

## • 学术探讨 •

## 以类风湿关节炎为例解读肢体痹病的现代医学实质

陈 永 余培佳 宣亚男 赵晓峰 肖长虹

**摘要** 类风湿关节炎(RA)是中医肢体痹的典型代表,但对痹病本质尚缺乏中医基础研究。笔者通过对目前 RA 的中西医文献总结、归纳,认同致痹因子相当于炎症细胞及其分泌的炎症因子。由此认为炎症可能导致了纤维化,即“气血痹阻”,如血管翳纤维化导致关节及肌肉酸痛、麻木、重着、屈伸不利,关节肿大、灼热等症状。参考血管生成在癌症中的作用机制,研究解释“气滞血瘀”在 RA 中的作用,可能成为痹病的现代医学本质之一。亦期待以上较为合理的假说,有助于中医痹证基础理论研究。

**关键词** 痹病; 类风湿关节炎; 纤维化; 血管生成; 活血化瘀

**Taking Rheumatoid Arthritis as an Example to Interpret the Modern Medical Essence of Limbs Bi in TCM**

CHEN Yong, YU Bing-jia, XUAN Ya-nan, ZHAO Xiao-feng, and XIAO Chang-hong Department of Rheumatology, Integrated Hospital of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Southern Medical University, Guangzhou (510315)

**ABSTRACT** Rheumatoid arthritis (RA) is a typical representative of limbs Bi in traditional Chinese medicine (TCM). There is lack of basic researches on Bi syndromes. Current Chinese and Western medical literatures of RA were summarized in this paper. Bi factor was agreed to be equivalent to inflammatory cells and their secreted inflammatory factors. And thus inflammation leads to fibrosis, which is equivalent to "blood stasis". Fibrosis of pannus leads to joint and muscle soreness, numbness, heaviness, difficulties of flexion and extension, joint swelling, and burning snoring symptoms. The mechanism of angiogenesis in cancer was also referred to in this article. The role of "qi stagnation and blood stasis" in RA was studied, which has become the modern medical essence of Bi. Authors believed that such more reasonable hypotheses were helpful to promoting basic theoretical researches of Bi syndromes.

**KEYWORDS** Bi syndrome; rheumatoid arthritis; fibrosis; angiogenesis; activating blood removing stasis

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是由巴黎的 Augustin Jacob Landré-Beauvais(1772—1840 年)医生于 1800 年首次描述<sup>[1]</sup>,是基于希腊语的水肿和关节发炎组合而来。RA 作为最常见的慢性自身免疫性疾病,主要累及关节,导致关节破坏畸形<sup>[2]</sup>。疾病亦可累及身体其他部位,导致红细胞下降、间质性肺炎、动脉粥样硬化等多个器官或系统损害<sup>[3]</sup>。RA 患病率为 0.5%~1%,每年新发病人数为 5~50 人/10 万人<sup>[4]</sup>。

RA 治疗方法很多,中医药是一种重要的治疗策略之一<sup>[5]</sup>。中草药、针灸和推拿按摩等多种治疗方式都对 RA 有不同程度的治疗效果,相关机制探索也已开展。有研究已经发现抗风湿中草药的多种有效成分能够抑制 RA 的病程发展<sup>[6,7]</sup>。此外,还可通过针灸和按摩来缓解 RA 的疼痛、加强关节运动、调节情绪、提高 RA 患者的生活质量<sup>[8,9]</sup>。

RA 属中医学“痹证”范畴<sup>[10]</sup>,合理、深入、诠释中医学“痹证”的现代医学含义,对于指导中医药治疗 RA 具有重大意义。反之,利用中医基础理论亦能够指导现代医学研究<sup>[11]</sup>。深入理解“痹”的中医学内涵,有助于推进 RA 的发病机制研究。

### 1 致痹因子与炎症因子

中医学所谓“痹”,即痹阻不通。痹证是指人体肌表、经络因感受风、寒、湿、热等引起的以肢体关节及肌肉酸痛、麻木、重着、屈伸不利,甚或关节肿大灼热等为

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81673723);广东省中医药管理局项目(No. 20164024)

