活血化瘀法对类风湿关节炎脂质紊乱的干预作用临床观察

刘 燊 屹

(中国中医科学院望京医院风湿科,北京,100102)

摘要 目的:运用活血化瘀法治疗类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA),通过治疗前后相关临床实验室指标对比分析,观察活血化瘀法在控制疾病活动性同时,对于 RA 脂质紊乱的干预作用。方法:选择类风湿关节炎患者 34 例。给予活血化瘀协定方,临床随证加减应用。分别监测治疗前、治疗后 4 周、8 周血脂相关指标及疾病活动性指标。观察治疗前后,相关指标变化情况。结果:经活血化瘀法治疗 4 周后,患者 RA 疾病活动相关指标均有所下降;患者 TC、LDL-C 指标降低、ApoA1 指标升高;且差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗 8 周后,患者 RA 疾病活动相关指标均有所下降($P < 0.05$);患者 TC、LDL-C 指标降低、ApoA1 指标升高,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:活血化瘀法可以明显改善 RA 患者病情,控制疾病活动性;还可干预 RA 患者血脂代谢紊乱,预防其动脉粥样硬化的发生,减少 RA 患者心脑血管疾病发生。

关键词 类风湿关节炎;活血化瘀;血脂;动脉粥样硬化

Clinical Observation on the Therapeutic Effect of Promoting Blood Circulation and Removing Blood Stasis Method on Lipid Disorders of Rheumatoid Arthritis

Liu Shenyi

(Department of rheumatism, Wangjing Hospital of China Academy of Medical Science, Beijing 100102, China)

Abstract Objective: Using the method of activating blood circulation and removing stasis in the treatment of rheumatoid arthritis, analyze the clinical laboratory indexes before and after treatment to observe the therapeutic effect of promoting blood circulation and removing blood stasis method on controlling disease activity and its intervention of RA lipid disorders. **Methods:** Thirty-four cases of patients with rheumatoid arthritis were treated with activating blood circulation and removing blood stasis method, monitoring the blood lipid related indicators and disease activity index in the 4 week, 8 weeks of treatment. **Results:** After 4 weeks of treatment, patients with RA disease activity related indicators have declined: TC, LDL-C index decreased, ApoA1 index increased, and all with statistical significance ($P < 0.05$). After 8 weeks of treatment, RA disease activity related indicators have declined: TC, LDL-C index decreased, ApoA1 index increased; and all had statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion:** The method of promoting blood circulation and removing blood stasis can control the disease activity of RA patients, and it can also interfere with the disorder of lipid metabolism in patients with RA, prevent the occurrence of atherosclerosis and reduce the incidence of cardiovascular and cerebrovascular disease in patients with RA.

Key Words Rheumatoid Arthritis; Promoting blood circulation and removing blood; Blood lipid; Atherosclerosis

中图分类号:R255.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.09.031

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种常见的以关节慢性炎性反应性病变为主要表现的全身性自身免疫病。RA 主要侵袭外周关节,但心、肺、神经系统、血液等组织器官亦可受累。研究表明,RA 患者心血管疾病的发病率及病死率均高于普通人群^[1],缩短患者寿命 5~10 年,其中大部分心血管疾病均源于血管动脉粥样硬化^[2-3]。RA 的慢性炎性反应可能是心血管疾病一个独立危险因素,并与动脉粥样硬化有关^[4]。动脉粥样硬化的病理基础是

脂质代谢紊乱,它受 RA 疾病活动度的影响^[5]。可见,RA 患者的血脂代谢和炎性反应程度与其发生心血管疾病危险性有关。本研究拟运用活血化瘀法治疗 RA,通过治疗前后相关临床实验室指标对比分析,观察其在控制疾病活动性同时,对于 RA 脂质紊乱的干预作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 7 月至 2015 年 7 月于我院风湿免疫科就诊的 RA 患者 34 例。其中既

