏,很多患者还受累至关节外的器官,会不同程度造成受累器皿功能障碍和关节畸形,甚至终身残疾^[1]。常规采取西药治疗,但有研究提出西药在缓解患者临床症状的同时常伴有副作用,对疗效有一定影响^[2]。RA属中医学“尪痹”范畴,中医认为RA的发病是外邪入侵引起气血痹阻、关节闭塞或者风寒邪气留于筋骨,损伤关节,以致肝肾亏损等。治疗以利湿祛浊、清热通络为主,《温病条辨》中提到宣痹汤合三妙散有清化湿热,宣痹通络的作用^[3]。故而本研究采用宣痹汤合三妙散联合西药治疗RA湿热痹阻证,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料 将湖北省中医院2019年11月至2020年12月风湿病科收治的RA湿热痹阻证患者108例依据随机分组方式分为两组各54例,对照组中男25例,女29例;年龄28~72岁,平均(55.2±6.4)岁;病程20~72月,平均(48.5±16.9)个月。观察组中男27例,女27例;年龄30~70岁,平均(53.9±7.1)岁;病程18~70个月,平均(47.2±17.3)个月。两组患者临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 1)符合RA湿热痹阻证诊断标准^[4];2)神志清醒、病情稳定;3)知情同意。

1.3 排除标准 1)孕产妇、恶性肿瘤、精神交流障碍以及病情危重者;2)合并肝、肾、心功能不全者;3)合并其他风湿免疫系统疾病者;4)相关治疗可能影响观察指标者;5)对本研究不认可者。

1.4 治疗方法

1.4.1 对照组 甲氨蝶呤片(上海上药信谊药厂有限公司;国药准字H31020644;规格:2.5 mg/片)口服,每次5 mg,每周1次。柳氮磺吡啶肠溶片(上海信谊天平药业有限公司;国药准字H31020557;规格:0.25 g/片)口服,每次1 g,每日2次。共治疗1个疗程(3个月)。

1.4.2 观察组 在对照组治疗的基础上联合宣痹汤合三妙散。宣痹汤合三妙散药物组成:羌活、青风藤各9 g,黄柏、苍术各12 g,薏苡仁、金银花、牛膝、防己、连翘、赤芍、萆薢各15 g。加水温火煎200 mL,每日2次口服。共治疗1个疗程(3个月)。

1.5 观察指标

1.5.1 血清相关指标检测 治疗前及治疗3个

月后采集患者空腹静脉血5 mL,离心处理后检测血清中可溶性髓系细胞触发受体1(soluble triggering receptor expresses on myeloid cells-1, sTREM-1)、糖基磷脂酰肌醇(glycosyl phosphatidyl inositol, GPI)及白细胞介素32(interleukin-32, IL-32)水平。

1.5.2 关节情况 治疗前及治疗3个月后,采用西安大略和曼彻斯特大学骨性关节炎指数(Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC)以及28个关节的疾病活动度评分(disease activity score of 28 joints, DAS28)评估两组患者关节情况。WOMAC评分总分为0~96分,分值越高提示症状越重^[5]; DAS28评分得分 <2.6 分为缓解期, $2.6 \leq$ 评分 ≤ 3.2 分为低活动度, $3.2 <$ 评分 ≤ 5.1 分为中活动度, 得分 >5.1 分为高活动度^[6]。

1.5.3 中医症状和体征 治疗前及治疗3个月后评估患者主要症状和体征积分,包含关节肿胀度、晨僵持续时间、关节压痛指数、双手握力以及疼痛水平5项。每项分为0分、2分、4分、6分4级,得分越低,提示症状消失或无症状,得分越高,提示症状越严重^[7]。

1.5.4 临床疗效 依据《中药新药临床研究技术指导原则》。显效:血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)恢复正常或接近正常,主要症状及体征(包含关节肿胀度、晨僵持续时间、关节压痛指数、双手握力以及疼痛水平5项)改善率 $>75\%$; 进步:血清CRP及ESR指标有改善,但未达到正常标准,主要症状及体征改善率 $>50\%$; 有效:血清CRP及ESR指标有改善或无改善,主要症状及体征改善率 $>30\%$; 无效:血清CRP及ESR指标无改善,主要症状及体征改善率 $<30\%$ ^[7]。

总有效率(%)=(显效+进步+有效)例数/总例数 $\times 100\%$

1.5.5 不良反应 观察两组患者治疗期间出现的肝功能、胃肠道反应及过敏反应等情况。

1.6 统计学方法 采用SPSS 22.0软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料用率和构成比(%)表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血清相关指标 治疗后两组患者sTREM-1、GPI、IL-32指标低于治疗前($P<0.05$),观察组低于对照组(t 分别为7.154、3.624、8.956, P 分别为

0.001、0.012、0.001),见表1。

2.2 中医症状和体征 治疗后两组患者中医症状和体征评分低于治疗前($P<0.05$);观察组低于对照组(t 分别为3.015、2.986、3.152、4.785、2.541, P 分别为0.007、0.014、0.003、0.001、0.019),见表2。

