

健脾化湿通络法治疗类风湿关节炎贫血的临床研究

刘 健, 李 华, 谌 曦

(安徽中医学院第一附属医院风湿科, 安徽 合肥 230031)

[摘要] 目的: 观察健脾化湿通络法治疗类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)贫血患者的临床疗效并探讨其作用机制。方法: 40 例类风湿关节炎贫血患者随机分为 3 组: 新风胶囊治疗组 20 例(口服新风胶囊)、雷公藤治疗组 10 例(口服雷公藤多苷片)和甲氨蝶呤治疗组 10 例(口服甲氨蝶呤片)。3 组均连续服药 3 个月。观察各组患者的临床疗效。比较治疗前后各组患者全身和关节症状、贫血、血清铁、C 反应蛋白、类风湿因子、免疫球蛋白、白细胞介素 10、肿瘤坏死因子 及红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的变化, 以及不良反应。结果: 新风胶囊治疗组在治疗总有效率、改善类风湿关节炎贫血患者关节症状及部分实验室检查指标(血沉、类风湿因子、C 反应蛋白、免疫球蛋白)方面, 与甲氨蝶呤治疗组和雷公藤治疗组相似; 但在改善类风湿关节炎贫血患者全身症状、血红细胞计数、血红蛋白含量以及上调白细胞介素 10、下调肿瘤坏死因子、升高血清铁及调节血清 EPO 水平方面均优于甲氨蝶呤治疗组和雷公藤治疗组。结论: 依据从“脾”论治原则研制的具有健脾化湿通络功效的中药新风胶囊, 能明显改善类风湿关节炎贫血患者的全身及贫血症状、缓解患者的关节症状, 其机制与调整细胞因子平衡、调节血清 EPO 的水平及升高血清铁含量相关。

[关键词] 类风湿关节炎; 贫血; 新风胶囊; 雷公藤; 甲氨蝶呤; 临床试验

[中图分类号] R593.22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-1977(2006)04-0348-07

Effects of traditional Chinese medicine for invigorating spleen to resolve dampness and dredging collaterals on patients with rheumatoid arthritis and anemia

Jian LIU, Hua LI, Xi CHEN

(Department of Rheumatology, First Hospital, Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei, Anhui Province 230031, China)

ABSTRACT Objective: To observe the clinical effects of Xinfeng Capsules (XFC), a traditional Chinese medicine for invigorating the spleen to resolve dampness and dredging collaterals, on patients with rheumatoid arthritis (RA) and anemia, and to investigate its mechanism. Methods: Forty patients with RA and anemia were divided into three groups: XFC-treated group ($n=20$), *Tripterygium glycosides* Tablets (TGT)-treated group ($n=10$) and methotrexate (MTX)-treated group ($n=10$). The patients in each group took corresponding medicine for three months. The response rates of the three groups were evaluated after treatment. The general symptoms and specific signs and symptoms of RA were observed before and after the treatment. The indexes of blood routine examination and some other laboratory indexes such as erythrocyte sedimentation rate (ESR), and blood levels of rheumatoid factor (RF), iron, C-reaction protein (CRP), immunoglobins (Ig), complements 3 and 4, tumor necrosis factor- (TNF-), interleukin-10 (IL-10) and erythropoietin (EPO) were all examined and compared before and after treatment. Results: The total response rate in the XFC-treated group was similar to those both in the TGT-treated and MTX-treated groups. The effects on relieving specific symptoms of RA in the three groups were also similar. The ESR and serum levels

[基金项目] 安徽省自然科学基金资助项目(No. 050431002); 国家中医药管理局科研基金资助项目(No. 04-05/LP-27)

Correspondence to: Jian LIU. E-mail: liujianahzy@yahoo.com.cn

of RF, CRP, IgG, IgA and IgM were all decreased after treatment as compared with those before treatment in the three groups, and there were no significant differences among those laboratory indexes in the three groups after treatment. The XFC displayed more obvious effects on improving the general symptoms of patients with RA and anemia, increasing the blood levels of hemoglobin, iron and IL-10, while decreasing the serum level of TNF- α and regulating the serum EPO level, as compared with those in the TGT-treated and MTX-treated groups. Conclusion: The XFC for invigorating the spleen to resolve dampness and dredging collaterals was developed on the basic principle of regulating spleen. It can obviously improve the symptoms and laboratory indicators of RA. Such effects may be related to maintaining the balance of cytokines, regulating the serum level of EPO and increasing the serum iron level in patients with RA and anemia.

