

雷公藤总甙治疗类风湿性关节炎 144例临床观察

江苏省雷公藤总甙科研协作组 于德勇 执笔

自1969年福建三明地区第二医院用雷公藤治疗类风湿性关节炎以来,据各地陆续报道的资料统计,总病例数已超过2000例^(1,2)。临床应用的制剂有雷公藤煎剂、雷公藤浸膏、提取生物碱后的雷公藤煎剂以及雷公藤醋酸乙酯提取物等,治疗有效率达87.8~94.6%^(2~4)。为了进一步探索其有效成分,本协作组七所医院应用由中国医学科学院皮肤病研究所提供的雷公藤总甙(以下简称总甙)治疗类风湿性关节炎共144例,初步获得较为满意的效果,现将治疗情况报道如下:

病 例 情 况

一、诊断标准(按本协作组会议拟定的标准)

1. 关节疼痛伴有发热或无发热。
2. 四肢关节呈对称性肿胀,四肢关节或脊柱已畸形或强直。
3. 化验检查类风湿因子阳性,血沉快。
4. 关节X线拍片亦有脱钙,骨质疏松,骨质破坏,关节面变狭窄,关节融合等改变。

凡符合上述四项中之三项者,即诊断为类风湿性关节炎。本组病例皆确诊为本病。

二、一般资料

144例中男性40例,女性104例;年龄最小为3岁,最大为77岁,绝大多数为青壮年;病程最短为1个月,最长为20年,多数为3~5年。从临床类型来看,8例为中心型,1例为混合型,其余135例均为周围型。

三、治疗方法

总甙用量为1~1.5毫克/公斤,最大用量

每日不超过90毫克,分三次口服。服药期间要求停用其他药物,本组多数病例服总甙前均服用过或正在服用皮质激素或非激素类抗炎药物,服总甙后即逐渐停用,最长一例在第三个月末完全撤去激素。另有3例激素依赖者,服总甙期间仍常需合用少量激素。总甙疗程定为三个月。治疗前后观察症状体征的变化并检查血沉、类风湿因子、类粘蛋白、血常规,部分病例作了关节X线摄片、肝功能、心电图以及免疫功能的测定。

治疗结果及分析

一、疗效标准

临床缓解:临床症状消失,关节活动功能恢复,化验检查结果全部恢复正常。

显效:关节疼痛减轻,功能基本恢复,血沉正常或略偏高,类风湿因子转阴。

进步:关节疼痛减轻,活动度加大,血沉比治疗前有所下降,类风湿因子转阴或仍为阳性。

无效:症状、体征及化验结果与治疗前相比无好转。

二、症状及体征改善情况

治疗后症状开始减轻的时间一般为1~2周,也有短至2天即有效者。有发热者14例,服药后均很快退热,仅1例在服药3个月后仍有不规则低热。132例在治疗前均有明显的关节疼痛的主诉,治疗后除8例无效外,其余大部分疼痛消失或基本控制,小部分病例疼痛都有不同程度的减轻。有关节肿胀者115例,治疗后90例(78.2%)肿胀消退或明显减轻,随

肿胀及疼痛的好转, 关节活动度也增大。关节已呈强直畸形者 38 例, 虽然自觉症状在活动性炎症被控制后可以得到改善, 但强直畸形则均无改变。

三、化验指标改善情况

治疗前有 107 例作血沉检查, 增高者 (男性 >10 毫米/1 小时, 女性 >15 毫米/1 小时) 90 例, 治疗后 36 例降至正常; 在仍增高的 54 例中, 多数病例虽未降至正常, 但较治疗前已有大幅度的下降。治疗前作类风湿因子检查者 106 例, 阳性者 71 例; 治疗后 34 例转阴, 仍为阳性者 37 例, 其血凝法测定的效价虽未降至正常范围, 但亦有明显的下降。治疗前类粘蛋白仅观察了 21 例, >3.5 毫克%者 20 例, 治疗后仅 4 例降至 <3.5 毫克%。血沉下降及类风湿因子转阴与临床症状的好转是基本一致的。部分病例血沉的变化与临床症状不一定相平行。

