

清热活血方治疗类风湿关节炎患者 71 例临床观察

姜 泉^{1*} 冯兴华¹ 王承德² 王玉明³ 曹 炜¹ 唐晓颖¹ 焦 娟¹

(1. 中国中医科学院广安门医院风湿病科, 北京市西城区广安门内北线阁 5 号, 100053;

2. 北京顺天德中医医院; 3. 首都医科大学附属北京中医医院)

基金项目: 北京市中医管理局中医药科技资助项目 (2005-SF-I-010)

* 通讯作者: doctorjiangquan@yahoo.com.cn, (010)88001132

[摘要] 目的 比较清热活血方和清热活血方联合甲氨蝶呤片 (MTX) 治疗类风湿关节炎 (RA) 的临床疗效和安全性。方法 将 142 例湿热瘀阻证 RA 患者随机分为中药组 71 例和中药+MTX 组 71 例, 中药组口服清热活血方每次 200ml, 每日 2 次; 中药+MTX 组在中药组基础上口服 MTX, 每次 10mg, 每周 1 次, 两组均治疗 24 周。分别于治疗 0、4、12、24 周采用疾病活动性评分 (DAS28)、美国风湿病学会 (ACR) 反应标准为疗效评价指标, 并观察不良反应。结果 治疗 12 周后两组 DAS28 评分较治疗前有明显下降 ($P < 0.05$); 治疗 24 周后两组较治疗 4 周时的 DAS28 评分也出现明显下降 ($P < 0.05$)。治疗 12 周中药+MTX 组 ACR20、ACR50 达标率明显高于中药组 ($P < 0.05$)。除 C 反应蛋白 (CRP)、动态红细胞沉降率 (ESR) 外, 两组 ACR 反应标准中的各项指标随着治疗时间的延长进一步提高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 在 CRP 方面中药+MTX 组起效较快, 治疗 4 周后即开始下降 ($P < 0.01$); 在 ESR 方面两组起效均较慢, 治疗 12 周后才有所降低 ($P < 0.01$)。中药组不良反应发生率低于中药+MTX 组。结论 单独应用清热活血方可有效控制疾病活动度、改善风湿病情, 较之联合 MTX 具有更好的安全性; 早期建议联合应用 MTX, 以改善病情。

[关键词] 类风湿关节炎; 清热活血方; 疾病活动性评分; ACR 反应标准

Clinical Observation on Qingre Huoxue Decoction for 71 Patients with Rheumatoid Arthritis

JIANG Quan¹, FENG Xinghua¹, WANG Chengde², WANG Yuming³, CAO Wei¹, TANG Xiaopo¹, JIAO Juan¹

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053; 2. Beijing Shuntiande Hospital of Chinese Medicine; 3. Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital, Capital University of Medical Sciences)

ABSTRACT **Objective** To compare the therapeutic effect and safety of Qingre Huoxue Decoction (Decoction for Heat-Clearing and Blood-Quickening) alone with methotrexate (MTX) combined for rheumatoid arthritis (RA). **Methods** Totally 142 RA patients of damp-heat stasis obstruction syndrome were randomized into Chinese medicine group and Chinese medicine combined with MTX group, with 71 in each. Chinese medicine group accepted Qingre Huoxue Decoction (Decoction for Heat-Clearing and Blood-Quickening) 200ml each time, twice daily. Chinese medicine combined with MTX group accepted MTX 10mg each time, once a week in addition. The treatment lasted for 24 weeks. The Disease Activity Score 28 (DAS28) and Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis by American College of Rheumatology (ACR) was used to observe and analyze the therapeutic effect and adverse effect in the beginning, 4th, 12th and 24th week of the treatment. **Results** Comparing with before treatment, the scores by DAS28 were decreased significantly in the 12th week of treatment in both groups ($P < 0.05$). Comparing with 4 weeks after the treatment, the scores by DAS28 were decreased significantly in the 24th week of treatment in both groups ($P < 0.05$). According to ACR20 and ACR50, the standard reaching rate of Chinese medicine combined with MTX group was significantly higher than that of Chinese medicine group in the 12th week of treatment ($P < 0.05$). With the prolongation of treatment, indexes in both groups were improved except for C reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). CRP was significantly decreased in the 4th week of treatment in Chinese medicine combined with MTX group, showing a quicker effect ($P < 0.01$). ESR was significantly decreased in the 12th week of treatment in both groups, showing a slower effect ($P < 0.01$). The incidence of adverse effect of Chinese medicine group was lower than that of Chinese medicine combined with MTX group. **Conclusion** Qingre Huoxue Decoction (Decoction for Heat-Clearing and Blood-Quickening) could control the disease activity and improve the condition of RA patients. It is safer to use the decoction alone as comparing with MTX combined. But it is suggested to add MTX to improve the condition of RA patients at the earlier stage.

