DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.11.047

青风藤汤辅助治疗类风湿关节炎对患者CXCL13、MIP-1α的变化研究

姚瑶[1],周萍[1],骆飞[2],王燕[3]
(1.诸暨市人民医院,浙江 诸暨 311800;2.诸暨市中医院,浙江 诸暨 311800;
3.宁波市医疗中心李惠利东部医院,浙江 宁波 315000)

摘要:目的 研究青风藤汤辅助治疗类风湿关节炎对患者CXC趋化因子配体13(Chemokine ligand 13,CXCL13)、巨噬细胞炎性蛋白1α(Macrophage inflammatory protein-1α,MIP-1α)的变化影响。方法 选取类风湿关节炎患者78例,采用随机数字法分为两组。甲氨蝶呤组给予甲氨蝶呤片治疗,青风藤汤组加用青风藤汤辅助治疗,分析两组的治疗效果。结果 两组治疗前晨僵时间、双手握力、关节压痛个数及20 m步行时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组晨僵时间、关节压痛个数、20 m步行时间均降低,青风藤汤组治疗后晨僵时间、关节压痛个数、20 m步行时间均低于甲氨蝶呤组($P<0.05$)。两组双手握力升高,青风藤汤组治疗后双手握力高于甲氨蝶呤组($P<0.05$)。两组治疗前CXCL13、MIP-1α、血沉(Erythrocyte sedimentation rate,ESR)、白细胞介素比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组白细胞介素-21(Interleukin-21,IL-21)、CXCL13、ESR、白细胞介素-27(Interleukin-27,IL-27)、MIP-1α、白细胞介素-32(Interleukin-32,IL-32)均降低,青风藤汤组治疗后均低于甲氨蝶呤组($P<0.05$)。两组治疗前DAS28评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后,两组DAS28评分均降低,青风藤汤组治疗后均低于甲氨蝶呤组($P<0.05$)。结论 青风藤汤辅助治疗类风湿关节炎可抑制CXCL13、MIP-1α、ESR的表达水平,减轻炎症反应,降低疾病活动度,缓解临床症状。

关键词:青风藤汤;类风湿关节炎;CXC趋化因子配体13;巨噬细胞炎性蛋白1α;炎症因子
中图分类号:R259.935.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-7717(2025)11-0230-04

Effect of Qingfengteng Decoction(青风藤汤) on Change of CXCL13 and MIP-1 α in Patients with Rheumatoid Arthritis

YAO Yao[1],ZHOU Ping[1],LUO Fei[2],WANG Yan[3]
(1. People's Hospital of Zhuji,Zhuji 311800,Zhejiang,China;
2. Zhuji Traditional Chinese Medicine Hospital,Zhuji 311800,Zhejiang,China;
3. Li Huili East Hospital,Ningbo Medical Center,Ningbo 315000,Zhejiang,China)

Abstract:*Objective* To study the effect of Qingfengteng Decoction(青风藤汤) on the changes of CXC chemokine ligand 13 (CXCL13) and macrophage inflammatory protein 1 α(MIP-1α) in patients with rheumatoid arthritis. *Methods* Seventy-eight patients with rheumatoid arthritis were selected and divided into two groups by using the random number method. The methotrexate group was given methotrexate tablets for treatment,and the Qingfengteng Decoction group added Qingfengteng Decoction for adjuvant treatment to analyse the effect of the two groups after treatment. *Results* The comparison of morning stiffness time,two-handed grip strength,number of joint pressure pain and 20 m walking time in the two groups showed no statistical difference($P>0.05$). Comparing the two groups before and after treatment,morning stiffness time,the number of joint pressure pain and 20 m walking time decreased in both groups,and the morning stiffness time,the number of joint pressure pain and 20 m walking time

