

- with taxanes against human lung carcinoma [J]. *Int J Oncol*, 2007, 31(2): 241-252.
- [12] 张寅, 谢雁鸣, 陈岑, 等. 基于关联规则 Apriori 算法的真实世界复方苦参注射液治疗恶性肿瘤联合用药药理作用特征的回顾分析[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(2): 378-384.
- [13] 李茜. 中西医结合治疗骨转移癌[J]. *中国保健营养*, 2021, 31(16): 253; 256.
- [14] Kellesarian S V, Subhi Alharthi S, Saleh Binshabaib M, et al. Effect of local zoledronate delivery on osseointegration: a systematic review of preclinical studies[J]. *Acta Odontol Scand*, 2017, 75(7): 530-541.
- [15] 周兴芹, 仇晓军, 赵洪瑜, 等. 榄香烯乳对人肺腺癌 A549 细胞株凋亡蛋白表达的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2012, 20(10): 2027-2030.
- [16] Offermann A, Kang D, Watermann C, et al. Analysis of tripartite motif (TRIM) family gene expression in prostate cancer bone metastases [J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42(12): 1475-1484.
- [17] 郭鹏, 朱为康, 李雁, 等. 榄香烯乳剂治疗中晚期肝癌的疗效与安全性的临床观察[J]. *世界中医药*, 2018, 13(3): 676-678; 682.
- [18] 王焕. 榄香烯乳联合人参皂苷对卵巢癌细胞耐药株 A2780/PTX 的影响作用[J]. *世界中医药*, 2016, 11(9): 1835-1838.
- [19] 胥瑞婷, 马音, 朱炜炜. 中药提取物榄香烯抗肿瘤临床应用现况[J]. *陕西中医*, 2021, 42(9): 1317-1320.
- [20] 史亚博, 陈婷婷. 榄香烯抗肿瘤药效及临床应用研究进展[J]. *中医临床研究*, 2020, 12(18): 40-45.
- [21] 蒋暑雨. 二十四节气对北京地区急诊病种的选择研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [22] 廖星, 谢雁鸣. 构建中药上市后安全性评价证据体的思考[J]. *世界中医药*, 2014, 9(9): 1141-1144.
- [23] 孙焱希, 谢雁鸣, 黎元元, 等. 基于 23575 例 HIS 数据的真实世界速效救心丸临床应用特征及联合用药分析[J]. *世界中医药*, 2020, 15(1): 13-18; 23.

温经蠲痹汤对寒湿痹阻证类风湿性关节炎患者的临床疗效

孙建, 陶丽红, 杭煜宇, 朱科达, 陈双双, 马佳星*
(南京中医药大学附属张家港医院风湿免疫科, 江苏 张家港 215600)

摘要: **目的** 探讨温经蠲痹汤对寒湿痹阻证类风湿性关节炎患者的临床疗效。**方法** 84 例患者随机分为对照组和观察组, 每组 42 例, 对照组给予常规治疗, 观察组在对照组基础上加用温经蠲痹汤, 疗程 12 周。检测临床疗效, 中医证候评分, 关节症状评分 (关节疼痛、DAS28), 关节晨僵时间, EORTC QLQ-C30 量表评分, M1、M2 型细胞比例及 M1/M2, Th17、Treg 细胞比例及 Th17/Treg, 不良反应发生率变化。**结果** 观察组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组中医证候评分、关节症状评分、M1 型细胞比例、M1/M2、Th17 细胞比例、Th17/Treg 降低 ($P < 0.05$), 关节晨僵时间缩短 ($P < 0.05$), EORTC QLQ-C3 量表评分、M2 型细胞比例、Treg 细胞比例升高 ($P < 0.05$), 以观察组更明显 ($P < 0.05$)。2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 温经蠲痹汤可安全有效地缓解寒湿痹阻证类风湿性关节炎患者临床症状, 降低中医证候评分, 改善生活质量, 其机制可能与调节巨噬细胞极化与 Th17/Treg 细胞动态平衡有关。

关键词: 温经蠲痹汤; 常规治疗; 类风湿性关节炎; 寒湿痹阻证

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2023)03-1036-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.03.061

