

- [J]. *Reprod Health*, 2015, 12: 52.
- [3] Nagels H E, Rishworth J R, Siristatidis C S, et al. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(11): CD009749.
- [4] Lattes K, Brassesco M, Gomez M, et al. Low-dose growth hormone supplementation increases clinical pregnancy rate in poor responders undergoing *in vitro* fertilisation[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(7): 565-568.
- [5] Davar R, Neghab N, Naghshineh E. Pregnancy outcome in delayed start antagonist versus microdose flare GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF/ICSI: An RCT[J]. *Int J Reprod Biomed*, 2018, 16(4): 255-260.
- [6] Ferraretti A P, Gianaroli L. The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: Is there a need for revision? [J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(9): 1842-1845.
- [7] Xu Y Y, Nisenblat V, Lu C L, et al. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: A randomized controlled trial[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1): 29.
- [8] 杨 珍, 冯逊逊, 董晓英. 毓麟珠通过改善小鼠卵巢微环境防治早发性卵巢功能不全的作用机制研究[J]. *生殖医学杂志*, 2020, 29(2): 231-237.
- [9] 王 伟, 黄 勇. 针灸八髎穴联合脱氢表雄酮对卵巢功能不全合并不孕症患者的治疗效果[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(4): 832-835; 840.
- [10] Zhang Y, Zhang C, Shu J, et al. Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2020, 26(2): 247-263.
- [11] Arat Ö, Deveci D, Özkan Z S, et al. What is the effect of the early follicular phase FSH/LH ratio on the number of mature oocytes and embryo development? [J]. *Turk J Med Sci*, 2020, 50(2): 420-425.
- [12] 李肖然, 朱小凤. 不同指标对 IVF-ET 患者卵巢反应性的预测价值 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28(12): 1688-1691.
- [13] 何啸兰, 王鹏鹏, 周月希, 等. 毓麟珠对卵巢早衰大鼠 SIRT1-FoxO1-自噬通路的调控作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(6): 1091-1104.
- [14] 杨福霞, 杨卓欣. 针刺调经促孕治疗卵巢储备功能下降的前瞻性病例序列研究 [J]. *中国针灸*, 2020, 40(6): 619-622.

清热祛风汤联合常规治疗对热痹证老年类风湿性关节炎患者的临床疗效

吴晓东¹, 罗穆玲², 徐立峰¹, 陈碧燕¹, 林 浩¹

(1. 儋州市中医医院老年病科, 海南 儋州 571799; 2. 儋州市人民医院全科医学科, 海南 儋州 571799)

摘要: 目的 探讨清热祛风汤联合常规治疗对热痹证老年类风湿性关节炎患者的临床疗效。方法 90 例患者随机分为对照组和观察组, 对照组给予常规治疗, 观察组在对照组基础上加用清热祛风汤, 疗程 12 周。检测临床疗效、临床体征 (肿胀指数、压痛指数、晨僵时间、疼痛程度)、疾病活动指标 (CRP、RF、抗 CCP)、骨代谢指标 (BALP、NTX-1、PINP)、骨密度 (股骨近端、腰椎 L1-L4) 变化。结果 观察组 ACR20、ACR50、ACR70 高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组临床体征、疾病活动指标、NTX-1 降低 ($P < 0.05$), BALP、PINP 升高 ($P < 0.05$), 以观察组更明显 ($P < 0.05$); 观察组骨密度增加 ($P < 0.05$), 并比对照组更明显 ($P < 0.05$)。结论 清热祛风汤联合常规治疗可提高热痹证老年类风湿性关节炎患者临床疗效, 减轻临床体征, 调节骨代谢, 增加骨密度。

关键词: 清热祛风汤; 常规治疗; 老年类风湿性关节炎; 热痹

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)03-1056-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.03.056

