

新风胶囊对类风湿关节炎患者肺功能的影响

孙 玥¹ 刘 健² 万 磊²

摘要 目的 观察新风胶囊对类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者肺功能、外周血 B、T 淋巴细胞衰减因子(B and T lymphocyte attenuator, BTLA)及氧化应激的影响。**方法** 100 例 RA 患者按随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 50 例。治疗组予新风胶囊(0.5 g/粒,每次 3 粒,每日 3 次),对照组予来氟米特片(0.1 g/片,每次 1 片,每晚 1 次);两组均为 1 个疗程。检测患者肺功能参数:用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)、最大呼气流量(peak expiratory flow, PEF)、25%肺活量位的最大呼气流量(25% maximal expiratory flow-volume, MEF25)、50%肺活量位的最大呼气流量(50% maximal expiratory flow-volume, MEF50)、25%~75%肺活量位的最大呼气流量(25%~75% maximal expiratory flow-volume, MEF25-75)。观察患者血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)和超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平变化,以 RA 疾病活动性评分系统(disease activity score in 28 joints, DAS28)评定疾病活动度。检测 BTLA 表达,血清中氧化指标丙二醛(methane dicarboxylic aldehyde, MDA)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、总抗氧化能力(total antioxidant capacity, TAOC)、IL-4、IL-35、IL-17 和 TNF- α 水平。**结果** 与本组治疗前比较,治疗后两组 FEV1、PEF、MEF25-75、MEF50 和 MEF25 均升高($P < 0.05$, $P < 0.01$), ESR、hs-CRP 和 DAS28 均降低($P < 0.01$),外周血 BTLA⁺、CD19⁺、CD24⁺、CD19⁺CD24⁺、CD24⁺BTLA⁺、SOD、TAOC、IL-4 和 IL-35 水平升高($P < 0.01$, $P < 0.05$),ROS、MDA、TNF- α 和 IL-17 降低($P < 0.01$, $P < 0.05$);与对照组比较,治疗组治疗后 FVC、MEF25-75、MEF50 和 MEF25 升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),ESR、hs-CRP 和 DAS28 降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);治疗组治疗后外周血 BTLA⁺、CD24⁺、CD19⁺CD24⁺、TAOC 和 TNF- α 升高($P < 0.05$),CD24⁺CD19⁺、ROS 和 MDA 降低($P < 0.01$, $P < 0.05$)。**结论** RA 患者普遍存在肺功能降低和 BTLA 表达的减弱,且疾病活动性与机体 BTLA 表达减弱,氧化应激失衡密切相关。新风胶囊在改善 RA 患者关节症状的同时,可通过提高 BTLA 表达,减轻免疫炎症和氧化应激对组织的损伤,从而影响患者肺功能。

关键词 类风湿关节炎;肺功能;B、T 淋巴细胞衰减因子;氧化应激;新风胶囊

Effect of Xinfeng Capsule on Improving Pulmonary Function in Rheumatoid Arthritis Patients

SUN Yue¹, LIU Jian², and WAN Lei² ¹ Graduate Faculty, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei (230038); ² Department of Rheumatology, First Affiliated Hospital, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei (230031)

ABSTRACT Objective To observe the effect of Xinfeng Capsule (XFC) on pulmonary function, peripheral blood B and T lymphocyte attenuator (BTLA), and oxidative stress in rheumatoid arthritis (RA) patients. **Methods** Totally 100 RA patients were assigned to the treatment group and the control group according to random digit table, 50 in each group. Patients in the treatment group took XFC (0.5 g/pill, 3 pills each time, 3 times per day), while those in the control group took Leflunomide (LEF) Tablet (0.1 g/tablet 1, tablet each time, once every evening). The therapeutic course for all was 90 days. Pulmonary functions were detected including forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in

基金项目:“十二五”国家科技支撑计划项目(No. 2012BAI26B02);国家自然科学基金资助项目(No. 81173211);国家中医药重点学科中医痹病学建设项目(No. 国中医药发[2009]30号)

作者单位:1. 安徽中医药大学研究生部(合肥 230038);2. 安徽中医药大学第一附属医院风湿科(合肥 230031)

