

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.22.012

身痛逐瘀汤加减方辅助治疗类风湿关节炎合并间质性肺病瘀血痹阻证患者的前瞻性队列研究

景嵘月¹, 朱维娜¹, 邹旭丹², 徐媚媚¹✉, 陈月月¹, 吴素玲¹

1. 南京中医药大学附属南京中医院, 江苏省南京市秦淮区大明路 157 号, 210022; 2. 南京中医药大学

[摘要] **目的** 观察身痛逐瘀汤加减方辅助治疗类风湿关节炎(RA)合并间质性肺病(ILD)瘀血痹阻证患者的临床疗效和安全性,并探讨其可能作用机制。**方法** 纳入RA合并ILD瘀血痹阻证患者65例,按照患者治疗意愿分为对照组34例和治疗组31例,对照组给予西医常规治疗,治疗组在对照组治疗基础上联合身痛逐瘀汤加减方口服,两组疗程均24周。比较治疗前后健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)、疾病活动度(DAS 28)评分、肺高分辨率CT(HRCT)量化评分,检测肺功能指标[用力肺活量(FVC)、一氧化碳弥散量(DLCO)分别占正常预计值的百分比]和外周静脉血红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)及血清可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE)、涎液化糖链抗原(KL-6)水平。治疗后评估临床疗效及安全性,并采用Logistic回归模型分析身痛逐瘀汤加减方对临床疗效的影响。**结果** 治疗组脱落4例,对照组脱落1例,最终两组各纳入30例。治疗组临床总有效率96.67%(29/30),优于对照组的76.67%(23/30, $P<0.05$)。与本组治疗前比较,两组治疗后HAQ-DI、DAS 28评分、CRP、ESR以及血清KL-6水平均降低, FVC%、DLCO%及血清sRAGE水平均升高($P<0.01$),且治疗组上述指标改善均优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗组治疗后肺HRCT量化评分较治疗前降低,且低于对照组治疗后($P<0.01$),而对照组治疗后肺HRCT量化评分较治疗前差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗过程中对照组不良反应发生率为6.67%(2/30)、治疗组为3.33%(1/30),两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。Logistic回归分析显示,口服身痛逐瘀汤加减方与临床疗效呈正相关[$OR=0.114$, 95% $CI(0.018, 0.722)$, $P<0.05$]。**结论** 身痛逐瘀汤加减方辅助治疗RA合并ILD瘀血痹阻证有助于改善患者临床症状和肺功能,降低疾病活动度,提高临床疗效,且具有良好安全性,其机制可能与降低炎症反应、升高血清中sRAGE水平并降低KL-6水平有关。

[关键词] 类风湿关节炎; 间质性肺病; 疾病活动度; 肺功能; 炎症因子; 可溶性晚期糖基化终末产物受体; 涎液化糖链抗原; 身痛逐瘀汤

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性、进行性自身免疫性疾病,以关节持续性滑膜炎为主要特点,可累及肺、心血管、神经等多器官及多系统。间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)是RA最常见的并发症之一,以进行性肺纤维化、肺功能下降及症状恶化为主要表现^[1]。针对RA合并ILD的肺部病情进展,临床上多采用糖皮质激素、环磷酰胺、钙调神经磷酸酶抑制剂诱导缓解,必要时也会有抗纤维化药物的介入治疗^[2],

但糖皮质激素的长期使用有升高血糖及血压、引起电解质紊乱、产生应激性溃疡、诱发骨质疏松等风险;免疫抑制剂的使用亦存在肝毒性以及增加肺部感染等风险^[3]。

近年来,中医药辅助干预RA合并ILD发挥了临床疗效显著且不良反应较少的优势^[4]。中医学认为,RA可归属于“痹证”范畴,RA发病初期主要与风、寒、湿等邪气外袭相关,随着病情进展,痰湿瘀血凝滞不通而成邪结瘀态痹阻肺络,内合“肺痹”^[5]。因此,RA合并ILD与络脉瘀阻密不可分,临床可予活血化瘀通络法治之。身痛逐瘀汤源自

基金项目:南京市中医院科研基金(YJLC202305)