部分病例作了免疫功能的测定, 结果见表 1。免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM, 治疗前与正常值比较均增高, 治疗后与治疗前比较有明显下降。在测定免疫球蛋白的同时, 25 例亦作了 T 淋巴细胞转化和自然玫瑰花结形成能力的观察, 治疗前后比较无明显改变。

表 1 治疗前后免疫球蛋白测定比较

	例数	IgG(毫克%) 均值±标准差	IgA(毫克%) 均值±标准差	IgM(毫克%) 均值±标准差
治疗前	25	1840±600.44	392.23±253.74	194.08±109.78
治疗后	25	1275.44±381.46	188.72±103.71	124.03±51.51
正常值		1457±361	204±170	119±65

四、治疗效果

在 144 例病例中, 1 例由于服药反应及 7 例服药未滿 3 个月未作疗效判断, 余 136 例获临床缓解者 24 例 (17.6%), 显效 51 例 (37.5%), 进步 52 例 (38.2%), 无效 9 例 (6.6%); 总有效率为 93.3%。

五、疗效与病级、病期的关系

本组中有 49 例患者按关节功能级别 (以

关节活动受限程度划分) 及疾病分期 (以关节 X 线拍片所见骨质受损轻重划分), 观察了与疗效的关系, 结果见表 2。

表 2 49 例功能级别及疾病分期与疗效的关系

疗 效	功能级别				疾病分期			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
临床缓解		1			1			
显 效		17	4	2	6	8	5	3
进 步		8	6	4	3	5	7	4
无 效	1	3	2	1		3	3	1
合 计	1	29	12	7	10	16	15	8

关节活动受限 轻者 疗效似 稍好, 重者稍差。这可能由于功能明显障碍者除有局部炎症外, 往往已伴有骨质的破坏引起强直或固定, 故疗效较以炎症为主的要差。病期与疗效的关系似乎不大, 因其中有 3 例为中心型, 按 X 线骨质改变均属 IV 期, 但治疗后临床症状的好转仍属是明显的。我们认为中心型患者脊柱的病理改变, 可能从一开始即与周围型者有所不同。

六、治疗反应及副作用

总貳具有与雷公藤生药同样的反应及副作用, 但总的说来比较轻, 很少因反应而中止治疗者。服药后数天即可出现胃肠道反应, 以口干 (18.8%)、食欲减退 (20.8%) 为明显, 还可见恶心、便秘、呕吐、食道烧灼感等。除 1 例于服药后出现恶心呕吐, 连服 3 日症状愈见加重而停药外, 其余未有因胃肠道反应而影响治疗, 且随着继续服药胃肠道反应可以逐渐消失, 对口干病例如加用维生素 C 后可以有所改善。服药两周后容易发生皮疹 (16.0%), 多见于面、颈部, 疹形如粟米大小, 呈淡红色, 微痒, 搔之皮肤易破, 少数亦有呈红斑样改变; 治疗时间稍长, 皮疹或红斑可自行消退。治疗数周以后面、手等暴露部位的皮肤开始出现色素沉着 (13.2%), 可见于整个面部及两手指甲周围, 色素呈淡褐色或灰暗色; 治疗时间愈长, 色素沉着反可渐见消退。对内分泌功能的影响表现在女性始为月经失调 (15.4%), 继则引起闭经 (7.7%); 男性可以出现乳房增

大,停药后可以恢复。白细胞及血小板减少为一过性,继续服药可见回升,即使比服药前有所减低,多数尚在正常范围内,白细胞低于3000/毫米³者仅2例。除以上反应外,有头晕、嗜睡、失眠、心悸、脱发各1例,因系个别病例的表现,是否为总貳的影响,有待观察。本组部分病例作了治疗前后心电图的对比,未见对心脏有任何损害。治疗前后肝功能多数无明显改变,有8例肝功能轻度受损,治疗后6例恢复正常;少数病例治疗后 γ -谷氨酰转肽酶增高,但亦有治疗前增高治疗后转为正常者,故对其改变有无意义尚难定论。总之,从我们的临床观察中初步可以说明治疗用量总貳对肝脏、心脏无明显毒性。

