

二藤通痹合剂联合正清风痛宁缓释片治疗 类风湿关节炎 30 例临床研究

林昌松* 姬森国 徐 强 关 彤 刘清平 刘丽娟 陈纪藩

广州中医药大学第一附属医院风湿免疫科, 广东省广州市机场路 16 号, 510405

基金项目: 广东省科技计划项目(2009B030801298)

* 通讯作者: linchs999@163.com, (020)36598915

[摘要] 目的 观察二藤通痹合剂联合正清风痛宁缓释片治疗活动期类风湿性关节炎(RA)的临床疗效和安全性。方法 将 88 例 RA 患者随机分为治疗组 30 例、对照 A 组 30 例、对照 B 组 28 例。治疗组给予二藤通痹合剂联合正清风痛宁缓释片治疗, 对照 A 组单用二藤通痹合剂治疗, 对照 B 组给予正清风痛宁缓释片治疗, 共治疗 3 个月, 观察患者 28 处关节疾病活动积分(DAS-28)变化, 并观察肿胀关节数(SJC)、压痛关节数(TJC)、整体健康状态(GH)、血沉(ESR)等指标的变化。记录治疗过程中出现的不良反应。结果 治疗组总有效率为 86.7%, 对照 A 组为 76.7%, 对照 B 组为 67.9%。治疗组总有效率与对照 A 组、对照 B 组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。3 组患者治疗后 SJC、TJC、GH 均有改善, DAS-28 积分降低, ESR 明显下降, 与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后治疗组与对照 A 组、对照 B 组 SJC、TJC、GH、ESR 及 DAS-28 积分比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 对照 A 组和对照 B 组除在改善患者 GH 及 DAS-28 积分方面差异无统计学意义($P > 0.05$)外, 在减少 SJC、TJC 及降低 ESR 方面对照 A 组与对照 B 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。3 组患者不良反应无明显差异。结论 二藤通痹合剂和正清风痛宁缓释片联合应用的疗效优于单种药物, 且能有效控制活动期 RA 患者的病情, 安全性良好, 可以作为中药联合用药模式应用于临床。

[关键词] 二藤通痹合剂; 正清风痛宁缓释片; 类风湿关节炎; 联合用药

Clinical Study on Erteng Tongbi Mixture plus Zhengqing Fengtongning Sustained Released Tablet in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Report of 30 Cases

LIN Changsong, JI Senguo, XU Qiang, GUAN Tong, LIU Qingping, LIU Lijuan, CHEN Jifan

(The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy and safety of Erteng Tongbi Mixture (Mixture of spatholobus stem and Chinese flowering crabapple for relieving stagnation syndrome of qi and blood) plus Zhengqing Fengtongning Sustained Released Tablet in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** Totally 88 RA patients were randomized into treatment group of 30 cases, control group A of 30 cases, and control group B of 28 cases. The treatment group was administered Erteng Tongbi Mixture plus Zhengqing Fengtongning Sustained Released Tablet, the control group A was administered Erteng Tongbi Mixture only, and the control group B was administered Zhengqing Fengtongning Sustained Released Tablet only. The treatment lasted 3 months in all. The changes in disease activity scores(DAS-28), swelling joints count (SJC), tender joints count (TJC), general health state (GH), and erythrocyte sedimentation rate (ESR) of the patients were observed and the untoward effects in the process of treatment were recorded. **Results** The total effective rate of the treatment group was 86.7%, that of the control group A was 76.7%, and that of the control group B was 67.9%. There was statistical difference in the comparison of the treatment group with the control groups A or B ($P < 0.05$). After treatment, the SJC, TJC, and GH of the three groups were all improved, the DAS-28 scores lowered, and the ESR decreased significantly, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). There was also statistical difference in the comparison of SJC, TJC, GH, ESR, and DAS-28 scores of the treatment group with those of the control groups A and B ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There was no statistical difference in the improvement in GH and DAS-28 scores between the control group A and B ($P > 0.05$), while in SJC and TJC reduction and ESR decrease, there was statistical difference in the comparison of the control group A with B ($P < 0.05$). There was no statistical difference in side effect in the three groups. **Conclusion** The clinical efficacy of Erteng Tongbi Mixture and Zhengqing Fengtongning Sustained Released Tablet used in combination is better than that of single use and they can effectively control the pathological condition of RA patients in the active stage. It can be made as a mode of combined application of Chinese medicines

in clinical treatment safely.

