

血小板与类风湿关节炎中医证候相关性初探

申丹¹ 杨卫彬² 王晓曼¹

(1 中国中医科学院西苑医院风湿科,北京,100091; 2 中国中医科学院研究生院,北京,100700)

摘要 类风湿关节炎(RA)病情复杂,病程较长,致残率高。现代医学对于本病病因及发病机制研究尚未完全明确,且常规慢作用抗风湿药、激素等不良反应明显,而中医药对本病临床疗效确凿。然而,由于类风湿关节炎中医的辨证分型尚缺乏统一客观标准,加之地域等因素,如何提高辨证的准确性成为提高RA中医药疗效的关键。为此,作者通过对文献的梳理和研究发现,血小板数量(PLT)与RA的发生和活性等方面密切相关,并与中医热证(湿热痹阻)和瘀证(瘀瘀互结)呈正相关,从而在临床实践过程中,关注血小板等实验室指标,以期为RA中医证候诊断提高有价值的参考和借鉴。

关键词 类风湿关节炎;血小板;中医证候;热证;瘀证

Research on Relevance between Platelet and Traditional Chinese Medicine Syndrome of Rheumatoid Arthritis

Shen Dan¹, Yang Weibin², Wang Xiaoman¹

(1 Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

2 Graduate School of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract Rheumatoid Arthritis (RA) is a complicated disease with long illness history and high disability rate. From modern medicine, the etiology and pathogenesis of the disease is not yet entirely clear. Besides, the conventional drugs such as disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and hormone have obvious side effects. However, traditional Chinese medicine (TCM) has definite efficacy for RA treatment. Due to lack of objective standard for TCM syndrome diagnosis, how to improve the accuracy of syndrome diagnosis becomes the key issue. By literature analysis, it is found that platelet has close relationship with RA occurrence and activity, and meanwhile, platelet has positive correlation with heat syndrome and stasis syndrome. Therefore, we primarily explored relationship between platelet and TCM syndrome to provide objective evidence for the TCM syndrome diagnosis of RA for efficacy improvement.

Key Words Rheumatoid arthritis; Platelet; TCM syndrome; Heat pattern; Stasis pattern

中图分类号:R274.9 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.08.066

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种原因不明的、以慢性滑膜炎性反应为主的自身免疫性疾病,病理表现为慢性滑膜炎、血管翳形成,关节软骨和骨破坏,关节畸形和功能丧失,临床表现为关节肿痛、晨僵、关节屈伸不利、关节畸形等,病程较长,病情缠绵难愈,致残率高。本病属于现代中医“尪痹”范畴,历代经典著作以“痹证”“历节”“白虎”“鹤膝风”等名称进行记载。血小板数量(PLT)在RA各证候间存在差异性,其对于中医证候诊断有一定提示意义。近年来,对于RA的中医证候诊断依据和西医实验指标间的相关性研究日益增多,但诸多研究结论并非一致,使得PLT尚难于作为有效的辅助指标为中医证候诊断提供参考,这可能与证候诊断的客观性较差有关。因而,综合的文献研究是必要的。现就PLT与RA证候的相关性进行初

步探讨。

1 RA的证候概述

本病主要由于正气不足,感受外来邪气侵袭所致。主要由于腠理疏松、营卫不和、肝肾亏虚、情志不舒等,风、寒、湿、热等邪气入侵肌肉、腠理、筋骨,导致气血运行受阻、瘀瘀互结、经脉痹阻,不通则痛。

2010年国家中医药管理局制定的尪痹(类风湿关节炎)中医临床路径中将RA分为:风湿痹阻、寒湿痹阻、湿热痹阻、瘀瘀痹阻、肝肾亏虚、气血不足6种证候。中国中医科学院广安门医院制定的RA诊疗指南中将类风湿关节炎分为湿热痹阻热重于湿证、湿热痹阻湿热并重证、寒湿痹阻证、瘀瘀痹阻证、气血不足邪气痹阻证、肝肾不足邪气痹阻证6种证型。官方指定的证候诊断标准尚无统一标准,而不同地域证候分布差异有统计学意义^[1-3],为中医临床

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81473514);国家自然科学基金项目(编号:81001596)