通讯作者:刘 健, Tel:13955109537, E-mail:liujianahzy@126.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 07. 0814

one second (FEV1), peak expiratory flow (PEF), 25% maximal expiratory flow-volume (MEF25), 50% maximal expiratory flow-volume (MEF50), 25% - 75% maximal expiratory flow-volume (MEF25 - 75). Levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were observed. The disease activity was assessed using disease activity score in 28 joints (DAS28). The expression of BTLA, levels of methane dicarboxylic aldehyde (MDA), reactive oxygen species (ROS), superoxide dismutase (SOD), total antioxidant capacity (TAOC), and related cytokines (IL-17, TNF- α , IL-4, IL-35) were also detected. Results Compared with before treatment in the same group, post-treatment FEV1, PEF, MEF25-75, MEF50, and MEF25 were all increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$); ESR, hypersensitive C reactive protein (hs-CRP), and DAS28 were all decreased ($P < 0.01$), peripheral blood levels of BTLA⁺, CD19⁺, CD24⁺, CD19⁺CD24⁺, CD24⁺BTLA⁺, SOD, TAOC, IL-4, and IL-35 all increased ($P < 0.01$, $P < 0.05$); levels of ROS, MDA, TNF- α , and IL-17 all decreased ($P < 0.01$, $P < 0.05$) in the two groups. Compared with the control group, levels of FVC, MEF25-75, MEF50, and MEF25 all increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and levels of ESR, hs-CRP, and DAS28 all decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$) in the treatment group after treatment. Peripheral blood levels of BTLA⁺, CD24⁺, CD19⁺CD24⁺, TAOC, and TNF- α all increased ($P < 0.05$), and levels of CD24⁺CD19⁺, ROS, and MDA all decreased ($P < 0.01$, $P < 0.05$) in the treatment group after treatment. Conclusions Decreased pulmonary function and attenuated BTLA expression generally exist in RA patients. Besides, its disease activity was closely related with attenuated expression of BTLA and imbalanced oxidative stress. XFC could not only improve joint symptoms of RA patients, but also improve lung function by elevating BTLA expression, attenuating tissue damage from immunological inflammation and oxidative stress.

KEYWORDS rheumatoid arthritis; pulmonary function; B and T lymphocyte attenuator; oxidative stress; Xinfeng Capsule

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是以慢性炎性滑膜炎为主的系统性自身免疫病。属中医学“痹证”、“历节病”、“尪痹”等范畴。除关节局部病变外, RA 还会侵及其他组织脏器。肺含有丰富的血管和结缔组织而较易受累, 病变主要可分为肺纤维化、胸膜病变、肺内结节、Caplan 综合征、阻塞性细支气管炎 (bronchiolitis obliterans, BO)、阻塞性细支气管炎伴机化性肺炎 (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, BOOP)、支气管扩张和血管炎几类^[1]。研究认为, 免疫炎症反应和氧化应激均存在于 RA 的病理过程。而由 B、T 淋巴细胞衰减因子 (B and T lymphocyte attenuator, BTLA) 介导的体液免疫, 机体氧化与抗氧化能力失衡等均在 RA 的发病中发挥重要作用^[2,3]。中医药在治疗 RA 上具有独特的疗效^[4], 从调节机体氧化应激状态角度探讨中医药对 RA 肺功能的改善具有理论和实际意义^[5]。本研究以新安医学“从脾治痹”的理论为指导, 结合现代实验方法及手段, 探讨 BTLA 及氧化应激对 RA 发病的影响, 及新风胶囊改善 RA 患者肺功能的机制。

资料与方法

1 诊断标准 参照“风湿病学诊断和治疗指

南”^[6]和 2009 年 ACR 和欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 提出的最新 RA 分类标准和评分系统^[7]。根据评分系统评分, 总得分 6 分以上可诊断为 RA 的首诊患者纳入本次试验。中医证候诊断标准: 参照文献^[8]。脾虚湿盛型: 肢体关节疼痛肿胀, 四肢乏力, 形体消瘦, 面黄少华, 肌肉萎缩; 伴食欲减退, 神疲懒言, 食少纳呆, 大便稀溏; 舌淡苔薄白, 脉细弱。

2 纳入标准 (1) 符合 RA 诊断标准; (2) 年龄 20 ~ 70 岁; (3) 自愿参加本项研究, 同意药物治疗方案并签署知情同意书。

3 排除标准 (1) 4 周内使用过肌肉注射或静脉注射皮质激素; (2) 重叠其他风湿病如系统性红斑狼疮、干燥综合征、严重的膝骨关节炎等者; (3) 合并心血管、脑、肺、肝、肾和造血系统等严重疾病或近期有严重感染的患者; (4) 妊娠期、哺乳期女性及精神病患者; (5) 白细胞低于 $3.5 \times 10^9/L$ 、血小板低于 $90 \times 10^9/L$ 、血红蛋白低于 $85 g/L$ 的患者; (6) 胃十二指肠溃疡、胃炎活动期或长期服用非甾体类药物导致胃病者; (7) 对试验药物过敏者。

