

五痹汤对大鼠佐剂性关节炎的疗效及肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素1 β 水平的影响

徐子涵, 商玮, 赵智明, 沈俊逸, 刘春丽, 蔡辉

作者单位: 东部战区总医院中西医结合科, 江苏 南京 210002

通信作者: 蔡辉, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中西医结合临床与基础研究, E-mail: njzy_caihui@163.com

基金项目: 军队系统国家中医药管理局重点专科(专病)建设项目(2007ZDZB001)

摘要: **目的** 观察五痹汤对大鼠佐剂性关节炎的治疗效果及血清和关节滑液肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)水平的影响。**方法** 将40只雄性SD大鼠采用随机数字表法分为四组:健康组、模型组、五痹汤组和甲氨蝶呤组,每组各10只。除健康组外,其余三组大鼠均建立佐剂性关节炎模型,于造模9 d后给药,未用药的实验日给予0.9%氯化钠溶液2毫升/只灌胃,连续用药14 d。观察大鼠足爪肿胀度、关节炎程度及踝关节病理,酶联免疫吸附剂测定(ELISA)检测血清和关节滑液TNF- α 、IL-1 β 水平。**结果** 从d21起五痹汤组大鼠足爪肿胀度与模型组相比有所减轻($P < 0.05$)。五痹汤组与甲氨蝶呤组大鼠AI评分明显低于模型组,从d18起差异有统计学意义($P < 0.05$)。与健康组比较,模型组大鼠踝关节病理评分明显增高($P < 0.05$);五痹汤组与甲氨蝶呤组大鼠踝关节病理评分均低于模型组($P < 0.05$)。与健康组比较,模型组大鼠血清和关节滑液TNF- α 、IL-1 β 的水平均升高($P < 0.05$);经五痹汤治疗后,大鼠血清TNF- α 、IL-1 β 水平为(105.62 $\pm$ 7.01)pg/mL、(19.10 $\pm$ 3.85)pg/mL,与模型组大鼠(165.54 $\pm$ 21.81)pg/mL、(33.67 $\pm$ 4.51)pg/mL相比均明显降低($P < 0.05$);大鼠关节滑液TNF- α 、IL-1 β 水平为(22.04 $\pm$ 5.30)pg/mL、(32.11 $\pm$ 1.82)pg/mL,与模型组大鼠(38.33 $\pm$ 8.67)pg/mL、(43.90 $\pm$ 3.21)pg/mL相比均明显降低($P < 0.05$)。**结论** 五痹汤可减轻佐剂性关节炎大鼠足爪肿胀,缓解关节炎反应,改善踝关节病理评分,降低血清和关节滑液TNF- α 、IL-1 β 水平,对大鼠佐剂性关节炎具有治疗作用。

关键词: 关节炎,实验性; 关节炎,类风湿; 肿瘤坏死因子 α ; 白细胞介素1 β ; 甲氨蝶呤; 大鼠, Sprague-Dawley; 五痹汤

Efficacy of Wubi decoction on adjuvant arthritis rats and its effects on the levels of TNF- α and IL-1

XU Zihan, SHANG Wei, ZHAO Zhiming, SHEN Junyi, LIU Chunli, CAI Hui

Author Affiliation: Department of Integrated TCM and Western Medicine, General Hospital of the Eastern War Zone, Nanjing, Jiangsu 210002, China