讨 论

一、对疗效的评价

通过临床治疗的观察,我们认为总貳对类风湿关节炎的疗效是满意的。其抗炎作用显著,服药后平均1~2周内疼痛开始减轻,肿胀消退,活动度增大,功能得到改善。早期病例的疗效一般优于晚期病例,这主要由于晚期病例关节强直畸形难以恢复,但对仍有关节活动性炎症者,仍然能减轻疼痛,取得一定的临床效果。本组病例与各地报道雷公藤生药的疗效相近,但临床缓解率及显效率有较明显的提高。因此,可以初步认为总貳的临床疗效较雷公藤生药为佳^(1~3)。

本组144例在接受总貳治疗前几乎都使用过多种药物,如水杨酸制剂、消炎痛、皮质激素及中草药等的治疗。有的由于无效,有的则因为药物的副作用被迫停药,而病情日见加剧,难以控制时改为用总貳治疗,结果总有效率达93.3%。这说明总貳虽非治疗类风湿性关节炎首选的特效药物,但作为一种有较好疗效的新药值得重视,特别是在合并某些疾病而不适于应用皮质激素类药物时则尤有意义。如本组中有一例类风湿性关节炎合并严重糖尿病患者,十多年来由于用各种药物不能控制关节症状而需依赖皮质激素治疗。但激素的应用又加重

了糖尿病,患者受两种疾病的折磨,苦于无理想的疗法,在改用总貳后,逐渐撤去激素,不仅类风湿关节炎的症状得到缓解,同时糖尿病也得到了较好控制。

根据上述情况,我们认为总貳治疗类风湿性关节炎作用快、疗效好,无激素的副作用,对合并其他疾病如糖尿病、肺结核等患者的治疗更具有一定的临床价值。

二、对副作用的评价

总貳出现的副作用以消化道的症状为普遍,但多数轻微,除极个别病例外,均未影响治疗。对白细胞计数、心脏、肝脏功能均未见明显的毒性及损害。治疗过程中患者性征、性欲、性功能均无明显影响,而在女性可见月经紊乱或闭经,男性乳房增大,停药后可以恢复。南京军区总医院曾对9例服雷公藤生药及总貳的男性患者作了精液检查。服药时间为2月~4年8个月,年龄22~43岁,9例中1例为间断服药,余8例均连续按治疗量服药。检查结果5例完全无精子,3例精子很少,活动力差;间断服药1例,精子基本正常。此9例治疗前未作检查,虽缺少对照但4例已婚患者治疗前均已育有子女,从此点来推论,过去精子应是正常的。为了观察停药后能否恢复,该院对3例患者停用雷公藤改用其他药物。3个月后再复查精液,3例精子数及活动力均已恢复正常。由此可见雷公藤停药后精子生成功能可以得到恢复。另据中国医学科学院皮肤病研究所动物实验的观察报告,雷公藤生药、生物碱及总貳均可引起睾丸生殖上皮的损伤,三者中以总貳的受损为较轻,其主要影响是抑制精原细胞的分裂导致各级生殖细胞减少至消失,引起不育,而无器质性改变,对间质细胞无影响,停药后小白鼠可以恢复生育,后代无畸形。动物实验结果与临床观察结果基本一致。因此在临床治疗中我们认为总貳副作用轻,对性腺功能的影响在停药后可以恢复,但对孕妇应忌服,对已婚未生育者及儿童使用总貳应慎重考虑。

