

临床报道

复方马钱子片治疗类风湿性关节炎双盲观察

石玉山¹ 张 宏² 杜秀兰² 张鸣鹤² 李恒敏³ 李秀琴³ 吴晓青³
尹玉茹² 周翠英² 宋绍亮² 傅新利² 李素萍² 刘 英² 朱玉梅³

摘要 本临床试验采用随机双盲法,共观察患者 120 例,1 号组为治疗组,2 号组为对照组,各 60 例。1 号组服用复方马钱子片,临床治愈 1 例(1.7%),显效 27 例(45.0%),有效 26 例(43.3%),总有效率为 90.0%。对照组服用风湿马钱片,临床无治愈例,显效 16 例(26.7%),有效 33 例(55.0%),总有效率 81.7%。经统计学处理,复方马钱子片临床疗效明显优于风湿马钱片($P < 0.05$),且无明显的毒副作用。

主题词 关节炎,类风湿/中医药疗法 @ 复方马钱子片

复方马钱子片是中国中医研究院研制的中药Ⅲ类新药,具有舒筋通络,消肿止痛的功效。我们根据卫生部药政局颁布的“中药新药治疗痹病临床研究指导原则”有关标准,1995 年 5 月~1996 年 6 月采用前瞻性随机双盲对照试验观察类风湿性关节炎 120 例,现报告如下。

1 一般临床资料

本次临床试验共观察 120 例患者,其中治疗组(为 1 号组)60 例,对照组(为 2 号组)60 例。1 号组男 17 例,女 43 例,2 号组男 15 例,女 45 例;年龄最小 19 岁,最大 65 岁,平均年龄 44.65 岁;病程最短 1 个月,最长 27 年,平均 5.23 年。类风湿性关节炎功能分级:1 号组Ⅰ级 6 例,Ⅱ级 34 例,Ⅲ级 20 例;2 号组Ⅰ级 9 例,Ⅱ级 34 例,Ⅲ级 12 例。两组之间性别、年龄、病程及其它有关临床资料相比无显著性差异(P 均 > 0.05)。

2 治疗与观察方法

2.1 病例选择:西医诊断标准:类风湿性关节炎诊断参照美国风湿病学会 1987 年制定的标准,晨僵(持续 1 小时以上);对称性的关节肿胀(持续 6 周以上);3 个以上的关节肿胀(持续 6 周以上);手近指关节肿胀(持续 6 周以上);类风湿因子(+);有类风湿结节;手指 X 线改变。符合以上标准中 4 项者即可确诊。

中医证候诊断标准:肌肉或关节疼痛,可有部位固定不移、刺痛或痛处拒按,局部触之发热但自觉畏寒,或触之不热但自觉发热,全身热象不显,局部肿胀可有硬结,或见关节僵硬畸形,屈伸不利,舌质或暗或有瘀斑,舌苔或黄或白,或黄白相兼,脉弦数或沉细涩。辨证为寒热错杂,瘀血阻络。

纳入病例标准:符合类风湿性关节炎诊断及寒热错杂、瘀血阻络辨证者。

排除病例标准:虽为本病但长期服用与治疗本病有关的中、西药物者,应停用。如不能立即停用者,只限于使用丙酸类非甾体消炎止痛药,而且只能维持原剂量或减量,否则宜排除;晚期畸形、残废、丧失劳动者;年龄在 18 岁以下或 65 岁以上者;妊娠或哺乳期妇女,过敏体质者及曾服用马钱子粉或含马钱子类药物显示出士的宁不适应者;合并心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病、精神病患者;不符合纳入标准,未按规定用药,无法判断疗效或资料不全等影响疗效或安全性判断者。

2.2 治疗方法:复方马钱子片由马钱子粉、川牛膝、当归、红花、木瓜、荆芥、防风、全蝎 8 味中药组成,规格为 0.3g/片。1 号组服用复方马钱子片,每日 3 片,晚饭后顿服,2 个月为一疗程。

1 中国中医研究院实验药厂,北京东直门内北新仓 18 号(100700)

