

# 类风湿关节炎“病证结合”诊疗模式探析

巩勋<sup>1</sup> 姜泉<sup>1△</sup>

[关键词] 类风湿关节炎; 病证结合; 证候

[中图分类号] R593.21 [文献标志码] B [文章编号] 1005-0205(2020)04-0086-03

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种慢性炎症性自身免疫病,持续的炎症可导致骨与关节破坏,甚至引发关节畸形,导致功能丧失,其5~10年致残率达43.5%<sup>[1]</sup>。随着国际上RA治疗策略的不断更新以及新型药物的研发,RA患者的预后得到很大改善。然而,目前仍存在两大治疗难题:一是RA的“难治性”问题,其临床缓解率仍然很低;二是对RA的“治疗难点——骨破坏”缺乏有效干预手段。本文针对RA的相关问题,探讨采用“病证结合”论治RA的临床思路。

## 1 据病分证——确立RA八个基本证候,制定证候诊断标准

RA证候诊断的正确与否是中医临床疗效的关键<sup>[2]</sup>。RA属于中医“痹病”范畴,但痹病是一大类疾病的统称,不能完全与RA对应。通过开展对RA证候分型研究,据病分证,确立了RA的常见证候类型及诊断标准,为RA中医规范化治疗奠定了基础。

根据RA可导致关节畸形、高致残性的特征,现代统一将其命名为“尪痹”。对于RA的中医论治,多参合痹病、痹证的相关论述,但具体病机和证候类型认识并不统一。研究者重视对RA的证候研究,据病分证,系统观察了RA的证候演化规律,开展了证候分型、特征、分布规律及相关基础研究。但由于缺乏统一标准,国内对RA的证候分型差异明显。依据古籍文献相关病因病机论述,结合证候调查研究和临床经验,通过聚类分析等手段,国内研究者分别从风湿、寒湿、湿热、痰瘀、瘀血、阴虚、气虚、血虚、肝脾肾亏虚等要素对RA进行证候分类<sup>[3-4]</sup>。刘维等<sup>[5]</sup>通过对260例RA患者临床症状进行聚类分析,将RA分为5个证候类型;而

白云静等<sup>[6]</sup>横断面调查了700例RA患者的179个指标,将其分为7个证候,并通过Logistic回归分析、主成分分析等方法,列出了诊断标准。

由于中医证候判断的主观因素强,分型诊断标准不统一,使人们对RA的证候认识缺乏深入理解和认识,不利于RA中医诊疗方案的实施。为进一步规范RA诊疗,由姜泉教授牵头制定了中华中医药学会《类风湿关节炎病证结合诊疗指南》,细化和规范了RA证候分型和诊断标准,提出风湿痹阻、湿热痹阻、寒湿痹阻、痰瘀痹阻、瘀血阻络、气血两虚、肝肾不足、气阴两虚证等八个证候,基于文献回顾和专家共识,确定了证候的诊断标准<sup>[2]</sup>。RA指南的制定,证候诊断分型的统一,使RA的中医诊疗日趋规范,亦利于临床试验研究的开展。

## 2 以病统证——凝练出“湿热瘀”是活动期RA基本特征和核心病机

活动期RA多表现为关节肿胀疼痛、晨僵、关节触热或皮温升高、舌红苔黄腻等湿热证特征,传统从“风寒湿”“肾虚”论治痹证的理念与之不符。通过对痹病的文献梳理、证候调查和基于湿热理论的药物临床疗效评价,创新中医理论,凝练出“湿热瘀”是活动期RA的病机关键<sup>[7]</sup>。

《内经》提出“骨伤内动于肾”,后世医家多从肾虚出发,认为痹病以肾虚为本,风寒湿邪侵袭而致。而除风寒湿外,湿热瘀亦能致痹,张子和在《儒门事亲》中曰“痹病以湿热为源,风寒为兼,三气合而为痹”,叶天士提出“湿热入络为痹”,国医大师路志正提出“北方亦多湿”,从人们饮食、季节、环境等多方面分析了“湿之为病”的特点。另外,清代医家更加重视瘀血在痹病的作用,提出“痹久必有瘀血”“瘀血致痹”论。瘀血既为RA的病理性产物,又是致病因素,贯穿于RA的始终。痹证发病,其外可先受风寒湿邪,郁久均可化热,湿热蕴结,阻于经络,久而成瘀,不通则痛,其核心病机实为湿热瘀,而非寒湿。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81704063)