往高脂血症病史,但因服用他汀类药物出现肌无力或肌酶升高而停药;或者惧怕降脂药物不良反应而拒服药物者共 13 例。34 例患者中男 5 例(14.7%),女 29 例(85.3%),最小 29 岁,最大 82 岁,平均年龄(53 ± 13)岁。纳入患者均符合 2009 年 ACR/EULAR 类风湿性关节炎的诊断标准(按下列标准评分 6 分或以上者,可确诊为 RA):1)受累关节:1 个中大关节(0 分);2 ~ 10 个中大关节(1 分);1 ~ 3 个小关节(2 分);4 ~ 10 个小关节(3 分);超过 10 个小关节(5 分);2)血清学抗体检测:RF 或抗 CCP 均阴性(0 分);RF 或抗 CCP 至少一项低滴度阳性(2 分);RF 或抗 CCP 至少一项高滴度阳性(3 分);3)滑膜炎持续时间:< 6 周(0 分);> 6 周(1 分);4)急性期反应物:CRP 或 ESR 均正常(0 分);CRP 或 ESR 增高(1 分)。所纳入的 RA 患者均需除外合并有以下情况之一者:1)传染性疾病;2)恶性肿瘤;3)其他风湿类疾病;4)冠心病;5)高脂血症,且已接受降脂治疗;6)高血压病;7)糖尿病;8)严重肝肾功能不全;9)长期吸烟史;10)肥胖(BMI ≥ 28)

1.2 治疗方法 纳入患者给予活血化瘀协定方(鸡血藤 15 ~ 30 g,莪术 10 ~ 15 g,川芎 10 ~ 15 g,川牛膝 10 ~ 15 g,延胡索 10 ~ 15 g,赤芍 10 ~ 15 g)水煎服,日 1 剂。随证加减:寒湿痹阻证加桂枝 10 g,青风藤 10 ~ 15 g,威灵仙 10 ~ 15 g,乌药 10 ~ 15 g;湿热痹阻证加草薢 10 ~ 15 g,生薏苡仁 15 ~ 30 g,虎杖 10 ~ 15 g,土茯苓 10 ~ 15 g;肝肾不足证加桑寄生 10 ~ 15 g,杜仲 10 ~ 15 g,川续断 10 g,菟丝子 10 ~ 15 g,骨碎补 10 ~ 15 g。纳入前未服用非甾体类抗炎药

或者激素、免疫抑制剂者只服用中药治疗。纳入前已服用上述西药者继续使用,可据病情变化酌情减量,但上述药物服用剂量观察期间不可增加。

1.3 观察指标 治疗周期为 8 周。分别于治疗前、治疗后 4 周、8 周时空腹取静脉血,测定总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、载脂蛋白 A1、B(apoA1、B)。及 C-反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、类风湿因子(RF)。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 17.0 软件处理所有数据,用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,配对样本 *t* 检验用于 2 组间比较,*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗 4 周前后 RA 疾病活动相关指标变化 经活血化瘀法治疗 4 周后,患者 RA 疾病活动相关指标均有所下降,且患者有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 治疗 4 周后疾病活动相关指标变化的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	RF(IU/mL)	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)
治疗前	96.04 ± 61.87	16.18 ± 19.71	47.53 ± 24.29
治疗 4 周后	75.91 ± 57.74**	11.21 ± 13.64**	40.82 ± 24.93*
<i>P</i> 值	0.000	0.007	0.045

注:**P* < 0.05,***P* < 0.01。

2.2 治疗 4 周前后血脂相关指标变化 活血化瘀法治疗 4 周后,患者 TC、LDL 指标降低,且具有统计学意义。ApoA1 指标升高,且具有统计学意义。见表 2。

表 2 治疗 4 周后患者血脂相关指标变化的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	TCmmol/L	TGmmol/L	HDLmmol/L	LDLmmol/L	ApoA1 g/L	apoBg/L
治疗前	5.28 ± 1.12	1.50 ± 1.12	1.84 ± 1.05	2.73 ± 0.78	1.48 ± 0.21	0.98 ± 0.22
治疗 4 周后	4.85 ± 1.14**	1.29 ± 0.76	1.71 ± 0.32	2.41 ± 0.76**	1.50 ± 0.18*	0.92 ± 0.23
<i>P</i> 值	0.001	0.147	0.175	0.003	0.042	0.655

