

复方雷公藤涂膜剂治疗类风湿关节炎的对比研究

邓兆智* 陈伟* 史立* 欧润妹* 林院昌*

摘要 以自行研制的雷公藤为主的中药复方外用涂膜剂对 40 例类风湿关节炎患者进行随机对照的临床疗效观察(治疗组 25 例,对照组 15 例),疗程 6 周。结果显示,治疗后治疗组关节肿胀、压痛、疼痛及双手握力、晨僵时间、关节功能分级的改善均优于对照组,血沉、C-反应蛋白两组在治疗前后均有明显改善。治疗组有 3 例在治疗第 2 周不同程度出现局部皮肤红点、瘙痒。治疗期间两组的心肝肾功能未见异常。

主题词 关节炎,类风湿/中医药疗法 雷公藤/治疗应用 膜剂

对类风湿关节炎(简称 RA)治疗仍然是目前风湿病学的一大难题。自 1995 年我们对长期临床应用有效的外用药通过抗急性炎症的药理试验,并进行正交筛选,确定了以雷公藤为主的较为合理的组方,由我院药剂科改中心制成外用涂膜剂。为了观察该涂膜剂对 RA 患者的临床疗效及其安全性、不良反应,特别是雷公藤对人体的毒副作用,我们于 1996 年底至 1997 年初进行了临床评价。现报告如下。

1 复方雷公藤涂膜剂的制备

复方雷公藤涂膜剂组成:雷公藤、没药、乳香、川芎、生南星等。将上述药物粉碎浸泡水提四次过滤,浓缩醇沉,过滤,得药液。将该药液与聚乙烯醇加热搅拌混合,制成涂膜剂,分装灭菌每瓶 25ml,以备临床观察使用。

2 病例选择标准

RA 诊断标准:符合美国风湿病协会 1987 年制定的诊断标准^[1]。

纳入标准:符合 RA 的诊断标准,且年龄在 18 岁~70 岁。

排除标准:RA 合并严重的器质性病变(包括心、肝、肾、肺等);合并癫痫和其他中枢神经

系统功能紊乱者;属过敏体质者。

3 临床观察方案

3.1 方案设计:采用随机对照分组的方法,治疗组 25 例,对照组 15 例。

3.2 用药方法与疗程:治疗组:RA 的基本治疗+复方雷公藤涂膜剂(每天涂于炎症的关节部位 5~6 次)。对照组:RA 的基本治疗。RA 的基本治疗指使用甲氨喋呤或瑞得金诺芬(Auranofin)、柳氮磺胺吡啶和非甾体类的止痛药,应避免使用雷公藤药物。疗程均为 6 周。

3.3 观察方法:记录疗前和疗后每周的关节肿胀、压痛、疼痛(按程度分别记 0~3 分),求出三项指数;双手握力的平均数(mmHg);关节 X 线分期和关节功能分级^[2]、晨僵时间。治疗前后查血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、血肌酐、尿素氮、转氨酶、血尿常规、X 线片。

3.4 不良反应观察:治疗后第 1 周开始观察药物的不良反应,如表现程度,持续时间,处理经过(包括用药情况,是否又中止治疗),客观判断反应与治疗的因果关系。实验室检查异常者,应继续随访至正常。

3.5 统计方法:等级资料用 Ridit 分析;两样本差值的均数或均数比较用 t 检验。

4 临床资料

治疗组 25 例中男 3 例,女 22 例;对照组男 5 例,女 10 例。治疗组平均年龄 41.2 岁,对照组平均年龄 40.1 岁。病情(X 线)治疗组 I 期 6 例,II 期 15 例,III 期 4 例;对照组分别为 4 例、10 例、1 例。病程治疗组平均为 3.22 年,对照组平均为 3.77 年。治疗组关节功能 I 级 5 例,II 级 11 例,III 级 7 例,IV 级 2 例;对照组分别为 6 例、8 例、1 例,无 IV 级者。两组各项情况比较,差异均无显著性($P>0.05$)。

5 疗效评价

5.1 关节肿胀指数的比较:表 1 示,治疗组于

* 广州中医药大学第二临床医学院,广州市大德路

111 号(510120)

