

四妙丸联合西药治疗活动期类风湿关节炎 20 例临床观察

杨 波* 梁清华 吴 丹 唐 涛 彭伟军

中南大学湘雅医院中西医结合研究所, 湖南省长沙市湘雅路 87 号, 410008

基金项目: 教育部博士点新教师基金资助项目 (20090162120064)

* 通讯作者: yangbol001@126.com, (0731)89753732

[摘要] 目的 观察四妙丸联合西药治疗活动期类风湿关节炎的临床疗效。方法 将 40 例活动期类风湿关节炎患者随机分为两组, 对照组 20 例, 口服甲氨喋呤片、扶他林片; 治疗组 20 例, 在对照组的基础上口服中药四妙丸, 两组均连续用药 3 个月。观察两组患者治疗前后临床症状、体征以及血沉 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP) 及类风湿因子 (RF) 的变化以及血液流变学各项指标的变化情况。结果 治疗组总有效率 95.0%, 对照组总有效率 75.0%, 治疗组明显优于对照组 ($P < 0.05$); 两组治疗后各项临床症状、体征以及 ESR、CRP、RF、血液流变学各项指标均较治疗前有明显改善 ($P < 0.05$), 两组治疗后比较差异亦有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 四妙丸治疗活动期类风湿关节炎有效, 疗效优于甲氨喋呤片。

[关键词] 四妙丸; 类风湿关节炎; 活动期; 血液流变学

Clinical Observation on Simiao Pills Combined with Western Medicine for 20 Cases of Rheumatoid Arthritis in Active Stage

YANG Bo, LIANG Qinghua, WU Dan, TANG Tao, PENG Weijun

(Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect and of Simiao Pills (Pills of four miracles) combined with western medicine for rheumatoid arthritis (RA) in active stage. **Methods** Forty RA patients in active stage were randomized into two groups with 20 in each. The control group was orally administered methotrexate and votalin, and the treatment group was given Chinese medicine Simiao Pills additionally for 3 months in succession. The changes in clinical symptoms and signs, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and rheumatoid factor (RF), as well as hemorheology indexes were observed after treatment. **Results** In the treatment group, the total effective rate was 95%, which was superior to 75% in the control group ($P < 0.05$). Symptoms and signs, ESR, CRP, RF and hemorheology indexes of both groups were all improved after treatment ($P < 0.05$), the difference between the two groups after treatment was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Simiao Pills is effective for active RA, and the effect was superior to methotrexate.

Key Words Simiao Pills (Pills of four miracles); rheumatoid arthritis; active stage; hemorheology

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是以慢性进行性对称性关节炎为主要表现的疾病, 可伴有关节外的系统损伤。本病多侵犯手、足、腕等小关节, 如不给予适当治疗, 病情逐渐加重, 最后可引起关节畸形、强直和功能丧失, 导致不同程度的残疾。目前西医治疗 RA 尚无特效方法, 且长期服药毒性和不良作用较大。我们采用四妙丸联合西药治疗活动期 RA, 现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 RA 诊断标准 均符合美国风湿病协会 (ACR) 1987 年修订的 RA 诊断标准^[1]。活动性 RA 标准: ① 关节肿胀 ≥ 3 个; ② 关节压痛 ≥ 6 个; ③ 晨僵持续 ≥ 30 min; ④ 血沉 (魏氏法) ≥ 28 mm/h。需同时

符合 4 项标准方可诊断为活动性 RA。

1.1.2 X 线分期标准 (病情进展分级) 参照文献 [2] 有关标准。Ⅰ期: 正常或关节端骨质疏松。Ⅱ期: 关节端骨质疏松、有关节软骨下囊样破坏或骨侵蚀改变。Ⅲ期: 明显的关节软骨下囊性破坏, 关节间隙狭窄, 关节半脱位畸形。Ⅳ期: 除Ⅱ、Ⅲ期改变外, 并有纤维性或骨性强直。