Abstract: Objective To observe the therapeutic effect of Wubi decoction on adjuvant arthritis in rats and to explore its influence on TNF- α and IL-1 in serum and joint fluid. **Methods** Totally 40 male SD rats were assigned into 4 groups using random number table method: Healthy group, Model group, Wubi decoction group and MTX group, with 10 rats in each group. Rat models of adjuvant arthritis were prepared with rats in all groups except for the normal group. Drugs would be given 9 days after modeling. Each rat was given 2 mL of 0.9% sodium chloride solution on the untreated days. Each group was given medication continuously for 14 days. Foot swelling, arthritic index and ankle joint pathology were detected. The levels of TNF- α and IL-1 in serum and joint fluid were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** From d21, the paw swelling degree of Wubi decoction group was significantly reduced in comparison with Model group ($P < 0.05$). The AI scores of Wubi decoction group and MTX group were significantly lower than those of Model group, and the difference was statistically significant from d18 ($P < 0.05$). Compared with Normal group, the ankle joint pathological score of Model group was significantly higher ($P < 0.05$). However, the ankle joint pathological scores of Wubi decoction group and MTX group were lower than that of Model group ($P < 0.05$). Compared with Normal group, the levels of TNF- α and IL-1 β in serum and joint fluid in Model group were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment with Wubi decoction, the levels of TNF- α and IL-1 β in serum were (105.62 $\pm$ 7.01)pg/mL and (19.10 $\pm$ 3.85)pg/mL, respectively, which were significantly lower than (165.54 $\pm$ 21.81)pg/mL and (33.67 $\pm$ 4.51)pg/mL in Model group ($P < 0.05$). The levels of TNF- α and IL-1 β in joint fluid were (22.04 $\pm$ 5.30)pg/mL and (32.11 $\pm$ 1.82)pg/mL in Wubi decoction group, which were significantly lower than (38.33 $\pm$ 8.67)pg/mL and (43.90 $\pm$ 3.21)pg/mL in Model group ($P < 0.05$). **Conclusion** Wubi decoction can alleviate paw swelling in adjuvant arthritis rats, relieve joint inflammation, improve ankle joint pathological score, reduce the levels of TNF- α and IL-1 β in

serum and joint fluid, which has a therapeutic effect on adjuvant arthritis rats.

Key words: Arthritis, experimental; Arthritis, rheumatoid; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin-1 β ; Methotrexate; Rats, Sprague-Dawley; Wubi decoction

类风湿关节炎(类风关)是一种慢性炎症性自身免疫疾病,以小关节滑膜异常增殖、血管翳形成与骨侵蚀为其主要病理特点^[1]。类风关常见关节屈伸不利、红肿焮热,肌肉酸楚疼痛、麻木不仁,属中医“痹症”范畴^[2]。五痹汤是中医治疗痹症的名方,出自于《太平惠民和剂局方》,书中记载:“五痹汤,治风寒湿邪,客留肌体,手足缓弱,麻痹不仁;或气血失顺,痹滞不仁,并皆治之。”^[3]本方以筋骨酸痛,更以上肢肩臂为甚、举动不便为辨证要点。佐剂性关节炎大鼠模型是研究类风关的主要动物模型之一^[4]。本研究于2017年3—5月通过观察五痹汤对佐剂性关节炎大鼠足爪肿胀度、关节炎症、踝关节病理及关节滑液肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)水平的影响,探讨五痹汤对大鼠佐剂性关节炎的治疗效果及潜在机制,在动物实验层面为五痹汤治疗类风关提供参考。

1 材料与方法

1.1 实验动物 健康雄性SD大鼠40只,周龄范围为8~10周,体质量范围为160~180 g,由东部战区总医院实验动物中心提供,医学实验动物使用许可证号:SYXK(苏)2017-0003,本研究符合一般动物实验伦理学原则。

1.2 药品与试剂 五痹汤浓缩液:由姜黄15 g、羌活15 g、白术15 g、防己15 g、炙甘草6 g组成,东部战区总医院制剂科配制浓缩液,每克含生药量1.32 g。甲氨蝶呤混悬液:甲氨蝶呤片(上海信谊药厂有限公司,生产批号170113)研呈细末,与0.9%氯化钠溶液配制成甲氨蝶呤混悬液,浓度为0.1 mg/mL。TNF- α 试剂盒(武汉博士德生物技术公司,生产批号BA1205),IL-1 β 试剂盒(武汉博士德生物技术公司,生产批号BA1122),弗氏完全佐剂(美国Sigma公司,生产批号160811)。