注:**P* < 0.05,***P* < 0.01。

2.3 治疗 8 周前后 RA 疾病活动相关指标变化 经活血化瘀法治疗 8 周后,患者 RA 疾病活动相关指标均有所下降,且具有统计学意义。见表 3。

表 3 治疗 8 周后疾病活动相关指标变化的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	RF(IU/mL)	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)
治疗前	96.04 ± 61.87	16.18 ± 19.71	47.53 ± 24.29
治疗 8 周后	59.60 ± 49.25**	8.01 ± 10.04**	32.94 ± 19.92**
<i>P</i> 值	0.000	0.001	0.000

注:**P* < 0.05,***P* < 0.01。

2.4 治疗 8 周前后患者血脂相关指标变化 经活血化瘀法治疗 8 周后,患者 TC、LDL 指标降低,且差异有统计学意义(*P* < 0.05)。ApoA1 指标升高,且差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 4。

3 讨论

血脂异常是动脉粥样硬化的一个确切危险因素^[6]。2006 年的《风湿病年鉴》(Ann Rheum Dis2006)上报道,在引起 RA 临床症状发生的过程中,患者血清脂质水平比对照受试者更具有致动脉粥样硬化作用。该项调查认为 RA 患者脂蛋白和载

脂蛋白类型有变化,与 RA 的炎性反应状态有关。VanHain^[7]等对 RA 患者血脂水平进行前瞻性研究,发现该组患者具致动脉粥样硬化性脂质特征,表现出高 TC、TG、载脂蛋白 B 及低 LDL-C,并且这种现象甚至在出现 RA 临床症状的 10 年前就存在。因此 Park 等^[8]建议把血脂检查作为 RA 常规的检查

表 4 治疗 8 周后患者血脂相关指标变化的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	ApoA1 (g/L)	apoB (g/L)
治疗前	5.28 ± 1.12	1.50 ± 1.12	1.84 ± 1.05	2.73 ± 0.78	1.48 ± 0.21	0.98 ± 0.22
治疗 8 周后	4.39 ± 1.19**	1.22 ± 0.51	1.92 ± 0.43	2.30 ± 0.78**	1.58 ± 0.24**	0.88 ± 0.24
P 值	0.000	0.055	0.516	0.000	0.005	0.053

注: * P < 0.05, ** P < 0.01。

RA 属中医学“痹病”范畴。《素问·痹论篇》中有虽有“风寒湿三气杂至,合而为痹也”的论述,但同时《素问·五脏生成篇》又强调“血凝于肤者为痹……。”表明早在《黄帝内经》时期即有对瘀血致痹的认识。近年来对瘀血在痹证中的作用愈来愈受到重视。认为瘀血贯穿于 RA 整个病程。血瘀既可以成为主要的发病因素,又可作为其主要的病理机制而贯穿疾病的整个过程。中医学虽无高脂血症的病名,但《黄帝内经》中已有关于脂的相关论述,认为“脂”是一种充盈身体的正常营养物质,而“膏”是过多的“脂”。《医林改错》中云:“查外无表证,内无里证,所见之证皆是血瘀之证。”有学者认为^[10]本病的病位在血脉,而兼及他脏。血瘀证是引起高脂血症的重要因素。可见,中医学在对于 RA 与高脂血症的病机及治疗认识上存在着交叉点。而现代医学也发现,AS 和 RA 的病理存在着很多相似之处,即都有巨噬细胞、B 细胞、T 细胞和内皮细胞活化的证据,亦都有 Th1/Th2 比值改变和炎性细胞因子的升高^[11]。而诸多研究表明,炎性反应可能在 RA 患者动脉粥样硬化发生中起重要作用,RA 患者心血管病的病死率与 CRP 和 ESR 相关,CRP > 10 mg/L 时,心血管病风险显著增加^[12],可能与炎性反应因子可促进脂纹转化为不稳定斑块^[13]、加速斑块破裂^[14]、补体激活^[15]、引起脂质代谢紊乱^[16]、胰岛素抵抗^[17]等因素有关。故能否在控制 RA 炎性活动同时,对于其导致脂质代谢紊乱进行预防和纠正,以预防、减少心血管病死率的研究具有较大临床意义。

本次研究,以活血化瘀法为基础方临床加减治疗 RA,观察其降低 RA 活动性及干预、治疗 RA 脂质代谢的双重作用。基本方中鸡血藤行气补血,活血通络;川芎与赤芍配伍,寒温平调,既能活血化瘀,