作者单位:南方医科大学中西医结合医院风湿免疫科(广州 510315)

通讯作者:肖长虹, Tel: 020-61650431, E-mail: chnghngxiao@aliyun.com

DOI: 10. 7661/j. ejim. 20190919. 290

主证的一类病证<sup>[12]</sup>。古代痹证的概念比较广泛,包括内脏痹和肢体痹。内脏的痹证诸如心脑血管疾病(胸痹)等<sup>[13]</sup>,而肢体痹可能囊括了多种肌肉关节疾病,如 RA<sup>[14]</sup>、痛风<sup>[9]</sup>、强直性脊柱炎<sup>[15]</sup>等多种风湿性疾病。虽然中医学病名与现代医学的病名无法准确对应,但是这反映了痹证所代表的从心血管疾病到 RA 共同的发病机制。庞宇舟等<sup>[14]</sup>将中医学理论的风、寒、湿等称为“致痹因子”。笔者认为,致痹因子相当于现代医学中的多种疾病发病机制相关的炎症细胞及其分泌的炎症因子,如 TNF- $\alpha$ 、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、IL-6、IL-17 等。因此,可利用炎症因子、疾病发生的共同炎症相关信号通路等同于致痹因子去解释疾病的发病机制,相当于“异病同治”的机制<sup>[16]</sup>;即不同的疾病,不仅具有相同的中医辨证,病也可能表现在疾病相同的现代医学发病机制上<sup>[17]</sup>。

## 2 痹与血管翳纤维化

血管翳(Pannus)一词来源于拉丁语的“tablecloth(桌布)”,用于描述由浆细胞、巨噬细胞、淋巴细胞共同形成并释放免疫球蛋白、类风湿因子、滑膜炎和滑膜成纤维细胞活跃增殖导致的滑膜病理状态。血管翳的形成存在软骨、骨、肌腱、韧带和血管破坏的病理过程<sup>[18,19]</sup>。如果说致痹因子相当于炎症细胞及其分泌的炎症因子,那么血管翳的纤维化就是“气血痹阻”的集中体现。

笔者经关节腔镜手术获取 72 例 RA 患者和 24 例骨关节炎(osteoarthritis, OA)患者膝关节滑膜组织,由两位病理专家对病理切片进行严重程度评分(血管增生程度:0-无血管增生,1-血管轻度增生,2-血管中度增生,3-血管重度增生。纤维组织增生程度:0-无纤维组织增生,1-纤维组织轻度增生,2-纤维组织中度增生,3-纤维组织重度增生)。结果发现,RA 膝关节滑膜血管翳标本的血管增生程度、纤维化程度明显高于 OA,其中血管增生未见显著性差异、纤维化程度有明显差异<sup>[20]</sup>。

纤维化常见于慢性炎症性疾病的病理过程,其特征是组织的过度生长、硬化或瘢痕形成,这是由于细胞外基质的过度积累并可能导致器官功能障碍<sup>[21]</sup>。本质上纤维化是组织遭受损伤后的修复反应,以保护组织器官的相对完整性。增生的纤维结缔组织虽然修复了缺损,但却不具备原来器官实质细胞的结构和功能。如果这种修复反应过度、过强和失控,就会引起器官的纤维化继而导致器官的功能下降<sup>[22]</sup>。RA 除了累及关节,作为一种系统性自身免疫病,还可累及肺,RA 中肺

纤维化的发生率在 2%~8%<sup>[23]</sup>。而在关节的局部,所有患者均可发生不同程度的纤维化。血管翳的形成,尤其是纤维化不但隔绝了骨关节通过滑膜获取营养,而且能释放多种炎性介质与蛋白水解酶,对关节软骨、软骨下骨、韧带肌腱等组织进行侵蚀,引起骨关节软骨破坏、软骨下骨溶解、关节囊破坏松弛、关节错位、关节融合、骨化<sup>[24]</sup>。RA 关节血管翳纤维化,是关节损坏和畸形、导致功能丧失的重要病理机制。由此可以诠释,RA 血管翳的纤维化是关节及肌肉酸痛、麻木、重着、屈伸不利、关节肿大灼热等痹证的病理学机制。

