

温经散寒方治疗风寒湿痹型类风湿关节炎临床研究

董艺, 周华虹

浙江中医药大学附属金华中医院肾病风湿科, 浙江 金华 321000

[摘要] 目的: 观察温经散寒方对风寒湿痹型类风湿关节炎(RA)患者中医证候积分、受累关节功能及免疫炎症指标的影响。方法: 选择142例风寒湿痹型RA患者作为研究对象, 采用随机数字表法分为温经散寒组72例及甲氨蝶呤组70例。甲氨蝶呤组单纯口服甲氨蝶呤片治疗, 温经散寒组在甲氨蝶呤组的基础上给予温经散寒汤治疗。比较2组治疗前后中医证候积分、受累关节功能、免疫炎症指标及RA血清相关指标的变化。结果: 治疗前, 2组晨僵、关节疼痛、关节肿胀、关节畸形、舌象、脉象中医证候积分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 2组上述中医证候积分均降低($P<0.05$), 且温经散寒组低于甲氨蝶呤组($P<0.05$)。治疗前, 2组RA疾病活动度评级表(DAS28)评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗1个月及治疗2个月, 2组DAS28评分均降低($P<0.05$), 且温经散寒组低于甲氨蝶呤组($P<0.05$)。治疗前, 2组C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 2组CRP、TNF- α 、IL-1水平均下降($P<0.05$), 且温经散寒组低于甲氨蝶呤组($P<0.05$)。治疗前, 2组血清红细胞沉降率(ESR)、类风湿因子(RF)、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)、骨保护素(OPG)水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 2组血清ESR、RF、MMP-3水平均下降($P<0.05$), OPG水平上升($P<0.05$), 且温经散寒组ESR、RF、MMP-3水平低于甲氨蝶呤组($P<0.05$), OPG水平高于甲氨蝶呤组($P<0.05$)。结论: 温经散寒方可降低风寒湿痹型RA患者的中医证候积分, 有利于恢复患者关节功能, 减轻炎症反应, 促进骨恢复。

[关键词] 类风湿关节炎; 风寒湿痹型; 温经散寒方; 关节功能; 炎症指标

[中图分类号] R593.22 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 03-0113-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.03.024

Clinical Study on Wenjing Sanhan Formula for Rheumatoid Arthritis of Wind-Cold-Damp Impediment Type

DONG Yi, ZHOU Huahong

Abstract: **Objective:** To observe the effect of Wenjing Sanhan Formula on the traditional Chinese medicine syndrome scores, affected joint function and immune inflammatory indexes in patients with rheumatoid arthritis (RA) of wind-cold-damp impediment type. **Methods:** A total of 142 RA patients of wind-cold-damp impediment type were selected as the research objects, and were randomly divided into the Wenjing Sanhan Formula Group and the Methotrexate Group, with 72 and 70 cases in each group respectively. The Methotrexate Group was simply treated with Methotrexate Tablets orally, and the Wenjing Sanhan Formula Group was additionally treated with Wenjing Sanhan Decoction based on the treatment of the Methotrexate Group. The changes of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, affected joint function, immune inflammatory indexes and serum related indexes of RA were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** Before treatment, there was no

[收稿日期] 2021-07-25

[修回日期] 2022-11-14

[作者简介] 董艺 (1981-), 女, 主治中医师, E-mail: Dry060721@163.com。

significant difference in the TCM syndrome scores of morning stiffness, joint pain, joint swelling, joint deformity, tongue manifestation and pulse manifestation between the two groups ($P > 0.05$); after treatment, the scores of the above TCM syndromes in both groups were decreased ($P < 0.05$), and the score in the Wenjing Sanhan Formula Group was lower than that in the Methotrexate Group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the score of RA Disease Activity Score-28 (DAS28) between the two groups ($P > 0.05$); after one month of treatment and two months of treatment, the DAS28 scores in both groups were decreased ($P < 0.05$), and the score in the Wenjing Sanhan Formula Group was lower than that in the Methotrexate Group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 (IL-1) between the two groups ($P > 0.05$); after treatment, the levels of CRP, TNF- α and IL-1 in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the above levels in the Wenjing Sanhan Formula Group were lower than those in the Methotrexate Group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of serum erythrocyte sedimentation rate (ESR), rheumatoid factor (RF), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) and osteopontin (OPG) between the two groups ($P > 0.05$); after treatment, the levels of serum ESR, RF and MMP-3 in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the serum OPG levels were increased ($P < 0.05$); the levels of ESR, RF and MMP-3 in the Wenjing Sanhan Formula Group were lower than those in the Methotrexate Group ($P < 0.05$), and the serum OPG level in the Wenjing Sanhan Formula Group was higher than that in the Methotrexate Group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Wenjing Sanhan Formula can reduce the TCM syndromes of RA patients of wind-cold-damp impediment type, which is conducive to restoring the joint function of patients, alleviating inflammation and promoting bone recovery.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Wind-cold-damp impediment type; Wenjing Sanhan Formula; Joint function; Inflammatory indexes

