文章编号:1000-5404(2009)21-2103-03

论著

401例类风湿关节炎患者中医证候要素分析

李 静,柏干苹,王 勇,方勇飞 (第三军医大学西南医院中西医结合科,重庆 400038)

摘 要:目的 对类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)患者的中医症状及相关资料进行统计分析,探讨其结果与相关指标间的关系。为RA的证候学研究及临床治疗提供依据。**方法** 采用临床流行病学的方法设计调查问卷,收集分析资料,利用多元统计方法进行数据统计。**结果** 401例RA患者中医症状可归纳为寒、热、虚3个公因子,可分为寒证、热证、虚证、寒热错杂证、虚寒证、虚热证6类证候。差异性统计分析结果提示健康问卷调查评分、血小板、类风湿因子、抗角蛋白抗体在各证候间有统计学差异($P<0.05$)。**结论** 重庆地区RA患者中以寒热错杂证多见,热证多见于疾病活动期,而稳定期多见寒证,RA疾病活动性与中医证候相关。

关键词: 类风湿关节炎; 中医证候; 多元统计
中图法分类号: R195.4; R241.4; R593.21 **文献标识码:** A

Analysis on traditional Chinese medicine syndroms of 401 rheumatoid arthritis patients

LI Jing, BAI Gan-ping, WANG Yong, FANG Yong-fei (Department of Traditional Chinese Medicine, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the traditional Chinese medicine (TCM) syndromes of rheumatoid arthritis (RA) by studying the Chinese medical patterns, and analyze the correlations of different indicators and related syndromes. Methods The questionnaires were designed according to clinical epidemiological theories. The data were collected and analyzed by multivariate statistical methods. Results The TCM symptoms of the 401 cases of RA were concluded into 3 common factors, that is, cold, heat and deficient. Their syndromes were sub-classified as 6 groups: cold syndrome, heat syndrome, deficiency, cold heat complex, deficient cold and asthenic fever. Statistical analysis showed that there were significant differences in health assessment questionnaire (HAQ), platelet (PLT), rheumatoid factor (RF), anti-keratin antibody (AKA) among these 6 TCM syndromes ($P<0.05$). Conclusion RA patients in the Chongqing region have more cold heat complex. Heat syndrome is particularly prevalent in the disease activity period, and cold syndrome is more common in stable period. RA disease activity is associated with the TCM syndrome.

Key words: rheumatoid arthritis; traditional Chinese medicine syndrome; multivariate statistical analysis

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是可累及全身多关节的一种自身免疫性疾病,同时也可有关节外的表现,致残率高,严重影响患者及家人的生活和工作。目前RA尚不能根治。中医文献中早有“痹症”、“鹤膝风”等记载与RA症状相似,对RA的治疗各医家大多根据自己的临床经验及认识进行辨证论治,因而辨证的思路各不相同。近代焦树德提出“尪痹”,按不同的临床分期进行辨证论治[1-3]。亦有从病因、病机及临床症状表现分型论治[4-6]。目前RA的中医证候分型上尚无一个统一的标准,在治疗上亦无法规范化,很难提高临床疗效。本研究采用临床流行病学的方法设计调查问卷,收集临床资料,利用多元统计方法进行数据统计,对类风湿关节炎中医证候要素进行分析研究,以期为进一步完善RA的中医辨证分型提供依据,从而进一步指导临床治疗。

1 资料与方法

1.1 病例资料

入选病例为2007年12月至2008年12月期间在我科就诊的门诊患者,临床诊断符合中华医学会风湿病学分会RA诊断

基金项目:重庆市卫生局中医药科研计划项目(2008-1-15)
Supported by the Project of Traditional Chinese Medicine Sci & Tech Research of Chongqing Municipal Health Bureau (2008-1-15)
作者简介:李 静,女,四川省成都市人,硕士研究生,主要从事类风湿关节炎临床方面的研究。E-mail: ljlijing77@126.com
通信作者:方勇飞, E-mail:fyfalan@163.com
收稿日期:2009-07-21;修回日期:2009-09-08

标准[7]，共401例，其中男性49例，女性352例，年龄8～74岁。

1.2 研究方法

1.2.1 证候信息观察 事先拟定详细的证候问卷调查表（包含77项证候变量），根据RA证候问卷表逐项观测和记录患者的各项信息。证候信息项目包括患者全身症状，关节局部情况，加重缓解因素、时间、特点、舌脉。

