

清热通络除痹法对类风湿关节炎患者 IL-1、IL-6、TNF- α 水平和疾病活动指标的影响

程华威¹,戴基浩¹,董和平¹,张皖东²

(1. 明光市人民医院,安徽 明光 239400;2. 安徽中医药大学第一附属医院,安徽 合肥 230601)

摘要:目的 探讨清热通络除痹法对类风湿关节炎患者白细胞介素-1(interleukin-1,IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)水平和疾病活动指标的影响。方法 选择2018年1月—2023年5月经甲氨蝶呤治疗无效的中重度类风湿关节炎患者62例,随机分两组,对照组采用托法替布,观察组采用清热通络除痹法联合托法替布,持续治疗2个月。比较两组患者的临床疗效和不良反应,治疗前后测定血清类风湿因子(rheumatoid factor,RF)、C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR)和IL-1、IL-6以及TNF- α 水平。结果 观察组总有效率为96.77%(30/31),显著高于对照组的80.65%(25/31),差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者的血清RF、CRP、ESR水平差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者上述指标均有所下降,且观察组下降幅度大于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),显示出观察组在降低炎症指标方面的优势。治疗前两组血清IL-1、IL-6、TNF- α 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者上述指标均显著降低,且观察组降低幅度大于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),显示出观察组在调节炎症因子方面的优势。对照组不良反应发生率为12.90%(4/31),观察组不良反应发生率为16.13%(5/31),两者比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 清热通络除痹法可以提高类风湿关节炎患者的临床疗效,减轻疾病活动指标,抑制IL-1、IL-6、TNF- α 水平,安全性高。

关键词:清热通络除痹法;类风湿关节炎;IL-1;IL-6;TNF- α ;疾病活动指标

中图分类号:R255.6 文献标志码:A 文章编号:1000-1719(2024)12-0128-05

Effects of Method of Clearing Heat, Dredging Collaterals and Eliminating Bi Syndrome Combined with Tofatib in Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis on Levels of Serum IL-1, IL-6 and TNF- α and Indicators of Disease Activity

CHENG Huawei¹, DAI Jihao¹, DONG Heping¹, ZHANG Wandong²

(1. Mingguang People's Hospital of Anhui Province, Mingguang 239400, Anhui, China;

2. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230601, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of method of clearing heat, dredging collaterals and eliminating Bi syndrome method combined with tofatib in the treatment of patients with rheumatoid arthritis on levels of serum interleukin-1(IL-1), interleukin-6(IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) and indicators of disease activity. **Methods** Sixty-two patients with rheumatoid arthritis from January 2018 to May 2023 were randomly divided into two groups. The control group received tofatib, and the study group additionally received method of clearing heat, dredging collaterals and eliminating Bi syndrome method, and the two groups were treated for 2 months. The clinical efficacy and adverse reactions of the two groups were compared. The serum levels of rheumatoid factor(RF), C-reactive protein(CRP), erythrocyte sedimentation rate(ESR), IL-1, IL-6 and TNF- α before and after treatment were compared. **Results** The total effective rate of the control group was 80.65%(25/31), which was lower than that of the observation group(96.77%, 30/31), with statistical significance($P<0.05$). There was no significant difference in serum levels of RF, CRP or ESR between the two groups before treatment($P>0.05$). Compared with those before treatment, the serum levels of RF, CRP and ESR of the two groups were decreased after treatment, and the serum levels of RF, CRP and ESR of the observation group were lower than those of the control group after treatment, with statistical significance($P<0.05$). There was no significant difference in serum levels of IL-1, IL-6 or TNF- α between the two groups before treatment($P>0.05$). Compared with those before treatment, the serum levels of IL-1, IL-6 and TNF- α in the two groups were decreased after treatment, and the serum levels of IL-1, IL-6 and TNF- α in the observation group were lower than those in the control group after treatment, with statistical significance($P<0.05$). The total adverse reaction rate(12.90%, 4/31) in the con-

基金项目:国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项项目(2018YFC1705204);安徽省高校协同创新项目(GXXT-2020-025)

作者简介:程华威(1976-),男,安徽桐城人,副主任医师,硕士,研究方向:中医药防治风湿性疾病研究。

通讯作者:张皖东(1977-),男,安徽合肥人,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治风湿性疾病研究。E-mail:fuxuan15@163.com。

trol group was not statistically significant compared with that (16.13%, 5/31) in the observation group ($P > 0.05$). **Conclusion** The method of clearing heat, dredging collaterals and eliminating Bi syndrome can improve the clinical efficacy of rheumatoid arthritis patients, reduce disease activity indicators, inhibit the levels of IL-1, IL-6 and TNF- α and has high safety.

