

• 临床报道 •

电针联合复方芪芎颗粒治疗肝肾阴虚型类风湿性关节炎 50 例

贾诚¹ 陈利锋^{2△} 冯小剑¹ 黄礼群¹ 王琴¹ 蔡巍¹ 谭先健¹

[摘要] **目的:**研究电针联合复方芪芎颗粒治疗肝肾阴虚型类风湿性关节炎(RA)的效果,以及对患者相关血液指标表达水平的影响。**方法:**选取 2018 年 1 月至 2019 年 1 月收治的 50 例肝肾阴虚型 RA 患者,给予复方芪芎颗粒治疗,1 袋/次,3 次/日,电针 30 min/次,隔日 1 次;以 4 周为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程。观察记录患者关节病变情况、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3(NLRP3)、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)、免疫球蛋白 A(IgA),IgM,IgG,28 关节疾病活动指数(DAS28)、关节炎生活质量测量简化量表(AIMS2-SF)评分、健康评分调查表(HAQ)指数、中医证候评分、不良反应和疗效。**结果:**患者总有效率为 90.00%;治疗后患者关节疼痛数目、肿胀数目、疼痛程度和晨僵时间均明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后患者血清 IgA,IgG,IgM 水平均明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后患者血清 ESR,CRP,NLRP3 与 MMP-3 水平均明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后患者 DAS28,HAQ 指数与中医证候评分明显降低,AIMS2-SF 评分明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);所有患者不良反应发生率为 14.00%。**结论:**采用电针联合复方芪芎颗粒治疗肝肾阴虚型 RA,能够降低免疫球蛋白、NLRP3 与 MMP-3 表达水平,改善患者病情,提高生活质量,安全性好,疗效显著,值得推广应用。

[关键词] 类风湿性关节炎;电针;复方芪芎颗粒;肝肾阴虚

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1005-0205(2020)04-0056-04

类风湿性关节炎(RA)患者主要表现为对称性的全身关节肿胀、疼痛与功能障碍,病情进展较快,病程长,会直接降低患者活动能力,严重影响患者生活质量^[1]。RA 的发病机制尚未完全阐明,西医治疗仍以口服药物为主,包括非甾体抗炎药、糖皮质激素、抗风湿药和生物制剂等,不同类型药物存在不同优缺点,均会影响临床应用^[2]。祖国传统医学治疗 RA 手段多样,通过改善患者体质,从整体出发,发挥标本兼治的功效,近年来受到广大临床工作者认可。本研究采用电针联合复方芪芎颗粒治疗肝肾阴虚型 RA,观察患者相关血清指标的变化,分析可能存在的治疗机制,为临床治疗方案的选择提供依据,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取本院 2018 年 1 月至 2019 年 1 月收治的 50 例肝肾阴虚 RA 患者,其中男 14 例,女 36 例;年龄

43~75 岁,平均(55.20 ± 8.15)岁;病程 4 个月~16 年,平均(7.05 ± 1.33)年。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断 参考 1987 年美国风湿病学会制定的 RA 诊断标准^[3]:1)关节晨僵时间 >1 h,持续 6 周以上;2)关节肿胀个数 ≥ 3 个,持续 6 周以上;3)对称性关节肿胀,持续 6 周以上;4)手部近端掌指、腕关节等肿胀,持续 6 周以上;5)有类风湿结节;6)类风湿因子阳性;7)手腕关节 X 线检查显示骨质稀疏、关节面糜烂。符合 4 项即可诊断。

1.2.2 中医诊断 参考《中药新药临床研究指导原则》^[4]中“肝肾阴虚证”的中医证候诊断标准:1)主症:关节胀痛、晨僵、屈伸不利、畸形。2)次症:腰膝酸软,五心烦热,头晕目眩,潮热盗汗,神疲乏力,面色黯淡,咽干。3)舌脉:质红,苔少,脉沉细弦。符合主症、舌脉以及 3 项以上次症即可诊断。

1.3 纳入标准

1)符合诊断标准;2)年龄在 18~80 岁之间;3)了解研究内容,签署知情同意书;4)经中国人民解放军中部战区总医院医学伦理委员会批准后实施。

1.4 排除标准

1)合并严重心、肝、肾功能不全;2)合并免疫、内分泌系统疾病;3)有药物过敏史;4)有长期激素、免疫抑

基金项目:湖北省卫计委科研项目(WJ2018H0069)

武汉市科技计划项目(2018060401011324)

¹ 中国人民解放军中部战区总医院康复理疗科(武汉,430070)

