

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.12.014

蚁参蠲痹胶囊联合西药治疗肾气虚寒型 类风湿关节炎 35 例临床观察

陈锋¹, 闵重函¹, 周瑛¹, 张洪美^{2*}

(1. 浙江中医药大学附属嘉兴中医医院, 浙江省嘉兴市中山东路 1501 号, 314001; 2. 中国中医科学院望京医院)

摘要 目的 观察蚁参蠲痹胶囊对活动期肾气虚寒型类风湿关节炎临床疗效及安全性。方法 选取肾气虚寒型类风湿关节炎患者 70 例, 随机分为对照组和治疗组各 35 例。两组患者均给予甲氨蝶呤每次 10 mg, 每周 1 次; 来氟米特每次 10 mg, 每日 1 次; 按需服用塞来昔布, 每次 0.2 g, 每日 1 次。治疗组在此基础上加用蚁参蠲痹胶囊, 每次 2 g, 每日 3 次。两组均治疗 2 个月。比较两组患者治疗前后症状及体征变化, 比较两组患者血红细胞沉降率 (ESR)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、类风湿因子 (RF)、白细胞介素 6 (IL-6) 和关节液蛋白多糖 (PG) 的变化。观察两组患者塞来昔布用量及不良反应并评价中医证候疗效。结果 治疗组中医证候疗效总有效 93.94% 显著优于对照组的 75.00% ($P < 0.05$)。两组治疗后关节压痛数, 关节肿胀数, 晨僵时间, 疼痛视觉模拟 (VAS)、健康评价问卷 (HAQ)、28 个关节疾病活动度 (DAS28) 评分, 血 CRP、ESR、RF、IL-6 含量及膝关节液中 PG 含量均明显下降, 双手平均握力均明显上升 ($P < 0.01$), 且治疗组关节压痛个数, 关节肿胀个数, 晨僵时间, VAS、HAQ、DAS28 评分, 血 CRP、ESR、RF、IL-6 及膝关节液中 PG 含量较对照组下降 ($P < 0.05$), 双手平均握力较对照组升高 ($P < 0.05$)。治疗组塞来昔布用量少于对照组 ($P < 0.05$)。两组不良反应比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 蚁参蠲痹胶囊可提高肾气虚寒型类风湿关节炎的证候疗效, 改善症状, 且具有良好的安全性。

关键词 蚁参蠲痹胶囊; 类风湿性关节炎; 痹证

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是目前临床常见的以关节病变为主的慢性、全身性、自身免疫性疾病^[1], 临床表现多样, 病理过程复杂^[2]。如何增效减毒成为临床研究的重点。本研究观察蚁参蠲痹胶囊对肾气虚寒型类风湿关节炎的临床疗效和安全性。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照 2009 ACR/EULAR 类风湿关节炎推荐标准^[3]。分期标准采用 28 个关节疾病活动度 (DAS28)^[4]: DAS28 ≥ 2.6 分为疾病活动期; DAS28 < 2.6 分为缓解期。

中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[5] 辨证为肾气虚寒证, 主症: 冷痛而肿, 肢冷不温, 遇寒痛增, 得热痛减, 关节屈伸不利, 晨僵, 关节畸形。次症: 面色_㿔白, 精神疲

惫, 口淡不渴, 恶风寒, 阴雨天加重, 腰膝酸软, 四肢沉重。舌脉: 舌质淡, 苔白, 脉沉细弦。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准及中医辨证标准; 活动期患者; 入组患者既往曾以甲氨蝶呤或来氟米特作为类风湿关节炎活动期的一线用药, 本次就诊时 6 个月内未使用激素及免疫抑制剂; 关节功能分级为 II ~ III 级^[6]; 患者知情同意。

1.3 排除标准

关节严重畸形的晚期患者; 合并其他风湿病如系统性红斑狼疮、干燥综合征、严重的膝骨关节炎等; 合并心、脑、肝、肺、肾和造血系统等严重疾病者; 妊娠或哺乳期妇女; 精神病患者。

1.4 一般资料

选取 2012 年 1 月至 2015 年 1 月门诊接诊的类风湿关节炎急性发作患者 70 例, 按照数字表法将患者分为治疗组和对照组各 35 例。治疗组中男 11 例, 女 24 例, 年龄 22 ~ 60 岁, 平均 (37.52 ±