Keywords: method of clearing heat, dredging collaterals and eliminating Bi syndrome; rheumatoid arthritis; IL-1; IL-6; TNF- α ; disease activity indicators

近年来关节炎的发病逐渐年轻化,部分年轻患者逐渐出现类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的表现,本病的发生与遗传因素、环境因素、感染密切相关^[1],在多种高危因素作用下,可引发关节肿胀、疼痛,若不及时处理,关节畸形,甚至无法参与正常的社会生活。目前本病的治疗方法很多,包括抗风湿药、非甾体抗炎药、生物制剂、糖皮质激素和中药等^[2],各自发挥不同的作用机制,临床治疗效果确切^[3]。临床上甲氨蝶呤是 RA 患者治疗的首选药物,但研究发现一部分 RA 患者经甲氨蝶呤治疗后仍效果欠佳,需要继续配合相关药物治疗,进一步提高病情控制效果^[4]。近年来中医在本病的治疗中具有显著的作用,中医学认为本病隶属于“顽痹”,本病为正虚邪实之病性。其中,正虚主要表现在肝、脾、肾之亏虚,此为根本;邪实则痰、瘀为标。其中各类痹证中以风湿热痹型 RA 发病率最高,患者多感受湿热或郁久化热所致,应用清热通络除痹法从而干预风湿热痹,具有清热解毒、祛风除湿、消肿止痛之功^[5]。RA 患者一般存在不同程度的炎症反应,与病情变化密切相关^[6],尤其急性期疾病活动指标如红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)会剧烈波动,可以作为评价疗效和预后的参考指标。该研究探讨清热通络除痹法对 RA 患者的治疗作用。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

该研究选择 2018 年 1 月—2023 年 5 月中重度 RA 患者 62 例为对象,符合入组标准。男 34 例,女 28 例;年龄 39~64 岁,病程 5~24 个月,体质指数(body mass index, BMI)为 18.16~23.74 kg/m²,按照随机对照原则,将患者分为对照组 31 例和观察组 31 例。对照组男 19 例,女 12 例;平均年龄(48.92±8.92)岁;平均病程(16.25±6.28)个月;平均 BMI (20.78±1.58)kg/m²。观察组男 20 例,女 11 例;平均年龄(49.67±9.15)岁;平均病程(17.10±6.51)个月;平均 BMI 为(20.91±1.62)kg/m²。对两组患者的性别、年龄、病程以及 BMI 等资料进行比较,无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 入组标准

1.2.1 诊断标准 (1)西医参照 2010 年美国风湿病学会与欧洲抗风湿病联盟联合发布的诊断标准进行风湿性疾病诊断。评定关节受累评分、RF 和抗环瓜氨酸多肽抗体、滑膜炎持续时间、急性相反应物(CRP 和 ESR)4 个方面,累积得分≥6 分可确诊类风湿关节炎,经甲氨蝶呤治疗后效果不佳, DAS28 评分均>3.2。(2)中医参照《中医病证诊断疗效标准》发布的诊断标准进行痹证风湿热痹型诊断^[6]。以游走性关节疼痛涉

及一个或多个关节,活动不便,灼热红肿、痛不可触,喜冷恶热,得冷则舒,可有皮下结节或红斑,常合并发热、汗出、口渴、烦躁不安、舌红、脉滑数、苔黄/黄腻为主。

1.2.2 纳入标准 符合上述中西医诊断标准,性别不限,年龄 18~70 岁;生命体征平稳、意识清楚,可以配合检查;告知患者家属具体治疗方案,签订知情同意书;该研究遵循《赫尔辛基宣言》的规定和医学伦理委员会的审查。

1.2.3 排除标准 有危重疾病及骨折病史、骨髓瘤、骨转移癌、强直性脊柱炎、痛风性关节炎等疾病者;入组 4 周前曾采用抗风湿药、糖皮质激素、免疫抑制剂治疗者;妊娠或哺乳期,有酗酒或麻醉、精神类药物依赖者;长期卧床、认知障碍、阿尔茨海默病等无法正常交流者。

