

独活寄生汤和归脾汤分别联合西药治疗 类风湿关节炎贫血的对照研究

温伟强* 黄胜光 谭 宁 朱辉军

广东医学院附属南山医院中医风湿科, 广东省深圳市南山区桃园路 89 号, 518052)

* 通讯作者: wenweiqiang4300@yahoo.com.cn, (0755)26553111

[摘要] 目的 筛选治疗类风湿关节炎(RA)贫血的有效方剂。方法 将 60 例 RA 贫血患者随机分为治疗组和对照组各 30 例, 治疗组用独活寄生汤联合甲氨蝶呤、来氟米特治疗, 对照组用归脾汤联合甲氨蝶呤、来氟米特治疗; 两组均以 4 周为 1 个疗程, 3 个疗程后观察临床综合及疾病疗效, 进行 RA 主要症状体征及贫血症状评分, 同时进行实验室指标检测及健康指数调查(HAQ), 并观察药物的不良反应。结果 对照组临床综合疗效总有效率 70.0%, 治疗组总有效率 90.0%, 治疗组优于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后临床症状及体征均较治疗前有所改善($P < 0.05$), 并且治疗组改善程度优于对照组($P < 0.05$)。治疗组患者治疗后贫血症状积分及 HAQ 积分较治疗前明显减少($P < 0.05$), 两组治疗后各积分比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后血红蛋白含量升高, 而血小板、类风湿因子、血沉、C 反应蛋白下降($P < 0.05$), 两组治疗后组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组美国风湿病学会(ACR)指定标准 50% 改善率为 86.7%, 优于对照组的 66.7% ($P < 0.05$)。两组不良反应均较轻, 均能完成临床观察。结论 独活寄生汤治疗 RA 贫血疗效优于归脾汤。

[关键词] 类风湿关节炎; 贫血; 独活寄生汤; 归脾汤; 临床疗效

A Clinical Observation on Duhuo Jisheng Decoction or Guipi Decoction Combined with Western Medication Respectively for Rheumatoid Arthritis with Anemia

WEN Weiqiang, HUANG Shengguang, TAN Ning, ZHU Huijun

(Nanshan Hospital Affiliated to Guangdong Medical College, Guangdong Province 518052)

ABSTRACT Objective To select the effective formulas for rheumatoid arthritis (RA) with anemia. **Methods** Sixty RA patients with anemia were randomized into the treatment group and control group, with 30 in each. The treatment group was given Duhuo Jisheng Decoction (Pubescent Angelica and Mistletoe Decoction) combined with leflunomide and methotrexate. The control group was given Guipi Decoction (Spleen-Returning Decoction) and the same chemotherapy as the treatment group. One treatment course lasted for 4 weeks in both groups. After 3 courses of treatment, rest pain, time of morning stiffness, grasp force, tender joint count (TJC), swollen joint count (SJC), evaluation by patients or doctors, symptoms of TCM, blood routine, rheumatoid factor (RF), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reaction protein (CRP), liver function, renal function, urine routine and adverse effect were observed. **Results** There were one case of cure, 13 cases of excellence, 7 cases of validity and 9 cases of invalidity in the control group, with a total effective rate of 70.0%. There were 4 cases of cure, 16 cases of excellence, 7 cases of validity and 3 cases of invalidity in the treatment group, with a total effective rate of 90.0%. The difference in the total effective rate was statistically significant between groups ($P < 0.05$). After treatment, the differences in rest pain, time of morning stiffness, grasp force, TJC, SJC and the evaluation by patients or doctors were statistically significant both between groups and in group ($P < 0.05$). The content of hemoglobin increased and the levels of platelet, RF, ESR and CRP decreased significantly in both groups ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). Symptoms of anemia were significantly relieved in both groups ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). The quality of life significantly improved in both groups ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). 26 cases (86.7%) and 20 cases (66.7%) were improved by 50% improvement of American College of Rheumatology (ACR) outcome measures in the treatment group and control group respectively, with a significant difference between groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Duhuo Jisheng Decoction is more effective than Guipi Decoction for RA with anemia.