Key Words Erteng Tongbi Mixture (Mixture of spatholobus stem and Chinese flowering crabapple for relieving stagnation syndrome of qi and blood); Zhengqing Fengtongning Sustained Released Tablet; rheumatoid arthritis (RA); combined application of medicine

类风湿关节炎(RA)是以对称性多关节炎为主要表现的慢性、进行性、侵蚀性疾病,可发生于任何年龄,且随年龄增长,发病率逐渐增加,发病高峰在40~50岁,女性多发,男女比例约为1:3。因其致残率高,生存期缩短,给社会 and 患者造成了严重负担。我们应用二藤通痹合剂联合正清风痛宁缓释片治疗类风湿关节炎有一定疗效,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 RA 诊断标准 采用1987年美国风湿病学会(ACR)有关风湿病的分类标准^[1]:①晨僵:关节及其周围僵硬感至少持续1h(病程≥6周);②3个或3个区域以上关节部位的关节炎:医生观察到14个区域(左侧或右侧的近端指间关节、掌指关节、腕、肘、膝、踝及跖趾关节)中累及3个,且同时软组织肿胀或积液(不是单纯骨隆起,病程≥6周);③手关节炎:腕、掌指或近端指间关节炎中,至少有1个关节肿胀(病程≥6周);④对称性关节炎:两侧关节同时受累(双侧近端指间关节、掌指关节及跖趾关节受累时,不一定绝对对称,病程≥6周);⑤类风湿结节:医生观察到在骨突部位,伸肌表面或关节周围有皮下结节;⑥类风湿因子阳性:任何检测方法证明血清类风湿因子含量异常,而该方法在正常人群中的阳性率小于5%;⑦放射学改变:在手和腕的后前位相有典型的RA放射学改变:必须包括骨质侵蚀或受累关节及其邻近部位有明确的骨质脱钙。

以上7条满足4条或4条以上并排除其他关节炎即可诊断类风湿关节炎。

1.1.2 活动期RA诊断标准 参照欧洲抗风湿联盟制定的改良疾病活动标准(3变量,DAS28-3)^[2]:根据28处关节疾病活动度积分(Disease Activity Score,DAS-28)判断疾病活动度。DAS-28的分数最低为0.7分,最高为9分。

可按照DAS-28将疾病的活动性分为4级:缓解(<2.6分),轻度活动(2.6~3.2分),中度活动(3.3~5.1分)和重度活动(>5.1分)。大于2.6分即认为患者处于疾病活动期。其疾病活动度积分计

算方式如下: $DAS-28 = 0.56 \times TJC + 0.28 \times SJC + 0.7 \times \ln ESR + 0.014 \times GH$ 。TJC:压痛关节数;SJC:肿胀关节数;ESR:红细胞沉降率;GH:整体健康状况(general health status)。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①符合ACR分类标准;②疾病处于活动期;③年龄18~65岁;④停用其他抗风湿药1个月以上;⑤患者知情同意。

排除标准:①晚期畸形严重、残疾、丧失劳动力者;②妊娠及哺乳期妇女;③合并心血管、肝肾、造血系统等严重原发或继发疾病者;④未按规定用药或资料不全者;⑤对本药过敏者。

1.3 一般资料

选择2009年3月至2010年3月就诊于广州中医药大学第一附属医院风湿免疫科门诊及病房的RA患者88例。将患者采取简单随机的原则按1:1:1分为3组。治疗组30例中男12例,女18例;平均年龄(44.83±26.75)岁;平均病程(6.04±5.94)年。对照A组30例中男9例,女21例;平均年龄(50.46±30.51)岁;平均病程(6.06±5.86)年。对照B组28例中男6例,女22例;平均年龄(44.46±26.51)岁;平均病程(6.65±6.45)年。3组患者在性别、年龄、病程方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组:服用正清风痛宁缓释片(湖南正清制药集团股份有限公司,批号:0211108),每片60mg,每次1片,每日2次,早晚餐后1h服用;二藤通痹合剂(广州中医药大学第一附属医院院内制剂,由鸡血藤、南蛇藤组成,各成分比例1:3;批号110308),每次30ml,每日3次,饭后服用。对照A组:服用二藤通痹合剂,每次30ml,每日3次,饭后服用。对照B组:服用正清风痛宁缓释片,每片60mg,每次1片,每天2次,早晚餐后1h服用。

3组均观察3个月为1个疗程。合并用药规定:根据伦理学要求,如果受试者疼痛剧烈不能忍

受,医生认为必须加用药物者,可合并用药,仅限于非甾体类抗炎镇痛药物,应详细记录其剂量,用药起止时间,用药不超过 1 周。

2.2 观察指标和方法

对 28 个关节中有压痛、肿胀的关节进行计数。包括:双侧近端指间关节、大拇指指间关节、掌指关节、腕关节、肘关节、肩关节、膝关节。采用 VAS 评分(运用长度为 10cm 的可视的水平模拟刻度尺,等分为 10 份,每 1 份为 1cm。患者根据自觉疼痛的程度在刻度尺上标出。“0”代表无疼痛,“10”代表最痛)。对患者疼痛进行评价,用 100mm 图像模拟量表评价患者整体健康状态。用 ESR 评价 RA 活动期反应。