类风湿性关节炎是一种常见的慢性、侵蚀性、系统性自身免疫性疾病, 以关节滑膜炎、软骨破坏为主要病理特征, 临床表现为关节疼痛、肿胀、活动受限等^[1-2], 本病发生率约为 0.5%~1.0%, 其中女性是男性的 2~4 倍, 可发生于任何年龄阶段^[3], 其病情反复, 迁延难愈, 关节畸形、

致残率较高, 严重影响患者生活质量。大量研究证实, 免疫失衡、炎症反应、基因突变、遗传易感性等多种因素贯穿于类风湿性关节炎发生发展始终^[4], 其中巨噬细胞是重要的效应细胞, 而 Th17/Treg 细胞失衡参与各个关键点^[5]。研究表明, 类风湿性关节炎患者或动物模型的外周

收稿日期: 2022-09-30

基金项目: 张家港市中医医院免疫学专业组临床试验机构能力提升 (SLT2022011); 张家港市中医医院青年自然科学基金项目 (ZZYQ1907)

作者简介: 孙建 (1987—), 男, 主治医师, 研究方向为中西医结合治疗风湿免疫性疾病。Tel: 13962211307

* **通信作者:** 马佳星 (1985—), 女, 主治医师, 研究方向为中西医结合治疗风湿免疫性疾病。E-mail: 327264070@qq.com

血和关节腔积液中存在巨噬细胞极化不平衡和 Th17/Treg 细胞平衡漂移现象, 导致促炎因子数量显著增多, 加剧机体炎症反应^[6-7]。

中医将类风湿性关节炎归属于“痹证”“历节”等范畴, 多项研究均已证实中药在治疗本病面有着独特优势, 已得到广泛认可^[8]。温经蠲痹汤是南京中医药大学附属张家港医院风湿免疫科依据多年临床经验创制的协定方, 在改善寒湿痹阻证类风湿性关节炎临床症状方面起到了积极作用, 但其作用机制尚不明确, 故本研究拟从巨噬细胞极化、Th17/Treg 细胞平衡 2 个方面探讨该方治疗本病的机制, 以期对相关临床治疗提供理论依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2020年3月至2021年8月就诊于南京中医药大学附属张家港医院的84例类风湿性关节炎患者, 随机数字表法分为对照组和观察组, 每组42例。其中, 对照组男性22例, 女性20例; 年龄40~75岁, 平均年龄(56.4±5.9)岁; 病程2~15年, 平均病程(6.0±1.6)年, 而观察组男性25例, 女性17例; 年龄38~74岁, 平均年龄(58.2±6.3)岁; 病程1~13年, 平均病程(5.6±1.4)年, 2组一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。治疗期间, 对照组有1例出现脱落, 观察组有2例出现脱落, 最终2组分别纳入41、40例。研究经医院伦理委员批准(伦理批号JS2017-01-07)。

1.2 纳入标准 ①符合2010年美国风湿病协会和欧洲抗风湿联盟修订的类风湿性关节炎诊断标准^[9]; ②符合2018年《类风湿性关节炎病证结合诊疗指南》中寒湿痹阻证的辨证标准^[10]; ③年龄18~80岁; ④关节功能分级I~III级; ⑤近3个月来未接受中药治疗; ⑥患者自愿参与, 依从性良好, 签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①关节畸形、劳动力丧失; ②合并严重肝肾功能不全、血液系统或其他系统性疾病; ③对多种中药成分有过敏史; ④妊娠期、哺乳期妇女; ⑤正在参加其他药物临床研究者; ⑥合并精神疾病。

1.4 脱落标准 ①中途私自停药; ②中途拒绝访问; ③患者主动撤回知情同意书。

1.5 治疗手段 对照组采用甲氨蝶呤片(上海上药信谊药厂有限公司, 国药准字H31020644, 2.5 mg), 每周1次, 每次10 mg; 观察组在对照组基础上采用温经蠲痹汤, 组方药材鸡血藤30 g、络石藤30 g、青风藤15 g、忍冬藤30 g、雷公藤10 g、威灵仙30 g、木瓜30 g、刘寄奴30 g、落得打30 g、五加皮20 g, 由南京中医药大学附属张家港