✉ 通讯作者:fsyy00362@njucm.edu.cn

《医林改错》，具有活血化瘀、祛风除湿、通络宣痹之效。本课题组立足“治痹从络”理念，结合临床实践对身痛逐瘀汤进行化裁，以增强其通络活血之效。RA 合并 ILD 机制较复杂，研究表明可溶性晚期糖基化终末产物受体 (sRAGE) 循环水平的降低与肺功能下降有很强的相关性^[6]；涎液化糖链抗原 (KL-6) 水平与 RA 合并 ILD 的诊断、肺病变的范围及活动度评估密切相关^[7-8]。基于此，本研究初步观察身痛逐瘀汤加减方辅助治疗 RA 合并 ILD 瘀血痹阻证患者的疗效和安全性，并从 sRAGE、KL-6 角度探讨该方可能的作用机制，为其临床应用提供依据。本研究经南京中医药大学附属南京中医院医学伦理委员会审批 (批件号：KY2024032)。

1 资料

1.1 诊断及辨证标准

RA 诊断参照美国风湿病学会/欧洲抗风湿联盟发布的 RA 诊断标准^[9]。ILD 诊断参照由美国胸科学会、欧洲呼吸学会、日本呼吸学会及拉丁美洲胸科学会共同制定的诊断标准^[10]。

瘀血痹阻证辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[11] 拟定，主症：关节肿胀刺痛或夜间疼痛甚，关节屈伸不利，晨僵，关节畸形；次症：皮下硬结，关节局部肤色晦暗，肌肤干燥无光泽，肌肤甲错，妇女月经量少或闭经；舌紫暗、有瘀斑或瘀点，脉沉细涩。具备主症 2 项和次症 2 项，参照舌脉即可辨证。

1.2 纳入标准

- 1) 符合上述诊断及辨证标准，年龄 30~80 岁；
- 2) 血常规、肝功能、肾功能、常规心电图正常；
- 3) 同意参加本研究并签署知情同意书。

1.3 排除标准

- 1) 合并精神疾病；2) 妊娠期或哺乳期妇女；
- 3) 合并其他风湿免疫病如干燥综合征、系统性红斑狼疮等；4) 合并造血系统及心、脑、肝、肾等严重疾病；5) 合并肺部肿瘤、慢性肺源性心脏病、肺气肿及除 ILD 以外的其他严重肺部疾病；6) RA 晚期或关节功能 IV 级^[12-13]。

1.4 剔除标准

- 1) 未按要求完成规定药物治疗周期；2) 治疗过程中出现感染或疾病进行性加重；3) 未按时完成采血及肺高分辨率 CT (HRCT) 等检查，研究数据缺失；4) 研究期间服用其他类似功效的中药制剂。

1.5 脱落标准

- 1) 研究期间因任何原因中途自愿退出本研究；
- 2) 失访。

1.6 一般资料

本研究采用非随机对照方法，以肺 HRCT 量化评分为主要结局指标，参考既往研究^[14]中治疗后治疗组肺 HRCT 量化评分为 (5.67±1.64) 分、对照组为 (7.80±1.04) 分计算样本量。样本量计算采用公式^[15]： $n_1=n_2=2(U_{\alpha}+U_{\beta})^2 \times S^2/\delta^2$ 。其中 $S^2=(S_1^2+S_2^2)/2$ ， $\delta=X_1-X_2$ ， X_1 、 X_2 及 S_1 、 S_2 分别为治疗组和对照组治疗后主要结局指标的均值及标准差。取 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.10$ 进行双侧检验， $U_{\alpha}=1.96$ ， $U_{\beta}=1.28$ ，代入公式得到 $n_1=n_2 \approx 9$ ，预估脱落率为 20%，结合实际情况最终每组至少需纳入 30 例患。

纳入 2024 年 4 月 1 日至 2025 年 4 月 30 日于南京中医药大学附属南京中医院风湿病科住院的 RA 合并 ILD 瘀血痹阻证患者 65 例，根据患者治疗意愿分为对照组 34 例、治疗组 31 例。本研究对统计数据者和指标评估者设置盲法。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组给予环磷酰胺 (Baxter Oncology GmbH 公司，进口药品注册证号：H20160467，200 mg/瓶) 静脉滴注，每次 0.4 g，每 4 周 1 次；美洛昔康 (扬子江药业集团有限公司，国药准字：H20010207，7.5 mg/片) 口服，每次 7.5 mg，每日 1 次。

治疗组在对照组治疗基础上给予身痛逐瘀汤加减方口服，药物组成：秦艽 10 g，川芎 6 g，川牛膝 10 g，地龙 6 g，丹参 15 g，鸡血藤 10 g，姜黄 9 g，桑枝 10 g，虎杖 10 g，炒白芍 10 g。中药饮片均由南京中医药大学附属南京中医院中药房提供并煎煮，每剂煎液 500 ml，每剂 2 袋各 250 ml，每日早晚饭后各温服 1 袋。