KEY WORDS rheumatoid arthritis; anemia; Xinfeng Capsules; *Tripterygium wilfordii*; methotrexate; clinical trials

Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao / J Chin Integr Med, 2006, 4(4):348-354

www.jcimjournal.com

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以滑膜炎为特征的全身免疫性疾病。有研究表明,类风湿关节炎的中医基本病机是脾虚湿盛、气血不足、痰瘀互结^[1]。我们根据从脾论治的治疗原则,采用健脾化湿通络法治疗类风湿关节炎取得了良好的疗效^[2]。在此基础上,进一步筛选用于治疗类风湿关节炎的常见中药,研制出具有上述功效的中药制剂——新风胶囊(Xinfeng Capsules, XFC),并对其进行了临床研究^[3,4]。本研究试图观察新风胶囊治疗类风湿关节炎贫血的疗效,以及该药对细胞因子、血清铁和红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的影响。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 类风湿关节炎的诊断标准 参照 1987 年美国风湿病学会的类风湿关节炎诊断标准^[5]:(1)晨僵(持续 1 h 以上);(2)对称性关节肿胀(持续 6 周以上);(3)3 个以上的关节肿胀(持续 6 周以上);(4)手近指关节肿胀(持续 6 周以上);(5)类风湿因子阳性;(6)有类风湿结节;(7)手指 X 线摄片检查有改变。符合上述诊断标准中 4 项者即可诊断为类风湿关节炎。

1.1.2 贫血的诊断标准 参照文献^[6]的贫血诊断标准:男性血红蛋白(hemoglobin, Hb) < 120 g/L, 女性 Hb < 110 g/L。贫血严重程度划分标准:Hb < 30 g/L, 为极重度贫血; Hb 30 ~ 60 g/L, 为重度贫血; Hb 60 ~ 90 g/L, 为中度贫血; Hb > 90 g/L 且低于正常值, 为轻度贫血。

1.1.3 类风湿关节炎功能及放射性分级 参照《现代风湿病学》分级标准^[7]。(1)类风湿关节炎功能分级标准。 级:可做各种活动; 级:中度受限, 虽有

一个或多个关节不适或活动受限, 但可以从事正常活动; 级:明显受限, 只能生活自理, 但不能从事一般活动; 级:卧床或坐卧, 生活不能自理。(2)类风湿关节炎放射性分级标准。 级:骨质无破坏性改变; 级:有肯定的骨质稀疏, 无或有轻度软骨下骨破坏, 可有轻度关节间隙狭窄; 级:有软骨或骨破坏, 关节畸形, 如半脱位、尺侧偏斜, 但无骨性或纤维性强直; 级:有软骨或骨破坏, 关节畸形, 如半脱位、尺侧偏斜, 有骨强直。

1.2 病例选择标准

1.2.1 纳入标准 2004 年 1 月 ~ 2004 年 12 月在我院风湿科门诊或住院的符合类风湿关节炎及贫血诊断标准的患者。

1.2.2 排除标准 (1)长期服用与治疗类风湿关节炎相关的中、西药物且不能立即停药者(但只使用非甾体类抗炎药进行维持量或减量治疗的患者除外); (2)类风湿关节炎功能分级 级及放射性分级 级者; (3)年龄 < 16 岁或 > 70 岁者, 妊娠或哺乳期妇女, 过敏体质者; (4)合并心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病及精神病患者。

1.3 一般资料 2004 年 1 月 ~ 2004 年 12 月在我院风湿科门诊或住院的符合病例选择标准的类风湿关节炎贫血患者共 40 例, 按随机数字表分为新风胶囊治疗组、雷公藤治疗组和甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)治疗组。(1)新风胶囊组 20 例, 其中男 4 例, 女 16 例; 年龄 25 ~ 65 岁, 平均(44.50 ± 16.52)岁; 中度贫血 5 例, 轻度贫血 15 例。(2)雷公藤治疗组 10 例, 其中男 2 例, 女 8 例; 年龄 38 ~ 65 岁, 平均(55.00 ± 11.18)岁; 轻度贫血 10 例。(3)MTX 治疗组 10 例, 其中男 3 例, 女 7 例; 年龄 30 ~ 66 岁, 平均(54.56 ± 12.68)岁; 中度贫血 2 例, 轻度贫血 8 例。3 组患者一般情况资料的比较无统

