

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.20.013

文章编号: 1005-8982(2017)20-0065-04

桂芍知母汤对类风湿关节炎患者血清 TNF- α 和趋化因子 CX3CL1 的影响*

程立, 周腊梅, 蒋雪峰, 陆莉君

(江苏省无锡市中医医院 风湿病科, 江苏 无锡 214071)

摘要:目的 探讨桂芍知母汤对类风湿关节炎(RA)患者血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和趋化因子 CX3CL1 水平的影响。**方法** 选取 2012 年 1 月 -2014 年 1 月该院门诊就医的 64 例 RA 患者为研究对象,并随机分为观察组和对照组,两组各 32 例。对照组给予美洛昔康 15 mg/次,1 次/d 和甲氨蝶呤 15 mg/次,1 次/周;观察组患者在此基础上加用桂芍知母汤 1 剂/d,500 ml 水煎服。比较两组治疗前后血清 TNF- α 和 CX3CL1 水平。**结果** 治疗 12 周后,观察组血清 TNF- α 和 CX3CL1 分别为(39.3 \pm 21.3)和(76.2 \pm 35.4)pg/ml,低于治疗前的(75.3 \pm 47.2)和(160.7 \pm 58.3)pg/ml(P <0.05),低于对照组治疗 12 周后的(54.9 \pm 35.2)和(131.8 \pm 50.6)pg/ml(P <0.05)。而对照组治疗前后比较,差异无统计学意义(P >0.05)。观察组达 ACR70、ACR50、ACR20 标准及无效的比例分别为 9.4%、28.1%、56.3%和 6.3%,优于对照组的 3.1%、18.8%、50.0%和 28.1%,差异有统计学意义(P <0.05)。服药期间所有患者未发生严重不良反应,观察组、对照组不良反应发生率分别为 3.1%和 0.0%,两组比较,差异无统计学意义(P >0.05)。**结论** 桂芍知母汤可降低 RA 患者血清 TNF- α 和 CX3CL1 水平,抑制关节的滑膜炎反应,提高临床疗效,安全可靠。

关键词: 桂芍知母汤;类风湿关节炎;肿瘤坏死因子- α ;CX3CL1

中图分类号: R285.5;R259

文献标识码: A

Effect of Guishao Zhimu Decoction on serum TNF- α and chemokine CX3CL1 in rheumatoid arthritis patients*

Li Cheng, La-mei Zhou, Xue-feng Jiang, Li-jun Lu

(Department of Rheumatology, Wuxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuxi, Jiangsu 214071, China)

Abstract: Objective To investigate the impact of Guishao Zhimu Decoction on serum TNF- α and chemokine CX3CL1 in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** In the study 64 RA patients treated in the Outpatient Department of our hospital from January 2012 to January 2014 were enrolled and randomly divided into observation group and control group with 32 cases in each group. The patients in the control group were given Meloxicam (15 mg, once a day) and Methotrexate (15 mg, once a week). Based on that, the cases in the observation group were given Guishao Zhimu Decoction (a daily dose, 500 ml water for decoction). Serum TNF- α and CX3CL1 levels before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After 12 weeks of treatment, serum TNF- α and CX3CL1 levels of the observation group were (39.3 \pm 21.3) and (76.2 \pm 35.4) pg/ml respectively, which were significantly lower than those before treatment [(75.3 \pm 47.2) and (160.7 \pm 58.3) pg/ml, P <0.05], and also significantly lower than those of the control group 12 weeks after treatment [(54.9 \pm 35.2) and (131.8 \pm 50.6) pg/ml, P <0.05]. In the control group, there was no significant difference in serum TNF- α or CX3CL1 level before and after treatment (P >0.05). The proportions of achieving ACR70, ACR50 and ACR20 criteria and ineffectiveness in the observation group were 9.4%,

收稿日期:2016-07-01

* 基金项目:江苏省无锡市科技计划项目(No:SE01N101)

28.1%, 56.3% and 6.3% respectively, which were significantly better than 3.1%, 18.8%, 50.0% and 28.1% in the control group ($P < 0.05$). The incidences of adverse reactions in the observation group and the control group were 3.1% and 0.0% respectively, there was no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusions** Guishao Zhimu Decoction could significantly reduce serum TNF- α and CX3CL1 levels of RA patients, then inhibit inflammation of articular synovium and improve the clinical efficacy. It is safe and reliable.

