

北京地区季节对类风湿关节炎发病特点和免疫炎症指标的影响研究

李元 王异玲 杨其文 王莉华 柴立民 周静威

(北京中医药大学东直门医院, 北京 100700)

摘要 目的:观察北京地区季节对类风湿关节炎(RA)发病特点和免疫炎症指标的影响。方法:将符合纳入标准的214例类风湿关节炎患者根据发病季节分为春、夏、秋、冬季4组,回顾性分析4组患者病程、首次发病例数、中医证型、临床症状、疾病活动度(DAS28)评分、免疫炎症指标[红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、血小板计数(PLT)、免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)]的差异。结果:春季组首次发病比例明显高于其他3组($P<0.05$),且病程明显短于其他3组($P<0.05$)。中医证型比较,寒湿痹阻型RA患者春、秋季组例数占比明显多于夏、冬季组($P<0.05$)。临床症状比较,春季组关节压痛个数明显多于夏、冬季组($P<0.05$),关节肿胀个数明显多于其他3组($P<0.05$),关节晨僵例数占比明显高于冬季组($P<0.05$),DAS28评分明显高于夏、冬季组($P<0.05$);夏季组便溏例数占比明显高于其他3组($P<0.05$);春、冬季组便秘例数占比明显高于夏、秋季组($P<0.05$)。免疫炎症指标比较,春季组IgA水平明显高于冬季组($P<0.05$),ESR水平明显高于其他3组($P<0.05$),CRP水平明显高于夏、冬季组($P<0.05$);春、秋季组PLT水平明显高于夏、冬季组($P<0.05$)。结论:北京地区的RA患者首次发病多见于春季,且病程较短;春季发病的RA患者疾病活动度高,炎症反应更加活跃;寒湿痹阻型RA患者易受寒热季节交替影响,病情加重;RA患者夏季便溏现象更加明显,冬春季排便困难现象更加突出,间接加重疾病活动度。

关键词 类风湿关节炎;季节;中医证型;发病特点;免疫指标;炎症指标;回顾性研究;北京

中图分类号 R684.3 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2021)12-0035-04

基金项目 国家自然科学基金面上项目(81173228)

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种导致关节软骨或骨损伤,甚至致畸的慢性炎症性疾病,任何年龄均可发病。RA发展过程中机体会逐渐发生自身抗体形成、补体途径激活、各类细胞因子如白细胞介素(IL,如IL-1、IL-6、IL-12等)和肿瘤坏死因子(TNF,如TNF- α)产生等病理变化,共同参与炎症反应,从而导致各种临床症状^[1]。本病基本病理表现为滑膜炎、血管翳形成,早期诊断和治疗至关重要^[2]。《素问·宝命全形论》有云:“人以天地之气生,四时之法成”,时令与节气对疾病具有重要的影响,有学者认为论治RA时考虑四时因素并分时论治,对控制缓解RA病情和改善患者生活质量具有积极意义^[3]。本研究通过比较不同季节RA发病患者的发病特点和相关免疫炎症指标的差异,以为RA分时预防与调治提供更多思路。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2010年9月至2020年10月间就诊于北京中医药大学东直门医院肾病风湿科符合

纳入标准的214例RA患者,按照发病季节分为春季组(立春—谷雨)44例、夏季组(立夏—大暑)58例、秋季组(立秋—霜降)58例和冬季组(立冬—大寒)54例。4组患者年龄、性别、体质指数等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 4组患者一般资料比较

组别	例数	年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	性别(男/女)/例	体质指数($\bar{x}\pm s$)/(kg/m ²)
春季组	44	63.73 $\pm$ 11.86	13/31	24.23 $\pm$ 2.79
夏季组	58	63.90 $\pm$ 11.43	8/50	23.15 $\pm$ 4.99
秋季组	58	60.93 $\pm$ 12.80	8/50	24.63 $\pm$ 4.83
冬季组	54	65.91 $\pm$ 10.93	8/46	24.19 $\pm$ 4.51
F/χ^2		1.670	6.789	0.966
P		0.175	0.079	0.410

1.2 诊断标准 西医诊断符合美国风湿病学会1987年修订的RA分类标准^[4]或2010年美国风湿病学会和欧洲抗风湿病联盟(ACR/EULAR)关于RA的新分类标准^[5]。