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2019KY612)
作者简介:姚瑶(1988-),女,浙江诸暨人,主管技师,学士,研究方向:风湿免疫及其并发症防治。
通讯作者:周萍(1977-),女,浙江诸暨人,主任医师,学士,研究方向:肾内科风湿免疫疾病。

were lower in the Qingfengteng Decoction group than those in the methotrexate group after treatment ($P < 0.05$). Hands grip strength was elevated in both groups, and hands grip strength was higher in the Qingfengteng Decoction group than that in the methotrexate group after treatment ($P < 0.05$). The comparison of CXCL13, MIP-1α, ESR and interleukin between the two groups showed no statistical difference ($P > 0.05$). Comparing the two groups before and after treatment, the levels of interleukin-21 (IL-21), CXCL13, blood sedimentation rate (ESR), interleukin-27 (IL-27), MIP-1α and interleukin-32 (IL-32) were reduced in the two groups, and in the Qingfengteng Decoction group, they were all lower than those of the methotrexate group after treatment ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in disease activity score 28 (DAS28) between the two groups ($P > 0.05$). Comparing the two groups before and after treatment, the DAS28 scores of both groups were reduced, and the score of the Qingfengteng Decoction group was lower than that of the methotrexate group after treatment ($P < 0.05$). *Conclusion* The adjuvant treatment of rheumatoid arthritis can inhibit the expression levels of CXCL13, MIP1α and ESR, reduce the inflammatory response and disease activity and relieve the clinical symptoms.

Keywords: Qingfengteng Decoction (青风藤汤); rheumatoid arthritis; CXC chemokine ligand 13; macrophage inflammatory protein 1 α; inflammatory factor

类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis,RA)是临床常见的慢性自身免疫性疾病,以关节滑膜炎症为主要病理特征,可引起关节疼痛、僵硬、肿胀、关节及其周围组织破坏、关节功能障碍,致残率较高[1]。由于目前对RA的发病机制尚未明确,西医临床尚无特效治疗方法,仅以非甾体抗炎药、抗风湿药、糖皮质激素、生物制剂等缓解症状、控制病程进展。甲氨喋呤是常用的抗风湿药物,具有良好的治疗效果,但其不良反应在一定程度上限制其临床应用[2]。

中医学将RA归纳于"痹证"之范畴,多为本虚标实之证,先天禀赋不足、后天失养导致正气虚弱,加之感受风、寒、湿、热之邪。湿性重浊、寒性凝滞,导致瘀血、痰浊阻络,气血运行不畅而发为痹证。治则以活血化瘀、祛风通络为法[3-4]。本研究分析了青风藤汤辅助治疗RA对患者CXC趋化因子配体13(Chemokine ligand 13,CXCL13)、巨噬细胞炎性蛋白1α(Macrophage inflammatory protein-1α,MIP-1α)的变化影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院2020年7月—2023年4月收治的RA患者78例。纳入标准:(1)疾病参考《类风湿性关节炎诊疗指南》[5]的标准;(2)符合《中药新药临床研究指导原则》[6]中风湿痹阻证标准:关节肿痛、阴雨天加重,关节屈伸欠利,肢体沉重,晨僵,口淡不渴,面白或萎黄,舌质淡,苔白,脉弦紧;(3)28个关节活动度评分(Disease activity score 28,DAS28)2.6~5.1分;(4)入组前未接受系统治疗或自行服用药物治疗;(5)签署同意书。排除标准:(1)合并肺间质病变、恶性肿瘤及出血性疾病;(2)合并脏器功能不全者;(3)关节严重畸形,关节功能Ⅳ级或合并其他风湿病者;(4)处于妊娠期、哺乳期女性;(5)精神病;(6)过敏体质。采用随机数字法分为两组,甲氨蝶呤组39例,其中男21例,女18例;年龄24~69岁,平均(47.44±12.56)岁;病程3~24个月,平均(12.94±3.05)个月。青风藤汤组39例,其中男22例,女17例;年龄24~69岁,平均(46.74±13.12)岁;病程3~24个月,平均(13.02±2.87)个月。两组一般资料,差异无统计学意义(均$P > 0.05$)。本研究经过本院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法 甲氨蝶呤组给予口服甲氨蝶呤片(生产厂家:上海信谊药厂有限公司)10 mg/次,1次/周。

青风藤汤组加用青风藤汤辅助治疗,青风藤汤方药组成包括青风藤30 g,鸡血藤30 g,白芍15 g,秦艽10 g,知母10 g,防己10 g,防风10 g,羌活10 g,独活10 g,乌梢蛇15 g,蜈蚣1条,炙甘草6 g。上药1剂/d,加水浸泡、煎煮,取药液共约300 mL,早、晚各口服150 mL。两组均于12周后评价疗效。

