

金乌健骨汤对甲氨喋呤耐药类风湿关节炎患者的影响

马武开 钟 琴 姚血明 唐 芳 黄 颖 安 阳 刘正奇

(贵阳中医学院第二附属医院风湿免疫科, 贵州省贵阳市飞山街 83 号, 550003)

[摘 要] **目的** 观察苗药金乌健骨汤对甲氨喋呤(MTX)治疗耐药的类风湿关节炎(RA)患者的治疗效果。**方法** 将应用 MTX 常规治疗超过 3 个月无效的 46 例 RA 患者随机分为两组, 治疗组(24 例)在原剂量 MTX 的基础上加服金乌健骨汤; 对照组(22 例)逐渐递增服用 MTX, 两组共治疗 8 周。观察患者临床症状、体征及炎症活动指标等改善情况, 并在 2 个月后评价疗效。**结果** 治疗组临床控显率(54.17%)、总有效率(66.67%)与对照组临床控显率(18.18%)、总有效率(27.73%)比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。在减轻关节肿胀、疼痛, 改善关节功能、降低炎症活动指标等方面治疗组均优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 但两组 VAS 治疗后比较无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 苗药金乌健骨汤能提高 MTX 耐药 RA 患者的临床疗效。

[关键词] 类风湿关节炎; 甲氨喋呤耐药; 民族药; 金乌健骨汤

Effect of the Jinwu Jiangu Decoction for Rheumatoid Arthritis with Methotrexate Resistance

MA Wukai, ZHONG Qin, YAO Xueming, TANG Fang, HUANG Ying, AN Yang, LIU Zhengqi

(The Second Affiliated Hospital of Guiyang University of Chinese Medicine, Guiyang 550003)

ABSTRACT **Objective** To observe the therapeutic effect of the Miao nation traditional medicine Jinwu Jiangu Decoction (Decoction composed of Rhizoma Cobotii and Radix Aconiti Kusnezoffii for strengthening bones) on rheumatoid arthritis (RA) with methotrexate resistance. **Methods** Forty-six RA patients with methotrexate resistance were randomized into a treatment group (24 cases) and a control group (22 cases). The treatment group was treated with Jinwu Jiangu Decoction and methotrexate. The treatment continued for 8 weeks. The control group was treated only with methotrexate. The clinical symptoms and signs and the improvement of inflammatory indices were observed, and the effect was evaluated two months later. **Results** In the treatment group, the clinical control and obvious effective rate was 54.17% and the total effective rate was 66.67%, while in the control group, the clinical control and obvious effective rate was 18.18% and the total effective rate was 27.73%, the difference between was significant ($P < 0.01$). In relieving the joint swelling and pain, improving the joint functions, and decreasing the inflammatory indices, the treatment group was superior to the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There was no significant difference in VAS between groups after treatment. **Conclusion** The Miao nation traditional medicine Jinwu Jiangu Decoction can significantly improve the effect of RA patients with methotrexate resistance.

Key Words Rheumatoid arthritis; Methotrexate resistance; National traditional medicine; Jinwu Jiangu Decoction (Decoction composed of Rhizoma Cobotii and Radix Aconiti Kusnezoffii for strengthening bones)

类风湿性关节炎(RA)是一种慢性进行性自身免疫性疾病,因医疗费用和关节致残丧失劳动给社会造成的经济负担,影响到全球 0.5%~1%的人口^[1],未经治疗的 RA 患者 2 年致残率达 50%, 3 年致残率达 70%。大约有 1/2 的 RA 患者最终因致残丧失劳动能力^[2]。1951 年 Gubner 和 Ginsburg 首先报道 6 例 RA 患者应用甲氨喋呤(MTX)后关节滑膜炎症得到有效控制^[3],以后 MTX 逐渐作为 RA 的首选药物应用于临床。虽然 MTX 可以使 46%~65% 的 RA 患者病情得到有效控制,但仍有超过 1/3 的患者疗效欠佳,甚至无效^[4-5]。为了提高 MTX 对 RA 的治疗效果,减少药物不良反应,

我们对常规应用 MTX 治疗超过 3 个月仍然处于病情活动期的 RA 患者,加用苗药金乌健骨汤口服,现将结果总结如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准:按美国风湿病协会(ARA)1987 年颁布的 RA 分类标准^[6]。中医诊断标准:按《中药新药临床研究指导原则》^[7]结合中医痹病辨证分类及诊断标准,证属寒湿阻络型;关节功能评分标准按 RA 病期分类标准和功能分类标准^[8]。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①年龄 16~70 岁;②符合 RA 的分类标准和中医诊断标准;③经 MTX 常规治疗超过 3 个月病

