

通络灵酊剂中频导入对类风湿关节炎湿热证患者膝关节病变的影响

马建辉¹, 刘博华², 王丽丽¹, 曹东义¹, 张培红^{1*}

(1. 河北省中医药科学院, 河北 石家庄 050031; 2. 河北省体育科学研究所, 河北 石家庄 050011)

摘要: **目的** 探讨通络灵酊剂中频导入对类风湿关节炎湿热证患者膝关节病变的影响。**方法** 140 例患者随机分为试验组和对照组, 每组 70 例, 对照组采用常规治疗, 试验组在对照组基础上加用通络灵酊剂中频导入。然后, 比较两组临床疗效、症状体征、西大略湖麦马斯特 (WOMAC) 量表评分, ELISA 法检测膝关节液中白细胞介素-17 (IL-17)、基质金属蛋白酶-1 (MMP-1)、白细胞介素-35 (IL-35)、转化生长因子- β (TGF- β) 水平。**结果** 试验组总有效率 (81.43%) 高于对照组 (64.29%), 两组间有显著差异 ($P < 0.05$)。治疗后, 试验组关节肿胀指数、关节活动指数、关节疼痛指数、WOMAC 量表评分、IL-17、MMP-1 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$), IL-35、TGF- β 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 通络灵酊剂中频导入对类风湿关节炎湿热证患者膝关节病变疗效显著, 其作用机制可能与调控 Th17/Treg 细胞因子平衡有关。

关键词: 通络灵酊剂; 中频导入; 类风湿关节炎; 湿热证; 膝关节病变

中图分类号: R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2018)07-1490-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.07.008

Effects of intermediate frequency conducted Tongluoling Tincture on knee joint lesions in rheumatoid arthritis patients of Damp-Heat Pattern

MA Jian-hui¹, LIU Bo-hua², WANG Li-li¹, CAO Dong-yi¹, ZHANG Pei-hong^{1*}

(1. Hebei Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050031, China; 2. Hebei Provincial Institute for Sports Sciences, Shijiazhuang 050011, China)

KEY WORDS: Tongluoling Tincture; intermediate frequency conduction; rheumatoid arthritis; Damp-Heat Pattern; knee joint lesions

类风湿关节炎是一种以多关节滑膜炎症状分布为主要临床病理特征的自身免疫疾病^[1], 而膝关节滑膜占人体滑膜总体积的一半, 故患者膝关节病变很常见, 膝关节肿胀、疼痛甚至变形造成的关节活动受限是影响患者生活质量的主要因素^[2]。虽然类风湿关节炎的发病原因和病理变化迄今还没有完全阐明, 但已有研究证实, Th17、Treg 细胞在人体内分别具有提高和减低炎症反应的作用, Th17/Treg 细胞平衡被破坏在发病过程中发挥着重要作用^[3]。

通络灵酊剂是依据清代医家王清任的身痛逐瘀汤化裁, 由具有清热利湿、活血化瘀、通络止痛功效的蒲公英、七叶一枝花、儿茶、丹参、红花、五

倍子、路路通、山甲珠组成, 联合西药治疗类风湿关节炎时疗效理想。本研究将探讨通络灵酊剂中频导入对类风湿关节炎湿热证患者膝关节病变的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 3 月至 2015 年 1 月于河北省中医药科学院就诊的 140 例以膝关节病变为主的类风湿关节炎患者, 按照随机数字表法分成试验组和对照组。其中, 试验组 70 例, 男性 17 例, 女性 53 例; 年龄 24 ~ 60 岁, 平均 (32.05 ± 12.24) 岁; 病程 2 ~ 11 年, 平均 (5.23 ± 3.14) 年。对照组 70 例, 男性 16 例, 女性 54 例; 年龄 23 ~ 59 岁, 平均 (31.89 ± 11.62) 岁; 病程 1 ~ 10

收稿日期: 2017-11-22

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目 (2013174)

作者简介: 马建辉 (1980—), 男, 硕士, 主治医师, 从事风湿骨病临床工作。E-mail: 396687452@qq.com

* 通信作者: 张培红 (1973—), 女, 副主任医师, 从事中医临床工作。Tel: (0311) 85363981, E-mail: 705304058@qq.com

年,平均(5.74±3.51)年。2组患者的性别、年龄、病程等一般情况比较,均无显著性差异($P>0.05$)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医(类风湿关节炎) 根据2010年美国风湿病协会和欧洲抗风湿病联盟发布的类风湿关节炎诊断标准制定^[4]。

1.2.2 中医(湿热证) 参照《中医内科学》^[5]中痹证属湿热痹阻型中医辨证标准。主症:肢体关节疼痛,痛处掀红灼热,肿痛遇热加剧,得冷缓解,筋脉拘挛,昼轻夜重。次症:发热,口干口渴,心中烦乱,喜凉恶热,舌质暗红,舌苔黄厚腻,脉滑。至少符合主症中两条及舌脉变化者,可诊断为湿热证。

