

病证结合优化方案治疗类风湿关节炎 22例临床观察

李为农¹ 胡荫奇¹ 申洪波² 白云静³ 王义军¹ 唐先平¹ 李 征¹ 刘 燕¹ 杜丽彦¹ 连智华¹

(1. 中国中医科学院望京医院,北京市朝阳区花家地街,100102;
2. 北京大学第三医院; 3. 北京军区总医院)

摘 要 目的 探讨病证结合优化方案治疗类风湿关节炎的疗效和安全性。方法 将76例类风湿关节炎患者分为中药组、中西组和西药组3组。中药组(22例)采用病证结合优化方案治疗;中西组(29例)在病证结合方案基础上加用洛索洛芬钠片60mg,每日3次,来氟米特20mg,每日1次;西药组(25例)单纯应用上述西药治疗,3个月为1个疗程,连续治疗3个疗程。治疗3个月和9个月后,观察3组患者疼痛视觉模拟评分(VAS)、关节疼痛数、关节肿胀数、双手平均握力、晨僵时间以及血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)以及不良反应。结果 治疗3个月和9个月后,与本组治疗前比较,3组在VAS评分、关节疼痛数、关节肿胀数、双手平均握力、晨僵时间以及ESR方面改善均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗3个月和9个月后中西组和中药组在改善VAS评分方面明显优于西药组($P < 0.05$)。3组患者总体疗效比较无统计学意义($P > 0.05$),中药组不良反应发生率明显低于西药组和中西组($P < 0.05$)。结论 病证结合优化治疗方案治疗RA疗效肯定,在改善疼痛方面疗效明显,不良反应较少。

关键词 类风湿关节炎;病证结合优化方案;关节疼痛;临床疗效

Clinical Study on 22 Rheumatoidarthritis Patients Treated with Optimum Proposal of Integration of Disease and TCM Syndrome
LI Weinong¹, HU Yinqi¹, SHEN Hongbo², BAI Yunjing³, WANG Yijun¹, TANG Xianping¹, LI Zheng¹, LIU Shenyi¹, DU Liyan¹, LIAN Zhihua¹
(1. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102; 2. Peking University Third Hospital; 3. General Hospital of Beijing Military Region, P.L.A.)

ABSTRACT Objective To study the effect and safety of optimum proposal of integration of disease and TCM syndrome for the treatment of rheumatoidarthritis. **Methods** Seventy-six rheumatoidarthritis patients were randomized into Chinese herbal group (22 cases), Chinese herbal plus western medicine group (29 cases), and western medicine group (25 cases). The Chinese herbal group was treated with the optimum proposal of integration of disease and TCM syndrome, based on which, the Chinese herbal plus western medicine group was treated with loxoprofen sodium tablets (60mg, twice a day) and leflunomide (20mg, once a day). The western medicine group was treated with western medicines alone. Three months constitute once course, 3 courses in succession were fulfilled. Three and nine months after treatment, the scores of visual analogue scale (VAS), number of painful joints, number of swelling joints, mean grip strength of hands, morning stiffness time, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), rheumatoid factors (RF), and untoward effect of 3 groups were observed. **Results** Three and nine months after treatment, there was significant difference in all 3 groups in VAS, number of painful joints, number of swelling joints, mean grip strength of hands, morning stiffness time, and ESR as compared with those before treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the improvement of VAS score in Chinese herbal plus western medicine group and Chinese herbal group was more obvious than that of western medicine group ($P < 0.05$). The general effect of 3 groups was without significant difference ($P > 0.05$). The incidence of untoward effect in the Chinese herbal group was less than that of the western medicine group and the Chinese herbal plus western medicine group ($P < 0.05$). **Conclusion** The effect of optimum proposal of integration of disease and TCM syndrome in the treatment of rheumatoidarthritis is definite, especially in analgesia, and with less untoward effect.