作者简介:申丹(1986.04—),女,在读博士研究生,主要研究方向:风湿病的中医药治疗, E-mail:sdvslx@126.com

通信作者:杨卫彬(1965.08—),男,医学博士,主任医师,主要研究方向:风湿病的中医药治疗, Tel: (010) 64014411, E-mail: ywb823@126.com

的证候诊断和研究造成一定难度。而随着现代科技的进步,实验室指标对于疾病的诊断和评估起着重要作用。本研究以 PLT 与 RA 证候相关性为切入点,以期对中医证候诊断提供借鉴。

2 PLT 与 RA 关系

源于骨髓中成熟巨核细胞的血小板,传统认识其功能主要为止血、促凝血、血栓形成、保持毛细血管内皮细胞的完整性及创伤愈合。而近年大量研究表明,血小板直接或间接参与了炎性反应过程和免疫反应^[4]。在类风湿关节炎发展过程中,血小板计数(PLT)常明显升高,并与疾病的活动性相关^[5-6]。促使血小板数量升高的主要机制是,在 RA 进程中,滑膜局部有炎性细胞增殖、浸润,导致细胞因子如白细胞介素-1(IL-6)、白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子(TNF- α)等生成增多,不断刺激骨髓巨核细胞的生成和血小板的产生。这些诱发骨质破坏的关键递质^[7],被称为类风湿关节炎的“中心罪犯”,在 RA 患者关节滑膜炎的形成过程中起重要作用。

除炎性递质促进血小板生成外,血小板反之还不断释放炎性递质,如 P 选择素(Ps)、血小板生长因子(PDGF)、转化生长因子(TGF- β),参与 RA 骨和软骨破坏。P 选择素,其释放作为血小板活化的标志之一,可增加炎性递质对于血管内皮细胞、滑膜细胞的粘附作用,间接促进血管炎的发展。而 PDGF、TGF- β 等则通过增加血管通透性和炎性反应细胞的趋化性等途径,直接参与炎性反应^[8-9]。此外,血小板和其他细胞因子相互作用,对于炎性反应的发生起重要作用,导致 RA 关节滑膜增值、骨质疏松和局部骨破坏^[10]。总之,血小板密切参与了 RA 的病程,而血小板数量 PLT 是 RA 活动度的重要实验室检测指标,其可以在疾病活动期升高,缓解后恢复正常,可灵敏地反应疾病活动性,尤其关节滑膜侵蚀性炎性反应的活动程度和治疗效果^[5-6],因此,本文重点讨论 PLT 与 RA 的关系。

3 PLT 与 RA 证型的关系

本研究发现,多数研究结论倾向于支持 PLT 与热证(湿热痹阻证)和瘀证(痰瘀互结证、血瘀证)相关,而与其他证候无显著相关性。

3.1 PLT 在热证(湿热痹阻证)时显著升高

有研究表明 PLT 在 RA 风湿热证、痰瘀互结证中明显升高,且与风湿热证和痰瘀互结证呈正相关,与虚证呈负相关^[11]。有学者^[3]通过设计问卷 HAQ 评分(健康评定量表)并对结果进行因子分析,发现 RA 在热证时 PLT 指数最高,且与寒证和虚寒证比较差异有

统计学意义($P < 0.05$)。贺敏^[12]等收集成都地区 125 例 RA 患者,进行血小板数量和证候相关性研究,结果发现湿热痹阻证的血小板明显高于肾气虚寒型、肝肾亏虚等证型且差异有统计学意义($P < 0.05$)。在 PLT 与症状的相关性研究中发现,PLT 与部分症状体征呈正相关,如发热、口干、关节发热、晨僵、关节屈伸不利^[11],主要辨证均属中医热证。

此外,研究显示,热证(湿热痹阻证)与红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿关节炎患者病情评价(DAS28)关系密切。湿热痹阻证的 ESR 和 C 反应蛋白明显高于其他证候(痰湿痹阻、寒湿痹阻、肝肾亏虚等),且各证候间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),表明湿热痹阻证的炎性反应较为剧烈^[12]。C 反应蛋白作为急性炎性反应时的敏感指标,在 RA 高活动度的湿热痹阻证中最高,且不同证型间差异有统计学意义($P < 0.05$)^[13-14]。此外,目前临床上公认的用于检测 RA 疾病活动性及评估药物治疗有效性的综合指标 DAS28 评分,其在湿热痹阻证中显著高于其他证型(痰瘀痹阻证、寒湿痹阻、肝肾阴虚等)^[13]。尤其在 RA 处于高活动度时,湿热痹阻证占 70.4%,痰瘀痹阻证占 10.6%,其余证型所占比例甚少。这与其他研究中,活动期主要以热证(湿热痹阻证)为主的结论一致^[15]。