1.1.3 中医证候辨证标准 参照《中医学》^[3]、《中药新药临床研究指导原则》^[4], 中医辨证为湿热痹阻型。

1.2 纳入标准

符合西医诊断和中医辨证分型为湿热痹阻证的活动期 RA 患者。

1.3 排除标准

① 有意识障碍或精神异常者。② 严重认知障碍

与失语,不能完成提问者。③半年内服用过改变病情药物者。④有严重心、脑、肝、肾、血液、内分泌系统疾病者。⑤有消化性溃疡病史者。⑥孕妇及哺乳期妇女。⑦有药物过敏史和过敏体质者。⑧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。

1.4 一般资料

收集 2008 年 1 月至 2009 年 12 月在我院门诊确诊 RA 患者 40 例,按照随机数字表法分为两组,其中治疗组 20 例,男 7 例,女 13 例;年龄 23~50 岁,平均 43 岁;病程 10 个月~15 年,平均 5.3 年;X 线分期:Ⅰ期 5 例,Ⅱ期 10 例,Ⅲ期 5 例。对照组 20 例,男 6 例,女 14 例;年龄 20~48 岁,平均 41 岁;病程 8 个月~10 年,平均 5.1 年;X 线分期:Ⅰ期 4 例,Ⅱ期 12 例,Ⅲ期 4 例。两组治疗前年龄、性别、病程和 X 线分期方面差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组:采用四妙丸(药物组成:苍术 12g,黄柏 12g,牛膝 12g,薏苡仁 12g)。用法:水煎服,取汁 400ml,每日 1 剂,分 2 次顿服。甲氨喋呤片 7.5mg (上海医药有限公司信谊制药总厂,国药准字 H31020644,2.5mg/片),每周 1 次口服;扶他林片(北京诺华制药有限公司,国药准字 H11021640),每日 75mg。

对照组:甲氨喋呤片 7.5mg,每周 1 次口服;扶他林片,每日 75mg。两组均观察 3 个月后判定疗效。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 主要症状、体征 分别于治疗前后观察并记录关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、双手平均握力、休息痛、患者评价、医生评价。

2.2.2 实验室指标 治疗前后检查血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)及类风湿因子(RF)定量。ESR 测定采用 Westergren 法;CRP 测定采用单向免疫扩散法;RF 测定采用乳胶凝集试验法。

2.2.3 血液流变学检测 分别于治疗前后检测血液流变学各项指标变化,采用江苏省锡山市医疗光学仪器厂生产的 XBH235 型全自动血流变综合检测仪进行检测。

2.2.4 疗效判断标准 各指标的改善百分率=(治疗前值-治疗后值)/治疗前值 $\times 100\%$ 。休息痛、患者评价、医生评价采用 10 分法^[5]。同时记录不良反应发生情况。

疗效评价标准参照文献^[6]制定:①无效:临床症状、体征及实验室指标改善 $<30\%$;②改善:临床症状、体征和实验室指标改善 $30\%\sim 50\%$;③进步:临床症状、体征和实验室指标改善 $51\%\sim 75\%$;④明显进步:临床症状、体征和实验室指标改善 $>75\%$ 。总有效率=(改善+进步+明显进步)病例数/总病例数 $\times 100\%$ 。

2.3 统计学方法

应用 SPSS 13.0 统计软件处理。计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,以 t 检验进行差异性比较;计数资料采用 χ^2 检验,疗效评定采用 Ridit 分析。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

对照组 20 例,明显进步 10 例,进步 3 例,改善 2 例,无效 5 例,总有效率 75.0%;治疗组 20 例,明显进步 14 例,进步 3 例,改善 2 例,无效 1 例,总有效率 95.0%;治疗组总有效率优于对照组($P<0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后症状、体征比较

表 1 示,两组治疗前各症状、体征比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。治疗后,两组各指标与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组间比较,治疗组各症状、体征的改善明显优于对照组($P<0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后实验室指标比较

表 2 示,两组治疗前 ESR、CRP、RF 比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。治疗组 ESR、CRP、RF 治疗前后比较差异有统计学意义