2 山东中医药大学附属医院

3 北京中医药大学东直门医院

收稿日期:1997-03-06;修回日期:1997-03-28

2号组服用风湿马钱片(四川锦阳制药厂生产,批号941119),服法同1号组。

2.3 观测指标:安全性观测:一般体格检查、血常规、尿常规、心功能(心电图)、肝功能、肾功能(肌酐)及注意有无士的宁神经毒反应。

疗效性观测:晨僵、关节疼痛程度、关节痛数目、关节肿胀程度、肿胀数目、局部压痛、关节局部凉热、双手握力、步行15m时间;关节功能、全身症状、舌脉变化、血沉、类风湿因子(RF)、血清C-反应蛋白(CRP)、IgG、IgA、IgM、前列腺素PGE₂及受累关节X线片。

主要症状体征记分法:关节疼痛(指休息时关节的疼痛)、肿胀、关节压痛均根据症状程度不同,由轻至重按0、1、2、3四等分值划分。另外,分别记述患者晨僵、15m距离行走时间(S)及握力(mmHg)治疗前后数值。

对中医证候(包括疼痛性质、硬结、瘀斑、局部发热但自觉畏寒、触之不热但自觉发热)治前用有、无表示,治疗后用消失、减轻、无效表示。

次要症状记分依据问诊,由重至轻,分3分(+++),2分(++),1分(+),0分(-)。

3 结果分析

3.1 疗效标准:症状全部消失,功能活动恢复正常,主要理化检查指标正常者为临床治愈;全部症状消除或主要症状消除,关节功能基本恢复,能参加正常工作和劳动,理化检查指标基本正常者为显效;主要症状基本消除,主要关节功能基本恢复或有明显进步,生活不能自理转为能够自理,或者失去工作和劳动能力转为劳动和工作能力有所恢复,主要理化检查指标基本正常者为有效;与治疗前相比较,各方面均无进步者为无效。

中医证候疗效分为3级,症状或体征消失者为消失;积分下降 $\geq 1/3$ 者为有效;积分下降 $< 1/3$ 者为无效。

3.2 治疗结果:1号组临床治愈1例(1.7%),显效27例(45.0%),有效26例(43.3%),无效6例(10.0%),总有效率为90.0%。2号组临床无治愈例,显效16例(26.7%),有效33例(55.0%),无效11例(18.3%),总有效率81.7%。

经统计学处理,1号组临床疗效明显优于2号组($P < 0.05$)。

3.3 两组主要症状、体征记分变化:表1示,从关节疼痛、关节肿胀、关节压痛3个主要症状记分变化来看,1号组与2号组治疗前后自身对比均有非常显著性差异(P 均 < 0.01),两组治疗后三项症状记分比较亦有显著性差异(P 均 < 0.05)。

表1 两组主要症状、体征记分变化比较

项 目	治疗前				治疗后			
	0	1	2	3	0	1	2	3
关节疼痛								
1号组		12	25	23	29	27	2	2
2号组		9	23	28	18	31	7	4
关节肿胀								
1号组	3	8	30	19	32	24	3	1
2号组	1	12	27	20	18	33	7	2
关节压痛								
1号组		10	36	14	30	25	3	2
2号组		10	36	14	17	33	6	4

表2 两组治疗前后临床指标变化

项 目	1号组	2号组
疼痛关节	10.20~5.85	10.98~7.51
(个)	4.35±0.34*	3.46±0.34*
肿胀关节	6.02~2.76	8.23~4.91
(个)	3.25±0.39*	2.31±0.39*
压痛关节	7.51~4.03	7.92~5.83
(个)	3.78±0.40*△	2.08±0.26*
步行15m时间	25.03~22.28	26.85~23.03
(S)	2.75±0.64*	3.01±0.25*
双手握力	72.53~91.08	70.41~80.40
(mmHg)	-18.55±2.22*	-18.99±2.22*
晨僵	95.50~44.61	93.33~57.41
(min)	50.85±4.71*△	35.41±4.65*

注:表中数据上行为治疗前均值~治疗后均值,下行为均差值±标准误;* 治疗前后自身比较 $P < 0.01$;△ 两组比较 $P < 0.01$

3.4 两组治疗前后临床指标变化:表2示,患者关节疼痛数、关节肿胀数、关节压痛数、步行15m时间(S)、双手握力(mmHg)及晨僵(min)6项指标治疗前后均有明显变化,两组治疗前

后自身对比及组间对比有显著性差异。

1 号组关节止痛起效时间为 8.62 ± 2.41 天, 消肿起效时间为 9.58 ± 2.19 天; 2 号组分别为 8.95 ± 2.02 天和 10.34 ± 3.52 天。两组相比无明显差异 ($P > 0.05$)。

