

中西医结合治疗类风湿关节炎疗效及其对糖皮质激素受体的影响

康信忠 吴启富 王康惠 丁朝霞 鲁莹 曾荣南

摘要 **目的** 探讨风湿康治疗类风湿关节炎(RA)的疗效及作用机制。**方法** 将38例中医辨证为湿热痹阻证类风湿关节炎患者随机分为两组,中药组20例,用风湿康联合甲泼尼龙治疗;西药组18例,用氨甲喋呤联合甲泼尼龙治疗,两组均治疗1个月。分别检测治疗前后类风湿因子(RF)、C反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)及hGR α mRNA、hGR β mRNA的表达水平,并与20名健康对照组进行比较。**结果** 1个月后中药组及西药组RF、CRP均较治疗前显著降低($P<0.05$),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);而两组ESR治疗前后及组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);RA患者GR α 和GR β 表达水平显著高于健康对照组($P<0.01$),治疗后两治疗组hGR α mRNA均显著降低($P<0.01$),中药组hGR β mRNA较治疗前显著降低($P<0.01$),而西药组hGR β mRNA与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 风湿康联合甲泼尼龙治疗可有效控制RA患者炎症反应,降低hGR α 、hGR β 表达水平,提高RA的临床疗效。

关键词 类风湿关节炎;风湿康;糖皮质激素受体

Efficacy of Integrative Medicine for the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Its Effect on Glucocorticoid Receptor Expression KANG Xin-zhong, WU Qi-fu, WANG Kang-hui, et al *College of Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou (510515)*

ABSTRACT **Objective** To investigate the efficacy and mechanism of Fengshikang (FSK) in treating rheumatoid arthritis (RA). **Methods** Thirty-eight patients with RA of damp-heat block syndrome type in Chinese medicine (CM), were randomized into two groups. They all received glucocorticoid therapy for 1 month, but FSK was administered to the 20 patients in the CM group in addition, while to the 18 in the WM group, MTX was given. Besides, a normal control group with 20 healthy subjects was set up. Blood levels of RA related indices were measured and compared. **Results** After treatment, the levels of rheumatoid factor (RF) and C-reactive protein (CRP) were significantly reduced in both groups ($P<0.05$), but the reduction was more significant in the CM group ($P<0.05$). No significant change was found in the level of ESR after treatment and showed no significant difference between groups ($P>0.05$). Both hGR α mRNA and hGR β mRNA expressions were significantly higher in the patients than in the normal controls ($P<0.01$), they were lowered after treatment in the CM group ($P<0.01$), but significant reduction could only be found in level of hGR β mRNA in the control group ($P<0.01$). **Conclusion** FSK combined with glucocorticoid can effectively control the inflammatory reaction, decrease the level of hGR α and hGR β expressions and enhance the clinical efficacy in treating RA.

KEYWORDS rheumatoid arthritis; Fengshikang; glucocorticoid receptor

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以对称性多滑膜和关节外病变(皮下类风湿结节、血管炎、周围神经炎、胸膜炎、肺炎及心包炎等)为主要临床表现的慢性、自身免疫性疾病。RA的病因至今仍未阐明,有研究认为糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)增高,反应了RA的发病机制,但也有研究认为,RA的发病机制不涉及GR表达^[1-3]。本研究通过应用风湿康(Fengshikang, FSK)联合糖皮质激素(glucocorticoid, GC)治疗类风湿关节炎患者,观察其对RF、ESR、CRP及hGR α 、hGR β 的影响,从而进一

步探讨类风湿关节炎的病理机制及风湿康的作用机理。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 RA诊断标准 参照美国风湿病学会(ACR 1987)诊断标准^[4, 5]。(1)关节晨僵持续至少1 h, ≥ 6 周;(2)至少3个关节区关节炎, ≥ 6 周;(3)腕、掌指、近端指间关节肿, ≥ 6 周;(4)对称性关节炎(指间、掌指、跖趾关节不要求完全对称), ≥ 6 周;(5)皮下结节;(6)手X线改变(至少有软组织肿胀、骨质疏松及关节间隙狭窄);(7)类风湿因子阳性。以上7项中具备4项者即可诊断。

作者单位:南方医科大学中医药学院(广州 510515)