表 1 两组患者治疗前后症状与体征比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	晨僵(min)	双手平均握力 (mmHg)	休息痛(分)	关节压痛数(个)	关节肿胀数 (个)	患者评价(分)	医生评价(分)
治疗组	治疗前	20	168.00 $\pm$ 23.2	75.13 $\pm$ 18.42	7.92 $\pm$ 1.16	13.19 $\pm$ 4.20	12.78 $\pm$ 3.25	8.70 $\pm$ 1.28	8.92 $\pm$ 1.31
	治疗后	20	32.00 $\pm$ 14.45* [#]	138.56 $\pm$ 32.70* [#]	2.64 $\pm$ 1.37* [#]	4.88 $\pm$ 3.15* [#]	4.12 $\pm$ 3.08* [#]	2.76 $\pm$ 1.83* [#]	2.90 $\pm$ 1.43* [#]
对照组	治疗前	20	170.00 $\pm$ 25.14	75.64 $\pm$ 19.10	7.89 $\pm$ 1.02	13.24 $\pm$ 4.46	12.65 $\pm$ 3.19	8.74 $\pm$ 1.20	8.89 $\pm$ 1.29
	治疗后	20	52.00 $\pm$ 17.36*	110.40 $\pm$ 20.17*	3.70 $\pm$ 1.68*	7.10 $\pm$ 3.72*	7.24 $\pm$ 3.84*	3.85 $\pm$ 1.91*	4.18 $\pm$ 2.13*

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

表 2 两组患者治疗前后实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	RF(IU/ml)
治疗组	治疗前	20	62.35±19.70	85.60±17.18	95.800±20.25
	治疗后	20	32.15±9.85*#	29.18±16.36*#	65.40±16.35*#
对照组	治疗前	20	63.26±20.08	83.80±18.85	98.10±18.40
	治疗后	20	51.60±10.12*	58.16±15.75*	82.10±18.50

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

表 3 两组患者治疗前后血液流变学比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	全血黏度(mPa·s)			血浆黏度(mPa·s)	红细胞压积(%)	红细胞电泳(s)
			低切	中切	高切			
治疗组	治疗前	20	11.25±0.46	6.68±0.52	5.69±0.82	2.76±0.68	56.00±29.00	10.40±0.26
	治疗后	20	9.21±0.89*#	5.48±0.63*#	4.51±0.89*#	1.72±0.56*#	46.00±25.00*#	7.17±0.28*#
对照组	治疗前	20	11.30±0.24	6.60±0.46	5.79±0.85	2.80±0.71	57.00±27.00	10.80±0.30
	治疗后	20	10.75±0.78*	6.07±0.72*	5.73±0.86*	2.43±0.62*	52.00±28.00*	8.26±0.26*

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

($P<0.05$),并与对照组治疗后比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。对照组治疗后 ESR、CRP 有不同程度下降,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),RF 虽有下降,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后血液流变学比较

表 3 示,治疗组治疗后患者全血黏度、血浆黏度、红细胞压积等各项指标均明显降低,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),且优于对照组($P<0.05$);而对照组血液流变学各项指标治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.5 不良反应

治疗组未出现不良反应,对照组有 2 例出现不良反应,表现为乏力、恶心等。

4 讨论

RA 是一种以关节及关节周围组织慢性炎症病变为主要表现的自身免疫性疾病,具有表现复杂、反复发作、缠绵难愈、致残率高的特点,至今尚无特异性治疗手段。RA 属中医学“痹证”、“历节病”、“鹤膝风”等范畴。RA 活动期表现关节疼痛、肿胀、灼热、晨僵、皮下结节、舌质红或暗红有瘀斑,苔黄或腻,脉滑数或弦数等临床特点,历代医家多将其归于“湿热痹”范畴。当代医家亦认为活动期 RA 以湿热痹阻多见^[7];RA 中医临床证候分析调查显示,湿热痹阻证为 RA 活动期最常见的证候类型^[8-9]。湿热之邪的形成责之内生与外感两端。一是阳盛之体感受湿热及暑湿之邪或风寒湿痹经久不愈,邪留经络、蕴而化热;二是机体气血津液敷布失常,水湿内蕴,