1.3 检测方法 于治疗前、治疗12周后两个时间点抽取患者的空腹静脉血,分为两份,一份血标本采用魏氏法检测血沉(Erythrocyte sedimentation rate,ESR)。一份室温静置0.5 h后离心(转速3000 r/min、半径8 cm、时间10 min)分离血清,采用ELISA法检测CXCL13、MIP-1α、白细胞介素-21(Interleukin-21,IL-21)、白细胞介素-27(Interleukin-27,IL-27)、白细胞介素-32(Interleukin-32,IL-32)水平。仪器:美国Hyperion公司MR Ⅲ型酶标仪,试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

1.4 观察指标 记录患者晨僵时间、双手握力、关节压痛个数、20 m步行时间及DAS28评分情况。采用DAS28评分标准:(1)缓解期:DAS28≤2.6分;(2)低等活动度:2.6分<DAS28≤3.2分;(3)中等活动度:3.2分<DAS28≤5.1分;(4)高等活动度:DAS28评分>5.1分。

1.5 统计学方法 应用SPSS 25.0处理数据,研究涉及双手握力、20 m步行时间等计量指标采用($\bar{x} \pm s$)描述,采用t检验,性别比较采用χ^2检验,$P < 0.05$差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状比较 治疗前两组晨僵时间、双手握力、关节压痛个数及20 m步行时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组晨僵时间、关节压痛个数、20 m步行时间均降低,青风藤汤组治疗后晨僵时间、关节压痛个数、20 m步行时间均

低于甲氨蝶呤组($P<0.05$)。两组双手握力升高,青风藤汤组治疗后双手握力高于甲氨蝶呤组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 CXCL13、MIP－1α、ESR 比较 治疗前两组 CXCL13、MIP－1α、ESR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组 CXCL13、MIP－1α、ESR 均降低,青风藤汤组治疗后均低于甲氨蝶呤组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 白细胞介素比较 治疗前两组白细胞介素比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组 IL－21、IL－27、IL－32 均降低,青风藤汤组治疗后均低于甲氨蝶呤组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 DAS28 评分比较 治疗前两组 DAS28 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组 DAS28 评分均降低,青风藤汤组治疗后均低于甲氨蝶呤组($P<0.05$)。见表 4。

3 讨论

RA 的发病机制复杂,已有的研究认为可能与遗传、感染、性激素等引起的自身免疫功能异常有关。患者的关节病变呈炎症性、进行性破坏,导致剧烈疼痛、肿胀、僵硬、关节功能障碍、畸形[7]。甲氨蝶呤对 RA 的病程进展具有一定的阻止作用,可有效缓解不适症状和体征,但其骨髓抑制、胃肠道不适、肝肾功能损伤、口腔炎等不良反应明显,给患者增加额外的痛苦,在一定程度上影响其治疗依从性[8]。

痹证多由于风、寒、湿、热邪痹阻经络、筋骨、关节失养所致,湿性重浊黏滞,寒性收引凝滞,留恋经络、筋骨,使气血不利、化生痰瘀,阻滞经络,病程日久导致肝肾亏虚,气血不足,筋骨失养而致筋挛骨松[9－10]。青风藤汤方中以青风藤、鸡血藤共为君药,青风藤功擅祛风除湿、通利关节;鸡血藤功擅活血祛瘀、通络止痛。白芍缓急止痛、养血柔肝为臣药。佐以秦艽祛风除湿、清退虚热;知母清热泻火、滋阴润燥;防己、防风祛风止痛、利水消肿;羌活、独活祛风胜湿、散寒止痛;乌梢蛇祛风除湿、通经活络;蜈蚣祛风镇惊、通络止痛。炙甘草兼为使药,缓急止痛、调和药性。诸药合用,共奏活血化瘀、祛风通络之效[11－14]。

与单用甲氨蝶呤治疗者相比,本研究中的采用青风藤汤辅助治疗者治疗后晨僵时间、20 m 步行时间更短,关节压痛个数更少,双手握力更高。这一结果提示,青风藤汤辅助治疗 RA 可更好地改善关节压痛、晨僵症状,提高双手握力和步行能力。这是由于青风藤中的青藤碱具有抗炎、镇痛、免疫抑制等药理作用[15];白芍中的白芍总苷可调节细胞免疫、体液免疫,减轻炎症反应,通过多途径抑制异常的自身免疫反应,进而发挥抗炎、止痛作用[16];防风中的挥发油、色原酮、香豆素类成分具有镇痛、消肿、抗炎作用[17];知母中的总多糖物质可抑制毛细血管通透性增高、炎性渗出增加、组织水肿;知母皂苷还具有抗炎作用[18]。