计学差异,具有可比性。

1.4 治疗方法 新风胶囊中药组方为黄芪、薏苡仁、蜈蚣、雷公藤,由安徽中医学院第一附属医院制剂室制成胶囊剂型,每粒胶囊含生药浸出物 0.5 g。新风胶囊治疗组服用新风胶囊 3 粒/次,3 次/d,连服 3 个月;雷公藤治疗组服用雷公藤多苷片 (*Tripterygium glycosides Tablets*, TGT),每片含雷公藤提取物 10 mg,3 片/次,3 次/d,连服 3 个月。MTX 治疗组服用 MTX 片剂 (2.5 mg/片),7.5 mg/次,1 次/周,连服 3 个月。3 组患者在治疗期间均停用其他治疗类风湿关节炎的慢反应药物及糖皮质激素,而非甾体类抗炎药及其他对症治疗药物继续维持使用。

1.5 主要仪器和设备 Sysmex XT-2000i 全自动血液分析仪(日本希森美康株式会社产品);HITACHI 7060 automatic analyzer(日本日立公司产品);80-2 离心机(上海分析仪器总厂产品);TECAN F039200 酶标仪(瑞士 TECAN 公司产品);HH-W21-600 电热恒温水箱(上海医用恒温设备厂产品);SANYO MDF-U71V 超低温冰箱(日本 SANYO 公司产品);Columbus washer 洗板机(瑞士 TECAN 公司产品)。

1.6 观察指标 (1)关节症状、体征:晨僵、关节疼痛程度及关节数目、关节肿胀程度及关节数目、握力;(2)全身症状(气血亏虚证候):包括倦怠乏力、面色苍白或萎黄、唇甲色淡、心悸多梦、舌质暗淡;(3)常规实验室检测指标:血常规、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、血清铁、C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)及补体 C3 和 C4 等;(4)血清肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-, TNF-)、白细胞介素 10(interleukin-10, IL-10)及 EPO:采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)进行检测,严格按照试剂盒说明书进行操作。IL-10 试剂盒及 TNF- 试剂盒购于深圳晶美生物工程有限公司,批号 2004-05-20;EPO 购于美国 Diagnostic system laboratories 公司,批号 02114-A。患者症状和体征每 2 周观察 1 次;实验室检测指标于治疗前后各检测 1 次。

1.7 关节主要症状、体征记分法 (1)关节疼痛(指休息时关节疼痛):无疼痛,0 分;轻度疼痛可以忍受,或仅劳累及天气变化时疼痛,基本不影响工作,3 分;疼痛较重,工作和休息均受影响,6 分;疼痛严重,难以忍受,严重影响休息和工作,需配合使用止痛药物,9 分。(2)关节肿胀:无肿胀,0 分;轻度肿

胀,皮肤纹理变浅,关节骨标志明显,3 分;关节中度肿胀,皮肤纹理基本消失,关节骨标志不明显,6 分;关节重度肿胀,皮肤紧,关节骨标志消失,9 分。

(3)晨僵:记录晨僵时间。

1.8 临床疗效评价标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]。(1)临床治愈:症状全部消失,功能活动恢复正常,主要理化检查指标正常;(2)显效:全部症状消除或主要症状消除,关节功能基本恢复,能参加正常工作和劳动,理化检查指标基本正常;(3)有效:主要症状基本消除,主要关节功能基本恢复或有明显进步,生活不能自理转为能够自理,劳动和工作能力有所恢复,主要检查指标有所改善;(4)无效:和治疗前比较,各方面均无改善。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 10.0 软件进行统计学分析,计量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料采用 χ^2 检验;疗效评价采用 Ridit 分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 各组患者临床疗效的比较 各组患者总有效率比较无统计学差异,但新风胶囊治疗组显效率高于雷公藤治疗组,差异有统计学意义。见表 1。

2.2 各组患者治疗前后关节症状、体征的比较 新风胶囊治疗组、雷公藤治疗组及 MTX 治疗组患者经治疗后,关节晨僵、疼痛、肿胀及步行(15 m)时间均较治疗前有明显改善,差异有统计学意义。见表 2。