1.3 治疗方法

按照《2018 中国类风湿关节炎诊疗指南》^[7]中的治疗原则。嘱患者注意休息,避免劳累,保持甲氨蝶呤药物治疗方案不变,并停用其他一切非相关药物。对照组采用托法替布,予以枸橼酸托法替布片(正大天晴药业,国药准字 H20193281,规格:5 mg/片)5 mg/次口服,每日 2 次。观察组在对照组的基础上予以清热通络除痹法,药用:蒲公英 20 g,黄芩 20 g,青蒿 20 g,地骨皮 20 g,薏苡仁 20 g,陈皮 15 g,茯苓 15 g,厚朴 15 g,威灵仙 15 g,黄芪 20 g,当归 15 g,鸡血藤 20 g,桃仁 10 g,红花 10 g,甘草 10 g。日 1 剂,水煎服,分早晚 2 次服用。两组持续治疗 2 个月。

1.4 评价指标

1.4.1 临床疗效 记录患者关节疼痛、肿胀及活动障碍的变化,参照 DAS28 评分,分为 4 个等级。临床治愈:患者关节疼痛、肿胀几乎消失,无活动障碍, DAS28 评分<3.2;显效:患者关节疼痛、肿胀显著改善,轻微活动障碍, DAS28 评分<3.2;有效:患者关节疼痛、肿胀有改善,炎症反应减轻;无效:患者关节疼痛、肿胀未见改善, DAS28 评分>3.2。总有效率=[(临床治愈+显效+有效)/总数×100%]。

1.4.2 疾病活动指标 治疗前后抽取肘静脉血标本 4 mL,及时送入检验科,经过常规处理后,上机检测。应用免疫比浊法测定血清 RF 及 CRP 水平,试剂盒由北京利德曼生化股份有限公司提供,应用血沉仪法测定 ESR 水平。

1.4.3 炎症因子指标 治疗前后抽取肘静脉血标本,经常规处理后,取上层血清采用酶联免疫检测实验方法对血清白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)以及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的水平予以测定。检测 IL-1 试剂盒由上海抚生实业有限公司供应,检测 IL-6 的检测试剂盒由南京建成生物有限公司供应,检测 TNF- α 试剂盒由上海晶抗生物工程有

限公司供应,参照上述试剂盒和仪器操作。

1.4.4 不良反应 治疗期间对患者进行随访,每 2 周检测一次血尿常规、生化及心电图,记录不良反应状况,包括胃肠道反应、发热、皮疹、肝酶升高等。

1.5 统计学方法

将数据采用 SPSS 22.0 分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,运用 t 检验进行分析;计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 提示差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2 结果

2.1 两组中重度 RA 患者临床治疗效果比较

根据表 1 所示,相较于观察组 96.77% 的总有效率,对照组的总有效率(80.65%)呈现较低水平,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组中重度 RA 患者临床治疗效果对比统计分析
单位:例(%)

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	31	10(32.26)	8(25.81)	7(22.58)	6(19.35)	25(80.65)
观察组	31	15(48.39)	9(29.03)	6(19.35)	1(3.23)	30(96.77)
χ^2 值						4.993
P 值						0.025

2.2 两组中重度 RA 患者疾病活动指标比较
根据表 2 所示,治疗前,两组患者血清 RF、CRP、ESR 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组患者血清 RF、CRP、ESR 水平皆呈下降趋势。同时,观察组水平均低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组中重度 RA 患者治疗前后疾病活动指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	RF/(U/mL)		CRP/(mg/L)		ESR/(mm/h)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	31	54.10 $\pm$ 7.12	28.60 $\pm$ 6.45 *	45.29 $\pm$ 7.29	30.09 $\pm$ 6.57 *	67.41 $\pm$ 8.05	38.90 $\pm$ 7.63 *
观察组	31	53.62 $\pm$ 6.97	22.19 $\pm$ 5.12 *	46.08 $\pm$ 7.14	24.11 $\pm$ 6.30 *	68.12 $\pm$ 8.21	31.74 $\pm$ 7.31 *
t 值		0.344	5.559	0.553	4.692	0.441	4.839
P 值		0.732	0.000	0.582	0.000	0.660	0.000

注: * 与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.3 两组中重度 RA 患者治疗前后炎症因子水平比较

根据表 3 所示,治疗前,两组患者血清中 IL-1、IL-6 和 TNF- α 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治