² 中国人民解放军中部战区总医院中西医结合科

[△]通信作者 E-mail:bee_cheng368@126.com

制剂应用史或接受影响本研究结果的药物;5)妊娠或哺乳期女性;6)皮肤破溃、感染以及其他不适合电针治疗的情况;7)依从性差,不能遵医嘱。

2 方法

2.1 治疗方法

患者给予复方芪芎颗粒治疗,每袋含黄芪、川芎各 40 g,牛膝、益母草、红花、桃仁、当归各 15 g,独活、羌活、秦艽、小罗伞、六棱菊、荆芥、香附各 10 g,1 袋/次,温水冲服,3 次/d。并联用电针治疗,选择足三里、曲池、肾俞、脾俞、阳陵泉、外关、血海、肝俞,并结合病变关节选穴,如手部加合谷、八邪,腕部加阳溪、阳池,肘部加手三里,肩部加肩髃、肩髃,背部加大椎,腰部加夹脊,膝部加鹤顶、犊鼻,踝部加昆仑,足部加八风、太冲。对相应穴位周围皮肤常规消毒,使用华佗牌一次性穿刺针(规格 0.25 mm×40 mm,0.30 mm×40 mm)穿刺,得气后针柄连接 XYD-II 电针治疗仪(北京泽澳医疗科技有限公司生产),设置频率为 4 Hz/20 Hz,疏密波,以患者耐受为宜,30 min/次,隔日 1 次。以 4 周为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程。

2.2 观察内容

观察记录患者治疗前后关节病变情况,包括关节压痛数目、关节肿胀数目(以全身 28 个关节计数)、晨僵时间、关节疼痛程度(以视觉模拟评分法(VAS)评价)。抽取患者治疗前后空腹静脉血,采用全自动血沉分析仪测量红细胞沉降率(ESR, R_{ES}),采用免疫比浊法测量 C 反应蛋白(CRP),采用酶联免疫吸附试验测量核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3(NLRP3)、基质金属蛋白酶-3(MMP-3),采用免疫发光法检测免疫球蛋白 A(IgA),IgM,IgG,并计算 28 关节疾病活动指数($DAS28$)= $(0.56 \times \sqrt{\text{关节疼痛数目}} + 0.28 \times \sqrt{\text{关节肿胀数目}} + 0.7 \times \ln R_{ES}) \times 1.08 + 0.16$ 。采用关节炎生活质量测量简化量表^[5](AIMs2-SF)评价患者治疗前后生活质量,量表共 26 个条目,每项 1~5 分,分数越高说明生活质量越好。采用健康评分调查表(HAQ)^[6]评价患者健康情况,量表共 20 个项目,每项 0~3 分,总分除以项目数即为 HAQ 指数,指数越大说明病情越严重。采用中医证候评分量表^[4]评价患者治疗前后中医证候,主症每项 0,2,4,6 分,次症每项 0,1,2,3 分,分数越高说明证候越严重。观察患者不良反应发生情况。

2.3 疗效评价

治疗结束后,根据《中医新药临床研究指导原则》^[4]制定疗效标准:1)临床痊愈:患者中医证候评分减少 $\geq 95\%$, R_{ES} 与 CRP 基本正常。2)显效:患者中医证候评分减少 $\geq 70\%$, R_{ES} 与 CRP 明显改善。3)有效:患者中医证候评分减少 $\geq 30\%$, R_{ES} 与 CRP 有所改善。4)无效:患者中医证候评分降低 $<30\%$,指标无变化。总有效率= $[(\text{临床痊愈} + \text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}] \times 100\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SPSS21.0 分析数据,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的采用 t 检验,非正态分布采用非参数检验,计数资料以率(%)表示,用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

3 结果

3.1 50 例患者疗效情况

患者总有效率为 90.00%,见表 1。

表 1 50 例患者疗效情况(例)

例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
50	5	17	23	5	90.00

3.2 治疗前后患者关节病变情况比较

治疗后患者关节疼痛数目、肿胀数目、疼痛程度和晨僵时间均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 患者治疗前后关节病变情况比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后
关节疼痛数目/个	12.02±3.57	4.57±1.64 ¹⁾
关节肿胀数目/个	9.52±2.64	3.67±0.95 ¹⁾
关节疼痛程度/分	6.04±1.81	2.14±0.48 ¹⁾
晨僵时间/min	138.95±33.59	50.95±9.63 ¹⁾

