

清络通痹颗粒治疗类风湿性关节炎 阴虚络热证 63 例临床研究

周学平* 周仲瑛* 金妙文* 汪红* 吴勉华* 宋耀鸿* 程海波*

摘要 目的:观察清络通痹颗粒治疗类风湿性关节炎患者临床疗效及免疫学指标的变化。方法:应用清络通痹颗粒治疗类风湿性关节炎阴虚络热证 63 例,并与雷公藤多甙片对照组 55 例进行随机对照。结果:治疗组临床治愈率为 9.52%,临床治愈显效率为 38.10%,总有效率为 90.48%,对照组分别为 0、20.00%、83.64%,治疗组的疗效明显优于对照组($P < 0.05$);且未发现清络通痹颗粒有明显副作用。结论:清络通痹颗粒安全有效,是颇有前景的治疗类风湿性关节炎的中药新制剂。

主题词 关节炎,类风湿/中医药疗法 @ 清络通痹颗粒剂

我们自 1997 年 12 月~2000 年 12 月,在既往治疗类风湿性关节炎(简称类风关)有效中药制剂舒关清络冲剂的基础上,进一步以抗炎、镇痛为实验指标筛选方药,并采用高新技术——无机陶瓷膜微滤技术精制成清络通痹颗粒,临床观察类风关阴虚络热证 118 例,其中清络通痹颗粒组(治疗组)63 例,雷公藤多甙片组(对照组)55 例,取得了比较满意的疗效,现总结如下。

1 临床资料

采用随机数字表法将全部病例分为治疗组和对照组。治疗组 63 例,男 18 例,女 45 例,年龄 18~65 岁,平均 39.5 ± 16.6 岁,病程 2~22 年,平均 7.5 ± 3.6 年;按美国风湿病协会(ARA)标准进行 X 线病情分级^[1],其中 I 级 7 例,II 级 30 例,III 级 26 例。对照组 55 例,男 10 例,女 45 例,年龄 18~65 岁,平均 38.3 ± 16.7 岁;病程 1~21 年,平均 6.9 ± 3.1 年;X 线病情分级 I 级 15 例,II 级 21 例,III 级 19 例。两组在性别、年龄、病程、X 线病情分级等方面基本相似,经统计学处理,具有可比性($P > 0.05$)。

诊断标准及辨证标准:类风关诊断参照 ARA1987 年修订的标准^[1];阴虚络热证的标准,症见关节灼痛,局部肿胀,或变形强直,皮色变红,触之觉热,低热口干,小溲色黄,舌红或暗红、有瘀斑、瘀点,苔薄或薄黄腻或少苔、有裂纹,脉细滑数或细数。

纳入标准及排除病例标准:确诊为类风关、中医辨证属阴虚络热证的住院和门诊病人,可纳入试验病例。

基金项目:江苏省中医管理局立项课题(97009)

* 南京中医药大学第一临床医学院,江苏省南京市汉中路 282 号(210029)

收稿日期:2002-03-01;修回日期:2002-04-01

凡正在服用激素或免疫抑制药物者;关节功能为 IV 级的患者;年龄在 18 岁以下或 65 岁以上者,妊娠或哺乳期妇女,对本药过敏者;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,均不纳入试验病例。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:治疗组用清络通痹颗粒(生地黄 10g,青风藤 10g,桑寄生 15g,豨莶草 10g,僵蚕 10g,蜂房 10g,络石藤 10g 等组成,每包 5g,相当于原生药 29g),由南京中医药大学植物药深加工工程研究中心提供,批号 971010,每次 1 包,1 日 3 次,温开水冲服;对照组用雷公藤多甙片,由浙江得思德制药有限公司生产,批号 961205,每次 20mg,1 日 2~3 次口服;两组均以 3 个月为 1 个疗程。

2.2 观察指标:观察关节疼痛程度及个数、关节肿胀程度及个数、关节压痛程度及个数、关节功能障碍程度、晨僵时间、握力、15m 步行时间等及血常规、血沉(ESR)、关节 X 线摄片、类风湿因子(RF,乳胶凝集试验法)、C 反应蛋白(CRP,单向免疫扩散法)、免疫球蛋白(Ig,琼脂内单向免疫扩散法)、T 淋巴细胞亚群(间接免疫荧光法测定 CD₄、CD₈)等实验室指标的变化。主要症状体征记分法:由轻至重按 0、1、2、3 四等分值划分(轻重分级标准参照卫生部 1993 年颁布的《治疗风湿病药物临床研究指导原则》)。此外,15m 步行时间超过 120s 者,则按 120s 计算。