* 通讯作者: wangjingzhm@sina.com, 13910626823

6.61) 岁; 病程 6 ~ 30 个月, 平均 (26.40 ± 6.12) 个月。对照组中男 13 例, 女 22 例, 年龄 23 ~ 62 岁, 平均 (37.34 ± 6.48) 岁; 病程 3 ~ 33 个月, 平均 (25.2 ± 4.48) 个月。两组患者一般情况比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组和对照组均给予甲氨蝶呤 (每片 2.5 mg, 上海医药有限公司信宜制药总厂, 批号: H31020644), 每次 10 mg, 每周 1 次口服; 来氟米特 (每片 10 mg, 福建汇天生物药业有限公司, 批号: H20050715), 每次 10 mg, 每日 1 次口服; 若疼痛视觉模拟 (VAS) 评分 > 6 分则加用非甾体抗炎药塞来昔布 (每片 0.2 g, 辉瑞制药有限公司, 批号: 2010B647) 0.2 g, 每日 1 次口服。

治疗组再给予蚁参蠲痹胶囊 (主要成分: 蚂蚁、人参、制川乌、桂枝、苍术、黄柏、薏苡仁、泽泻、蜈蚣、乌梢蛇、伸筋草、川桐皮、鸡血藤、透骨草、丹参。每粒 0.5 g, 承德颈复康药业集团有限公司, 批号 Z20073241), 每次 2 g, 每日 3 次。

两组患者均治疗 2 个月。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 症状与体征 治疗前后分别记录两组患者关节压痛数、关节肿胀数 (双侧近端指间、掌指、腕、肘、肩、膝关节共 28 个关节)、双手平均握力、晨僵时间、疼痛视觉模拟 (VAS) 评分、健康评价问卷 (HAQ) 评分^[8]、DAS28 评分。

2.2.2 实验室指标 治疗前后检测两组患者红细胞沉降率 (ESR, 红外线障碍法)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP, 免疫比浊法)、类风湿因子 (RF, 散射比浊法)、白细胞介素 6 (IL-6, ELISA 法) 及膝关节液关节液中蛋白多糖 (PG, ELISA 法)。分别于治疗前后进行测定。

2.2.3 疼痛药物使用天数 两组患者于疗程结束时统计两组患者塞来昔布的使用天数。

2.2.4 安全性指标 治疗期间监测两组患者血、

尿、便常规, 心、肝、肾功能, 心电图检查并观察患者服药期间出现的不良反应。

2.3 疗效判定标准

中医证候疗效标准参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[9] 制定。根据关节疼痛、关节肿胀、腰膝酸软、晨僵、关节屈伸不利、关节压痛的程度, 分别计为 0、2、4、6 分。各症状得分相加为证候积分。痊愈: 中医症状、体征消失或基本消失, 证候积分减少 $\geq 95\%$; 显效: $70\% < \text{证候积分减少} < 95\%$; 有效: $30\% < \text{证候积分减少} \leq 70\%$; 无效: 中医临床症状、体征均无明显改善, 甚或加重, 证候积分减少 $\leq 30\%$ 。有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 本组总例数 $\times 100\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 治疗前后组内及组间比较采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。计数资料以百分数表示, 采用秩和检验与卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

治疗组 2 例患者未完成治疗失访, 共完成观察 33 例; 对照组 3 例患者未完成治疗失访, 共完成观察 32 例。

3.1 两组患者中医证候疗效比较

表 1 示, 两组患者中医证候疗效比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。

表 1 两组类风湿关节炎患者中医证候疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	33	4 (12.12)	18 (54.55)	9 (27.27)	2 (6.06)	31 (93.94)
对照组	32	3 (9.38)	8 (25.00)	13 (40.63)	8 (25.00)	24 (75.00)

注: 两组证候疗效经秩和检验, $Z = 8.3$, $P < 0.05$; 总有效率经卡方检验, $\chi^2 = 4.48$, $P < 0.05$

3.2 两组患者治疗前后症状、体征比较

表 2 示, 两组治疗后关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、双手平均握力及 VAS、HAQ、DAS28

