

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2014.14.006

## 思路与方法

# 湿热瘀阻与活动期类风湿关节炎骨侵蚀

巩 勋, 姜 泉\*, 曹 炜, 唐晓颇, 焦 娟

(中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁 5 号, 100053)

基金项目: “十二五” 国家科技支撑计划资助项目 (2013BAI02B00); 国家自然科学基金资助项目 (81273719, 81373595)

**摘要** 类风湿关节炎 (RA) 引发的骨侵蚀是导致患者关节畸形和功能丧失的主要因素。受《黄帝内经》“肾主骨生髓”理论的影响, 后世医家多从“肾”论治 RA 骨侵蚀。然而现代中医证候研究表明湿热瘀阻是活动期 RA 的主要病机, 磁共振成像等现代影像学检测表明骨侵蚀在疾病早期就可发生。就此提出“非见骨损而独责之于肾”, 湿热瘀阻是引发 RA 活动期骨侵蚀的核心病机。

**关键词** 类风湿关节炎; 湿热瘀阻; 骨侵蚀

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是以侵犯外周关节为主的慢性炎症性自身免疫性疾病。RA 早期以滑膜增生和炎症细胞浸润为主要病理表现, 最终可导致局灶性的骨与软骨的破坏, 甚至引发关节畸形, 导致功能丧失。抑制疾病活动期炎症反应, 进而延缓甚至阻断骨侵蚀进程, 是 RA 治疗的重要目标, 也是评价 RA 治疗策略的关键性指标。本文就 RA 骨侵蚀的病因病机进行文献梳理和探讨, 以期中医药延缓 RA 骨侵蚀的方案优化提供参考。

## 1 活动期 RA 骨侵蚀的骨免疫学机制

现代医学认为, RA 可通过破坏关节滑膜、关节软骨及软骨下骨侵蚀导致关节的破坏畸形, 其发病机制复杂, 涉及众多免疫细胞、免疫分子和信号转导通路, 其中成骨细胞和破骨细胞的免疫失衡, 特别是破骨细胞的增殖、活化被认为是导致骨损伤和骨代谢紊乱的重要因素, 也是 RA 骨侵蚀的关键<sup>[1]</sup>。骨保护素 (OPG) /细胞核因子  $\kappa$ B 受体活化因子 (RANK) 及其配体 (RANKL) /细胞核因子  $\kappa$ B 受体活化因子系统 (OPG/RANKL/RANK) 在破骨细胞成熟分化过程中, 特别是维持成骨细胞和破骨细胞平衡中发挥重要作用<sup>[2]</sup>。表达于破骨细胞前体细胞或破骨细胞表面的 RANK 和 RANKL 结合后, 能激活细胞核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 或 C-Jun

N-末端激酶 (JNK), 诱导破骨细胞成熟, 从而导致关节软骨的破坏和骨侵蚀的出现; 而 OPG 可结合或中和 RANKL, 阻断 RANKL 与 RANK 的结合, 抑制破骨细胞前体的成熟分化, 诱导破骨细胞的凋亡从而抑制骨吸收<sup>[3]</sup>。成骨细胞、单核-巨噬细胞、T 淋巴细胞等可表达多种细胞因子, 作用于破骨细胞生产、活化、凋亡的各个环节, 广泛参与了 RA 骨破坏的进程, 并发挥多重作用<sup>[4]</sup>。其中肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素 (IL) -1、3、6、7、11、17 等细胞因子可直接或间接作用于破骨细胞, 诱导破骨细胞分化而引发骨侵蚀; 而 IL-4、5、10、12、18 等可拮抗上述炎症因子, 对 RA 引发的骨侵蚀起到保护作用<sup>[5]</sup>。炎症因子的表达水平、OPG 与 RANKL 表达的比值, 与 RA 骨侵蚀密切相关, 其早期表达水平可能是 RA 关节破坏的良好预测指标<sup>[6]</sup>。此外, 其他生物学因素和信号通路也广泛参与了 RA 骨侵蚀进程, 比如基质金属蛋白酶 (MMPs) 可降解细胞外基质成分, 导致 RA 软骨基质的降解和骨侵蚀的产生<sup>[7]</sup>。