久郁变生湿热。内外湿热之邪相合,交阻经络关节肌肉,壅滞气血发为湿热痹。湿热交织,胶固难解,使疾病缠绵难愈。治宜清热利湿,活血通络。

四妙丸是治疗湿热痹证的经典方之一,载于清代张秉成的《成方便读》,具有清热利湿之功效,由黄柏、苍术、牛膝、薏苡仁组成,方中黄柏苦寒,清热燥湿,入肝肾清下焦湿热,为君药;苍术健脾燥湿为臣,二药合用取“治痿之法独取阳明”之义。牛膝补肝肾,强筋骨,通血脉利关节,性平不助热邪,又能利湿通淋,为佐使药。薏苡仁祛湿热利筋络,佐君臣之药强化健脾利湿之功,断湿热之源。全方共奏清热利湿、宣痹通络之功,诸药相合清流洁源,标本兼顾,使湿热得除,诸症自愈。

有研究显示四妙丸有明显的抗炎、镇痛作用^[10],同时具有免疫调节作用,能明显减轻关节炎炎症^[11]。四妙丸加味治疗活动期 RA 具有良好的临床疗效^[12-13]。四妙丸治疗 RA 的机制可能是通过以下途径实现的,①四妙丸中黄柏、苍术、薏苡仁、牛膝均具有调节免疫、抗炎镇痛作用,能阻断炎症细胞因子网络的“瀑布效应”,阻断关节病变进程。②RA 滑膜血管翳是一种缺氧的高代谢组织^[14],四妙丸中牛膝可活血化瘀,加速局部的血液循环,提高局部组织的氧供,抑制缺氧刺激的血管内皮生长因子上调,降低关节炎的发展,阻止血管翳形成和骨质破坏。

本研究结果显示,四妙丸联合西药治疗 3 个月后可显著改善活动期 RA 患者主要症状、体征、实验室和血液流变学各项指标,消炎镇痛,抑制关节炎

症,达到控制病情活动、缓解临床症状、改善关节功能、提高生活质量的目的,其中对关节肿胀疼痛、晨僵和 CRP 的改善最为明显,较之单纯西药治疗有明显优势。但由于临床观察的样本数有限,因此,仍需进一步扩大样本量及深入探讨其作用机理。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis[J]. J Am Med Assoc, 1994, 271(8):659—662.
- [3] 李家邦. 中医学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:334—336.
- [4] 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,2002:116—118.
- [5] 孟庆良,郭会卿,赵一静. 益肾蠲痹汤合甲胺喋呤治疗类风湿性关节炎 40 例[J]. 中医研究,2006,19(8):27—29.
- [6] Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum,

1995, 38 (6) :727—735.

- [7] 王义军. 清热解活活血通络法治疗活动性类风湿性关节炎初探[J]. 陕西中医,1999,20(11):508—509.
- [8] 姜泉,蒋红,曹炜,等. 475 例类风湿关节炎患者中医临床证候分析[J]. 中医杂志,2007,48(3):352—354.
- [9] 蔡品均,姜泉,曹炜,等. 清热活血法治疗活动期类风湿关节炎[J]. 浙江中医药大学学报,2007,31(3):270—271.
- [10] 荆云,李卫林. 四妙散抗炎镇痛作用的实验研究[J]. 河南中医学院学报,2008,23 (2) :33—34.
- [11] 王晓玉,张晓兰,张丽,等. 四妙丸对大鼠佐剂性关节炎作用机制的研究[J]. 中国中药杂志,2010,35(21):2889—2892.
- [12] 姜华安. 四妙散加味治类风湿性关节炎 42 例[J]. 江西中医学院学报,2000,12(3):92.
- [13] 张雷,张光辉. 四妙丸加味治疗活动性类风湿性关节炎 92 例疗效观察[J]. 河北中医,2002,24 (12):917—918.
- [14] Kim HL, Cho YS, Choi H, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha is deregulated by the serum of rats with adjuvant-induced arthritis [J]. Biochem Biophys Res Commun,2009,378(1):123—128.