炎症反应是 RA 的主要病理改变,CXCL13 又称 B 细胞趋化因子,参与多种自身免疫性疾病的发生过程[19]。MIP－1α 是一种促关节软骨破坏因子,可促进骨破坏,诱导 RANKL 表达而刺激破骨细胞分化[20]。ESR 是临床常用的炎症指标,反映红细胞沉降速度[21]。IL－21 是 Tfh 发挥效应的细胞因子,可加速 B 细胞增殖[22]。IL－27 具有免疫促进和免疫抑制双重效应,在类风湿活动期水平升高,与疾病的活动度密切相关[23]。IL－32 是一种促炎症细胞,能诱导其他促炎因子的产生,促进关节破坏[24]。本研究中采用青风藤汤辅助治疗者治疗后 CXCL13、MIP－1α、ESR、IL－21、IL－27、IL－32 水平更低。这一结果提示,青风藤汤辅助治疗 RA 可减轻炎症反应。

DAS28 评分是临床用于评价关节活动度的常用工具[25],本研究中采用青风藤汤辅助治疗者治疗后 DAS28 评分低于单用甲氨蝶呤治疗者。这一结果提示,青风藤汤辅助治疗 RA 可降低疾病活动度,缓解关节功能障碍。

综上所述,青风藤汤辅助治疗 RA 可抑制 CXCL13、MIP－1α、ESR 的表达水平,减轻炎症反应,降低疾病活动度,缓解临

表 1 两组类风湿关节炎患者临床症状比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	晨僵时间/(min)		双手握力/(mmHg)		关节压痛个数/(个)		20 m 步行时间/(s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
甲氨蝶呤组	39	115.85±35.26	34.88±12.02*	45.89±12.02	66.85±13.57*	12.58±3.02	8.56±1.79*	25.22±4.54	14.85±3.98*
青风藤汤组	39	112.85±36.03	19.89±5.23*	45.91±11.58	89.78±15.98*	12.64±2.94	5.23±1.62*	25.05±4.55	10.55±2.15*
t 值		0.372	7.141	0.007	6.831	0.089	8.614	0.165	5.936
P 值		0.356	0.000	0.497	0.000	0.465	0.000	0.435	0.000

注:* 与治疗前比较,$P<0.05$。

表 2 两组类风湿关节炎患者 CXCL13、MIP－1α、ESR 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CXCL13/(pg/mL)		MIP－1α/(pmol/L)		ESR/(mm/h)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
甲氨蝶呤组	39	147.22±51.22	105.78±28.98*	470.58±37.45	301.25±32.03*	85.98±19.87	31.22±17.42*
青风藤汤组	39	150.33±56.33	85.22±23.62*	465.23±42.88	271.44±26.79*	86.03±20.41	23.56±12.47*
t 值		0.255	3.434	0.587	4.458	0.011	2.233
P 值		0.400	0.000	0.280	0.000	0.496	0.014

注:* 与治疗前比较,$P<0.05$。

表 3 两组类风湿关节炎患者白细胞介素比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-21/(ng/L)		IL-27/(ng/L)		IL-32/(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
甲氨蝶呤组	39	274.12±36.21	254.23±32.88*	125.23±35.85	74.85±28.11*	140.85±42.86	85.23±34.74*
青风藤汤组	39	270.14±41.84	228.56±28.42*	124.02±38.22	55.86±24.28*	138.91±44.94	58.75±30.55*
t 值		0.449	3.689	0.144	3.193	0.195	3.575
P 值		0.327	0.000	0.443	0.001	0.423	0.000

注：* 与治疗前比较，$P<0.05$。

表 4 两组类风湿关节炎患者 DAS28 评分比较($\bar{x} \pm s$)单位：分

组别	例数	治疗前	治疗后
甲氨蝶呤组	39	4.71±0.30	2.94±0.31*
青风藤汤组	39	4.68±0.37	2.38±0.28*
t 值		0.393	8.372
P 值		0.348	0.000

注：* 与治疗前比较，$P<0.05$。

床症状。

参考文献

[1] 邓颖,金璨,段志豪,等. 类风湿关节炎骨破坏的细胞网络调控及治疗研究进展[J]. 中国现代医学杂志,2023,33(15):62-68.