1.3 纳入标准 年龄18~90岁,男女不限;在北京生活 ≥ 2 年者;被研究者同意其个人诊疗信息被用于研究。

1.4 排除标准 合并有其他免疫疾病如系统性红斑狼疮、干燥综合征、皮炎、强直性脊柱炎等的患者;合并其他严重脑、心、肝、肾、肺等疾病者;病历资料不全者。

2 研究方法

2.1 研究内容 比较4组患者病程、首次发病比例、中医证型分布(由两位及以上副主任医师确定。中医证型符合《国际中医临床实践指南 类风湿关节炎(2019-10-11)》^[6]中的8个证型:风湿痹阻、寒湿痹阻、湿热痹阻、痰瘀痹阻、瘀血阻络、气血两虚、肝肾不足和气阴两虚型)、临床症状、疾病活动度(DAS28)评分、免疫炎症指标[红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、血小板计数(PLT)、免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)]的差异。

2.2 统计学方法 运用SPSS 26.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,正态分布数据采用单因素方差分析进行多组间比较,使用LSD法进行组间两两比较;非正态分布数据采用H检验进行多组间比较和组间两两比较。计数资料以例和百分比表示,使用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 研究结果

3.1 4组患者病程及首次发病比例比较 春季组病程明显短于其他3组($P < 0.05$),且首次发病比例明显高于其他3组($P < 0.05$)。详见表2。

表2 4组患者病程及首次发病比例比较

组别	例数	病程($\bar{x} \pm s$)/月	首次发病比例/%
春季组	44	84.18 $\pm$ 99.05	31.82
夏季组	58	127.41 $\pm$ 155.19 [#]	18.97 [#]
秋季组	58	169.76 $\pm$ 167.91 [#]	6.90 [#]
冬季组	54	140.98 $\pm$ 144.19 [#]	18.52 [#]
F/χ^2		10.701	10.474
P		0.013	0.015

注:与春季组比较, # $P < 0.05$ 。

3.2 各中医证型患者在不同季节的分布比较 寒湿痹阻型患者春、秋季组例数占比明显多于夏、冬季组($P < 0.05$),其余证型组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表3。

3.3 4组患者临床症状及DAS28评分比较 4组患者关节压痛和肿胀个数、DAS28评分、关节晨僵、便溏、大便干燥、便秘例数的组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。春季组关节压痛个数明显多于夏、冬季组($P < 0.05$),关节肿胀个数明显多于其他3组($P < 0.05$),关节晨僵例数占比明显高于冬季组($P < 0.05$),DAS28评分明显高于夏、冬季组($P < 0.05$)。夏季组便溏例数占比明显高于其他3组($P < 0.05$);春、冬季便秘例数占比明显高于夏、秋季组($P < 0.05$)。详见表4。

3.4 免疫炎症指标比较 4组患者IgA、IgG、ESR水平组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),PLT、CRP水平组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。春季组IgA水平明显高于冬季组($P < 0.05$);春季组ESR水

表3 各中医证型RA患者在不同季节的分布比较

单位:例(%)

组别	风湿痹阻型 (n=6)	寒湿痹阻型 (n=36)	湿热痹阻型 (n=38)	痰瘀痹阻型 (n=82)	瘀血阻络型 (n=42)	气血两虚型 (n=23)	肝肾不足型 (n=78)	气阴两虚型 (n=26)
春季组	2 (33.33)	11 (30.56) ^{▲△}	9 (23.68)	14 (17.07)	7 (16.67)	5 (21.74)	19 (24.36)	3 (11.54)
夏季组	1 (16.67)	6 (16.67)	11 (28.95)	23 (28.05)	11 (26.19)	5 (21.74)	24 (30.77)	7 (26.92)
秋季组	3 (50.00)	14 (38.89) ^{▲△}	11 (28.95)	18 (21.95)	10 (23.81)	5 (21.74)	16 (69.57)	10 (38.46)
冬季组	0 (0)	5 (13.89)	7 (18.42)	27 (32.93)	14 (33.33)	8 (34.78)	19 (24.36)	6 (23.08)
χ^2	3.359	8.268	1.185	5.250	1.969	1.496	3.474	2.497
P	0.307	0.041	0.757	0.154	0.579	0.683	0.324	0.486