类风湿关节炎(RA)是一种系统性、慢进展的自身免疫性疾病,以全身性骨关节损伤为主要特征。RA可归属于中医骨痹范畴。《素问·长刺节论》指出:“骨重不举,骨髓酸痛,寒气至,名曰骨痹。”临床上以风寒湿痹型骨痹最为多见,以晨僵、关节肿胀、疼痛为主要症状。《景岳全书》曰:“历节风痛,使气血本虚。”该病病因病机为正气虚溃,营卫羸弱,湿寒入骨导致气血壅滞骨节。本研究采用温经散寒方治疗风寒湿痹型RA患者,以温经散寒、止痛通络、祛邪扶正为调理原则,效果良好,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考《2012年美国风湿病学会痛风治疗指南》^[1]中的标准。持续6周以上晨僵持续1h;持续6周以上有3个及以上关节肿胀;持续6周以上对称性关节肿胀;手X线改变;类风湿因

子(RF)阳性。RA关节分级:功能正常,可完成日常工作为1级;对工作有影响但具自理能力为2级;无法工作且自理能力下降为3级;需卧床或轮椅,不能自理生活,丧失功能为4级。X线分期:X线影像正常,关节面下可能出现骨质疏松为I期;X线影像表现为骨质疏松,邻近肌萎缩,关节活动受限制,周围软组织肿胀为II期;关节间隙狭窄,关节半脱位畸形,骨质被明显侵蚀破坏为III期;除上述表现外,还存在关节骨性或纤维性强直为IV期。

1.2 辨证标准 参考《中医内科学》^[2]中风寒湿痹型RA的辨证标准。主症:关节肿胀疼痛,遇寒则疼痛递增,遇热递减,晨僵屈伸不利,畏寒怕冷;次症:四肢不温,腰膝酸软,于湿冷阴雨天症状加重;舌象:舌苔薄白;脉象:沉紧或浮紧。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;年龄

18~70岁；关节功能分级1~3级；X线分期Ⅰ~Ⅲ期；患者均知情同意，自愿签订研究同意书。

1.4 排除标准 近1个月内使用过治疗RA的药物；对本研究所用药物过敏者；合并心、肾、肝等严重原发性疾病患者。

1.5 一般资料 选择2018年5月—2020年5月于浙江中医药大学附属金华中医院就诊的142例风湿痹型RA患者作为研究对象，采用随机数字表法分为温经散寒组72例及甲氨蝶呤组70例。温经散寒组男33例，女39例；年龄23~69岁，平均 (55.17 ± 7.46) 岁；病程1~6年，平均 (3.73 ± 1.04) 年；关节功能分级：1级20例，2级36例，3级16例；X线分期：Ⅰ期28例，Ⅱ期34例，Ⅲ期10例。甲氨蝶呤组男34例，女36例；年龄20~70岁，平均 (54.88 ± 7.09) 岁；病程1~6年，平均 (3.49 ± 1.20) 年；关节功能分级：1级24例，2级32例，3级14例；X线分期：Ⅰ期20例，Ⅱ期35例，Ⅲ期15例。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 甲氨蝶呤组 对患者普及RA疾病相关知识，嘱患者日常生活中注意保暖，避免到人群密集场所，防止感染，避免劳累，适当进行关节功能锻炼，饮食上宜清淡，戒烟戒酒，适当补充营养，忌油炸、油腻的食物。口服甲氨蝶呤片(上海信谊药厂有限公司，国药准字H31020644，规格：2.5 mg)，每次4片，每周1次。

2.2 温经散寒组 在甲氨蝶呤组治疗基础上，给予温经散寒方治疗。处方：麻黄、附子(先煎)、黄芪各15 g，川牛膝、当归、鹿角胶(烊化)、防己各12 g，桂枝、防风、海风藤各10 g，全蝎5 g，蜈蚣2条，甘草8 g。水煎取汁300 mL，分2次服用，每天1剂。