医院中药房统一提供, 经专家鉴定均符合临床用药标准, 置于煎药机加水煎煮2次, 合并药液, 每天1剂, 每剂400 mL, 分早晚2次温服。2组疗程均为12周。

1.6 疗效评价 参照《中药新药临床研究指导原则》^[11], (1) 临床治愈, 主要症状及体征改善率 $\geq 95\%$, 实验室相关指标恢复正常或接近正常; (2) 显效, 主要症状及体征改善率 $\geq 70\%$ 但 $<95\%$, 实验室相关指标有所改善; (3) 有效, 主要症状及体征改善率 $\geq 30\%$ 但 $<70\%$, 实验室相关指标开始改善; (4) 无效, 主要症状及体征未明显改善或较治疗前加重, 实验室相关指标未改善或较治疗前加重。总有效率 = [(临床治愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数] $\times 100\%$ 。

1.7 指标检测

1.7.1 中医证候评分 参照《中药新药临床研究指导原则》^[11], 按无、轻度、中度、重度, 主证分别计为0、2、4、6分, 次证分别计为0、1、2、3分, 总分越高, 症状越严重。

1.7.2 关节症状评分、关节晨僵时间 记录关节疼痛评分、28个关节疾病活动性评分(DAS28)、关节晨僵时间, 其中关节疼痛评分采用视觉模拟量表^[12], 0分为无疼痛, 10分为难以忍受的疼痛, 得分越高, 疼痛越严重。

1.7.3 EORTC QLQ-C30量表评分 采用EORTC QLQ-C30量表^[13]评估躯体状况、家庭状况、功能状况的改善情况, 每个维度总分均为100分, 得分越高, 生活质量越好。

1.7.4 实验室检查指标 抽取患者晨起空腹肘静脉血5 mL, 3 000 r/min离心10 min(离心半径10 cm), 取血清, 采用酶联免疫吸附检测(ELISA)法检测血清CD68、CCL2、CD206水平。提取巨噬细胞, 其中CD68标记巨噬细胞, CCL2/CD68标记M1型巨噬细胞, CD206/CD68标记M2型巨噬细胞, 计算M1/M2^[13]。采用流式细胞仪检测Th17、Treg水平, 计算Th17/Treg。

1.7.5 不良反应发生率 统计治疗期间2组口腔溃疡、恶心呕吐、腹泻等不良反应发生情况, 计算其发生率。

1.8 统计学分析 通过SPSS 20.0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; 符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用t检验, 而不符合者以M(P_{25} , P_{75})表示, 组间比较采用Wilcoxon秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组总有效率高于对照组($P<0.05$), 见表1。

表1 2组临床疗效比较

组别	例数/例	临床治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
观察组	40	8	13	17	2	95.00*
对照组	41	5	12	15	9	78.00

注: 与对照组比较, * $P<0.05$ 。

2.2 中医证候评分、关节症状评分、关节晨僵时间 治疗后, 2组中医证候评分、关节疼痛评分、DAS28评分降低

($P<0.05$), 关节晨僵时间缩短($P<0.05$), 以观察组更明显($P<0.05$), 见表2。

表2 2组中医证候评分、关节症状评分、关节晨僵时间比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组 (n=41)		观察组 (n=40)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
中医证候评分/分	8.16±1.82	4.40±1.05 [#]	8.07±1.76	3.02±1.14 ^{#*}
关节疼痛评分/分	6.34±0.87	3.92±0.76 [#]	6.40±0.96	2.67±0.83 ^{#*}
关节晨僵时间/min	34.61±7.05	18.35±6.23 [#]	34.28±6.54	12.37±5.85 ^{#*}
DAS28 评分/分	5.73±0.61	2.59±0.47 [#]	5.64±0.77	1.34±0.35 ^{#*}

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

2.3 EORTC QLQ-C30 量表评分 治疗后，2组 EORTC QLQ-C30 量表评分升高 ($P<0.05$)，以观察组更明显 ($P<0.05$)，见表3。

2.4 M1、M2型细胞比例及 M1/M2 治疗后，2组 M1型细胞比例、M1/M2 降低 ($P<0.05$)，M2型细胞比例升高 ($P<0.05$)，以观察组更明显 ($P<0.05$)，见表4。

表3 2组 EORTC QLQ-C30 量表评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组 (n=41)		观察组 (n=40)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
躯体状况/分	30.27±5.31	36.17±5.84 [#]	30.45±4.90	41.05±5.37 ^{#*}
家庭状况/分	44.38±7.05	52.17±5.36 [#]	43.19±6.77	59.37±6.03 ^{#*}
功能状况/分	32.64±4.28	37.06±5.39 [#]	31.91±4.17	42.27±4.85 ^{#*}