1.2.2 健康评定量表（health assessment questionnaire，HAQ）

近1周生活自理情况，包括：自己穿衣服，系鞋带和纽扣、上下床、端一满杯水送到嘴边、在室外的平地上行走、自己洗澡且擦干身体、蹲下和拾起地上的衣服、开关水龙头或者瓶塞、上下车。0分：无困难；1分：有些困难；2分：很困难；3分：不能完成。

1.2.3 实验室结果 血沉（ESR）、类风湿因子（rheumatoid factor，RF）、C反应蛋白（CRP）、血常规采用本院检验科数据。抗环瓜氨酸肽抗体（cyclic citrullinated peptide，CCP）：ELISA法，抗角蛋白抗体（anti-keratin antibody，AKA）：间接免疫荧光法，本科实验室完成。

1.3 统计学处理

采用SAS 9.0及SPSS 13.0统计软件进行聚类、主成分及因子分析和差异性分析。

2 结果

2.1 中医症状分析结果

问卷中涉及的中医症状共77个，其中出现频率在50%以上的主要有以下18个：关节肿胀87.8%，关节压痛83.0%，喜按83.0%，恶风寒72.1%，屈伸不利70.6%，腰膝酸软66.3%，阴雨天加重65.3%，小便黄64.6%，晨僵63.3%，得热痛减63.3%，关节畸形62.8%，遇寒痛甚61.8%，痛有定处61.3%，口渴60.8%，精神疲乏59.4%，舌淡暗57.9%，脉沉细57.4%，肢冷不温50.9%等。

2.2 主成分、因子及聚类分析结果

经多元统计分析可以将症状归纳为以关节肿胀、关节压痛、关节畸形、屈伸不利、晨僵为主要表现的公因子和以冷痛、阴雨天加重、遇寒痛甚、得热痛减等为主要表现的寒因子、以热痛、全身发热、拒按等为主要表现的热因子以及以盗汗、夜尿频多、眩晕、五心烦热等为主要表现的虚因子。虚、寒、热3个因子相互影响，可以分为寒、热、虚、寒热错杂、虚热、虚寒6类证候。其中寒证58例（14.5%）、寒热错杂证163例（40.6%）、热证18例（4.5%）、虚证25例（6.2%）、虚寒证85例（21.1%）、虚热证52例（12.9%）。

2.3 差异性结果

经单因素方差分析及χ^2检验得出：HAQ、PLT、RF、AKA在各证候间有统计学差异（$P<0.05$），年龄、病程、起病季节、疼痛视觉模拟评分（visual analogue，VAS）、ESR、WBC、CCP等在各证候之间无统计学差异（$P>0.05$）。见表1。

AKA在寒证中阳性率为52.63%、寒热错杂证中为43.02%、虚热证中为35.48%、虚证中为30.00%、虚寒证中为17.24%、热证中为11.11%。寒证和热证阳性率间的比较存在统计学差异（$P<0.05$）。

3 讨论

证是中医的核心，证候的规范化研究是中医学最终过渡到客观化、标准化和科学化必须经由的基本过程。因此证的研究具有非常重要的意义[8]。目前证候临床研究的主要方法为：采用临床流行病学与循证医学方法，收集规范的临床数据，用信息学、数据库、计算机、数理统计、数据挖掘等技术进行分析，寻找证候的普遍规律，为中医临床提供指导[9]。

类风湿关节炎是中医治疗有一定优势的疾病，目前对RA的中医症状分型的研究较多，但至今尚无统一的标准，目前的辨证分型多依据个人经验，缺乏客观科学的标准，本研究采用流行病学方法设计统一的调查问卷，对大样本的资料进行收集，根据出现的症状进行统计分析，并客观的总结出具有普遍代表的中医的证；再分析证与临床检查检验指标的相关性和差异性。以期得出证的不同分型及与某些检查检验的关系，同时指导临床治疗。本研究运用探索性因子分析方法将RA患者的证候信息归为虚因子、寒因子、热因子并将3因子的兼夹单独列出，共归纳为寒、热、虚、寒热错杂、虚热、虚寒6类证候。将各类与其他客观指标进行分析，本病中几乎所有患者都有虚的表现，只是虚因子所占比重不同，而定义时有所侧重。本研究热证患者较少，考虑与选取病例多为门诊病例，病情多比较稳定有关，亦证明活动期多见于热证。但是寒、热、虚是否是RA患者的主要病机，其结论仍需进一步研究。本研究样本量有限，作为一种非线性的多元分析方法，因子分析是建立在数据的正态假设的基础上，如果偏离正态假设，结果可能产生畸变。因此，研究结果尚需多中心、大样本、前瞻性基础上的RA证候调查证实。