4 一般资料 100 例均来自 2012 年 1 月—2013 年 6 月安徽中医药大学第一附属医院风湿科住院 RA 患者, 采用随机数字表法将患者分为治疗组和对照组, 每组 50 例。治疗组女性 49 例, 男性 1 例, 年

龄 29 ~ 68 岁, 平均 (40.32 ± 9.35) 岁; 病程 1 ~ 30 年, 平均 (58.19 ± 23.30) 年; 对照组女性 45 例, 男性 5 例, 年龄 24 ~ 65 岁, 平均 (38.26 ± 11.24) 岁; 病程 0.5 ~ 28 年, 平均 (58.61 ± 22.76) 年。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本方案经安徽中医药大学第一附属医院伦理委员会批准。

5 治疗方法 治疗组给予新风胶囊 (0.5 g/粒, 安徽中医药大学第一附属医院制剂室生产, 批号: 20120625), 每次 3 粒, 每日 3 次, 3 个月为 1 个疗程, 连服 1 个疗程; 对照组服用来氟米特片 (0.1 g/片, 福建汇天生物药业有限公司, 批号: 120503), 每次 1 片, 每晚 1 次, 服用天数及疗程两组相同。3 个月为 1 个疗程, 连服 1 个疗程。根据病情需要, 两组均可加用非甾体抗炎药及其他对症治疗药物的应用维持不变。

6 观察指标及方法

6.1 肺功能测定 共检测 66 例 RA 患者的肺功能。采用德国 Jager MRAtersScreen 自动肺功能检测仪, 检测项目有用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV1)、最大呼气流量 (peak expiratory flow, PEF)、25% 肺活量位的最大呼气流量 (25% maximal expiratory flow-volume, MEF25)、50% 肺活量位的最大呼气流量 (50% maximal expiratory flow-volume, MEF50)、25% ~ 75% 肺活量位的最大呼气流量 (25% - 75% maximal expiratory flow-volume, MEF25-75)。为了消除性别、年龄、身高、体重等因素对肺功能测定值的影响, 以上参数均以实测值/正常预计值 $< 80\%$ 为异常。

6.2 疾病活动度评定标准 按照疾病活动性评分系统 (disease activity score in 28 joints, DAS28) 标准^[9]: 参照 PREVOO 的计算方法:

$$\text{DAS28} = 0.56 \times \sqrt{\text{压痛关节数} + 0.28} \times \sqrt{\text{肿胀关节数} + 0.7} \times \ln(\text{血沉, ESR}) \times 1.08 + 0.16。$$

DAS28 以 28 个关节计分; DAS28 > 5.1 表示疾病活动; DAS28 < 3.2 表示疾病活动性低; DAS28 < 2.6 表示疾病缓解。

6.3 实验室指标 采用 K-4500 型全自动血液分析仪 (日本 Sysmex 公司) 检测血常规, ESR, LAB-7600-020 型全自动生化分析仪 (日本日立公司) 检测类风湿因子 (rheumatoid factor, RF), 超敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)。所有被选对象均于清晨空腹时静脉采血 5 mL, 采集后标本立即送往安徽中医药大学第一附属医院实验中心

检测。

6.4 淋巴细胞 BTLA 表达检测 采用流式细胞术检测。共检测 66 例 RA 患者的淋巴细胞。XL-ES-PIC MCL 流式细胞仪 (美国 Beckman-Coulter 公司) 检测 BTLA 表达水平; 应用以下荧光标记的单抗进行染色: CD19-PE-CyTM 5/CD24-FITC/BTLA-PE; FlowJo 软件进行分析, 分析 CD19⁺、CD24⁺ B 细胞表面 BTLA 表达水平 (BTLA/CD19⁺ B、BTLA/CD24⁺ B)。PE-BTLA、PE-CYTM 5-CD19、FITC-CD24 单克隆抗体, 红细胞裂解液、Cal-IBRITE beads 三色荧光微球均购自美国 BD 公司。

6.5 血清中氧化应激指标及细胞因子检测 共检测 100 例 RA 患者的血清样本。采用 ELISA 法检测两组氧化应激相关指标: 丙二醛 (methane dicarboxylic aldehyde, MDA)、活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、总抗氧化能力 (total antioxidant capacity, TAOC); 细胞因子: IL-17、TNF- α 、IL-4 和 IL-35。氧化应激指标试剂盒购自南京建成生物工程研究所; 细胞因子试剂盒购自英国伯明翰公司。