国家重点研发计划项目(2018YFC1705200)

<sup>1</sup> 中国中医科学院广安门医院(北京,100053)

<sup>△</sup>通信作者 E-mail:doctorjq@126.com

文献回顾显示不同地区对 RA 主要证候究竟是寒湿还是湿热,存在认识差异,彭江云等<sup>[8]</sup>对云南证候调查认为,寒湿痹阻是云南地区 RA 患者的主要证候,辽宁等地区研究结论与之相近<sup>[9]</sup>;笔者前期通过 475 例 RA 患者的证候调查发现,湿热痹阻是活动性 RA 的主要证候<sup>[10]</sup>,广西、新疆等地区的调查结论与此一致<sup>[11-12]</sup>。除了地区环境因素对 RA 证候的影响外,证候认识的观念差异可能与此密切相关。在前期研究基础上,组织全国六大区域 18 个研究单位,共同开展了 RA 病证规律调查研究。通过 1602 例 RA 患者中医证候分布特点的横断面研究,证实湿热痹阻证占比例最高,为 43.86%。证候诊断受地域、季节等因素的影响,除西南地区以寒湿痹阻为主外(32.82%),华北、东北、华东、西北、中南等地区均以湿热痹阻证为主要证候<sup>[13]</sup>。研究表明全国各地区对 RA 证候的认识逐步趋于一致,湿热痹是活动期 RA 核心病机的学术思想受到广泛关注和重视,RA 的治疗理念亦从辛温走向辛凉。

### 3 从证治病——建立活动期 RA 清热利湿活血的基本治疗大法

在确立湿热痹是活动期 RA 核心病机基础上,从证治病,确立了以清热利湿活血为主的治疗大法,研发了清热活血方药。多项临床研究证实,其可降低 RA 疾病活动度、缓解 RA 病情、改善患者的生活质量<sup>[14-15]</sup>。

早在临床研究发现,清热活血疗法治疗活动期 RA 的临床疗效更佳,通过进一步优化组方,创立了清热活血方。该方由金银花、土茯苓、丹参、生薏米、莪术、青风藤等药物组成,全方以金银花为君,清热解毒;土茯苓、丹参为臣,利湿活血,佐以生薏米、莪术、青风藤等药物,增强淡渗利湿,通络活血止痛之功,临床加减治疗活动期湿热痹阻型 RA,取得满意疗效。其中上肢疼痛明显者可加羌活;下肢疼痛明显者加独活、牛膝;颈项不舒者加葛根、白芍;关节红肿热痛者,加忍冬藤、穿山龙;关节肿胀明显加车前草、六一散;关节肿胀日久不消,痰阻瘀血积聚,形成类风湿结节者,可加胆南星、皂角刺、山慈姑等。

通过清热活血方治疗 RA 的多中心临床研究,发现清热活血方单用或联合甲氨蝶呤(MTX)均可降低疾病活动度(DAS28)评分,其疗效优于单用 MTX;从 24 周的观察数据提示,两种治疗方案在缓解 RA 病情(ACR20/50/70 达标率)、改善患者躯体功能、降低 ESR、CRP 等炎症指标方面均无显著差异;而单纯使用中药治疗的安全性更高<sup>[14-15]</sup>。基础研究也表明,清热活血方能有效降低 RA 模型(CIA)大鼠滑膜炎炎症反应,有效减少 IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ , PGE2 等炎症因子的

表达,调节 Th1/Th2 细胞的平衡,进而抑制滑膜增生<sup>[16-17]</sup>。

### 4 病证互补——发挥中医药在延缓 RA 骨破坏中的潜在优势,减少不良反应

RA 为难治性疾病,目前尚无针对 RA 治疗难点“骨破坏”的有效解决方案,且长期服药不良反应多,将辨病治疗与辨证治疗相互补充,一方面可充分发挥中医药在延缓 RA 骨破坏方面的优势,提高临床疗效;另一方面中药组方配伍可降低部分药物的不良反应。