1.3 纳入标准 ①符合类风湿关节炎西医诊断标准者;②中医辨证标准与类风湿关节炎的湿热痹阻型相符;③近1个月内未进行激素及其他免疫治疗者;④患者签署知情同意书,自愿参加本研究。

1.4 排除标准 ①膝关节严重变形者;②有重大心、肺、肝、肾疾病者;③妊娠或哺乳期者;④对治疗药物过敏者。

1.5 治疗方法 对照组采用常规疗法^[4],给予来氟米特片(河北万岁药业有限公司,批号H20080054)口服,10 mg/次,2次/d;双氯芬酸钠双释放肠溶胶囊(德国慕尼黑有限公司,批号20100590)口服,75 mg/次,1次/d,必要时加服1次;云克注射液(成都云克药业有限公司,批号H20000218)静脉滴注,10 mg/次,1次/d,2周为1个治疗周期。试验组在对照组基础上加用通络灵酊剂(石家庄市延生科技发展有限公司,批号200810080235)中频导入,操作方法为将吸附通络灵酊剂的纱布与膝关节周围肿痛处充分接触,外覆中频电极片,频率以患者能承受为度,20 min/次,1次/d。2组患者均观察2个治疗周期。

1.6 检测指标 所有患者均在治疗前后进行患侧膝关节穿刺,抽取关节液,ELISA法检测其中IL-17、MMP-1、IL-35、TGF-β的含有量。试剂盒购自上海酶联耗材有限公司,批号BA23033、Ki90044、BA50378、Ki50008,所有操作均严格按照流程进行。

1.7 观察指标

1.7.1 临床疗效 参照美国风湿病学会(ACR)推荐的疾病缓解标准^[6],包括患者关节肿胀程度、关节压痛分布、医生对病情的总体估量、患者对疼

痛的准确认知、患者对关节功能形态的自我评估、患者对疾病的总体认识、急性炎症指标(ESR、CRP)的变化,7个指标中最少有3个缓解程度达到20%、50%、70%,分别用ACR20、ACR50、ACR70表示。临床治愈:≥ACR70;显效:≥ACR50,<ACR70;有效:≥ACR20,<ACR50;无效:<ACR20,总有效率=[(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数]×100%。

1.7.2 症状体征 观察2组患者在治疗前后膝关节肿胀指数、关节活动指数、关节疼痛指数的变化情况。关节肿胀评分^[7]:无肿胀计为0分;轻度肿胀,皮纹存在,没有超出关节周围骨突部位计为1分;肿胀明显,皮纹消失,平骨突部位计为2分;高度肿胀,超过骨突部位计为3分。关节活动评分^[8]:关节活动度正常计为0分;关节活动度受限<30%计为1分;关节活动度受限30%~60%计为2分;关节活动度受限>60%计为3分。关节疼痛评分采用VAS法^[9]:0分为无痛;3分以下为有轻微疼痛,患者能忍受;4~6分表示疼痛已经影响睡眠,尚能忍受;7~10分表示疼痛进一步加剧,无法忍受。

1.7.3 膝关节功能 采用WOMAC量表评分^[10],包括僵硬、疼痛、日常生活受限3个方面共24项指标,每项分别设5个等级标准:4分(极重)、3分(重度)、2分(中度)、1分(轻度)、0分(无),积分越高,表明关节炎程度越重,膝关节功能越差。

1.7.4 安全性评价 观察并记录不良反应,包括血、尿、便常规,肝、肾功能及其他不适。

1.8 统计学分析 通过SPSS 19.0软件进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间两两比较采用独立样本 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较 试验组总有效率为81.43%,高于对照组64.29%,两组间有显著差异($\chi^2=5.20$, $P<0.05$)。见表1。

表1 2组临床疗效比较[例(%), $n=70$]

Tab.1 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n=70$]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效率
试验组	25(35.72)	19(27.14)	13(18.57)	13(18.57)	57(81.43) [△]
对照组	10(14.29)	16(22.86)	19(27.14)	25(35.71)	45(64.29)

注:与对照组比较,[△] $P<0.05$

2.2 症状体征比较 治疗后, 2 组关节肿胀指数、关节活动指数、关节疼痛指数与同组治疗前比较均显著降低 ($P < 0.01$), 试验组各症状体征均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组症状体征比较 ($\bar{x} \pm s, n = 70$)
Tab. 2 Comparison of symptoms and signs between the two groups ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