2.3 各组患者治疗前后全身症状(气血亏虚证候)的比较 新风胶囊治疗组患者经治疗后,倦怠乏力、面色苍白或萎黄、唇甲色淡、心悸多梦、舌质暗淡等症状明显减少,与治疗前比较差异有统计学意义;且在改善倦怠乏力、面色苍白或萎黄、唇甲色淡症状等方面作用要优于雷公藤治疗组和 MTX 治疗组,差异有统计学意义。雷公藤治疗组和 MTX 治疗组患者治疗后全身症状改善不明显。见表 3。

2.4 各组患者治疗前后血常规及血清铁的比较 新风胶囊治疗组患者经治疗后,血白细胞计数、红细胞计数、Hb 含量及血清铁含量均较治疗前明显升高,而血小板计数则较治疗前明显下降,差异均有统计学意义。雷公藤治疗组患者经治疗后, Hb 含量较治疗前明显下降,差异有统计学意义,其余指标治疗前后比较均无统计学差异。MTX 治疗组患者经治疗后,血清铁含量有明显升高,差异有统计学意义,其余指标治疗前后比较均无统计学差异。与雷公藤治疗组治疗后比较,新风胶囊治疗组治疗后白细胞计数、红细胞计数及 Hb 含量均大于雷公藤治疗组,差异有统计学意义;与 MTX 治疗组治疗后比

较,新风胶囊治疗组治疗后红细胞计数及 Hb 含量亦大于 MTX 治疗组,差异有统计学意义。由此可见,新风胶囊在改善贫血及对白细胞影响方面均优于雷公藤治疗组及 MTX 治疗组,血小板计数作为反映急性炎症活动的一项指标,在治疗后也有所改善。见表 4。

2.5 各组患者治疗前后 RF、ESR、CRP 和 Ig 的比较 各组患者经治疗后,RF、ESR、CRP、IgG、IgA 和 IgM 水平均较治疗前有明显下降,差异有统计学意义。见表 5。

2.6 各组患者治疗前后血清补体、EPO、TNF-、IL-10 水平的比较 新风胶囊治疗组患者经治疗

后,血清 C3、C4 水平较治疗有明显升高,差异有统计学意义;MTX 治疗组治疗后血清 C4 水平较治疗前有明显升高,差异有统计学意义;雷公藤治疗组治疗前后血清 C3、C4 水平变化无统计学差异。新风胶囊治疗组和 MTX 治疗组患者经治疗后,血清 EPO、TNF- 水平下降,IL-10 水平升高,差异有统计学意义;新风胶囊治疗组治疗后血清 EPO 水平低于 MTX 治疗组治疗后,差异有统计学意义。雷公藤治疗组患者经治疗后,血清 EPO、IL-10 水平较治疗前升高,而 TNF- 水平下降,差异有统计学意义。由此可见,新风胶囊在升高补体及降低 EPO 水平方面,其作用要优于雷公藤多苷片和 MTX。见表 6。

表 1 各组患者临床疗效的比较

Table 1 Therapeutic outcomes of patients with RA in three groups

Group	n	Clinical recovery	Significant response	Partial response	Non-response	Total response rate
XFC-treated	20	1 (5%)	13 (65%)*	4 (20%)	2 (10%)	90%
TGT-treated	10	0	2 (20%)	6(60%)	2 (20%)	80%
MTX-treated	10	1 (10%)	5 (50%)	3 (30%)	1 (10%)	90%

* P < 0.05, vs TGT-treated group .

表 2 各组患者治疗前后关节症状、体征的比较

Table 2 Specific signs and symptoms of patients with RA before and after treatment in three groups

Group	n	Joint pain		Joint swelling		Duration of morning stiffness (h)	Fifteen-meter walking time (s)
		Number of joints	Score	Number of joints	Score		
XFC-treated							
Before treatment	20	8.45 ± 1.85	5.67 ± 2.03	5.31 ± 1.82	4.88 ± 1.86	2.65 ± 1.78	27.93 ± 5.31
After treatment	20	4.85 ± 1.93*	2.00 ± 1.78*	2.56 ± 1.63*	1.69 ± 1.54*	0.97 ± 0.77*	18.40 ± 3.70*
TGT-treated							
Before treatment	10	8.55 ± 2.30	5.40 ± 2.37	5.60 ± 1.07	5.40 ± 2.37	2.82 ± 1.64	27.40 ± 5.12
After treatment	10	5.25 ± 1.79*	2.40 ± 1.89*	2.50 ± 0.85*	2.10 ± 2.02*	1.08 ± 0.91*	18.60 ± 2.76*
MTX-treated							
Before treatment	10	8.64 ± 1.80	5.10 ± 2.02	5.40 ± 1.26	5.10 ± 2.02	2.47 ± 1.48	28.10 ± 6.31
After treatment	10	4.82 ± 1.48*	2.70 ± 1.70*	2.20 ± 1.14*	2.40 ± 1.89*	1.04 ± 0.84*	18.90 ± 2.77*