类风湿性关节炎是一种进行性、难愈性关节慢性炎症病变,好发于老年人,主要病变部位为小关节,部分可侵袭大关节,后期逐渐累及内脏组织^[1],目前临床治疗以减轻临床症状、控制炎症反应、改善机体功能和生活质量为主^[2]。同时,本病持续的炎症反应可导致机体骨代谢异常,出现关节骨丢失或骨质破坏,显著增加骨折、关节畸形的风险^[3]。

中医将类风湿性关节炎归属于“历节”“痹病”范畴,认为其主要病因包括体虚、痰湿、血瘀、邪甚等,患者先天禀赋不足,体虚可有利于邪毒入侵,血瘀、痰湿可影响气血运行,造成血脉不通,经脉受阻,发为痹病,风、寒、湿为主要的邪毒,风性多走,寒为凝滞,湿为重浊,三者相关影响,导致游走不定,经脉痹阻,不通不荣,日久可导致气血不足、阳虚、阴虚等^[4]。本研究探讨清热祛风汤联合常规治疗对热痹证老年类风湿性关节炎患者的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2021年5月至2022年4月收治于儋州市中医医院的90例老年类风湿性关节炎热痹证患者,随机数字表法分为对照组和观察组,每组45例。其中,对照组男性23例,女性22例;年龄61~81岁,平均年龄(73.92±6.14)岁;病程2~6年,平均病程(3.74±1.26)年;体质量42~73 kg,平均体质量(59.11±6.31) kg,而观察组男性21例,女性24例;年龄60~79岁,平均年龄(73.18±6.92)岁;病程2~6年,平均病程(3.98±1.04)年;体质量60~74 kg,平均体质量(59.73±6.87) kg,2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。研究经医院伦理委员会批准(批号20210321DZ)。

1.2 纳入标准 ①符合美国风湿病学会类风湿性关节炎诊断标准^[5];②符合热痹辨证标准^[6],包括关节红肿、皮温略高、压痛明显、屈伸不利、晨僵、口渴、便黄、便秘、汗出,舌红苔黄腻,脉弦滑;③处于病情活动期,DAS28评分 >3.2 分;④骨密度在 $-2.5\sim-1$ 之间,骨量减少;⑤患者了解本研究,签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①骨质疏松症、痛性关节炎、骨性关节炎等骨关节病变;②药物、激素、其他疾病影响骨代谢;③抑郁、精神障碍、焦虑、认知障碍;④合并关节软骨损伤;⑤近14 d内进行免疫抑制剂、激素、抗风湿等相关治疗;⑥其他部位严重器质性病变。

1.4 治疗手段 对照组采用常规治疗,包括来氟米特片(美罗药业股份有限公司,10 mg/片,国药准字H20080047,生产批号34210509、34210609),每天1次,每次1粒;美洛昔康片(江苏云阳集团药业有限公司,7.5 mg/片,国药准字H20020146,生产批号20210316、20220108),每天2次,每次7.5 mg。观察组在对照组基础上加用清热祛风汤,组方药材薏苡仁20 g、秦艽20 g、苍术20 g、川牛膝15 g、泽泻15 g、黄柏20 g、忍冬藤20 g、土茯苓15 g、大黄10 g(后下)、蚕砂15 g、紫丹参15 g、

泽兰10 g、防己10 g,水煎服,由儋州市中医医院药剂科统一煎制,每天1剂,早晚分2次温服。2组疗程均为12周。

1.5 疗效评价 参考文献[7]报道,(1)ACR20,肿胀关节数、疼痛关节数改善程度 $\geq 20\%$,患者自觉疼痛程度、患者对疾病总体评价、医师对疾病总体评价、患者对体力总体评价、CRP中至少有3项改善程度 $\geq 20\%$;(2)ACR50,肿胀关节数、疼痛关节数改善程度 $\geq 50\%$,患者自觉疼痛程度、患者对疾病总体评价、医师对疾病总体评价、患者对体力总体评价、CRP中至少有3项改善程度 $\geq 50\%$;(3)ACR70,肿胀关节数、疼痛关节数改善程度 $\geq 70\%$,患者自觉疼痛程度、患者对疾病总体评价、医师对疾病总体评价、患者对体力总体评价、CRP中至少有3项改善程度 $\geq 70\%$ 。