两组疗程均为 24 周，研究过程中电话提醒及通知复诊时间，保持每月 1 次随访，期间不调整中药处方药物组成。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 临床表现评价 记录患者治疗前后关节晨僵时间、关节压痛个数、关节肿胀个数各 1 次。同时，治疗前后采用健康评估问卷残疾指数 (HAQ-DI)^[16] 及疾病活动度 (DAS 28) 评分^[17] 对患者疾病活动度进行评估。HAQ-DI 越高表明患者生活功能越差，DAS 28 评分越高则表明关节炎症活动越剧烈。

2.2.2 肺功能检测 治疗前后评估肺功能,采用肺功能仪(美国 MedGraph 公司,型号:Ultima PFX)检测用力肺活量(FVC)和一氧化碳弥散量(DLCO),记录二者分别占正常预计值的百分比。

2.2.3 肺 HRCT 检查 治疗前后采用飞利浦 128 排 CT 检查肺部,采用 Warrick 评分方法^[18]根据病变类型和累积范围对肺 HRCT 征象进行量化评分。病变类型:轻度病变,包括磨玻璃影、小叶间隔增厚、胸膜下线状影,每发现 1 种加 1 分;中度病变,包括不规则胸膜界面、肺结构扭曲,每发现 1 种加 2 分;重度病变(纤维化),包括蜂窝肺、牵引性支气管扩张,每发现 1 种加 3 分。累积范围为评估每个肺叶受累面积比例,其中无受累为 0 分,受累面积<25%为 1 分,受累面积 25%~50%为 2 分,受累面积>50%为 3 分。肺 HRCT 量化评分即病变类型与累积范围分值总和,总分 0~30 分。

2.2.4 实验室指标检测 治疗前后采集患者清晨空腹静脉血,于南京中医药大学附属南京中医院检验科检测外周静脉血红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)水平。采用 ELISA 法检测血清 sRAGE、KL-6 水平,ELISA 试剂盒购自睿信生物科技有限公司,批号分别为 E20241223-RX105571H、E20241223-RX106444H,严格按照试剂盒说明书操作。

2.3 临床疗效评定

临床疗效评定参照美国风湿病学会(ACR)推荐的标准^[19],ACR20、ACR50、ACR70 分别代表患者需要至少 20%、50%、70% 的临床改善率,达到 ACR70 定义为显效,在 ACR20 与 ACR50 之间为有效,未达到 ACR20 为无效。总有效率=(显效例

数+有效例数)/总例数×100%。

2.4 临床疗效影响因素的 Logistic 回归分析

采用 Logistic 回归分析矫正混杂因素影响,计算比值比(OR)及 95% 可信区间(CI)。将治疗后临床疗效作为因变量,以是否使用身痛逐瘀汤加减方、女性、年龄、病程、吸烟史、饮酒史及基础病史作为自变量并进行赋值,“是/否”分别赋值为 1、0。进行单因素 Logistic 回归分析,筛选 $P<0.1$ 的变量,进一步进行多因素 Logistic 回归分析,以明确身痛逐瘀汤加减方治疗 RA 合并 ILD 瘀血痹阻证对临床疗效的影响。

2.5 安全性评价

研究过程中评估患者生命体征,检查血常规、尿常规、便常规、肝功能、肾功能、常规心电图,每个月 1 次。

2.6 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料均符合正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验,方差齐采用标准 t 检验,方差不齐则采用校正 t 检验。计数资料以例数、百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者一般资料比较

研究过程中对照组脱落 4 例(自愿退出 2 例、失访 2 例),治疗组脱落 1 例(失访 1 例),最终两组各 30 例纳入分析。表 1 示,两组患者年龄、性别、病程、吸烟史、饮酒史、基础病史比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表 1 两组类风湿关节炎合并间质性肺病瘀血痹阻证患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease with blood stasis obstruction syndrome