症状体征	对照组		试验组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
关节肿胀指数	2.11 ± 0.24	1.57 ± 0.25 **	2.13 ± 0.26	1.48 ± 0.15 **△
关节活动指数	2.42 ± 0.57	1.81 ± 0.71 **	2.41 ± 0.34	1.56 ± 0.42 **△
关节疼痛指数	5.08 ± 0.14	2.22 ± 0.72 **	5.11 ± 0.37	1.99 ± 0.16 **△

注: 与同组治疗前比较, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, △ $P < 0.05$

2.3 WOMAC 评分比较 治疗后, 两组 WOMAC 评分均显著低于同组治疗前 ($P < 0.01$), 试验组

表 4 2 组 IL-17、MMP-1、IL-35、TGF-β 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 70$)
Tab. 4 Comparison of the levels of IL-17, MMP-1, IL-35 and TGF-β between the two groups ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

指标	对照组		试验组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-17/(ng·L ⁻¹)	39.83 ± 12.17	20.46 ± 8.78 **	40.61 ± 11.24	17.52 ± 5.13 * * △
MMP-1/(ng·L ⁻¹)	61.62 ± 10.54	36.39 ± 8.16 **	62.57 ± 11.29	32.98 ± 7.43 * * △
IL-35/(ng·L ⁻¹)	26.02 ± 11.28	37.54 ± 7.81 **	26.36 ± 10.27	40.45 ± 5.59 * * △
TGF-β/(μg·L ⁻¹)	31.81 ± 11.45	37.24 ± 10.56 **	30.62 ± 10.23	41.53 ± 9.98 * * △

注: 与同组治疗前比较, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, △ $P < 0.05$

2.5 安全性评价 经过 4 周随访发现, 2 组患者在治疗期间均无明显不良反应发生。

3 讨论与结论

类风湿关节炎是一种高致残率的自身免疫疾病, 关节滑膜炎反复发作和关节骨质结构破坏是导致患者关节功能障碍的主要原因^[11], 故减轻炎症反应、改善关节功能已成为主要治疗原则。尽管其发病机理尚未完全阐明, 但患者体内 Th17/Treg 细胞失衡作为其发病机制得到了很多学者的共识^[3], 大量研究表明, 类风湿关节炎患者关节液中的 Th17 具有较强的促炎作用^[12], 通过高分泌 IL-17 介导炎症反应, 并刺激滑膜成纤维细胞分泌 MMP-1 等炎性介质, 再通过抑制软骨细胞合成、提高破骨细胞活性来破坏骨质结构^[13]。Treg 是一种具有免疫抑制活性的细胞亚群, 可释放 IL-35、TGF-β 等细胞因子, 与 Th17 细胞相拮抗, 从而降低其水平, 减轻对关节的破坏作用^[14]。因此, 通过一定方法来调控 Th17/Treg 细胞因子平衡可能是治疗类风湿关节炎的关键。

类风湿关节炎属于中医“痹证”范畴, 湿热内蕴、血瘀阻络是其发病的重要因素, 临床治疗应以清利湿热、活血化瘀为主^[15]。通络灵酊剂中的

WOMAC 评分显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组 WOMAC 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 70$)
Tab. 3 Comparison of WOMAC scores between the two groups ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

对照组		试验组	
治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
61.24 ± 9.05	31.45 ± 6.67 **	62.47 ± 8.41	28.89 ± 7.74 **△

注: 与同组治疗前比较, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, △ $P < 0.05$

2.4 IL-17、MMP-1、IL-35、TGF-β 水平比较 治疗后, 2 组 IL-17、MMP-1 水平均显著低于同组治疗前 ($P < 0.01$), IL-35、TGF-β 水平恰好相反 ($P < 0.01$); 试验组 IL-17、MMP-1 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$), IL-35、TGF-β 水平恰好相反 ($P < 0.05$)。见表 4。

蒲公英、七叶一枝花清热利湿, 消肿止痛; 儿茶、丹参、红花活血化瘀, 通络止痛; 五倍子外用消肿止痛; 路路通、山甲珠祛风通络, 通利关节, 通过中频导入可直接作用于患处, 提高了局部药物浓度, 同时避免药物对胃肠道的刺激, 安全方便^[16]。本研究结果发现, 治疗后试验组关节液 IL-17、MMP-1 水平均显著低于对照组, IL-35、TGF-β 水平均显著高于对照组, 总有效率更高, WOMAC 评分更低, 提示通络灵酊剂中频导入能明显提高临床疗效, 改善患者膝关节功能。

综上所述, 通络灵酊剂中频导入对类风湿关节炎湿热证患者膝关节病变疗效显著, 可有效调节细胞因子水平, 改善关节功能, 而且安全方便, 值得临床推广。

参考文献:

[1] 陆再英, 钟南山, 谢毅, 等. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 848.
[2] 王芳. 正清风痛宁注射液电致孔透皮给药治疗类风湿关节炎膝关节病变的研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.
[3] 张莹, 周小莉. Th17/Treg 平衡在类风湿关节炎发病和治疗中的意义[J]. 中国医药导报, 2015, 12(24):

48-52.