## 3 痹与血管生成

事实上 OA 也是中医学肢体痹的一种,虽然存在严重程度的不同,但是 OA 与 RA 血管翳形成的机制相似<sup>[25]</sup>。笔者在比较 RA 与 OA 的滑膜血管翳形态时发现,OA 血管翳同样存在着血管增生,虽低于 RA,但差异无统计学意义<sup>[26]</sup>。Furuzawa Carballeda J 等<sup>[25]</sup>通过 5 例 OA 及 RA 的滑膜组织对比研究发现,所有患者均有血管或纤维性血管翳;在所有组织样品中能观察到滑膜增殖、炎性浸润和细胞外基质蛋白减少;OA 中的软骨细胞增殖低于 RA,且蛋白多糖、II 型胶原蛋白水平平均低于 RA。与 OA 比较,RA 血管翳的上清液中发现含量更高的 IL-1 $\beta$ ,但两者中 TNF- $\alpha$ 、IL-8 和金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitors of metalloproteinase, TIMP)-1 的表达差异不明显。

血管生成在健康和疾病状态均可发生。当新组织形成时,它对生长和维持血液供应至关重要,该状态下就形成了血管增生,其在各种癌症的发病机制<sup>[27]</sup>及作为干预靶点研究方面非常多见<sup>[28]</sup>。OA 和 RA 同是肢体痹,滑膜也都存在着过度的血管增生。在 RA 中,新血管生成是促进增生性病理滑膜发展的早期和关键事件。在血管增生和滑膜炎之间,还存在着正反馈调节机制。根据最近在癌症及其他方面使用的血管靶向疗法的发展,干预 RA 血管翳血管形成可能存在潜在的治疗意义<sup>[29]</sup>。在癌症包块的血管过度生成中,血管内皮细胞的幼稚、增生、肥大,基底膜的增厚和肿胀,血管管腔的狭窄,使得这些微血管供氧能力低于正常组织中的微血管<sup>[30]</sup>;这一现象与中医学认为的“血瘀而成瘤”<sup>[31]</sup>如出一辙。

有证据表明,虽然新血管向增强的炎症细胞团提供氧气,但新生血管网络功能失调,并且无法恢复组织氧气稳态。因此与肿瘤组织相似,RA 关节滑膜仍然是明显缺氧的环境<sup>[32]</sup>。如此看来,血管生成学说似乎与“气滞血瘀”不谋而合,从而成为痹病的现代医学本质。

总之,RA 血管翳的形成包含了滑膜增生、血管生成、炎症细胞浸润、间质纤维化等病理特点。这些病理机制在发病过程中相互影响,形成了炎症加重、骨破坏、纤维化的级联反应<sup>[33]</sup>。RA 是中医学“肢体痹”的典型代表,但对痹病本质尚缺乏中医基础研究。

中医基础理论与现代医学的基础及临床有很多有趣的相通性<sup>[34]</sup>。例如阿司匹林除了抗血小板积聚成为心脑血管疾病的基础用药;还作为非甾体消炎镇痛药,可以用于 RA 的消炎止痛;也可以作为结肠癌分子靶向药物,充分体现了“活血化瘀”干预肢体痹、内脏痹的中医机制<sup>[35]</sup>。

综上,笔者通过对目前 RA 的文献总结、归纳,认为致痹因子相当于炎症细胞及其分泌的炎症因子;并由此认为炎症可能导致了纤维化,相当于“气血痹阻”,血管翳纤维化导致关节及肌肉酸痛、麻木、重着、屈伸不利,关节肿大、灼热等症状;参考血管生成在癌症中的机制以及在 RA 中的研究,来解释“气滞血瘀”在 RA 中的作用,成为痹病的现代医学本质之一。