项目	对照组 (30 例)	治疗组 (30 例)	t/χ^2 值	P 值
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	61.67±12.80	61.47±11.82	0.004	0.950
病程/年, $\bar{x}\pm s$	5.93±2.80	6.67±4.03	0.670	0.416
性别/例 (%)			<0.001	>0.999
男	5 (16.67)	5 (16.67)		
女	25 (83.33)	25 (83.33)		
吸烟史/例 (%)	1 (3.33)	3 (10.00)	1.071	0.301
饮酒史/例 (%)	2 (6.67)	3 (10.00)	0.218	0.640
基础疾病史/例 (%)				
高血压病	11 (36.67)	9 (30.00)	0.300	0.584
冠心病	6 (20.00)	5 (16.67)	0.111	0.739

3.2 两组患者治疗前后 HAQ-DI 及 DAS 28 评分比较

表 2 示, 两组治疗前 HAQ-DI、DAS 28 评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 两组治疗后 HAQ-DI、DAS 28 评分降低 ($P<0.01$)。治疗后治疗组 HAQ-DI、DAS 28 评分低于对照组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3.3 两组患者治疗前后肺功能指标及肺 HRCT 量化评分比较

表 3 示, 两组治疗前 FVC%、DLCO%、肺 HRCT 量化评分比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 两组治疗后 FVC%、DLCO%

升高, 治疗组治疗后肺 HRCT 量化评分降低 ($P<0.01$), 而对照组治疗后肺 HRCT 量化评分差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后治疗组 FVC%、DLCO% 高于对照组, 肺 HRCT 量化评分低于对照组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3.4 两组患者治疗前后 CRP、ESR 水平比较

表 4 示, 两组治疗前 CRP、ESR 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 两组治疗后 CRP、ESR 水平降低 ($P<0.01$)。治疗后治疗组 CRP、ESR 水平低于对照组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 2 两组类风湿关节炎合并间质性肺病瘀血痹阻证患者治疗前后 HAQ-DI 及 DAS 28 评分比较
Table 2 Comparison of HAQ-DI and DAS 28 scores before and after treatment in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease with blood stasis obstruction syndrome

组别	例数	HAQ-DI		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	DAS 28 评分/分		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	30	0.80±0.25	0.20±0.12	11.857	<0.001	4.50±0.64	2.49±0.49	13.626	<0.001
治疗组	30	0.68±0.30	0.14±0.10	9.491	<0.001	4.28±0.41	2.13±0.44	19.486	<0.001
<i>t</i> 值		1.689	2.226			1.639	2.945		
<i>P</i> 值		0.097	0.030			0.107	0.005		

注: HAQ-DI, 健康评估问卷残疾指数; DAS 28, 疾病活动度。

表 3 两组类风湿关节炎合并间质性肺病瘀血痹阻证患者治疗前后肺功能指标及肺 HRCT 量化评分比较
Table 3 Comparison of pulmonary function indicators and HRCT scores before and after treatment in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease with blood stasis obstruction syndrome

组别	例数	FVC%/%		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	DLCO%/%		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	30	66.43±4.61	70.70±4.40	-3.667	0.001	60.80±3.65	63.67±5.23	-3.568	0.001
治疗组	30	68.27±5.19	73.70±4.00	-4.543	<0.001	63.47±4.29	70.80±4.71	-4.045	<0.001
<i>t</i> 值		-1.447	-2.764			-1.847	-2.681		
<i>P</i> 值		0.153	0.008			0.070	0.010		

组别	例数	肺 HRCT 量化评分/分		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后		
对照组	30	10.40±1.71	9.57±1.68	1.905	0.062
治疗组	30	10.07±1.91	8.43±1.85	3.363	0.001
<i>t</i> 值		0.711	2.487		
<i>P</i> 值		0.480	0.016		

注: FVC, 用力肺活量; DLCO, 一氧化碳弥散量; HRCT, 高分辨率 CT。

表 4 两组类风湿关节炎合并间质性肺病瘀血痹阻证患者治疗前后 CRP、ESR 水平比较
Table 4 Comparison of CRP and ESR levels before and after treatment in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease with blood stasis obstruction syndrome

组别	例数	CRP/mg·L ⁻¹		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	ESR/mm·H ⁻¹		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	30	29.37±10.37	10.56±4.67	9.057	<0.001	40.83±13.07	19.90±6.01	7.972	<0.001
治疗组	30	32.45±10.72	7.84±3.67	11.893	<0.001	36.37±9.08	15.20±3.23	12.034	<0.001
<i>t</i> 值		-1.128	2.511			1.538	3.774		
<i>P</i> 值		0.264	0.015			0.130	<0.001		