7 不良事件 试验期间如实填写不良事件记录表, 记录发生时间、严重程度、持续时间、采取的有效措施和转归, 处理后无法消失者应退出试验, 并按顺序依次替补。

8 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验进行组间比较; 不符合正态分布时, 采用 Wilcoxon 秩和检验进行组间比较。同组前后比较采用配对 t 检验, 不符合正态分布时, 采用 Wilcoxon 符号秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后肺功能比较 (表 1) 与本组治疗前比较, 治疗后两组 FEV1、PEF、MEF25-75、MEF50 和 MEF25 均有所升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), FEV1/FVC 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后治疗组 FVC 升高 ($P < 0.05$)。与对照组比较, 治疗组治疗后 FVC、MEF25-75、MEF50 和 MEF25 升高更明显 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

2 两组治疗前后 ESR、hs-CRP 和 DAS28 比较 (表 2) 与本组治疗前比较, 治疗后两组 ESR、hs-CRP 水平和 DAS28 评分均降低 ($P < 0.01$); 与对照组比较, 治疗组 ESR、hs-CRP 和 DAS28 降低更明显 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表 1 两组治疗前后肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FVC(L)	FEV1(L)	FEV1/FVC(%)	PEF(L/min)	MEF25-75(L/s)	MEF50(L/s)	MEF25(L/s)
治疗	34	治疗前	2.41 ± 0.43	1.50 ± 0.45	69.94 ± 10.87	138.38 ± 41.98	1.29 ± 0.55	1.59 ± 0.68	0.74 ± 0.45
		治疗后	3.34 ± 0.77 ^{*△}	2.75 ± 0.77 [*]	82.98 ± 15.77	208.64 ± 71.96 ^{**}	2.93 ± 0.95 ^{**△}	2.99 ± 1.02 ^{**△}	2.16 ± 0.72 ^{**△△}
对照	32	治疗前	2.71 ± 0.56	1.35 ± 0.52	63.80 ± 17.14	110.12 ± 46.37	1.01 ± 0.59	1.43 ± 0.90	0.72 ± 0.49
		治疗后	2.83 ± 0.87	2.11 ± 0.45 [*]	81.74 ± 6.74	205.98 ± 32.73 ^{**}	2.20 ± 0.71 ^{**}	2.40 ± 0.43 ^{**}	1.36 ± 0.65 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

表 2 两组治疗前后 ESR、hs-CRP 和 DAS28 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ESR(mm/h)	hs-CRP(mg/L)	DAS28(分)
治疗	50	治疗前	28.73 ± 11.25	11.39 ± 1.63	5.86 ± 1.74
		治疗后	5.13 ± 3.28 ^{*△△}	2.34 ± 1.29 ^{*△△}	2.71 ± 1.84 ^{*△}
对照	50	治疗前	24.42 ± 15.37	10.34 ± 2.68	6.33 ± 1.45
		治疗后	9.77 ± 3.46 [*]	5.06 ± 2.21 [*]	3.86 ± 1.45 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

3 两组治疗前后 BTLA 表达比较(表 3) 与本组治疗前比较,两组治疗后外周血 BTLA⁺、CD19⁺、CD24⁺、CD19⁺CD24⁺和 CD24⁺BTLA⁺均升高($P < 0.01$, $P < 0.05$),对照组 CD24⁺CD19⁺升高($P < 0.01$)。与对照组比较,治疗组 BTLA⁺、CD24⁺、CD19⁺CD24⁺明显升高($P < 0.05$),CD24⁺CD19⁺降低($P < 0.01$)。

4 两组治疗前后氧化应激相关指标表达比较

(表 4) 与本组治疗前比较,两组治疗后外周血 SOD 和 TAOC 升高,ROS 和 MDA 降低($P < 0.01$, $P < 0.05$);与对照组比较,治疗组氧化应激相关指标改善更明显($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

5 两组治疗前后细胞因子表达比较(表 5) 与本组治疗前比较,两组治疗后外周血 IL-4 和 IL-35 升高,TNF- α 和 IL-17 降低($P < 0.05$)。与对照组比较,治疗组 TNF- α 水平升高更明显($P < 0.05$)。

表 3 两组治疗前后 BTLA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	BTLA ⁺	CD19 ⁺	CD24 ⁺	CD19 ⁺ CD24 ⁺ (%)	CD19 ⁺ BTLA ⁺ (%)	CD24 ⁺ CD19 ⁺ (%)	CD24 ⁺ BTLA ⁺ (%)
治疗	34	治疗前	2.64 ± 1.20	3.05 ± 1.51	1.67 ± 0.67	18.91 ± 5.00	96.43 ± 5.45	84.91 ± 9.59	90.56 ± 5.30
		治疗后	7.51 ± 0.177 ^{**△}	5.72 ± 3.84 [*]	3.62 ± 2.01 ^{*△}	42.77 ± 13.02 ^{**△}	98.32 ± 1.68	86.88 ± 9.29 ^{△△}	96.45 ± 3.89 ^{**}
对照	32	治疗前	2.92 ± 0.55	3.15 ± 1.36	1.42 ± 0.72	15.83 ± 7.78	96.78 ± 1.84	82.35 ± 6.43	91.99 ± 4.90
		治疗后	6.45 ± 0.99 ^{**}	6.95 ± 3.14 ^{**}	2.66 ± 0.67 ^{**}	30.33 ± 12.09 ^{**}	97.40 ± 5.19	96.55 ± 5.67 ^{**}	98.80 ± 1.81 ^{**}