项目进行合理的降脂治疗。RA 患者心血管疾病的预防和治疗可以降低 RA 患者死亡率,这为我们针对 RA 患者在心血管疾病预防及治疗方面提出了更高的要求^[9]。临床上在积极控制 RA 病情活动的同时,适时有效预防纠正动脉硬化的发生具有重要的临床意义。

又行血中气滞;莪术与川牛膝破血逐瘀通经络;延胡索理气通络以助诸药行血。现代药理研究表明,鸡血藤不仅具有抗炎^[18]作用,其总提取物对高脂模型大鼠具有降血脂、抗脂质过氧化的双重作用^[19]。有研究表明,川芎和赤芍做为药对配伍,不仅产生降脂作用,在提高血管内皮细胞抗氧化能力及促进 NO 释放方面,还产生协同作用^[20]。通过临床治疗 4 周、8 周后各相关指标对比,发现应用活血化瘀汤加减治疗 4 周及 8 周后,除可明显改善 RA 疾病活动性外,还可明显降低 TC、LDL-C,升高 ApoA1,且差异具有统计学意义。可见以中医学异病同治为理论依据,活血化瘀法可以明显改善 RA 患者病情,控制疾病活动性;还可干预 RA 患者血脂代谢紊乱,预防其动脉粥样硬化的发生,减少 RA 患者心脑血管疾病发生。同时,在 RA 治疗过程中减少患者服药种类,减轻了经济负担,值得临床更深入、系统的研究。

参考文献

[1] Van Doornum S, Bohensky M, Tacey MA, et al. Increased 30-day and 1-year mortality rates and lower coronary revascularisation rates following acute myocardial infarction in patients with autoimmune rheumatic disease[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17: 38.

[2] Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2003, 30(1): 36-40.

[3] Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis[J]. Circulation, 1999, 100(21): 2124-2126.

[4] Masuda H, Miyazaki T, Shimada K, et al. Disease duration and severity impacts on long-term cardiovascular events in Japanese patients with rheumatoid arthritis[J]. J Cardiol, 2014, 64(5): 366-370.

[5] Popa CD, Arts E, Franssen J, et al. Atherogenic index and high-density lipoprotein cholesterol as cardiovascular risk determinants in rheumatoid arthritis: the impact of therapy with biologicals[J]. Mediators Inflamm, 2012, 2012: 785946.

(下接第 1772 页)

值得推广应用。可见:针刺、中药熏洗均是治疗中风后 RSD 的有效方法。但因该病需及早治疗,尤其是病发 3 个月治疗可有效避免并发症,最大限度恢复患者关节功能。研究^[15]指出,早期运用中药熏洗结合促通技术治疗脑卒中后 RSD 疗效尤为显著。鉴于此,结合针刺及中药熏洗治疗中风后 RSD 机制,可在针刺疏通患肢静脉后再行中药熏洗,能促使中药药效更为有效发挥,改善患者病情。

本研究中,A 组即在对患侧针刺推拿疏通局部经脉后用红花化瘀烫进行熏洗,从疗效性指标评定来看,治疗后该组前后偏瘫上肢运动功能、生活质量评分均显著高于治疗前及 B、C 2 组($P < 0.01$),肩关节疼痛评分均显著低于治疗前及 B、C 2 组($P < 0.01$),与上述研究结果一致。提示:中药熏洗结合针刺治疗中风后 RSD 疗效确切,患者上肢功能及生活质量明显改善,且肩关节疼痛显著减轻。从安全性指标来看,该组患者未发生严重不良反应,其不良反应率均显著低于 B、C 2 组($P < 0.05$)。提示:中药熏洗结合针刺治疗中风后 RSD 安全可靠。