* P < 0.05, vs before treatment in the same group .

表 3 各组患者治疗前后全身症状(气血亏虚证候)的比较

Table 3 General symptoms of patients with RA before and after treatment in three groups

Group	n	Fatigue	Pale or dim complexion	Pale lips	Palpitation	Pale tongue
XFC-treated						
Before treatment	20	18	9	12	16	14
After treatment	20	6**	3*	4*	9*	6*
TGT-treated						
Before treatment	10	8	3	5	7	5
After treatment	10	7	5	6	6	6
MTX-treated						
Before treatment	10	9	4	7	9	6
After treatment	10	9	6	7	8	6

* P < 0.05, ** P < 0.01, vs before treatment in the same group; P < 0.05, P < 0.01, vs MTX-treated group after treatment; P < 0.05, P < 0.05, vs TGT-treated group after treatment .

表 4 各组患者治疗前后血常规及血清铁的比较

Table 4 Blood routine examination for patients with RA and their serum iron concentration before and after treatment in three groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	WBC count ($\times 10^9/L$)	RBC count ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	PLT count ($\times 10^9/L$)	Serum iron ($\mu\text{mol/L}$)
XFC-treated						
Before treatment	20	5.49 ± 2.10	3.58 ± 0.41	98.60 ± 12.59	219.29 ± 109.44	4.80 ± 1.99
After treatment	20	6.56 ± 1.74**	3.93 ± 0.55**	110.10 ± 13.70**	206.21 ± 72.65*	6.03 ± 2.57**
TGT-treated						
Before treatment	10	6.49 ± 1.86	3.69 ± 0.42	100.56 ± 8.16	259.14 ± 130.44	4.01 ± 2.51
After treatment	10	5.35 ± 1.52	3.59 ± 0.55	96.67 ± 10.58*	262.14 ± 104.71	5.16 ± 3.06
MTX-treated						
Before treatment	10	6.15 ± 1.00	3.87 ± 0.28	102.89 ± 12.18	255.33 ± 165.22	3.70 ± 1.60
After treatment	10	5.95 ± 2.02	3.72 ± 0.40	100.78 ± 18.39	242.67 ± 156.90	4.74 ± 1.79**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs before treatment in the same group; $P < 0.05$, $P < 0.01$, vs MTX-treated group after treatment; $P < 0.05$, $P < 0.05$, vs TGT-treated group after treatment.

表 5 各组患者治疗前后 RF、ESR、CRF 及免疫球蛋白的比较

Table 5 ESR and blood levels of RF, CRF and immunoglobulins of patients with RA before and after treatment in three groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	RF ($\times 10^3 U/L$)	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)	IgG (g/L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)
XFC-treated							
Before treatment	20	155.76 ± 151.74	64.82 ± 35.01	16.63 ± 6.42	18.84 ± 7.09	3.43 ± 1.41	1.86 ± 1.00
After treatment	20	76.94 ± 61.17**	42.41 ± 32.47**	5.37 ± 3.34**	13.76 ± 3.58**	2.65 ± 1.26*	1.22 ± 0.51**
TGT-treated							
Before treatment	10	157.33 ± 94.07	88.11 ± 27.39	15.32 ± 5.32	17.03 ± 2.79	3.14 ± 0.90	1.96 ± 0.97
After treatment	10	91.22 ± 61.37**	72.33 ± 21.04*	5.70 ± 3.26**	11.30 ± 3.36**	2.00 ± 0.91**	1.43 ± 0.66*
MTX-treated							
Before treatment	10	162.89 ± 161.54	73.56 ± 31.39	16.78 ± 5.31	19.59 ± 5.25	3.84 ± 1.44	1.87 ± 0.61
After treatment	10	102.56 ± 98.21*	53.33 ± 17.97*	7.04 ± 2.91**	14.38 ± 3.60**	2.06 ± 0.69**	1.02 ± 0.31**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs before treatment in the same group.