1.6 指标检测

1.6.1 临床体征 参考文献[8]报道,(1)关节肿胀指数,按28个关节计数,无肿胀记为0分,软组织肿胀记为1分,软组织肿胀合并关节积液记为2分;(2)压痛指数,按28个关节计数,无压痛、重压下无疼痛记为0分,轻度压痛、重压关节边缘或韧带有压痛、活动不受限记为1分,中度压痛、重压下有压痛、患者皱眉不适、活动轻度受限记为2分,重度压痛、退缩逃脱、活动严重受限记为3分;(3)晨僵时间,记录晨起后出现关节僵硬(即关节屈伸活动伴有明显阻碍感)至僵硬消失所用的时间;(4)疼痛程度(VAS)^[9],采用10 cm游标刻度尺,根据静息时的主观疼痛程度标记疼痛位置,由专业医师读取相应评分。

1.6.2 血清指标 治疗前后采集患者晨起空腹肘外周血各9 mL,分别置于3个5 mL真空抗凝管中,3 000 r/min离心10 min,取上层血清,置于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 恒温箱中保存,参考文献[10]报道,在全自动生化分析仪(型号TANK BIO cline200,上海拓开生物科技有限公司)上采用化学发光免疫法检测C反应蛋白(CRP)水平,速率散射比浊法检测类风湿因子(RF)水平,胶体金法检测抗环瓜氨酸多肽抗体(抗CCP)水平,酶联免疫吸附法检测血清骨代谢标志物[骨碱性磷酸酶(BALP)、I型胶原氨基末端肽(NTX-1)、I型前胶原N-末端前肽(PINP)]水平,相关试剂盒均购自上海化邦生物科技有限公司。

1.6.3 骨密度 采用双能X骨密度仪(型号EXA-3000,韩国奥斯托公司)检测股骨近端、腰椎L1-L4处的骨密度。

1.7 统计学处理 通过SPSS 25.0软件进行处理,计数资料以百分率表示,组间比较采用卡方检验;符合正态分布、方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组ACR20、ACR50、ACR70高于对照组($P<0.05$),见表1。

表1 2组临床疗效比较 [例 (%), n=45]

组别	ACR20	ACR50	ACR70
观察组	31 (68.89) *	23 (51.11) *	16 (35.56) *
对照组	21 (46.67)	13 (28.89)	7 (15.56)

注: 与对照组比较, *P<0.05。

2.2 临床体征 治疗后, 2组肿胀指数、压痛指数、晨僵时间、疼痛程度降低 (P<0.05), 以观察组更明显 (P<

表2 2组临床体征比较 ($\bar{x}\pm s$, n=45)

组别	时间	肿胀指数/分	压痛指数/分	晨僵时间/min	疼痛程度/分
观察组	治疗前	12.42±3.19	7.27±1.34	83.27±15.90	5.31±1.78
	治疗后	5.30±1.57*#	2.11±0.61*#	32.14±9.83*#	2.13±0.63*#
对照组	治疗前	12.09±3.36	7.18±1.45	83.05±16.62	5.20±1.87
	治疗后	6.87±2.05*	2.89±0.91*	41.28±11.34*	2.82±0.91*

注: 与同组治疗前比较, *P<0.05; 与对照组治疗后比较, #P<0.05。

表3 2组疾病活动指标比较 ($\bar{x}\pm s$, n=45)

组别	时间	CRP/(mg·L ⁻¹)	RF/(IU·mL ⁻¹)	抗CCP/(IU·mL ⁻¹)
观察组	治疗前	11.31±3.09	158.92±31.47	149.37±36.22
	治疗后	5.08±1.24*#	83.74±15.90*#	89.46±21.51*#
对照组	治疗前	11.07±3.25	154.31±32.08	145.60±37.35
	治疗后	6.42±1.36*	104.57±19.63*	112.29±25.68*

