

类风湿关节炎中医证型与血浆 D-二聚体水平的临床观察

王林 杨惠民 李贞玉 李璐

【摘要】 目的 观察不同类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)中医证型的患者血浆 D-二聚体(D-dimer, DD)水平的差异,并探讨其与血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等传统 RA 炎症指标的相关性。方法 收集 90 例符合纳入标准的 RA 病例,采集一般资料、中医证型及 DD、ESR、CRP 等实验室指标,并对结果进行统计分析。结果 所有入选病例中,DD 水平升高者 71 例,占病例总数的 82.2%。其中湿热夹瘀、瘀血痹阻、寒湿痹阻、湿热痹阻、阴虚夹瘀各组中 DD 水平均显著高于肾气虚寒及肝肾阴虚两组($P < 0.01$),其余各组间两两比较无统计学差异($P > 0.05$)。RA 患者 DD 水平与 ESR($r = 0.573, P < 0.01$)、CRP($r = 0.577, P < 0.01$)均呈显著正相关。结论 (1) RA 患者体内 DD 高于正常水平,且湿热痹阻、瘀血痹阻、寒湿痹阻、湿热夹瘀、阴虚夹瘀型患者 DD 水平明显高于肾气虚寒、肝肾阴虚型患者,提示 RA 患者体内凝血/纤溶系统异常与中医学“湿、热、瘀”等实邪有关。(2) RA 患者 DD 水平与 ESR、CRP 均呈显著正相关性,DD 可能成为新的 RA 活动期检测指标。

【关键词】 类风湿关节炎; 中医证型; D-二聚体; 炎症指标

【中图分类号】 R593.22 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.02.002

Clinical observation of relationship between traditional Chinese medicine syndromes of rheumatoid arthritis and the level of serum D-dimer WANG Lin, YANG Hui-min, LI Zhen-yu, et al. Dongzhimen

Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Corresponding author: YANG Hui-min, E-mail: yanghuimin012005@163.com

【Abstract】 Objective The study aims to observe the levels of serum D-Dimer (DD) of patients with different traditional Chinese medicine (TCM) syndromes of rheumatoid arthritis (RA), and explore correlations among DD, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and other traditional Inflammatory Markers of RA. **Methods** 90 RA cases meeting the criteria were collected, of which the epidemiological information, TCM syndromes, level of serum DD, ESR and CRP were analyzed by statistics. **Results** The level of DD increased in 71 cases, accounted for 82.2% of the total. Among them, levels of DD in groups of damp-heat and blood stasis, static blood blocking collaterals, damp-cold stagnation, damp-heat stagnation and yin deficiency and blood stasis were significantly higher than groups of yang deficiency cold of kidney qi and liver-kidney-yin deficiency ($P < 0.01$). The serum DD level of RA patients was significantly and positively correlated with both ESR($r = 0.573, P < 0.01$) and CRP($r = 0.577, P < 0.01$). **Conclusions** (1) The level of serum DD in patients with RA were above normal level. Patients of damp-heat and blood stasis group, static blood blocking collaterals group, damp-cold stagnation group, damp-heat stagnation and yin deficiency and blood stasis group were shown a much higher level of DD than yang deficiency cold of kidney qi group and liver-kidney-yin deficiency group, which revealed that the abnormal changes of coagulation and fibrinolysis system of RA patients might be related to the pathogenic excess like damp, heat, blood stasis of TCM syndromes. (2) The serum DD level of RA patients was positively correlated to both ESR and CPR, which could be a new test index of RA.

基金项目:北京中医药大学自主选题(2013-JYB22-XS-138)

作者单位:100700 北京中医药大学东直门医院老年病科[王林(博士研究生)、杨惠民、李贞玉(博士研究生)、李璐(硕士研究生)]

作者简介:王林(1986-),2012 级在读博士研究生。研究方向:中医风湿病。E-mail: 15001198411@163.com

通讯作者:杨惠民(1957-),硕士,博士生导师,教授,主任医师。研究方向:中医老年病。E-mail: yanghuimin012005@163.com

【Key words】 Rheumatoid arthritis; The TCM syndromes; D-dimer; Inflammatory index

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常见的致残性疾病,以缓慢进展加重的多关节病变为主要表现。现代医家多认为其应属中医学“尪痹”范畴,发病以风、寒、湿、痰、瘀兼杂致病者居多。RA 发病早期以关节晨僵、肿胀、疼痛为主,如不合理治疗,可较快出现关节畸形,最终导致关节功能丧失。除滑膜炎外,血管炎亦是其主要病理表现之一,RA 患者的血液多呈高凝状态,提示体内存在凝血/纤溶异常。故深入研究凝血/纤溶系统异常在 RA 发生、发展过程中的病理作用,对于早期诊断及治疗 RA、防治 RA 并发症均具有重要意义。

