

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.012

加味芍药汤联合温和灸对寒湿痹阻型活动期类风湿关节炎患者免疫功能和血清 IL-1 β 、IL-6、IL-18 的影响*

刘亚伟¹ 马俊福² 谷慧敏² 杨双庆¹ 李玉洁¹ 李锦锦¹

(1 河南中医药大学骨伤学院 河南 郑州 450046; 2 河南省中医院风湿病科 河南 郑州 450002)

摘要 目的: 观察加味芍药汤、温和灸联合治疗寒湿痹阻型活动期类风湿关节炎(RA)患者,对免疫功能和血清白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-18 的影响。**方法:** 选取 142 例活动期 RA 患者(寒湿痹阻型)按随机数字表法分为对照组(温和灸治疗, n=71)和 b 联合组(加味芍药汤联合温和灸治疗, n=71)。对比两组疗效、实验室指标、免疫功能和血清炎症因子。**结果:** 与对照组相比,联合组的临床总有效率明显升高($P<0.05$)。与对照组治疗后相比,联合组的类风湿因子(RF)、血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 G(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)、IL-1 β 、IL-6、IL-18 更低($P<0.05$)。**结论:** 加味芍药汤联合温和灸治疗寒湿痹阻型活动期 RA 患者,可提高临床治疗效果,调节免疫功能和抑制血清 IL-1 β 、IL-6、IL-18 水平。

关键词: 加味芍药汤; 活动期; 温和灸; 寒湿痹阻型; 免疫功能; IL-1 β ; IL-6; IL-18; 类风湿关节炎

中图分类号: R593.22 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2024)22-4247-03

Effects of Jiawei Shaogan Fuzi Decoction Combined with Mild Moxibustion on Immune Function and Serum IL-1 β , IL-6 and IL-18 in Patients with Active Rheumatoid Arthritis of Cold-Dampness Obstruction Type*

LIU Ya-wei¹, MA Jun-fu², GU Hui-min², YANG Shuang-qing¹, LI Yu-jie¹, LI Jin-jin¹

(1 School of Orthopedics and Traumatology, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan, 450046, China;

2 Department of Rheumatology, Henan Provincial Hospital of TCM, Zhengzhou, Henan, 450002, China)

ABSTRACT Objective: To observe the combined treatment of jiawei shaogan fuzi decoction and mild moxibustion in patients with active rheumatoid arthritis (RA) of cold-dampness obstruction type, the effects on immune function and serum interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-18. **Methods:** 142 patients with active RA (cold-dampness obstruction type) were divided into control group (mild moxibustion treatment, n=71) and combine group (Jiawei Shaogan Fuzi Decoction combine with mild moxibustion treatment, n=71) according to the random number table method. The efficacy, laboratory indexes, immune function and serum inflammatory factors were compared between two groups. **Results:** Compared with control group, the total clinical effective rate in combine group was significantly higher ($P<0.05$). Compared with control group after treatment, rheumatoid factor (RF), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin G (IgA), immunoglobulin M (IgM), IL-1 β , IL-6 and IL-18 in combine group were lower ($P<0.05$). **Conclusion:** Jiawei shaogan fuzi decoction combined with mild moxibustion can improve clinical treatment effect, regulate immune function and inhibit serum IL-1 β , IL-6 and IL-18 levels in patients with active RA of cold-dampness obstruction type.

Key words: Jiawei shaogan fuzi decoction; Active stage; Mild moxibustion; Cold-dampness obstruction type; Immune function; IL-1 β ; IL-6; IL-18; Rheumatoid arthritis

Chinese Library Classification (CLC): R593.22 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)22-4247-03

前言

活动期类风湿关节炎(RA)主要表现为关节肿胀、疼痛等症状,可导致关节无法逆转的损坏,严重者甚至可能成为终身残疾^[1]。RA 的发病机制复杂,主要涉及免疫功能异常以及炎症

细胞分泌紊乱^[2]。血清 IL-1 β 、IL-6、IL-18 参与了炎症的发生和发展,对 RA 的发病过程中起调节作用^[3]。

活动期 RA 的临床治疗目前主要以使用抗炎镇痛类相关药物,但长期用药可导致不良反应风险增加^[4]。中医辨证认为,寒湿痹阻型为 RA 的主要证型,素体正气亏虚,卫外不固,营卫