## 2 湿热瘀阻为活动期 RA 骨侵蚀核心病机

受《黄帝内经》“肾主骨”理论的影响, 后世中医学家多从“肾”论治 RA 引发的关节破坏和骨侵蚀。过去受检查技术手段的限制, 中医传统望诊手段所观察到 RA 患者关节屈曲、破坏、畸形等骨侵蚀表现往往出现在 RA 疾病后期, 此阶段患者病

\* 通讯作者: doctorjq@126.com

情已迁延日久,多有肝肾不足表现,部分患者采用补益肝肾方药治疗 RA 确有良效。随着现代影像检查技术的发展,特别是高频关节超声、磁共振成像(MRI)等技术的出现,中医望诊的外延范畴不断扩展,发现 RA 早期甚至超早期就可出现关节破坏和骨侵蚀现象,主要表现为 MRI 影像学下的滑膜炎、骨髓水肿、骨质破坏等<sup>[8]</sup>。其中 MRI 显示的滑膜增生甚至早于患者的临床表现,在病程 < 3 个月的 RA 患者中,已有一半以上患者呈现出 MRI 骨侵蚀的影像学改变,主要表现为软骨下骨质和关节皮质小的穿凿样骨质吸收<sup>[9]</sup>;高频超声同样能够敏感地发现 RA 早期小关节滑膜增生、滑膜炎、关节积液及骨破坏等,主要表现为关节内能量多普勒血流及骨皮质的中断或阶梯样缺损,充分说明 RA 引发的骨侵蚀在疾病早期就可发生<sup>[10]</sup>。尽管许多医家认为肝肾先天不足为本病发病之本,然而 RA 早期患者多无明显肾虚表现,因此早期采用温补肝肾的药物可能并不利于疾病的治疗。

《黄帝内经》中除了提出“肾主骨生髓”、“邪在肾则骨痛、阴痹”等观点外,还提出热胜蚀骨理论。《灵枢·刺节真邪》有“热胜其寒,则烂肉腐肌为脓,内伤骨为骨蚀”的论述,指出热毒内盛,则伤肌及骨,导致骨蚀即骨破坏的发生。孙思邈在《千金要方》中指出:“热毒流于四肢,历节肿痛”、“历节风着人久不治者,令人骨节蹉跌”,论述了热毒之邪,侵犯四肢关节,可导致关节肿胀疼痛,疾病晚期病邪深入骨阶,使骨损形变。温病学派进一步发展了湿热致痹论,《温病条辨》认为“湿聚热蒸,蕴于经络,寒战热炽,骨节烦疼”,提出湿热毒邪是形成骨痹的重要原因。叶天士“初病湿热在经,久则瘀热入络”,王清任“痹由瘀血致病”等观点,强调湿热、瘀血等是痹病骨损的重要病理因素。

RA 属于中医“痹证”、“痹病”范畴。证候研究表明湿热痹阻是引发活动期 RA 关节病变的主要病理因素,也是病机关键。李瑞雪<sup>[11]</sup>对 372 例类风湿关节炎观察发现,风湿热型占所观察的 RA 患者总数的 69.4%,是 RA 的主要证型。我们前期对 475 例 RA 患者的中医证候分布情况的回顾性分析研究中发现,RA 证候以湿热痹阻型最为多见,其次为湿热痹阻合并瘀血阻络型;双手 X 线的分期研究进一步证实,RA 引发的骨质破坏在早中期就可出现<sup>[12]</sup>。现代医学研究证实,RA 疾病高活动度是造成严重骨侵蚀的重要因素<sup>[13]</sup>。王志中等<sup>[14]</sup>对

322 例 RA 中医证型的客观研究中表明,湿热痹阻型与寒湿痹阻型相比,疾病活动度更高,免疫应答更为活跃,引起血清球蛋白水平增高更明显。RA 患者素体阳盛,脏腑蕴热;或感受湿热之邪,壅滞气血;或外感风寒湿邪,郁而化热;湿聚热蒸,蕴于经络,流注骨节,湿热相搏,胶着难愈,腐蚀筋骨气血,最终导致骨质破坏。因此,湿热痹阻不仅是活动期 RA 的主要病机,也是导致 RA 骨质破坏的主要病理因素,贯穿整个疾病的始终。