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

表 4 两组治疗前后氧化应激相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ROS($\mu\text{g/mL}$)	MDA($\mu\text{mol/L}$)	SOD(U/mL)	TAOC($\mu\text{mol/mL}$)
治疗	50	治疗前	28.73 ± 11.25	4.46 ± 1.54	74.15 ± 13.66	2.75 ± 0.28
		治疗后	5.13 ± 3.28 ^{**△△}	2.72 ± 0.37 ^{*△}	145.24 ± 45.17 ^{**△}	3.63 ± 0.65 ^{**△}
对照	50	治疗前	24.42 ± 15.37	4.37 ± 0.89	91.65 ± 30.38	2.91 ± 0.38
		治疗后	9.77 ± 3.46 ^{**}	3.05 ± 0.38 ^{**}	167.00 ± 73.91 [*]	3.26 ± 0.49 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

表 5 两组治疗前后外周血细胞因子比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-4	IL-35	IL-17	TNF- α
治疗	50	治疗前	11.62 ± 1.74	41.32 ± 4.41	21.17 ± 1.82	25.23 ± 1.78
		治疗后	17.18 ± 1.68 [*]	52.81 ± 11.38 [*]	15.34 ± 1.51 [*]	20.26 ± 2.54 ^{*△}
对照	50	治疗前	12.29 ± 1.60	42.75 ± 5.16	21.12 ± 2.62	24.73 ± 1.69
		治疗后	16.68 ± 1.58 [*]	49.75 ± 4.10 [*]	15.29 ± 2.27 [*]	19.30 ± 2.34 [*]

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

讨 论

RA 患者的免疫炎症反应可直接累及气道、肺泡、肺间质和肺血管,引起肺间质纤维化、支气管扩张等病变^[10];同时,由于疾病导致的关节功能下降,躯体运动受限,且一些甾体、非甾体药物的应用等都直接或间接地成为 RA 肺病的危险因素。RA 的肺功能损伤多发生隐匿,大多患者早期并无明显症状,仅在胸部 CT 等检查中可见网格影和磨玻璃样变^[11],多数患者甚至在症状出现后都无法认识到与 RA 疾病相关,最终严重影响生活质量。且临床对于此类肺功能下降除了预防感染及相应使用免疫抑制剂外,并无有效的针对性治疗。肺功能下降是先于 X 线表现和呼吸症状最早的肺功能受损表现^[12]。肺功能检测有助于早期发现患者肺功能变化并指导临床治疗^[13]。前期研究发现,近 68.2% RA 患者存在肺功能下降;肺功能参数中异常率最高为 PEF,其次是 FEV1/FVC、MEF50、MEF25 等^[2]。因此关注 RA 患者肺功能下降的预防和改善有重要意义。本次研究发现,新风胶囊组治疗后不仅能降低患者 DAS28 评分,且能升高 FVC,与对照组比较,新风胶囊组 FVC、MEF25-75、MEF50 和 MEF25 等参数升高更明显,因此提示新风胶囊在缓解 RA 患者疾病活动的同时,还能改善肺功能参数。

新风胶囊改善 RA 肺功能的机制首先与其调节机体异常的免疫炎症反应有关^[2]。BTLA 通过与其配体交联结产生负性的共刺激信号,可影响 T-B 细胞的相互作用,抑制 B 淋巴细胞产生抗体的功能^[14]。B 细胞是产生类风湿因子和抗瓜氨酸蛋白抗体的主要细胞,其活化和增殖直接影响 RA 的发病和预后^[15]。因此 BTLA 对淋巴细胞的负向调节作用在疾病中十分重要^[16,17]。本团队前期研究发现 RA 患者普遍存在 BTLA 表达下降,RA 患者外周血 BTLA⁺、CD19⁺、CD24⁺、CD19⁺ BTLA⁺、CD24⁺ BTLA⁺ 细胞占淋巴细胞比例均明显降低^[2]。本次研究也发现,新风胶囊能够提高 RA 患者外周血 BTLA 表达水平,因此可抑制 B 淋巴细胞介导的体液免疫达到免疫调节的作用。