2.3 统计学方法:治疗前后计量指标改变用 t 检验,组间计数资料比较采用 χ^2 检验,疗效比较用 Ridit 分析、秩和检验。

3 治疗结果

3.1 疗效标准:参照卫生部 1993 年颁布的《中药新药临床研究指导原则》。

3.2 临床疗效比较:治疗组临床治愈 6 例(9.52%),显效 18 例(28.57%),有效 33 例(52.38%),无效 6 例(9.52%),总有效率 90.48%,临床治愈显效率 38.10%;对照组临床治愈 0 例,显效 11 例(20.00%),有效 35 例(63.64%),无效 9 例(16.36%),总有效率 83.64%,临床治愈显效率 20.00%。两组综合疗效经

表1 两组治疗前后主要症状、体征变化的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	肿胀指数	压痛指数	功能障碍指数	晨僵时间(h)	左手握力(mmHg)	右手握力(mmHg)	15米步行时间(s)
治疗组 治前	12.90±7.75(60)	13.43±11.22(43)	1.97±0.37(60)	2.13±1.43(63)	41.71±18.14(45)	46.93±19.15(45)	33.82±18.26(41)
治后	3.08±5.23(60)*	2.08±3.24(43)*	0.49±0.43(60)*△	0.31±0.14(63)*△	70.54±21.13(45)*△	75.38±23.42(45)*△	12.43±10.63(41)*△
对照组 治前	19.16±13.03(55)	13.23±9.24(41)	1.35±0.52(52)	2.29±3.35(51)	50.04±26.98(55)	52.73±28.41(55)	32.66±27.84(53)
治后	8.58±7.25(55)*	6.04±6.37(41)*	0.94±0.64(52)*	1.62±0.21(51)*	59.23±26.02(55)*	62.89±28.72(55)*	28.46±16.57(53)*

与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$ 。括号内为例数

表2 两组治疗前后主要实验室检测指标变化的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	RF 滴度	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)
治疗组 治前	42±23.25(63)	24.58±16.04(31)	54.85±24.62(32)	18.14±3.90(39)	3.27±1.02(39)	2.04±0.79(39)
治后	24.62±11.08(63)*△	14.42±9.35(31)*	30.06±16.53(32)*△	15.13±2.11(39)*	1.62±0.34(39)*	1.58±0.66(39)*△
对照组 治前	50.76±20.55(55)	23.48±11.25(30)	51.47±22.31(28)	16.88±2.65(38)	2.94±0.68(38)	2.44±1.33(38)
治后	38.87±15.89(55)*	20.66±12.77(30)	41.12±17.96(28)*	16.21±2.35(38)	2.52±0.61(38)*	2.42±1.23(38)

与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$

表3 两组治疗前后 T 淋巴细胞亚群、Hb、RBC 变化的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD ₄ (%)	CD ₈ (%)	CD ₄ /CD ₈	Hb(g/L)	RBC($\times 10^{12}/L$)
治疗组 治前	43.88±2.42(8)	24.50±2.27(8)	1.80±0.19(8)	105.99±15.44(45)	3.78±0.35(35)
治后	41.50±1.69(8)**	32.55±2.23(8)**	1.46±0.13(8)**	116.30±14.10(45)**	4.02±0.34(35)**
对照组 治前	42.38±9.05(8)	22.25±4.37(8)	2.01±0.75(8)	109.82±17.26(40)	3.78±0.52(35)
治后	41.75±5.65(8)	26.87±4.21(8)*	1.51±0.26(8)*	109.40±14.97(40)	3.73±0.53(35)

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$

Ridit 分析差异有显著性($P < 0.05$), 治疗组的疗效优于对照组; 其中治疗组的临床治愈显效率明显高于对照组($P < 0.05$)。两组病程、X 线病情分级与疗效关系分析的结果显示, 病程与疗效无相关性($P > 0.05$); 而 X 线病情分级与疗效相关; X 线病情分级病情越轻, 疗效越好($P < 0.01$)。

3.3 治疗前后主要症状、体征的变化: 表1示, 两组治疗后的关节疼痛(资料略)、肿胀、压痛、功能障碍指数均有显著下降($P < 0.01$), 其中关节功能障碍指数的下降幅度治疗组明显大于对照组($P < 0.01$); 两组用药后的晨僵、握力、15m 步行时间均有显著改善($P < 0.01$), 而治疗组的改善均明显优于对照组($P < 0.01$)。

3.4 治疗前后 ESR、CRP、RF 及免疫球蛋白的变化: 由表2可见, 治疗组用药后的 ESR、CRP、RF 滴度均有显著下降($P < 0.01$), 且下降幅度明显大于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 对照组治疗后的 ESR、RF 滴度亦有显著下降($P < 0.01$), 但 CRP 变化不明显($P > 0.05$); 治疗组用药后的 IgG、IgA、IgM 明显下降($P < 0.01$), 且明显优于对照组($P < 0.01$), 对照组治疗后 IgG、IgA 明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), IgG、IgM 无明显变化($P > 0.05$)。