Keywords: Guishao Zhimu Decoction; rheumatoid arthritis; tumor necrosis factor- α ; CX3CL1

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以关节病变为主的系统性、慢性、炎症性的自身免疫性疾病,主要累及手、足的小关节,病因不明,具有反复发作和对称分布的特点。炎症首先累及关节滑膜,随着疾病进展可波及到关节软骨、骨组织等,最终引起关节畸形,导致其功能丧失,严重影响患者的生活质量,增加家庭和社会的负担,故其治疗一直是临床研究的重点。目前以非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、糖皮质激素、改善病情抗风湿药(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)为主的药物治疗是西医治疗 RA 的基本方法。虽然其短期疗效令人满意,但长期服用后的不良反应反而加深机体的免疫失调,由于传统中医药治疗具有整体观念、因人制宜、副作用少等优点,故近年来中医药治疗 RA 越来越受到重视^[1-2]。桂芍知母汤是治疗 RA 的经典方剂,具有祛风除湿、温经散寒及滋阴清热等功效,以往的研究主要将其应用在动物模型中,较少关注其在临床研究中的效果及作用机制^[3-4]。本研究通过观察桂芍知母汤对 RA 患者血清肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和趋化因子 CX3CL1 水平的影响,探讨其可能的作用机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月 -2014 年 1 月在江苏省无锡市中医医院门诊就医的 64 例 RA 患者为研究对象。其中,男性 8 例,女性 55 例;年龄 25 ~ 65 岁,平均(48.3 \pm 9.2)岁。所有患者自愿参加本研究,并签署知情同意书,本研究获得医院伦理委员会的批准。

1.2 纳入标准

①符合 2010 年美国风湿病学会(American College of Rheumatic Diseases, ACR)和欧洲抗风湿联盟制定的 RA 诊断标准^[5],受累关节情况、血清学、滑膜炎持续时间、急性时相反应物等项目的总分 ≥ 6 分,即可确诊 RA;②年龄 18 ~ 75 岁;③临床资料完整可靠。

1.3 排除标准

①造血系统等严重疾病及严重关节外表现,如高热不退、多发类风湿结节、间质性肺炎、肾脏淀粉样变、缩窄性心包炎、中枢神经系统血管炎等需要使用糖皮质激素;②伴发其他自身免疫性疾病;③孕妇或哺乳期女性;④精神疾病;⑤在随访过程中未持续服药。

1.4 治疗方法

采用随机数字表法将全部患者随机分为观察组和对照组,两组各 32 例,记录患者的性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、病程等基线资料。两组患者均给予饮食控制、避免诱因等一般治疗,对照组患者口服美洛昔康 15 mg/次,1 次/d 和甲氨蝶呤 15 mg/次,1 次/周,观察组患者在此基础上加用桂芍知母汤(桂枝 10 g、白芍 15 g、甘草 6 g、麻黄 10 g、生姜 10 g、白术 15 g、知母 20 g、防风 10 g、附子 10 g),1 剂/d,200 ml 水煎,早、晚饭后口服。分别于治疗后第 2、4、8、12 周各随访 1 次。

1.5 检测指标

所有患者分别在治疗前、治疗后 12 周采静脉血 5 ml,3000 r/min 离心 5 min,分离血清,置于 -80℃ 冰箱冷冻保存,采用美国 RG 公司提供的试剂盒通过双抗体夹心酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 TNF- α 和 CX3CL1 水平。所有操作步骤严格按照说明书进行。

1.6 疗效评价

采用 ACR 制定的 ACR20、ACR50、ACR70 的标准进行疗效评价,ACR20 的定义是患者关节肿胀及触痛的个数有 20%的改善,且患者对自身疼痛的视觉模拟量表评分(visual analogue scale, VAS)、患者对目前疾病总体状况的 VAS 评分、健康评估问卷(health assessment questionnaire, HAQ)、医生对患者疾病总体状况的 VAS 评分及血 C 型反应性蛋白/血沉值等 5 个方面中, ≥ 3 项有 20%的改善。ACR50、ACR70 采用同样的标准,分别定义为 50%和 70%的改善(中华医学会风湿病学分会)。

1.7 安全性分析

服药期间对所有患者进行随访,定期复查血尿、大便常规、肝肾功能等,监测患者有无不良反应。

1.8 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较用独立样本 t 检验,前后比较用配对 t 检验;等级资料以等级表示,用秩和检验;计量资料以率 (%) 表示,用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组基线资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后血清各指标比较

两组治疗前血清 TNF- α 、CX3CL1 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。治疗 12 周后,两组血清 TNF- α 、CX3CL1 水平比较,差异有统

计学意义 ($P < 0.05$),观察组血清 TNF- α 、CX3CL1 水平低于对照组。见表 2。

2.3 两组临床疗效比较

两组临床疗效比较,差异有统计学意义 ($Z = 2.201$, $P = 0.028$),观察组临床疗效优于对照组。见表 3。

2.4 安全性分析

服药期间所有患者未发生严重不良反应,未停药退出研究。观察组中仅发生 1 例不良反应,发生率为 3.1%,为轻度呕吐,给予对症处理后好转;对照组未发生任何不良反应,两组不良反应发生率比较,经 Fisher 确切概率法,差异无统计学意义 ($P = 1.000$)。