收稿日期:1997-07-12;修回日期:1997-09-10

表 1 治疗组(25 例)和对照组(15 例)治疗后每周各项指标差值比较

项 目	治疗前	治 疗 后				
		1 周	2 周	3 周	4 周	6 周
关节肿胀指数						
治疗组	11.28±6.51	3.24±3.07*	6.16±3.06*	7.48±3.90*	8.60±4.15*	8.96±3.88*
对照组	8.93±4.83	0.67±1.23	1.2±1.66	3.40±2.92	4.60±2.87	5.27±2.66
关节压痛指数						
治疗组	11.24±6.48	2.48±2.79	5.16±3.13*	6.44±3.62*	7.76±3.91*	7.92±3.96△
对照组	9.07±4.77	0.73±1.44	1.33±1.54	2.60±2.16	4.40±2.64	5.53±2.50
关节疼痛指数						
治疗组	11.40±6.44	2.84±2.51*	5.08±2.96*	6.04±2.91*	7.20±3.16*	8.08±3.33*
对照组	8.53±4.98	0.40±0.83	0.87±1.25	2.47±2.47	4.33±2.29	4.93±2.31
握力(mmHg)						
治疗组	83.86±34.36			-43.41±24.85*	-46.59±28.09△	-47.95±27.46
对照组	91.43±33.94			-9.29±16.85	-28.57±20.33	-32.86±17.73
晨僵时间(分)						
治疗组	112.0±62.2		44.4±46.5*	53.2±45.0*	63.8±43.1△	64.0±42.9△
对照组	97.3±44.2		4.0±10.6	18.7±23.9	38.0±19.7	39.3±18.3

注:表中数据,治疗前为 $\bar{X} \pm S$,治疗后为治疗前-治疗后的差值 $\bar{X} \pm S$;两组治疗后差值比较,△ $P < 0.05$, * $P < 0.01$

治疗 1 周后关节肿胀指数与治疗前差异即有显著性,随着治疗时间的延长,关节肿胀指数差值愈来愈大,1~6 周与对照组比较,差异均有非常显著性。

5.2 关节压痛指数的比较:表 1 示,治疗组于第 2 周起关节压痛指数差值与对照组比较,差异即有显著性,治疗组随治疗时间延长,指数差值愈来愈大。

5.3 关节疼痛指数的比较:表 1 示,治疗组于治疗后第 1 周起关节压痛指数差值与对照组比较,差异即有显著性,随治疗时间延长,治疗组疼痛指数差异愈来愈大。

5.4 握力比较:表 1 示,治疗组治疗 3 周起握力增加显著,第 3、4 周与对照组比较,差异有显著性。

5.5 晨僵时间比较:表 1 示,治疗组治疗第 2 周起晨僵时间明显缩短,2~6 周与对照组比较,差异均有显著性。

5.6 关节功能的比较:表 2 示,治疗组治疗后关节功能有明显恢复,原Ⅲ、Ⅳ级者 9 例,治疗后仅Ⅲ级者 2 例($P < 0.05$);对照组治疗后部分病例有进步,但和治疗前比较差异尚无显著性($P > 0.05$)。

5.7 实验室检查指标比较:表 3 示,两组治疗后 ESR 和 CRP 均有明显下降,差异有显著性;

但两组二项指标治疗后比较,差异无显著性。另外,治疗后类风湿因子、血常规、血肌肝、尿素氮、转氨酶均无明显变化($P > 0.05$)。

5.8 不良反应的观察:我们发现治疗组在治疗后第 2 周有 3 例患者皮肤出现不同程度的红点、瘙痒。其中 1 例在第 4 周停止用药,另 2 例坚持用药,皮肤过敏现象没有加剧。

表 2 两组治疗前后关节功能变化情况

分组	例数	I 级	II 级	III 级	IV 级
治疗组					
治疗前	25	5	11	7	2
治疗后	25	13	10	2	0
对照组					
治疗前	15	6	8	1	0
治疗后	15	10	5	0	0

表 3 两组 ESR、CRP 治疗前后比较

分组	例数	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)
治疗组			
治疗前	25	55.1±29.4	29.21±20.75
治疗后	25	43.0±22.7*	23.63±15.93*
对照组			
治疗前	25	47.3±21.5	26.83±16.75
治疗后	25	38.8±16.7*	23.17±15.42*