[4]

中华中医药学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断与治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-270.

[5]

王永炎, 李明富, 戴锡孟, 等. 中医内科学[M]. 6 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 351.

[6]

吴东海, 王国春. 临床风湿病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 235.

[7]

韦 尼, 薛智丰, 陈自佳, 等. 蜡药疗治疗类风湿关节炎膝关节病变 38 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2015, 47(10): 35-37.

[8]

冯亮华, 陈旭艳, 冯金芳, 等. 正清风痛宁电致孔透皮给药联合氨基葡萄糖治疗老年膝关节关节炎 31 例[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(17): 4978-4979.

[9]

宗行万之助. 疼痛的估价—用特殊的视觉模拟评分法作参考 (VAS) [J]. 疼痛学杂志, 1994, 2(4): 153.

[10]

吴树旭, 郭俊彪. 水针刀联合玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎的 WOMAC 评分和 VAS 评分比较[J]. 哈尔滨医药, 2016, 36(2): 119-120.

[11]

陈 锋, 闵重函, 周 瑛, 等. 蚁参蠲痹胶囊联合西药治疗肾气虚寒型类风湿关节炎 35 例临床观察[J]. 中医杂志, 2016, 57(12): 1045-1048.

[12]

冯建华, 周晓鸿. Th17 在类风湿性关节炎中的研究进展[J]. 皮肤病与性病, 2011, 33(6): 330-332, 316.

[13]

辛增辉, 甘 丽, 肖 丹, 等. 湿热痹片对 AA 大鼠滑膜组织中 MMPs 高表达的改善作用[J]. 临床医学工程, 2011, 18(5): 656-657.

[14]

杨金娜, 刘晓光, 李 覃, 等. Th17/Treg 平衡在类风湿关节炎中作用的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(8): 1045-1048.

[15]

黄建武, 黄建华, 林爱丽. 扶中清痹通络汤联合益赛普对活动期类风湿关节炎患者肿瘤坏死因子- α 及血管内皮生长因子血清含量的影响[J]. 中医正骨, 2013, 25(5): 9-11.

[16]

郭梦如, 何东仪. 经皮给药治疗类风湿关节炎动物实验的中药复方制剂概况[J]. 上海预防医学, 2014, 26(4): 176-179.

黄葵胶囊联合利拉鲁肽对早期糖尿病肾病患者的临床疗效

查 敏¹, 张 舒¹, 阮 园¹, 石 敏², 周 雷¹, 黄莉吉¹, 余江毅^{1*}

[1. 南京中医药大学附属医院 (江苏省中医院), 江苏 南京 210000; 2. 南京医科大学附属淮安第一医院, 江苏 淮安 223001]

摘要: **目的** 观察黄葵胶囊联合利拉鲁肽对早期糖尿病肾病患者的临床疗效。**方法** 60 例患者随机分为黄葵胶囊联合胰岛素组和黄葵胶囊联合利拉鲁肽组, 每组 30 例。治疗 6 个月后, 比较两组 BMI、FBG、HbA1c、UACR、UAER 水平。**结果** 治疗后, 两组 FBG、HbA1c、UACR、UAER 水平均较治疗前显著下降 ($P < 0.01$); 黄葵胶囊联合利拉鲁肽组 UACR、UAER 水平显著低于黄葵胶囊联合胰岛素组, FBG、HbA1c 水平则恰好相反 ($P < 0.05$)。**结论** 黄葵胶囊联合利拉鲁肽对早期糖尿病肾病患者有较好的临床疗效。

关键词: 黄葵胶囊; 利拉鲁肽; 早期糖尿病肾病; 临床疗效

中图分类号: R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2018)07-1493-03

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.07.009

Clinical effects of combination therapy of Huangkui Capsules and liraglutide on patients with early diabetic nephropathy

ZHA Min¹, ZHANG Shu¹, RUAN Yuan¹, SHI Min², ZHOU Lei¹, HUANG Li-ji¹,
YU Jiang-yi^{1*}

[1. Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine (Jiangsu Province Hospital of TCM), Nanjing 210000, China; 2. Huai' an No. 1 Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Huai' an 223001, China]

收稿日期: 2017-10-11

基金项目: 江苏省中医院院级课题 (Y17004); 江苏省中医院高峰人才项目 (K2014yrc05)

作者简介: 查 敏 (1985—), 女, 博士, 住院医师, 从事 2 型糖尿病发病机制及其并发症研究。E-mail: zhamin16@163.com

* 通信作者: 余江毅 (1961—), 男, 教授, 主任医师, 从事糖尿病肾病相关研究。E-mail: jiangyiyunjcm@sohu.com