

类风湿关节炎肺间质病变患者的中医证候特征

李松伟¹, 王济华^{1*}, 杨科朋², 郭洪涛¹, 李 桓³, 李增变², 李纪高¹

(1. 河南中医学院第一附属医院, 河南省郑州市人民路 19 号, 450000; 2. 郑州市中医院; 3. 河南中医学院)

摘要 目的 探讨类风湿关节炎肺间质病变 (RA-ILD) 中医证型分布及其证候特征。方法 收集 320 例 RA-ILD 患者的临床资料, 根据中医辨证分为肺肾气阴两虚证、肺肾气虚证、肺脾气虚证和肾阳虚证 4 个证型, 研究各个证型患者血常规、肝肾功能、血沉 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP)、免疫球蛋白、自身抗体等分布情况。结果 320 例患者中肺肾气阴两虚证有 156 例 (占 48.8%), 明显多于其余证型 ($P < 0.05$)。肺脾气虚证在女性患者所占比例明显高于男性, 肾阳虚证患者关节变形数明显低于其余证型 ($P < 0.05$)。肺脾气虚证的血小板 (PLT)、ESR、CRP、免疫球蛋白 M (IgM) 检测结果均明显高于其余证型 ($P < 0.05$)。肾阳虚证在类风湿因子 IgM (RF-IgM)、类风湿因子 IgA (RF-IgA) 及类风湿因子 IgG (RF-IgG) 的滴度方面明显低于其余证型 ($P < 0.05$)。结论 肺肾气阴两虚证是 RA-ILD 的主要证候类型, 肺脾气虚证的炎症活动程度最高, 肾阳虚证预后最好。

关键词 类风湿关节炎; 肺间质病变; 中医证型; 类风湿因子

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种累及周围关节为主的系统性炎症性的自身免疫性疾病, 除了关节病变外, 还容易引起内脏的损伤, 肺间质病变 (interstitial lung disease, ILD) 是 RA 肺部损伤最常见的表现形式^[1]。文献报道 11% ~ 20.6% 的 RA 患者可伴有 ILD^[2-3]。类风湿关节炎肺间质病变 (RA-ILD) 起病隐匿, 早期症状不明显常常被忽视, 晚期容易发展肺纤维化, 预后极差, 是导致 RA 患者死亡的主要原因之一。本研究通过对 320 例 RA-ILD 患者的临床资料进行回顾性分析, 探讨 RA-ILD 中医证型分布规律及其与实验室指标的关系, 从而为指导中医药防治 RA-ILD 提供依据。

1 临床资料

1.1 研究对象

所选病例来自 2007 年 1 月至 2013 年 4 月在河南中医学院第一附属医院、河南省中医院、郑州市中医院就诊的住院和门诊 RA-ILD 患者 320 例。其中男性 168 例 (52.5%), 女性 152 例 (47.5%), 平均年龄为 (61.85 ± 8.54) 岁, 平均发病年龄为

(53.02 ± 12.56) 岁, 平均病程为 (11.32 ± 10.78) 年, 有吸烟史者 40 例 (33.3%), 有过敏史者 21 例 (17.5%)。

1.2 诊断标准

RA-ILD 诊断标准: 1) 符合 1987 年美国风湿病学会的 RA 分类标准^[4]; 2) 符合 2000 年美国胸科协会/欧洲呼吸协会提出的特发性肺间质纤维化的临床诊断标准^[5]。两条须同时具备。

1.3 中医辨证标准

参照《中医证候鉴别诊断学》^[6]和《弥漫性间质性肺疾病的中医证候诊断标准 (2012 版)》^[7], 将 RA-ILD 主要分为 4 个证型: 1) 肺肾气阴两虚证: 干咳, 或痰黏稠不易咯, 腰膝酸软, 形体消瘦, 咽干口渴, 皮肤干燥, 五心烦热, 盗汗, 大便干结, 舌质红, 少苔或无苔, 脉沉细。2) 肺肾气虚证: 咯白痰, 神疲乏力, 畏寒, 头晕耳鸣, 自汗, 面色苍白, 舌质淡红, 苔薄白, 脉沉弱。3) 肺脾气虚证: 胸闷气短, 胸痛, 咳嗽, 咯血, 喉间痰鸣, 面色萎黄, 失眠, 纳差, 恶心呕吐, 大便稀溏, 舌质淡白, 白腻苔, 脉沉细。4) 肾阳虚证: 喘促, 肤色黯褐, 指端青紫, 口唇青紫, 肢体浮肿, 畏寒怕冷, 小便失禁或夜尿多, 舌质淡红, 苔薄白, 脉沉弱。