Key Words Rheumatoidarthritis; Optimum proposal of integration of disease and TCM syndrome; Arthritic pain; Clinical effect

中药治疗类风湿关节炎(rheumatoidarthritis, RA)具有悠久的历史 and 独特的疗效,现代药理研究证实,多种中药既能够抗炎镇痛,又具备免疫抑制及免疫调节作用,对类风湿关节炎呈现出整体调节、多层次

多环节、多靶点作用的效应,其中辨病与辨证相结合、中药复方与现代药理研究相结合是当前治疗RA的有效方法^[1]。我们在既往临床和科研工作的基础上,结合中药现代药理研究进展,在中医辨证论治理论指导下,筛选出治疗RA的一系列具有消炎镇痛和免疫抑制作用的药物组合,并根据前期证候研究的结果,归纳出针对基本疾病的药物加针对证候的药物组合的治疗方案

——病证结合治疗方案,为验证该方案治疗 RA 的疗效和安全性,我们开展了多中心的临床研究工作。现将结果总结如下。

1 临床资料

1.1 西医诊断标准

采用美国风湿病学会 1987 年制定的 RA 分类标准^[2]:①晨僵至少 1h(> 6周);② 3 个或 3 个以上关节肿(> 6周);③腕、掌指关节或近端指间关节肿(> 6周);④对称性关节肿(> 6周);⑤皮下结节;⑥手 X 线片改变(至少有骨质疏松和关节间隙的狭窄);⑦类风湿因子阳性(效价> 1:32)。以上 7 条中符合 4 条或 4 条以上即可诊断。

1.2 纳入标准

符合 RA 诊断标准;X 线分级^[3] 1~ 3 级;年龄 18~ 70 岁;签署知情同意书者。

1.3 排除标准

合并其他风湿性疾病如系统性红斑狼疮、干燥综合征、严重的骨关节炎等;合并有严重的心、肝、肾、脑、造血系统疾病及癌症患者;对治疗方案中相关药物过敏等不适合接受本治疗方案者;妊娠、哺乳期妇女、精神病患者。

1.4 一般资料

病例来源于 2004 年 10 月~ 2008 年 10 月就诊于中国中医科学院望京医院(26 例)、北京大学第三医院(16 例)、北京军区总医院(34 例)的门诊及住院患者共 76 例。治疗 3 个月时纳入的病例共 76 例,其中中药组 22 例,中西医结合组(中西组)29 例,西药组 25 例;疗程 9 个月时观察病例 59 例,其中中药组 19 例,中西组 23 例,西药组 17 例。入组时中药组中男 5 例,女 17 例,平均年龄(55.05±12.30)岁,平均病程(61.27±92.66)个月;中西组中男 5 例,女 24 例,平均年龄(48.59±12.49)岁,平均病程(47.55±53.78)个月;西药组中男 5 例,女 20 例,平均年龄(50.76±9.45)岁,平均病程(78.08±85.07)个月。各组患者性别、年龄、病程经统计学处理差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

①中药组:采用病证结合治疗方案,基础方:青风藤 15g,穿山龙 15g,徐长卿 15g,土贝母 15g 等。湿热痹阻证加土茯苓 10g,忍冬藤 15g,地榆 10g 等;寒湿痹阻证加(制)川乌 10g,羌活 10g,(炙)麻黄 10g 等;肝肾亏虚证加杜仲 10g,补骨脂 10g,熟地黄 10g 等;痰瘀痹阻证加穿山甲 10g,白芥子 10g,莪术 10g 等;气血亏虚证加黄芪 15g,当归 10g,鸡血藤 15g 等。上述中药水煎服,

每日 1 剂。②西药组:给予洛索洛芬钠片(上海三共制药有限公司生产,国药准字 H20030769)60mg,每日 3 次;来氟米特(福建汇天生物药业有限公司生产,国药准字 H20050175)20mg,每日 1 次。中西组:上述两种治疗方法联合使用,具体方法同上。3 组均治疗 3 个月为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程。治疗 3 个月后进行第 1 次疗效评价,治疗 9 个月(3 个疗程)后进行远期疗效评价及安全性评价。

2.2 观察指标和方法

①主要症状体征:治疗前、治疗后 3 个月、9 个月分别观察患者关节疼痛[采用疼痛视觉模拟评分法^[4](VAS)]、双手平均握力、关节疼痛数、关节肿胀数(关节疼痛数、关节肿胀数计算双侧近端指间、掌指、腕、肘、肩、膝关节,计 28 个关节)、晨僵时间。②实验室指标:分别于治疗前、治疗后 3 个月、9 个月检测患者血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)。③安全性指标:治疗前后分别检测血、尿、便常规,肝、肾功能以及心电图、多普勒超声等,并观察治疗期间患者的不良反应情况。