表 2 两组类风湿关节炎患者治疗前后主要症状、体征比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	关节压痛数 (个)	关节肿胀数 (个)	晨僵时间 (min)	双手平均握力 (mmHg)	VAS 评分 (分)	HAQ 评分 (分)	DAS28 评分 (分)
治疗组	治疗前	33	16.09 $\pm$ 7.31	16.55 $\pm$ 7.97	40.12 $\pm$ 13.16	46.79 $\pm$ 9.60	6.58 $\pm$ 1.02	2.55 $\pm$ 1.48	6.88 $\pm$ 3.15
	治疗后	33	3.17 $\pm$ 1.55 ^{*△}	3.52 $\pm$ 2.22 ^{*△}	13.03 $\pm$ 3.54 ^{*△}	70.18 $\pm$ 9.53 ^{*△}	2.03 $\pm$ 1.89 ^{*△}	1.24 $\pm$ 0.87 ^{*△}	2.04 $\pm$ 0.98 ^{*△}
对照组	治疗前	32	16.31 $\pm$ 7.49	16.69 $\pm$ 8.21	40.38 $\pm$ 12.09	47.18 $\pm$ 8.79	6.72 $\pm$ 1.12	2.58 $\pm$ 1.35	6.76 $\pm$ 2.98
	治疗后	32	3.97 $\pm$ 1.67 [*]	4.75 $\pm$ 2.59 [*]	14.91 $\pm$ 3.68 [*]	65.22 $\pm$ 9.82 [*]	3.34 $\pm$ 2.95 [*]	1.75 $\pm$ 1.08 [*]	2.53 $\pm$ 0.95 [*]

注: VAS, 疼痛视觉模拟评分; HAQ, 健康评价问卷; DAS28, 28 个关节疾病活动度; 与本组治疗前比较, $^* P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $^{\Delta} P < 0.05$

表 3 两组类风湿关节炎患者治疗前后实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	血 hs-CRP (mg/L)	血 ESR (mm/h)	血 RF (IU/ml)	血 IL-6 (ng/L)	膝关节液 PG (mg/L)
治疗组	治疗前	33	41.52 ± 13.16	60.21 ± 24.07	85.18 ± 29.54	89.68 ± 35.71	671.21 ± 238.75
	治疗后	33	20.19 ± 10.53 ^{*△}	19.72 ± 8.54 ^{*△}	43.31 ± 20.87 ^{*△}	41.85 ± 28.67 ^{*△}	235.19 ± 130.61 ^{*△}
对照组	治疗前	32	42.07 ± 12.95	59.94 ± 23.92	84.85 ± 30.71	90.11 ± 46.94	685.54 ± 238.52
	治疗后	32	26.34 ± 10.78 [*]	24.53 ± 10.68 [*]	55.57 ± 23.43 [*]	60.86 ± 39.54 [*]	307.29 ± 150.17 [*]

注: hs-CRP, 超敏 C 反应蛋白; ESR, 红细胞沉降率; RF, 类风湿因子; IL-6, 白细胞介素 6; PG, 蛋白多糖; 与本组治疗前比较,

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

评分均较治疗前显著下降, 双手平均握力明显上升, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 且治疗组改善程度均优于对照组 ($P < 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后实验室指标比较

表 3 示, 两组治疗后血 hs-CRP、ESR、RF、IL-6 含量及膝关节液中 PG 含量较治疗前明显下降 ($P < 0.01$), 且治疗组改善程度均优于对照组 ($P < 0.05$)。

3.4 两组患者非甾体抗炎药使用天数比较

治疗组非甾体抗炎药平均使用天数为 (11.26 ± 3.35) 天, 显著少于对照组的 (13.00 ± 3.92) 天 ($t = 2.15$, $P < 0.05$)。

3.5 两组患者安全性检测

治疗组中肝功能异常 3 例, 恶心 2 例, 口干 1 例, 胃痛 1 例, 皮疹 1 例, 共 8 例; 对照组肝功能异常 3 例, 胃痛 2 例, 皮疹 1 例, 粒细胞减少 1 例, 共 7 例; 两组不良反应率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 讨论