Keywords rheumatoid arthritis (RA); Qingre Huoxue Decoction (Decoction for Heat-Clearing and Blood-Quickening); Disease Activity Score (DAS); Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis by American College of Rheumatology (C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以关节进行性炎性滑膜炎为特征的自身免疫性疾病,这种滑膜炎常导致关节软骨和软骨下骨的侵蚀,我国的患病率约为0.32%~0.36%^[1]。甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)是一种改善病情的抗风湿性药物(DMARDs),是目前国际公认治疗RA的锚定药^[2],常常与其他DMARDs或生物制剂联用,在提高疗效的同时,带来了不可避免的医源性损害。我们针对RA湿热瘀阻的病机特点^[3-4],制订了清热活血方,临床单独应用或联合MTX,取得了较好的疗效。但对清热活血方联合MTX,是否能在提高疾病疗效的同时减少不良反应,目前尚缺乏有效可靠的临床数据来解答。本课题组进行了为期24周的随机多中心平行对照临床研究,报道如下。

1 资料

1.1 一般资料

收集2007年7月至2008年12月中国中医科学院广安门医院风湿免疫科、首都医科大学附属北京中医医院、北京顺天德中医医院就诊的RA患者142例,应用SAS 8.0统计软件得出随机数字,根据随机编码表分为中药组和中药+MTX组各71例。中药组男9例,女62例;平均年龄(44.75±15.35)岁;平均病程(44.18±50.43)个月。中药+MTX组男14例,女57例;平均年龄(47.16±16.34)岁;平均病程(50.83±62.80)个月。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 西医诊断及中医辨证标准

西医诊断标准参照美国风湿病学会(ACR)1987年制定的RA诊断标准^[5]。中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]拟定。湿热痹阻、瘀血阻络证:主症:关节疼痛、肿胀,触之发热或皮色发红,疼痛夜甚,晨僵,拒按(压痛),关节活动受限(屈伸不利)。次症:①发热,体温 $>37.5^{\circ}\text{C}$;②口渴或渴不欲饮;③汗出;④大便干;⑤小便黄;⑥皮下硬结;⑦烦闷。舌质暗红,或有瘀斑或瘀点,苔黄,脉弦滑。具有主症和次症7项中的3项者,结合舌脉,可诊断。

1.3 纳入标准

符合上述西医诊断标准及中医辨证标准者;疾病活动性评分(DAS28评分) >3.2 分;年龄18~65岁;参加本研究前至少1个月内未使用糖皮质激素、来氟米特、氯喹、柳氮磺吡啶、环磷酰胺、青霉胺等免疫抑制剂,以及未使用雷公藤制剂者;签署知情同意书。

1.4 排除标准

妊娠或哺乳期妇女;合并心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病,精神病患者;重叠其他风湿性疾病如系统性红斑狼疮、干燥综合征、严重的骨关节炎等患者。