2.3 疗效评定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]制定。显效:主要症状体征整体改善率 $\geq 75\%$,ESR、CRP 正常或接近正常或明显改善;进步:主要症状体征整体改善率 $\geq 50\%$,ESR、CRP 有改善;有效:主要症状体征整体改善率 $\geq 30\%$,ESR、CRP 有改善或无改善;无效:主要症状体征整体改善率 $<30\%$,ESR、CRP 无改善。主要症状体征改善率是指以上主要症状体征指标的改善百分率 = (治疗前值 - 治疗后值) / 治疗前值 $\times 100\%$,相加后求其平均值。

2.4 统计学方法

采用 SAS 8.0 统计软件,所有统计学资料均采用双侧检验,计量资料的比较采用方差分析,计数资料的比较采用卡方检验或非参数检验,等级资料采用 Ridit 分析。

3 结果

3.1 3 组患者不同时间点主要症状体征及实验室检查结果比较

表 1 表 2 示,治疗 3 个月、9 个月后,与本组治疗前比较,各组在 VAS 评分、关节疼痛数、关节肿胀数、双手平均握力、晨僵时间以及 ESR 方面改善均有统计学差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗 3 个月后,西药组在 CRP、RF 方面与治疗前比较有统计学差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗 9 个月后,中西组和西药组在

表 1 3组 RA 患者治疗 3 个月后主要症状体征及实验室检查结果比较 (x±s)

指标	中药组 (22例)		中西组 (29例)		西药组 (25例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
VAS评分 (分)	6.23±1.54	1.80±0.96*#	6.67±1.56	2.07±1.67*#	5.64±1.53	2.58±1.20*
握力 (mmHg)	64.6±23.27	102.7±26.51*	67.40±39.42	98.90±47.04*	85.98±32.99	124.90±49.98*
关节疼痛数 (个)	16.00±5.43	6.00±4.53*	17.55±8.52	6.17±6.81*	16.08±6.30	6.04±3.28*
关节肿胀数 (个)	12.50±7.26	3.05±3.20*	11.62±6.26	3.00±4.34*	10.52±5.60	2.68±1.84*
晨僵时间 (min)	102.05±70.79	30.45±17.38*	130.69±100.02	37.4±30.78*	96.40±79.52	36.80±17.43*
ESR (mm/h)	53.32±37.54	41.68±34.00	47.14±23.73	37.62±26.90	44.60±29.81	23.36±21.47*
RF (IU/L)	82.85±53.13	67.92±66.39	89.6±59.73	70.80±62.80	133.88±122.69	71.54±67.77
CRP (mg/dl)	34.4±40.69	20.40±26.87	28.30±31.18	18.74±26.64	35.4±39.41	12.36±16.19*

注:与本组治疗前比较,* P<0.05,* * P<0.01;与西药组治疗后比较,# P<0.05

表 2 3组 RA 患者治疗 9 个月后主要症状体征及实验室检查结果比较 (x±s)

指标	中药组 (19例)		中西组 (22例)		西药组 (17例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
VAS评分 (分)	6.13±1.62	1.63±0.68*#	6.68±1.65	1.77±1.57*#	5.4±1.67	2.62±1.43*
握力 (mmHg)	64.16±23.43	105.18±25.20*	72.02±41.59	105.18±47.89*	80.7±29.89	123.68±48.38*
关节疼痛数 (个)	16.53±5.58	5.95±4.77*	16.9±8.49	5.4±7.26*	16.06±7.35	6.06±3.54*
关节肿胀数 (个)	12.89±7.64	2.95±3.06*	10.64±6.28	2.68±4.48*	10.59±6.42	2.94±1.82*
晨僵时间 (min)	107.1±74.93	28.95±17.37*	116.36±99.20	33.86±32.33*	101.76±95.87	35.88±19.30*
ESR (mm/h)	51.35±37.26	38.06±34.83	50.79±24.18	35.79±26.61	43.00±19.52	20.94±15.27*
RF (IU/L)	86.59±55.13	69.96±69.91	87.56±64.22	63.75±65.51	143.80±131.90	81.76±78.00
CRP (mg/dl)	26.43±34.78	14.02±19.22	33.77±33.23	18.15±29.27	30.44±40.70	11.89±14.32

注:与本组治疗前比较,* P<0.05,* * P<0.01;与西药组治疗后比较,# P<0.05

表 3 3组患者不同时间点临床疗效比较 [例 (%)]