通讯作者:吴启富, Tel: 13719460989, E-mail: btdy168@163.com

1.2 RA 湿热痹阻证的辨证标准 参照《中药新药治疗痹病临床研究指导原则》^[6, 7]。主症：关节肿胀而热，关节疼痛、压痛、屈伸不利、晨僵，关节畸形；次症：口渴，汗出，小便黄，大便干；舌脉：舌质红，苔黄厚腻，脉滑数或弦滑。

2 纳入标准 (1) 符合类风湿关节炎诊断标准及中医痹病（湿热痹阻证）辨证标准者；(2) 年龄 18~65 岁；(3) 近 3 个月内未使用过治疗类风湿关节炎的中药（包括祛风除湿、疏筋活络、活血化瘀、消肿止痛等中成药及汤剂）、西药（非甾体抗炎药、皮质激素类药、抗风湿慢作用药物）者，或在短期（3~5 天）内服用过以上药物，已停用 7 天以上者；(4) 关节功能在 I~III 级、X 线分期在 1~3 期；(5) 患者知情同意。

3 排除标准 (1) 年龄 18 岁以下或 65 岁以上者；(2) 妊娠或哺乳期妇女，过敏体质者；(3) 合并有心律失常、心、脑血管、肝、肾、肺系和造血系统等严重原发性疾病、精神病患者；(4) 急性进行性病例及晚期重度 RA（关节功能 IV 级、X 线片 III 期以上者）患者；(5) 因其他原因，研究者认为不宜纳入者。

4 一般资料 38 例入组患者均为 2009 年 2—9 月南方医院中医风湿科门诊或住院患者，按入组先后随机分为中药组（GC+FSK）和西药组（GC+MTX），中药组 20 例，男 3 例，女 17 例；年龄 22~65 岁，平均（45.25 ± 15.24）岁；病程 6 个月~3 年，平均（8.00 ± 6.00）个月；西药组 18 例，男 2 例，女 16 例；年龄 21~63 岁，平均（42.00 ± 13.00）岁，病程为 9 个月~2 年，平均（9.00 ± 6.00）个月。另选 20 名志愿者作为健康对照组，其中男 4 名，女 16 名；年龄 20~58 岁，平均（41.00 ± 12.00）岁。3 组在性别、年龄、病程、病情等方面比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

5 治疗方法 中药组：服用风湿康冲剂（由黄柏 15 g 牛膝 20 g 秦艽 20 g 知母 20 g 徐长卿 15 g 白芍 30 g 桂枝 10 g 豨莶草 20 g 等组成，为免煎颗粒），每日 1 剂，温开水冲服，每日 3 次，每次 200 mL；甲泼尼龙（美卓乐，每片 4 mg，生产厂家：Pharmacia Italia S.P.A），每次 4 mg，每早 1 次。共服用 1 个月。西药组：甲泼尼龙服法同风湿康组；氨甲蝶呤片（MTX，每片 2.5 mg，上海医药有限公司信宜制药总厂生产），每次 10 mg，每周 1 次，共服用 1 个月。所有 RA 患者在服药前及服药后 1 个月分别检测外周血单个核细胞糖皮质激素受体 hGR α mRNA 和 hGR β mRNA 的表达水平。

6 观测指标 检测患者用药前及用药 1 个月后类风湿因子（RF）、C 反应蛋白（CRP）、血沉

（ESR）；采用实时荧光定量 PCR 检测外周血单个核细胞 hGR α mRNA、hGR β mRNA 的表达水平。

7 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件分析，所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组内前后比较采用配对 t 检验，组间比较采用两独立样本 t 检验，多组间比较采用 Welch 近似方差分析，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后 RF、CRP 及 ESR 变化比较（表 1） 两组治疗后 RF、CRP 均显著下降，与治疗前比较，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；两组间比较，用药 1 个月后治疗组 RF、CRP 水平低于对照组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），而治疗前后及两组间 ESR 比较，差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