Keywords rheumatoid arthritis; anemia; Duhuo Jisheng Decoction; Guipi Decoction; integrated Chinese and western medicine

类风湿关节炎(RA)是一种慢性的全身性自身免疫性疾病,除关节外还可以损害其他组织和系统,对血液系统损害很常见,其贫血的发病率为 30%~

70%。临床上单用铁剂及抗风湿药治疗 RA 贫血效果不佳,虽关节疼痛可缓解,但贫血对患者生活质量的影响尚难改善^[1]。近年来,我们应用《备急千金要

方》中独活寄生汤治疗 RA 伴贫血,不仅可改善患者关节炎活动期的病情,而且也可改善贫血,提高患者生活质量,现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 RA 诊断标准 参照 1987 年美国风湿病学会的 RA 诊断标准^[2]:①晨僵(持续 1h 以上);②对称性关节肿胀(持续 6 周以上);③3 个以上的关节肿胀(持续 6 周以上);④手近指关节肿胀(持续 6 周以上);⑤类风湿因子(RF)阳性;⑥有类风湿结节;⑦手指 X 线摄片检查有改变。符合上述诊断标准中 4 项者即可诊断。

1.1.2 贫血诊断标准 参照文献^[3]标准。男性血红蛋白(Hb)<120g/L,女性 Hb<110g/L。贫血严重程度划分标准:Hb≤30g/L 为极重度贫血;Hb 31~60g/L 为重度贫血;Hb 61~90g/L 为中度贫血;Hb>90g/L 且低于正常值为轻度贫血。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:符合 RA 及贫血诊断标准的患者;年龄 16~70 岁。

排除标准:晚期畸形严重、残疾、丧失劳动能力者;妊娠或哺乳期妇女,过敏体质者;合并影响贫血的心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病及精神病患者;未按规定用药或资料不全者。

1.3 一般资料

选择 2009 年 6 月至 2011 年 6 月广东医学院附属南山医院风湿科门诊或住院患者 60 例,按随机数字表法分为两组。治疗组 30 例中男 6 例,女 24 例;年龄 17~64 岁,平均(38.02±8.42)岁;病程 6 个月~24 年,中位病程 27.6 个月;重度贫血 1 例,中度贫血 19 例,轻度贫血 10 例。对照组 30 例中男 4 例,女 26 例;年龄 18~62 岁,平均(37.06±7.81)岁;病程 8 个月~26 年,中位病程 28 个月;重度贫血 1 例,中度贫血 18 例,轻度贫血 11 例。两组患者性别、年龄、病程、病情比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组:口服中药归脾汤,药物组成:黄芪 20g,党参、茯苓、白术、酸枣仁各 15g,当归、木香、远志、龙眼各 10g,炙甘草 6g,水煎服,每日 1 剂,同时配合来氟米特片(苏州长征一欣凯制药有限公司生产,国药准字 H20000550,每片 10mg)每次 10mg,每日 1

次,口服;甲氨蝶呤片[上海医药(集团)有限公司信谊制药总厂生产,国药准字 H31020644,每片 2.5mg]每次 10mg,每周 1 次,口服。

治疗组:口服中药独活寄生汤,药物组成:桑寄生、牛膝各 20g,独活、杜仲、秦艽、白芍、生地黄各 15g,党参、当归、茯苓各 12g,肉桂(心)、防风、川芎各 10g,细辛 3g,甘草 6g。水煎服,每天 1 剂。同时配合来氟米特片和甲氨蝶呤片(同对照组)。

两组均 4 周为 1 个疗程,连续观察 3 个疗程后统计疗效。治疗期间嘱患者避免过度劳累、注意保暖,指导患者坚持功能锻炼。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 疗效性指标 ①观察患者治疗前后晨僵时间、握力、关节压痛数、关节肿胀数,并对以下症状体征进行量化评分^[4]:关节休息痛(0 分:无疼痛;3 分:轻度疼痛,可以忍受;6 分:中度疼痛,常影响睡眠;9 分:重度疼痛,日夜持续且难以忍受)。关节压痛(0 分:无压痛;3 分:在关节边缘或触及韧带时重压,患者称有压痛;6 分:重压或被动活动时压痛,且表情痛苦;9 分:重压时患者称有痛且退缩)。关节肿胀(0 分:不肿;3 分:轻度肿胀,附近骨突清楚可见;6 分:肿胀与骨突相平;9 分:肿胀高出骨突,影响功能活动)。患者总体评价、医生总体评价(视觉模拟评分)。②实验室检测指标:RF、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、血小板(PLT)、Hb。贫血症状评分以问卷形式观察患者倦怠乏力、心悸气短、食少纳呆、头晕、面色苍白等症状,每项以无、轻、中、重分别计 0、1、3、5 分。③患者健康指数调查(HAQ)以评价生存质量^[5]:穿衣梳洗、起身、进食、步行、个人卫生、取东西、紧握、活动,每项以无困难、有些困难、很困难、不能进行,分别计 0、1、3、5 分。