组别	时间	例数	显效	进步	有效	无效
中药组	疗后 3 个月	22	4 (18.2)	4 (18.2)	8 (36.4)	6 (27.3)
	疗后 9 个月	19	4 (21.1)	4 (21.1)	7 (36.8)	4 (21.1)
中西组	疗后 3 个月	29	7 (24.1)	5 (17.2)	10 (34.5)	7 (24.1)
	疗后 9 个月	22	7 (31.8)	4 (18.2)	8 (36.4)	3 (13.6)
西药组	疗后 3 个月	25	1 (4.0)	10 (40.0)	10 (40.0)	4 (16.0)
	疗后 9 个月	17	1 (5.9)	7 (41.2)	7 (41.2)	2 (11.8)

CRP 方面与治疗前比较均有统计学差异 (P<0.05); 治疗 3 个月、9 个月后中西组和中药组在改善 VAS 评分方面明显优于西药组 (P<0.05)

3.2 3 组患者临床疗效比较

表 3 示,治疗 3 个月、9 个月后 3 组患者临床疗效比较均无统计学差异 (P>0.05)

3.3 3 组患者不良反应比较

本研究 76 例患者进行了安全性分析,中药组 22 例中白细胞下降 0 例,肝功能损害 0 例,胃肠道反应 1 例,过敏反应 1 例,其他 0 例;中西组 29 例中白细胞下降 2 例,肝功能损害 0 例,胃肠道反应 1 例,过敏反应 0 例,其他 1 例;西药组 25 例中白细胞下降 2 例,肝功能损害 1 例,胃肠道反应 1 例,过敏反应 1 例,其他 1 例;3 组不良反应发生率比较差异有统计学意义 (P<0.05),其

中中药组不良反应发生率最低,西药组最高。

4 讨论

RA 是一种多因子参与的关节内和全身免疫功能紊乱所致的慢性炎性多系统疾病。因此,西医以免疫抑制剂、非甾体抗炎药和糖皮质激素进行治疗,而中医则以辨证论治为主进行治疗。病证结合治疗方案是采用既符合中医辨证论治原则又能对 RA 免疫功能紊乱、炎性指标异常等具有针对性治疗作用的中药组方治疗,使辨证论治与现代药理研究合理搭配,辨病与辨证有机结合,既能体现辨证论治的整体性和灵活性,又能对 RA 的发病特点起到针对性治疗作用^[6],融合了中西医治疗 RA 的治疗理念,是在理论层面上的中西医结合治疗。

本研究采用了前瞻性、随机、多中心平行对照的临床试验方法,研究结果显示,治疗 3 个月、9 个月后,与本组治疗前比较,各组在 VAS 评分、关节疼痛数、关节肿胀数、双手平均握力、晨僵时间以及 ESR 方面均有改善;治疗 3 个月后,西药组在 CRP、RF 方面疗效显著;治疗 9 个月后,中西组和西药组在 CRP 方面与治疗前比较均有统计学差异 (P<0.05);治疗 3 个月、9 个月后中西组和中药组在改善 VAS 评分方面明显优于西药组。但 3 组疾病总体疗效比较无统计学差异

($P>0.05$), 从而认为病证结合优化治疗方案治疗 RA 疗效与中西医结合和单纯西药治疗相当, 但在改善疼痛方面优于单纯西药治疗, 并且不良反应较少。

该治疗方案中均以具有免疫抑制和消炎镇痛作用的中药组成, 如青风藤, 辛、苦、温, 能祛风除湿, 通经活络, 兼能行痰; 穿山龙, 苦、微寒, 祛风除湿, 活血通络; 徐长卿, 辛、温, 祛风除湿、镇静止痛; 土贝母味苦, 性平微寒, 散结毒, 消痈肿。以上诸药配伍寒温并用, 辛开、苦泄、温通相须配伍, 共奏祛风除湿, 消肿散结, 通络止痛和免疫抑制作用, 缓解关节肿痛、抑制病情进展。其中湿热证者加以土茯苓、忍冬藤、地榆等清热除湿; 寒湿证加用 (制) 川乌、羌活、(炙) 麻黄等散寒止痛; 肝肾亏虚证则以杜仲、补骨脂、熟地黄等补肾壮骨; 痰瘀证显者又以穿山甲、白芥子、莪术等去瘀散瘀; 气血亏虚证则以黄芪、当归、鸡血藤等益气养血通络, 诸药合用, 共奏标本兼治之功。