RA 治疗的核心难点在于如何有效抑制或延缓骨破坏进程,也是降低 RA 致残率的关键,然而对此治疗难点目前尚缺乏有效的干预手段。现有治疗方案的重心是抑制疾病的活动性,控制病情发展,对 RA 终点指标——骨破坏干预度不够,然而单纯控制疾病活动性并不能完全阻止 RA 的骨破坏进程。中医药的复杂药物组分,多靶点的干预方式,使其在延缓骨破坏方面具有潜在优势。通过临床随访,观察了清热活血方药治疗 RA 的 1 年期、2 年期、3 年期、5 年期放射学变化<sup>[18-20]</sup>,Sharp 评分结果显示中药单用或联合 MTX 均能延缓 RA 患者骨破坏的进展速率。基础研究也证实其能通过调节成骨-破骨细胞的平衡,进而延缓 RA 骨破坏;通过 micro-CT 评估,发现其改善 RA 大鼠模型骨破坏程度与生物制剂相当,清热活血方药具有延缓骨破坏的作用<sup>[21-22]</sup>。

非甾体抗炎药或慢作用抗风湿药,如甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶、来氟米特,或抗风湿中药雷公藤等,可引起胃肠道不适、过敏、肝功能损伤、脱发、月经减少等不良反应。在治疗中,将辨病与辨证结合,中西药合理搭配,能够更好地改善患者整体症状,有效减少不良反应<sup>[23]</sup>。另外,RA 病程长,患者需长期服药,易伤脾胃,脾胃运化不利,药物疗效亦欠佳。若脾失健运,水谷不化,可成“内湿”,致经脉凝滞,关节疼痛加重。在 RA 诊疗中,病证互补,顾护脾胃,不仅能治病求本,而且能为其他药物更好地发挥疗效提供保障。

### 5 病证结合——确立内外合治的 RA 综合治疗方案

随着 RA 中医治疗理念的不断发展,中药控制 RA 病情的临床疗效日益凸显,使其成为国内 RA 治疗的重要手段。为使中医药快速起效,并在确保疗效的情况下降低有毒中药的毒副作用,确立了内外合治的 RA 中医综合治疗方案。

雷公藤是国内外公认的治疗 RA 的有效中药,但由于其生殖毒性、肝肾毒性、胃肠道不适等不良反应,限制了其使用人群。在前期临床观察基础上,创新改变雷公藤方药的给药途径,口服改外用,开发了复方雷公藤外敷剂,以突出外治法靶关节治疗优势。通过开展复方雷公藤治疗 RA 的多中心临床研究<sup>[24-26]</sup>,证实

在常规口服药物治疗方案基础上,加用复方雷公藤外敷,能迅速减轻关节疼痛、肿胀症状,提升局部疗效,且无雷公藤生殖毒性的相关不良反应,扩大了雷公藤适用人群。

在“未病先防,既病防变”等治未病学术思想指导下,建议患者坚持三伏、三九贴敷治疗<sup>[27]</sup>,通过药物敷贴治疗,整体调节脏腑功能,改善怕风怕凉等症。此外,《素问·异法方宜论》提出“杂合以治”,RA可参照此理,病证结合,内外合治,辨证使用中药口服、外敷、泡洗、浸浴、熏治、穴位贴敷、针药并用等手段<sup>[28]</sup>,最大程度发挥药物的作用优势,避免不良反应,进一步提高临床疗效。

## 6 问题与展望

针对活动性RA的核心证候,确立了RA中医综合治疗方案,其临床疗效得以确证,然而仍有部分患者对该方案应答不佳,需通过对RA有效病例和无效病例的证候特征、临床症状和生物信息分析,进一步深度优化方案,明确中医治疗方案的优势人群特征。此外,中医药对RA治疗难点——骨破坏的干预作用,虽然取得了一定研究数据,但尚不足以证明中医治疗方案能抑制甚至逆转RA骨破坏进程。中医药治疗方案能否对RA治疗的核心难点“骨破坏”有所突破,尚需大样本临床研究和基础研究数据支持。