表 1 两组治疗前后 RF、CRP 及 ESR 变化比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数	时间	RF(IU/mL)	CRP(mg/L)	ESR(mm/1 h)
中药	20	治疗前	103.34 ± 106.01	22.52 ± 22.57	43.85 ± 22.15
		治疗后	49.89 ± 31.79 ^{*△}	7.03 ± 7.04 ^{*△}	33.80 ± 17.17
西药	18	治疗前	112.43 ± 117.76	19.68 ± 17.26	39.06 ± 31.15
		治疗后	80.34 ± 57.10 [*]	13.21 ± 10.97 [*]	30.83 ± 21.12

注：与本组治疗前比较，^{*} $P<0.05$ ；与西药组治疗后比较，[△] $P<0.05$

2 两组治疗前后 hGR α mRNA 及 hGR β mRNA 相对定量表达水平（表 2） RA 患者 hGR α 和 hGR β 表达水平均显著高于健康对照组（ $P<0.05$ ）；用药后两组 hGR α 表达水平均显著降低（ $P<0.05$ ），中药组 hGR β 表达水平降低（ $P<0.01$ ），而西药组治疗后 hGR β 表达水平的变化不显著，但治疗组和对照组治疗后比较，差异有统计学意义（ $P<0.01$ ）。

表 2 两组治疗前后 hGR α mRNA 及 hGR β mRNA 相对定量表达水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数	时间	hGR α mRNA	hGR β mRNA
中药	20	用药前	2.8333 ± 0.3456 [*]	2.9823 ± 0.3878 [*]
		用药后	1.8755 ± 0.2460 [△]	1.8544 ± 0.2382 ^{△△▲}
西药	18	用药前	2.8173 ± 0.4098 [*]	3.0528 ± 0.4747 [*]
		用药后	1.8136 ± 0.2287 [△]	3.0494 ± 0.4665
健康对照	20		1.2357 ± 0.1663	1.2584 ± 0.1307

注：与健康对照组比较，^{*} $P<0.05$ ；与本组治疗前比较，[△] $P<0.05$ ，^{△△} $P<0.01$ ；与西药组治疗后比较，[▲] $P<0.01$

讨 论

人类糖皮质激素受体（hGR）的主要生理存在形式为 hGR α 和 hGR β ，hGR α 分子在未结合激素时处于非活性状态，结合激素后产生构型变化，使激素敏感基因的转录活性增强，从而产生一系列生理及药理效应，因此以往研究多认为 hGR α 是介导激素发挥抗炎、免疫抑制的正相作用的重要受体；而 hGR β 对 hGR α 的激素效应起特异性的拮抗作用^[7]，可能在激素抵抗中起作用。

也有研究表明, hGR α 的含量在应用激素后会有不同程度的降低, 与此同时, hGR β 无配体诱导的下调现象, 而且 hGR β 比 hGR α 半衰期长, 因此激素治疗后 hGR β 相对于 hGR α 的含量是增高的, 并且在一些疾病状态下高表达的促炎症细胞因子, 如 IL-2、IL-4、TNF- α 及 IL-1 等可提高 hGR β 的表达^[8]。

IL-1 和 TNF- α 在炎症的发生和发展中具有非常重要的作用, 目前认为 IL-1 是参与 RA 进展期关节破坏的典型前炎症细胞因子, 而 TNF- α 在 RA 的炎症反应过程中具有关键作用。TNF- α 是强有力促炎症反应的细胞因子, 是机体炎症反应与免疫应答的重要调节因子, 在 RA 局灶性骨侵蚀的发病机制中起重要作用^[9]。另一方面, TNF- α 既能刺激 IL-1、IL-6、IL-8 的产生, 也可激活血管内皮细胞, 还能刺激其自身的合成, 在 RA 细胞因子网络中起中心作用。IL-1 能引起一系列的全身炎症反应, 包括发热和消瘦、合成急性期蛋白, 也可对软骨和骨基质代谢产生局部作用, IL-1 还参与新生血管生成, 增加滑膜细胞和内皮细胞表达黏附分子, 刺激白细胞进入滑膜。有研究认为, TNF- α 主要导致 RA 初期的关节肿胀, 而软骨的侵蚀则由 IL-1 β 介导, 且和免疫复合物有协同效应, TNF- α 是一个主要的炎性因子, 但 IL-1 却是关节组织破坏的决定性细胞因子^[10], 并以此提出, 在对 RA 的治疗中, 必须对 IL-1 和 TNF- α 实行双重阻断, 才能阻止关节的破坏。