#### 参 考 文 献

- [1] Landrébeauvais AJ. The first description of rheumatoid arthritis. Unabridged text of the doctoral dissertation presented in 1800 [J]. Joint Bone Spine, 2001, 68(2): 130-143.
- [2] Mahajan TD, Mikuls TR. Recent advances in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Curr Opin Rheumatol, 2018, 30(3): 1-11.
- [3] 陈永,管剑龙. 类风湿关节炎用药的“君臣佐使”概念 [J]. 复旦学报(医学版), 2018, 45(3): 433-436.
- [4] Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis [J]. Lancet, 2016, 388(10055): 2023-2038.
- [5] Peng Z, Jun L, Yong H, et al. Traditional Chinese medicine in the treatment of rheumatoid arthritis: a general review [J]. Rheumatol Int, 2010, 30(6): 713-718.
- [6] Hu W, Fu W, Wei X, et al. A network pharmacology study on the active ingredients and potential targets of *Tripterygium wilfordii* Hook. for treatment of rheumatoid arthritis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019: e5276865.
- [7] Gou KJ, Zeng R, Ren XD, et al. Anti-rheumatoid arthritis effects in adjuvant-induced arthritis in rats and molecular docking studies of *Polygonum orientale* L. extracts [J]. Immunol Lett, 2018, 201: 59-69.
- [8] Joo YB, Park KS. Gold thread acupuncture for rheumatoid arthritis [J]. N Engl J Med, 2017, 377(19): e27.
- [9] 陈永,王光义. 驳针灸对腰痛无效妄谈 [J]. 江西中医药大学学报, 2016, 28(6): 8-10.
- [10] 王新贤,焦娟,殷海波. 从“因痹致痿”论治类风湿关节炎 [J]. 北京中医药, 2017(01): 62-64.
- [11] 陈永,乐毅敏,易悝钱,等. 用现代医学解释中医基础理论——中医基础理论发展新格局 [J]. 江西中医药, 2014, 45(3): 3-6.
- [12] 杨丽萍,张江华,杨剑,等. 痹证的病因病机及证型研究现状 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(8): 68-70.
- [13] 赵步长,赵明中. “脑心同治”理论指导心脑血管疾病的防治策略 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(12): 1596-1598.
- [14] 庞宇舟,罗志洪,汤倩倩,等. 类风湿关节炎中医病机证素——“致痹因子”初探 [J]. 中医杂志, 2018, 59(5): 390-393.
- [15] 杜丽妍,刘燊屹,胡荫奇. 辨治强直性脊柱炎经验 [J]. 中医杂志, 2018, 59(11): 918-920.
- [16] 陈永,管剑龙. 沙利度胺在临床风湿性疾病中的应用 [J]. 复旦学报(医学版), 2016, 43(5): 620-624.
- [17] 陈永,管剑龙. 从中医理论发现二甲双胍对白塞病的干预作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(1): 46-49.
- [18] Ostrowska M, Maśliński W, Prochorec-Sobieszek M, et al. Cartilage and bone damage in rheumatoid arthritis [J]. Reumatologia, 2018, 56(2): 111-120.
- [19] Wang DM, Lin L, Peng JH, et al. Pannus inflammation in sacroiliitis following immune pathological injury and radiological structural damage: a study of 193 patients with spondyloarthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1): 120-132.
- [20] 陈永,邱富娟,朱兴旺,等. 血管翳并非类风湿关节炎的专利——膝骨关节炎血管翳病理形态观察 [J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(6): 747-750.
- [21] Liu B, Wang XS, Chen H, et al. Chapter 4 - Epigenetics and fibrosis: lessons, challenges, and windows of opportunity. Epigenetics and Dermatology [M]. Boston: Academic Press, 2015: 53-74.
- [22] Duffield JS. Chapter 23 - Fibrosis: A failure of normal repair and a common pathway to organ failure. Kidney development, disease, repair and regeneration [M]. San Diego: Academic Press, 2016: 293-314.
- [23] Jacob J, Hirani N, van Moersel C, et al. Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease [J]. Eur Respir J, 2019, 53(1): 1-11.
- [24] Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 18001.
- [25] Furuzawa-Carballeda J, Macip-Rodríguez PM, Cabral AR. Osteoarthritis and rheumatoid arthritis pannus have similar qualitative metabolic characteristics