### 3 清热利湿活血法延缓 RA 骨破坏进程

从湿热毒蚀骨理论出发,采用清热解毒利湿活血方药治疗活动期 RA,不仅能有效减轻受累关节炎症反应,减轻关节肿胀疼痛,而且能起到抑制 RA 骨破坏和骨侵蚀进程的作用。郭明阳等<sup>[15]</sup>通过 105 例患者,研究了速效热痹饮对活动性类风湿关节炎骨代谢的影响,结果证实速效热痹饮在积极改善症状,降低炎症反应指标的同时,能起到降低骨代谢,抑制 RA 骨吸收的作用<sup>[16]</sup>。活动期 RA 往往出现强烈的系统性及关节局部炎症反应,包括血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、抗环瓜氨酸肽抗体(CCP)等指标升高,关节局部血流改变、细胞因子和炎症细胞的浸润等,也都与 RA 造成的骨侵蚀密切相关。庞学丰等<sup>[17]</sup>采用热痹康治疗湿热型类风湿关节炎 86 例的疗效观察中发现,祛风清热利湿除痹法可显著改善 RA 患者临床症状,降低 ESR、类风湿因子、CRP、免疫球蛋白等指标,起到抗炎镇痛的作用。申洪波等<sup>[17]</sup>对 64 例湿热痹阻型 RA 的治疗研究中发现,在洛索洛芬钠片、甲氨蝶呤片基础上,加用豨莶草、土茯苓、虎杖等清热利湿方药,可显著改善患者的疼痛视觉模拟量表(VAS)评分、28 个关节的平均疾病活动度(DAS28)评分、患者对身体功能的评价(HAQ 评分)等,ACR 疗效也优于对照组。我们课题组采用以土茯苓、金银花、赤芍、丹参等为主要成分的清热活血方治疗活动期 RA,发现清热活血方能较快地减轻关节疼痛、肿胀,改善躯体功能,提高生活质量,有效控制 RA 疾病活动度和改善风湿病情<sup>[18-19]</sup>;在此基础上,通过对 RA 骨破坏为期 1 年、2 年的放射学研究发现,清热活血方药能有效延缓活动期 RA 骨破坏进程,这进一步提示湿热痹阻可能是导致活动期 RA 骨破坏的病机关键<sup>[20-21]</sup>。

基础研究证实,以清热活血为主的风湿清颗粒(主要由苍术、黄柏、丹参、赤芍、土茯苓、萆薢

等组成)能上调 RA 大鼠模型血清及滑膜中 IL-4 等细胞因子的表达,下调 IFN- $\gamma$  的表达,维持 Th1/Th2 的平衡,调节全身及局部滑膜免疫反应,从而到达减轻滑膜炎的作用<sup>[2]</sup>;能通过抑制炎症因子的表达,抑制 RANKL 的表达,促进 OPG 的分泌,从而抑制破骨细胞的活化<sup>[3]</sup>;能显著降低 IL-17 等细胞因子在 RAW 264.7 细胞的高表达,调节辅助 T 细胞 17 功能,进而抑制破骨前体细胞向破骨细胞分化,达到抑制 RA 骨破坏的作用<sup>[4]</sup>。郭亚静等<sup>[5]</sup>从湿热毒瘀各方面,通过痹肿消汤拆方研究,发现其能抑制 RA 大鼠模型滑膜中 IL-1、IL-8、TNF- $\alpha$  等致炎因子的表达,对胶原诱导性关节炎大鼠的软骨破坏具有明显的对抗作用。湿热清热活血类方药能通过抑制炎症因子和 RANKL 的表达,促进护骨素的分泌,调节骨免疫,起到延缓骨破坏的“护骨”作用,这也说明湿热瘀阻是导致 RA 骨破坏的重要病理因素。

#### 4 结语

单纯从《黄帝内经》“肾主骨”理论出发,认为 RA 之“骨损”均为“肾虚”所致,并不符合活动期 RA 骨侵蚀的病机实质。RA 活动期,特别是早、中期,即可见骨侵蚀和骨破坏,湿热瘀阻是活动期 RA 的核心病机,也是导致活动期 RA 骨破坏的病机关键。“非见骨损而独责之于肾”,将为 RA 的临床辨证论治提供更广阔的思路。