D-二聚体(D-dimer, DD)是凝血过程中产生的交联纤维蛋白降解产物,是一个特异性的纤溶过程标记物,其水平的增高反映继发性纤溶功能亢进。近年来有少量文献报道 RA 患者血浆 DD 和纤维蛋白降解产物(fibrin degradation product, FDP)等指标增高^[1],提示 RA 存在凝血/纤溶系统异常。故本研究选取特异性较高、临床检测方便的 DD 作为主要观察指标,初步研究 RA 不同中医证型之间血液高凝状态的差异,并将其与血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等目前公认的 RA 活动期检测指标进行相关性分析,探讨新的 RA 活动期检测指标,为从中医药角度治疗 RA、防治 RA 并发症提供初步的临床依据。

1 对象与方法

1.1 对象

按照相应的纳入排除标准,从 2013 年 9 月至 2014 年 3 月就诊于北京中医药大学东直门医院、中国中医科学院西苑医院的类风湿关节炎患者中,筛选出符合条件的患者共 90 例,年龄 22~78 岁,平均 59.57 岁。

1.2 诊断标准

西医诊断标准:采用 1987 年美国风湿病学会颁布的 RA 诊断标准:(1)晨僵至少 1 小时,持续至少 6 周;(2)3 个或 3 个以上关节肿,持续至少 6 周;(3)腕、掌指关节或近端指间关节肿,持续至少 6 周;(4)对称性关节肿,持续至少 6 周;(5)手 X 线的改变;(6)皮下结节;(7)类风湿因子(rheumatoid factor, RF)阳性,滴定度 > 1:32。(以上 7 条中具备 4 条或 4 条以上即可确诊 RA)。

中医证型判定标准:参照 2002 年《中药新药临床研究指导原则(试行)·中药新药治疗类风湿性关节炎的临床研究指导原则》^[2],分为湿热痹阻、寒湿痹阻、瘀血痹阻、肾气虚寒、肝肾阴虚 5 个证型。

1.3 纳入标准

(1)符合 1987 年类风湿关节炎西医诊断标准。(2)年龄 18~75 周岁。(3)签署知情同意书。

1.4 排除标准

(1)除外合并严重心、脑、肾等重要脏器病变,严重感染及损伤,弥散性血管内凝血等其他可造成继发纤溶亢进的疾病,或有严重的精神疾病患者。(2)除外依从性差、不能配合完成病例资料采集者。(3)未签署知情同意书者。

1.5 研究方法

将所有入选患者采集一般资料,按照中医证型分组,并留取晨起空腹静脉血标本检测 DD、RF、ESR、CRP 等指标。最后对采集的数据进行统计分析。

1.6 统计方法

应用 SAS 9.1 统计软件进行统计学处理。整体 DD 水平为非正态分布,故计量资料数据以中位数 M(四分位距 IQR)表示;多组比较采用多样本的 Kruskal-Wallis H 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$;组间两两比较采用两样本的 Kruskal-Wallis H 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$;采用 spearman 相关系数描述 RA 患者血浆 DD 与 ESR、CRP、RF 的相关性,并用 *t* 检验检验其差异性(其中 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异有显著统计学意义, $P > 0.05$ 无统计学意义)。

2 结果

本研究共纳入 RA 患者 90 例,其中湿热痹阻组 17 例;寒湿痹阻组 6 例;瘀血痹阻组 14 例;肾气虚寒组 13 例;肝肾阴虚组 13 例;此外兼夹证型两组:阴虚夹瘀组 14 例;湿热夹瘀组 13 例。各组患者性别、年龄经统计检验,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.1 各组证型患者 DD 水平比较

90 例患者中,DD 水平升高者 71 例,占所有患者数的 82.2%。各组血浆 DD 水平从高到低依次为湿热夹瘀组、瘀血痹阻组、寒湿痹阻组、湿热痹阻组、阴虚夹瘀组、肾气虚寒组、肝肾阴虚组,经