注:与夏季组比较, ▲ $P < 0.05$;与冬季组比较, △ $P < 0.05$ 。

表4 4组患者临床症状及DAS28评分比较

组别	例数	关节压痛/个	关节肿胀/个	关节晨僵/例(%)	便溏/例(%)	大便干燥/例(%)	便秘/例(%)	DAS28($\bar{x} \pm s$)/分
春季组	44	12 $\pm$ 10	11 $\pm$ 10	28 (63.64) [△]	2 (4.55) [▲]	10 (22.73)	9 (20.45)	6.18 $\pm$ 1.61
夏季组	58	8 $\pm$ 11 [#]	6 $\pm$ 9 [#]	26 (44.83)	16 (27.59)	8 (13.79)	3 (5.17) ^{#△}	5.30 $\pm$ 1.70 [#]
秋季组	58	9 $\pm$ 10	7 $\pm$ 9 [#]	28 (48.28)	11 (18.97) [▲]	9 (15.52)	2 (3.45) ^{#△}	5.64 $\pm$ 1.65
冬季组	54	8 $\pm$ 10 [#]	5 $\pm$ 8 [#]	17 (31.48)	6 (11.11) [▲]	18 (33.33)	11 (20.37)	5.25 $\pm$ 1.83 [#]
$F/H/\chi^2$		8.745	11.285	10.231	11.208	7.889	13.426	2.762
P		0.033	0.010	0.017	0.011	0.048	0.004	0.043

注:与春季组比较, # $P < 0.05$;与夏季组比较, ▲ $P < 0.05$;与冬季组比较, △ $P < 0.05$ 。

平明显高于其他3组 ($P<0.05$)；春、秋季组PLT水平明显高于夏、冬季组 ($P<0.05$)；春季组CRP水平明显高于夏、冬季组 ($P<0.05$)。详见表5。

4 讨论

中医学自古重视时令节气对疾病发生发展的影响,《素问·四气调神大论》曰:“夫四时阴阳者,

万物之根本也。”中医秉持天人相应的整体观,天地自然有寒热温凉、春生夏长、秋收冬藏的变化,人体亦随之有生长壮老已的演变^[7],故疾病论治需“因时制宜”。RA属中医学“痹证”范畴,由风寒湿热等邪气杂合而至所致,温度、湿度、气象变化等因素都会对痹证发病有明显影响,研究表明RA关节疼痛肿胀程度与大气压、空气湿度、日最高最低温度、降水量等相关^[8],天气变化时会加重关节疼痛症状^[9],此外在温季和湿季入院人数较风季明显增多^[10]。因此,掌握不同时令节气对RA发病的影响有利于提前制订相应预防和诊疗措施,对调治RA提供一定的帮助。

4.1 春季时RA具有较高发病率和疾病活动度 本研究结果显示,春季时RA患者首次发病例数明显多于其他季节,且病程最短。结合时令特点,春季风气盛行,风为百病之长,轻扬开泄,易致肌表腠理营卫失司,表虚易感,又因风邪多兼夹寒湿热邪,邪气并至,客于肌表经络与关节骨质,更易诱发痹证^[11]。春季发病时关节压痛、肿胀、晨僵等症状也较其他季节明显加重。CRP与ESR是机体炎症和组织损伤的指标,在风湿疾病活动期两者明显上升,可以较为敏感而准确地反映RA的炎症活动程度^[12-13]。PLT作为RA疾病活动度的敏感指标,与IgG、IgM等体液免疫指标呈正相关^[13]。IgA是RA早期诊断和病情监测的重要指标,在RA活动期明显上升,与DAS28评分呈正相关^[14]。本研究结果表明,北京地区春季时RA患者CRP、ESR、PLT、IgA等炎症指标不同程度地高于其他季节,这与其他学者对日本东京等地和土耳其安塔利亚地区的RA患者研究结果类似^[15-17]。春季人体阳气升腾,恰逢外有风气大行,虚风扰动,内有虚邪伏藏,随邪引动,内外合邪,造成伏藏至深之病邪迅速发作,从而引起严重的机体症状,如《灵枢·岁露论》云:“虚邪入客于骨而不发于外,至其立春,阳气大发,腠理开……此两邪相搏,经气结代者矣。”RA在春季时实性症状更加突出,病势更加峻烈,类似于伏邪致病的特点,众多学者也认为RA可从伏邪论治,应重视开达透邪的治则,对诊治RA具有重要意