基金项目: 国家自然科学基金 (U1204828); 河南省科技厅科技攻关项目 (112102310277)

* 通讯作者: ryanzzdx@yeah.net, (0371) 66244777

1.4 纳入及排除标准

纳入符合 RA-ILD 诊断标准、签署知情同意书者。排除曾患肺结核或结核感染者；慢性支气管炎、肺气肿、肺源性心脏病、支气管哮喘、支气管扩张等呼吸系统疾病者；合并结节病、肺部肿瘤者；合并慢性心、肝、肾功能不全者；长期吸烟者。

2 方法

2.1 研究方法

制定统一的临床病例调查表，包括患者一般资料，如年龄、性别、病程、关节变形数、过敏史、用药史、吸烟史等；血常规：白细胞（WBC）、红细胞（RBC）、血红蛋白（Hb）及血小板（PLT）；肝肾功能：丙氨酸氨基转移酶（ALT）、门冬氨酸氨基转移酶（AST）、血肌酐（SCr）；炎症相关指标：血沉（ESR）、C 反应蛋白（CRP）、免疫球蛋白（Ig）、类风湿因子 IgM（RF-IgM）、抗环瓜氨酸肽（CCP）抗体。由主治医师以上人员对纳入患者的四诊资料进行收集判定证候类型。填写病例调查表，建立 Access 数据库，进行双人录入，核查无误后锁定数据库。

2.2 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理。计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，采用 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 320 例 RA-ILD 患者中医证型分布及一般资料情况

320 例 RA-ILD 患者中肺肾气阴两虚证 156 例（48.8%），其次是肺肾气虚证 84 例（26.2%）、肺脾气虚证 60 例（18.8%）、肾阳虚证 20 例（6.2%）。肺肾气阴两虚证占有比例明显高于其余证型（ $P < 0.05$ ）。

表 1 示，在 168 例男性患者中肺肾气阴两虚证 97 例（占 57.7%），而在 152 例女性患者中肺肾气阴两虚证 59 例（占 38.6%），男性所占比例明显高于女性（ $P < 0.05$ ）；在男性患者中肺脾气虚证

10 例（占 6.3%），而在女性患者中肺脾气虚证 50 例（占 33.3%），男性所占比例明显低于女性（ $P < 0.05$ ）。在平均年龄方面，肾阳虚证 < 肺肾气虚证 < 肺肾气阴两虚证 < 肺脾气虚证，但各证型比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。在关节变形数方面，肾阳虚证明显低于其余 3 个证型，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

3.2 不同证型 RA-ILD 患者血常规及肝肾功能指标结果比较

表 2、表 3 示，各证型的 WBC、Hb 和 RBC 水平比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；PLT 水平，肺脾气虚证 > 肺肾气虚证 > 肺肾气阴两虚证 > 肾阳虚证，肺脾气虚证的 PLT 水平均明显高于其余证型（ $P < 0.05$ ）；各证型的 ALT、AST 及 SCr 水平比较差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

表 1 不同证型类风湿关节炎肺间质病变患者一般资料比较

证型	例数	男性 (168 例)	女性 (152 例)	平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	关节变形数 [个 (%)]
肺肾气阴两虚证	156	97(57.7)	59(38.6)	63.55 ± 12.63	84(53.8)
肺肾气虚证	84	49(29.2)	35(22.8)	61.20 ± 13.34	36(42.9)
肺脾气虚证	60	10(6.0)	50(33.3)	64.00 ± 10.36	31(53.3)
肾阳虚证	20	12(7.1)	8(5.3)	59.80 ± 10.13	4(20.0)

表 2 不同证型类风湿关节炎肺间质病变患者
肝肾功能指标结果比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

证型	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)
肺肾气阴两虚证	156	24.82 ± 15.57	22.53 ± 11.71	59.25 ± 19.56
肺肾气虚证	84	25.61 ± 15.59	22.05 ± 10.67	60.79 ± 22.58
肺脾气虚证	60	24.00 ± 15.49	21.45 ± 12.73	60.23 ± 21.25
肾阳虚证	20	25.4 ± 15.95	22.00 ± 10.63	77.64 ± 23.40