PLT 与 ESR、CRP 的相关性也早已被国内外多位学证实^[5-6],多位研究者形成共识,在 RA 中,PLT 可以视为同 ESR、C 反应蛋白等指标联用,以更好地反映疾病的活动性。活动期 ESR、C 反应蛋白、PLT 均升高,临床症状以关节局部红、肿、热、痛的“正盛邪实”“正邪剧烈交争”的热证多见。因而,PLT 升高与 RA 热证相关。

3.2 PLT 在瘀证(痰瘀痹阻证)中显著升高

马玉琛^[16]等对 RA 血小板 PLT 升高在活动期和非活动期与血瘀证的关系进行研究,结果发现在活动期和非活动期,兼血瘀证或兼血瘀表现(有血瘀症状,却达不到血瘀证诊断标准)的患者占 PLT 升高患者比例分别高达 92.6% 和 92.9%。这表明 RA 伴 PLT 升高患者,血瘀为其基本病机。肖敬^[17]等对桂中地区类风湿关节炎住院患者做中医证候的回顾性研究,发现各种证型,湿热痹阻、痰瘀互结证、寒热错杂证等中 PLT、PCT 均数只有湿热痹阻、痰瘀痹阻高于正常值。PLT 在两证型升高比例比较:痰瘀痹阻证 > 湿热痹阻证,但两证型间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。这与另一针对活动期 RA 证型的研究^[11]结果吻合,在痰瘀互结型和风湿热证 PLT 升

高,前者 PLT 升高所占比例多于后者,(痰瘀互结 PLT 升高占此型总数 82.8%,风湿热型 PLT 升高占该型总例数的 64.5%),而在虚证中 PLT 基本不升高。

在 PLT 升高患者 RA 为血瘀致病的假设下,有学者^[16]以活血化瘀的蛭元方(水蛭、土鳖虫、红花、川芎)为基础方,对于 RA 伴 PLT 升高的患者 109 例(含活动期、非活动期,兼或未兼血瘀)进行治疗,与对照组相比治疗前后 PLT 显著降低($P < 0.05$),从而证明了 PLT 升高患者血瘀致病的合理性。

中医学认为,血瘀证多因风寒湿等外邪,或气滞、水停等内邪凝滞血脉,或正气不足,如阳虚推动无力,或津血亏耗无水舟停,而出现“血凝而不行”的瘀滞状态。从现代医学角度看,血瘀证形成机制多与血液流变性异常、血液循环和微循环障碍、血栓形成等有关^[18]。众多研究中血小板数量 PLT 是反映中医学血瘀证的重要参数之一。综上,PLT 升高亦提示瘀证的存在。

3.3 PLT 在热证与瘀证中升高的机制探讨 PLT 的升高与中医热证、瘀热证均相关,从中医角度看“热”与“瘀”常并存且相互转化,因此常有“因热生瘀”“瘀而化热”“瘀热互结证”等病机的出现。除 PLT 外,细胞因子,这一与炎症反应的进展密切相关的物质,也在热证和瘀证中同时显著升高。苍之兰^[19]等对于中风患者进行的研究显示,火热证与非火热证、健康人群相比,火热证患者 IL-6、TNF- α 等与炎症反应细胞因子,有显著性差异。而另有研究显示,糖尿病血瘀证与非血瘀证和健康人相比,血瘀证患者 IL-6 水平也显著升高^[20]。再次证明“热”与“瘀”之间存在共同点且可相互影响、转化。因为此前研究发现炎症反应与热证,血液凝血功能异常、血栓形成与血瘀证,关系密切,所以 PLT 与热证和瘀证均相关的机制,可从炎症反应与凝血在在微观层面的关系角度来研究。而实际上,二者相互影响,不可分割。

首先,炎症反应影响凝血系统。CRP,是衡量炎症反应和组织损伤程度的重要指标,其在血中浓度与炎症反应严重程度呈正比^[21]。体外研究显示,C 反应蛋白通过刺激巨噬细胞生成的组织因子,以启动凝血过程。美国大学研究^[22]也证实 CRP 参与血栓的形成。CRP 与血浆纤维蛋白原(FIB)呈正相关。FIB 既是炎症产物,又可在凝血酶作用下形成凝血块,使血液进入易栓状态。且随着 CRP 的升高,更多的血管收缩因子从炎症反应局部释放出来,