- and pro-inflammatory cytokine response [J]. Clin Exp Rheumatol, 2008, 26(4): 554-560.
- [26] 蒲晓东, 杨艳梅. 膝关节炎中医病名再辨识 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(12): 2972-2973.
- [27] De PM, Biziato D, Petrova TV. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis [J]. Nat Rev Can, 2017, 17(8): 457.
- [28] Rajabi M, Mousa SA. The role of angiogenesis in cancer treatment [J]. Biomedicine, 2017, 5(2): 34-46.
- [29] Leblond A, Allanore Y, Avouac J. Targeting synovial neoangiogenesis in rheumatoid arthritis [J]. Auto Rev, 2017, 16(6): S1580568053.
- [30] Schaaf MB, Houbaert D, Mece O, et al. Autophagy in endothelial cells and tumor angiogenesis [J]. Cell Death Differ, 2019, 26(4): 665-679.
- [31] 陈永. 晚期肺癌辨证分型与临床实验室检查相关性研究 [D]. 南昌: 江西中医学院, 2014.
- [32] Taylor PC, Bran S. Hypoxia and angiogenesis in rheumatoid arthritis [J]. Curr Opin Rheumatol, 2005, 17(3): 293-298.
- [33] Ohata J, Zvaifler NJ, Nishio M, et al. Fibroblast-like synoviocytes of mesenchymal origin express functional B cell-activating factor of the TNF family in response to proinflammatory cytokines [J]. J Immunol, 2005, 174(2): 864-870.
- [34] 陈永, 乐毅敏, 易惺钱, 等. 用现代医学解释中医基础理论——中医基础理论发展新格局 [J]. 江西中医药, 2014, 45(3): 3-6.
- [35] 陈永, 王光义, 易惺钱, 等. 从精神压力与冠心病关系理解“思则气结” [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(10): 4589-4591.

(收稿: 2019-07-04 在线: 2019-11-20)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶

## 第十四次全国中西医结合男科学学术大会征文通知

由中国中西医结合学会男科专业委员会主办, 北京中西医结合学会男科专业委员会、中国中医科学院西苑医院承办的第十四次全国中西医结合男科学学术大会原定于 2020 年 9 月 11—13 日在北京召开, 受疫情影响, 会议正式通知及具体报到时间、地址另行通知。现开展网络征文, 通知如下。

征文内容 (1) 前列腺疾病、男性不育症、性功能障碍、性传播疾病等男科疾病的中西医结合基础与临床研究; (2) 中西医结合男科辨病与辨证规律、治则与治法的研究; (3) 对历代男科中医文献的继承、发掘整理及现代诠释; (4) 中药单方、复方及针灸等治疗男科疾病的基础研究与应用; (5) 中医药联合男科手术与辅助生殖技术治疗男科疾病的基础研究与应用; (6) 中西医结合男科的学科建设与人才培养的思路与方法; (7) 中西医结合男科相关学科如性医学、心理学等学科的研究进展; (8) 中西医结合男科实验室建设与质量控制的经验和体会。

征文要求 (1) 未在全国性学术会议交流或全国性刊物公开发表的论文; (2) 来稿应为 500 ~ 1 000 字的论文摘要, 包括研究目的、方法、结果和结论等内容, 请勿写成过于简短的“内容提要”形式, 不要附图、表; (3) 本次会议全部采用网络投稿, 投稿请按“论文题目、邮编、通讯地址、作者单位、姓名、正文”的顺序排列。正文以 word 文档采用宋体小 4 号、1.5 倍行间距, 以附件形式发至联系人电子邮箱, 黄晓朋, E-mail: m18200449600@163.com。投稿时请注明“会议论文”。

截稿日期 2020 年 6 月 30 日(以邮件发送时间为准)。