3.5 治疗前后 T 淋巴细胞亚群、Hb、RBC 的变化: 如表3示, 治疗组用药后 CD₄ 及 CD₄/CD₈ 比值显著降低($P < 0.01$), CD₈ 升高($P < 0.01$), 其升高幅度大于对照

组($P < 0.01$); 对照组用药后 CD₈ 升高($P < 0.05$), CD₄/CD₈ 比值降低($P < 0.05$), CD₄ 无明显变化($P > 0.05$); 治疗组用药后 Hb、RBC 显著升高($P < 0.01$), 其中 Hb 的升高幅度明显大于对照组($P < 0.01$), 而对照组用药后 Hb、RBC 变化不明显($P > 0.05$)。

3.6 X 线摄片: 118 例观察患者在治疗前后进行了受累关节的 X 线摄片。检查结果治疗组与对照组 X 线显示骨质病变均未见加重(资料略)。

3.7 安全性观察: 治疗组患者服药后未出现明显不良反应, 其中有 15 例患者进行了肝、肾功能检查, 结果提示治疗前后均在正常范围。而对照组中不良反应较多, 在胃肠道反应方面, 出现 3 例食欲不振, 2 例胃痛, 2 例恶心; 生殖系统方面, 女性患者有 12 例月经失调, 其中 4 例闭经, 1 例男性患者出现精子减少; 此外有 3 例患者用药后 ALT 升高, 4 例患者 WBC 减少。观察结果显示, 对照组 55 例患者中有 27 例出现不同程度的不良反应, 其不良反应发生率为 49.09%。

4 讨论

根据类风关的临床表现及其病情顽固、久延难愈、且疼痛遍及周身多个关节的特点, 当属“顽痹”、“历节风”、“骨痹”、“鹤膝风”等范畴, 是痹证中的特殊类型。临证所见, 属寒痹者固然不少, 但亦不乏热痹。类风关阴虚络热证由先天禀赋不足、阴血亏虚、外受客热、久痹化热、用药不当等诸因素所致。如素体阴虚, 风湿热

邪乘虚而入,痹阻经络,流注关节;素体阳盛,内有蕴热,风寒湿邪侵袭,从阳化热;或风寒湿邪羁留不去,久郁化热,酿成湿热;或用药过于温燥,久服激素,均可耗伤阴血。病变早期虽以邪实为主,然在标实的同时寓有本虚,肾阴(精)亏虚是其发病之根,从而成为久痹的病理基础。正如尤在泾所云:“此证若非肝肾先虚,则虽得水气,未必便入筋骨;非水湿内侵,则肝肾先虚,未必便成历节”。阴虚热郁,则可灼津成痰,血涩为瘀,痰热与瘀热凝结胶固,痹阻经络关节,深入骨骱。临床表现为肝肾阴虚、经络蓄热、风湿痹阻、痰瘀胶结所致的阴虚络热证候。由此我们根据中医理论和临床实践,提出“阴虚络热证”是类风关的常见临床证型,肝肾阴虚是其发病的内在基础,经络蓄热是病理变化的核心,并确立养阴清热、宣痹通络为治疗大法,而养阴重在养肝肾之阴,清热包括清虚热、清痰热、清瘀热、除湿热,宣痹通络则兼顾痰、瘀的病理因素。据此选药组方,研制了中药新制剂——清络通痹颗粒。

目前西医学对类风关的治疗,其近期、远期疗效皆难以令人满意,临床应用最广泛的非甾体类抗炎药并不能阻止其病情发展,长期应用可导致严重胃肠道副作用;皮质激素虽然能较好地控制临床症状,但最终不能阻止类风关的破坏性病变,且持续服用副作用超过其治疗作用^[2];国际通用的改变病情药物(DMARD)如免疫抑制剂等,用药后达到临床缓解标准的不超过10%^[3]。探索针对类风关发病机理及免疫紊乱的治疗如IL-1、TNF拮抗剂等生物制剂的研究应用很多,期待能中断类风关的病理进展,但其价格昂贵,且缺乏特

异性,是否会对正常生物功能带来不利影响,有待进一步观察^[4];而基因治疗仅处于实验阶段^[5]。我们应用清络通痹颗粒治疗类风关阴虚络热证患者63例,临床治愈率为9.52%,临床治愈效率为38.10%,总有效率为90.48%,疗效明显优于对照组($P<0.05$)。在改善临床症状、体征方面,能明显降低关节疼痛、肿胀、压痛及关节功能障碍指数,缩短晨僵时间和15m步行时间,增加双手握力,减轻或消除患者的症状;并能明显降低类风湿因子滴度、血沉、C反应蛋白、免疫球蛋白,调整T淋巴细胞亚群的比值,升高血红蛋白和红细胞,提示其抗炎镇痛、调节免疫等方面的作用均明显优于对照组。患者服用清络通痹颗粒后未出现明显不良反应,肝、肾功能检查未见异常,提示其无明显毒副作用。临床研究表明,清络通痹颗粒安全有效,充分体现了中医辨证论治的特色和优势,是颇有前景的治疗类风关的中药新制剂。