血小板释放的血栓素(A2)增多,这也对血栓形成起重要促进作用。此外,CRP 促使较高水平的纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)的生成,其主要由主动脉的内皮细胞产生。PAI-1 属丝氨酸蛋白酶抑制剂,该递质对纤维蛋白溶解有反作用,可导致动脉内的损伤,最终促进斑块和血栓的形成。此外,细胞因子及体液免疫如 IL6 等在凝血系统功能障碍形成过程中起非常重要的作用,主要体现在组织因子(Tissue Factor,TF)介导的凝血酶生成。体内 TF 的表达主要依赖于促炎因子 IL6,在其作用下,组织因子 TF 进行表达,从而引起凝血系统的活化^[23]。此外,在炎症反应过程中肿瘤坏死因子 TNF- α 、白介素 IL-1 β ,对于纤溶系统抑制发挥重要作用。最终导致纤溶系统活性受到抑制,纤维蛋白无法充分降解,从而形成微循环血栓。综上,国内研究外均表明,炎症反应与凝血紊乱存在密切关联,炎症反应与凝血常相互影响,共同促进病情进展。血栓生成几率随着炎症反应加剧而明显升高^[24-25]。

此外,除了炎症反应影响凝血系统外,凝血系统本身对于炎症反应也起不可忽略的作用。部分成促进细胞因子的产生、血小板的活化,从而促进炎症反应的发展;而部分成分则可以促进炎症反应细胞的凋亡^[26]。比如凝血酶、纤维蛋白复合物可诱导内皮、单核细胞合成 IL-6、IL-8,凝血酶本身很大程度上也可强化 IL-1 的活性,从而促进炎症反应。蛋白酶活化受体(PARs)则在炎症反应的发展中起重要作用,比如 PAR-1、PAR-4 具有促炎症反应作用^[27]。然而,凝血系统中的血栓调节蛋白(TM)可以抑制具有高迁移率蛋白 1(HMGB-1)发挥抗炎作用,该蛋白有极高的促炎活性^[28]。活化蛋白 C(APC)可以抑制 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-8,从而降低炎症反应。此外,内皮细胞蛋白 C 受体(EPCR)除本身具有抗炎反应外,也可与 APC 结合裂解 PAR-1 以实现抗炎作用^[29]。总之,炎症反应常激活凝血系统,而凝血系统也会反过来参与炎症反应的调控。可见炎症反应与凝血系统在微观层面是相互影响的。

由于炎症反应与热证,血液凝血功能异常与血瘀证,关系密切。因此,炎症反应与凝血在在微观层面的关系,可以一定程度阐释 PLT 升高与热证和瘀证均相关的机制。

4 讨论

类风湿关节炎属中医痹证范围,而“痹者,闭也”,郁滞不通之意,病因多由风寒湿邪凝滞筋骨造成气血不通所致。传统认识认为,本病治疗中除祛

风、散寒、补益肝肾外，“活血化瘀”思想应贯穿治疗始终。从现代研究看，PLT升高与血小板活化与血瘀证的相关性也已被证明，因此，在RA患者中，伴见PLT升高，常首先想到活血化瘀治法。然而，通过本研究发现，PLT除在血瘀证（痰瘀互结等）中显著升高外，在RA急性期临床表现多以关节局部红、肿、热、痛为主时也显著升高，此时辨证多属热证（湿热痹阻）范畴，因此，PLT升高也提示热证。

PLT与中医热证和瘀证均呈相关性。为阐释其机制，本文以炎症反应和凝血系统关系为视角，从现代医学微观层面对中医“热”和“瘀”的关系进行了阐释，使得“热”与“瘀”病理上相互影响、相互转化的机制更加明晰。

综上所述，对于类风湿关节炎而言，PLT不仅能反映病情活动、判断疗效，其主要与中医热证（湿热痹阻）和瘀证（痰瘀互结等）相关，从而在临床实践过程中，通过关注血小板等微观实验室指标，为RA中医证候客观化和诊断提供有意义的参考和借鉴。

参考文献

[1] 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, 701.

[2] 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.