* 基金项目:河南省中医药科学研究专项课题(2022ZY1062);国家自然科学基金青年项目(81804050);

河南省中医药学科拔尖人才资助项目(豫卫中医[2021]15号)

作者简介:刘亚伟(1996-),男,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治风湿疾病, E-mail: 15083358680@163.com

△ 通讯作者:马俊福(1987-),男,博士,主治医师,研究方向:中医药防治风湿疾病, E-mail: zhongguodefawa@163.com

(收稿日期:2024-05-16 接受日期:2024-06-10)

不和,风寒湿热等邪毒乘虚而入为其主要病因^[5]。温和灸属于中医艾灸众多形式中的一种,将常用于治疗活动期 RA^[6]。加味芍药甘附子汤由青风藤、鸡血藤、制附子、白芍、甘草等中药材组成,全方共奏温经散寒、通络止痛之功,用于治疗寒湿痹阻型活动期 RA 疗效确切^[7]。故本研究通过探讨加味芍药甘附子汤联合温和灸对寒湿痹阻型活动期 RA 患者的影响,旨在为临床治疗提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 10 月 -2023 年 10 月期间河南省中医院收治的 142 例活动期 RA(寒湿痹阻型)患者,按随机数字表法,分为联合组(n=71)和对照组(n=71)。对照组男/女分别为 18/53 例,年龄最小者 30 岁,最大者 65 岁,平均(46.59± 4.38)岁;病程最短 2 年,最长 9 年,平均(4.58± 0.46)年;关节功能分级 I/II/III 级分别为 29/20/22 例。联合组男/女分别为 16/55 例,年龄最小者 31 岁,最大者 66 岁,平均(46.41± 4.27)岁;病程最短 2 年,最长 8 年,平均(4.55± 0.42)年;关节功能分级 I/II/III 级分别为 30/19/22 例。两组患者一般资料组间对比未见差异($P>0.05$)。本研究获得河南省中医院伦理学委员会批准。纳入标准:(1)西医参考《类风湿关节炎诊断及治疗指南》^[8];(2)辨证分型为寒湿痹阻型,中医参考《中药新药临床研究指导原则》^[9];(3)患者或者家属均签署治疗同意书。排除标准:(1)妊娠、哺乳、备孕期女性;(2)合并恶性肿瘤者;(3)合并严重心、肺、肝、肾等重要脏器以及造血系统疾病者;(4)正在或长期服用糖皮质激素者;(5)其他急慢性感染;(6)合并有其他风湿性疾病以及其他自身免疫系统病变;(7)对本研究用药过敏或温和灸不耐受;(8)关节严重畸形;(9)精神病患者。

1.2 方法

患者给予常规药物治疗。对照组在常规药物治疗的基础上接受温和灸治疗,主穴选取关元、足三里、气海三穴位,上肢和

下肢分别加合谷、曲池,阴陵泉、三阴交;在距离皮肤 2~3 cm 处使用五年陈艾条施灸,每穴灸 15 分钟,每日 1 次,灸 5 天休 2 天。在对照组的基础上接受加味芍药甘附子汤治疗联合组,药物组成:制附子、青风藤、鸡血藤、白芍各 15 g、甘草 10 g,每日 1 剂,早晚 2 次口服。两组疗程均为 12 周。

1.3 疗效评定标准^[9]

临床痊愈:临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$ 。显效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ 。有效:临床症状、体征有所改善,证候积分减少 $\geq 30\%$ 。无效:临床症状、体征无明显改善,证候积分减少不足 30%。总有效率=临床痊愈率+显效率+有效率。

1.4 观察指标

治疗前后,采集两组患者的空腹外周静脉血 6 mL,采用酶联免疫吸附法测定类风湿因子(RF)、免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 G(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)、IL-1 β 、IL-6、IL-18。采用放射免疫法检测 C 反应蛋白(CRP),采用魏氏法检测红细胞沉降率(ESR)。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件分析数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间两两比较行 t 检验;计数资料用 n(%)表示,行 χ^2 检验; $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效对比