参考文献

- 1 孟济明主编. 风湿病临床指南. 北京:中国医药科技出版社,1996:206-207.
- 2 王凤仪,王菲. 类风湿性关节炎治疗进展. 北京中医,1994,(2):58-64.
- 3 张乃峥. 风湿病的诊断与治疗. 实用内科杂志,1992,12(12):631-633.
- 4 董怡. 对治疗类风湿性关节炎生物制剂的认识和看法,中华风湿病学杂志,2000,4(3):133-134.
- 5 马丽,吴东海. 关节炎与基因治疗,中华风湿病学杂志,2001,5(4):246-248.

• 征 文 •

●中华中医药学会内科脾胃病专业委员会拟定于2003年9月上旬在河南省郑州市召开“中华中医药学会内科脾胃病第十五次学术交流会”。现征文如下:

1. 征文内容:中医药治疗肝病(脂肪肝、酒精性肝病、肝纤维化、肝硬化腹水)、胆病(胆囊炎、胆石症、胆道蛔虫症)、胰病(急、慢性胰腺炎)的临床与实验研究。脾胃病中口、食道、胃、肠疾病的临床与基础研究。老中医治疗脾胃病的临床经验。脾胃病急症研究。中医诊治脾胃病的新理论和新方法。文献综述及理论探讨。

2. 征文要求:投稿论文要求在3000字以内,并附论文摘要(300字以内)及参考文献。要求论文打印整洁,数据准确无误。字迹潦草、涂改不清的稿件,概不受理。尽量把论文软盘一并寄来。来稿不退,请自留底稿。

3. 截稿日期:2003年6月15日。

通讯地址:北京市东城区美术馆后街23号,北京中医医院。邮编100010。E-mail:zss2000@sohu.com,联系人:张声生

电话:(010)64016677 转 634。

●由中华中医药学会肛肠专业学会举办的“第十一届大肠肛门病全国学术交流研讨会”,将于2003年10月在北京召开。现征文如下:

老中医治疗大肠肛门病新经验;临床辨证论治肛肠病经验总结;大肠肛门病因、发病机理等基础研究新成果;诊治大肠肛门病新设备、新疗法;中西医结合诊治大肠肛门病研究进展;大肠肛门术前、术后护理新思路、新方法;大肠肛门病并发症的处理;大肠肛门病临床综述与展望。

征文要求:每篇论文3500字以内,请用A4纸打印,附600字以内摘要1份。经专家评审,入选论文将刊登在《中医杂志》2003年增刊上。参会代表将由中华中

药学会肛肠专业学会颁发大会交流证书,并授予继续教育学分。每位作者只限投1篇,文稿要求尽量不用表格,请自留底稿,文稿中的计量单位均须采用法定计量单位,如“克”应为“g”,“毫升”应为“ml”,“白细胞5000/mm³”应为“白细胞5×10⁹/L”等等;文题下署作者姓名,作者单位名称、地址、邮政编码请写在稿纸首页末尾;文稿务请加盖单位公章;会议具体时间、地点另行通知。

欢迎计算机软盘及电子邮件投稿。

本次征文不收任何费用。征文截止日期为2003年7月31日。

来稿请于2003年7月31日以前寄至北京市宣武区北线阁街5号,中国中医研究院广安门医院王奎收,邮政编码:100053

电话:(010)88001025, E-mail:88001025@sohu.com

欢迎邮购《临床中医内科学》

《临床中医内科学》由中华中医药学会内科分会组织编写。荣获“第二届国家图书奖提名奖”。参加本书编写工作的有全国各地的专家、学者和医师近300名。本书从酝酿筹备至专家组审定稿件,历时5个春秋。全书分为总论、各论和附篇三大部分。各论又分为上篇(中医病证)、中篇(西医疾病辨证论治)、下篇(现代研究进展)三篇,共收载中医病证156种,西医疾病163种,是现今收载病种最多的中医内科专著。本书对各种疾病的编写体例分为病名(或证名)、定义、范围、历史沿革、证候学特征、病因病机、临证思路、诊断与鉴别、辨证与治疗、转归与预后、护理与调摄、康复、预防、古今医论选粹等14项,内容既各自独立,又相互联系,蔚成一体。全书计2587页,400余万字,16开,精装,上下册,每套230.00元(免收邮资)。

欲购者请汇款至北京东直门内南小街16号中医杂志社医海林音像书店图书部,邮编:100700,电话:(010)64035632。