疗后,两组患者 IL-1、IL-6 以及 TNF- α 均呈现出降低的趋势,且观察组水平显著低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 两组中重度 RA 患者治疗前后血清中 IL-1、IL-6 及 TNF- α 水平的变化($\bar{x} \pm s$)
单位:pg/L

组别	例数	IL-1		IL-6		TNF- α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	31	3.60 $\pm$ 0.64	2.03 $\pm$ 0.62 *	6.51 $\pm$ 1.89	4.10 $\pm$ 1.16 *	6.76 $\pm$ 2.01	4.98 $\pm$ 1.53 *
观察组	31	3.51 $\pm$ 0.59	1.61 $\pm$ 0.42 *	6.37 $\pm$ 1.82	3.09 $\pm$ 1.01 *	6.80 $\pm$ 1.95	3.74 $\pm$ 1.46 *
t 值		0.738	4.005	0.381	4.690	0.102	4.187
P 值		0.642	0.000	0.704	0.000	0.919	0.000

注: * 与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.4 两组中重度 RA 患者不良反应状况比较

根据表 4 所示,对照组的总不良反应发生率 12.90%,与观察组的 16.13% 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 两组中重度 RA 患者不良反应状况比较
单位:例(%)

组别	例数	胃肠道反应	发热	皮疹	肝酶升高	总不良反应
对照组	31	2(6.45)	1(3.23)	0(0.00)	1(3.23)	4(12.90)
观察组	31	3(9.68)	0(0.00)	1(3.23)	1(1.23)	5(16.13)
χ^2 值						0.071
P 值						0.790

3 讨论

我国 RA 的发病率约为 0.2% ~ 0.4%^[8],随着病情逐渐进展,可出现骨质破坏、滑膜炎或血管翳,成为住院患者致残的重要原因^[9]。RA 的早期诊治十分关键,由于 RA 的病变特征不明显,往往被人们忽略,直至出现关节畸形或活动障碍才来就诊^[10]。本病基本无法彻底治愈,其治疗原则在于控制病情进展,延缓关节持续恶化,改善生活质量^[11]。目前我国现有的治疗

方案及药物种类很多,合理选择治疗药物成为 RA 病情控制的关键。甲氨蝶呤是 RA 患者的传统一线用药,单独应用虽能控制病情,但甲氨蝶呤易存在耐药及长期用药不良反应情况^[12]。RA 属于现代医学的诊断病名,中医学中尚无与此完全对应之病名。依据 RA 的临床表现,其与《灵枢》中“周痹”和《金匱要略》中“历节”病的症状记载较为相符,因其病程较长,难以治愈^[13],相关学者认为本病隶属于“顽痹”范畴,本研究以风湿热痹型 RA 患者作为研究对象^[14],《温病条辨》中提及:“湿聚热蒸,蕴于经络,寒战热炽,骨节烦疼,舌色灰滞,面目萎黄,病名湿痹。”叶天士《临证指南医案》中提及“初病湿热在经,久则瘀热入络”“湿热流著,四肢痹痛”“有湿热伤气,及温热入血络而成痹者”,提示本证中传变规律,由于本病病机是风、寒、湿、热邪气阻滞关节,导致气血运行不利,痰浊瘀血等病理产物积聚,不通则痛。治疗则以清热祛风、通络为主。本试验选择清热通络除痹法,方中蒲公英能凉血、解湿热;黄芩善治清肺胃之热;青蒿具有清虚热、除骨蒸、解暑热、截疟、退黄的功效;地骨皮能凉血除蒸,清