注: CRP, C 反应蛋白; ESR, 红细胞沉降率。

表 5 两组类风湿关节炎合并间质性肺病瘀血痹阻证患者治疗前后血清 sRAGE、KL-6 水平比较

Table 5 Comparison of serum sRAGE and KL-6 levels before and after treatment in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease with blood stasis obstruction syndrome ($\bar{x}\pm s$)

组别	sRAGE/pg·ml ⁻¹		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	KL-6/ng·ml ⁻¹		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	311.82±64.49	379.90±92.29	-3.312	0.002	351.94±60.51	279.73±52.33	4.945	<0.001
治疗组	313.41±73.05	448.07±73.26	-7.129	<0.001	357.42±58.95	236.08±38.77	9.420	<0.001
<i>t</i> 值	-0.089	-3.168			-0.355	3.671		
<i>P</i> 值	0.929	0.002			0.724	0.001		

注：sRAGE，可溶性晚期糖基化终末产物受体；KL-6，涎液化糖链抗原。

3.5 两组患者治疗前后血清 sRAGE、KL-6 水平比较

表 5 示，两组治疗前血清 sRAGE、KL-6 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较，两组治疗后血清 sRAGE 水平升高、KL-6 水平降低 ($P<0.01$)。治疗后治疗组血清 sRAGE 水平高于对照组、KL-6 水平低于对照组 ($P<0.01$)。

3.6 两组患者临床疗效比较

对照组 30 例中显效 13 例、有效 10 例、无效 7 例，总有效率为 76.67% (23/30)；治疗组 30 例中显效 17 例、有效 12 例、无效 1 例，总有效率为 96.67% (29/30)。治疗组总有效率高于对照组，差异具有统计学意义 ($\chi^2=5.192$, $P=0.023$)。

3.7 临床疗效影响因素回归分析

表 6 示，单因素 Logistic 回归分析表明，服用身痛逐瘀汤加减方、女性、饮酒史与临床疗效具有相关性 ($P<0.1$)。调整性别和饮酒史的混杂因素后，进一步多因素 Logistic 回归分析，结果表明服用身痛逐瘀汤加减方与临床疗效呈正相关 [$OR=0.114$, 95% CI (0.018, 0.722), $P=0.021$]。

表 6 类风湿关节炎合并间质性肺病瘀血痹阻证患者临床疗效影响因素的单因素 Logistic 回归分析结果

Table 6 Univariate logistic regression of factors influencing clinical efficacy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease and blood stasis obstruction syndrome

变量	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值
服用身痛逐瘀汤加减方	0.113 (0.013, 0.988)	0.049
年龄	1.048 (0.988, 1.111)	0.119
病程	0.913 (0.755, 1.105)	0.351
女性	0.130 (0.026, 0.663)	0.014
吸烟史	1.343 (0.136, 13.250)	0.801
饮酒史	5.444 (0.752, 39.427)	0.093
高血压病	1.235 (0.264, 5.786)	0.789
冠心病	0.600 (0.066, 5.447)	0.650

3.8 两组患者安全性评价结果比较

研究过程中对照组有 2 例 (6.67%)、治疗组有 1 例 (3.33%) 曾出现胃脘部疼痛，治疗组与对照组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.351$, $P=0.554$)。上述不良反应出现后患者均未予除本研究所用药物以外其他药物处理，症状自行好转。两组患者每个月血常规、尿常规、便常规、肝功能、肾功能、常规心电图检查均无明显异常。

4 讨论

ILD 是 RA 的关节外并发症，ILD 可在 RA 任何阶段发生，甚至可在关节症状之前就存在肺部问题^[20]。RA 合并 ILD 患者不但具有关节肿痛等一般临床特点，同时也会出现如干咳、气促、劳累性呼吸困难并进行性加重等症状^[21]，严重影响患者生活质量。《素问·痹论篇》曰：“皮痹不已，复感于邪，内舍于肺。”机体因外邪侵袭或湿热内生，影响气机升降出入，阻滞水道，湿聚成痰，瘀血内生，痹阻关节与肺窍，此与 RA 合并 ILD 的发生及发展相对应。肺主气，朝百脉，若瘀血阻滞肺络，气机运行不畅，形成痰瘀互结状态，则加重疾病进展。RA 合并 ILD 治疗应重视活血化瘀通络，既往临床研究表明，身痛逐瘀汤联合西药治疗类风湿关节炎瘀血痹阻证的临床疗效显著，且安全性高^[22-23]。本课题组立足 RA 合并 ILD 肺络瘀痹病机，对身痛逐瘀汤进行加减化裁，方中丹参、鸡血藤活血通络，秦艽、桑枝祛风除湿，姜黄、虎杖、川芎化瘀止痛，炒白芍养血和中，川牛膝、地龙通经络、利关节。全方共奏活血化瘀、祛风除湿、通络宣痹之效。