情未缓解者;④未伴有其他影响治疗和检测指标的疾病;⑤由患者或其家属(监护人)签署知情同意书。

排除标准:①除规定用药外,长期服用治疗本病的西药或其他药物未停服者;②合并有心、脑、肝、肾功能不全和造血系统等严重疾病者;③妊娠或哺乳期妇女、过敏体质或对本药过敏者。

1.3 剔除及脱落标准

剔除标准:未按规定用药,无法判断疗效,或资料不全影响疗效或安全性判断者。脱落标准:筛选合格进入试验的患者,均有权随时退出临床试验,无论何时因退出,只要未完成临床试验全程观察,均为脱落病例。当患者脱落后,尽可能与患者联系,完成所能完成的评估项目,尽可能记录最后1次服药时间。对因不良反应而脱落,经随访最后判断与试验药物是否有关。

1.4 一般资料

46例RA患者均为贵阳中医学院第二附属医院风湿科门诊和住院患者,按随机数字表统一编号,分为两组,治疗组24例和对照组22例。治疗组中男6例,女18例,年龄16~70岁,平均(52.55±13.74)岁;病程6个月~19年,平均(4.76±4.82)年;关节功能分级参照ARA制定标准^[6]:Ⅰ级9例,Ⅱ级5例,Ⅲ级4例,Ⅳ级6例。对照组中男7例,女15例,年龄16~69岁,平均(53.37±15.13)岁;病程7个月~22年,平均(5.12±4.33)年;关节功能分级Ⅰ级7例,Ⅱ级7例,Ⅲ级5例,Ⅳ级3例。两组患者年龄、性别、病情、关节功能等临床资料分布无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组在原MTX用量(10mg,每周1次口服)基础上加量,每周递增2.5mg,直到20mg为止;治疗组MTX维持原剂量不变(10mg,每周1次口服),加金乌健骨汤口服,组成:金毛狗脊15g,制草乌10g(先煎),黑骨藤15g,千年健15g,青风藤30g,姜黄20g,白芍30g,三七3g(冲服)等,每天1剂,机煎分装,每袋200ml,每天3次口服。两组均治疗8周后统计结果。

2.2 观察指标

①临床症状和关节功能:关节痛或压痛指数,关节肿胀指数,晨僵时间,双手平均握力;②实验室检查:类

风湿因子(RF),血沉(ESR),C-反应蛋白(CRP);③安全性检测:血、尿、大便常规,肝、肾功能等。

2.3 疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]。临床控制:主要症状、体征整体改善率 $\geq 75\%$,ESR及CRP正常或明显改善或接近正常;显效:主要症状、体征整体改善率 $\geq 50\%$ 但 $<75\%$,ESR及CRP有改善;有效:主要症状、体征整体改善率 $\geq 30\%$ 但 $<50\%$,ESR及CRP有改善或无改善;无效:主要症状、体征整体改善率 $<30\%$,ESR及CRP无改善。

主要症状、体征是指关节疼痛数、关节肿胀数、晨僵时间(min)、疼痛水平(采用视觉模拟评分法^[9],VAS)及关节功能分级等5项。整体改善率(是指以上5项指标的改善百分率)=(治疗前-治疗后)/治疗前值 $\times 100\%$,相加后求其平均值。

2.4 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件分析,计量资料数据用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间计量资料比较用 t 检验,计数资料率的比较用 χ^2 检验,等级资料采用Ridit分析。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

治疗组1例患者加服中药2周后自感关节疼痛加重而停药,对照组3例患者MTX加量至15mg后关节疼痛仍不缓解而停药,3例患者均计为无效。治疗组24例患者中临床控制9例,显效4例,有效3例,无效8例,临床控显率54.17%,总有效率为66.67%;对照组22例,临床控制1例,显效3例,有效1例,无效17例,临床控显率18.18%,总有效率为27.73%,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。

3.2 两组患者治疗前后临床症状、体征改善情况比较

表1示,两组患者治疗后VAS、症状及体征均有改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗后两组患者主要症状、体征比较治疗组优于对照组($P<0.01$),而两组VAS比较无统计学差异($P>0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后实验室指标比较

表2示,两组患者治疗后各项指标均有下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),并且治疗组优于对照组($P<0.05$)。

表1 两组患者治疗前后主要症状、体征比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	VAS(分)	关节压痛指数	关节肿胀指数	关节功能分级	晨僵时间(min)
治疗组	治疗前	24	8.62±2.54	13.14±4.21	11.25±3.81	1.85±1.35	86.54±34.82
	治疗后	24	4.71±1.63*	6.47±2.45**△	5.67±2.07**△	1.12±0.83**△△	45.76±10.24**△△
对照组	治疗前	22	8.71±2.79	12.87±3.24	10.30±3.84	1.91±1.11	89.51±33.47
	治疗后	22	6.12±1.54*	9.56±3.547*	8.41±2.93	1.86±1.02	78.47±19.73*