1.3 佐剂性关节炎大鼠模型的制备 将大鼠固定后剔除尾根部毛发,75%乙醇消毒,于尾根部皮下注射0.1 mL弗氏完全佐剂,建成佐剂性关节炎大鼠模型^[5]。

1.4 分组与干预 按照随机数字表法将大鼠分为四组(每组各10只):健康组、模型组、五痹汤组和甲氨蝶呤组。健康组大鼠于尾根部皮下注射0.1 mL 0.9%氯化钠溶液,其余三组均制备佐剂性关节炎大鼠模型。造模9 d后,健康组和模型组以0.9%氯化

钠溶液2毫升/只灌胃。参照“人与动物体表面积算法”制定给药剂量,五痹汤组以五痹汤浓缩液6 g·kg⁻¹·d⁻¹灌胃,甲氨蝶呤组每周予以甲氨蝶呤混悬液1 mg/kg灌胃,未用药的实验日给予0.9%氯化钠溶液2毫升/只灌胃,各组均连续灌胃14 d。

1.5 测定足爪肿胀度 致炎前用足容积测量仪测量每只大鼠右后足容积,从炎症出现后,每隔3天(d9、d12、d15、d18、d21、d23)测量右后足容积,足爪肿胀度结果用 Δ mL = I注射后的足爪容积 - 注射前的足爪容积^[6]。

1.6 关节炎症程度的评估 从炎症出现后,分别于d9、d12、d15、d18、d21、d23进行关节炎指数(arthritis index, AI)评分,评定关节炎程度(0~4分)。0分:无关节炎;1分:关节有红色斑点或轻度肿胀;2分:关节中度红肿;3分:关节重度红肿;4分:关节严重红肿且不能负重^[7]。

1.7 病理学观察 于最后一次灌胃后1 h处死大鼠,切取右侧踝关节,4%多聚甲醛固定后,10%乙二胺四乙酸(EDTA)脱钙,不同浓度梯度乙醇逐级脱水,浸蜡、包埋、切片,随后进行苏木精-伊红(HE)染色。光学显微镜观察组织病理变化,并进行病理评分(包括滑膜细胞增殖、细胞侵蚀、血管翳形成、炎症和骨质侵蚀)^[6],病理评分越高表明关节组织结构的破坏越严重。

1.8 血清和关节滑液TNF- α 、IL-1 β 的测定 纵行切开大鼠左侧后肢膝关节皮肤,暴露膝关节,打开膝关节腔,用0.9%氯化钠溶液1 mL冲洗关节腔,收集关节滑液^[8]。大鼠血清和关节滑液TNF- α 、IL-1 β 水平的测定采用酶联免疫吸附剂测定(ELISA)法。

1.9 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。观测资料主要是计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),两两比较用LSD-*t*检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对足爪肿胀度的影响 结果见表1。造模后d9,模型组、五痹汤组和甲氨蝶呤组双侧足爪出现明显的肿胀,d18达到峰值,之后各组大鼠足爪肿胀度逐渐降低。建立模型后,甲氨蝶呤组大鼠的足肿胀与模型组相比在d18后有所减轻($P < 0.05$)。与模型组相比,五痹汤组大鼠d21开始足肿胀缓解($P < 0.05$),与甲氨蝶呤组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 佐剂性关节炎大鼠足爪肿胀度/(mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	d9	d12	d15	d18	d21	d23
模型组	10	0.41±0.26	0.56±0.33	0.62±0.49	0.89±0.38	0.75±0.20	0.67±0.30
五痹汤组	10	0.50±0.34	0.58±0.47	0.60±0.32	0.64±0.12	0.54±0.11 ^a	0.41±0.29 ^a
甲氨蝶呤组	10	0.45±0.33	0.53±0.29	0.58±0.33	0.50±0.45 ^a	0.49±0.19 ^a	0.36±0.17 ^a
F值		0.209	0.046	0.027	3.241	6.474	4.094
P值		0.813	0.956	0.974	0.055	0.005	0.028

