

·数字中医药·

本文引用:邝涛,李鑫,王宝新,魏艳霞,王莘智,李如意,余黄合,宋厚盼,范伏元,刘平安,黄惠勇,蔡雄.湖南地区类风湿关节炎中医证型与临床检测指标关系研究[J].湖南中医药大学学报,2017,37(7):745-748.

湖南地区类风湿关节炎中医证型与 临床检测指标关系研究

邝涛^{1,2},李鑫¹,王宝新¹,魏艳霞¹,王莘智²,李如意¹,余黄合¹,宋厚盼¹,范伏元²,刘平安¹,黄惠勇^{1*},蔡雄^{1,3*}

(1.湖南中医药大学中医诊断学湖南省重点实验室,湖南长沙410208;2.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007;
3.中医方证转化医学研究湖南省高校重点实验室,湖南长沙410208)

【摘要】目的 探索湖南地区类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)中医证型与临床检测指标的关系,为RA临床辨证论治提供参考依据。**方法** 采集2015年1月-2016年5月于湖南中医药大学第一附属医院风湿科就诊且确诊为RA病历资料299例。采用Epidata 3.1建立数据库,并采用SPSS 22.0软件进行数据处理,分析RA中医证型与类风湿因子、血沉、C反应蛋白、肝功能等临床检测指标关系。**结果** 血沉:湿热痹阻证血沉表达水平与肝肾阴虚证比较,差异有统计学意义($P=0.021$)。类风湿因子:各证型间的类风湿因子表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。C反应蛋白:湿热痹阻证表达水平与寒湿痹阻证比较,差异具有统计学意义($P=0.022$)。肝功能:RA各证型球蛋白平均表达量均高于正常值,白球比均低于正常值,但各证型间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** RA中医证型与临床检测指标存在一定关系,血沉是潜在的湿热痹阻证与肝肾阴虚证辨证指标,C反应蛋白是潜在的湿热痹阻证与寒湿痹阻证辨证指标,但其临床检验效能尚有待于进一步研究。

【关键词】 类风湿关节炎;湿热痹阻证;寒湿痹阻证;类风湿因子;血沉;C反应蛋白;肝功能;湖南

【中图分类号】R241

【文献标志码】A

【文章编号】doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.07.013

Study on the Relationship Between TCM Syndromes and Clinical Examination Indexes of Rheumatoid Arthritis in Hunan

KUANG Tao^{1,2}, LI Xin¹, WANG Baoxin¹, WEI Yanxia¹, WANG Shenzhi², LI Ruyi¹, YU Huanghe¹, SONG Houpan¹, FAN Fuyuan², LIU Pingan¹, HUANG Huiyong¹, CAI Xiong^{1,3*}

(1. Hunan Provincial Key Laboratory of Diagnostic and Therapeutic Research in Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 3. Hunan Education Department's Key Laboratory of Translational Research in Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

【Abstract】Objective To explore the relationship between TCM Syndromes and clinical detection indexes of rheumatoid arthritis (RA) in Hunan region, and provide a reference for clinical practice. **Methods** A total of 299 patients with definitive diagnosis of RA who admitted in the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine from January 2015 to May 2016. Medical database was built by using Epidata3.1. The relationship of TCM Syndromes between rheumatoid factor (RF), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and liver function indexes were analysed by using SPSS 22.0 software. **Results** ESR levels between the damp-heat stagnation syndrome and Yin deficiency of liver-kidney were significantly different ($P=0.021$). RF between the syndromes were not significant ($P>0.05$). CRP between the damp-heat stagnation syndrome and Yin deficiency of liver-kidney were significantly different ($P=0.022$). Globin expression levels of all syndromes were higher than the normal value, while globulin ratio was lower than the normal value ($P>0.05$). **Conclusion** There are certain relationships between TCM Syndromes and clinical detection indexes of RA. ESR is the potential syndrome differentiation index of damp-heat stagnation and Yin deficiency of liver-kidney syndromes. CRP is the potential syndrome differentiation in-

【收稿日期】2016-06-26

【基金项目】国家自然科学基金项目(81373540);湖南中医药大学中医诊断学国家重点学科开放基金项目(2014-08,2015ZYD05,2015ZYD15);湖南省高层次卫生人才“225”工程医学学科骨干人才培养项目;湖南中医药大学科技创新团队项目(201503)。

【作者简介】邝涛,男,副主任医师,研究方向:风湿免疫病中医学诊治临床研究。

【通讯作者】*黄惠勇,男,教授,博士研究生导师,E-mail:tony427000@aliyun.com.cn;*蔡雄,男,教授,博士研究生导师,E-mail:caixiong@hncm.edu.cn。

dex of damp-heat stagnation and cold-damp stagnation syndromes. The clinical effectiveness of ESR and CRP need to be further studied.