注: 与同组治疗前比较, *P<0.05; 与对照组治疗后比较, #P<0.05。

表4 2组骨代谢指标比较 ($\bar{x}\pm s$, n=45)

组别	时间	BALP/(IU·L ⁻¹)	NTX-1/(ng·mL ⁻¹)	PINP/(ng·mL ⁻¹)
观察组	治疗前	21.47±4.11	34.51±6.32	68.32±14.05
	治疗后	25.78±5.63*#	26.69±5.87*#	83.15±18.92*#
对照组	治疗前	22.03±4.32	35.03±6.43	69.04±13.78
	治疗后	22.19±4.01	34.88±6.20	70.67±14.36

注: 与同组治疗前比较, *P<0.05; 与对照组治疗后比较, #P<0.05。

2.5 骨密度 治疗后, 观察组骨密度增加 (P<0.05), 并比对照组更明显 (P<0.05), 见表5。

表5 2组骨密度比较 (g/cm³, $\bar{x}\pm s$, n=45)

组别	时间	股骨近端	腰椎 L1-L4
观察组	治疗前	1.84±0.21	1.73±0.24
	治疗后	2.10±0.29*#	2.08±0.31*#
对照组	治疗前	1.80±0.25	1.75±0.26
	治疗后	1.83±0.21	1.81±0.28

注: 与同组治疗前比较, *P<0.05; 与对照组治疗后比较, #P<0.05。

3 讨论

类风湿性关节炎属于自身免疫性病变, 滑膜炎反应能导致软骨组织骨质破坏, 改变关节间隙, 影响关节功能及活动度, 具有较高的致残率^[11-12], 本病活动期临床主要体征为关节压痛、明显肿胀、晨僵, 大量的渗出液可加重关节四周软组织损伤, 表现为关节周围均匀性肿大, 在多个部位可表现出典型的关节摩擦音, 最终导致关节破坏、强直、畸形^[13-14], 其发病与内分泌功能紊乱、遗传、环境等因素有关, 临床以对症治疗为主, 常用药物包括非甾体抗炎药、抗风湿药、云克、嘌呤药剂, 虽有助于延缓症状

0.05), 见表2。

2.3 疾病活动指标 治疗后, 2组CRP、RF、抗CCP水平降低 (P<0.05), 以观察组更明显 (P<0.05), 见表3。

2.4 骨代谢指标 治疗后, 2组BALP、PINP水平升高 (P<0.05), NTX-1水平降低 (P<0.05), 以观察组更明显 (P<0.05), 见表4。

状, 但停药易复发, 无法逆转病情发展^[12,15]。

中医认为, 类风湿性关节炎根本病因为热痹, 当以清热利湿为主要治则, 其主病位在骨, 与肾关系密切, 肾精亏虚, 邪毒趁虚侵袭骨骼、经脉, 属于本虚标实之症, 治疗当以治标为主, 施以清热利湿、疏风通络之法^[16-17]。清热祛风汤中薏苡仁、苍术为君药, 健脾益气, 除湿; 以土茯苓、泽泻、防己为臣药, 助渗湿化湿之力, 配以黄柏、忍冬藤, 清热解毒, 消肿利水; 以秦艽、蚕砂为佐药, 舒筋通络、祛风止痛; 联合大黄、川牛膝、泽兰、紫丹参, 破瘀活血, 化凝行滞, 除湿清热, 诸药合用, 共奏清热利湿、祛风通络、消肿止痛、破瘀活血之功。本研究发现, 治疗后观察组ACR20、ACR50、ACR70均高于对照组, 关节压痛、肿胀、疼痛程度、晨僵改善率更高, 表明清热祛风汤联合常规治疗可提高疗效和临床体征改善效率; 观察组CRP、RF、抗CCP低于对照组, 提示两者联用有助于进一步控制病情。