* 治疗前后自身比较 $P < 0.01$

6 讨论

类风湿关节炎为现代难治病,中西医结合治疗手法众多,外治法是中国传统医学常用有效的方法之一^[1,4]。复方雷公藤涂膜剂是以雷公藤为主的中药外用制剂,其功能主治为祛风除湿,化痰祛瘀,消肿止痛。临床疗效观察结果表明,该药对关节肿胀、压痛及疼痛、双手握力及晨僵时间有显著的疗效,与对照组比较,有非常显著性差异($P < 0.01$)。关节功能分级情况两组的比较,治疗组明显好于对照组($P < 0.05$)。不良反应的观察表明,该涂膜剂使用是较安全的。

长期以来,雷公藤为治疗 RA 口服的有效二线药^[9],但服用时间越长,其毒副反应则越甚^[6,7],促使人们较为小心谨慎地使用。复方雷公藤涂膜剂临床疗效观察结果显示,该药外用治疗 RA,既协同并增强了雷公藤的抗炎和免疫抑制作用^[8,9,10],又使雷公藤的毒副作用减低到最小,具有较强的、快速的抗炎消肿止痛作用,并能较快地恢复关节功能,显示出该涂膜剂的应用与推广前景。

7 参考文献

- Arnet FC, Edworthy, Block DA, et al. The 1987 revised ARA criteria for rheumatoid arthritis. Rheum, 1987, 30: S17.
- Steinrock O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria rheumatoid arthritis. JAMA, 140:659.
- 朱钦文,郭凤珍,李玉珍,等.雷公藤擦剂治疗类风湿关节炎 23 例初步观察.福建医药杂志,1990,(3):49.
- 陈秋龙,黄山雄,柴利军,等.雷公藤擦剂的抗炎和镇痛作用.福建中医药,1991,(1):199.
- 袁华玲,刘玲,刘小枝,等.雷公藤直流导入治疗类风湿关节炎 40 例.中华理疗杂志,1983,(1):62.
- 戴小欣.雷公藤在临床的运用及研究进展.湖南中医学院学报,1994,(4):58.
- 丁艳蕊.雷公藤毒副反应概述.中医药研究,1994,(3):60.
- 温成.雷公藤对生殖器官及性激素的影响.中国中西医结合杂志,1993,(6):376.
- 沈子龙,李爽,谢启昆,等.雷公藤巴布剂透皮吸收研究.中国药科大学学报,1994,(3):141.
- 陈芍芳,张杰,邢素兰,等.雷公藤橡皮膏的实验研究.湖北中医杂志,1990,(5):41.

注:该课题为国家中医药管理局科研基金 1995~1996 年度课题(项目号 95L042)

中国中医药学会学术部 1998 年学术会议计划

拟定于 1998 年 10 月在上海召开“首届全国五方(单方、验方、秘方、经方、协定处方)应用研究学术交流会”征文内容为“五方”的临床以经验总结及研究,要求以临床实用为目的,可操作性强,重复性强,确为个人用药心得和体会,或家传师授。截稿日期:1998 年 7 月 30 日。

拟定于 1998 年 6 月在湖南召开“首届全国中医舌诊、中药不良反应学术交流会”征文内容:对中医舌诊中关于舌诊的基础理论总结;舌苔、舌质基础研究;舌苔、舌质、舌体动态变化与疾病转归的关系总结;特定舌苔、舌质、舌体对中医特定证候的诊断意义;舌下静脉、舌下系带在疾病诊断中的作用;舌诊在临床中的应用;舌与脏腑、经络关系探讨;中药炮制与中药毒性(不良反应)的关系研究;中药毒副作用与水煎时间的关系探讨;对中药“十八反”、“十九畏”的探讨;常用中药(单味药、方剂、中成药及其它剂型的中药)在临床中的不良反应、过敏反应及防范措施;对常用有较大毒性的方药在临床上的运用经验总结;“以毒攻毒”理论探讨及临床应用。截稿日期:1998 年 1 月 30 日。