表 6 各组患者治疗前后血清 C3、C4、EPO、TNF- 及 IL-10 的比较

Table 6 Serum levels of C3, C4, EPO, TNF- and IL-10 of patients with RA before and after treatment in three groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	C3 (mg/L)	C4 (mg/L)	EPO (U/L)	TNF- (ng/L)	IL-10 (ng/L)
XFC-treated						
Before treatment	20	1346.0 ± 450.5	246.8 ± 88.4	39.36 ± 31.44	94.12 ± 69.33	51.45 ± 23.17
After treatment	20	1493.9 ± 406.3*	275.1 ± 99.1*	16.54 ± 10.76**	51.23 ± 38.31**	95.92 ± 76.63**
TGT-treated						
Before treatment	10	1154.1 ± 280.5	230.2 ± 58.9	38.03 ± 26.94	95.46 ± 62.44	54.64 ± 29.47
After treatment	10	1329.4 ± 356.0	277.6 ± 83.2	52.39 ± 33.86**	54.17 ± 38.51*	77.96 ± 50.97*
MTX-treated						
Before treatment	10	1069.3 ± 244.4	169.4 ± 56.4	42.36 ± 28.29	89.37 ± 48.70	53.87 ± 31.73
After treatment	10	1310.9 ± 283.2	261.9 ± 69.9*	32.09 ± 20.00*	51.24 ± 36.31**	81.37 ± 67.90*

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs before treatment in the same group; $P < 0.01$, vs XFC-treated group after treatment.

3 讨论

类风湿关节炎患者贫血的发生率较高,主要为小细胞低色素性贫血,是类风湿关节炎最常见的关节外表现之一,通常表现为轻、中度贫血。血红蛋白水平与疾病的活动程度相关,疾病活动程度越高,则

贫血程度越严重;贫血程度越严重,则关节破坏越严重,病情预后越差^[9,10]。一般认为,类风湿关节炎发生贫血的机制为:免疫介导致使自身抗体或炎性因子表达升高,从而抑制造血功能,引起机体贫血^[11]。中医中药在治疗类风湿关节炎贫血时,在具有祛风通络、活血化瘀功效的方剂中加入黄芪、当归、鸡血

藤、熟地黄等补益气血之品,可以起到标本兼治、扶正祛邪的治疗目的^[12]。

本研究结果显示,新风胶囊对类风湿关节炎贫血患者具有如下作用:(1)明显缓解类风湿关节炎患者关节疼痛、肿胀、晨僵等症状,从而改善关节功能;(2)改善类风湿关节炎患者全身气血亏虚证候;(3)明显提高类风湿关节炎贫血患者的血红蛋白含量及红细胞计数,同时提高血清铁的含量;(4)降低血沉、CRP、RF、IgG、IgA、IgM 水平,同时升高补体 C3、C4 的水平;(5)下调致炎因子 TNF- α 及上调抗炎因子 IL-10 的水平,从而保持细胞因子网络的平衡;(6)改善贫血,调节血清 EPO 水平。虽然新风胶囊治疗组在治疗总有效率及改善关节症状和部分实验室指标的作用方面与雷公藤治疗组和 MTX 治疗组相似,但新风胶囊治疗组在改善患者全身症状、上调补体 C3 和 C4 水平、调节抗炎因子与致炎因子平衡及调节 EPO 水平方面,均优于雷公藤治疗组和 MTX 治疗组。新风胶囊治疗组的药物不良反应(如食欲减退、白细胞计数下降等)发生率均低于雷公藤治疗组和 MTX 治疗组。上述结果表明,新风胶囊在治疗类风湿关节炎贫血及其综合作用方面,均优于雷公藤治疗组和 MTX 治疗组。