注:与模型组比较,^a $P < 0.05$

2.2 对AI评分的影响 造模后d9模型组有不同程度的关节炎表现,随着病程的延长,AI指数逐渐升高,d18达到峰值,随后逐渐降低。与模型组相比,五痹汤组与甲氨蝶呤组大鼠AI评分明显降低,从d18起差异有统计学意义($P < 0.05$)。五痹汤组与甲氨蝶呤组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但从均值分析来看,甲氨蝶呤组AI评分更低,表明五痹汤和甲氨蝶呤均有缓解关节炎症的作用,而后期甲氨蝶呤的治疗效果更佳(表2)。

2.3 对踝关节病理评分的影响 踝关节切片HE染色结果显示,健康组大鼠关节结构完整,滑膜组织无充血与水肿,关节软骨表面光滑。模型组大鼠可见滑膜组织水肿,并可见小血管形成,伴有大量炎症细胞浸润,滑膜细胞增生,血管翳形成,局部滑膜组织造成软骨损伤和骨侵蚀。模型组大鼠踝关节切片病理评分明显增高,与健康组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。五痹汤组与甲氨蝶呤组大鼠踝关节病理评分均低于模型组($P < 0.05$)。见表3。

2.4 对血清和关节滑液TNF- α 、IL-1 β 水平的影响 与健康组相比,模型组大鼠血清TNF- α 、IL-1 β 的水平均升高($P < 0.05$);给药14 d后,五痹汤组和

甲氨蝶呤组大鼠血清TNF- α 、IL-1 β 水平明显降低,与模型组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中,甲氨蝶呤组大鼠血清TNF- α 、IL-1 β 水平下降更为明显。

与健康组相比,模型组、五痹汤组大鼠关节滑液TNF- α 、IL-1 β 的水平均明显升高($P < 0.05$);与模型组比较,五痹汤组和甲氨蝶呤组大鼠关节滑液TNF- α 、IL-1 β 水平明显降低($P < 0.05$)。见表4。

3 讨论

类风湿是一种不断发展的与免疫失调相关的系统性疾病,在病人中不同程度影响关节,随之而来的是许多并发症。流行病学调查资料显示,在中低收入国家男性类风湿的患病率为0.16%(95%CI: 0.11%~0.20%),女性达到0.75%(95%CI: 0.60%~0.90%)^[9]。类风湿发作之前的细胞因子存在明显的波动,其中一些细胞因子已与关节炎形成过程中的自身抗体激活以及相关关节的疼痛和骨骼破坏有关,细胞因子可能触发了从全身免疫到关节炎的转变。细胞因子的暴露还可以进一步触发滑膜基质细胞,以维持促炎环境。在某些情况下,细胞因子之间所产生的相互作用可促进浸润的免

表2 佐剂性关节炎大鼠关节炎指数(AI)评分/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	d9	d12	d15	d18	d21	d23
模型组	10	2.70±1.31	7.43±3.50	9.25±2.78	11.12±2.43	10.44±3.01	8.87±4.02
五痹汤组	10	2.50±0.99	5.88±3.24	7.80±1.01	8.14±1.38 ^a	6.56±3.12 ^a	5.05±2.09 ^a
甲氨蝶呤组	10	3.55±1.67	6.70±2.48	7.72±3.07	6.21±2.90 ^a	4.11±2.33 ^a	3.89±1.71 ^a
F值		1.700	0.624	1.224	11.318	12.617	8.685
P值		0.202	0.543	0.310	0.000	0.000	0.001

注:与模型组比较,^a $P < 0.05$ 表3 各组大鼠踝关节病理评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	滑膜细胞增殖	细胞侵蚀	血管翳形成	炎症	骨质侵蚀
健康组	10	0.10±0.32	0.20±0.42	0.40±0.52	0.70±0.67	0.40±0.52
模型组	10	2.10±0.88 ^a	1.40±0.84 ^a	2.10±0.74 ^a	2.10±0.74 ^a	1.60±0.97 ^a
五痹汤组	10	1.20±0.92 ^{ab}	0.50±0.71 ^b	1.00±0.82 ^b	1.10±0.88 ^b	0.70±0.67 ^b
甲氨蝶呤组	10	0.50±0.71 ^b	0.50±0.71 ^b	0.70±0.82 ^b	1.00±0.82 ^b	0.50±0.71 ^b
F值		13.813	3.545	10.17	6.043	5.544
P值		0.000	0.024	0.000	0.002	0.003