#### 参考文献

- [1] Goldring SR. Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis [J]. Curr opin rheumatol, 2002, 14(4):406-410.
- [2] Karmakar S, Kay J, Gravalles EM. Bone damage in rheumatoid arthritis: mechanistic insights and approaches to prevention [J]. Rheum dis clin of North Am, 2010, 36(2):385-404.
- [3] Anandarajah AP. Role of RANKL in bone diseases [J]. Trends Endocrinol Metab, 2009, 20(2):88-94.
- [4] Sato K, Takayanagi H. Osteoclasts, rheumatoid arthritis, and osteoimmunology [J]. Curr opin rheumatol, 2006, 18(4):419-426.
- [5] 王霖,王文杰. 破骨细胞在类风湿性关节炎骨破坏中的作用及其调控机制 [J]. 生理科学进展, 2004, 35(3):269-272.
- [6] Geusens PP, Landewé RB, Garnero P, et al. The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction [J]. Arthritis rheum, 2006, 54(6):1772-1777.
- [7] Green MJ, Gough AK, Devlin J, et al. Serum MMP-3 and

MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis [J]. Rheumatology (Oxford), 2003, 42(1):83-88.

- [8] 张卓莉,李光韬,邓雪蓉. 新型影像技术:类风湿关节炎诊治的重要辅助手段 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2012, 4(1):35-38.
- [9] 贾园,李河北,栗占国. 磁共振成像在类风湿关节炎早期诊断中的价值 [J]. 中国药物与临床, 2006, 6(6):429-432.
- [10] 路晓燕,王庆文,吕基扬,等. 高频超声在类风湿关节炎中的应用 [J]. 中国药物与临床, 2013, 13(7):890-893.
- [11] 李瑞雪. 辨证分型治疗类风湿性关节炎 372 例体会 [J]. 长春中医药大学学报, 2008, 24(6):695.
- [12] 姜泉,蒋红,曹炜,等. 475 例类风湿关节炎患者中医临床证候分析 [J]. 中医杂志, 2007, 48(3):253-255.
- [13] 邓娟,徐胜前. 类风湿关节炎骨代谢及骨侵蚀的临床研究进展 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(6):1712-1716.
- [14] 王志中,方勇飞,罗彦,等. 322 例湿热痹阻型及寒湿痹阻型类风湿关节炎中医证型的客观化研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(4):466-470.
- [15] 郭明阳,罗勇,刘德芳,等. 类风湿关节炎骨代谢变化及清热解毒方药的干预作用 [J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(12):14-16.
- [16] 庞学丰,蒙宇华. 热痹康胶囊治疗湿热型类风湿关节炎 86 例疗效观察 [J]. 广州中医药大学学报, 2003, 20(2):106-108.
- [17] 申洪波,白云静,张秀梅. 病证结合组方治疗类风湿关节炎湿热痹阻证的临床疗效评价 [J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(12):861-864.
- [18] 姜泉,冯兴华,王承德,等. 清热活血方治疗类风湿关节炎患者 71 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2012, 53(6):488-491.
- [19] 唐晓颖,姜泉,刘维,等. 清热利湿活血综合疗法治疗活动期类风湿关节炎患者 212 例疗效分析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(11):978-981.
- [20] 周新尧,王雷,余卫,等. 清热活血方药治疗类风湿关节炎 1 年后双手 X 线变化临床观察 [J]. 中国骨伤, 2011, 24(12):992-996.
- [21] 姜泉,殷海波,罗成贵,等. 清热活血方药治疗类风湿关节炎骨破坏 2 年期放射学研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(4):343-347.
- [22] 曹炜,姜泉,吴振宇,等. 风湿清对 II 型胶原诱发类风湿关节炎大鼠白细胞介素-4、 $\gamma$ -干扰素及趋化因子的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(12):1114-1116.
- [23] 孔祥英,吴文斌,苏晓慧,等. 风湿清对成纤维样滑膜

细胞 OPG, RANKL, TNF- $\alpha$  及 IL-17 表达的影响 [J].

中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22):287-290.