通过上述研究,我们认为新风胶囊治疗类风湿关节炎的机制主要包括抗炎作用和维持补体平衡这两个方面。(1)抗炎作用。本研究结果显示,新风胶囊具有明显的关节止痛、消肿作用,能够减少类风湿关节炎贫血患者疼痛关节的数目、降低关节疼痛程度、消除关节肿胀及晨僵等,且能降低血沉、CRP 水平、血小板计数及 RF 水平,由此证明其具有抗炎的作用。新风胶囊中的雷公藤可以通过抑制免疫反应而发挥抗炎作用,并能抑制关节肿胀及降低毛细血管通透性;黄芪能诱导内源性干扰素的产生,提高机体的防御能力,且镇痛、消肿作用持久;薏苡仁具有镇痛作用,同时适用于寒证与热证;蜈蚣能改善血液微循环,并具有明显的抗炎、镇痛作用^[13,14]。从新风胶囊的中药配伍来看,黄芪在提高细胞免疫功能、增强机体抵抗力的同时,可以减轻雷公藤对免疫的过度抑制作用,并能保护胃黏膜,与薏苡仁、蜈蚣一起发挥镇痛、消肿作用的同时亦改善了机体的整体功能,从而防止胃肠道反应等药物不良反应的出现。新风胶囊通过免疫调节以发挥抗炎作用,因此其在改善类风湿关节炎贫血患者整体功能及减少药物不良反应方面要优于雷公藤单药治疗。(2)维持补体平衡。类风湿关节炎的发生与补体在体内的形成和沉积有关。补体具有介导免疫复合物裂解及抑制免疫复合物沉淀的作用。有研究表明,机体抑制免疫

复合物沉淀作用的减弱与免疫复合物所致疾病的发生、发展和活动程度相关^[15]。本研究结果显示,新风胶囊具有升高血清补体 C3、C4 水平的作用,由此可见新风胶囊具有双向免疫调节、抗炎及调节细胞因子水平的作用,可以减少免疫球蛋白、RF 的产生和免疫复合物的形成,减少补体的消耗,加强免疫复合物的清除,从而最终减少免疫复合物的致病作用。这可能是新风胶囊治疗类风湿关节炎的整体作用要优于雷公藤多苷片和 MTX 的原因。

同时通过上述研究,我们认为新风胶囊治疗类风湿关节炎贫血的机制主要包括维持细胞因子平衡、提高 EPO 的敏感性及改善铁代谢等三个方面。(1)维持细胞因子平衡。细胞因子参与类风湿关节炎贫血的整个病理过程。本研究结果显示,新风胶囊具有下调致炎因子 TNF- α 及上调抗炎因子 IL-10 水平的作用,从而维持细胞因子网络的平衡。上述作用可以综合调节 T 细胞的免疫反应,减少免疫球蛋白、RF 的产生和免疫复合物的形成,减少细胞活性物质在关节滑膜处的沉积,从而缓解类风湿关节炎患者关节肿胀、疼痛及晨僵等症状。致炎因子的下调,可以减轻炎性细胞因子对类风湿关节炎贫血(如铁代谢紊乱^[16]、抑制骨髓对贫血的反应^[17]、减少红细胞寿命^[18])各个环节的影响,使患者的贫血症状得到改善。这可能是新风胶囊治疗类风湿关节炎贫血的作用机制之一。(2)提高 EPO 的敏感性。EPO 是调节红细胞生成的主要激素,是红系造血的主要造血因子,其作用有特异性。EPO 通过刺激红系前体细胞增生、分化及成熟,从而促进红细胞增生^[19]。循环血中 EPO 的水平在不同类型缺氧(如贫血)时均升高,由此可见决定血中 EPO 水平的主要刺激因素是血氧含量。机体对红细胞生成的调节是通过调节循环血中 EPO 的水平,使之与机体对氧的需求相适应。一般情况下,循环血中 EPO 的水平与 Hb 的含量呈反比关系。本研究结果显示,各组类风湿关节炎贫血患者在治疗前,其体内 EPO 的水平均明显升高,证明患者体内处于缺氧状态,同时由于炎性细胞因子的增加导致骨髓对 EPO 刺激的反应迟钝,使 EPO 的功能受到抑制。经新风胶囊治疗后,由于细胞因子网络平衡得到了调节,从而解除了对 EPO 功能的抑制,提高了骨髓对 EPO 刺激的反应,导致 Hb 的合成增加。蜈蚣具有改善血液微循环的作用,能够延长凝血时间、降低红细胞压积、降低血黏度、增加微血管开放数量、增大微血管的口径,从而改善组织的缺氧状态。上述因素的负反馈调节作用可下调循环血中 EPO 的水平。本研究结果显示,新风胶囊治疗组治疗后血清 EPO 水平较治

