

防己黄芪汤提取物治疗活动期类风湿性关节炎的临床药效评估

王绪辉* 周重建* 闵熙敬* 朱显华*
沈培芝* 项 琼* 魏森苗* 王思辉*

主题词 关节炎 类风湿性/中医药疗法 防己黄芪汤/治疗应用

治疗类风湿性关节炎(RA)目前尚无特异的有效方法。非甾体类抗炎药是当前应用最广的药物,但不能阻止其病情发展,长期应用可导致严重胃肠道副作用;皮质激素在控制RA症状上尚无药可媲美,但因最终不能阻止RA的破坏性病变及长期使用副作用超过其治疗作用而未能普遍使用^[1]。为了取得RA标本兼治且副作用小的治疗药物,在临床药效探索研究中发现,以《金匮》益气祛风、健脾利水之防己黄芪汤提取物治疗活动期RA获得显著疗效,本文并设非甾体类抗炎药和皮质激素为对照药,以双盲法从临床症候和免疫学角度对防己黄芪汤提取物的药效进行评估。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象:根据美国风湿病协会标准^[2],取典型或肯定为RA的患者100例作为研究对象。其中男40例,女60例;年龄22~58岁;病程>2年。所有被选择的研究对象均为具备下列6项中4项以上者:关节压痛指数≥11;晨僵时间≥0.5小时;肿胀关节数≥4;血沉≥30mm/h;粘蛋白≥4mg%;双手平均握力女性≤12kPa,男性≤14.7kPa。

1.2 分组与用药:本研究只观察临床常规治疗量下的药效情况。将100例观察对象按随机数字表法平均分为4组:淀粉组、消炎痛组、地塞米松组、防己黄芪汤提取物组。按双盲治疗学要

求,各组用药均制备成同色1号胶囊,以淀粉为辅料。各组所服胶囊每粒分别内含淀粉220mg、消炎痛25mg(上海第17制药厂提供)、地塞米松0.75mg、防己黄芪汤提取物(黄芪、防己、白术、甘草以1:0.7:0.7:0.7比例混合处理,分级提取,制备成粗结晶)220mg。各组每次口服胶囊1粒,每日2次,连续服用3周。

1.3 观测指标与方法:共检测12项指标。晨僵持续时间:晨起至病变关节僵硬消失的时间;关节压痛指数:检查四肢各可动关节,无压痛为0分,轻度压痛为1分,中度压痛为2分,重度压痛为3分,各关节压痛计分之总和为关节压痛指数^[3],各组间以均数相对比表示;疼痛关节数:计数患者自觉疼痛的关节;肿胀关节数:四肢关节的肿胀数;握力:采用血压计,以kPa为计数单位,各组间以均数相对比表示;关节功能状态:采用Steinbrocker分级标准^[4],Ⅰ级为10分,Ⅱ级为≤9分,Ⅲ级为≤6分,Ⅳ级为≤3分,各组间比较以平均积分相对比表示。此外,我们还检测了血沉、粘蛋白(比色法)、类风湿因子(致敏胶乳凝集法)、免疫球蛋白(采用琼脂内单向免疫扩散法测定IgG、IgA、IgM)、补体(采用琼脂内免疫扩散法测定C₃、C₄,采用溶血活性测定法测定CH₅₀)和T细胞亚群(采用免疫荧光法测定T₄、T₈、T₄/T₈比值)等指标。

1.4 抗炎效能评估标准:设治疗前晨僵时间、关节压痛指数、疼痛关节数、肿胀关节数、握力均为100%,求得治疗后相对百分数;血沉、粘蛋白治疗后恢复正常范围者为100%,未至正常范围者按(治疗前后均数差值/治疗前均数-正常值)×100%公式求得百分数。上述7项指标的百分均值即为抗炎效能百分数。

* 上海市中医药研究院,上海市零陵路530号
(200032)