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 M1、M2型细胞比例及 M1/M2 比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组 (n=41)		观察组 (n=40)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
(CCL2/CD68)/%	42.95±9.47	36.62±10.83 [#]	43.16±10.08	30.38±8.02 ^{#*}
(CD206/CD68)/%	12.83±6.25	19.73±7.29 [#]	12.72±5.96	27.54±8.42 ^{#*}
M1/M2	3.71±1.43	2.18±0.92 [#]	3.87±1.70	1.24±0.73 ^{#*}

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 Th17、Treg 细胞比例及 Th17/Treg 治疗后，2组 Th17 细胞比例、Th17/Treg 降低 ($P<0.05$)，Treg 细胞

比例升高 ($P<0.05$)，以观察组更明显 ($P<0.05$)，见表5。

表5 2组 Th17、Treg 细胞比例及 Th17/Treg 比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组 (n=41)		观察组 (n=40)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Th17/%	6.29±1.02	5.01±0.73 [#]	6.33±1.06	4.15±0.83 ^{#*}
Treg/%	4.18±0.51	5.36±0.63 [#]	4.25±0.60	6.24±0.55 ^{#*}
Th17/Treg	1.57±0.39	1.35±0.33 [#]	1.51±0.42	1.06±0.28 ^{#*}

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

2.6 不良反应发生率 2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)，见表6。

表6 2组不良反应发生率比较

组别	例数/例	口腔炎/例	恶心呕吐/例	腹泻/例	总发生率/%
观察组	40	1	2	1	10.00
对照组	41	0	2	1	7.32

3 讨论

目前，临床大多采用非甾体抗炎药、糖皮质激素等西药治疗类风湿性关节炎，虽然可缓解临床不适症状，但也存在胃肠道不适等不良反应^[14]。中医将类风湿性关节炎归为“痹证”范畴，寒湿痹阻证是主要证型之一，常以温经散寒、通络止痛为治则^[15]。

本研究发现，治疗后，观察组中医证候评分、关节症状评分低于对照组，EORTC QLQ-C3 量表评分更高，提示温经蠲痹汤可改善寒湿痹阻证类风湿性关节炎患者临床症状，提高生活质量。方中鸡血藤活血化瘀，通络止痛；络

石藤、青风藤、雷公藤祛风除湿，通经络；忍冬藤能清热解毒，疏风通络；威灵仙祛除风湿，通络止痛；刘寄奴破血通经，散瘀止痛；落得打活血化瘀，通经止痛；五加皮祛风湿，强筋壮骨，诸药合用，共奏温经散寒、祛湿通络止痛功效^[16]。

促进 M1、M2 巨噬细胞重编程，降低 M1/M2 比值，对减轻类风湿性关节炎病程进展意义重大^[17]。本研究发现，温经蠲痹汤可抑制寒湿痹阻证类风湿性关节炎患者巨噬细胞向促炎的 M1 型极化，促进其向抑炎的 M2 型极化，下调 M1/M2 比值，减轻炎症反应。方中鸡血藤具有较强的抗病毒、抗氧化功能，络石藤对多种伤寒杆菌、金黄色葡萄球菌等均有抑制效果，青风藤中青藤碱可抑制组胺物质释放而发挥抗炎作用，诸药合用，可有效阻碍巨噬细胞浸润，减轻炎症反应^[18]。

前期报道，Th17 细胞主要分泌 IL-17、IL-22 等细胞因子，可参与类风湿性关节炎的病理过程^[19]；Treg 细胞主要

分泌 IL-2、IL-10 等细胞因子,发挥抗炎、维持免疫耐受等作用^[20]。本研究发现,温经蠲痹汤可下调类风湿性关节炎患者 Th17 细胞比例,上调 Treg 细胞比例,恢复体内 Th17/Treg 细胞平衡状态,这是因为方中黄酮、皂苷、香豆素等成分可抑制与炎症反应相关的 IL-17、Th17 等众多靶点,进而抑制细胞分化,调节机体免疫功能,减轻炎症反应,加快康复进度^[21]。另外,温经蠲痹汤干预后不良反应发生率无明显变化,表明该方安全性较高。