2组均连续治疗2个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候积分。于治疗前后由同一副主任医师以上级别的医生对2组晨僵、关节疼痛、关节肿胀、关节畸形、舌象、脉象等中医证候进行评分。采用4级评分法，无症状计0分，轻度症状计2分，中度症状计4分，重度症状计6分。②RA疾病活动度评级表(DAS28)评分。于治疗前、治疗1个月及治疗2个月后让患者对近7 d疾病状况进行自我评价，DAS28评分 < 2.6 分为疾病缓解， $2.6 \leq \text{DAS28}$ 评分 < 3.2 分为疾病活动度低，DAS28评分 ≥ 3.2 分为疾病高度活动。③C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)水平。于治疗前后取2组肘前静脉血5 mL，用全自动生化分析仪检测。④红细胞沉降率(ESR)、RF、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)、骨保护素(OPG)水平。治疗前后取2组肘前静脉血3 mL，选取相应试剂盒用酶联免疫吸附法测定。

3.2 统计学方法 采用SPSS20.0统计学软件分析数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较用独立样本 t 检验，组内治疗前后比较用配对样本 t 检验；计数资料用百分比(%)表示，采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2组治疗前后中医证候积分比较 见表1。治疗前，2组晨僵、关节疼痛、关节肿胀、关节畸形、舌象、脉象中医证候积分比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)；治疗后，2组上述中医证候积分均降低($P < 0.05$)，且温经散寒组低于甲氨蝶呤组($P < 0.05$)。

4.2 2组治疗前、治疗1个月及治疗2个月DAS28评分比较 见表2。治疗前，2组DAS28评分比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)；治疗1个月及治疗

表1 2组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

分

组别	时间	例数	晨僵	关节疼痛	关节肿胀	关节畸形	舌象	脉象
温经散寒组	治疗前	72	3.02 ± 0.56	3.26 ± 0.32	3.24 ± 0.43	3.33 ± 0.43	3.09 ± 0.62	3.08 ± 0.61
	治疗后	72	1.04 ± 0.31^{①②}	0.56 ± 0.14^{①②}	1.08 ± 0.28^{①②}	1.01 ± 0.26^{①②}	1.00 ± 0.31^{①②}	0.87 ± 0.22^{①②}
甲氨蝶呤组	治疗前	70	3.03 ± 0.48	3.28 ± 0.33	3.22 ± 0.44	3.28 ± 0.45	3.08 ± 0.59	3.11 ± 0.54
	治疗后	70	1.88 ± 0.30^{①}	1.02 ± 0.30^{①}	2.11 ± 0.37^{①}	2.32 ± 0.42^{①}	1.68 ± 0.47^{①}	1.48 ± 0.32^{①}

注：①与本组治疗前比较， $P < 0.05$ ；②与甲氨蝶呤组治疗后比较， $P < 0.05$

2个月,2组 DAS28 评分均降低($P<0.05$),且温经散寒组低于甲氨蝶呤组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前、治疗1个月及治疗2个月

DAS28 评分比较($\bar{x}\pm s$)				分
组别	时间	例数	DAS28 评分	
温经散寒组	治疗前	72	6.84±1.31	
	治疗1个月	72	4.97±1.22 ^②	
	治疗2个月	72	2.65±0.54 ^②	
甲氨蝶呤组	治疗前	70	6.79±1.35	
	治疗1个月	70	5.69±1.44 ^①	
	治疗2个月	70	3.01±0.47 ^①	

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与甲氨蝶呤组治疗后同期比较, $P<0.05$

4.3 2组治疗前后 CRP、TNF- α 、IL-1 水平比较见表3。治疗前,2组 CRP、TNF- α 、IL-1 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组 CRP、TNF- α 、IL-1 水平均下降($P<0.05$),且温经

散寒组低于甲氨蝶呤组($P<0.05$)。

表3 2组治疗前后 CRP、TNF- α 、IL-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	CRP(mg/L)	TNF- α (ng/L)	IL-1(ng/L)
温经散寒组	治疗前	72	27.51±3.54	53.23±10.42	403.12±82.33
	治疗后	72	7.23±1.05 ^②	20.46±5.67 ^②	199.26±30.71 ^②
甲氨蝶呤组	治疗前	70	27.44±4.01	53.01±10.27	402.84±80.46
	治疗后	70	15.28±1.61 ^①	35.83±5.31 ^①	230.33±30.64 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与甲氨蝶呤组治疗后比较, $P<0.05$

4.4 2组治疗前后血清 ESR、RF、MMP-3、OPG 水平比较 见表4。治疗前,2组血清 ESR、RF、MMP-3、OPG 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组血清 ESR、RF、MMP-3 水平均下降($P<0.05$),OPG 水平上升($P<0.05$),且温经散寒组 ESR、RF、MMP-3 水平低于甲氨蝶呤组($P<0.05$),OPG 水平高于甲氨蝶呤组($P<0.05$)。