表5 4组患者免疫炎症指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IgA/ (g/L)	IgG/ (g/L)	ESR/ (mm/h)	PLT/ ($\times 10^9/L$)	CRP/ (mg/L)
春季组	44	3.58±1.92 [△]	14.58±4.70	62.93±35.77	286.91±71.59 ^{▲△}	42.32±41.04
夏季组	58	3.35±1.61	14.29±4.90	49.62±29.56 [#]	249.38±83.80	25.47±29.31 [#]
秋季组	58	3.17±1.21	14.23±4.90	52.18±28.24 [#]	284.89±113.48 ^{▲△}	25.13±27.74
冬季组	54	2.90±1.26	15.15±5.55	53.96±33.40 [#]	242.11±83.30	18.91±18.89 [#]
F/H		1.588	0.329	1.460	3.462	8.817
P		0.194	0.804	0.227	0.017	0.032

注:与春季组比较, # $P<0.05$;与夏季组比较, ▲ $P<0.05$;与冬季组比较, △ $P<0.05$ 。

义^[18-20]。故推测,北京地区春季时RA患者症状加重及相关炎症免疫指标升高的现象与伏邪致病具有密切关联。

4.2 寒热交替加重寒湿痹阻型RA症状 春秋季为气候阴阳寒热交替之时,春季由寒转温,秋季由热转凉,此二季气候多见突变,气温骤热骤寒,风寒湿热等外邪亦相继交替或合并出现,此时人体会随气温变化腠理时开时阖,频繁添减衣物,稍有不慎便会邪气入体,引发痹证。本研究发现,寒湿痹阻型RA患者在春秋二季更加多见,关节冷痛、屈伸不利、畏寒喜暖等寒性表现也更加突出。《素问·痹论》云:“风寒湿三气杂至合而为痹也。……寒气胜者为痛痹”,痛痹可类比于寒湿痹阻证。对于这一证型RA患者,寒热交替的气候变化会凸显其寒邪偏胜的病理表现,且这一条件下寒邪更易令这类患者致病,同时也进一步说明,寒湿痹阻型RA患者更难适应寒热交替的气候变化,尤其对寒冷的耐受性下降,加重了其关节的寒性症状。

4.3 季节更替引起RA患者肠道菌群变化,间接影响疾病活动度 本研究发现,RA患者夏季便秘现象更加明显,春冬季节排便困难现象更加突出。所谓“燥胜则干,湿胜则濡泻”,夏与长夏湿热之气盛,春冬二季冷燥之气强,不同时令的排便现象可能与天人相应下感受外在气候的不同存在关联。有研究表明RA患者存在明显肠道菌群失调,肠道细菌数量与健康人群存在显著差异^[21],且肠道菌群与RA患者相关抗体滴度和疾病活动度相关^[22],改变肠道菌群有利于改善RA患者体内炎症因子并缓解关节症状^[23]。由此可见,季节更替可能引起RA患者肠道菌群的变化,引发相关肠道症状,间接影响疾病活动度与关节症状的严重程度,这有待于更大样本的专题研究验证。

综上,季节变化可显著影响RA患者的发病特点与免疫炎症指标,因此我们可以针对性地做好以下应对措施:(1)增加健康教育,嘱患者在春秋季节做好自身保暖工作,避免外感。(2)适度增加户外运动,必要时补充维生素D和钙剂,维生素D可通过多种机

制途径减少RA的疾病活动度及复发率^[24-27]。(3)活动期可酌加搜剔伏邪的药物,如搜风通络开结之动物药和藤类草药,祛除湿、痰、饮、瘀等邪,兼顾补虚^[19],尽快控制病情;缓解期以补虚为主,但亦需通痹透邪,令邪有出路,以免存敛邪之弊。本研究样本量较少,局限于北京地区,与四季相关的气温、湿度、日照时间等因素具有地域性,无法适用于其他地域的RA患者。此外本研究资料均为回顾住院患者病例所得,对入院时患者经济水平、治疗期望值、文化程度、工作情况等现实因素难以溯及,各组患者上述因素可能存在一定差异,有待于今后通过调查量表等方式进行更大样本的多中心横断面调查以完善研究。