2.3 临床疗效 显效、进步、有效、无效及总有效

率观察组分别为15例、25例、12例、2例及96.29%,对照组分别为8例、18例、13例、15例及72.22%,总有效率观察组高于对照组($P<0.05$)。

2.4 关节情况 治疗后两组患者WOMAC评分和DAS28评分均低于治疗前($P<0.05$);观察组低于对照组(t 分别为10.842、4.185, P 分别为0.001、0.003),见表3。

表1 两组患者治疗前后相关血清指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	sTREM-1(pg/mL)	GPI(mg/L)	IL-32(pg/mL)
对照组	54	治疗前	132.38±16.52	7.25±1.39	76.54±9.67
		治疗后	101.85±9.67	5.27±0.74	52.69±5.21
观察组	54	治疗前	134.21±14.81	7.51±1.08	77.65±8.43
		治疗后	82.67±6.88*	2.97±0.84*	45.94±3.77*

注:*表示与对照组治疗后比较, $P<0.05$

表2 两组患者治疗前后中医症状和体征评分比较($\bar{x}\pm s$) 分

组别	例数	时间	关节肿胀度	晨僵持续时间	关节压痛指数	双手握力	疼痛水平
对照组	54	治疗前	3.74±0.28	4.15±0.27	3.77±0.25	4.19±0.29	3.15±0.54
		治疗后	2.79±0.41	3.94±0.46	3.12±0.68	3.67±0.19	2.95±0.42
观察组	54	治疗前	3.65±0.57	4.08±0.69	3.62±0.38	4.05±0.87	3.20±0.41
		治疗后	1.88±0.72*	3.45±0.46*	2.88±0.92*	2.45±0.27*	2.01±0.14*

注:*表示与对照组治疗后比较, $P<0.05$

表3 两组关节情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	WOMAC评分	DAS28评分
对照组	54	治疗前	75.28±6.95	5.02±1.05
		治疗后	43.28±5.21	3.34±0.45
观察组	54	治疗前	76.85±6.24	5.06±0.79
		治疗后	20.54±1.27*	2.24±0.29*

注:*表示与对照组治疗后比较, $P<0.05$

2.5 不良反应 过敏反应、胃肠道反应、白细胞减少、肝功能异常及不良反应发生率观察组分别为1例、2例、1例、0例及7.40%,对照组分别为3例、5例、3例、1例及22.22%,不良反应发生率观察组低于对照组($\chi^2=4.696, P<0.05$)。

3 讨论

随着近年来人口老龄化比例的增高,关节炎老年患者日益增多,其中60岁左右的老年人关节炎的发病率约占50%,70岁左右的老年人关节炎的发病率约占80%,且致残率高达50%,严重影响了患者的生活质量,是不可忽视的疾病之一^[8-9]。目前RA的病因尚未完全明确,有研究提出可能与环境、遗传以及自身免疫调节能力有关^[10-11]。《黄帝内经》中认为RA是风寒湿三气杂至,合而为

痹^[11],《金匱要略》中提出了经热则痹的观点^[12]。中医根据不同症状将RA分为寒湿痹阻证、湿热痹阻证、痰瘀阻络证以及肝肾亏虚证,本研究选取的RA湿热痹阻证患者主要表现为关节、肌肉疼痛,局部有热感或者红肿,关节活动不利,烦闷不安等症状,临床较为常见。尪痹的基本病因是因为“闭”,故而主要治疗方法为“通”,以清热利湿、清热活血以及清热解毒的药方为主。宣痹汤合三妙散中羌活可祛风生湿、解表散寒;苍术和黄柏燥湿健脾;青风藤通经络、祛风湿;防己镇痛消炎;薏苡仁除痹舒筋;牛膝利尿通经、清热解毒,全方渗湿止痛、宣痹通络^[13-14],本研究结果显示观察组临床疗效优于对照组($P<0.05$),说明在口服西药的基础上联合宣痹汤合三妙散治疗RA有积极效果;观察组治疗后中医症状和体征评分、WOMAC评分和DAS28评分均低于对照组($P<0.05$),提示宣痹汤合三妙散联合西药能有效缓解RA湿热痹阻证患者的关节肿胀、晨僵、关节压痛以及疼痛等症状,而本研究中观察组治疗期间不良反应总发生率低于对照组($P<0.05$),说明中西结合的治疗方式可以有效降低西药副作用。

RA在发病的第一年有短暂的可治疗时期,在

这个时期滑膜炎的改变是可逆的,越早诊断,越有助于及时进行治疗,因此选择有效的检测指标是早期诊断的关键^[15-17]。血清 IL-32 是一种促炎性细胞因子,有研究提出 IL-32 能促进多种趋化因子和炎性因子的产生,对 f5-1cf 机体的固有适应性免疫应答和免疫应答系统有重要作用,可促进 RA 的发病,且只在 RA 患者滑膜组织中有表达,活动期水平与 ESR、CRP 等指标呈正相关^[18-20]。GPI 是一种多功能蛋白,可向关节损伤部位引导炎症细胞,从而加重病情。有人提出 sTREM-1 参与 RA 的发病和病情发展,对于诊断 RA 有一定价值^[21-22]。本研究结果显示治疗后两组患者 sTREM-1、GPI、IL-32 指标低于治疗前($P<0.05$),观察组低于对照组($P<0.05$),提示治疗前两组患者均有不同程度的炎性反应,宣痹汤合三妙散联合甲氨蝶呤片和柳氮磺吡啶肠溶片可以有效控制 sTREM-1、GPI、IL-32 水平,起到纠正免疫平衡失调,降低炎性损伤的作用。