2 方法

2.1 治疗方法

中药组:清热活血方(土茯苓、金银花、苍术、黄柏、丹参、赤芍、莪术、青风藤、蜈蚣、露蜂房等,药物剂量比例为2:2:1:1:1:1:1:1:1:0.5:0.5);由中国中医科学院广安门医院药剂科统一配制、煎煮,每次口服200ml,每日2次。随症加减:发热加石膏30g、知母12g;上肢关节疼痛加桑枝15g;下肢关节疼痛加络石藤15g。中药+MTX组:清热活血方每次200ml,每日2次,随症加减同中药组;甲氨蝶呤片(MTX):上海信谊药厂有限公司生产,国药准字H31020644,每次服10mg,每周1次。两组均治疗24周。

2.2 观察指标及方法

①DAS28评分^[7];②疾病疗效指标:参照ACR标准^[8],观察触痛关节数改善程度、关节肿胀数改善程度,并且下列5项中3项改善程度:患者对疼痛的自我评价、患者对疾病活动度的总体评价、医生对疾病活动度的总体评分、健康评估问卷评分、急性期反应物的数值[动态红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)]。各项指标的改善百分率=(治疗前值-治疗后值)/治疗前值 $\times 100\%$ 。ACR20:关节肿胀及触痛的个数(28个)改善程度 $\geq 20\%$,其余5项中至少3项改善程度 $\geq 20\%$;ACR50:关节肿胀及触痛的个数(28个)改善程度 $\geq 50\%$,其余5项中至少3项改善程度 $\geq 50\%$;ACR70:关节肿胀及触痛的个数(28个)改善程度 $\geq 70\%$,其余5项中至少3项改善程度 $\geq 70\%$ 。③安全性评价:血常规、尿常规、肝功能、肾功能。分别于治疗前及治疗4、12、24周进行DAS28评分、疾病疗效指标评估,治疗前后观测安全性指标。

2.3 统计学方法

采用SPSS 13.0软件进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用卡方检验。

3 结果

3.1 两组患者不同时间点DAS28评分比较

表1示,治疗12周后,两组DAS28评分较治疗

前有明显下降($P<0.05$);治疗 24 周后,两组较治疗 4 周时的 DAS28 评分也出现明显下降($P<0.05$)。治疗后不同时间点两组组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组患者不同时间点 DAS28 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	4 周	12 周	24 周
中药组	71	6.22±0.88	5.27±1.04	5.04±1.26*	4.31±1.36**
中药+MTX 组	71	6.11±0.85	5.10±1.09	4.79±1.23*	4.14±1.48**

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与本组治疗 4 周比较,* $P<0.05$

3.2 两组患者不同时间点 ACR 反应标准改善百分率比较

表 2 示,治疗 12 周,中药+MTX 组 ACR20、ACR50 达标率明显高于中药组($P<0.05$);治疗 24 周,两组 ACR20、ACR50、ACR70 达标率差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 两组患者不同时间点 ACR 反应标准改善百分率比较[例(%)]

组别	时间	例数	ACR20 达标	ACR50 达标	ACR70 达标
中药组	4 周	71	14(19.72)	1(1.41)	1(1.41)
	12 周	71	36(50.70)	12(16.90)	4(5.63)
	24 周	71	55(77.46)	35(49.30)	15(21.13)
中药+MTX 组	4 周	71	16(22.54)	5(7.04)	0
	12 周	71	47(66.20)	21(29.58)	5(7.04)
	24 周	71	57(80.28)	42(59.15)	15(21.13)

注:所有退出研究的受试者均被视为无反应者

表 3 两组患者不同时间点 ACR 反应标准评价指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	触痛关节数(个)	肿胀关节数(个)	患者对疼痛的评价(cm)	医生对疾病活动度的总体评价(cm)
中药组	治疗前	71	14.18±6.43	9.66±5.71	7.07±1.38	6.95±1.30
	4 周	71	11.32±6.46**	7.07±4.53**	6.17±1.90**	6.01±1.63**
	12 周	71	8.72±6.24**△	4.87±4.05**△	4.82±1.98**△△	5.08±1.86**△
	24 周	71	6.06±5.54**△△#	3.08±3.67**△△#	3.54±2.21**△△#	3.71±1.89**△△#
中药+MTX 组	治疗前	71	13.32±5.93	9.04±4.76	6.96±1.75	6.84±1.48
	4 周	71	9.96±5.28**	6.45±4.54**	5.65±1.89**	5.71±1.76**
	12 周	71	7.14±5.03**△	4.20±3.36**△	4.31±1.85**△△	4.49±1.93**△△
	24 周	71	5.7±4.90**△△#	2.77±3.19**△△#	3.36±2.20**△△#	3.27±2.07**△△#