另一方面,RA 的肺功能损伤与机体氧化/抗氧化系统失衡导致的氧化应激也密切相关^[18-20]。过量的自由基和氧化剂不仅可直接作用于肺、呼吸道,引起气道高反应及细胞损伤,而且内源性的炎症如肺微循环中出现大量中性粒细胞激活,可释放大量的 ROS,进一步造成组织损伤^[21]。ROS 还能改变 IgG 的免疫荧光分析行为,约束 RF 并直接影响 CRP 的产生^[22];MDA 是脂质过氧化的关键产物,可间接反映细胞受自由基攻击的严重

程度;SOD 是重要的抗氧化酶能清除生物体内自由基,TAOC 能间接反映机体清除氧自由基的能力。本次研究发现,RA 患者体内 SOD、GSH 减少,抗氧化能力下降,ROS 水平升高,组织发生过氧化,不能及时清除如 MDA 等代谢产物,这些物质不仅参与关节滑膜与骨质的炎症,也直接影响肺功能;新风胶囊治疗后能有效升高 SOD、TAOC,降低 ROS、MDA,恢复机体氧化/抗氧化系统平衡,从而保护肺功能。

新风胶囊对 RA 患者细胞因子平衡的影响同样值得关注。TNF- α 是 RA 炎症中起主导作用的致炎因子,能促进成纤维细胞的增生,加剧肺纤维化^[23]。IL-17 可单独或与 IL-1 β /TNF- α 等协同以扩大炎症反应^[24]。而 IL-4 是有效的抑炎性因子,可抑制单核巨噬细胞的细胞毒作用和炎症细胞因子分泌^[25]。IL-35 可通过影响 Th17 细胞的数量和功能状态以及 IL-17 水平达到抑制炎症的作用^[26]。本研究提示新风胶囊治疗后能够显著提高 RA 患者外周血 IL-4、IL-35 水平,减少 IL-17、TNF- α 表达,因此可抑制炎症反应,减轻肺组织免疫损伤。

新安医学认为 RA 的病机特点为本虚标实,本虚指脾肾两虚,且脾虚为先,后累及肾,标实主要责之湿盛,表现为脾肾两虚、气血不足的临床证候。脾气亏虚,运化失司,故自由基不能被及时有效地清除;脾气亏虚,气血生化不足,脏腑失于濡养,故抗氧化能力降低;脾气亏虚,痰瘀互结,进一步加重组织的氧化应激损伤。中药新风胶囊秉承新安医学“从脾治痹”的理念,益气健脾,化湿通络。方中君药黄芪具有良好的抗氧化作用^[27],能同时增强机体的特异性和非特异性免疫。黄芪多糖可通过保护肺泡 II 型上皮细胞超微结构,提高抗氧化能力,抑制肺纤维化^[28]。君药薏苡仁健脾胃,消水肿,可改善内源性活性氧自由基清除系统,减少脂质过氧化物形成,改善组织代谢^[29]。臣药雷公藤可降低毛细血管通透性、抑制组织炎症渗出、对抗各种炎症介质^[30],还可抑制肺泡上皮细胞和血管内皮的弥漫性损害,有效改善肺纤维化和肺间质病变^[31,32]。臣药蜈蚣能够降低炎症早期的毛细血管通透性,减轻组织水肿^[33];还可刺激人体产生非特异性抗体,抑制肺纤维化^[34]。四药相辅相成,增效减毒,攻邪补虚兼施,能有效调节机体氧化/抗氧化系统平衡,抑制异常的免疫反应。

然而,本研究仍存在许多不足。首先,所选的 100 例 RA 患者均来自于安徽省中医药大学附属医院,不能排除地区和人群的差异;且入组病例数较少,不能完全反映疾病人群的特征。此外,为排除试验的干扰因

素,本次入组病例选择的均为 4 周内未使用过肌肉注射或静脉注射皮质激素且未重叠其他风湿病的患者,但临床常见的患者实际上多使用过糖皮质激素治疗且多重叠骨关节炎、干燥综合征等风湿疾病,对于此类患者的研究还需进一步深入开展。

综上,体液免疫失调和氧化应激失衡在 RA 肺功能病变的发生、发展中起着重要作用。新风胶囊能够调节免疫紊乱,恢复机体氧化还原稳态,改善患者 DAS28 和疾病活动度,疗效与来氟米特相当,而在提高机体抗氧化能力方面作用优于来氟米特。其机制可能与上调外周血 BTLA 的表达水平,抑制 B 细胞活化介导的体液免疫炎症反应,且提高机体抗氧化能力有关。新风胶囊通过调节氧化/抗氧化功能的平衡,减轻组织氧化应激损伤,平衡促炎/抑炎细胞因子从而影响 RA 患者肺功能的作用值得关注。