类风湿关节炎在我国发病率约为 0.2% ~ 0.4%, 其基本病理改变是免疫异常导致关节滑膜的慢性炎症、增生形成血管翳, 造成骨吸收、骨破坏和骨纤维化, 最终导致关节畸形和功能丧失^[1]。临床研究证实, 抗风湿类药物 (DMARDs) 不但能改善类风湿患者的关节症状, 还能防止和延缓关节结构破坏^[2], 但副作用明显, 且仍有部分患者不敏感^[3]。如何提高患者敏感性、减少不良反应是临床治疗中需要解决的问题。中西药联合使用在改善活动期风湿性关节炎的临床综合疗效及关节功能改善优于单纯西药治疗^[10-11]。

中医学认为, 类风湿关节炎多属于“痹证”范畴, 病因多考虑寒、湿、痰、瘀, 病情初起, 正盛邪实, 迁延难愈则正虚邪恋。叶天士指出“风寒湿三气合而为痹, 经年累月, 化为败瘀凝痰, 湿处经络, 痹而肾阳虚衰”, 认为痹证的发病多是由于久病寒湿外侵, 肾阳不足。历代医家主要采用扶

正祛邪、温阳散寒、燥湿通络的治则, 以求补益和中、行气燥湿之效^[12]。

现代临床资料显示, 类风湿关节炎的常见证型为肝肾阴虚、风寒湿痹、湿热痹阻等^[13]。蚁参蠲痹胶囊能与此相应, 对大部分类风湿关节炎有效^[14]。方中蚂蚁、人参补肾益气; 桂枝、制川乌温阳通脉; 苍术、黄柏、薏苡仁、泽泻清热燥湿; 蜈蚣、乌梢蛇、伸筋草、川桐皮祛风除湿; 鸡血藤、透骨草、丹参活血通络。全方以补肾温阳、祛风除湿、通络止痛为治法, 主旨为驱邪而不伤正, 扶正以不留邪。本研究结果提示, 蚁参蠲痹胶囊可以提高肾气虚寒型类风湿关节炎的治疗效果, 控制多关节疼痛肿胀。PG 为关节软骨组织细胞基质的主要功能成分, 关节液中蛋白多糖的含量变化反映出药物治疗对关节软骨破坏的缓解作用^[15]。加用蚁参蠲痹胶囊之后, PG 含量下降, 关节液代谢增强, 软骨破坏减少, 与蚁参蠲痹胶囊调节机体内环境、加速炎症消退、阻止软骨破坏、促进关节内代谢有关。

本研究显示, 加用蚁参蠲痹胶囊后能够减少非甾体类抗炎药使用, 与蚁参蠲痹胶囊活血通络的功效有关^[14]。同时本研究未有提示加用蚁参蠲痹胶囊的治疗组较对照组存在更多的不良反应。

综上, 使用蚁参蠲痹胶囊治疗肾气虚寒型类风湿性关节炎有良好的疗效和安全性, 值得临床应用及进一步研究。

参考文献

- [1] 李小强, 辛宁, 孙海庆. 中西医结合治疗类风湿关节炎临床研究 [J]. 中国实用医药, 2010, 5(4): 177-178.
- [2] 孙琳, 潘秀霞, 刘冬松, 等. 类风湿关节炎辨证分型及证候要素分布的文献研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(3): 196-200.
- [3] LE LOËT X, NICOLAU J, BOUMIER P, et al. Validation of the 2010-ACR/EULAR classification criteria using newly EULAR-defined erosion for rheumatoid arthritis on the very early arthritis community-based (VERA) cohort [J]. Joint Bone Spine, 2015, 82(1): 38-41.