2.3 疗效标准

参照文献[2]。显效:在接受治疗后,患者的 DAS-28 积分降低 1.2 分以上。有效:DAS-28 积分降低 0.6~1.2 分。无效:DAS-28 积分降低 0.6 分以下或 DAS-28 仍然在 5.1 分以上。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计分析软件进行数据处理。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示;采用配对 t 检验比较组内治疗前后差异。3 组治疗前后的变化采用独立样本的 t 检验或方差分析进行比较。计数资料采用频数(构成比)进行统计描述。治疗前后的比较采用 χ^2 检验或非参数检验。

3 结果

3.1 3 组患者治疗后临床疗效比较

表 1 示,治疗组与对照组 A、对照组 B 组比较差异
表 1 3 组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	30	15(50)	11(36.7)	4(13.3)	26(86.7)
对照 A 组	30	9(30)	14(46.7)	7(23.3)	23(76.7)*
对照 B 组	28	6(20)	13(43.3)	9(30)	19(63.9)*

注:与治疗组比较,* $P<0.05$

表 2 3 组患者治疗前后实验室指标、GH 及 DAS28 积分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	SJC(个)	TJC(个)	ESR(mm/h)	GH(mm)	DAS28 积分(分)
治疗组	治疗前	30	10.53±5.77	13.03±10.24	70.09±30.05	69.0±15.2	6.93±1.18
	治疗后	30	5.77±2.77#	6.70±5.77#	48.12±30.79#	43.7±10.5#	3.58±1.45#
对照 A 组	治疗前	30	13.67±8.79	16.90±8.66	69.93±34.21	64.0±18.3	6.48±1.47
	治疗后	30	8.10±5.58#★	10.07±6.54#★	41.92±25.67#★	36.3±14.7#★	4.73±1.24#★
对照 B 组	治疗前	28	13.21±8.79	17.28±8.81	67.85±36.91	67.9±15.0	6.18±1.20
	治疗后	28	8.07±5.70#★★△	10.46±6.59#★★△	45.75±28.38#★★△	43.9±10.7#★	4.57±1.46#★

注:与本组治疗前比较,# $P<0.01$;与治疗组治疗后比较,★ $P<0.05$,★★ $P<0.01$;与对照 A 组治疗后比较,△ $P<0.05$

异均有统计学意义($P<0.05$)。
3.2 3 组患者治疗后实验室指标、GH 及 DAS-28 积分比较

表 2 示,3 组患者治疗前后 SJC、TJC、GH 均有改善,DAS-28 积分降低,ESR 明显下降,差异有统计学意义($P<0.01$)。治疗后治疗组与对照 A 组、对照 B 组 SJC、TJC、ESR、GH 及 DAS-28 积分比较均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);对照 A 组和对照 B 组除在改善患者 GH 及 DAS-28 积分方面差异无统计学意义($P>0.05$)外,在减少 SJC、TJC 及降低 ESR 方面对照 A 组与对照 B 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.3 不良反应

3 组患者治疗前后血、尿常规,肝、肾功能均无明显改变。3 组各有 2 例出现胃肠不适,给予护胃治疗好转,1 例患者服药后出现月经紊乱,停药后自行恢复正常。

4 讨论

二藤通痹合剂中南蛇藤(Celastrus orbiculatus Thunb)系卫矛科南蛇藤属植物,味苦,性辛,微温,归肝、膀胱经,有祛风除湿,活血解毒消肿功效,主治筋骨疼痛、四肢麻木、风湿性关节炎、腰腿痛、惊风、痧症、痢疾、肿毒、跌打损伤等症。药理学研究显示,南蛇藤可以抑制 RA 发病过程中某些致炎因子(如 PGE2、IL-1、IL-2)、抗原呈递细胞等的产生,从而具有抗炎镇痛及免疫调节作用,是我国独有的抗 RA 有效药物。肖长虹等[3]提出南蛇藤醇提取物能够抑制 SCID-HuRAg 模型的滑膜增生,减轻滑膜的软骨侵蚀和软骨细胞介导的软骨降解,其作用机理包括抑制 RA 滑膜组织的 TNF- α 的产生和促进滑膜细胞的凋亡,降低 PGE2、IL-1、IL-2 水平,抑制 NF- κ B 的活性,抑制多种有丝分裂原及混合淋巴细胞反应

引起的淋巴细胞增生^[4],直接抑制 B 细胞介导的免疫,最终能改善 CIA 大鼠炎症表现,显著改善趾骨的骨质损伤,南蛇藤醇提取物作用效果与 RA 常用治疗药来氟米特相似,但在抑制 RA 滑膜 TNF- α 的表达方面强于来氟米特。