本研究采用 HAQ-DI 及 DAS 28 评分评价 RA 疾病活动度，采用肺功能检查和肺 HRCT 量化评分评估 ILD 严重程度。结果显示，与本组治疗前比较，治疗组患者 HAQ-DI、DAS 28 评分降低，炎症指标 CRP、ESR 水平降低，肺功能指标 FVC%、DLCO%

升高,肺 HRCT 量化评分降低,且上述各指标改善情况均优于对照组,说明在西药治疗基础上口服身痛逐瘀汤加减方可改善患者关节活动情况及肺功能,降低肺部损伤严重程度,效果优于单纯西药治疗。同时治疗组临床总有效率高于对照组,Logistic 回归分析亦显示口服身痛逐瘀汤加减方与临床疗效呈正相关,且治疗组与对照组不良反应发生率未见明显差异,进一步证实了身痛逐瘀汤加减方辅助治疗 RA 合并 ILD 瘀血痹阻证临床疗效良好且安全性较好。

ESR 和 CRP 是临床上 RA 最常用的炎症观测指标,持续高水平的 ESR、CRP 提示 RA 关节损伤进展更快,预后可能较差^[24]。晚期糖基化终末产物受体(RAGE)是免疫球蛋白受体超家族的一员,在肺部高度表达,尤其在肺泡上皮 I 型细胞中存在,并在许多慢性肺部疾病中发挥重要作用^[25]。sRAGE 是 RAGE 一种主要存在形式,sRAGE 循环水平的降低与肺功能的下降有很强的相关性,并且可能作为疾病进展的关键生物标志物^[6]。sRAGE 的循环水平在特发性肺纤维化患者中降低,同时低水平 sRAGE 与急性加重的特发性肺纤维化发生且预后不良有关^[26]。KL-6 可由受损或再生的 II 型肺泡上皮细胞分泌,对肺成纤维细胞具有促纤维化和抗凋亡作用^[7-8]。有研究^[27-28]认为,KL-6 在 RA 合并 ILD 疾病活动及预后评估方面同样具有重要临床意义。本研究结果显示,治疗组患者治疗后血清 sRAGE 水平升高、KL-6 水平降低,炎症指标 ESR、CRP 亦降低,且均较对照组改善显著,提示身痛逐瘀汤加减方辅助西药治疗可降低 RA 合并 ILD 瘀血痹阻证患者炎症反应,其机制可能是升高血清中 sRAGE 水平以改善免疫反应,降低血清中 KL-6 水平以抑制肺纤维化作用,但未来需要进一步研究证实。

综上,身痛逐瘀汤加减方辅助西药治疗有助于 RA 合并 ILD 瘀血痹阻证患者改善临床症状和肺功能,降低疾病活动度及肺部损伤,从而提高临床疗效,且有良好的安全性,效果优于单纯西药治疗。本研究也存在一定不足:1) 研究为非随机对照试验,可能会对结果造成选择性偏倚;2) 研究样本量小、观察时间相对较短,肺 HRCT 诊断中存在普通型间质性肺炎和非特异性间质性肺炎两种模式,在今后的研究中可进一步扩大样本量及研究范围以剖析不同模式中的区别,并对时效关系及相关药物不良反应进一步观察。未来拟进一步完善临床试验