(收稿日期:2011-01-13;修回日期:2011-04-22)

[编辑:叶晨]

第五届聚医杰全国中医药百佳名医暨民间中医发展论坛通知

为了交流学术,表彰优秀,宣传中医药政策、听取民间中医的意见和建议,在国家有关部门重视支持下,已连续召开了四届会议,第五届会议将由北京聚医杰医药科学研究院等单位联合召开,定于 2011 年 11 月中旬在北京举行,特邀请各级中医药特色医疗名医、优秀民间中医投稿并报名参加本次会议。

一、征文范围:1. 运用中医药和民间疗法治疗各种内外妇儿科的疑难顽疾、常见病、多发病的特色疗法和经验,民间特技、单方验方等;2. 创办民营中医医疗机构的经验及体会;3. 对发展民营中医医疗事业的意见建议。文稿须打印,并附 100 字左右作者简介。入选论文将安排在有关杂志上发表,并邀请作者参会。

二、会议内容:1. 将邀请有关领导宣传介绍国家扶持民间中医、民营中医医疗机构方面的政策,并听取民间中医的建议;2. 表彰“中医药特色疗法百佳名医”、“百佳特色中医诊所”等;3. 请名老中医、专家教授介绍中医药特色疗法经验;4. 参会代表学术交流。

三、会议颁发:1. “全国中医药百佳名医”、“中医药特色医疗百佳诊所”、“特色医疗优秀民间中医”等荣誉证书及奖品;2. 优秀论文证书;3. 国家继续教育学分证书;4. 纪念品;5. 有关书刊及资料;6. 全体会议代表合影照片。

四、会议费用:每位参会代表须交会务费、纪念品及资料费 1300 元,(各项评优均不收评审费)会期食宿、参观统一安排,费用自理,统一开票。

五、参会报名方法:请在 10 月 15 日前将交流论文及申报“百佳名医”、“中医特色医疗百佳诊所”等报评材料、本人 2 寸彩照 4 张、预交的报名费 500 元(抵会费总额)从邮局寄汇至:北京 100036—98 信箱“百佳名医”会务组李莹莹收,邮编 100036,电话:010—87013859、13366005273

E-mail:100036—98@163.com 会议详情请登录:北京聚医杰医药科学研究院 www.zgtsyl.com

全国中西医结合治疗肿瘤新技术培训班暨第一届肿瘤绿色治疗新技术论坛会议通知

由北京中医药大学东方医院和中华中医药杂志社联合主办的“全国中西医结合治疗肿瘤新技术培训班”暨“第一届肿瘤绿色治疗新技术论坛”将于 2011 年 10 月 14 日至 16 日在北京举行。会议将重点讨论“肿瘤的微创手术、肿瘤的中医中药治疗和肿瘤的生物治疗”等三方面主题。届时,相关领域的技术专家和学者将就上述议题进行专题报告、特邀演讲、大会交流、新技术推广、创新方法介绍、手术演示等。本次会议旨在:普及推广“微创、中药、生物治疗”的肿瘤绿色治疗理念和治疗技术,探讨肿瘤治疗新方案和临床治疗新策略。参加会议者可获得国家继续教育学分 9 分。

有意参加者,请与北京中医药大学东方医院肿瘤科联系,报名方式:请将单位、姓名、职称、专业特长、邮箱、电话发至联系人邮箱,报名截止日期:2011 年 9 月 30 日。联系人:张可睿,电话:010—67689787、13810964738;地址:北京丰台区方庄芳星园一区 6 号北京中医药大学东方医院肿瘤中心,邮编:100078;E-mail:kerui—z@163.com