参 考 文 献

- [1] Gochuico BR. Potential pathogenesis and clinical aspects of pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis [J]. *Am J Med Sci*, 2001, 321(1): 83-88.
- [2] 孙玥,刘健,万磊,等. 类风湿关节炎患者心肺功能变化及与 B、T 淋巴细胞衰减因子及氧化应激的相关性分析 [J]. *免疫学杂志*, 2015, 31(3): 234-239.
- [3] Adolfo GG, Ramon GR, Tania ZS. Oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Rev Invest Clin*, 2015, 67(1): 46-53.
- [4] Liu J, Wang Y, Huang CB, et al. Efficacy and safety of Xinfeng Capsule in patients with rheumatoid arthritis: a multi-center, parallel-group double-blind randomized clinical trial [J]. *J Tradit Chin Med*, 2015, 35(5): 487-498.
- [5] Xu T, Liu S, Zhao J, et al. A study on the effective substance of Wutou Formula based on the metabonomic method using UPLC-Q-TOF-HDMS [J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11(11): 3081-3091.
- [6] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(4): 265-270.
- [7] Daniel A, Tuhina N, Alan JS. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(9): 2569-2581.
- [8] 刘健,徐桂琴主编. 风湿病从脾论治 [M]. 合肥:安徽科学技术出版社, 2014: 152.
- [9] Prevoo ML, Vanth MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1995, 38(1): 315-324.
- [10] Hisham MH, Ashraf AE, Waleed RA, et al. Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients [J]. *Clin Rheumatol*, 2011, 30(2): 217-221.
- [11] Hallowell RW, Horton MR. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: spontaneous and drug induced [J]. *Drugs*, 2014, 74(4): 443-450.
- [12] 刘和亮,赵金垣. 氧化应激和肺损伤 [J]. *中国职业医学*, 2002, 29(5): 49-51.
- [13] Laszlo G. Pulmonary function tests in practice [J]. *Med Int*, 2001, 1(1): 83-89.
- [14] Sedy JR, Gavrieli M, Potter KG, et al. B and T lymphocyte attenuator regulates T cell activation through interaction with herpesvirus entry mediator [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(1): 90-98.
- [15] 张玲玲,魏伟. BAFF/BAFF-R 通过 PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路调节 B 淋巴细胞功能在类风湿关节炎发病机制中的意义 [J]. *中国药理学通报*, 2010, 26(7): 847-850.
- [16] 尚永军,崔其福,李金龙,等. B 和 T 淋巴细胞衰减因子 (BTLA) 在类风湿关节炎滑膜组织的表达 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2012, 28(6): 643-646.
- [17] 孙玥,刘健,万磊,等. 新风胶囊改善类风湿性关节炎患者心功能的机制 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 31(1): 93-96, 99.
- [18] Moore TA, Schmid KK, Anderson-Berry A, et al. Lung disease, oxidative stress, and oxygen requirements in preterm infants [J]. *Biol Res Nurs*, 2015: 1099800415611746.
- [19] Maryam S, Farzaneh S, Hamideh GA, et al. Pro-oxidant-antioxidant balance (PAB) in rheumatoid arthritis and its relationship to disease activity [J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2015, 11: 28-33.
- [20] Bastin AJ, Davies N, Lim E, et al. Systemic inflammation and oxidative stress post-lung resection: effect of pretreatment with N-acetylcysteine [J]. *Respirology*, 2016, 21(1): 180-187.
- [21] 贺拥军,康龙丽,王英,等. 类风湿性关节炎病人血清及关节滑液中一氧化氮、超氧化物歧化酶、丙二醛含量变化观察 [J]. *西藏医药杂志*, 2005, 26(3): 43-45.
- [22] 王沛坚,施旭光. 类风湿性关节炎的抗氧化治疗展望 [J]. *现代生物医学进展*, 2006, 6(3): 39-42.
- [23] Liu J, Sun Y. How does Chinese medicine target cytokine imbalance in rheumatoid arthritis [J]. *Chin J Integr Med*, 2013, 19(11): 874-880.