[**Keywords**] rheumatoid arthritis; blockade of damp-heat syndrome; Yin deficiency of liver-kidney syndrome; blockade of cold-dampness syndrome; rheumatoid factor; blood sedimentation; C-reactive protein; liver function; Hunan

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)是以关节滑膜慢性炎症病变、进行性关节骨质破坏和关节功能丧失为临床特征的自身免疫炎性疾病^[1]。流行病学调查显示,我国 RA 患病率约为 0.28%,其 5 年致残率高达 30%~50%^[2]。目前,国内外尚无 RA 特效治疗方法,甲氨喋呤、来氟米特等一线治疗药物虽能部分改善病情,但是远期疗效和安全性不容乐观^[3]。

根据其临床特征,RA 属于中医学“痹证”“历节”“尪痹”等病证范畴。中医药以其辨证论治思辨观和多环节、多途径的遣药组方特色,治疗 RA 具有独特的优势^[4-5]。然而,规范化的 RA 证候分类标准缺如,使得中医药治疗 RA 临床疗效难以准确、客观评价,在一定程度上桎梏了中医学辨证论治体系的继承和创新发展。为此,本课题组从 2012 年起在湖南中医药大学第一附属医院开展类风湿关节炎中医证候规范化、客观化研究,采集了大量临床病例,采用 Epidata 3.1 建立了规范化研究数据库。前期研究中,已明确湖南地区 RA 主要证型为风寒湿痹证,其次为湿热痹阻证、肝肾阴虚证、肾气虚寒证和痰热互结证^[6]。本研究拟基于前期研究结果,研究 RA 中医证型与临床检测指标的关系,以期为 RA 临床辨证施治提供参考依据。

1 资料

1.1 病例来源

选取 2015 年 1 月-2016 年 5 月于湖南中医药大学第一附属医院风湿科就诊且确诊为 RA 患者 299 例为研究对象。

1.2 诊断标准

1.2.1 RA 诊断标准 参照美国风湿病学会 (ACR) 和欧洲抗风湿病联盟 (EULAR)2009 年 RA 分类标准及评分系统^[7]。

1.2.2 中医辨证标准 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8],依寒湿痹阻、湿热痹阻、肝肾阴虚、肾气虚寒、痰瘀互结证中医诊断标准分型。

1.3 纳入标准

所有纳入病例必须符合以下全部条件:(1)年龄 ≥ 16 岁;(2)湖南地区常住人口,近 5 年内无异地久居史;(3)符合 RA 诊断标准;(4)符合中医证型辨证标准;(5)病例资料完整,包括病史、症状、体征、实验室及影像学检查、舌苔脉等。

1.4 排除标准

有下列任一情况,排除在本研究之外:(1)年龄 < 16 岁以下;(2)非湖南地区常住人口或近期有异地久居史;(3)不符合上述中、西医诊断标准;(4)孕妇或哺乳期妇女;(5)循环、呼吸、消化、泌尿生殖、造血系统以及中枢神经系统等严重疾病的患者或精神病患者;(6)合并有系统性红斑狼疮、干燥综合症、骨性关节炎、痛风性关节炎等其他风湿免疫疾病;(7)病例资料不完整。

2 方法

2.1 病例收集方法

本研究采用回顾性分析方式开展,于湖南中医药大学第一附属医院病案管理科收集 2015 年 1 月至 2016 年 5 月风湿科 RA 住院患者病历,依照上述纳入排除标准筛选。

2.2 收集资料内容

(1)患者一般信息包括性别、年龄、病程等;(2)实验室指标:红细胞沉降率(简称血沉,ESR,Westergren 法测定)、类风湿因子(RF,IgA 型,乳胶凝集试验测定)、C 反应蛋白(CRP,免疫透射比浊法测定)、可疑损害的肝功能指标包括白蛋白、球蛋白、白球比、总蛋白、谷丙转氨酶、谷草转氨酶。

2.3 统计学处理

使用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。证候分布及均值比较采用描述性分析,构成比比较采用卡方检验,计量资料采用方差分析(检验水准为 $\alpha=0.05$)。