注:与健康组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$

表4 各组大鼠血清和关节滑液肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 1β (IL- 1β)水平比较/(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	TNF- α		IL- 1β	
		血清	关节滑液	血清	关节滑液
健康组	10	40.70 $\pm$ 3.33	19.63 $\pm$ 4.28	9.88 $\pm$ 0.62	25.12 $\pm$ 3.57
模型组	10	165.54 $\pm$ 21.81 ^a	38.33 $\pm$ 8.67 ^a	33.67 $\pm$ 4.51 ^a	43.90 $\pm$ 3.21 ^a
五痹汤组	10	105.62 $\pm$ 7.01 ^{ab}	22.04 $\pm$ 5.30 ^b	19.10 $\pm$ 3.85 ^{ab}	32.11 $\pm$ 1.82 ^{ab}
甲氨蝶呤组	10	78.20 $\pm$ 5.67 ^{ab}	17.13 $\pm$ 3.43 ^b	15.02 $\pm$ 2.56 ^{ab}	28.03 $\pm$ 4.94 ^b
F值		194.679	27.515	82.996	53.680
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与健康组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$

疫细胞之间的串扰,甚至维持异位淋巴结构的发育,这些最终成为关节炎难以解决的源头。目前,由于尚不清楚其确切的发病机理,在治疗方法以消炎止痛及延缓进展的对症治疗为主,临床上,类风关病情通常难以控制而时常复发^[10]。中医治疗类风关源远流长,近年来,一些报道显示中西医结合疗法更能使病人受益,联合西药增效的同时亦可减低西药治疗所引起的毒副作用^[11-12]。

五痹汤主治风寒湿痹,经络不利,肢节疼痛,麻木不仁。方中以姜黄为君,姜黄散风寒,行气血,通经止痛,入血分能活血行瘀,入气分能行散滞气,具有气血兼理之功效^[3];羌活祛风除湿;防己祛风湿止痛;生姜辛散寒湿;白术健脾除湿,甘草调和诸药。全方配伍,共达散风除湿,通络止痛之效。临证之时,如见腰骶痛,加桑寄生、杜仲;肩背痛,加防风、桑枝;腰腿痛,加续断、牛膝、威灵仙等。

大鼠佐剂性关节炎模型是类风关动物模型的雏形,制备方法简单易行,其病理学改变表现与人类类风关相似,因此被广泛应用于研究类风关发病和寻找新的治疗方法^[13-14]。在本实验中,造模后d9大鼠开始出现明显的关节红肿,以踝关节为重,并逐渐加重,可侵及足垫甚至全足,观察至d18,AI评分达到最高。本实验中所制备的佐剂性关节炎大鼠模型特征与李培培等^[6]的研究中所描述的相符合,模型建立成功。

为进一步探讨五痹汤对大鼠佐剂性关节炎的治疗作用,于造模后出现炎症反应后即给予药物干预治疗,甲氨蝶呤为阳性对照药。甲氨蝶呤是治疗类风关的主要药物,但是,在肾功能不全或痴呆的情况下,甲氨蝶呤则无法使用,此时生物制剂单一疗法可能是一种治疗选择,而糖皮质激素应尽可能减少,因为它是感染的危险因素之一。本研究发现,与模型组相比,在足爪肿胀度、炎症程度及病理变化上五痹汤组和甲氨蝶呤组均有所改善,提示五