注：ALT，丙氨酸氨基转移酶；AST，门冬氨酸氨基转移酶；SCr，血肌酐

3.3 不同证型患者主要炎症指标结果比较

表 4 示，肺脾气虚证 ESR、CRP 水平明显高于其余证型（ $P < 0.05$ ）；在 IgM 水平方面，肺脾气虚证 > 肺肾气阴两虚证 > 肺肾气虚证 > 肾阳虚证，肺脾气虚证明显高于其余证型（ $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ）；而在 IgA 和 IgG 方面，各证型之间比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

表 3 不同证型类风湿关节炎肺间质病变患者血常规结果比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

证型	例数	WBC ($\times 10^9$)	Hb (g/L)	RBC ($\times 10^{12}$)	PLT ($\times 10^9$)
肺肾气阴两虚证	156	7.33 ± 2.85	121.38 ± 13.16	4.05 ± 0.37	262.24 ± 69.69*
肺肾气虚证	84	7.12 ± 2.61	115.78 ± 14.17	4.03 ± 0.43	263.53 ± 97.07*
肺脾气虚证	60	8.16 ± 3.21	110.64 ± 11.78	3.85 ± 0.65	293.50 ± 98.37
肾阳虚证	20	7.93 ± 1.95	123.00 ± 17.61	4.02 ± 0.67	230.20 ± 42.75*

注：WBC，白细胞；Hb，血红蛋白；RBC，红细胞；PLT，血小板；与肺脾气虚证比较，* $P < 0.05$

表 4 不同证型类风湿关节炎肺间质病变患者主要炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

证型	例数	IgM (g/L)	IgA (g/L)	IgG (g/L)	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)
肺肾气阴两虚证	156	2.03 ± 1.82*	3.44 ± 2.11	20.79 ± 18.69	49.15 ± 28.85*	21.07 ± 11.58*
肺肾气虚证	84	1.83 ± 1.20**	3.70 ± 1.56	17.86 ± 7.54	50.05 ± 27.59*	22.85 ± 11.11*
肺脾气虚证	60	3.75 ± 2.39	3.43 ± 0.96	18.35 ± 2.20	68.36 ± 28.97	39.46 ± 15.19
肾阳虚证	20	1.36 ± 0.65**	3.53 ± 0.69	18.63 ± 7.97	50.40 ± 20.98*	20.56 ± 10.39*

注: IgM, 免疫球蛋白 M; IgA, 免疫球蛋白 A; IgG, 免疫球蛋白 G; ESR, 血沉; CRP, C 反应蛋白; 与肺脾气虚证比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 5 不同证型类风湿关节炎肺间质病变患者自身抗体谱结果比较 (Ru/ml, $\bar{x} \pm s$)

证型	例数	RF-IgM	RF-IgA	RF-IgG	抗 CCP 抗体
肺肾气阴两虚证	156	330.04 ± 163.98*	247.76 ± 184.94*	74.94 ± 107.8**	78.16 ± 39.43
肺肾气虚证	84	351.39 ± 266.06*	325.04 ± 231.82*	174.92 ± 319.95**	82.30 ± 33.84
肺脾气虚证	60	360.39 ± 314.16*	218.60 ± 210.03*	142.73 ± 302.52**	82.71 ± 47.07
肾阳虚证	20	283.28 ± 122.71	176.97 ± 103.17	30.12 ± 2.61	92.13 ± 18.06

注: RF-IgM, 类风湿因子 IgM; RF-IgA, 类风湿因子 IgA; RF-IgG, 类风湿因子 IgG; CCP, 环瓜氨酸肽; 与肾阳虚证比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3.4 不同证型患者自身抗体谱结果比较