3.5 两组中医症状疗效比较: 两组治疗后中医症状均获明显改善, 1 号组与 2 号组相比, 除痛处拒按的改善有明显差异 ($P < 0.05$) 以外, 其它均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 两组中医症状疗效比较

症 状	1 号组			2 号组		
	消失	有效	无效	消失	有效	无效
刺 痛	23	21	4	14	26	11
痛处拒按	21	25	4	11	29	9
触之发热 自觉畏寒	17	20	2	16	20	4
触之不热 自觉发热	9	11	1	10	8	2
硬 结	3	7	2	2	8	2
瘀 斑	11	8	3	7	12	3

3.6 对实验室检测指标的影响: 血沉: 1 号组治疗前为 41.00mm/h , 治疗后为 27.69mm/h , 下降 $13.41 \pm 1.74\text{mm/h}$ ($P < 0.01$); 2 号组治疗前为 40.42mm/h , 治疗后为 29.98mm/h , 下降 $10.43 \pm 1.70\text{mm/h}$ ($P < 0.01$); 两组治疗前后血沉下降幅度无显著性差异 ($P > 0.05$)。

RF 和 CRP: 1 号组 RF 转阴率为 30.0%, 2 号组为 25.7%; 1 号组 CRP 转阴率为 55.3%, 2 号组为 48.7%。两组间比较均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

免疫球蛋白: 1 号组 IgG 治疗前后差值为 $0.86 \pm 0.52\text{g/L}$, 2 号组为 $0.35 \pm 0.48\text{g/L}$; 1 号组 IgA 治疗前后差值为 $-0.07 \pm 0.17\text{g/L}$, 2 号组为 $-0.47 \pm 0.32\text{g/L}$; 1 号组 IgM 治疗前后差值为 $0.01 \pm 0.08\text{g/L}$, 2 号组为 $0.09 \pm 0.09\text{g/L}$ 。两组三项指标比较均无显著性差异 (P 均 > 0.05)。

前列腺素 PGE_2 : 1 号组 30 例治疗前 PGE_2 为 566pg/ml , 治疗后为 246pg/ml , 治疗后下降 $320 \pm 23.6\text{pg/ml}$ ($P < 0.01$); 2 号组 30 例治疗

前为 523pg/ml , 治疗后为 240pg/ml , 治疗后下降 $284 \pm 23.7\text{pg/ml}$ ($P < 0.01$)。

不良反应: 两组治疗前后血尿常规、肝肾功能、心电图均无明显改变。1 号组有 2 例服药 2~3 天出现头晕, 1 例胃部不适, 1 例口干; 2 号组 4 例出现头晕, 2 例胃部不适, 1 例口干。但两组均未见其他马钱子中毒症状。

4 讨论

类风湿性关节炎目前尚无特效疗法。Van de Putt 认为, 从类风湿性关节炎病理来看, T 细胞在起重要的作用, 但直接去除 T 细胞的治疗是不成功的, 目前常用仍是 D-青霉胺、羟氯喹、柳氮磺胺吡啶、氨甲喋呤等^[1]。中医认为, 本病的发生主要由于正气虚弱, 风、寒、湿、热诸邪侵袭人体, 流注经络, 致气血闭阻而成。因此, 本病主要证候为寒热错杂、瘀血阻络。本方以马钱子为主药, 散血热, 消结肿, 通络止痛, 但马钱子剂量在药典允许范围内。从临床双盲试验看, 复方马钱子片对类风湿性关节炎有较好疗效, 其总有效率 90.0%, 临床毒副作用很小。其疗效优于对照组。从我们收集的资料来看, 目前尚未见到纯中药制剂 (包括含马钱子制剂), 双盲观察类风湿性关节炎的报道^[2,3]。

实验研究表明, 复方马钱子片对佐剂关节炎、角叉菜胶性、蛋清性、甲醛性足肿胀均有明显的抑制作用, 对 PC 所致迟发型超敏反应有明显的抑制作用, 热板和扭体法证明对小鼠有明显的镇痛作用, 能明显对抗醋酸刺激所引起的小鼠腹腔毛细血管通透性增高, 抑制大鼠羧甲基纤维素诱发的炎症反应, 抑制大鼠棉球肉芽肿的形成。

对于类风湿性关节炎的研究, 中医学都取得较大进展, 我们拟在以往工作基础上, 逐步阐明本方治疗机理。

5 参考文献

- 1 Van de Putte LB, et al. Rheumatoid arthritis: new trend in therapy. Clin Exp Rheumatol 1995; 13 Suppl 12: 527.
- 2 印联群. 中医药治疗类风湿性关节炎进展. 湖南中医学院学报 1995; 15(4): 66.
- 3 李中南, 等. 类风湿性关节炎的中医药治疗进展. 湖北中医杂志 1995; 17(5): 47.

ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

Observation on Double Blind Method for Rheumatoid Arthritis Treated with Semen Strychni Co. Tablet.

Shi Yushan, Zhang Hong, Du Xiulan et al

One — hundred — twenty cases were randomly divided into 2 groups, each 60, one for treatment and the other for control, observed by double blind method. For the treatment group treated by Semen Strychni Co. tablet, 1 case was clinically cured (1.7%), 27 markedly effective (45.0%), 26 effective (43.3%), total effective rate being 91.0%. For the controlled group, treated by Fengshi Maqian tablet, no cured case was observed, 16 cases were markedly effective (26.7%), 33 effective (55.0%), the totaleffective rate being 81%. The results showed that Kushen Co. tablet was superior to Fengshi Maqian tablet ($P < 0.05$) with no obvious side toxicor effect.

Authors' address: Experimental Pharmaceutical Co., China Academy of TCM, Beijing 100700

Key words: Arthritis, rheumatoid/TCM therapy @ Semen Strychni Co. tablet

(Original article on page 411)

Effect of Gandou Tablet No. 1 for Biochemistry of Copper and Liver — Kidney Functions in Hepatolenticular Degeneration.

Hu Wenbin, Yang Renmin

Observation showed that the Tablet revealed no inhibition to the peripheral blood picture and liver — kidney functions. It also yielded no obvious effect on microelements, copperoxidase, and hemoelectrolytes ($P > 0.1$). 34 cases of HLD were treated for 4 weeks, the total effective rate was 70.6%, in which 8.82% were markedly effective.

Authors' address: Neurology Institute, Anhui College of TCM, Hefei, Anhui, 230031

Key words: Hepatolenticular degeneration/TCM therapy hepatolenticular degeneration/metabolism @ Gandou Tablet No. 1

(Original article on page 414)

Comparative Observation on Changes Between Petechiae of Nail Matrix and Sublingual Collateral Branches (Luomai) in Malignant Tumor.

Jin Shiying, Zhou Xiajun, He Shangkuan et al

Matrix peteciae of the nail a distal semilunar purplish zone 2 mm width, with retarded reaction to pressing, is mostly seen in lung cancer, metastatic cancer in the lungs, liver, cancer, general metastasis of carcinoma and obstructive lung diseases such as corpulmonale, bronchialasthma, chronic bronchitis. In TCM diagnosis, all cases belong to blood stasis syndrome, the animal model of which revealed three — grade vesselarches. From the first grade, blood vessels run straight out, and the blood stream flows like waterfall, uneasy to become static. Network with crossing capillaries stemmed out from the second grade in which the blood flows slowly. Its arch was just located at the distal semilunarnail materix, tending to form petechiae due to circulatory disturbancein blood stasis type. By synchronous observation on sublingualcollaterals, both can be seen as signs for the diagnosis of blood stasis syndrome.

Authors' address: Guangzhou Advanced Professional Medical School, Guangzhou 510315

Key words: Tumor/pathophysiology nail matrix/blood supply/collaterals/pathophysiology

(Original article on page 426)

Study on Bacteriostatic Experiment of 10 Kinds of Chinese Materia Medica in Pathogenic Superficial Mycosis.

Wang Hao, Yang Fengqin, Pan Mei et al

By counting the amount of microbes inoculation of superficial fungus and MIC determination, 10 kinds of herbs distributed in China were observed for their bacteriostatic actions on 8 kinds of common superficial fungal infections. Among them, 5% water extracts from Cortex Moutan Radicis, Herba Artemisia, Cortex Dictamni Radicis, Cortex Fraxini Rhizoma Belamcandae and Radix Notopterigii, their average MIC were 11.88%, indicating that they can be applied as wide — spectrum antifungal herbs for superficial mycotic infection.

Authors' address: Department of Dermatology, Ningxia Academy of TCM, Yinchuan, Ningxia 750021

Key words: Mycosis/drug action herbs/pharmacology

(Original article on page 431)