表 3(续) 两组患者不同时间点 ACR 反应标准评价指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	患者对疾病活动度的总体评价(cm)	HAQ 评分(分)	CRP(mg/dl)	ESR(mm/1h)
中药组	治疗前	71	7.16±1.47	1.21±0.51	27.42±18.94	53.70±24.06
	4 周	71	6.25±1.73**	0.99±0.46**	24.96±26.13▲	58.42±46.54
	12 周	71	4.94±2.00**△△	0.74±0.45**△	19.02±22.69**	40.63±27.96**△△
	24 周	71	3.44±2.18**△△#	0.61±0.46**△△#	14.24±18.42**△△#	30.45±20.40**△△
中药+MTX 组	治疗前	71	7.09±1.49	1.01±0.47	30.73±25.05	54.38±26.95
	4 周	71	5.72±1.92**	0.82±0.46*	19.88±20.61**	64.42±63.94
	12 周	71	4.40±1.99**△△	0.60±0.41**△	15.61±19.27**	40.21±29.56**△△
	24 周	71	3.25±2.22**△△#	0.49±0.39**△△#	13.39±20.22**△	33.58±33.66**△△

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与本组 4 周比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$;与本组 12 周比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$;与中药+MTX 组同时点比较,▲ $P<0.05$

3.3 两组患者不同时间点 ACR 反应标准各项评价指标比较

表 3 示,除 CRP、ESR 外,两组患者 ACR 反应标准中的各项指标,4 周、12 周、24 周时均较治疗前差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),并且 12 周与 4 周比较、24 周与 12 周比较,各项指标差异亦有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),但各时点两组之间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。在 CRP 方面,中药+MTX 组起效较快,治疗 4 周后即开始下降($P<0.01$),较之中药组差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 12 周后,中药组则开始下降($P<0.01$),两组间差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 24 周后,中药组 CRP 进一步下降($P<0.05$),两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。在 ESR 方面,两组起效均较慢,治疗 12 周后才有所降低($P<0.01$),治疗 24 周后进一步降低($P<0.01$);各时点两组之间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.4 两组患者不良反应比较

治疗期间中药组未出现不良反应病例,只有 1 例对青风藤过敏,治疗时未使用青风藤。中药+MTX 组出现中度贫血 1 例,白细胞减少 1 例,血小板减少 1 例,肝功能异常 3 例,其中中度贫血者及 1 例肝功能异常者退出临床观察,其余 4 例患者均完成 24 周临床观察,1 例对蜜蜂房过敏者未使用蜜蜂房。

4 讨论

中医药联合西药治疗 RA 的优势突出表现在有效地改善患者临床症状、体征、躯体功能等,且能减少西药用量,减少西药的不良反应。清热活血方土茯苓甘、淡、平,归肝、胃经,有解毒除湿、消肿止痛、通利关节的作用;金银花甘、寒,归肺、心、胃经,有清热解毒、散风清热的作用。二者合用,既能解毒清热,又能利湿通利关节,故共为君药。黄柏、苍术、丹参、赤芍为本方之臣药,黄柏苦寒,取其苦以燥湿、寒以胜热;湿自脾来,故以苍术燥湿健脾,使湿邪去而不再生。黄柏、苍术常相须使用,清热除湿、通利关节,适用于痹证湿热痹阻型。丹参、赤芍苦、微寒,分别入心、肝经,具有清热凉血、散瘀止痛之功效。湿热痹阻日久,邪气阻滞,气血不畅,则血行瘀滞,故本方丹参、赤芍合用以化瘀通络。莪术、青风藤为佐,莪术辛、苦、温,归肝、脾经,有破气行血、消肿止痛的作用。青风藤苦、辛、平,归肝、脾经,具有祛风湿、通经络的作用,是治疗风湿痹痛的常用中药。蜈蚣辛、温,归肝经,具有熄风止痉、解毒散结、通络止痛之功效,其药性走窜,内达脏腑,外连经络,凡气血凝聚之处,皆可开之。方中土茯苓、金银花、黄柏、苍术诸药合用可增强清热除湿、消肿通络的功效;丹参、赤芍、莪术、青风藤、蜈蚣诸药合用可增强活血祛瘀、通络止痛的功效。诸药合用,共奏清热祛湿、活血止痛的作用。