- [4] VAN RIEL PL. The development of the disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28) [J]. Clin Exp Rheumatol, 2014, 32 (5 Suppl 85): S65-74.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 115-119.
- [6] BRUCE B, FRIES JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ) [J]. Clin Exp Rheumatol, 2005, 23 (5 Suppl 39): S14-18.
- [7] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-270.
- [8] 李善敬. 来氟米特与甲氨蝶呤联合治疗类风湿关节炎的疗效分析 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(28): 4250-4251.
- [9] 张力琴. 中西医结合治疗类风湿关节炎的临床效果分析 [J]. 中医临床研究, 2013, 5(3): 17-19.
- [10] 接红宇, 吴后富, 丁朝霞, 等. 痹祺胶囊联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(2): 195-198.
- [11] 马进, 陈岷, 李获, 等. 中药联合抗风湿类药治疗类风湿关节炎活动期的临床观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(5): 192-196.
- [12] 关伟, 李婧, 孔繁飞, 等. 张炳厚应用和血祛风法治疗寒湿瘀阻型类风湿关节炎经验 [J]. 中医杂志, 2015, 56(14): 1190-1192.
- [13] 姜小帆, 曾进, 石亮. 类风湿关节炎辨证分型及证候要素分布的文献研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(4): 196-200.
- [14] 李海然, 张欣, 丁静, 等. 蚁参蠲痹胶囊配合中药熏蒸治疗类风湿性关节炎疗效观察 [J]. 中草药, 2013, 44(3): 335-337.
- [15] 张洪美, 何名江, 荆琳. 关节镜下自体骨软骨移植治疗伴局灶性软骨缺损的膝骨关节炎 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2013, 28(5): 23-24.
- [16] 郭海明, 郭来旺. 蚁参蠲痹胶囊抗风湿作用的药理毒理学研究 [J]. 中外健康文摘, 2009, 6(30): 62-64.

Clinical Observation on 35 Cases of Rheumatoid Arthritis Treated with *Yishen Juanbi Capsule* (蚁参蠲痹胶囊) Combined with Western Medicine

CHEN Feng¹, MIN Chonghan¹, ZHOU Ying¹, ZHANG Hongmei²

(1. Jiaying Chinese Medicine Hospital, Zhejiang Chinese Medical University, Jiaying, Zhejiang 314001; 2. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences)

ABSTRACT Objective To observe the clinical effect and safety of *Yishen Juanbi Capsule* (蚁参蠲痹胶囊) on active rheumatoid arthritis with kidney-Qi deficiency-cold syndrome. **Methods** Seventy cases of rheumatoid arthritis with kidney-Qi deficiency-cold syndrome were collected and randomly divided into a control group and a treatment group, with 35 patients in each group. All the patients were given with methotrexate (10 mg, once per week), leflunomide (10 mg, once a day), and celecoxib as needed (0.2 g, once a day). And the patients in the treatment group were also given *Yishen Juanbi Capsule* (2 g, three times a day). The total course was two months. After that, the Chinese medicine syndrome score, morning stiff duration, mean grip strength of the two hands, Disease Activity Score-28 (DAS-28), and health assessment questionnaire (HAQ) score before and after the treatment in the two groups were compared. Besides, changes of erythrocyte sedimentation rate (ESR), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), rheumatoid factors (RF), interleukin-6 (IL-6), and proteoglycan (PG) in synovial fluid in the two groups were also compared. The doses of celecoxib and the side effects were observed, and the effect on Chinese medicine syndrome was evaluated. **Results** The total effective rate for Chinese medicine syndrome was 93.94% in the treatment group, which was significantly higher than 75.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the number of tender joints, the number of swelling joints, morning stiff duration, visual analogue scale (VAS), HAQ score, DAS28 score, and blood levels of CRP, ESR, RF, IL-6 and PG all significantly decreased in both groups. The mean grip strength of the two hands increased in both groups ($P < 0.01$). Compared with the control group, the number of tender joints, the number of swelling joints, morning stiff duration, visual analogue scale (VAS), HAQ score, DAS28 score, and blood levels of CRP, ESR, RF, IL-6 and PG in the treatment group were more decreased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the mean grip strength of the two hands in the treatment group were more increased ($P < 0.05$). Dose of celecoxib used in the treatment group was less than that in the control group ($P < 0.05$). There were no significantly differences between the side effects in the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** *Yishen Juanbi Capsule* could improve the symptoms of rheumatoid arthritis with kidney-Qi deficiency-cold syndrome, and have good safety.

Keywords *Yishen Juanbi Capsule* (蚁参蠲痹胶囊); rheumatoid arthritis; Bi Syndrome

(收稿日期: 2015-09-15; 修回日期: 2016-01-15)

编辑: 叶 晨