综上所述,中药配方红花化瘀烫熏洗结合针刺能显著改善中风后 RSD 患者上肢关节功能及生活质量,减轻肩关节疼痛度,且不良反应少,安全可靠,值得推广应用。

参考文献

[1] 盛玉琴,吴雪兰.近 5 年中风后肩手综合征研究进展[J]. 中医药

临床杂志,2016,28(1):137-139.
 [2] 闫兵,吴立雄,许能贵,等.靳三针配合十二井穴治疗卒中后肩手综合征疗效观察[J]. 上海针灸杂志,2015,34(7):605-608.
 [3] 李新启,殷子杰.益气活血法治疗中风后肩手综合征临床研究[J]. 中医学报,2012,27(8):1043-1044.
 [4] 中华神经科学会.各类脑血管疾病诊断要点(1995)[S]. 临床和实验医学杂志,2013,12(7):559.
 [5] 国家中医药管理局脑病急症协作组.中风病诊断与疗效评定标准(试行)[S]. 北京中医药大学学报,1996,19(1):55-56.
 [6] 倪朝民.神经康复学[M]. 2 版.北京:人民卫生出版社,2008:70.
 [7] 石学敏.针灸治疗学[M]. 2 版.北京:人民卫生出版社,1998:78-79.
 [8] 毕胜.Fugl-Meyer 上肢运动功能评分与上肢运动功能状态评分的响应性研究[C]. 全军中医药骨伤学术会议,2009.
 [9] 严广斌.视觉模拟评分法[J]. 中华关节外科杂志:电子版,2014,8(2):559-560.
 [10] 惠建荣,裴建,王院春,等.针刺干预中风专用生活质量量表的 Rasch 分析[J]. 中国针灸,2013,33(4):363-366.
 [11] 任彬彬.冯明清教授从痰论治肩手综合征经验[J]. 中国现代药物应用,2015,9(15):259-260.
 [12] 柴俊飞.推拿结合中药熏洗治疗卒中后肩手综合征临床体会[J]. 现代中西医结合杂志,2008,17(5):722.
 [13] 杜斌.针刺治疗中风后肩手综合征疗效观察[J]. 内蒙古中医药,2013,32(29):40.
 [14] 周正艳.中药内服外熏蒸治疗卒中后肩手综合征 37 例临床观察[J]. 实用中西医结合临床,2015,15(11):36-37.
 [15] 杨军,孙灵芝.中药熏洗结合促通技术治疗脑卒中后肩-手综合征 60 例[J]. 中国医药导报,2011,8(3):83-84.

(2015-11-05 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 1768 页)

[6] 胡大一,赵水平,项志敏.血脂及其调节与动脉粥样硬化的关系研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志,1999,1(1):66-68.
 [7] van Halm VP, Nielen MM, Nurmohamed MT, et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2007, 66(2):184-188.
 [8] Park YB, Lee SK, Lee WK, et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis [J]. J Rheumatol, 1999, 26(8):1701-1704.
 [9] 张春来,尚小明,纪征,等.中老年人类风湿关节炎合并心血管疾病的相关因素分析[J]. 中国动脉硬化杂志,2012,20(4):365-368.
 [10] 郑贵力,王煦,王绵之.王绵之教授治疗高脂血症学术思想及经验[J]. 北京中医药大学学报,2000,23(2):48-50.
 [11] Schönbeck U, Sukhova GK, Graber P, et al. Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions [J]. Am J Pathol, 1999, 155(4):1281-1291.
 [12] Paffen E, DeMaat MP. C-reactive protein in atherosclerosis: A causal factor? [J]. Cardiovasc Res, 2006, 71(1):30-39.
 [13] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. Nature, 2002, 420(6917):868-874.
 [14] Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive

protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women [J]. Circulation, 1998, 98(8):731-733.
 [15] Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? [J]. Circulation, 1999, 100(1):96-102.
 [16] Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ, et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62(9):842-845.
 [17] La Montagna G, Cacciapuoti F, Buono R, et al. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis [J]. Diab Vasc Dis Res, 2007, 4(2):130-135.
 [18] 胡庭俊,何彩美,钟晶.鸡血藤不同极性段提取物制备及体外抑菌作用初步研究[J]. 动物医学进展,2010,31(9):33-36.
 [19] 张志萍,刘屏,丁飞.鸡血藤对高脂血症大鼠血浆超氧化物歧化酶和脂质过氧化物的影响[J]. 中国药理学会通讯,2000,17(3):15.
 [20] 梁日欣,黄璐琦,刘菊福,等.药对川芎和赤芍对高脂血症大鼠降脂、抗氧化及血管内皮功能的实验观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2002,8(1):43-45.

(2015-09-08 收稿 责任编辑:王明)