有研究证明PLT、RF、AKA在各证候间无差异，但与疾病活动性相关[10-15]，本研究亦提示与疾病活动性相关，且在各证候间有差异性，故目前可以证明这些指标

表1 401例RA患者不同证候类型证候信息、HAQ、实验室检测结果（$\bar{x}\pm s$）

RA中医证候	年龄（岁）	病程（月）	VAS	HAQ	ESR（mm/h）	CCP	RF	WBC（10^9/L）	HGB（g/L）	PLT（10^9/L）
寒证	47.55±9.63	72.41±58.66	25.17±13.28	0.55±0.62	28.65±17.05	234.66±289.66	342.73±388.61	7.25±2.20	127.60±12.48	168.77±66.08[a]
寒热错杂证	46.25±10.28	86.77±67.74	29.75±12.70	0.73±0.59	41.98±20.99	152.12±223.40	164.26±259.73	6.15±1.49	117.83±9.23	186.51±64.10
热证	49.44±10.15	115.66±68.10	36.66±12.64	1.33±0.62	48.15±26.80	204.38±227.83	495.88±291.78	6.68±2.52	115.50±8.37	320.75±35.62
虚证	50.36±10.19	79.32±65.51	27.00±12.63	0.51±0.60[a]	30.83±21.47	81.84±218.22	30.36±274.51[a]	6.20±1.44	113.57±15.38	218.25±124.37
虚寒证	40.51±10.08	66.63±62.66	27.29±12.77	0.51±0.59[a]	33.73±19.17	70.07±192.86	77.00±232.74[a]	5.89±1.22	116.16±9.13	165.56±61.51[a]
虚热证	44.28±11.01	65.09±60.88	27.65±13.17	0.57±0.58	33.02±16.97	179.12±197.36	175.73±226.09	6.71±1.89	118.22±9.73	212.43±84.08

a：$P<0.05$，与热证比较

与疾病活动性相关,但是否有显著差异性与样本的选择可能存在关系,需要多中心,大样本的研究以明确结论。

本研究通过对401 例患者的问卷评分后得出HAQ 在各证型间有统计学差异。其中以热证的得分最高,而HAQ 主要是针对患者日常生活情况的问卷,说明热证患者自我感觉很差,生活受到的影响最大。多数研究发现RA 活动期多见湿热阻络型[13,14]。活动期或者急性发作时关节肿胀、疼痛、晨僵等症状明显,则患者感日常生活困难,生活质量下降。HAQ 虽有很强的主观性,但是可以在一定程度上反应疾病的情况。在中医治疗评价中不妨引入该指标进行评定疗效。

本研究结果虽受样本数量及病例来源地区所限,但研究思路及方法是可行的。课题组正在继续收集样本,希望能与其他地区合作收集更多的 RA 中医症状资料,为 RA 中医"证"的客观化、科学化提供依据,并归纳出 RA 的中医证候分型标准。

参考文献:

[1] 刘孟渊. 类风湿性关节炎的证治体会[J]. 中医杂志, 2001, 42(8): 465 - 466.

[2] 雷裕后. 分期辨治类风湿性关节炎 32 例[J]. 实用中医药杂志, 2004, 20(3): 127.

[3] 李如意. 中医分期辨证治疗类风湿性关节炎 60 例[J]. 甘肃中医学院学报, 2006, 23(1): 38 - 39.

[4] 石　磊,杨秀清. 类风湿性关节炎的中医辨治初探[J]. 现代中医药, 2005, 25(1): 32 - 34.

[5] 王衍全,刘　斌,程少丹. 类风湿性关节炎的辨治体会[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(3): 87 - 89.

[6] 朱平东,廖英琼. 类风湿性关节炎的分型论治体会[J]. 新疆中医药, 2005, 23(6): 21 - 22.