收稿日期:1992-05-11

附表 治疗前后各项检测指标的变化

项 目	治疗前(100例)	治 疗 后			
		淀粉组 (25例)	消炎痛组 (25例)	地塞米松组 (25例)	防己黄芪汤提 取物组(25例)
晨僵时间(小时)	1.3±1.3	1.5±1.2	1.1±0.9	0.2±0.1	0.1±0.1
疼痛关节(个)	3.0±1.8	3.0±2.1	2.0±1.0	0.5±0.3	0.2±0.1
肿胀关节(个)	3.0±2.1	3.0±2.4	2.0±1.1	0.4±0.3	0.2±0.2
握力(%)	100.0	96.7	124.2	184.2	194.1
关节压痛指数(%)	100.0	102.5	63.5	25.1	5.2
关节功能状态(%)	100.0	97.4	136.8	176.8	191.8
血沉(mm/h)	54±21	56±19	48±24	18±7	14±8
粘蛋白(mg%)	7.1±2.4	6.9±2.6	6.8±2.6	3.6±1.2	2.2±1.1
IgG(mg%)	2410±461	2419±471	2241±384	1837±451	1446±310
IgA(mg%)	250±92	243±104	245±92	200±98	210±80
IgM(mg%)	234±63	245±73	210±78	192±86	160±45
C ₃ (mg%)	81±24	77±23	88±36	67±35	158±31
C ₄ (mg%)	41±11	38±9	46±24	32±25	68±29
CH ₅₀ (U/ml)	50±32	49±31	58±28	42±31	99±24
T ₄ (%)	58±4	59±3	56±5	36±4	41±5
T ₈ (%)	13±3	12±2	14±3	9±2	26±4
T ₄ / T ₈	4.5±0.9	4.9±0.7	4.0±0.6	4±0.2	1.6±0.2

表注:表内数据除握力、关节压痛指数和关节功能状态外,均为均值±标准差

2 结果(见附表)

2.1 晨僵时间、疼痛关节数和肿胀关节数的变化:附表显示,淀粉组对上述3项指标均无明显作用(P 均 >0.05);防己黄芪汤提取物和地塞米松组对缩短晨僵时间、减少疼痛关节数和肿胀关节数均有明显疗效(P 均 <0.01);消炎痛组只对减少疼痛关节数和肿胀关节数有良好效果(P 均 <0.01)。其功效强度为防己黄芪汤提取物组 $>$ 地塞米松组 $>$ 消炎痛组。

2.2 握力、关节压痛指数和关节功能状态变化:从附表中看出,淀粉组对握力、关节压痛指数和关节功能状态均无显著作用($P>0.05$);消炎痛、地塞米松和防己黄芪汤提取物对上述3项指标均有显著改善的作用(P 均 <0.01),其功效强度为防己黄芪汤提取物组 $>$ 地塞米松组 $>$ 消炎痛组。

2.3 血沉和粘蛋白水平的变化:附表显示,淀粉和消炎痛组治疗前后对血沉、粘蛋白水平均

变化不显著(P 均 >0.05);地塞米松和防己黄芪汤提取物组对上述2项指标有显著下降的作用(P 均 <0.01),防己黄芪汤提取物组的作用强度大于地塞米松组。

2.4 免疫球蛋白、补体和T细胞亚群的变化:如表中所示,治疗前后免疫球蛋白水平的变化表明,淀粉组和消炎痛组变化不显著(P 均 >0.05);地塞米松和防己黄芪汤提取物组均有显著下降的作用($P<0.05$ 或 $P<0.01$),其中IgG的下降幅度防己黄芪汤提取物组大于地塞米松组。治疗前后的C₃、C₄和CH₅₀的变化表明,淀粉、消炎痛和地塞米松组均无显著变化(P 均 >0.05);防己黄芪汤提取物组有显著提高补体水平的作用(P 均 <0.01)。根据表中T细胞亚群的治疗前后变化显示,防己黄芪汤提取物组具有显著抑制T₄细胞、提高T₈细胞水平的作用(P 均 <0.01),从而使T₄/T₈比值显著下降(P 均 <0.01)。

2.5 类风湿因子(RF)转阴率比较:治疗前100例患者的RF阳性率平均为72%;治疗后淀粉、消炎痛、地塞米松和防己黄芪汤提取物组分别为72%、68%、64%和32%,其中防己黄芪汤提取物组具有显著的转阴作用($P < 0.01$)。

2.6 抗炎效能评价:统计结果表明,淀粉、消炎痛、地塞米松和防己黄芪汤提取物组的抗炎效能分别为0%、24.3%、84.9%和95.8%,其中地塞米松和防己黄芪汤提取物组均具有显著的抗炎作用。