表4 2组治疗前后血清 ESR、RF、MMP-3、OPG 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	ESR(mm/h)	RF(IU/mL)	MMP-3(μ g/L)	OPG(ng/L)
温经散寒组	治疗前	72	70.51±6.75	183.23±30.42	45.23±5.13	430.31±121.25
	治疗后	72	10.26±1.53 ^②	80.46±5.08 ^②	11.20±2.17 ^②	1310.17±241.21 ^②
甲氨蝶呤组	治疗前	70	71.02±7.02	179.19±30.58	44.79±5.28	443.19±118.31
	治疗后	70	20.81±2.19 ^①	111.01±10.14 ^①	22.81±3.16 ^①	1101.48±210.52 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与甲氨蝶呤组治疗后比较, $P<0.05$

5 讨论

《黄帝内经》曰:“风寒湿三气杂至,合而为痹也。”风为阳邪,湿为阴邪,风盛则行痹,湿邪入体则遏制气血,滞于关节,筋骨失养,最终形成寒湿交杂之顽痹痛疾。温经散寒方以麻黄、附子为君药,麻黄发汗散寒,行水消肿,散阴疽,消癥结;附子散寒止痛,补火助阳,用于肢冷脉微,祛除风寒湿邪,也可用于厥逆亡阳,回阳救阴。黄芪作为臣药,有补益中气的效果,主治体虚浮肿,阳气虚弱;川牛膝可补肝肾,强健筋骨,引血下行,去瘀通络,缓解腰膝酸软;当归有和血止痛的作用,治疗癥瘕结聚、眩晕痿痹有良好的效果;鹿角胶温阳补肾,益精养血,可治疗虚劳羸瘦、阴疽肿痛,缓解腰膝酸冷;防己可祛风止痛,利水消肿,治疗风湿痹痛效果较佳;桂枝可助阳化气,散寒止痛;防风与桂枝合用适用于风寒湿痹,肢节疼痛;海风藤

通经络,祛风湿,主治筋脉拘挛,屈伸不利;全蝎熄风镇痉,攻毒散结,通络止痛;蜈蚣祛风定惊,散结止痛;甘草补脾益气,调和诸药。

本研究表明,温经散寒组治疗后晨僵、关节疼痛、关节肿胀、关节畸形、舌象、脉象等中医证候积分及 DAS28 评分均低于甲氨蝶呤组,说明温经散寒方可有效缓解 RA 患者临床症状,有助于恢复关节功能。究其原因,可能是因为本方中君药麻黄、附子可散风邪,祛除寒毒。川牛膝具有抗炎镇痛的良好效,有实验表明牛膝煎剂对小鼠有显著镇痛作用^[3]。本研究表明,温经散寒组治疗后 CRP、TNF- α 、IL-1 水平均低于甲氨蝶呤组,考虑原因为当归中当归多糖可下调炎症因子水平,附子可通过兴奋下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统发挥抗炎作用,抑制炎症反应,鹿角胶可促进钙吸收,降低毛细血管通透性,减少渗出达到抗炎消肿的作用^[4-6]。

MMP-3 是早期诊断 RA 的生物标志物, RF 是辅助判断 RA 严重程度的标准^[7]。当 RA 患者关节损害更严重时, OPG 水平明显降低。本研究结果显示, 温经散寒组治疗后 ESR、RF、MMP-3 水平均低于甲氨蝶呤组, OPG 水平高于甲氨蝶呤组, 说明温经散寒方对 RA 患者骨恢复作用良好。

综上所述, 温经散寒方可降低风寒湿痹型 RA 患者中医证候积分, 利于恢复关节功能, 减轻炎症反应, 促进骨恢复。

[参考文献]

- [1] KHANNA D, KHANNA P P, FITZGERALD J D, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(10): 1447-1461.
- [2] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 2版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 297-304.
- [3] TAO Y, HUANG S, YAN J, et al. Determination of major components from Radix Achyranthes bidentate using ultra-performance liquid chromatography with triple quadrupole tandem mass spectrometry and an evaluation of their anti-osteoporosis effect in vitro[J]. J Sep Sci, 2019, 42(3): 2214-2221.
- [4] 金阳, 葛金环, 刘思琦, 等. 当归多糖的化学结构、药理作用及构效关系研究进展[J]. 中医药信息, 2022, 39(2): 69-77.
- [5] 曲帅, 阚鸿, 李金花, 等. 基于大鼠胸膜炎模型对甘草附子汤的抗炎作用研究[J]. 长春中医药大学学报, 2021, 37(1): 67-70.
- [6] 鲍悦, 高久堂, 孙佳明, 等. 中药鹿角胶的研究进展[J]. 吉林中医药, 2016, 36(2): 173-175, 204.
- [7] XU S, XIAO Y, ZENG S, et al. Piperlongumine inhibits the proliferation, migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis[J]. Inflamm Res, 2018, 67(3): 233-243.

(责任编辑: 钟志敏)