综上所述,温经蠲痹汤可安全有效地改善寒湿痹阻证类风湿性关节炎患者临床症状、降低中医证候评分,提升生活质量,其机制可能与调节巨噬细胞极化与 Th17/Treg 细胞动态平衡有关。但本研究也存在不足,如相关人员精力有限、样本量选取不足等,未来可增大样本量展开深入探讨。

参考文献:

[1] Kourilovitch M, Galarza-Maldonado C, Ortiz-Prado E. Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis [J]. *J Autoimmun*, 2014, 48-49: 26-30.

[2] Scherer H U, Häupl T, Burmester G R. The etiology of rheumatoid arthritis[J]. *J Autoimmun*, 2020, 110: 102400.

[3] 周婷婷, 闫梦真, 余 婕, 等. 类风湿性关节炎疼痛机制 [J]. *生命的化学*, 2020, 40(7): 1114-1120.

[4] Udalova I A, Mantovani A, Feldmann M. Macrophage heterogeneity in the context of rheumatoid arthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(8): 472-485.

[5] 王越业, 常 艳, 魏 伟. 巨噬细胞异常代谢在类风湿性关节炎病理机制中的作用和研究进展[J]. *药学报*, 2020, 55(12): 2827-2833.

[6] Wang Y, Han C C, Cui D Q, *et al.* Is macrophage polarization important in rheumatoid arthritis? [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 50: 345-352.

[7] Yang Y H, Guo L N, Wang Z, *et al.* Targeted silver nanoparticles for rheumatoid arthritis therapy via macrophage apoptosis and Re-polarization [J]. *Biomaterials*, 2020, 264: 120390.

[8] 马世超. 类风湿性关节炎中医药研究进展[J]. *山西中医*,

2020, 36(5): 58-60.

[9] Aletaha D, Neogi T, Silman A J, *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria; an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(9): 2569-2581.

[10] 中华中医药学会风湿病分会. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南[J]. *中医杂志*, 2018, 59(20): 1794-1800.

[11] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 115-119.

[12] 卜寒梅, 李远栋, 杨 光, 等. 活血化瘀类中成药治疗神经根型颈椎临床疗效和安全性的 Meta 分析及 GRADE 证据等级评价[J]. *中草药*, 2021, 52(20): 6323-6335.

[13] 龚兆会, 褚庆民, 卿立金, 等. 清热解毒法对热毒证急性心肌梗死介入术后患者巨噬细胞极化的影响[J]. *海南医学院学报*, 2021, 27(23): 1775-1780.

[14] 王 静, 赵庆杰, 卓小斌, 等. 类风湿性关节炎的治疗药物研究进展[J]. *药学实践杂志*, 2019, 37(6): 485-490.

[15] 李 李, 黄清春, 赵 越, 等. 基于玄府理论探讨蠲痹汤治疗类风湿性关节炎的作用机制[J]. *四川中医*, 2021, 39(12): 30-32.

[16] 马秀琴, 任静静, 刘加昌. 蠲痹汤联合甲氨蝶呤对类风湿性关节炎患者血清相关因子及骨代谢的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2019, 14(1): 122-125.

[17] 王东轶, 沈俊逸, 陆 乐, 等. 巨噬细胞极化失衡与类风湿性关节炎疾病活动及骨侵蚀的相关性[J]. *医学研究生学报*, 2021, 34(8): 823-828.

[18] 应 敏, 王 颖, 刘金坤. 蠲痹汤治疗类风湿性关节炎的网络药理学分析[J]. *中国药业*, 2019, 28(17): 1-7.

[19] 高丽萍, 毛小荣. Th17 和 Treg 细胞可成为自身免疫性疾病治疗的新靶点[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2019, 28(3): 341-344.

[20] 周颖芳, 林芷君, 龚 宇, 等. 蜂针对胶原诱导性关节炎大鼠 Th17/Treg 细胞平衡的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(6): 3549-3554.

[21] 元伟钰, 李 鑫, 满荣勇, 等. 基于网络药理学及分子对接技术分析蠲痹汤加减治疗类风湿性关节炎的作用机制[J]. *中医药导报*, 2022, 28(4): 105-111.