[2] 陈文,刘燕. 甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎所致不良反应研究进展[J]. 实用药物与临床,2023,26(1):88-92.

[3] 张杨,刘妍彤,张杰. 论类风湿性关节炎痹痿同存同治[J]. 中国中医基础医学杂志,2023,29(5):731-733.

[4] 曹知勇,张青槐,庞宇舟. 壮药青风藤总生物碱对类风湿性关节炎模型大鼠血清 P-选择素、PECAM-1 表达的影响[J]. 西部中医药,2022,35(8):23-25.

[5] 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):265-271.

[6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:115-117.

[7] ROUDSARI P P, ALAVI-MOGHADAM S, REZAEI-TAVIRANI M, et al. The outcome of stem cell-based therapies on the immune responses in rheumatoid arthritis[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1326:159-186.

[8] 黄红,耿研,樊勇,等. 改善病情抗风湿药对类风湿关节炎患者血脂及心血管疾病风险的影响现状[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(17):2566-2570.

[9] 李琇莹,金晔华,姜婷,等. 基于真实世界研究类风湿关节炎患者的中医证候与临床特点[J]. 中国中医药信息杂志,2023,30(4):122-128.

[10] 陈坤钰,陈进春. 围绝经期类风湿关节炎的中医发病机制及治疗撷要[J]. 江苏中医药,2023,55(4):48-51.

[11] 王帆帆,刘健,方妍妍,等. 中医药治疗可降低类风湿关节炎合并血小板升高患者再入院的风险:一项匹配队列研究[J]. 南方医科大学学报,2023,43(9):1548-1557.

[12] 王涛,王钢,王佳,等. 302 例类风湿关节炎患者中医体质分布及 IL-17 的表达[J]. 中国中医基础医学杂志,2022,28(4):586-589.

[13] 何奕坤,沈佳莹,吴凡,等. 早期类风湿关节炎中医辨证分型与肌骨超声表现相关性研究[J]. 中国中医药信息杂志,2022,29(2):115-119.

[14] 奥·乌力吉,高飞,包书茵,等. 中医药调控 MAPK 信号通路治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 中医药信息,2022,39(1):75-79.

[15] 姜平,魏凯,金晔华,等. 基于网络药理学及分子对接技术探析青风藤干预强直性脊柱炎的分子作用机制[J]. 中国药师,2022,25(3):426-432.

[16] 邢清桦,李松伟,龚晓红,等. 基于网络药理学探讨白芍总苷治疗类风湿关节炎肺间质纤维化的机制研究[J]. 中国畜牧兽医,2024,51(2):850-863.

[17] 常潞,荆文光,程显隆,等. 防风化学成分 药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中国现代中药,2022,24(10):2026-2039.

[18] 刘音贝,张钰,李鸿,等. 基于指纹图谱-网络药理学-分子对接技术的知母质量标志物预测分析[J]. 中国药师,2022,25(12):2094-2100.

[19] 赵伟波,黄卫平,姚灿,等. CXCL13 与类风湿关节炎疾病活动度的相关性研究[J]. 浙江实用医学,2021,26(1):60-61,78.

[20] OCON A J, REED G, PAPPAS D A, et al. Short-term dose and duration-dependent glucocorticoid risk for cardiovascular events in glucocorticoid-naive patients with rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis,2021,80(12):1522-1529.

[21] 王亮亮,李娟,郭小维,等. 高频超声联合 C 反应蛋白及血沉在累及掌指关节的早期类风湿性关节炎的应用价值[J]. 中国医疗设备,2017,32(2):65-67,86.

[22] 孙建,刘风云,朱科达,等. 附子汤加味联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎寒湿痹阻证的疗效及对血清 IL-21、CXCL13 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(19):2098-2101.

[23] 程国华,郝晓娟,姜敏. 类风湿关节炎患者 PLR、NLR、IL-27 水平检测及其与疾病活动度的相关性[J]. 海南医学,2023,34(1):19-21.

[24] 王艳,尹伟洲. 类风湿性关节炎患者血清 IL-1β、IL-32 的表达及其与临床预后的关系[J]. 河南医学研究,2022,31(21):3885-3888.

[25] 罗寰,张霞,冯娅娆,等. 甲氨蝶呤联合雷公藤多苷片治疗中重度类风湿关节炎效果及对 DAS28 评分、炎症指标水平的影响[J]. 实用医院临床杂志,2022,19(4):5-8.