表 1 两组基线资料比较 ($n = 32$)

组别	男/女/ 例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/ (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	病程/ (年, $\bar{x} \pm s$)
观察组	5/27	48.8 \pm 8.1	21.5 \pm 3.7	6.2 \pm 4.9
对照组	3/29	47.8 \pm 8.4	20.7 \pm 3.5	5.7 \pm 4.7
χ^2/t 值	0.143	0.485	0.889	0.417
P 值	0.706	0.630	0.378	0.678

表 2 两组治疗前后血清各指标比较 ($n = 32$, pg/ml , $\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α		t 值	P 值	CX3CL1		t 值	P 值
	治疗前	治疗 12 周后			治疗前	治疗 12 周后		
观察组	75.3 \pm 47.2	39.3 \pm 21.3	3.933	0.000	160.7 \pm 58.3	76.2 \pm 35.4	7.008	0.000
对照组	70.8 \pm 39.6	54.9 \pm 35.2	1.698	0.095	158.3 \pm 68.2	131.8 \pm 50.6	1.765	0.082
t 值	0.413	2.145	-	-	0.151	5.093	-	-
P 值	0.681	0.036	-	-	0.880	0.000	-	-

表 3 两组临床疗效比较 [$n = 32$, 例 (%)]

组别	ACR70	ACR50	ACR20	无效
观察组	3(9.3) [†]	9(28.1) [†]	18(56.3) [†]	2(6.3) [†]
对照组	1(3.1)	6(18.8)	16(50.0)	9(28.1)

注:† 与对照组比较, $P < 0.05$

3 讨论

在中医学上,RA 属于痹症,也有骨痹、顽痹、尪痹、厉节等称呼,发病后难以痊愈,主要引起手、足等处的小关节疼、肿、僵等症状,中晚期可出现关节畸形。目前认为 RA 的根本原因是正气不足,气血不足、肝肾亏虚、营卫失和,而湿、热、风、寒等外包括邪入侵是该病重要外因,内外相合,导致发病,故扶正和祛邪两者都是 RA 治疗的关键,只有标本兼顾才能有好的疗效。桂芍知母汤是治疗 RA 的经典方剂,其来自《金匮要略·中风·历节篇》里的“诸肢节疼痛,身体

魁羸,脚肿如脱,头眩短气,温温欲吐,桂枝芍药知母汤主之”^[6],即该方剂主要治疗全身关节反复发作的疼痛,且关节肿大或变形,身体多瘦弱,这些与 RA 活动期的临床表现较相像。包括桂枝、白芍、甘草、麻黄、生姜、白术、知母、防风、附子 9 种药物,其以桂枝作为君药,有调和营卫、温经通脉的作用;选白芍的目的是清血分之热盛,以缓解患者的疼痛;甘草属于佐使之药,与白芍配合以达到调和药性、缓解止痛效果。麻黄的作用是温经止痛、祛风寒邪;生姜的作用除宣散风寒水气外,还能起到宣畅胃肠之气、降逆止吐的功效;白术的作用是燥湿、补虚、除痹;知母性苦寒,通过清气分实热来消肿;防风的作用是除湿、祛风、散寒及通络;附子主要起到散寒作用^[7]。总之,桂芍知母汤中联用桂枝、白芍、甘草 3 个药物,主要起到扶正作用,调和营卫之气,治疗 RA 的内因,同时联用麻黄、白术、防风、附子 4 味药,将风、寒、湿等外邪逐一去除,除痹之痛,再添加生姜、知母二药以