注:1)与治疗前相比, $P < 0.05$ 。

3.3 治疗前后患者血清免疫球蛋白水平比较

治疗后患者血清 IgA,IgG,IgM 水平均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 患者治疗前后血清免疫球蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后
IgA/(g·L ⁻¹)	6.25±1.80	2.50±0.58 ¹⁾
IgG/(g·L ⁻¹)	20.52±5.68	7.58±1.74 ¹⁾
IgM/(g·L ⁻¹)	3.71±0.96	1.24±0.28 ¹⁾

注:1)与治疗前相比, $P < 0.05$ 。

3.4 治疗前后患者血清 ESR,CRP,NLRP3 及 MMP-3 水平比较

治疗后患者血清 ESR,CRP,NLRP3 及 MMP-3 水平均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 治疗前后患者血清 ESR,CRP,NLRP3 及 MMP-3 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后
$R_{ES}/(\text{mm} \cdot \text{h}^{-1})$	37.54±7.12	16.99±2.62 ¹⁾
CRP/(mg·L ⁻¹)	30.24±4.52	10.17±1.79 ¹⁾
NLRP3/(pg·mL ⁻¹)	35.58±3.61	16.24±2.70 ¹⁾
MMP-3/(ng·L ⁻¹)	65.34±9.48	38.31±6.01 ¹⁾

注:1)与治疗前相比, $P < 0.05$ 。

3.5 治疗前后患者 DAS28,HAQ 指数,AIMs2-SF 评分及中医证候评分比较

治疗后患者 DAS28,HAQ 指数及中医证候评分明显降低,AIMs2-SF 评分明显升高,差异有统计学意

义($P<0.05$),见表5。

表5 治疗前后患者 DAS28、HAQ 指数、AIMs2-SF 评分及中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$)

项目	治疗前	治疗后
DAS28	2.05±0.40	0.96±0.22 ¹⁾
HAQ 指数	5.40±0.84	3.73±0.43 ¹⁾
AIMs2-SF 评分	71.20±8.92	107.69±12.35 ¹⁾
中医证候评分	20.50±4.73	11.35±2.74 ¹⁾

注:1)与治疗前相比, $P<0.05$ 。

3.6 不良反应

出现1例肝功能异常,3例恶心,3例针刺后皮下血肿,不良反应发生率为14.00%。

4 讨论

RA 是一类发病率较高的自身免疫疾病,有资料显示我国 RA 平均患病率约为 0.32%~0.36%,目前国内总患病人数已超过 1 000 万,好发于 40~60 岁人群,其中女性多于男性^[7]。RA 的发病机制包括遗传、感染、环境等方面因素作用。1)遗传:有研究发现人类 HLA-DR4 基因是 RA 的易感基因,并有明显的家族遗传史,RA 家族中子代 RA 发病率达 15% 以上^[8]。2)感染:有研究显示大多数 RA 是受链球菌反复感染导致^[9],链球菌在进入机体后,会刺激关节滑膜产生炎症反应,生成炎症蛋白引起滑膜损伤,而且 EB 病毒感染同样会刺激机体产生类风湿因子,破坏全身关节。3)环境:寒冷、潮湿与 RA 的发生密切相关,有研究认为其相关系数为 28.26 和 3.87^[10],两种因素可作为刺激因子,诱导免疫反应,引起 RA。目前临床上尚无治疗特效药,主要是通过治疗缓解病情进展、改善关节功能并提高患者生活质量。甲氨蝶呤是常用的抗风湿药物,能够抑制四氢叶酸形成,阻断 DNA 的复制,具有较强改善病情的作用^[11]。

中医认为 RA 属于“痹症”“骨痹”的范畴,最早在《素问》中就有“风寒湿三气杂至,合而为痹也”的记载,认为“痹症”发生的原因是受风邪、寒邪、湿邪等外邪侵袭导致,古代中医主要认为痹症的外因是外邪侵袭,内因是正气亏虚,以肝肾阴虚为主要病机,《医籍》曰“邪之感人,非虚不痹”,肝主筋,肾主骨,机体肝肾亏虚,骨髓筋脉失于濡养,加之外邪入体,耗气伤阴,又加重肝肾阴虚,形成恶性循环,使机体出现骨痹的表现^[12]。复方芪芎颗粒中以黄芪、川芎为君药,黄芪补气升阳,是补气的要药,黄芪皂苷能够抑制炎症因子表达,从而抑制滑膜炎,并减少关节损伤^[13];川芎活血行气,为血中之气药,常用于治疗痹痛,含有大量川芎嗪,同样具有抗炎作用,有动物试验表明川芎嗪能够抑制 RA 大鼠滑膜细胞的异常增殖。牛膝、益母草、红花、桃仁、当归为臣药,牛膝、益母草补益肝肾,是益精填髓、强健