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

表 2 两组患者治疗前后 RF、ESR、CRP 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	RF(IU/ml)	ESR(mm/h)	CRP(mg/ml)
治疗组	治疗前	24	154.74±43.67	71.68±24.73	41.63±19.67
	治疗后	24	82.11±31.46**△	23.56±15.46**△	9.16±7.59**△
对照组	治疗前	22	158.12±45.18	69.17±25.51	39.72±18.55
	治疗后	22	135.47±39.33*	48.27±19.44*	30.35±11.47*

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

3.4 不良反应

治疗组 24 例患者治疗过程中出现不良反应 3 例,1 例为胃肠反应,2 例转氨酶升高,均未超过 2 倍;对照组 22 例患者治疗过程中出现不良反应 7 例,其中胃肠反应 4 例,白细胞减少 2 例,转氨酶轻度升高 1 例。所有患者均未停药,经对症处理后恢复正常,完成治疗。

4 讨论

MTX 作为一种治疗 RA 的第一线改善病情抗风湿药(DMARDs),被很多国家的风湿科医生或专家所采纳应用。但是,在治疗 RA 时,部分患者对 MTX 疗效欠佳,甚至无效。当 MTX 治疗效果不佳时,应用其他药物如柳氮磺胺吡啶、硫唑嘌呤、羟氯喹、来氟米特等也不敏感,除 RA 本身的特点、患者依从性等因素外,药物的耐药是一个重要原因。

导致抗风湿药物失效的原因尚未完全清楚,可能部分是由细胞的耐药所介导的。目前研究认为,MTX 的耐药机制是由于细胞膜上载体蛋白的表达减少或转运能量的改变,导致 MTX 摄入细胞减少和细胞内药物浓度的降低,从而影响药物疗效^[10]。作为对抗 MTX 耐药的方法,目前国内外研究比较少,其临床应用价值仍有待进一步研究。

RA 属中医学“痹证”、“尪痹”、“骨痹”等范畴,《黄帝内经》最早提出了风寒湿邪与机体“外内相合”致痹的观点,认为“风寒湿三气杂至合而为痹也”;“逆其气则病,从其气则愈,不与风寒湿气合,故不为痹”;“阴气少,阳气多,故为病热;阳气少,阴气多,故为病寒”等,指出痹证的发生除了风寒湿外邪的侵袭外,还由于机体内部脏腑经络阴阳失调逆乱,“两气相感”而发病,强调先有脏腑内伤、阴阳失调及营卫不和,后风寒湿邪乘虚内侵而致病。中医药对 RA 治疗有上千年的历史,因临床疗效显著,毒副作用小,日益受到人们的重视。贵州地处西南云贵高原,以山区丘陵地形为主,常年气候潮湿,RA 的发病率高。苗药金乌健骨汤是贵州苗族同胞长期用于治疗痹证的有效经验方,药物由金毛狗脊、制草乌、千年健、黑骨藤、三七粉、青风藤、白芍、姜黄等组成,其中金毛狗脊、千年健补肝肾、强腰脊、祛风湿,草乌温经散寒止痛,白芍滋阴养血、续骨生肌,制约草

乌之烈,三七、姜黄活血止痛,青风藤、黑骨藤祛风止痛,全方具有温肾助阳、散寒通络、活血止痛之功效。本研究显示,金乌健骨汤能够提高 MTX 耐药 RA 患者临床疗效,其抗耐药的机制有待进一步研究。

参考文献

[1]Pugner KM, Scott DI, Holmes JW, et al. The costs of rheumatoid arthritis: an international long-term view [J]. Semin Arthritis Rheum, 2000, 29(5) :305-320.

[2]Pincus T, Callahan LF, Sale WG, et al. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years[J]. Arthritis Rheum, 1984, 27(8) :864-872.

[3]Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II Effects of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis [J]. Am J Med Sci, 1951, 221(2) :176-182.

[4]Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis [J]. N Engl J Med, 2000, 343(22) :1586-1593.

[5]Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group[J]. Arch Intern Med, 1999, 159(21) :2542-2550.

[6]Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3) : 315-324.

[7]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:115-119.

[8]类风湿关节炎病期分类标准和功能分类标准[J]. 中华风湿病学杂志, 1998, 6(2) :74, 87.

[9]McCaffery M. Using the 0-to-10 pain rating scale[J]. Am J Nurs, 2001, 101(10) :81-82.

[10]Koizumi S, Curt GA, Fine RL, et al. Formation of Methotrexate polyglutamates in purified myeloid precursor cells from normal human bone marrow [J]. J Clin Invest, 1985, 75(3) :1008-1014.

(收稿日期:2009-12-14;修回日期:2010-07-19)

[编辑:叶晨]