“先安未受邪之地”，起到预防效果。诸药配伍，气血同治，外邪俱除，内外兼顾。以往多个临床研究均证实桂芍知母汤对 RA 的疗效显著，安全可靠^[8-9]。

在西医理论中，RA 属于自身免疫性疾病，由抗原驱动、T 细胞介导，进而活化其他免疫细胞和成纤维细胞，促进多种炎症细胞因子的生成，导致滑膜炎和血管翳的形成，最终破坏骨、软骨和关节^[10]。其发病机制不明，多种滑膜组织的细胞分泌的炎症细胞因子参与疾病的发展，发挥至关重要的作用^[11]。其中，TNF- α 是参与 RA 的炎症反应的关键细胞因子之一，主要由关节中的滑膜巨噬细胞分泌，可刺激成纤维细胞增殖和淋巴细胞的活性，是关节滑膜炎反应及软骨基质降解的重要因素。TNF- α 主要通过以下作用参与治疗 RA^[12-13]：①促进滑膜组织中的成纤维细胞及软骨细胞生成前列腺素 E2 和胶原酶，抑制骨胶原的合成，损伤骨骼和软骨；②刺激滑膜及血管内皮细胞中黏附分子的合成，趋化单核细胞、中性粒细胞聚集并转移至关节滑膜组织中，加重局部的炎症反应；③促进软骨细胞分泌纤维蛋白溶酶激活剂，诱导纤维蛋白溶酶的激活，加快关节炎的病理过程；④促进软骨细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、滑膜细胞等产生 IL-1、IL-8 等加重关节损伤。总之，TNF- α 具有多种免疫及炎症反应活性，是 RA 患者滑膜炎反应的关键细胞因子，几乎参与 RA 的所有环节。除 TNF- α 这个 T 细胞相关活化因子外，趋化因子 CX3CL1 也在 RA 的炎症反应中起到重要作用，其通过以下作用参与到 RA 中：①促进中性粒细胞、T 细胞等炎症细胞向关节腔趋化，导致关节滑膜和骨骼的破坏；②能促进滑膜的基质金属蛋白的合成、成纤维细胞的增殖及破骨细胞的活化，引起患者关节软骨及骨骼的破坏；③通过募集自然杀伤细胞、单核细胞与血管内皮细胞的粘附，促进血小板的活化，诱发 RA 血管炎^[14-15]。

本研究结果表明，观察组患者治疗 12 周后，血清 TNF- α 及 CX3CL1 水平低于本组治疗前和对照组治疗后，而对照组无明显降低。且观察组的临床疗效明显优于对照组，两组未发生严重不良反应，安全性比较无明显差异。因此，在常规的甲氨蝶呤加用桂芍知

母汤来治疗 RA，疗效显著，既可显著抑制 TNF- α 这个 T 细胞活化相关炎症细胞因子的产生，也能减少 CX3CL1 这个趋化因子的分泌，从而延缓 RA 的病情进展，安全可靠，但其具体机制有待进一步深入研究。

参 考 文 献：

- [1] 何秀菊, 李高同, 洪汉斌, 等. 原生痛胶囊治疗痛痹型类风湿关节炎[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 1: 177-180.
- [2] 刘娟云, 王春芳, 许瑞. 宣痹消痛汤联合甲氨蝶呤片治疗类风湿关节炎的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 6: 183-186.
- [3] 曲道炜, 杜斌, 艾华. 桂芍知母汤及其加味对佐剂性关节炎大鼠踝关节病理变化及 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 6: 22-24.
- [4] 虞佳乐. 桂枝芍药知母汤对 II 型胶原诱导关节炎大鼠踝关节 RANKL/OPG 水平的影响[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2013.
- [5] 吕芳, 李兴福. 2010 年美国风湿病学会联合欧洲抗风湿病联盟的类风湿关节炎分类标准解读[J]. 诊断学理论与实践, 2010, 4: 307-310.
- [6] 李雯燕, 宋国平, 赵振新, 等. 桂芍知母汤加减辨证治疗类风湿关节炎的体会[J]. 风湿病与关节炎, 2015, 1: 57.
- [7] 姚仁敏. 桂芍知母汤对 II 型胶原诱导关节炎大鼠炎症因子的影响[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2013.
- [8] 侯宏理. 桂芍知母汤与针灸联合西药治疗类风湿性关节炎随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2013, 5: 101-103.
- [9] 许雅钧. 桂芍知母汤加味治疗早期类风湿性关节炎临床疗效[J]. 山西中医学院学报, 2013, 6: 38-39.
- [10] 张榕, 吴春玲, 夏丽萍, 等. 重组人细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原-4 抗体融合蛋白治疗类风湿关节炎的疗效及其对血清肿瘤坏死因子- α 和 CX3CL1 水平的影响[J]. 中华风湿病学杂志, 2012, 16(7): 458-462.
- [11] 汤荣华, 黄建军. 类风湿性关节炎患者血清 GM-CSF、IL-6、IL-17 和 TNF- α 的水平测定及临床意义[J]. 检验医学, 2013, 3: 173-177.
- [12] DAYER JM, BEUTLER B, CERAMI A. Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts [J]. J Exp Med, 1999, 162(6): 2163-2168.
- [13] REDICH K P, HAYEN S, RICCT R, et al. Osteoclasts are essential for INF- α mediated joint destruction [J]. Arthritis Res, 2002, 4(Suppl): S45-S47.
- [14] 郭兴华, 潘云峰, 肖楚吟, 等. Fractalkine 对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞增殖的影响[J]. 解剖学研究, 2010, 5: 361-364.
- [15] KOIZUMI K, SAITOH Y, MINAMI T, et al. Role of CX3CL1/fractalkine in osteoclast differentiation and bone resorption [J]. J Immunol, 2009, 183(12): 7825-7831.

(童颖丹 编辑)