肺降火;薏苡仁能利水渗湿、健脾止泻、除痹、排脓、解毒散结;陈皮能理气健脾,燥湿化痰;茯苓能解毒除湿利关节;厚朴能燥湿消痰、行气消积;威灵仙能祛风湿止痛、活血通络;黄芪能补气升阳、利水消肿;当归活血止痛;鸡血藤能补血行血、通经活络;桃仁具有活血化瘀、润肠通便、止咳平喘、抗炎镇痛的效果;红花能活血通经、散瘀止痛;甘草可以泻心火,清热解毒,调和诸药。共同发挥清热通络、祛风除湿、活血化瘀以及通络止痛的功效作用。诸药联合使用,从多维层面发挥抗炎和缓解疼痛的作用,可提高机体免疫能力,改善微循环,抑制免疫反应与滑膜增生,从而延缓滑膜炎及骨质侵蚀的发生,充分展现了中医药疗法多途径多靶点的治疗优势^[15-17]。药理学发现青蒿、黄芩可通过血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶 9 等生物因子影响新生血管的形成,这可能是减轻 RA 患者关节破坏的关键机制^[18-19]。有研究发现蒲公英提取物可以降低 RA 患者的炎症因子和免疫抑制,从而改善临床症状^[20]。地骨皮含有生物碱、有机酸及其酯、苯丙素、萜醌等多种化学成分,在治疗骨关节炎中具有良好的应用前景^[21]。薏苡仁中有效成分薏苡仁酯能上调胶原诱导关节炎小鼠 Foxp3 +、CD4 +、CD25 + Treg 比例,从而可能在相关关节炎发病中具有一定的免疫调节作用^[22]。威灵仙中的有效成分威灵仙总皂苷能够发挥抗类风湿关节炎的作用,其作用机制主要是通过抑制 T 淋巴细胞的过度增殖,以及对细胞因子和前列腺素 E2 进行抑制来实现^[23]。当归在治疗膝骨性关节炎风湿热痹证中具有显著作用,其有效成分当归多糖对小鼠扭体反应及大鼠佐剂性关节炎足趾肿胀均有显著的抑制作用,能够发挥镇、抗佐剂性关节炎的作用^[24]。本次结果显示:经清热通络除痹法辅助治疗后观察组总有效率 96.08%,高于对照组 82.35%,证实了清热通络除痹法辅助治疗的有效性和安全性。

炎症反应是 RA 患者不可避免的病理变化^[25],当骨质破坏、滑膜炎或血管翳形成时,可诱发一系列炎症因子的释放,破坏关节组织^[26-28]。血清 IL-1、IL-6、TNF- α 是一类传统的炎症因子,当机体有炎症反应时,上述因子可剧烈表达^[29-31]。血清 RF、CRP、ESR 均为急性时相因子,在关节炎症剧烈时,血清 RF、CRP、ESR 会发生变化,表明机体处于病理状态^[32-34]。本次采用血清 IL-1、IL-6、TNF- α 和 RF、CRP、ESR 作为观察指标,结果显示:在治疗后,观察组的血清 IL-1、IL-6、TNF- α 以及 RF、CRP、ESR 水平皆低于对照组。可见清热通络除痹法应用后能抑制炎症因子和急性时相反应,从而提高疗效。

本项目就经甲氨蝶呤治疗无效的中重度 RA 患者 62 例的 IL-1、IL-6、TNF- α 水平及疾病活动指标进行观察,证实清热通络除痹法可提高类风湿关节炎患者的临床疗效,减轻疾病活动指标,抑制 IL-1、IL-6、TNF- α 水平,而且安全性高。清热通络除痹法作用机制仍需要进一步探索。

参考文献

[1] 阴旭芳,张明星,张升校,等. 类风湿关节炎患者肠道菌群分析与外周血细胞因子关系的研究[J]. 中华风湿病学杂志,2021,25(1):1-7,cl-1,cl-2.

[2] 杨洋,薛建华,虞俊波,等. 类风湿关节炎患者腕关节投掷运动不同位置的韧带长度变化[J]. 山东医药,2021,61(29):27-30.

[3] 覃万莉,徐玉洁,潘真真,等. 附子汤对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞 MH7A 增殖和 miR-155 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(14):29-35.

[4] BONOVA S,LYTRAS T,NIKOLOPOULOS G,et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis[J]. Alimentary pharmacology & therapeutics,2018,47(4):454-465.

[5] 章平衡,刘健. 新风胶囊通过调节 NLRP3 通路抑制类风湿关节炎巨噬细胞焦亡[J]. 辽宁中医杂志,2023,50(7):221-226,257.

[6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994.

[7] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志,2018,57(4):242-251.

[8] ALETAHA D,SMOLEN J S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis:a review[J]. Jama,2018,320(13):1360-1372.

[9] CONIGLIARO P,TRIGGIANESE P,DE MARTINO E,et al. Challenges in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Autoimmunity reviews,2019,18(7):706-713.

[10] 赵诗雨,笔雪艳,杨炳友,等. 基于 HDAC3/8 分子互作技术的类叶牡丹抗类风湿关节炎有效部位活性成分分析[J]. 中草药,2020,51(8):2117-2124.

[11] 李延婷,姜泉,巩勋,等. 类风湿关节炎患者中医药治疗现状调查分析[J]. 中医杂志,2020,61(8):676-680.