类风湿性关节炎主要病理特征包括全身性骨丢失、关节破坏, 可导致全身性骨质疏松, 骨代谢指标异常先于关节畸形、骨质疏松的发生^[18]。高洁等^[19]报道, 类风湿性关节炎主要关节骨密度明显低于健康人群, 而且骨折发生率

是后者数倍。BALP、NTX-1、PINP 是典型骨代谢指标,可评估类风湿性关节炎骨代谢情况,本研究发现,治疗后观察组 BALP、PINP 高于对照组,NTX-1 更低,股骨近端、腰椎 L1-L4 骨密度更大,表明清热祛风汤联合常规治疗有助于调节骨代谢,提高成骨细胞活性,加快骨形成,降低骨吸收进程,增加骨密度。

综上所述,清热祛风汤联合常规治疗可提高热痹证老年类风湿性关节炎患者疗效,减轻临床体征,调节骨代谢,增加骨密度。本研究从骨代谢分子角度证实上述方案可安全有效地治疗本病,值得临床借鉴,但存在样本量少、研究时间短等不足,今后应进行多中心、多样本、近期和远期疗效结合的深入考察。

参考文献:

[1] 蒙雪雁,江露娟,丘 琴,等. 中药抗类风湿性关节炎质量标志物的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(4): 48-53.

[2] 杨 丽,刘荣华,黄四碧,等. 类风湿性关节炎的发病机制及治疗药物研究进展[J]. 中国药房, 2021, 32(17): 2154-2159.

[3] 蒋耀平,肖 敬,尹智功. 类风湿性关节炎患者骨代谢指标的测定及其临床意义[J]. 中国综合临床, 2010, 26(3): 246-247.

[4] 刘征堂,周学平. 类风湿性关节炎热痹证病因病机析义[J]. 辽宁中医杂志, 2004, 31(2): 112.

[5] 中华医学会风湿病学分会. 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.

[6] 郑筱英. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 115-119.

[7] Daniel A, Neogi T, Silman A J, *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(9): 2569-2581.

[8] Smolen J S, Eberl G, Breedveld F C, *et al.* Validity and

reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity[J]. *Arthritis Rheumatol*, 1995, 38(1): 38-43.

[9] 严广斌. 视觉模拟评分法[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2014, 8(2): 34.

[10] 杨梅花,王向红,冯忠军,等. 类风湿性关节炎患者血浆 Ghrelin 水平变化及其与血清 CRP、RF、抗-CCP 的关系[J]. 山东医药, 2015, 55(33): 18-20.

[11] Safiri S, Kolahi A A, Hoy D, *et al.* Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(11): 1463-1471.

[12] 高 远,李永吉. 类风湿性关节炎发病机制及中药靶向治疗的研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(35): 5030-5034.

[13] 张警丰,叶修玲,段 萌,等. 老年与青壮年发病类风湿性关节炎的临床特点比较[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(47): 3788-3792.

[14] 王玉姣,孙绍峰,王雪梅,等. 148 例活动性类风湿性关节炎临床特征分析[J]. 重庆医学, 2019, 48(18): 3104-3106; 3110.

[15] 常 岑,张润润,时一鸣,等. 中医疗法治疗类风湿性关节炎的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(2): 329-335.

[16] 郭纪涛,陈永强. 脾实热证与类风湿关节炎热痹证的关系[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(12): 1845-1847.

[17] 李 海,刘玉欢,赵文海. 国医大师刘柏龄治疗类风湿性关节炎经验[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 4002-4004.

[18] Rykova E, Sizikov A, Roggenbuck D, *et al.* Circulating DNA in rheumatoid arthritis: pathological changes and association with clinically used serological markers[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 85.

[19] 高 洁,刘小娟,孔瑞娜,等. 类风湿性关节炎患者骨密度及骨代谢生化标志物的变化[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(9): 1119-1122.