参考文献

- [1] SMOLEN J S, ALETAHA D, BARTON A, et al. Rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 18001.
- [2] 中华医学会风湿病学分会. 2018中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242.
- [3] 巩勋, 姜泉. 从“五脏应四时”论治类风湿关节炎[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(3): 47.
- [4] AMETT F C, EDWORTHY S M, BLOCK D A, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3): 315.
- [5] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 2574.
- [6] 世界中医药学会联合会, 中华中医药学会. 国际中医临床实践指南 类风湿关节炎(2019-10-11)[J]. 世界中医药, 2020, 15(20): 3160.
- [7] 阎星诗, 洪素兰. 中医时间医学研究述评[J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(2): 143.
- [8] 马艳, 谭震, 李向培, 等. 病情稳定的类风湿关节炎患者临床症状与气象指标的相关研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2015, 19(9): 904.
- [9] 杨华艳, 程岚, 杨卫彬, 等. 天气变化对类风湿性关节炎患者疼痛的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(9): 830.
- [10] 杨华艳, 程岚, 杨卫彬. 六季气候因素对类风湿关节炎患者的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(11): 1144.
- [11] 崔家康, 姜泉, 唐晓颇, 等. 类风湿关节炎1602例患者发病季节及地域因素分析[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4810.
- [12] 王志中, 王勇, 牟方祥, 等. 血小板、TNF- α 及IL-1 β 与活动期类风湿关节炎的相关性研究[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(5): 471.
- [13] 刘彦卿, 李振彬, 耿丽芬. 类风湿关节炎血小板参数与免疫炎症指标的相关性及其临床意义[J]. 解放军医药杂志, 2015, 27(1): 67.
- [14] 肖雪野. 抗CCP抗体、补体及免疫球蛋白在类风湿性关节炎病理过程中的变化及临床意义[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(4): 517.
- [15] IIKUNI N, NAKAJIMA A, INOUE E, et al. What's in season for rheumatoid arthritis patients? Seasonal fluctuations in disease activity[J]. Rheumatology (Oxford), 2007, 46(5): 847.
- [16] MORI H, SAWADA T, NISHIYAMA S, et al. Influence of seasonal changes on disease activity and distribution of affected joints in rheumatoid arthritis[J]. BMC Musculoskeletal Disord, 2019, 20(1): 30.
- [17] ENGINAR A U, KACAR C. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte rate and their seasonal differences in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis patients using anti-TNF medication[J]. Bratisl Lek Listy, 2019, 120(8): 587.
- [18] 徐愿, 陶庆文, 王艳, 等. 基于伏邪学说辨治类风湿关节炎[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(3): 183.
- [19] 刘东武, 李睿, 姜兆荣, 等. 伏邪致病理论在风湿病领域的应用探索[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(5): 1079.
- [20] 王建, 巩勋, 姜泉. 从伏邪理论探讨类风湿关节炎病因病机[J]. 浙江中医药大学学报, 2017, 41(9): 719.
- [21] 刘晓飞, 王志中, 王勇, 等. 早期类风湿关节炎患者肠道微生物群落分析[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(23): 2413.
- [22] 魏慧, 赵金霞, 刘湘源. 肠道菌群在类风湿关节炎发病中的作用研究进展[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(21): 1723.
- [23] 陈晓欢, 洪学志, 刘雷, 等. 肠道菌群失调与类风湿性关节炎[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(16): 2667.
- [24] 雒志恒, 吴婕, 祁珊珊, 等. 维生素D系统在类风湿关节炎中的作用研究进展[J]. 现代免疫学, 2016, 36(5): 422.
- [25] WATAD A, AZRIELANT S, BRAGAZZI N L, et al. Seasonality and autoimmune diseases: The contribution of the four seasons to the mosaic of autoimmunity[J]. J Autoimmun, 2017, 82: 13.
- [26] 张月月, 顾冰洁, 沈敏宁, 等. 25-羟维生素D抑制类风湿关节炎滑膜成纤维细胞释放炎症因子的相关性研究[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(2): 153.
- [27] HERLY M, SIENGAARD-PEDERSEN K, VESTERGAARD P, et al. Impact of season on the association between vitamin D levels at diagnosis and one-year remission in early Rheumatoid Arthritis[J]. Sci Rep, 2020, 10: 7371.

第一作者: 李元(1996—), 男, 硕士研究生在读, 研究方向: 中医药防治风湿免疫疾病。

通讯作者: 周静威, 医学博士, 主任医师。13910634708@163.com

收稿日期: 2021-08-07

编辑: 傅如海 蔡强