Kruskal-Wallis H 检验,组间整体差异具有显著统计学意义($\chi^2 = 36.54, P < 0.01$)。组间两两比较,湿热夹瘀、瘀血痹阻、寒湿痹阻、湿热痹阻、阴虚夹瘀各组中 DD 水平均显著高于肾气虚寒及肝肾阴虚两组($P < 0.01$),其余各组间两两比较无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 不同中医证型 RA 患者血浆 DD 水平比较 M(IQR)

分组	DD(mg/L)
湿热夹瘀(n=13)	2.16(1.31)
瘀血痹阻(n=14)	2.95(2.40)
寒湿痹阻(n=6)	2.22(4.52)
湿热痹阻(n=17)	0.62(0.74)
阴虚夹瘀(n=14)	0.48(0.42)
肾气虚寒(n=13)	1.89(1.93)
肝肾阴虚(n=13)	3.88(6.81)

2.2 RA 患者血浆 DD 与炎症指标的相关性分析

采用 Spearman 相关系数描述 90 例 RA 患者血浆 DD 与 ESR、CRP、RF 的相关性,结果显示,RA 患者 DD 水平与 ESR($r_s = 0.735, P < 0.01$)、CRP($r_s = 0.704, P < 0.01$)均有相关性,且呈显著正相关。DD 水平与 RF 亦成正相关,但 r_s 值偏低($r_s = 0.257, P < 0.05$)。

3 讨论

RA 属于中医学“痹证”的范畴,是一种以滑膜炎和血管炎为主要病理表现的慢性自身免疫性疾病,其发病机制非常复杂。滑膜炎反复发作,可导致关节内软骨和骨的破坏、关节功能障碍,最终致残;血管炎病变则可累及全身各个器官,导致 RA 的多系统并发症。DD 是交联纤维蛋白的特异而稳定的降解产物,其含量增高反映血液凝固性增高及继发性纤溶亢进,是证实血栓形成和溶解发生的一个高度敏感性指标。近来有少量文献报道 RA 患者血浆 DD、纤维蛋白原等指标异常,提示 RA 存在凝血系统异常。

本研究结果显示,90 例纳入病例中,82.2% 的 RA,尤其是疾病活动期的患者,DD 水平明显升高,进一步证实了 RA 发病过程中继发性纤溶亢进的存在,而疾病活动期体内 DD 水平的升高,提示在 RA 患者中,其体内 DD 水平的变化可能与关节炎程度相关^[3]。RA 患者关节内有大量的纤维蛋白沉积,其关节局部及全身凝血-纤溶系统可能被激活

纤维蛋白凝集是损伤和感染等导致的炎症反应的表现之一^[4]。关节损伤造成的局部炎症反应可以促进纤维蛋白原以及凝血酶原等血浆成分渗入关节腔内,在炎症因子的介导下,凝血酶原活化,进而激活凝血反应导致纤维凝块的形成^[5]。此外,患者体内免疫复合物沉积以及促炎因子包括肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL-1、IL-6)等水平升高,可以激活内皮细胞,促进组织因子表达增加,从而引起凝血及纤溶系统的激活,导致 RA 体内存在与血管炎有关的微血栓形成,从而引起 DD 水平升高^[6]。而研究中发现 RA 患者 DD 水平与传统的疾病活动期指标 ESR、CRP 均存在显著正相关性,初步推测 DD 可能成为新的 RA 活动期检测指标。

此外本研究初步发现,DD 水平增高可多见于以湿、热、瘀等实邪为主要病机特点的 RA 患者,而以肾虚、虚寒、阴虚等正虚为主要表现的 RA 患者中,DD 升高则不明显。体现了中医证候具有疾病本身所决定的特异性、阶段性、动态演变等特征,可反映疾病过程中正邪盛衰的动态变化。现代医家多认为,RA 发病当以正虚为本,主要为气血、经络亏虚,肝肾不足,而疾病活动期多为湿、热、瘀等有形之实邪痹阻经络关节,故起病时多见湿热痹阻、瘀血痹阻、湿热夹瘀等证型,此时体内炎症反应明显,CRP 等多种急性时相蛋白、炎症因子及免疫复合物沉积于血管及关节腔内,激活体内凝血系统产生大量的纤维蛋白,继而引发继发纤溶亢进,导致 DD 升高。而活动期过后,体内炎症缓解,DD 及其他炎症指标逐渐下降,则多见于以肾气虚寒、肝肾阴虚等正虚表现为主的 RA 患者。此外,本次研究发现,瘀血痹阻型患者的 DD 水平较湿热痹阻、寒湿痹阻等证型相比无显著性差异,则从某种程度上反映了中医学中的“瘀”邪与现代医学中的凝血系统激活并无直接的关联。