[4] 苏晓慧, 孔祥英, 吴文彬, 等. 风湿清对 RANKL 诱导的 RAW264.7 细胞向破骨细胞分化的影响 [J]. 中国

实验方剂学杂志, 2013, 19(4):173-176.

[5] 郭亚静, 陈疆, 熊新贵, 等. 痹肿消汤及湿热毒淤各拆方对胶原诱导型关节炎大鼠滑膜 IL-1 和 TNF 的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(3):6-10.

## Damp-Heat Stasis Obstruction and Bone Erosion in Active Rheumatoid Arthritis: A Theoretical Exploration

GONG Xun, JIANG Quan, CAO Wei, TANG Xiaopo, JIAO Juan

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053)

**ABSTRACT** Bone erosion is a major factor leading to joint deformity and loss of function in rheumatoid arthritis (RA) patients. Doctors later often treat bone erosion from the kidney as affected by the theory 'kidney governs the bones and engenders marrow' in Huangdi Neijing (Inner Canon of Huangdi). Modern TCM syndrome research shows that damp-heat stasis obstruction is the main pathogenesis of active RA. Magnetic resonance imaging (MRI) and other modern imaging examinations have showed that bone erosion occurs in the early stage of RA. The core pathogenesis of bone erosion in active RA is damp-heat stasis obstruction.

**Keywords** rheumatoid arthritis; damp-heat stasis obstruction; bone erosion

(收稿日期: 2013-12-24; 修回日期: 2014-03-28)

编辑: 焦爽

## 欢迎邮购《一选方治验实录》

在浩瀚的中医典籍中, 有方名的古方数以十万计。为了汰芜存菁, 借鉴古今医家的经验, 为现代临床服务, 作者在长期从事中医方药文献研究和临床诊疗工作的基础上, 在完成“中医古方筛选方案和利用研究”课题研究的基础上, 经过深入发掘, 编纂完成《一选方治验实录》(上下册)。本书以有验案资证作为筛选古方的重要条件, 结合古方其他价值特征, 从近 10 万首方剂中, 筛选出 583 首古方及其相关验案 5500 余则。这些优选出的古方, 既不乏传世名方, 也有相当一部分以往未被方剂学教材或方剂选本收录过的“新面孔”。从 10 万首方中最终优选出 500 余首方, 其比例约为 200 选 1; 又鉴于治验记录是本书的主要内容, 故名为《一选方治验实录》。

全书分上、下两册, 上册收录汉唐方(张仲景方、晋唐方), 下册收录宋元明清方(宋元方、明清方), 编次以方为纲, 医案为目, 每一方剂又分方源记载和治验实录(分为中医病证医案、西医病症医案)两部分。书末附有方名索引、中医病证索引、西医病症索引和引用书目, 方便读者检索。本书汇集古今文献, 资料丰富, 拥有本书, 就如同跟随古今名医侍诊, 通过品读古方所附的具体病例, 领悟出该方的适应证和用法秘诀, 可大大提高中医治疗的疗效。本书是中医各科临床医生提高临床疗效必备的案头书, 又可为各中药生产厂家研发新药提供借鉴。

《一选方治验实录》(上下册), 为 16 开精装本, 1584 页, 已由人民卫生出版社于 2011 年 1 月出版。上册定价 99 元, 下册定价 108 元, 全套 207 元。邮购汇款地址: 北京市东直门南小街 16 号中医杂志社北京医海林音像书店; 邮政编码: 100700; 联系电话: (010) 64013162, (010) 64014411 转 3053。请在汇款附言中注明所购书名、上下册或全套及数量, 邮购单册需加邮费 10 元, 全套及 2 册以上免邮费。欢迎邮购。

## 欢迎邮购医学光盘

四大经典 VCD 《黄帝内经》《伤寒论》《金匱要略》《温病学》全套 2500 元, 其中《金匱要略》单套 800 元, 其余每套 600 元。四大基础 VCD 《中医基础理论》、《中医诊断学》、《中药学》、《方剂学》全套 2700 元, 单套 700 元。

汇款地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社; 收款人: 北京医海林音像书店, 邮编: 100700, 联系人: 张伟平, (010) 64014411-3036; 叶晨, (010) 64013162。