- [24] Sylvester J, Liacini A, Li WQ, et al. Interleukin-17 signal transduction pathways implicated in inducing matrix metalloproteinase-3, -13 and aggrecanase-1 genes in articular chondrocytes [J]. Cell Signal, 2004, 16(4): 469-476.
- [25] Skapenko A, Leipe J, Lipsky PE, et al. The role of T cell in autoimmune inflammation[J]. Arthritis Res Ther, 2005, 7(1): 4-14.
- [26] Maria F, Zdenka V, Hana H, et al. Pro-inflammatory effects of interleukin-35 in rheumatoid arthritis[J]. Cytokine, 2015, 73: 36-43.
- [27] 黄小英, 刘端勇, 赵海梅. 黄芪多糖调节免疫作用研究进展[J]. 江西中医学院学报, 2008, 20(4): 75-77.
- [28] 李金田, 魏舒畅, 刘永琦, 等. 黄芪多糖对肺纤维化大鼠肺上皮细胞超微结构及自由基代谢的影响[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(10): 2360-2362.
- [29] 文彩虹, 许新华, 周政涛, 等. 注射用薏苡仁油防治蒺藜环类药物化疗相关心脏不良反应的临床观察[J]. 肿瘤, 2009, 29(10): 1003-1005.
- [30] 沈逸, 何东仪. 雷公藤免疫调节机制的研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(5): 97-101.
- [31] 万磊, 刘健, 黄传兵, 等. 雷公藤甲素对佐剂关节炎肺功能降低大鼠 Notch 通路受体和配体基因表达的影响[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(10): 1390-1394.
- [32] 杨素芳, 邱颂平, 林静瑜, 等. 雷公藤多苷对肺纤维化大鼠的干预作用[J]. 福建中医药大学学报, 2011, 21(3): 36-39.
- [33] 周永芹, 韩莉. 中药蜈蚣的研究进展[J]. 中药材, 2008, 31(2): 315-319.
- [34] 毛小平, 陈子璐, 毛晓健, 等. 蜈蚣的部分药理研究[J]. 云南中医学院学报, 2006, 22(3): 1-7.

(收稿:2014-07-08 修回:2016-04-19)

第六次陈可冀院士学术思想传承座谈会在京召开

2016 年 5 月 15 日,以“中西医结合,优势互补”为主题的第六届陈可冀院士学术思想传承座谈会在京举行。

“发展中医药,必须充分借鉴和利用现代科学、现代医学成果。”会上,陈可冀做了题为“我的中西医结合 60 年”的主题报告,回顾了 60 年来我国中西医结合医学的发展历程,并对学科未来提出期许。

作为我国中西医结合医学的开拓者和奠基人之一,陈可冀毕业于福建医学院(现福建医科大学),具有坚实的西医功底,又先后跟随冉雪峰、岳美中、蒲辅周等名老中医系统学习中医多年,在长期的中西医结合临床实践中,建立起“爱其所同,敬其所异”的理念。他带领学术团队在上个世纪七十年代初开始进行血瘀证与活血化瘀研究,与北京地区防治冠心病协作组及名中医郭士魁教授等一起,创新性研发了由丹参、赤芍、川芎、红花、降香组成的活血化瘀冠心 2 号复方,成为日后活血化瘀方药研究蓬勃兴起的祖方,此后有数十种源于此方的新药面世;进一步又对血运重建术后的心脏康复开展研究。陈可冀倡议建立了我国第一所中医药领域的老年医学研究所,对我国 300 余种老年学及老年医药学专著及相关学说系统整理成《中国传统老年医学文献精华》一书,并组织制定了衰老证候分类及疗效评估标准。与中国第一历史档案馆合作,组织领导清宫医案研究室,对现存的清代内廷原始医药档案 3 万余件进行整理研究,完成《清宫医案集成》等系列著述,获中国政府出版奖,并应用现代科学方法,研发了改善平衡功能的平安丹、改善小肠吸收功能的八仙糕、抗自由基的寿桃丸等药物。有效地创承发展了清代中医药临床经验。

“天下的路很多,但实践教学我,不能没有中西医结合这条路。”陈可冀在会上引用了屠呦呦教授获得诺贝尔奖后获奖感言中的一段话:“中医药是宝库,但拿来就用还不够”。如果死守着老祖宗的宝贝,固步自封,中药只能是“一筐草”,无法变成“一块宝。”陈可冀认为:“中西医结合临床创新发展在提高临床疗效方面,应该努力提高现代医学尚未能很好解决的临床疗效问题,提高效果与安全性,要有强烈的问题意识,尽力做到:人无我有、人有我新、人新我特,具有国际标准的中国本土原创特色。”

中国中医科学院院长、中国工程院院士张伯礼、中国中西医结合学会会长、中国工程院院士陈香美出席会议并讲话。北京市中医管理局局长屠志涛,中国中医科学院西苑医院院长唐旭东等出席会议。陈可冀多位从业学生围绕中西医结合医学的基础研究、临床实践、传承发展等作了主题报告,与会专家围绕中西医结合与精准医疗、循证医学等方面进行了深入探讨。

(付长庚 供稿)