[12] 范先志,柯梅芳,郭大斌. 类风湿关节炎并发纳米细菌感染患者免疫水平及骨代谢变化[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(11):5.

[13] 贺叶彬,胡鲲,苏军,等. 贵州省黔南州农村少数民族 20~79 岁居民类风湿关节炎流行病学调查[J]. 现代预防医学,2020,47(2):5.

[14] 孙旖旎,张皖东,章方园,等. 清热除痹方加减联合中药熏洗治疗类风湿关节炎的疗效及对炎症反应、免疫功能的影响[J]. 辽宁中医杂志,2023,50(9):141-144.

[15] 王杰,刘健,文建庭,等. 健脾清热通络法改善 RA 湿热痹阻证患者 circRNA0003353 及免疫炎症、骨代谢指标影响的回顾性数据挖掘研究[J]. 中医药临床杂志,2022,34(4):725-730.

[16] 周巧,刘健,朱艳,等. 基于 AMPK/Foxo3a 轴研究健脾化湿、清热通络法改善佐剂性关节炎大鼠氧化应激状态的机制[J]. 风湿病与关节炎,2020,9(8):1-6,17.

[17] 赵俊杰,谭明奎. 自拟解毒通络除痹方对类风湿关节炎患者细胞因子的影响及对动脉粥样硬化的影响分析[J]. 四川中医,2021,39(7):119-122.

[18] 闫慧明,安燕,张雪,等. 双氢青蒿素对类风湿关节炎患者外周血单个核细胞 TLR/MyD88 信号通路的影响研究[J]. 中国全科医学,2021,24(14):1780-1784.

[19] 郭锦晨,刘健,张晓军,等. 黄芩清热除痹胶囊调节 PPAR- γ /CD36/MnSOD 轴对类风湿关节炎患者氧化应激的影响[J]. 北京中医药大学学报,2022,45(2):201-207.

[20] 卿海辉,张小舟,胡敏. 蒲公英提取物调控程序化死亡基因 5 对骨关节炎软骨细胞增殖,凋亡的影响及其机制研究[J]. 安徽医药,2021,25(9):1717-1722.

[21] 侯颖,陈辉,袁培培,等. 地骨皮中酰胺类生物碱衍生物改善 HepG2 细胞脂质代谢的作用及机制研究[J]. 中国药理学杂志,2020,55(16):23-29.

[22] 郑红霞,章伟明,周红娟,等. 薏苡仁酯对胶原诱导性关节炎小鼠 Foxp3 + + CD4 + + CD25 + + 调节性 T 细胞影响的研究[J]. 中国中西医结合杂志,2016,36(3):348-350.

[23] 燕丽君,佟胜全,刘静,等. 威灵仙总皂苷对类风湿关节炎大鼠外周血 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 吉林大学学报:医学版,2020,46(6):1241-1246.

调肝汤加味联合雌孕激素序贯疗法治疗 卵巢早衰肾虚肝郁证临床观察

郭瀚洲¹, 吴献珍²

(1. 国家电网公司职业病防治院, 浙江 建德 311600; 2. 建德市中医医院, 浙江 建德 311600)

摘要:目的 探讨调肝汤加味联合雌孕激素序贯疗法对卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)肾虚肝郁证患者的疗效以及对血清转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 1 和白细胞介素(interleukin, IL)-21 水平的影响。方法 纳入 2018 年 5 月—2023 年 6 月于该院就诊的 POF 肾虚肝郁证患者共计 82 例, 根据随机数字表法分入两组, 每组 41 例。对照组纳入患者采取雌孕激素序贯治疗; 治疗组纳入患者给予的雌孕激素序贯的方法与时间同对照组, 并采取调肝汤加味治疗。两组患者观察 6 周, 经期停药。比较两组 POF 患者症状评分、肾虚肝郁证单项症状评分、治疗效果、血清性激素水平、血清 TGF- β 1 和 IL-21 水平。结果 3、6 周后, 两组 POF 患者 Kupperman 评分明显减少, 同时治疗组分别减少更明显($P < 0.05$); 6 周后, 两组患者肾虚肝郁证单项症状评分明显减少, 同时治疗组减少更明显($P < 0.05$); 6 周后, 治疗组病例总有效率为 90.24% (37/41), 显著高于对照组 68.29% (28/41) ($P < 0.05$); 6 周后, 两组病例促卵泡生成激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、促黄体生成激素(luteinizing hormone, LH)水平明显减少及雌二醇(estradiol, E_2)水平明显增加, 同时治疗组患者以上指标改善更优($P < 0.05$); 6 周后, 两组血清 TGF- β 1 水平明显增加及 IL-21 水平明显减少, 同时治疗组患者以上指标改善更优($P < 0.05$)。结论 调肝汤加味联合雌孕激素序贯疗法对 POF 肾虚肝郁证患者的临床疗效明显, 有利于临床症状、肾虚肝郁证症状以及性激素水平的改善, 以及调节血清 TGF- β 1 和 IL-21 水平。