3 结果

3.1 一般情况

男性 71 例(23.7%),女性 228 例(76.3%),男:女比例为 1:3.21。患者年龄 21~91 岁,平均(57.04 \pm 12.31)岁。RA 病程 1 周~50 年,平均(93.01 \pm 102.43)月。

3.2 RA 中医证型分布及构成比分析

299 例患者证型依次为寒湿痹阻证(131 例)、湿热痹阻证(76 例)、肝肾阴虚证(74 例)、肾气虚寒证(14 例)、痰瘀互结证(4 例),RA 各证型构成之间差异具有统计学意义($\chi^2=179.679$, $df=4$, $P=0.000$)。除湿热痹阻证与肝肾阴虚证比较差异无统计学意义($P=0.870$)以外,其余各证之间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表1 RA 中医证型分布及构成比 [例数(%)]

| 证型 | 例数 | 男性 | 女性 |
|-------|------------|----------|-----------|
| 寒湿痹阻证 | 131(43.8)* | 28(9.4) | 103(34.4) |
| 湿热痹阻证 | 76(25.4) | 24(8.0) | 52(17.4) |
| 肝肾阴虚证 | 74(24.8) | 14(4.7) | 60(20.1) |
| 肾气虚寒证 | 14(4.7)* | 3(1.0) | 11(3.7) |
| 痰瘀互结证 | 4(1.3)* | 2(0.6) | 2(0.6) |
| 合计 | 299(100) | 71(23.7) | 228(76.3) |

注:与肝肾阴虚证比较,* $P<0.05$ 。

3.3 RA 中医证型与年龄、病程相关性

RA 各证型在年龄分布方面具有显著性差异($\chi^2=3.310, P=0.011$),肝肾阴虚证与寒湿痹阻证、湿热痹阻证、肾气虚寒证比较有统计学意义($P<0.05$);寒湿痹阻证与肾气虚寒证比较有统计学意义($P<0.05$)。在病程方面,RA 痰瘀互结证与寒湿痹阻证、肝肾阴虚证比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。详见表2。

表2 RA 中医证型与年龄、病程的关系

| 证型 | 年龄/岁 | 病程/月 |
|----------|----------------|-----------------|
| 寒湿痹阻证 | 56.28±12.213*▲ | 96.47±104.925■ |
| 湿热痹阻证 | 56.16±13.116* | 74.17±74.687 |
| 肝肾阴虚证 | 60.74±10.928 | 110.36±121.325■ |
| 肾气虚寒证 | 49.50±12.960* | 88.93±101.725 |
| 痰瘀互结证 | 56.50±2.887 | 31.00±23.409 |
| <i>F</i> | 3.310 | 1.596 |
| <i>P</i> | 0.011 | 0.175 |

注:与肝肾阴虚证比较,* $P<0.05$;与肾气虚寒证比较,▲ $P<0.05$;与痰瘀互结证比较,■ $P<0.05$ 。

3.4 RA 中医证型与临床检测指标关系研究

3.4.1 RA 中医证型与血沉、类风湿因子、C 反应蛋白

关系研究 RA 各证型的血沉、类风湿因子表达水平依次为肾气虚寒证>湿热痹阻证>寒湿痹阻证>肝肾阴虚证>痰瘀互结证,其中湿热痹阻证的血沉表达水平与肝肾阴虚证比较,差异有统计学意义($P=0.021$),而 RA 各证型间的类风湿因子表达水平比较,差异无显著性意义($P>0.05$)。

RA 各证型 C 反应蛋白表达水平依次为湿热痹阻证>肝肾阴虚证>肾气虚寒证>寒湿痹阻证>痰瘀互结证,其中湿热痹阻证与寒湿痹阻证比较,差异具有统计学意义($P=0.022$)。见表3。

表3 RA 中医证型与血沉、类风湿因子、C 反应蛋白

| 证型 | 相关性研究 ($\bar{x}\pm s$) | | |
|----------|--------------------------|---------------|---------------|
| | 血沉/(mm/h) | 类风湿因子/(IU/mL) | C 反应蛋白/(mg/L) |
| 寒湿痹阻证 | 54.88±36.22 | 195.76±242.24 | 31.58±28.24* |
| 湿热痹阻证 | 64.17±38.24 | 220.25±245.48 | 50.20±46.71 |
| 肝肾阴虚证 | 50.25±28.59* | 149.88±170.12 | 35.41±58.96 |
| 肾气虚寒证 | 64.77±34.49 | 245.40±232.29 | 32.32±28.03 |
| 痰瘀互结证 | 45.50±40.34 | 117.76±88.68 | 22.50±18.68 |
| <i>F</i> | 1.705 | 1.229 | 2.508 |
| <i>P</i> | 0.149 | 0.299 | 0.042 |