筋骨的经典药物,红花、桃仁、当归共同补血活血,当归多糖具有增强免疫力、促进抗体表达的作用^[14]。独活、羌活、秦艽、小罗伞、六棱菊、荆芥、香附为佐药,均有祛风止痛、活血理气的功效。以上诸药合用,共奏祛邪扶正、滋补肝肾、活血止痛的功效,标本兼顾,充分体现中医辨证施治的精髓。患者联用电针治疗,是通过针刺穴位得气后,给予疏密波电刺激,促进血液循环,并维持得气感,有研究显示电针能够促进针刺局部 β -内啡肽的表达,起到镇痛作用,选择波形为疏密波,是密波与疏波交替出现,更有利于患者耐受^[15]。根据肝肾阴虚的病机,本次选穴以补益肝肾为主,兼顾脾胃,脾胃乃是气血生化之源,脾胃虚弱则气血生化无源,耗伤正气,使外邪侵袭。足三里与脾俞为胃经合穴,有健脾利湿、补足气血的功效;针刺肾俞、肝俞有补益肝肾的作用,增强体内正气;曲池具有丰富的神经分布,有舒筋通络、散风止痛、调和气血的功效^[16],常与足三里配伍;阳陵泉有舒筋、壮筋的作用;外关有联络气血,补阳益气之功;血海有补血养肝的作用。诸穴相配,起到祛邪通络、补肝益肾之功。

本研究结果显示:经过联合治疗,患者关节疼痛数目、肿胀数目、疼痛程度和晨僵时间、DAS28、HAQ 指数及中医证候评分低于治疗前,AIMs2-SF 评分高于治疗前,说明联合治疗能够明显改善 RA 患者临床症状,缓解疼痛、肿胀,缩短晨僵时间,从而提高生活质量,与周殷等^[17]的研究结果一致。有研究发现 RA 患者血清免疫球蛋白大量表达,能够加速巨噬细胞激活,加重对滑膜组织的自身免疫损伤过程^[18]。MMP-3 是降解细胞外基质的主要蛋白酶,RA 患者外周血 MMP-3 升高^[19],关节软骨被大量侵蚀、破坏,MMP-3 的水平能够直接反映患者关节炎症情况。NLRP3 炎症小体近年来被认为与 RA 的发生密切相关,NLRP3 能够介导激活巨噬细胞,并刺激炎症因子的表达,诱导和加重炎症反应,并且炎症反应持续时间长,还会引起自身免疫反应,导致关节内损伤发生^[20]。治疗后患者血清 IgA、IgG、IgM、ESR、CRP、NLRP3 及 MMP-3 水平低于治疗前,说明联合治疗能够更有效抑制免疫炎症反应,减轻机体关节损伤。患者总有效率为 90.00%,不良反应发生率为 14.00%,提示电针联合复方芪芎颗粒治疗 RA,能显著提高疗效,治疗风险低。

综上所述,采用电针联合复方芪芎颗粒治疗肝肾阴虚型 RA,能够降低免疫球蛋白、NLRP3 及 MMP-3 表达水平,改善患者病情,提高生活质量,安全性好,疗效显著,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 王晔. 电针联合扶正祛邪方治疗类风湿关节炎疗效及对 TNF- α 、SIL-2R、CRP 的影响[J]. 现代中西医结合杂志,