3 讨论

临床双盲研究结果表明,防己黄芪汤提取物在临床常规治疗量下对活动期类风湿性关节炎有非常显著的治疗作用,其止痛、消肿作用强于地塞米松;能明显增强握力及改善关节功能,与地塞米松比较有显著性差异;能显著降低患者血沉和粘蛋白作用,其功效优于地塞米松;能明显降低IgG、IgA、IgM水平,其对IgG水平降低作用强于地塞米松;能显著提高C₃、C₄、CH₅₀水平,而地塞米松和消炎痛组改变不显著;对RF有明显的转阴作用;能显著调节T细胞亚群,使T₄/T₈比值恢复正常。而地塞米松却使T细胞总体水平下降,T₄/T₈比值改善不明显。结合抗炎效能评价,防己黄芪汤提取物的作用强于消炎痛,而与地塞米松无差异。由此可见,防己黄芪汤提取物具有地塞米松样抗炎作用,同时又能抑制体液免疫、调节细胞免疫和提高补体水平,从而起到改善临床症候和阻遏活动期类风湿性关节炎免疫病理的作用。

活动期类风湿性关节炎体液免疫亢进,抑制性T细胞功能下降,失去对抗体产生的正常监控作用,加上补体水平的低下而产生的低补体血症综合形成其免疫病理特点^[5]。皮质激素虽然能对巨噬细胞高敏抑制并显著抑制抗体产生,但因其同时抑制T细胞和补体,这种免疫机能的综合抑制表面上是抑制了炎症反应,但对类风湿性关节炎的免疫病理有害无益。再者,外源性皮质激素可引起促皮质激素作用轴的抑制,继发循环皮质激素水平下降,势必加重对外源性皮质激素的依赖,因而很难避免其副作用

的产生。消炎痛作为非甾体类抗炎药,通过抑制前列腺素合成而抑制炎症,但其同时可增强巨噬细胞IL-1产生和增强抗体依赖性细胞介导作用而增强免疫反应。免疫药理学理论表明皮质激素和非甾体类抗炎药只能作为抑制炎症反应而不能阻遏活动期类风湿性关节炎病理的变化^[1,6]。

近代中药免疫药理学研究表明,防己黄芪提取物中生物活性成分可抑制巨噬细胞对抗原的摄入,从而影响抗原信息的处理和免疫记忆细胞的产生,并能抑制抗原结合细胞增生和促进体内糖皮质激素离解,以增强其效用,抑制炎症介质的释放;并且还能在兴奋垂体-肾上腺皮质轴的同时,显著增强T细胞的免疫监督作用,这种免疫调理作用符合活动期类风湿性关节炎免疫病理治疗学要求^[6]。

值得指出的是,防己黄芪汤提取物具有明显使类风湿因子转阴作用,提示该提取物可能具有封闭异常免疫球蛋白的基因表达作用,这为通过对异常基因位点的调控来根治类风湿性关节炎提出了可探索的研究课题。

4 参考文献

- 1 黄烽,等.类风湿性关节炎的治疗新进展.中华内科杂志 1991;30(10):616.
- 2 Katz WA. Rheumatic Disease. Lippincott, Philadelphia; 1970:420.
- 3 陶子源,等.雷公藤多甙治疗类风湿性关节炎的双盲研究.中华内科杂志 1987;26(7):399.
- 4 陈仲武,等.康复医学.人民卫生出版社,北京:1984:6.
- 5 严碧玉,等.RA的研究Ⅱ—急性活动期与慢性稳定期的免疫状态及临床意义.第一军医大学学报 1983;3(3):203.
- 6 黄沁,等.免疫药理学.第一版.上海科学技术出版社,上海:1986:142.

安徽省高校科技函授部

中医函授大专班面向全国招生

本部经安徽省教委批准面向全国招生。选用《全国高等中医院校函授教材》,开设12门中西医课程,与高等教育中医自学考试紧密相配合,由专家教授全面辅导和教学。

凡具有高中文化程度者均可报名,附邮资3元至合肥市阜阳路48号高函部,邮编:230001,简章备索。