拟定于 1998 年 11 月在北京召开“第二届全国基层中医临床应用研究学术交流会”。征文内容:基层常见病、多发病、疑难病的中医药防治总结;简、便、廉、验的中医药防治疾病的方法介绍;民间疗法、特色疗法、在基层临床中的应用;中医药在基层临床各产的应用;有一技之长的基层中医药工作者临床经验介绍。截稿日期:1998 年 8 月 30 日。

拟定于 1998 年 8 月在桂林召开“第三届全国专科专病学术交流会”征文内容:专科专病的理论研究、实验研究、思路方法、文献综述等;兴办专科专病医疗机构的经验体会;专科专病临床研究、观察总结等;民间特色医疗、专病专方、专病专法、偏方验方的整理;非药物疗法与中医外治法的应用研究;专科专病的新疗法、新成果、新器械的推广应用总结等。征文截止日期:1998 年 6 月 30 日。

以上征文要求:每篇征稿限 3000 字以内,800 字以内摘要,请在信封右下角注明会议名称。每篇征文请寄审稿费 20 元。联系地址:100029 北京樱花东路甲 4 号中国中医药学会学术部

· 征 文 ·

●中国针灸学会拟于 1998 年 7 月在吉林省召开“中韩国际针灸学术研讨会”,1998 年 9 月在兰州召开“全国中青年针灸推拿学术年会”

1. 中韩国际针灸学术研讨会:征文内容为近年来关于民族针灸医学的研究成果和针灸临床的独特经验。征文截止日期为 1998 年 1 月 30 日

2. 全国中青年针灸推拿学术会议:征文内容为近两年来关于针灸推拿理论与临床研究的新技术、新发现。第一作者年龄要求在 50 岁以下。征文截止日期为 1998 年 6 月 30 日。

3. 以上会议征文要求在 5000 字以内,并附 500 字摘要。来稿要求一律打印,注明会议名称。来稿请寄:北京东直门北新仓 18 号中国针灸学会学术部收,邮编:100700,电话:(010)61011111 转 3065。

●中国中西医结合学会糖尿病专业委员会定于 1998 年第二季度在北京召开“第四届中国中西医结合糖尿病学术研讨会”。征文内容:糖尿病及其并发症的病因、流行病学、诊断、治疗及经验总结等临床和基础方面的研究。征文要求:论文请寄全文 1 份,摘要(1000 字以内)2 份。文稿用方格纸誊写,并加盖单位公章。请寄审稿费 20 元。稿件请于 1998 年 3 月 31 日前寄至北京中国中医研究院广安门医院内二科魏军平收,邮编:100053。请在信封上注明“会议征文”。

●中国中医研究院基础理论研究所定于 1998 年 9 月在北京与中国中医药学会、中国中医基础医学杂志联合举办“第二届中医证的研究学术讨论会”和“第四届全国中医药动物模型研讨会暨讲习班”。

证的研究会议征文:1. 中医证候的理论研究与文献研究;2. 中医证候的临床动物实验研究进展;3. 与中医证候研究相关的药理研究;4. 中西医结合证候比较研究;5. 欢迎对过去工作的总结性报告,对新领域、新技术、新学说、新思路的探索。

模型会议征文:1. 中医药动物模型的研制;2. 中医药动物模型的理论研究;3. 中医药动物模型的应用;4. 中医药动物模型的教学;5. 证病结合模型的研制与应用等。讲习班将进行中医药动物模型规范的讲习。

以上文章要求未公开发表过,4000 字以内,附摘要。论文将以《中国中医基础医学杂志》增刊形式出版。来稿请于 1998 年 6 月 30 日前寄至北京东直门北新仓 18 号中国中医研究院基础理论研究所 陈小野、佟彤收,邮编:100700,电话:(010) 61011411-2596。

●中国中西医结合学会儿科专业委员会拟定于 1998 年 8 月底或 9 月初在湖南省长沙市张家界召开“第八届全国中西医结合儿科学术会议”

征文内容:在小儿“证”的讨论;中西医结合儿科的临床经验;中西医结合儿科实验与研究。要求正文和 700 字论文摘要各 1 份(无摘要者论文不予录用)。论文上请注明姓名、联系地址、工作单位、邮编。截稿日期:1998 年 1 月 30 日。稿件请寄北京友谊医院科研办公室杨惠静收,邮编:100050。