- 2019,28(7):724-727.
- [2] 张倩,丁家宝,陈海英,等.糖皮质激素在类风湿关节炎中的应用进展[J].河北医科大学学报,2016,37(1):115-118.
- [3] ARNETT F C,EDWORTHY S M,BLOCH D A,et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoidarthritis[J]. Arthritis & Rheumatism,1988,31(3):315-324.
- [4] 国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:116-119.
- [5] 朱建林,章亚萍,庞连智,等.关节炎生活质量测量量表 2-短卷的信度与效度研究[J].中国慢性病预防与控制,2006,14(2):75-77.
- [6] KWAN Y H,YONG S T,FONG W,et al. Reliability and validity of the health assessment questionnaire (Haq) in patients with spondyloarthritis [J]. Value in Health, 2016,19(7):810-811.
- [7] 韩善芳.类风湿关节炎中医证候分型与自身抗体的相关研究[J].山东中医杂志,2018,37(7):584-587.
- [8] 王璞玉,马欣蕾,南亚婷,等.类风湿关节炎中医证型的研究进展[J].风湿病与关节炎,2018,7(7):78-80.
- [9] 王海瑜,张继胜,宋陈惠,等.基于关联规则挖掘针刺治疗类风湿关节炎取穴规律[J].北京中医药,2018,37(1):74-77.
- [10] 贾庆运,王拥军,梁倩倩,等.防己黄芪汤对胶原诱导性关节炎小鼠的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2018,26(5):6-9.
- [11] 宣依依,杨晶,向勇,等.类风湿关节炎小剂量甲氨蝶呤治疗药物监测及基因多态性研究进展[J].郑州大学学报:医学版,2019,54(4):538-542.
- [12] 陈建华,陈利锋,卢绮萍,等.复方芪芍颗粒对关节炎大鼠的抗炎镇痛作用及机制研究[J].湖北中医药大学学报,2019,21(2):25-30.
- [13] 秦思,李琼,于茜,等.雷公藤多苷配伍黄芪皂苷对大鼠关节炎的减毒增效作用[J].数理医药学杂志,2016,29(4):540-542.
- [14] 王云卿,梁秋芳,刘喜德,等.单味中药及其衍生物对类风湿关节炎治疗作用研究进展[J].中华中医药学刊,2015,33(7):1694-1696.
- [15] 冯艳琴,姚忠红,程建明,等.鹿瓜多肽穴位注射结合电针对类风湿关节炎类风湿因子及基质金属蛋白酶的影响[J].中国中医急症,2016,25(6):1185-1188.
- [16] 任继刚,罗薇,周海燕,等.类风湿性关节炎的针灸疗法及其作用机制研究进展[J].湖南中医杂志,2016,32(6):188-190.
- [17] 周殷,朱俊,李连波,等.电针对肝肾阴虚型类风湿关节炎患者关节功能的影响[J].针刺研究,2016,41(5):440-446.
- [18] 郭冬芳,党箴,刘喆,等.类风湿关节炎患者血清 14-3-3 η 蛋白、免疫球蛋白的变化及其意义[J].中国实验诊断学,2019,23(5):784-787.
- [19] 李爽,杨旭玲.小剂量糖皮质激素治疗对类风湿性关节炎患者基质金属蛋白酶 3(MMP-3)水平的影响[J].实用药物与临床,2019,22(8):813-815.
- [20] 李雪,韦翊,陆红梅,等.NLRP3 炎症小体与自身免疫性疾病的相关性研究进展[J].现代生物医学进展,2017,17(31):6183-6185.

(收稿日期:2019-10-04)

(上接第 55 页)

苦少、副作用少、费用低廉的优点,有较好的推广意义,易于在各级中医医疗机构及基层卫生院推广使用。

参考文献

- [1] 李石良.针刀应用解剖与临床[M].北京:中国中医药出版社,2014:542-549.
- [2] 冯天有.中西医结合治疗软组织损伤的临床研究[M].北京:中国科学技术出版社,2002:160-173.
- [3] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:218.
- [4] BODNER G,PLATZGUMMER H,MENG S. Successful identification and assessment of the superior cluneal nerves with high-resolution sonography[J]. Pain Physician,2016,19(3):197-202.
- [5] KONNO T,AOTA Y,KUNIYA H,et al. Anatomical etiology of “pseudo-sciatica” from superior cluneal nerve entrapment:a laboratory investigation[J]. Journal of Pain Research,2017,10:2539-2545.
- [6] 肖志刚,李胜利,吴斌,等.推拿配合丹皮酚注射治疗臀上皮神经炎 80 例[J].中国中医骨伤科杂志,2018,26(3):61-62.
- [7] 朱汉章.小针刀疗法[M].北京:中国中医药出版社,1992:6.
- [8] 周伟,徐静阳,雷华,等.小针刀松解神经根外口对臀上皮神经损伤治疗的研究[J].新疆医科大学学报,2019,42(4):537-540.
- [9] RAEISSADAT S A,RAYEGAN S M,LANGROUDI T F,et al. Comparing the accuracy and efficacy of ultrasound-guided versus blind injections of steroid in the glenohumeral joint in patients with shoulder adhesive capsulitis[J]. Clin Rheumatol,2017,36(4):933-940.
- [10] 徐静.超声评估胫神经改变预测糖尿病周围神经病变的价值[J].临床超声医学杂志,2018,20(12):846-848.
- [11] MIGUEL S,RITA G,HUGO R,et al. Nervo gluteo superior:um novo bloqueio a cainho[J]. Rev Bras Anesthesiol, 2018,68(4):400-403.

(收稿日期:2019-10-10)