[3] 李静, 柏千苹, 王勇, 等. 401例类风湿关节炎中医证候要素分析[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(21): 2103-2104.

[4] Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1995, 38(6): 727-735.

[5] 姚茹冰, 胡兵, 郭郡浩, 等. 类风湿性关节炎血小板参数变化与病情活动相关性的研究[J]. 中国微循环, 2005, 9(2): 117-118.

[6] 汪元, 刘健, 余学芳, 等. 血小板参数与类风湿关节炎病情活动指标及临床症状相关性分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(6): 5-7.

[7] Männel DN, Grau GE. Role of platelet adhesion in homeostasis and immunopathology[J]. Mol Pathol, 1997, 50(4): 175-85.

[8] Ertenli I, Kiraz S, Arici M, et al. P-selection as a circulating-molecular marker in rheumatoid arthritis with thrombocytosis[J]. J Rheumatol, 1998, 25(6): 1054-1058.

[9] Hosaka S, Shah MR, Pope RM, et al. Soluble forms of P-selection and inter-cellular adhesion molecule-3 in synovial fluids[J]. Clin Immunol Immunopathol, 1996, 78(3): 276-282.

[10] Milovanovic M, Nilsson E, Järemo P. Relationships between platelets and inflammatory markers in rheumatoid arthritis[J]. Clin Chim Acta, 2004, 343(1-2): 237-240.

[11] 黄燕. 血小板异常的活动期类风湿关节炎患者中医证候特点研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.

[12] 贺敏. 类风湿性关节炎 X 线分期及血小板计数变化与中医证型相关性研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2007.

[13] 马明坤, 温学红, 肖继, 等. 类风湿关节炎患者中医证型与实验室指标的相关性研究[J]. 医学综述, 2013, 19(16): 3063-3065.

[14] 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.

[15] 肖云松. 辨证治疗类风湿性关节炎 33 例[J]. 中国民间疗法, 2002, 10(4): 53-54.

[16] 马玉琛, 王红, 刘娟娟. 类风湿关节炎血小板升高辨证特点和化痰祛邪治疗研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2009, 17(11): 153-154.

[17] 肖敬, 尹智功, 蒋耀平, 等. 桂中地区类风湿关节炎患者中医证候与血小板参数及病情活动指标的相关性研究[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(6): 1314-1316.

[18] 陈可冀, 张之南, 梁子钧, 等. 血瘀证与活血化瘀研究[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1990: 368-387.

[19] 仓志兰, 姜亚军. 急性脑梗死中医证型与细胞因子的关系研究[J]. 四川中医, 2006, 24(7): 19-21.

[20] 孙丰雷, 郎江明, 魏爱生, 等. 糖尿病血瘀证患者血清 IL-6 和 sIL-2R 水平的研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2004, 2(12): 683-684.

[21] 赵显能, 郑文武. CRP、cTnI 在急性冠脉综合征中的表达及临床意义[J]. 现代医药卫生, 2006, 22(2): 180-181.

[22] Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells; implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis[J]. Circulation, 2003, 107(3): 398-404.

[23] Osterud B, Rao LV, Olsen JO. Induction of tissue factor expression in whole blood; lack of evidence for the presence of tissue factor expression in granulocytes[J]. Thromb Haemost, 2000, 83(6): 861-867.

[24] van der Poll T, Levi M. Crosstalk between inflammation and coagulation: the lessons of sepsis[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2012, 10(5): 632-638.

[25] Hamad OA, Bäck J, Nilsson PH, et al. Platelets, complement, and contact activation: partners in inflammation and thrombosis[J]. Adv Exp Med Biol, 2012, 946: 185-205.

[26] Levi M, van der Poll T. Two-way interactions between inflammation and coagulation[J]. Trends Cardiovasc Med, 2005, 15(7): 254-259.

[27] Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, et al. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis[J]. J Leukoc Biol, 2008, 83(3): 536-545.

[28] Abeyama K, Stern DM, Ito Y, et al. The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high-mobility group-B1 protein, a novel anti-inflammatory mechanism[J]. J Clin Invest, 2005, 115(5): 1267-1274.

[29] Mosnier LO, Griffin JH. Inhibition of staurosporine-induced apoptosis of endothelial cells by activated protein C requires protease-activated receptor-1 and endothelial cell protein C receptor[J]. Biochem J, 2003, 373(Pt 1): 65-70.