注:与湿热痹阻证比较,* $P<0.05$ 。

3.4.2 RA 中医证型与肝功能指标相关性研究 RA 各证型球蛋白表达量均高于正常值,白球比均低于正常值,其中湿热痹阻证白蛋白表达量最低,球蛋白表达量最高,白球比最低;而痰瘀互结证白蛋白表达量最高,球蛋白表达量最低,白球比最高。RA 各证型白蛋白、球蛋白、白球比、总蛋白、谷丙转氨酶、谷草转氨酶等肝功能指标组间比较,差异均无显著性意义($P>0.05$)。详见表4。

表4 RA 中医证型与肝功能指标相关性研究

| 证型 | 相关性研究 ($\bar{x}\pm s$) | | | | | |
|----------|--------------------------|------------|-----------|-------------|-------------|-------------|
| | 白蛋白/(g/L) | 球蛋白/(g/L) | 白球比 | 总蛋白/(g/L) | 谷丙转氨酶/(U/L) | 谷草转氨酶/(U/L) |
| 寒湿痹阻证 | 37.29±5.42 | 31.60±6.91 | 1.20±0.36 | 68.91±7.65 | 16.90±11.54 | 18.17±7.71 |
| 湿热痹阻证 | 35.63±5.83 | 32.17±7.09 | 1.10±0.31 | 67.48±8.40 | 15.29±11.27 | 18.37±7.89 |
| 肝肾阴虚证 | 37.07±4.85 | 31.10±6.41 | 1.19±0.30 | 68.22±7.27 | 18.67±16.76 | 21.16±14.76 |
| 肾气虚寒证 | 35.64±3.78 | 31.45±6.56 | 1.16±0.37 | 67.09±7.55 | 24.64±26.71 | 17.64±8.56 |
| 痰瘀互结证 | 39.05±11.38 | 30.45±0.64 | 1.25±0.35 | 69.50±12.02 | 12.00±5.66 | 14.00±9.90 |
| <i>F</i> | 1.420 | 0.263 | 1.013 | 0.403 | 1.561 | 1.312 |
| <i>P</i> | 0.227 | 0.902 | 0.401 | 0.807 | 0.185 | 0.266 |

4 讨论

RA 属于中医学“痹证”“历节”等病证范畴,是中医临床优势病种。中医治疗 RA 讲求辨证论治,然而由于中医证候规范化、客观化研究的滞后,规范化的 RA 证候分类标准缺如,以及医家个人临证经验的夹杂,使得中医药治疗 RA 临床疗效难以客观、准

确评价,降低了研究结果的科学性、可重复性和国际认可^[9-10]。现代医学诊治 RA 日益注重参考临床检测指标^[7],而中医学也强调“有诸形于内,必形于外”,因此探寻 RA 中医证型与临床检测指标的关系,不仅有助于构建规范化的 RA 证候分类标准,而且有助于 RA 准确的辨证施治和科学、客观的评价其临床疗效。

血沉(ESR)和C-反应蛋白(CRP)均是非特异性急性时相反应物,ESR和CRP的升高,提示机体处于病理状态,常用于RA的临床联合诊断^[1]。本研究显示,RA各证型ESR和CRP均较正常范围升高,提示RA各证型均处于不同程度的炎症状态。研究显示,湿热痹阻证ESR较肝肾阴虚证有统计学意义($P=0.021$),CRP较寒湿痹阻证有统计学意义($P=0.022$),与文献报道一致^[12-13]。究其原因,可能与热与湿的致病特点相关,热为阳邪,其性炎上、伤津;湿为阴邪,其性重浊、黏滞;邪热内蕴,败血腐肉,耗气伤津,津液失布,湿浊内生,故见肿痛不利;湿性重浊,黏滞不畅,阻遏气机,邪热内蕴,透达不利,故见热势缠绵;湿热相搏,痹阻经络,病势虽缓,治反难矣。红细胞沉降率,多可反映病邪黏滞之性;CRP,多可反映病邪炎热之性。而湿热痹阻者,邪热与湿浊胶着,故ESR和CRP表达较其他证型显著。研究结果提示,ESR和CRP可能是潜在的风湿热痹证的辨证指标。