GC 是治疗 RA 的一个非常重要的药物, 它可以控制炎症反应, 缓解临床症状, 尤其是对有关节外症状或者关节炎明显而又不能为非甾体抗炎药物所控制的患者疗效显著^[11-14], 同时 GC 还具有免疫抑制作用。MTX 是治疗 RA 的主要药物, 主要是抑制单核细胞产生 TNF- α 、IL-1、IL-8, 增强 IL-1R 拮抗蛋白合成及可溶性 TNF 受体的表达, 抑制中性粒细胞的趋化作用, 具有抗血管新生作用, 抑制炎症细胞在滑膜表层小血管中心的聚集而起抗炎作用。

风湿康是临床应用 20 余年的经验方, 主要用于治疗湿热痹阻证 RA, 具有清热除湿、祛风通络、活血止痛功效。临床观察表明, 风湿康联合 MTX 可有效控制 RA 关节炎症, 增强 MTX 治疗 RA 的临床疗效, 并可减轻 MTX 的不良反应^[15]。前期实验研究亦显示风湿康具有良好的抗炎镇痛作用^[16]。

本研究结果提示, RA 患者 hGR α 和 hGR β 表达水平明显高于健康对照组, 风湿康联合糖皮质激素治疗湿热痹阻证 RA 患者能有效控制炎症反应, 并且能有效降低 RA 患者 hGR α 和 hGR β 表达水平; 单纯西药治疗控制 RA 炎症反应不如中西药联合治疗, 且不能降低患者

hGR β 表达水平。虽然 GC 具有强的抗炎和免疫抑制作用, 但当 hGR β / hGR α 比例发生紊乱时, hGR β 即发生内源性拮抗剂的作用, 使 GC 的抗炎及免疫抑制作用受到限制, 这可能是 GC 长期应用后出现耐受、远期疗效降低的原因之一。

综上所述, 临床可根据 RA 患者不同证型选用方药, 以调节 GR α 和 GR β 表达, 提高 RA 患者对激素的敏感性, 降低 RA 的炎症反应, 提高临床疗效。

参 考 文 献

- [1] Eggert M, Kluter A, Rush D, et al. Expression analysis of the glucocorticoid receptor and the nuclear factor- κ B subunit p50 in lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2002, 29 (12): 2500-2506.
- [2] Neeck G, Kluter A, Dotzlaw H, et al. Involvement of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Ann NY Acad Sci, 2002, 966 (6): 491-495.
- [3] 李薇, 于孟学, 王国锋, 等. 糖皮质激素受体在类风湿关节炎外周血单个核细胞中表达水平的研究[J]. 北京医学, 2008, 30 (4): 208-211.
Li W, Yu MX, Wang GF, et al. The level of glucocorticoid receptor on peripheral blood monocytes of patients with rheumatoid arthritis[J]. Beijing Med J, 2008, 30 (4): 208-211.
- [4] 何培根主编. 风湿病诊疗指南[M]. 北京: 科学出版社, 1999: 150-153.
He PG, editor. Guideline for diagnosis and treatment of rheumatism[M]. Beijing: Science Press, 1999: 150-153.
- [5] 中华医学会风湿病分会. RA 诊疗指南 (草案) [J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 9 (4): 22-24.
Chinese Society of Rheumatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of RA (Draft) [J]. Chin J Rheumatol, 2005, 9 (4): 22-24.
- [6] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 23-27.
Zheng XY, editor. Guideline principle of clinical research on new drugs of traditional Chinese medicine[S]. Beijing: China Medic-pharmaceutical Science and Technology Publishing Press, 2002: 23-27.
- [7] 路正志, 焦树德主编. 实用中医风湿病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1988: 260-266.
Lu ZZ, Jiao SD, editors. Practical rheumatology of traditional Chinese medicine[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1988: 260-266.
- [8] Webster JC, Oakley RH, Jewell CM, et al. Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative beta isoform: a mechanism for the generation of