本项试验发现, 中药组、中西组和西药组治疗 RA 均有较好的临床疗效, 在一定程度上说明根据中医辨证论治、中药药理研究结合西医治疗 RA 的理念而制定的治疗方案, 疗效显著, 无明显毒副作用, 是值得推广的治疗方法。本次研究疗程 9 个月, 基本上观察到了中药治疗 RA 的较长期的疗效, 结果与西药组无统计学差异, 不良反应少, 初步证明了中药治疗 RA 的有

效性和安全性。另外, 一般认为中西组的疗效会优于单纯中药组或西药组, 然而本次试验结果显示 3 组疗效差异无统计学意义, 中西组较其他两组并未表现出明显的优势, 究其原因可能与本次研究疗程较长有关, 脱落病例较多, 样本量不够大, 可能造成数据分析上的偏倚。今后进一步开展多中心、大样本的远期疗效临床研究, 以进一步证实病证结合方案治疗 RA 的优势, 也可以通过动物实验探究其抗炎止痛和免疫抑制的作用机制。

参考文献

[1] 申洪波, 白云静, 胡荫奇. 类风湿性关节炎中西医结合治疗的思路与方法 [J]. 中国骨伤, 2004, 17(8): 503-504.
[2] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊治指南 (草案) [J]. 中华风湿病杂志, 2003, 7(4): 251.
[3] 蔣明, David Yu, 林孝义, 等. 中华风湿病学 [M]. 北京: 华夏出版社, 2004: 764.
[4] 曹卉娟, 邢建民, 刘建平. 视觉模拟评分法在症状类结局评价测量中的应用 [J]. 中医杂志, 2009, 50(7): 600-602.
[5] 鄧筱莢. 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: 118-119.
[6] 申洪波, 白云静, 胡荫奇, 等. 病证结合组方治疗类风湿关节炎活动期临床疗效观察 [J]. 中国骨伤, 2006, 19(12): 826-829.

(收稿日期: 2010-03-12; 修回日期: 2010-08-18)

[编辑: 邓媛]

(上接第 1085 页)

参考文献

[1] 满孝勇, 郑敏. 银屑病发病的遗传与免疫机制 [J]. 中华皮肤科杂志, 2006, 39(4): 238-240.
[2] 陈凯, 孙丽蕴. 银屑病的中医辨证分型机治验 [J]. 中国医药学报, 2003, 18(9): 540-542.
[3] 赵辨. 临床皮肤病学 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2001: 752-772.
[4] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 154-155.
[5] 刘元林, 鲁祖清. 银屑病角朊细胞及外周血单个核细胞 RANTES 的表达 [J]. 海军总医院学报, 2004, 17(2): 79-80.
[6] Arican O, Aral M, Sasmaz S, et al. Serum levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity [J]. Mediators Inflamm, 2005, 2005(5): 273-279.
[7] Goodman W A, Levine AD, Massari JV, et al. IL-6 signaling in psoriasis prevents immune suppression by regulatory T cells [J]. J Immunol, 2009, 183(5): 3170-

[8] 林燕, 孙虹. 中药对银屑病的细胞因子影响的研究进展 [J]. 云南中医学院学报, 2007, 30(3): 68-70.
[9] 李萍, 王莒生, 赵京霞, 等. 银屑病“血分蕴毒”病机解析 [J]. 首都医科大学学报, 2009, 30(4): 413-417.
[10] 邓丙戌, 姜春燕, 王萍, 等. 银屑病的中医证候分布及演变规律 [J]. 中医杂志, 2006, 47(10): 770-772.
[11] 赵炳南, 张志礼. 简明中医皮肤病学 [M]. 北京: 中国展望出版社, 1983: 200-204.
[12] 北京中医医院. 赵炳南临床经验集 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1975: 211-229.
[13] 中医研究院广安门医院. 朱仁康临床经验集 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1979: 152-158.
[14] 徐起凤, 周德瑛. 中医皮肤病学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000: 228-233.
[15] 刘欣, 李萍, 赵京霞, 等. 凉血解毒方对 Jurkat T 淋巴细胞增生、活化及细胞因子分泌的影响 [J]. 首都医科大学学报, 2009, 30(4): 418-422.

(收稿日期: 2010-02-04; 修回日期: 2010-05-22)

[编辑: 叶晨]