痹汤和甲氨蝶呤对大鼠佐剂性关节炎起到一定的治疗效果,并且五痹汤对大鼠佐剂性关节炎的疗效与甲氨蝶呤相当。

类风关病人血清中TNF- α 、IL- 1β 、白细胞介素6(IL-6)等细胞因子与其疾病活动度密切相关,这些细胞因子参与炎症反应在类风关的病理过程中发挥重要作用^[15]。这些炎症细胞因子中TNF- α 、IL- 1β 发挥的作用尤为重要^[16]。TNF- α 可诱导血管细胞黏附因子、血管内皮生长因子和组织因子等的表达,这些分子作用于血管内皮细胞,促进滑膜血管翳的生成。IL- 1β 与TNF- α 两者间还可发挥协同作用,同时刺激软骨细胞以及成纤维样滑膜细胞,产生炎症介质,促进软骨基质降解和关节软骨的破坏^[17-18]。在过去的20年中,有效的生物制剂和小分子激酶抑制剂的开发大大提高了临床疗效。抗TNF药物是首个用于治疗类风关的分子靶向药物。但是,抗TNF药物的使用存在许多未解决的问题,包括感染的风险,原发性无反应者,继发性疗效下降和药物经济学问题。因此有必要寻找有效而又安全的新药物^[19]。本研究结果显示五痹汤能有效降低佐剂性关节炎大鼠血清和关节滑液TNF- α 、IL- 1β 水平,提示五痹汤具有缓解模型大鼠全身和关节局部炎症细胞因子浸润,从而起到改善关节炎的作用。

本研究显示,五痹汤可减轻佐剂性关节炎大鼠足爪肿胀,缓解关节炎反应,改善踝关节病理评分,降低血清和关节滑液TNF- α 、IL- 1β 水平,对大鼠佐剂性关节炎具有治疗作用。

参考文献

- ANGELOTTI F, PARMA A, CAFARO G, et al. One year in review 2017: pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2017, 35(3): 368-378.
- 王秋葵, 张小玲, 宁乔怡, 等. 类风湿关节炎的中医证候分型研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(7): 2967-2969.
- 蔡辉, 徐子涵, 商玮. 中药姜黄用于治疗类风湿关节炎的理论探源[J]. 四川中医, 2017, 35(11): 40-42.
- 陈程, 黄光辉, 黄豆豆, 等. 类风湿关节炎啮齿类实验动物模型的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2013, 28(3): 428-434.
- BAS DB, SU J, WIGERBLAD G, et al. Pain in rheumatoid arthritis: models and mechanisms[J]. Pain Manag, 2016, 6(3): 265-284.
- 李培培, 解国雄, 宋珊珊, 等. 大鼠佐剂性关节炎模型表现特征及评价指标[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(5): 453-457.
- 陈柏松, 徐玉东, 钟淑琦, 等. 大鼠佐剂性关节炎模型的建立与评价[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2005, 39(6): 489-491.
- 蔡辉, 郑召岭, 商玮, 等. 姜黄素对佐剂性关节炎大鼠关节液和血清肿瘤坏死因子- α 及白细胞介素- 1β 的影响[J]. 医学研究生学报, 2008, 21(11): 1158-1160.
- RUDAN I, SIDHU S, PAPANA A, et al. Prevalence of rheumatoid