- glucocorticoid resistance[J]. Proc Natl Acad Sci, 2001, 98 (12): 6865-6870.
- [9] Gravalles EM, Goldring SR. Cellular mechanism and the role of cytokines in bone erosions in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2000, 43 (10): 2143-2151.
- [10] Wim B, van den Berg WB. Anticytokine therapy in chronic destructive arthritis[J]. Arthritis Res, 2001, 3 (1): 18-26.
- [11] Neeck G. Fifty years of experience with cortisone therapy in the study and treatment of rheumatoid arthritis[J]. Ann NY Acad Sci, 2002, 966 (6): 28-38.
- [12] Conn DL, Lim SS. New role for an old friend: prednisone is a disease-modifying agent in early rheumatoid arthritis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2003, 15 (3): 193-196.
- [13] Bijlsma JW, Boers M, Saag K, et al. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA[J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62 (11): 1033-1037.
- [14] Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis[J]. Cochrane Database Sys Rev, 2004, (3): CD000189.
- [15] 郑立辉, 康信忠, 王康惠, 等. 中医辨证结合西医分期治疗类风湿关节炎的临床研究[J]. 中国中医急症杂志, 2009, 18 (8): 1256-1258.
- Zheng LH, Kang XZ, Wang KH, et al. Clinical research of the syndrome differentiation treatment of TCM in combination with stage-based treatment of Western medicine in patients with rheumatoid arthritis[J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2009, 18 (8): 1256-1258.
- [16] 肖丹, 吴启富, 甘丽, 等. 风湿康镇痛抗炎作用的研究[J]. 贵阳中医学院学报, 2008, 30 (6): 78-79.
- Xiao D, Wu QF, Gan L, et al. Anti-inflammatory analgesic of Fengshikang[J]. J Guiyang Coll Tradit Chin Med, 2008, 30 (6): 78-79.
- (收稿: 2009-12-23 修回: 2010-04-30)

· 消 息 ·

中国中医科学院肿瘤研究所成立大会在北京召开

2010年10月17日, 中国中医科学院在北京国际饭店会议中心举行肿瘤研究所成立大会。

国家中医药管理局副局长李大宁和卫生部原副部长、世界中医药学会联合会主席余靖亲临大会并为肿瘤研究所揭牌。中国中医科学院、兄弟医院主要领导, 国医大师路志正、唐由之, 中国科学院院士陈可冀, 中国工程院院士孙燕、李连达、李大鹏, 国内中医、中西医结合肿瘤界的知名专家学者等200多人参加了会议。会议由中国中医科学院党委书记李怀荣同志主持。

中国中医科学院广安门医院院长王阶宣读了卫生部副部长兼国家中医药管理局局长王国强及国家卫生部发来的贺信。广安门医院肿瘤科主任林洪生介绍了肿瘤科的发展历史及取得的成绩。上海中医药大学附属龙华医院刘嘉湘教授、中国医学科学院肿瘤医院孙燕院士分别致辞。

中国中医科学院院长曹洪欣在讲话中指出, 中国中医科学院为发挥中医药在防治肿瘤方面的特色和优势, 在统筹我院防治肿瘤医疗、科研优势资源的基础上, 决定成立中国中医科学院肿瘤研究所, 研究所设在广安门医院, 重点进行中医、中西医结合防治肿瘤和方法学研究, 推动中医、中西医结合国际肿瘤交流学术平台与临床研究基地建设, 提高中医药防治肿瘤的能力和科技创新能力, 为肿瘤患者提供更加满意和高水平的中医药服务。

国家中医药管理局副局长李大宁在讲话中指出, 实践证明, 中医、中西医结合在肿瘤防治领域发挥重要作用。中国中医科学院肿瘤研究所成立后, 为今后发展提供了一个良好平台和机遇。希望大家科学规划, 发挥优势, 挖掘经验, 引进现代医学的先进技术和方法, 在临床、基础、药物研发、人才培养等方面不断创新, 为攻克肿瘤做出新贡献。

另外, 北京中医药大学、中国医学科学院肿瘤医院、卫生部中日友好医院、中国抗癌协会、美国国立癌症研究院补充替代医学研究中心等单位以贺信或贺礼的形式对肿瘤研究所的成立表示热烈祝贺。

中国中医科学院肿瘤研究所的成立, 为全面发展中医治疗肿瘤事业、提升医疗服务质量提供了新的契机和舞台!

(花宝金 侯 炜 郑红刚供稿)

(收稿: 2010-11-03)