使用复合疾病活动度指标监测病情,目前较为公认的是欧洲抗风湿病联盟推荐的 DAS28 评分和 ACR 反应标准^[9]。本研究结果显示,两组治疗 12 周后,DAS28 评分开始较疗前有明显下降($P < 0.05$),但治疗后不同时间点两组组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),说明在改善疾病活动性方面清热活血方疗效肯定。治疗 12 周中药+MTX 组 ACR20、ACR50 达标率明显高于中药组($P < 0.05$),说明中药清热活血方联合 MTX 能提高 ACR20、ACR50 达标率。除 CRP、ESR 外,两组 DAS28 和 ACR 反应标准中的各项指标,在治疗 4 周后均有所改善,在治疗 12 周后改善均有不同程度地提高,至研究结束时,改善进一步提高;在降低 CRP 方面,中药+MTX 组起效较快,治疗 4 周后即开始下降,明显早于中药组的 12 周;在降低 ESR 方面,两组起效均较慢,治疗 12 周后才有所降低。表明中药组和中药+MTX 组均可降低疾病活动度、控制风湿病情,尤其是中药+MTX 组作用更快。

具体地说两组均能较快地减轻关节疼痛、肿胀、触痛、改善躯体功能,中药+MTX 联合还可以较快地降低 CRP,但是两组对 ESR 的作用均较慢。提示早期中药+MTX 联合应用具有更好的疗效。安全性方面,中药组不良反应发生率低于中药+MTX 组,出现的不良事件包括贫血、肝功能异常、恶心呕吐,以肝功能异常最为多见,均在中药+MTX 组,与 MTX 密切相关,而中药组则未见明显不良反应,可见中药治疗较之中西药结合治疗更安全可靠。

本研究的观察时间虽较目前同类研究长,但仍对清热活血方联合 MTX 治疗活动期 RA 患者的远期疗效缺乏研究。在对照组的设计方面,应设立 MTX 组作为随机平行对照,但由于在中医院就诊的患者很难接受单纯西药治疗,临床实施困难较大。另外,本研究仅从临床方面证实了清热活血方治疗湿热痹阻型活动期 RA 的有效性,但其单独应用以及联合 MTX 应用的起效机理有待进一步研究。

参考文献

- [1] 中华医学会风湿病分会. 中国类风湿关节炎诊治指南(草案)[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(4): 250-254.
- [2] 李秀, 张凤山. 循证医学与类风湿关节炎的治疗[J]. 中华实用中西医杂志, 2005, 18(1): 44-45.
- [3] 石英杰, 姜泉, 殷海波. 类风湿关节炎活动期湿热痹阻病机探讨[J]. 北京中医药, 2009, 28(5): 344-346.
- [4] 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): 253-255.
- [5] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis [J]. Arthritis and Rheumatism, 1988, 31(3): 315-324.
- [6] 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.
- [7] Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria[J]. Clin Exp Rheumatol, 2005, 23(5 Suppl 39): 93-99.
- [8] American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update[J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(2): 328-346.
- [9] Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations[J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67(10): 1360-1364.

(收稿日期: 2011-06-24; 修回日期: 2011-10-17)