三、作用机制的探讨

在144例治疗观察中,总貳对具有急性炎

性活动的效果特别明显。临床证实总甙有较强的抗炎作用,对激素依赖的病例,在用总甙后除极个别患者仍需服少量激素外,绝大多数均可在短时间内撤去。从临床效果来看,总甙可以替代激素而起到与激素同样强的抗炎作用。此外,类风湿性关节炎为自身免疫性疾病,部分病例治疗后白细胞下降,是否为免疫抑制作用所引起,尚难肯定。本组25例作了总甙治疗前后免疫球蛋白测定的比较,IgG、IgA、IgM治疗前较正常值为高,治疗后有较大幅度下降。对T淋巴细胞转化和自然玫瑰花结形成能力前后比较无明显改变。免疫球蛋白的减少与临床病情的好转是一致的。南京医学院微生物研究室所做的动物实验观察证明,总甙对于体液免疫具有抑制作用,与我们临床治疗的观察亦相吻合⁽⁵⁾。南京军区总医院实验科进行了体外试验观察总甙对T细胞的影响,初步发现总甙具有抑制T淋巴细胞转化和自然玫瑰花结形成的能力⁽⁶⁾。结合临床及实验室观察,提示总甙对机体的细胞和体液的免疫具有广泛的抑制。综上所述,总甙可能既具有抗炎又有免疫抑制效应这两方面的作用,对其作用机制的进一步阐明,尚有待继续观察和研究。

小 结

本文报告用雷公藤总甙治疗类风湿性关节炎144例取得了较好的疗效,临床缓解率为17.6%,显效37.5%,进步38.2%,总有效率为93.3%。雷公藤总甙对胃肠道有轻度反应,患者可以耐受不影响治疗。服药期间可引起女性月经紊乱乃至闭经,个别男性乳房增大,停药后可以恢复。其作用机制通过临床及实验观察可能具有抗炎及免疫抑制效应两方面的作用。我们总的认为雷公藤总甙是治疗类风湿性关节炎的一种有效新药,值得进一步在临床使用及继续研究。

参 考 文 献

- (1) 福建三明地区第二医院:雷公藤根治疗类风湿性关节炎。中草药通讯 (3):48,1974。
- (2) 秦万章:雷公藤和昆明山海棠临床疗效研究进展。上海中医药杂志 (4):46,1981。
- (3) 徐复英:雷公藤治疗类风湿性关节炎135例疗效分析。人民军医 (3):38,1980。
- (4) 湖北省雷公藤研究协作组等:雷公藤研究的进展。新中医 (12):38,1981。
- (5) 江苏省雷公藤研究协作组:雷公藤总甙鉴定会资料(一)。内部资料,1981。
- (6) 南京军区总医院临床实验科微生物室:雷公藤T_H与黄精PO对T淋巴细胞的作用。江苏医药 (10):3,1979。

顽 固 性 荨 麻 疹 治 验 1 例

湖北省麻城县医院 江淑安

江××,男,34岁,军人。1981年8月27日入本院中医病房治疗。患者于1973年春偶发荨麻疹,当时周身起风团,瘙痒难忍,以早晚为甚,经用中西药治疗旬余被控制,但不久即复发。近来每年除6~8月不发外,几乎每月都不间断,尤其在寒凉季节则天天必发,甚时彻夜瘙痒难寐。经多次治疗(包括使用激素等),均未能控制,甚感苦恼。诊见:胸腹、四肢有密布成片的白色风团和搔抓痕,面部也有少许,面色不华,头昏,精神疲乏。自诉素来形寒畏风,虽未入冬季却已着冬装。舌质淡,苔薄白,脉细缓。此为卫外不固,风寒侵袭所致,治宜祛风散寒、益气固表为主,佐以养血活血,方用桂枝麻黄各半汤合玉屏风散、四物汤

加减。处方:桂枝6克,麻黄6克,杏仁6克,甘草6克,黄芪15克,防风10克,白术10克,白芍15克,当归10克,川芎6克,姜、枣各6克,茯神20克。水煎服,每日1剂,分两次服。

上方连服8剂后,风团明显减少,除面部、四肢可见散在风团外,胸腹部基本已无,晚上亦能入寐。遂去方中茯神,原方再进。服至20剂时,风团已3天未发,惟伴双目干涩,乃于方中加入枸杞10克。服至30剂后,风团已13天未发,目干涩亦除,精神和睡眠起居均已如常,形寒畏风之感亦除,嘱带药10剂出院。2月后随访,其时虽值历年好发季节,却未复发。4个月后再访,安然无恙。