## 参考文献

- [1] 中华医学会风湿病分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.
- [2] 姜泉, 王海隆, 巩勋, 等. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2018, 59(20): 1794-1800.
- [3] 腾英华. 类风湿关节炎中医论治[J]. 中医临床研究, 2013, 5(20): 46.
- [4] 寇永锋, 赵新秀. 类风湿性关节炎临床证型研究[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(4): 835-837.
- [5] 刘维, 王朝旭, 吴沅峰. 260 例类风湿关节炎患者中医证型聚类分析[J]. 中医杂志, 2016, 57(6): 508-511.
- [6] 白云静, 姜德训, 申洪波, 等. 基于多元统计分析的类风湿关节炎证候诊断评价标准研究[J]. 中医杂志, 2014, 55(24): 2124-2128.
- [7] 姜泉, 周新尧. 从湿热瘀论治类风湿关节炎[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(4): 279-280.
- [8] 彭江云, 狄朋桃, 方春风, 等. 云南地区类风湿关节炎中医证候学研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(7): 15-17.
- [9] 邢丽丽, 高明利. 辽宁地区类风湿关节炎患者中医证候规律的回顾性研究[J]. 风湿病与关节炎, 2013, 2(7): 35-38.
- [10] 姜泉, 蒋红, 曹炜, 等. 475 例类风湿关节炎患者中医临床证候分析[J]. 中医杂志, 2007, 48(3): 253-255.
- [11] 肖明霞, 安莉萍. 类风湿性关节炎中医证型分布研究[J]. 新疆医科大学学报, 2007, 30(7): 697-698.
- [12] 谢丽萍, 肖敬, 史伟, 等. 广西地区类风湿关节炎中医证候分布的研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(2): 380-381.
- [13] 王建, 巩勋, 唐晓颇, 等. 1602 例类风湿关节炎患者中医证候分布特点的多中心横断面调查[J]. 中医杂志, 2018, 59(11): 963-967.
- [14] 姜泉, 曹炜, 唐晓颇, 等. 清热活血方药治疗活动期类风湿关节炎的临床疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(7): 588-592.
- [15] 唐晓颇, 姜泉, 刘维, 等. 清热利湿活血综合疗法治疗活动期类风湿关节炎患者 212 例疗效分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(11): 978-981.
- [16] 曹炜, 姜泉, 吴振宇, 等. 风湿清对 II 型胶原诱发类风湿关节炎大鼠白细胞介素-4、 $\gamma$ -干扰素及趋化因子的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(12): 1114-1116.
- [17] 姜泉, 周新尧, 唐晓颇, 等. 清热活血方在类风湿关节炎相关动物实验和体外研究中对白介素 17 的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(8): 907-909.
- [18] 姜泉, 殷海波, 罗成贵, 等. 清热活血方药治疗类风湿关节炎骨破坏 2 年期放射学研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(4): 343-347.
- [19] 杜羽, 王雷, 罗成贵, 等. 清热活血方药治疗类风湿关节炎 3 年期放射学评价研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(11): 1577-1580.
- [20] 李光耀, 唐晓颇, 姜泉, 等. 清热活血方药治疗类风湿关节炎骨破坏 5 年期放射学观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(4): 516-520.
- [21] 姜泉, 李德平, 曹炜, 等. 风湿清方对 CIA 大鼠骨保护作用机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 12: 1648-1652.
- [22] 巩勋, 姜泉, 曹炜, 等. 湿热瘀阻与活动期类风湿关节炎骨侵蚀[J]. 中医杂志, 2014, 55(14): 1189-1192.
- [23] 姜泉, 罗成贵, 李纪川, 等. 路志正教授治疗风湿病用药经验举隅[J]. 新中医, 2011, 43(9): 132-133.
- [24] 焦娟, 姜泉. 复方雷公藤外敷降低类风湿关节炎疾病活动度的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(11): 1470-1472.
- [25] 姜泉, 曹炜, 唐晓颇, 等. 复方雷公藤制剂治疗类风湿关节炎的系统评价[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(9): 2377-2381.
- [26] 焦娟, 唐晓颇, 员晶, 等. 复方雷公藤外敷剂对类风湿关节炎患者关节疼痛的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(1): 29-34.
- [27] 王海隆, 姜泉, 冯兴华, 等. 冬病夏治穴位贴敷治疗类风湿关节炎的随机、盲法、安慰剂对照研究[J]. 中国医药导报, 2016, 13(4): 97-100.
- [28] 尹小华. 物理疗法结合中药封包治疗类风湿性关节炎活动期的临床疗效观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2011, 19(4): 49-50.