综上所述,宣痹汤合三妙散联合西药口服能有效改善 RA 湿热痹阻证患者关节肿胀、晨僵、关节疼痛等症状,调节 sTREM-1、IL-32 及 GPI 水平,且不良反应少,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] CUSH J J. Rheumatoid Arthritis[J]. Medical Clinics of North America, 2021, 105(2): 355-365.
- [2] 吕媛,陈向红,黄闰月,等. 化痰强肾通痹方联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(5): 547-552.
- [3] 贾文瑞,赵永星. 类风湿关节炎的中医药研究进展[J]. 中医药信息, 2019, 36(1): 117-120.
- [4] 黄蓓.《证候类中药新药临床研究技术指导原则》发布[J]. 中医药管理杂志, 2018, 26(21): 107.
- [5] LAGE P, MACHADO L, BARRETO S M, et al. Measurement properties of Portuguese-Brazil Western Ontario and McMaster universities osteoarthritis index (WOMAC) for the assessment of knee complaints in Brazilian adults: ELSA-Brasil Musculoskeletal cohort [J]. Rheumatology International, 2020, 40 (2): 233-242.
- [6] JOHNSON T M, REGISTER K A, SCHMIDT C M, et al. Correlation of the multi-biomarker disease activity score with rheumatoid arthritis disease activity measures: a systematic review and Meta-analysis [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2019, 71 (11): 1459-1472.
- [7] 陈光,王阶. 证候类中药新药研发的中医理论基础探讨——基于古代文献的中医方药干预模式研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(3): 704-708.
- [8] 胡鲲,苏军,陈新春,等. 贵州黔东南地区 20~79 岁农村居民类风湿关节炎患病现状及危险因素[J]. 中国公共卫生, 2019, 35(7): 813-817.
- [9] 梅江涛,戴先文,尚辉辉,等. 独活寄生汤对类风湿性关节炎患者微循环及免疫功能的影响[J]. 西部中医药, 2020, 33(8): 106-108.
- [10] 曹芝艳,于泓. 类风湿关节炎治疗研究进展[J]. 山东医药, 2019, 59(21): 108-111.
- [11] 田照,袁德培,庞宇舟,等.《黄帝内经》“治未病”理论指导下现代技术防治 RA 的应用探讨[J]. 湖北民族学院学报(医学版), 2019, 36(1): 59-61.
- [12] 孙莹,马万千,邱新萍.《金匱要略》中桂枝芍药知母汤对“扶正祛邪”法治类风湿关节炎的启示[J]. 环球中医药, 2019, 12(3): 427-429.
- [13] 肖玉美,叶培汉. 自拟蠲痹通络汤治疗早期类风湿性关节炎湿热痹阻证的疗效及对脂肪因子的影响[J]. 西部中医药, 2021, 34(3): 105-108.
- [14] 吴越,吴沅峰,丁晴,等. 基于网络药理学探讨宣痹汤治疗类风湿关节炎的作用机制[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(11): 6-12.
- [15] 魏国俊,汤昊,王志勇,等. 膝骨性关节炎早、中期的中医辨证论治研究[J]. 西部中医药, 2021, 34(1): 137-140.
- [16] 孙文平,宋来玉,慕霞,等. CCP、AKA、APF 联合 RF 检测对类风湿性关节炎的诊断意义[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(6): 670-672.
- [17] 韩晓东,杨华清,夏先强,等. 塞来昔布胶囊联合中药熏洗防治早期膝骨性关节炎临床观察[J]. 西部中医药, 2020, 33(7): 129-131.
- [18] 蔡培强,邵玉凯,李开雄,等. 类风湿关节炎患者外周血白细胞介素-32 的表达及临床意义[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(1): 127-130.
- [19] 张佳红,周淑红,杨栋,等. 四妙汤联合来氟米特治疗湿热痹阻型类风湿性关节炎临床疗效观察[J]. 西部中医药, 2020, 33(8): 8-11.
- [20] 赵海燕,张鸿婷,郭丹丹,等. 独活寄生汤对肝肾不足寒湿痹阻型类风湿性关节炎 Th17/Treg 平衡的影响[J]. 西部中医药, 2021, 34(6): 8-12.
- [21] 李凯明,朱立国,李玲慧,等. 基于“筋骨并重”理论探讨补肾活血中药治疗膝骨性关节炎的机制[J]. 西部中医药, 2020, 33(11): 63-65.
- [22] 林吉霞,罗晶,袁芳芳,等. 可溶性髓样细胞触发受体-1 在化脓性关节炎诊断及疗效评价分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(2): 219-223.

收稿日期: 2021-09-03

作者简介: 李婧(1979—),女,硕士学位,主治医师。研究方向: 风湿免疫疾病的中西医结合治疗。