对照组临床痊愈 11 例,显效 20 例,有效 26 例,无效 14 例,总有效例数 57 例(80.28%)。联合组临床痊愈 17 例,显效 28 例,有效 23 例,无效 3 例,总有效例数 68 例(95.77%)。联合组高于对照组($\chi^2=8.086, P=0.004$)

2.2 两组实验室指标对比

两组治疗后 CRP、ESR、RF 下降,且联合组的下降幅度大于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 实验室指标对比($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of laboratory indexes($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time point	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)	RF(IU/mL)
Control group(n=71)	Before treatment	24.01± 3.22	53.14± 7.22	239.87± 15.24
	After treatment	17.63± 2.76 ^b	41.73± 6.47 ^b	184.92± 16.32 ^b
Combine group(n=71)	Before treatment	24.14± 4.71	52.98± 8.13	238.73± 16.46
	After treatment	10.24± 2.42 ^{ab}	29.31± 5.68 ^{ab}	149.14± 14.65 ^{ab}

Note: Compared with before treatment, ^a $P<0.05$; Compared with after treatment, ^b $P<0.05$.

2.3 炎症、免疫功能

两组治疗后 IgG、IgA、IgM、IL-1 β 、IL-6、IL-18 下降,且联合组的下降幅度大于对照组($P<0.05$)。见表 2。

3 讨论

中医将 RA 归于“痹症”范畴,《素问·痹论篇》论述:“风寒湿三气杂至,合而为痹也。”风、寒、湿三邪是致病的关键因素,正气的亏虚及风寒湿的侵袭是 RA 发病的重点,寒湿痹阻,痹而不通,不通则痛,治则以活血化瘀、通痹止痛为法^[10]。温和

灸可温阳散寒、祛湿通络、行气活血,但单一应用仍效果有限^[9]。加味芍药甘附子汤由白芍、制附子、鸡血藤、甘草、青风藤组成,为止痛良方^[11]。

本次研究结果显示:加味芍药甘附子汤联合温和灸治疗寒湿痹阻型活动期 RA 患者,可降低 CRP、RF、ESR 等疾病活动指标水平,提高临床治疗效果。CRP 是全身急性炎症反应标记物,该指标越高,机体炎症反应越严重;RF 是临床诊断 RA 的重要免疫学指标;ESR 则是表示红细胞沉降的速度,可有效反映 RA 炎症程度^[12,13]。温和灸选穴主要有关元、足三里、气海、合谷、曲

表 2 炎症、免疫功能($\bar{x} \pm s$)Table 2 Inflammation and immune function($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time point	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)	IL-1 β (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-18(pg/mL)
Control group (n=71)	Before treatment	13.61 \pm 2.29	3.39 \pm 0.56	1.64 \pm 0.36	96.32 \pm 11.57	81.69 \pm 6.44	56.37 \pm 5.73
	After treatment	9.64 \pm 1.73*	2.62 \pm 0.43*	1.31 \pm 0.32*	73.11 \pm 9.78*	59.04 \pm 7.76*	42.86 \pm 4.21*
Combine group (n=71)	Before treatment	14.08 \pm 2.16	3.34 \pm 0.47	1.61 \pm 0.29	95.34 \pm 13.75	80.58 \pm 8.52	55.93 \pm 4.69
	After treatment	7.18 \pm 1.22**	2.04 \pm 0.39**	1.08 \pm 0.25**	60.21 \pm 8.96**	41.25 \pm 5.35**	31.30 \pm 5.95**

Note: Consistent with Table 1.

池、阴陵泉、三阴交,其中关元为阴中之阳,主一身之元气,发挥补益精血功;足三里为足阳明胃经经穴,疏通经络、理气止痛、温中升阳;气海可以起到补气健脾、调理下焦的功效;合谷的功效和作用调节大肠经气、疏风;曲池有清热解表、疏经通络的作用;阴陵泉发挥疏通经络、温阳散寒功效,展利关节;三阴交穴物质(指足部的三条阴经中气血交会物质)有脾经提供的湿热之气^[5]。加味芍药附子汤中以白芍为君药,养阴补血;鸡血藤与青风藤为臣药,可帮助患者舒筋通络,祛除风湿;制附子为佐药,不仅可以镇静止痛,还具有通经活血的功效;甘草为使药,可以补中缓急,将以上药材合用,共奏温经散寒、通络止痛之功,可阻断滑膜血管翳的形成,延缓 RA 的发病^[11]。