[7] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊治指南(草案)[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(4): 250 - 254.

[8] 孟庆刚,王永炎,戴汝为. 系统复杂性的中医证候规范化研究探析[J]. 中医药学刊, 2003, 21 (12): 2015, 2025.

[9] 查青林, 林色奇, 吕爱平. 多元统计分析在中医证候研究中的应用探析[J]. 江西中医学院学报, 2004,16(6): 79 - 80.

[10] 谢丽萍, 肖　敬, 史　伟, 等. 广西地区类风湿关节炎中医证候分布的研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(2): 380 - 381.

[11] 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.

[12] 王宪庆, 许金凤. 从肝论治类风湿性关节炎[J]. 中医药学报, 1999, 27(4): 26.

[13] 肖云松. 辨证治疗类风湿性关节炎 33 例[J]. 中国民间疗法, 2002, 10(4): 53 - 54.

[14] 何羿婷,付丽媛,阎小萍,等. 类风湿性关节炎中医证候分布规律的初步探讨[J]. 中国中医基础医学杂志,2004, 10(1): 26 - 28.

[15] 左新松. 类风湿性关节炎血小板与病情活动相关性的探讨[J]. 中外医疗, 2008, (15): 61 - 62.

(编辑　吴培红)

(上接 2093 页)

排除假阳性和假阴性。

1.5　扩增产物测序和序列分析

PCR 扩增产物送上海生工有限公司测序。采用 GenBank 中 Blast 对 BDV p24 核苷酸和氨基酸序列与 BDV 标准株 Strain V 和 He/80 等进行比对分析。

2　结果

2.1　RNA 的提取质量

随机选择 8 例外周血样本 RNA,紫外分光光度计测 $D(260)$ 和 $D(260)$值,比值为 1.80 ~ 1.97。琼脂糖凝胶电泳可见明显的 28S、18S、5S 3 条带,其中 28S 与 18S 的亮度约为 2∶1,提示所提取的 RNA 样品纯度较高,完整性良好。

2.2　样本的 BDV 检测结果

结果发现,360 例健康猪中 16 例 BDV P24 基因片段检测阳性,其余样本均为阴性。

2.3　PCR 扩增产物的电泳和测序鉴定

琼脂糖凝胶电泳显示,阳性样本在 86 bp 出现清晰条带。所测序列采用 GenBank Blast 进行比对分析。结果发现,扩增序列与 BDV 标准病毒株 He/80(Access Number:L27077) 序列一致,同源性一致性为 100%;与 Strain V(Access Number:)和 Strain H1766(AJ311523.1)比对,变异程度均小于 7%,所编码的氨基酸序列亦无变化。

3　讨论

国外研究多采用抗原和抗体等方法检测 BDV,近年来亦开始使用分子生物学技术检测 BDV 核酸。本研究采用改进的巢式 RT-PCR 方法,进一步增加了检测的特异性和敏感性,同时具有省力、省时、定量和实时的特点[2]。

本研究对重庆三峡库区 360 例猪的 PBMCs 进行了 BDV 检测。结果发现 BDV 阳性率均为 4.44% (16/360)。基因序列分析表明,重庆地区猪感染 BDV 核苷酸序列与 BDV 标准病毒株 He/80 序列完全一致,同源性为 100%。有研究表明,BDV 不同于其他 RNA 病毒,是一种罕见的极其保守的 RNA 病毒,具有很强的遗传稳定性。不同种属的动物感染,其变异率极低。本研究结果提示重庆三峡库区部分地域健康猪中可能存在 BDV 的自然感染。目前检出的阳性样本主要来自本地,病毒株来源尚无法做出全面的解释。因此,尚需进一步的研究,揭示 BDV 的流行规律,为预防和控制打下基础。

关键词: 博尔纳病病毒;巢式 RT-PCR;*Taq* Man 探针;猪
中图法分类号: R181.34　　**文献标识码:** B

参考文献:

[1] Wood F, Bloor M J. Borna disease virus: the generation and review of a scientific study[J]. Soc Sci Med, 2006, 63(4): 1072 - 1083.

[2] Wensman J J, Thoren P, Hakhverdyan M, *et al*. Development of a real-time RT-PCR assay for improved detection of Borna disease virus[J]. J Virol Methods, 2007, 143(1): 1 - 10.

(编辑　张　维)