类风湿因子(RF)是RA临床非特异性辅助诊断指标,虽然其具有一定的敏感性(87.8%),但其特异性较低(84.0%)^[14]。研究表明,RA各证型间的类风湿因子表达水平比较,差异无显著性意义($P>0.05$),与文献报道一致^[15]。研究结果提示,RF可能主要反映RA的病理特点,而难以反映其证候特征,抑或与研究样本量过小和研究地域受限有关。

球蛋白是临床常见肝功能检测指标,本研究发 现RA各证型球蛋白均高于正常值,与文献报道一致^[16]。究其原因,可能与球蛋白区带由IgG、IgA、IgM和CRP组成,而RA发病时CRP和IgG、IgA、IgM等RF均表达增加有关。湿热痹阻证球蛋白表达量最高,白球比最低;而痰瘀互结证球蛋白表达量最低,白球比最高,但各证型间均无统计学意义。研究结果提示,球蛋白可能主要反映RA的病理特点,而难以反映其证候特征,抑或与研究样本量过小和研究地域受限有关。

本研究初步探究了RA中医证型与临床检测指标的关系,研究发现ESR可能是潜在的湿热痹阻证与肝肾阴虚证辨证指标,CPR可能是潜在的湿热痹阻证与寒湿痹阻证辨证指标,然而受采集时间、采集样本量及研究地域受限等因素影响,其临床检验效能尚有待于进一步研究。随后的RA中医证型规范化与客观化研究中,应综合考虑采集时间、受试样本量及地域等相关因素,开展前瞻性、大样本、多中心的现场流行病学调查,以客观、科学的揭示RA中医

证型与临床检测指标的关系,更好的指导RA临床辨证施治和疗效评价。

参考文献:

- [1] Lim SY, Lu N, Oza A, et al. Trends in Gout and Rheumatoid Arthritis Hospitalizations in the United States, 1993–2011 [J]. JAMA, 2016, 315(21): 2345–2347.
- [2] Li ZG. A new look at rheumatology in China—opportunities and challenges[J]. Nat Rev Rheumatol, 2015, 11(5): 313–317.
- [3] Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges [J]. Nat Rev Rheumatol, 2015, 11(5): 276–289.
- [4] Zhang Y, Mao X, Guo Q, et al. Pathway of PPAR- γ coactivators in thermogenesis: a pivotal traditional Chinese medicine-associated target for individualized treatment of rheumatoid arthritis[J]. Oncotarget, 2016, 7(13): 15885–15900.
- [5] Lü S, Wang Q, Li G, et al. The treatment of rheumatoid arthritis using Chinese medicinal plants: From pharmacology to potential molecular mechanisms [J]. J Ethnopharmacol, 2015,176: 177–206.
- [6] 王宝新,李鑫,谷捷,等.湖南地区类风湿性关节炎主要中医证型分布规律研究[J].中华中医药学刊,2016,34(1):88–90.
- [7] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 2569–2581.
- [8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国中医药科技出版社,2002.
- [9] 赵灿,李沛.类风湿性关节炎中医证型与免疫学诊断检测指标的相关性研究[J].风湿病与关节炎,2013,2(6):64–66.
- [10] Moudgil KD, Berman BM. Traditional Chinese medicine: potential for clinical treatment of rheumatoid arthritis[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2014, 10(7): 819–822.
- [11] Tamhane A, Redden DT, McGwin G, et al. Comparison of the disease activity score using erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in African Americans with rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2013, 40(11): 1812–1822.
- [12] 王银山,苏雅丽,丰哲,等.类风湿性关节炎辨证分型与各种炎性指标相关性研究[J].山东中医药大学学报,2009,33(4):296–297.
- [13] 胡晓蕙,蒋连泓.活动期类风湿性关节炎患者天然免疫与中医辨证的关系[J].天津中医学院学报,2002,1(4):22–26.
- [14] Katchamart W, Koolvisoot A, Aromdee E, et al. Associations of rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibody with disease progression and treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis[J]. Rheumatol Int, 2015,35(10):1693–1699.
- [15] 姜泉,蒋红,曹炜,等.475例类风湿性关节炎患者中医临床证候分析[J].中医杂志,2007,48(3):253–255.
- [16] 陈红涛,张红雨,谭劫,等.血清蛋白电泳检测对类风湿关节炎患者的意义[J].中华全科医学杂志,2009,7(11):1239–1240.