表 5 示, 在 RF-IgM 滴度水平方面, 肾阳虚证 < 肺肾气阴两虚证 < 肺肾气虚证 < 肺脾气虚证, 肾阳虚证明显低于其余证型 ($P < 0.05$); 在 RF-IgA 滴度方面, 肾阳虚证 < 肺脾气虚证 < 肺肾气阴两虚证 < 肺肾气虚证, 肾阳虚证明显低于其余证型 ($P < 0.05$); 在 RF-IgG 滴度方面, 肾阳虚证 < 肺肾气阴两虚证 < 肺脾气虚证 < 肺肾气虚证, 肾阳虚证明显低于其余证型 ($P < 0.01$); 在抗 CCP 抗体方面, 肾阳虚证最高, 而肺肾气阴两虚证最低, 但各证型比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 讨论

RA-ILD 是 RA 发展到一定阶段所表现出来的并发症。根据临床表现, 本病可归属于中医学“肺痹”“肺萎”范畴。在《素问·痹论》曰:“风寒湿三气杂至, 合而为痹”, 又“五脏皆有所合, 病久而不去者, 内舍于其合也。皮痹不已, 复感于邪, 内舍于肺”。既往研究发现, RA-ILD 患者多见于未正规治疗、病程较长的难治性 RA 患者, 以中老年人为主, 用药比较杂乱^[8]。这类患者除了感受风、寒、湿、热等邪气外, 常常具有素体肾虚的特点, 病情往往反复发作, 迁延不愈, 最终导致虚实夹杂, 寒热错杂, 肾阳虚或肾阴虚进一步加重。“肺为气之主, 肾为气之根”, 肺的呼吸有赖于肾的纳气作用。肺间质病变的一些临床表现, 如呼吸困难呈进行性加重, 初起动则气短, 久则静息时亦感气短, 呼吸浅促, 与肾不纳气的临床表现相同。肾气虚衰日久必累及肺, 逐渐影响到脾。

本研究通过对 320 例 RA-ILD 患者的中医证型分析发现, 肺肾气阴两虚证临床最多见 (48.8%), 提示肺肾气阴两虚证可能是 RA-ILD 的主要证候类型。另外, 男性患者多于女性, 这与既往的报道相一致^[9-10], 但是肺脾气虚证在女性患者所占比例明显高于男性患者。各证型中肾阳虚证的病例数最少, 平均年龄最轻, 关节变形数也最少。肺肾气阴两虚证作为 RA-ILD 的主要证候类型, 针对这一主要病理机制, 益气养阴补益肺肾成为治疗 RA-ILD 的基本治则, 当然在临床中还要坚持辨证论治的思维方法, 证变法宜变。

ESR、CRP 及免疫球蛋白等炎症指标是反映 A-ILD 病情活动的关键指标, 检测值越高, 提示病情活动程度越重^[11]。本研究发现, 各证型的 ESR、CRP 明显高于正常水平, 这与既往的研究结果一致^[12], 提示 RA-ILD 病情常常处于炎症活动状态, 无论各型均应积极治疗。肺脾气虚证的 PLT、ESR、CRP、IgM 检测结果均明显高于其余证型, 而且在女性患者中肺脾气虚证所占比例明显高于男性患者, 提示肺脾气虚证的炎症活动程度最高, 可能是 RA-ILD 病情发展的转折点, 尤其是在女性患者中, 临床应高度重视、积极治疗。RA 患者长期服用糖皮质激素、免疫抑制剂或中药治疗, 很容易伤及脾胃, 因此在临证中应时时顾护中焦脾胃。

各证型自身抗体谱结果的比较显示, 各个证型中类风湿因子及抗 CCP 抗体均明显高于正常水平, 进一步证实了高滴度的类风湿因子和抗 CCP 是 RA-ILD 的重要特征; 肾阳虚证在 RF-IgM、RF-IgA 及 RF-IgG 滴度方面也明显低于其余证型。我们认

为早期无肺系症状但影像学已显示有早期肺间质改变的患者往往多属于肾阳虚证的范畴。肾阳虚证病例数较少,一方面与 RA-ILD 发展较快有关,另一方面也与 RA-ILD 在早期常常未被及时发现有关。肾阳虚证炎症指标检测值最低、自身抗体滴度最低、平均年龄最小、关节变形数所占比例最少,可以推测肾阳虚证的炎症活动程度和肺损伤程度最轻,危险性也最低。因此对长期患 RA 的患者,尤其是男性患者,出现关节变形,或类风湿因子和抗 CCP 抗体滴度明显升高,或炎症指标比较高,应尽早进行肺高分辨率 CT 和肺功能检测,以便及时发现有无肺间质病变。