综上,RA 患者体内 DD 高于正常水平,且以“湿”、“热”、“瘀”邪为主的实证患者 DD 水平明显高于虚证患者。此外,RA 患者 DD 水平与传统的疾病活动期炎症指标 ESR、CRP 均存在显著正相关性,初步推测 DD 可能成为新的 RA 活动期检测指标。

参 考 文 献

- [1] So AK, Varisaco PA, Kemkes-Matthes B, et al. Rthritis is linked to local and systemic activation of coagulation and fibrinol-

- ysis pathways [J]. J ThrombHaemost, 2003, 1 (12): 2510-2515.
- [2] 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.
- [3] Zacharski LR, Brown FE, Memoli VA, et al. Pathway of coagulation activation in situ in rheumatoid synovial tissue[J]. ClinImmunopathol, 1992, 63(2): 155-162.
- [4] Bloom BJ, Alario AJ, Miller LC. Persistent elevation of fibrin D-dimer predicts longterm outcome in systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. J Rheumatol, 2009, 36(2): 422-426.
- [5] 杨春花, 黄烽. 类风湿关节炎患者滑液和血浆中尿激酶型纤溶酶原激活物及其受体测定的临床意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2001, 5(3): 148-151.
- [6] 张卉, 贺蓉, 贺石林. 炎症与血栓形成[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(9): 784-786.
- (收稿日期:2014-05-07)
(本文编辑:黄凡)

血脂异常患者中医证型及血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平与幽门螺旋杆菌感染的相关性研究

李贞玉 杨惠民 郭杨志 王林 李璐

【摘要】 目的 研究不同中医证型的血脂异常患者与幽门螺旋杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)感染的关系,以及 Hp 感染对血脂异常患者血清炎症因子的影响。**方法** 对 120 例血脂异常患者及 20 例健康对照者的流行病学信息、中医证型、血脂、血清 Hp 特异性抗体(*helicobacter pylori* immunoglobulin G, HpIgG)、细胞间黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1)水平进行检测,并采用非参数检验及一元线性回归的方法进行分析。**结果** 血清 HpIgG 表达水平从高到低为肝肾阴虚组 > 脾肾阳虚组 > 阴虚阳亢组 > 气滞血瘀组 > 痰浊阻滞组 > 健康对照组($P < 0.01$)。血脂异常组各中医证型患者血清 HpIgG 表达水平均显著高于对照组($P < 0.01$),肝肾阴虚组患者血清 HpIgG 表达水平与痰浊阻滞组间差异具有显著统计学意义($P < 0.01$)。血脂异常患者血清 HpIgG 水平与 sICAM-1($r = 0.236, P < 0.01$)、sVCAM-1($r = 0.253, P < 0.01$)表达水平均成正相关关系。**结论** 血脂异常患者血清 HpIgG 水平明显高于健康对照组,且不同中医证型的血脂异常患者血清 HpIgG 水平具有差异性, Hp 感染可能通过参与炎性因子的激活,从而促使动脉粥样硬化的发生发展。

【关键词】 血脂异常; 动脉粥样硬化; 中医证型; 幽门螺旋杆菌; 炎性因子

【中图分类号】 R259 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.02.003

Correlation study between the TCM syndromes of dyslipidemia, the level of serum sICAM-1, sVCAM-1 and helicobacter pylori infection LI Zhen-yu, YANG Hui-min, GUO Yang-zhi, et al. The first clinical medical college, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Corresponding author: YANG Hui-min, yanghuimin012005@163.com

【Abstract】 Objective The study aims to research the relationship between the traditional Chinese medical (TCM) syndromes of dyslipidemia patients and *helicobacter pylori* (Hp) infection, and the effects of Hp infection on serum inflammatory factors of patients with dyslipidemia. **Methods** Detect and analyze

基金项目:北京中医药大学自主选题(2014-JYBZZ-XS-189)

作者单位:100700 北京中医药大学第一临床医学院[李贞玉(博士研究生)];北京中医药大学东直门医院老年病科(杨惠民、郭杨志、王林、李璐)

作者简介:李贞玉(1987-),女,2012 级在读博士研究生。研究方向:中医药防治老年病。E-mail:lizy0124@163.com

通讯作者:杨惠民(1957-),硕士,教授,主任医师,博士生导师。研究方向:中医药防治老年病。E-mail:yanghuimin012005@163.com