设计方案,同时可结合基础实验研究探索身痛逐瘀汤加减方的疗效机制,以期提供更可靠的临床用药依据。

参考文献

- [1] BENDSTRUP E, MOLLER J, KRONBORG-WHITE S, et al. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis remains a challenge for clinicians[J]. J Clin Med, 2019, 8(12): 2038.
- [2] AKIYAMA M, KANEKO Y. Pathogenesis, clinical features, and treatment strategy for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. Autoimmun Rev, 2022, 21(5): 103056.
- [3] JASVINDER AS, CHRIS C, SHAHRZAD N, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet, 2015, 386(9990): 258-265.
- [4] 马唤云, 马龙, 赵佳璐, 等. 类风湿关节炎相关间质性肺病的中医辨治临床研究进展[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(3): 705-708.
- [5] 康天伦, 席雅婧, 朱跃兰, 等. 从“痹痿统一”探讨类风湿关节炎相关间质性肺病的病机与治疗[J]. 环球中医药, 2023, 16(3): 512-514.
- [6] YAMAGUCHI K, IWAMOTO H, MAZUR W, et al. Reduced endogenous secretory RAGE in blood and bronchoalveolar lavage fluid is associated with poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respir Res, 2020, 21(1): 145.
- [7] GUO L, WANG J, LI J, et al. Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1455346. doi: 10.3389/fimmu.2024.1455346.
- [8] KIM HC, CHOI KH, JACOB J, et al. Prognostic role of blood KL-6 in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. PLoS One, 2020, 15(3): e229997.
- [9] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN AJ, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(9): 1580-1588.
- [10] RAGHU G, ROCHWERG B, ZHANG Y, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192(2): e3-e19.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 116-117.

- [12] HOCHBERG MC, CHANG RW, DWOSH I, et al. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1992, 35 (5): 498-502.
- [13] VAN DER HEIJDE D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method [J]. *J Rheumatol*, 2000, 27(1):261-263.
- [14] 李舒, 万磊, 刘健, 等. 雷公藤对类风湿关节炎合并间质性肺病患者的临床疗效 [J]. *中成药*, 2023, 45(9): 2896-2901.
- [15] 余松林. 医学统计学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 377-378.
- [16] 中华医学会风湿病分会. 2024 中国类风湿关节炎诊疗指南 [J]. *中华内科杂志*, 2024, 63(11): 1059-1077.
- [17] SMOLEN JS, LANDEWÉ R, BIJLSMA J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6):960-977.
- [18] SARAC S, KAVAS M, SAHIN M, et al. Relation of war-rick score and polysomnographic parameters in patients with interstitial lung disease [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:2087-2095. doi: 10.12659/MSM.914905.
- [19] FRAENKEL L, BATHON MJ, ENGLAND BR, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2021, 73(7):924-939.
- [20] ROBLES-PEREZ A, LUBURICH P, BOLIVAR S, et al. A prospective study of lung disease in a cohort of early rheumatoid arthritis patients [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 15640.
- [21] AL-BALDAWI S, ZUNIGA SG, ZUNIGA D, et al. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a review [J]. *Cureus*, 2024, 16(2): e53632.
- [22] 周金彬, 谢美芳, 单华. 身痛逐瘀汤联合西药治疗类风湿关节炎瘀血痹阻证的临床疗效观察 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2020, 8(5):164.
- [23] 罗兴昌, 苏双桂. 身痛逐瘀汤联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎患者的效果 [J]. *中外医学研究*, 2023, 21(33):45-49.
- [24] SMOLEN JS, LANDEWÉ RBM, BERGSTRÄ SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and conventional disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update [J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(3): 339-352.
- [25] PERKINS TN, OURY TD. The perplexing role of RAGE in pulmonary fibrosis: causality or casualty? [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2021, 15: 1631371897. doi: 10.1177/17534666211016071.
- [26] YAMAGUCHI K, IWAMOTO H, SAKAMOTO S, et al. Association of the RAGE/RAGE-ligand axis with interstitial lung disease and its acute exacerbation [J]. *Respir Investig*, 2022, 60(4):531-542.
- [27] FOTOH DS, HELAL A, RIZK MS, ET AL. Serum krebs von den lungen-6 and lung ultrasound B lines as potential diagnostic and prognostic factors for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(7):2689-2697.
- [28] 宿利清, 王立红, 高俊珍, 等. 血清 KL-6 水平对类风湿关节炎合并间质性肺病的预测及其与预后的关系 [J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(5):1108-1113.

Modified *Shentong Zhuyu Decoction* (身痛逐瘀汤) as an Adjuvant Therapy for Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease and Blood Stasis Obstruction Syndrome: A Prospective Cohort Study