关键词: 调肝汤; 卵巢早衰; 转化生长因子- β 1; 白细胞介素-21; 肾虚肝郁证

中图分类号: R271.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-1719(2024)12-0132-04

Efficacy of Modified Tiaogan Decoction(调肝汤加味) and Sequential Therapy with Estrogen in Treatment of Premature Ovarian Failure of Kidney Deficiency and Liver Depression Syndrome

GUO Hanzhou¹, WU Xianzhen²

(1. State Grid Corporation Occupational Disease Prevention and Treatment Institute, Jiande 311600, Zhejiang, China;

2. Jiande Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiande 311600, Zhejiang, China)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of Modified Tiaogan Decoction(调肝汤加味) and sequential therapy with estrogen treating premature ovarian failure(POF) of kidney deficiency and liver depression syndrome and its effect on serum levels of transforming growth factor(TGF)- β 1 and interleukin(IL)-21. **Methods** A total of 82 POF cases with syndrome of kidney deficiency and liver depression treated in the hospital from May of 2018 to June of 2023 were included and divided into the two

作者简介: 郭瀚洲(1975-), 女, 浙江建德人, 副主任医师, 学士, 研究方向: 妇科生殖内分泌中医治疗效果研究。

- [24] 任敬佩, 穆晓红, 李晋玉, 等. 当归通痹汤联合中药热敷治疗膝关节炎性关节炎的疗效及对 IL-1 β , MMP-3 和 TNF- α 水平的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2021, 27(2): 224-227.
- [25] 李树岗, 贾超, 宋远璞. IL-37b 作用于树突状细胞 CD39/ATP 轴抑制类风湿关节炎大鼠炎症反应的作用及机制[J]. 免疫学杂志, 2022, 38(1): 51-58
- [26] 邵玉宝, 鲍兰馨, 汪陶荣, 等. 丹皮酚通过调节中脑星形细胞神经营养因子的表达及细胞质/核易位抑制类风湿关节炎成纤维滑膜细胞炎症反应[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(7): 958-964.
- [27] 丁宁, 王敬君, 刘欢, 等. 类风湿关节炎组织 CD109 表达与疾病严重程度及局部炎症反应的关系研究[J]. 东南大学学报: 医学版, 2021, 40(3): 335-340.
- [28] 刘海龙, 王钢, 王佳, 等. 补肾通络方抑制 NF- κ B/RANK/RANKL 通路减轻胶原蛋白诱导关节炎(CIA)大鼠骨破坏[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2021, 37(3): 205-211.
- [29] 刘芬之, 郭珈宜, 李峰, 等. 中药熏洗联合西药治疗骨关节炎疗效及

- 对患者 IL-6, TNF- α 的影响[J]. 陕西中医, 2020, 41(4): 474-476.
- [30] 郑杨灿, 吕宗凯, 杜胜男, 等. IL-1, IL-6, TNF- α , CRP 与类风湿关节炎相关性的研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(24): 147-148.
- [31] 刘颖, 黄艳艳, 林书典, 等. 清热通络除痹法联合塞来昔布对类风湿关节炎患者疾病活动指标、炎症因子及红细胞免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(17): 3371-3374.
- [32] 蔡巍, 王晓红. 消肿散瘀汤联合双氯芬酸钠治疗膝关节急性软组织损伤的疗效及对血清 TNF- α , IL-6 和 IL-1 β 水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(8): 237-241.
- [33] 刘院斌, 武忠华, 任志凤, 等. 炎症因子及活动度在类风湿关节炎患者干眼中的表达变化及其意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2020, 24(7): 452-458.
- [34] 何丽君, 何芸, 覃折波, 等. 2017 欧洲抗风湿联盟类风湿关节炎超声评分法临床应用的可行性研究[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(9): 863-870.