疗前明显降低,从而证实了新风胶囊具有治疗贫血的作用,且作用优于雷公藤多苷片和 MTX。(3)改善铁代谢。类风湿关节炎贫血患者血清铁含量降低,说明类风湿关节炎贫血患者体内存在铁代谢紊乱,这可能与类风湿关节炎患者炎性细胞因子增多从而导致铁代谢异常有关。同时,类风湿关节炎患者常伴有血管炎,血管炎病变可以损伤胃肠道组织,导致铁吸收功能发生障碍。本研究结果表明,新风胶囊具有调节细胞因子网络平衡、降低炎性细胞因子的作用,因此可以改善细胞因子对铁代谢的影响。同时,新风胶囊具有抗炎及减少免疫复合物生成的作用,使血管炎得到改善,从而保护了胃肠道组织。黄芪、薏苡仁对胃肠道黏膜均有一定的保护作用,可以促进小肠的氧化代谢作用^[20]及改善小肠(主要是空肠)运动和平滑肌的紧张度效应^[21],使铁的吸收得到改善,从而增加血清铁的含量。这亦是新风胶囊治疗类风湿关节炎贫血的机制之一。

[参考文献]

- 刘 健. 韩明向教授治疗历节病学术经验. 安徽中医学院学报, 1999, 18(5): 45-47.
- 刘 健. 健脾化湿通络法治疗历节病 45 例临床研究. 安徽中医临床杂志, 1999, 11(6): 380-382.
- 刘 健, 韩明向, 方朝晖, 等. 新风胶囊治疗类风湿关节炎的临床研究. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8(4): 202-205.
- 刘 健, 刘晓晖, 韩明向. 新风胶囊治疗活动期类风湿关节炎 20 例. 安徽中医学院学报, 2003, 22(3): 12-16.
- Amett FC, Edworthy SM, Bloch DA, *et al*. The 1987 revised ARA criteria for rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum*, 1987, 30(suppl 17): 45-46.
- 麦万明, 裴雪涛. 现代血液病学. 北京: 人民军医出版社, 2003. 415-416.
- 姚凤祥. 现代风湿病学. 北京: 人民军医出版社, 1995. 200-201.
- 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 1991. 91-92.
- 李 珏, 陈立新, 王小超, 等. 85 例类风湿关节炎贫血原因分析. 右江民族医学院学报, 2004, 26(1): 44-46.
- 孙晓云, 苏 茵, 蔡莉萨, 等. 类风湿关节炎伴贫血的临床分析. 中国实用内科杂志, 2005, 25(7): 614-616.
- 白 鸽, 孙汉英, 宋承凤, 等. 风湿性疾病贫血免疫学发病机制初探——附 53 例临床分析. 江汉大学学报(自然科学版), 2005, 33(2): 49-51.
- 李 华, 刘 健. 中医药治疗类风湿关节炎并贫血. 中国临床保健杂志, 2005, 8(2): 179-181.
- 黄泰康. 常用中药成分与药理手册. 北京: 中国医药科技出版社, 1998. 1576-1577.
- 郭虎占, 董泽宏, 余 靖. 中药现代研究与应用(第五卷). 北京: 学苑出版社, 1998. 4492-4493.
- 姜海翔, 顾新焕, 段恕诚. 血清补体防止免疫复合物沉淀作用的研究. 中国免疫学杂志, 1985, 1(5): 31-33.
- Fitzsimons EJ, Houston T, Munro R, *et al*. Erythroblast iron metabolism and serum soluble transferrin receptor values in the anemia of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2002, 15(47): 166-168.
- Avina-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Lavalle C. Rheumatic manifestations of haematologic disorders. *Curr Opin Rheumatol*, 1998, 10(1): 86-90.
- 沈 群. 慢性病性贫血的研究进展. 医学研究生报, 2001, 14(5): 444-446.
- Spivak JL. The mechanism of action of erythropoietin. *Int J Cell Cloning*, 1986, 4(3): 139-166.
- 张明发, 沈雅琴, 朱自平, 等. 薏苡仁的消化系统的药理研究. 基层中药杂志, 1998, 12(4): 36-38.
- 李绍芝. 黄芪对在体小肠和离体小肠耗氧量的影响. 湖南中医学院学报, 1996, 16(2): 44-46.

[收稿日期] 2005-11-07