JING Rongyue¹, ZHU Weina¹, ZOU Xudan², XU Meimei¹, CHEN Yueyue¹, WU Suling¹

1. Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210022; 2. Nanjing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To investigate the clinical efficacy and safety of modified *Shentong Zhuyu Decoction* (身痛逐瘀汤, STZYD) as adjuvant therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease (RA-ILD) patients and blood stasis obstruction syndrome, and to explore the possible mechanism. **Methods** Sixty-five RA-ILD patients with blood stasis obstruction syndrome were enrolled and divided into control group (34 cases) and treatment group (31 cases) based on patients preference. The control group received standard western medicine, while the treatment group received oral STZYD additionally, both for 24 weeks. Before and after treatment, Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), Disease Activity Score-28 (DAS 28), and high-resolution computed tomography (HRCT) quantitative score were assessed, as well as the pulmonary function indicators including forced vital capacity (FVC) and diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) as a percentage of predicted normal values. Besides, erythrocyte

sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), serum soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and sialylated carbohydrate antigen (KL-6) levels were measured. Clinical efficacy and safety were evaluated after treatment. A logistic regression model was used to analyze the impact of oral modified STZYD on clinical efficacy.

Results Four cases in the treatment group, one case in the control group dropped out with 30 patients per group were analyzed. The total clinical effective rate in the treatment group was 96.67% (29/30), significantly higher than 76.67% (23/30) of the control group ($P < 0.05$). Both groups showed significant reductions in HAQ-DI, DAS28, CRP, ESR, KL-6 levels, and increases in FVC%, DLCO% and sRAGE after treatment ($P < 0.01$), with more improvements in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The lung HRCT score in the treatment group significantly decreased after treatment, which was also lower than the score in the control group ($P < 0.01$). In contrast, the control group showed no statistically significant difference in HRCT score after treatment ($P > 0.05$). The incidence of adverse reactions was 6.67% (2/30) in the control group and 3.33% (1/30) in the treatment group, with no significant difference between groups ($P > 0.05$). Logistic regression analysis showed a positive correlation between oral modified STZYD and clinical efficacy ($OR = 0.114, 95\%CI: 0.018 \sim 0.722, P = 0.021$).

Conclusion

The adjunctive use of modified STZYD in RA-ILD patients with blood stasis obstruction syndrome is beneficial in alleviating clinical symptoms, improving pulmonary function, and reducing disease activity. It enhances clinical efficacy with a favorable safety. The mechanism may involve reducing inflammation, increasing serum sRAGE levels, and decreasing KL-6 levels.

Keywords rheumatoid arthritis; interstitial lung disease; disease activity; pulmonary function; inflammatory factors; soluble receptor for advanced glycation end products; sialylated carbohydrate antigen; *Shentong Zhuyu Decoction* (身痛逐瘀汤)

(收稿日期: 2025-06-12; 修回日期: 2025-09-17)

[编辑: 邓媛]

读者·作者·编者

中医药学术论文中药名称及名词术语的使用

中医药学术论文中正确使用中药名称及术语对于提高论文的科学性具有重要意义。中药学名词术语应使用全国科学技术名词审定委员会公布的《中医药学名词》和相关学科的名词。中药名称应以最新版《中华人民共和国药典》为主要依据。暂未公布者及《中华人民共和国药典》未收录的品种可参考团体标准 ZGZYXH/T 1-2015《中药学基本术语》《中药大辞典》以及新版全国高等中医院校统编教材《中药学》。地方及少数民族药物可遵照地方相关标准或药物的习称。

中药名称的使用应根据其概念范畴使用相应的名称。中药材使用药材名称,必要时需注明拉丁学名;临床处方应使用饮片名称,若其无法定名称,论述时可使用药材名称。由特定种质、产区,以及特定的生产加工技术生产的道地药材加工炮制而成的饮片,可在药材名前加产地名称作为特殊的饮片名称,如“岷当归”“川厚朴”等。处方中饮片为生品者,有法定名称的遵法定名称,无法定名称且毒性较强的,用生品时,应在其药材名称前加注“生”字,以免误用,如生大黄。无法定名称的炮制品,可在其药材名称之前或之后加炮制术语炒、焦、煨、炙、盐、炭、曲等作为饮片名称,如姜炭、半夏曲等。无法定饮片名称的鲜品入药时,应在药材名前加“鲜”字,如鲜薄荷。使用特定药用部位入药的饮片,如无法定饮片名称,表述时可在其药材名称前或后加药用部位名称,如当归尾。有特殊煎煮要求的中药,应在饮片名称后加圆括号注明煎服法,如薄荷(后下)、生石膏(先煎)、三七粉(冲服)等。中成药名称以国家药典委员会《中成药通用名称》为准,暂未公布者可依次参照国家食品药品监督管理总局批准的中成药通用名、新版全国高等中医院校统编教材《方剂学》。

(本刊编辑部)