RA 活动期通常伴有明显的免疫紊乱现象,有研究表明,RA 患者存在 IgG、IgA、IgM 数量异常或免疫功能缺陷^[4]。此外,RA 的病理过程中有大量炎症细胞因子参与,其中前炎症细胞因子(IL-1 β)能促进软骨细胞凋亡。IL-6 参与上调血管内皮细胞因子、激活血管内皮细胞产生,从而促进血管翳的形成,加重 RA 病情进展。IL-18 则可介导滑膜的炎症反应,最终导致关节软骨损害等作用,促进 RA 疾病进展^[15,16]。本研究发现,加味芍药附子汤联合温灸治疗寒湿痹阻型活动期 RA 患者,可调节免疫、炎症因子水平。药理研究显示^[11],附子可刺激促进机体的抗炎功能、免疫功能、镇痛功能;鸡血藤主要通过鸡血藤甲苷,刺激骨髓造血功能,促进白细胞的生成和释放,提高免疫力。白芍具有较强的抗炎作用,可改善免疫效果,还可促进血管扩张、镇痛解痉。甘草有镇痛、抗炎、调节免疫、解痉等作用。

综上所述,加味芍药附子汤联合温灸治疗寒湿痹阻型活动期 RA 患者,可提高临床治疗效果,调节免疫功能和抑制血清 IL-1 β 、IL-6、IL-18 水平。

参考文献(References)

[1] Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview[J]. Cells, 2021, 10(11): 2857.
 [2] Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis[J]. Cells, 2020, 9(4): 880.

[3] 王秋苑, 刘又文, 岳辰, 等. 细胞焦亡相关因子在类风湿关节炎患者中的表达及意义[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(32): 5209-5213.
 [4] 严佳欣. 类风湿关节炎的治疗新进展 [J]. 南通大学学报(医学版), 2019, 39(2): 113-116.
 [5] 周秋意, 胡洪平, 王刚, 等. 温针灸对寒湿痹阻型类风湿关节炎患者血清 CXCR16、CCL19 和 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(5): 934-938.
 [6] 李佳辉. 温灸治疗活动期类风湿关节炎的临床研究 [D]. 广东: 广州中医药大学, 2021.
 [7] 郑炜, 朱跃兰, 马俊福, 等. 加味芍药附子汤联合西药治疗类风湿关节炎寒湿痹阻证活动期患者 30 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2018, 59(9): 760-764.
 [8] 中华医学会风湿病学分会. 类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.
 [9] 郑筱萸. 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.
 [10] 龚雪, 汪元. 类风湿关节炎中医病因病机研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(6): 62-65.
 [11] 石璐, 苗丰, 董琳琳, 等. 芍药附子汤配方颗粒抗炎、镇痛作用研究 [J]. 中国药师, 2020, 23(4): 754-757.
 [12] 刘媛媛, 李洪春. 血清 LncRNA MEG3、miR-141 表达在类风湿关节炎诊断评估中的价值及与 IL-6、TNF- α 、RF、CRP 的相关性[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(7): 53-57.
 [13] 王加兴, 王津, 王俏杰, 等. 术前 ESR 和 CRP 水平与类风湿关节炎关节置换术后感染的相关性研究[J]. 国际骨科学杂志, 2020, 41(3): 175-179.
 [14] 孟庆防. RA 患者免疫功能失衡与疾病活动情况的关系研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(3): 345-348.
 [15] 蒋琼, 姚瑞峰, 伍启阳, 等. 低氧和 IL-1 β 联合刺激对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞基质金属蛋白酶表达的影响及机制研究[J]. 浙江医学, 2023, 45(16): 1681-1685, 1692, 后插 1.
 [16] 孙晓琳, 李庆. 类风湿性关节炎患者血清铁蛋白水平的变化及与 IL-6、IL-18 和 TNF- α 的相关性 [J]. 医学检验与临床, 2023, 34(7): 4-8.