鸡血藤性温,味苦、甘,归肝、肾经。有补血、活血、通络的功效,用于治疗月经不调、血虚萎黄、麻木瘫痪、风湿痹痛等。鸡血藤具有消炎、优化血液系统^[5]、提高免疫力^[6]、镇痛等作用。长期以来广西龙州民间取其煎剂治疗风湿性关节炎。

二者配合一君一臣,相须相使,二药配伍共达舒筋活血,温经散寒,祛风燥湿,消肿止痛之功。实验研究表明^[7],二藤通痹合剂氯仿提取部位可明显抑制 RA 患者 T 细胞尤其是 CD4⁺ T 细胞的早期活化,阻止 T 细胞能量和原料合成,从而阻断其 DNA 合成过程,减少细胞向 G2 期的转化,从而抑制 T 细胞,减轻炎症反应。

正清风痛宁缓释片是以传统治疗风湿性疾病的中药青风藤中提取的主要活性成分青藤碱为主要原料,经现代工艺精制而成的纯中药制剂。青风藤具有祛风湿、通经络的功效,用于风湿痹痛,关节肿胀,麻痹痿痒的治疗。青藤碱可以抑制炎症因子的产生、抑制滑膜细胞增生,而产生明显的镇痛、镇静、抗炎、抗风湿、双向调节免疫作用。

综上所述,二藤通痹合剂和正清风痛宁缓释片联合应用效果较好,可以作为治疗活动期 RA 患者

的一种联合用药方案。

参考文献

- [1]张乃峥.中国风湿病学的建立与发展[J].中华内科杂志,1992,31(8):498.
- [2]Den Broeder AA, Creemers MC, van Gestel AM, et al. Dose titration using the Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF- α [J]. Rheumatology,2002,41(6):638-642.
- [3]肖长虹,顾为望,张嘉宁,等.南蛇藤醇提取物对类风湿关节炎滑膜增生和软骨侵蚀及降解作用的抑制作用[J].南方医科大学学报,2007,27(7):945-950.
- [4]Kobayashi Y, Shen J, Li SH, et al. Suppressive effects of a plant-origin polyol, dulcitol on collagen-induced arthritis in mice[J]. Nippon Yakurigaku Zasshi,1997,110(Suppl 1):132-137.
- [5]Jaffray DA, Siewerdsen JH, Wong JW, et al. Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2002,53(5):1337-1349.
- [6]Erridge SC, Seppenwoolde Y, Muller SH, et al. Portal imaging to assess set-up errors, tumor motion and tumor shrinkage during conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer[J]. Radiother Oncol,2003,66(1):75-85.
- [7]刘晓玲,陈光星,赵诗哲,等.二藤合剂氯仿部位对类风湿关节炎 T 细胞免疫调节作用的研究[J].广州中医药大学学报,2005,22(3):206-209.

(收稿日期:2010-09-03;修回日期:2011-01-10)

[编辑:叶晨]

(上接第 1278 页)

- [8]张建英,王锡宇.乳腺增生病的中医药治疗[J].青岛医药卫生,2006,38(6):425.
- [9]王永炎.今日中医外科[M].北京:人民卫生出版社,2000:180.
- [10]王艳,刘正华,王金霞.近红外乳腺扫描影像与乳腺增生病辨证分型关系探讨[J].护理学杂志,2006,21(5):37-38.
- [11]唐汉钧.乳腺增生病辨证论治述要[J].上海中医药杂志,2007,41(6):49-51.
- [12]朱俊卿.中医辨证配合光电离子治疗乳腺增生 80 例[J].中国医学理论与实践,2006,16(6):737.
- [13]王群,刘胜,吴菊生.乳腺增生病周期治疗的辨证依据初探[J].中华实用中西医杂志,2007,20(17):1554-1555.

- [14]阙华发,吴娟飞.分型辨治乳腺增生病[J].辽宁中医杂志,1999,26(6):259-260.
- [15]楼丽华,姜海波,赵虹,等.乳腺增生病辨证分型与性激素的相关性研究[J].中医杂志,2005,46(11):848-850.
- [16]楼丽华,边林莉,沃兴德.乳腺增生病辨证分型与性激素、钼靶 X 线指标的相关性[J].中医杂志,2008,49(9):800-802.
- [17]阙华发,阙振福,邓相爱.乳腺增生辨证分型与神经内分泌相关性研究[J].中医药学刊,2001,19(2):98-99.
- [18]王苹,陈怡君,吴黎雅,等.性激素水平与 ER、PR 的表达在乳腺增生病辨证分型中的意义[J].福建医科大学学报,2005,39(3):291-293.

(收稿日期:2011-01-26;修回日期:2011-03-28)

[编辑:黄健]