总之,本研究对 RA-ILD 中医证候的特征进行了初步分析,揭示了肺肾气阴两虚证是 RA-ILD 的主要证候类型,肺脾气虚证的炎症活动程度最高,肾阳虚证预后最好,为中医药更好地防治 RA-ILD 提供一定依据和科学指导。

参考文献

- [1] Horton MR. Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease [J]. Crit Rev Comput Tomogr, 2004, 45(5/6): 429-440.
- [2] 蒋明, David YU, 林孝义, 等. 中华风湿病学 [M]. 北京: 华夏出版社, 2004: 602-737.
- [3] 赵颖, 李菁, 吴庆军, 等. 类风湿关节炎相关肺间质病变的危险因素、临床和影像学特点 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2012, 6(3): 198-203.
- [4] Amett FC, Edworth SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3): 315-324.
- [5] The American Thoracic Society and the European Respiratory Society. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias [J]. Eur Respir J, 2002, 19(5): 794-796.
- [6] 中国中医研究院. 中医证候鉴别诊断学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 235-248.
- [7] 中华中医药学会肺系病专业委员会. 弥漫性间质性肺疾病的中医证候诊断标准(2012 版) [J]. 中医杂志, 2012, 53(13): 1163-1165.
- [8] 李松伟, 李素云, 郭洪涛, 等. 类风湿关节炎相关肺间质病变中医证候特征回顾性分析 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(4): 1077-1080.
- [9] Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, et al. Progressive pre-clinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis [J]. Arch Intern Med, 2008, 168(2): 159-166.
- [10] Zou YQ, Li YS, Ding XN, et al. The clinical significance of HRCT in evaluation of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a report from China [J]. Rheumatol Int, 2010, 30(2): 669-673.
- [11] 史一雯, 童奕. 类风湿关节炎合并肺间质病变的危险因素分析 [J]. 江苏医药, 2012, 34(19): 2352-2353.
- [12] 孙文文, 朱芸, 李明, 等. 类风湿关节炎合并肺间质病变的发病相关因素 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(5): 860-861.

TCM Syndrome Features in Patients with Rheumatoid Arthritis Interstitial Lung Diseases

LI Songwei¹, WANG Jihua¹, YANG Kepeng², GUO Hongtao¹, LI Huan³, LI Zengbian², LI Jigao¹

(1. The First Affiliated Hospital of Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan Province, 450000; 2. Zhengzhou Hospital of Chinese Medicine; 3. Henan College of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To explore TCM syndrome distribution and its syndrome features of rheumatoid arthritis interstitial lung diseases (RA-ILD). **Methods** Collected clinical data of 320 patients with RA-ILD. Divided them into 4 syndromes as lung-kidney Qi-yin deficiency syndrome, lung and kidney Qi deficiency syndrome, lung and spleen Qi deficiency syndrome and kidney yang deficiency syndrome, according to Chinese Medicine syndrome differentiation. Observe the condition of blood routine examination, hepatorenal function, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C reactive protein (CRP), immune globulin, autoantibody of patients of each syndrome type. **Results** There were 156 cases of lung-kidney Qi-yin deficiency syndrome in 320 patients, to account for 48.8%, remarkably superior to other syndromes ($P < 0.05$). The proportion of lung and spleen Qi deficiency syndrome in female patients was remarkably higher than that in male patients. The number of joint deformation in patients of kidney yang deficiency was remarkably less than that of other syndromes ($P < 0.05$). The level of platelet (PLT), ESR, CRP, immune globulin M (IgM) were all remarkably higher than that of other syndromes ($P < 0.05$). The titer of rheumatoid factor IgM (RF-IgM), rheumatoid factor IgA (RF-IgA), and rheumatoid factor IgG (RF-IgG) in kidney yang deficiency syndrome was remarkably lower than in other syndrome types ($P < 0.05$). **Conclusion** Lung-kidney Qi-yin deficiency syndrome is the main syndrome type of RA-ILD. Inflammation grades of lung and spleen Qi deficiency syndrome is the highest. The prognosis of kidney yang deficiency syndrome is the best.

Keywords rheumatoid arthritis; interstitial lung diseases; TCM syndrome; rheumatoid factor

(收稿日期: 2015-01-24; 修回日期: 2015-03-09)

编辑: 邓 媛