- arthritis in low- and middle-income countries: A systematic review and analysis [J]. *J Glob Health*, 2015, 5(1): 010409. DOI: 10.7189/jogh.05.010409.
- [10] 侯雷, 马武开. 类风湿关节炎中医证候分类临床文献研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(3): 279-283.
- [11] 胡放. 中医辨证论治联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的近远期疗效研究[J]. 四川中医, 2018, 36(2): 76-79.
- [12] 许瑞. 中西医结合治疗活动性类风湿关节炎疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(1): 89-90.
- [13] BENSON RA, MCINNES IB, GARSIDE P, et al. Model answers: rational application of murine models in arthritis research [J]. *Eur J Immunol*, 2018, 48(1): 32-38.
- [14] 胡吴斌, 胡玲, 唐照亮, 等. 类风湿关节炎实验动物模型研究与评述[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(9): 1290-1294.
- [15] RIDGLEY LA, ANDERSON AE, PRATT AG. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(2): 207-214.
- [16] AZIZIEH FY, AL JK, SHEHAB D, et al. Patterns of circulatory and peripheral blood mononuclear cytokines in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatol Int*, 2017, 37(10): 1727-1734.
- [17] JUNG SM, KIM KW, YANG CW, et al. Cytokine-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis [J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014: 263625. DOI: 10.1155/2014/263625.
- [18] RUSCITTI P, CIPRIANI P, CARUBBI F, et al. The role of IL-1 β in the bone loss during rheumatic diseases [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 782382. DOI: 10.1155/2015/782382.
- [19] YAMANAKA H. TNF as a target of inflammation in rheumatoid arthritis [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2015, 15(2): 129-134.
- (收稿日期: 2018-11-05, 修回日期: 2018-12-19)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.06.046

◇ 药物与临床 ◇

疏肝解郁汤治疗脑卒中后抑郁: 一项随机、对照、开放研究

李娟, 陈磊, 高振华

作者单位: 马鞍山十七冶医院中医科, 安徽 马鞍山 243000

摘要: **目的** 观察疏肝解郁汤治疗脑卒中后抑郁的临床疗效。 **方法** 将2017年6月至2018年6月马鞍山十七冶医院就诊的60例脑卒中后抑郁病人按随机数字表法及分配隐藏方案(信封法)分为治疗组($n=30$)和对照组($n=30$), 所有病例均给予基础治疗, 治疗组病人在基础治疗上加用盐酸氟西汀及疏肝解郁汤, 对照组仅用盐酸氟西汀治疗, 疗程均为4周。观察治疗前后两组病人卒中后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分, 汉密尔顿抑郁(HAMD)量表评分, 蒙哥马利-艾斯伯格抑郁量表(MADRS)评分, 抑郁症状中医证候和日常生活能力量表(ADL)评分, 并记录不良反应。 **结果** 两组脑卒中后抑郁病人治疗4周后, HAMD评分[对照组: (11.53 ± 2.84) 分, 治疗组: (9.33 ± 2.28) 分]、MADRS评分[对照组: (17.13 ± 4.64) 分, 治疗组: (14.20 ± 4.90) 分]、NIHSS评分[对照组: (7.53 ± 2.13) 分, 治疗组: (5.43 ± 1.61) 分]、ADL评分[对照组: (55.67 ± 10.65) 分, 治疗组: (73.83 ± 7.15) 分]和中医证候均较治疗前有明显好转($P < 0.01$), 并且治疗组好转较为明显($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义[治疗组: 13.33%, 对照组: 6.67%, $\chi^2 = 0.74$, $P = 0.39$]。 **结论** 疏肝解郁汤可以明显减轻脑卒中后抑郁病人抑郁症状, 改善中医证候, 同时具有帮助神经功能康复及提升病人日常生活能力的作用, 而且具有很好的安全性。

关键词: 卒中/并发症; 抑郁; 氟西汀; 脑卒中后抑郁; 疏肝解郁汤

Shuganjiayu decoction in the treatment of post-stroke depression: a randomized, controlled and open study

LI Juan, CHEN Lei, GAO Zhenhua

Author Affiliation: Department of Traditional Chinese Medicine, Ma'anshan Shiqiyi Hospital,
Ma'anshan, Anhui 243000, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of *Shuganjiayu decoction* on post-stroke depression. **Methods** Sixty patients with post-stroke depression treated in Ma'anshan Shiqiyi Hospital from June 2017 to June 2018 were randomly assigned into the treatment group ($n=30$) and the control group ($n=30$) according to the random number table method and the allocation of concealment plan (envelope method). All patients were given basic treatment. Patients in the treatment group were additionally treated with fluoxetine hydrochloride and *Shuganjiayu decoction*, while patients in the control group were treated with fluoxetine hydrochloride. Both groups were treated for 4 weeks. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Hamilton Depression Scale