2.2.2 安全性指标 随访时进行全面的体检和血液、尿液分析肝肾功能等常规检查。观察药物的不良反应,并记录不良反应的类型、严重程度、持续时间及处理经过等。

2.3 疗效判定标准

2.3.1 临床疗效判定标准 临床疗效标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]制定。临床治愈:症状全部消失,功能活动恢复正常,主要理化指标正常。显效:全部症状消除或主要症状消除,关节功能基本恢复,能参加正常工作和劳动,理化检查指标基本正常。有效:主要症状基本消除,主要关节功能基本恢复或有明显进步,生活不能自理转为能够自理,或者

失去工作和劳动能力转为劳动和工作能力有所恢复;一个主要检查指标有所改善。无效:与治疗前比较,各方面均无进步。

2.3.2 疾病疗效判定标准 按照美国风湿病学会(ACR)所指定标准 50%改善进行疾病疗效判定^[7]。ACR50%改善即以下 7 项指标中 5 项改善达到 50%以上(必须包括前 2 项):压痛关节数、肿胀关节数、休息痛、日常生活能力、医生综合评价、患者综合评价、ESR 或 CRP。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 10.0 软件进行统计学分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料采用 χ^2 检验;疗效评价采用 Ridit 分析。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

对照组 30 例,临床治愈 1 例,显效 13 例,有效 7 例,无效 9 例,总有效率 70.0%。治疗组 30 例,临床治愈 4 例,显效 16 例,有效 7 例,无效 3 例,总有效率 90.0%。两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组优于对照组。

3.2 两组患者治疗前后临床症状及体征比较

表 1 示,治疗前两组患者休息痛、晨僵时间、握

力、关节压痛数、关节压痛指数、关节肿胀数、关节肿胀指数、患者总体评价、医生总体评价比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组患者各评价指标与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),治疗后两组各评价指标比较差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后 Hb、PLT、RF、ESR、CRP 比较

表 2 示,两组患者治疗后, Hb 水平均较治疗前明显升高,而 PLT、RF、ESR、CRP 则较治疗前明显下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后各指标比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后贫血症状积分比较

表 3 示,治疗组患者治疗后倦怠乏力、心悸气短、食少纳呆、头晕、面色苍白的症状较治疗前明显减轻($P < 0.05$);对照组患者治疗后心悸气短、食少纳呆的贫血症状亦有改善($P < 0.05$)。治疗后两组各项症状比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

3.5 两组患者治疗前后 HAQ 积分比较

表 4 示,治疗组患者治疗后穿衣梳洗、起身、进食、步行、个人卫生、取东西、紧握、活动的评分较治疗前明显减少($P < 0.05$);对照组患者穿衣梳洗、起身、进食、紧握的评分治疗后亦有改善($P < 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后临床症状及体征比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	休息痛 (分)	晨僵时间 (min)	握力 (kPa)	关节压痛 数(个)	关节压痛 指数(个)	关节肿胀 数(分)	关节肿胀 指数(分)	患者总体 评价(分)	医生总体 评价(分)
治疗组	治疗前	30	8.0±1.6	113.2±22.1	11.8±1.6	13.3±2.4	23.1±4.7	9.2±1.8	15.2±2.2	7.7±0.6	7.9±0.8
	治疗后	30	2.1±1.2*▲	54.3±31.5*▲	19.5±1.9*▲	5.0±2.6*▲	9.0±2.7*▲	4.3±1.6*▲	5.3±2.4*▲	3.2±0.7*▲	3.7±0.6*▲
对照组	治疗前	30	8.0±1.5	115.7±21.5	12.1±1.2	13.3±2.8	23.3±4.6	9.3±1.8	15.2±2.3	7.6±0.5	7.8±0.7
	治疗后	30	4.2±1.3*	76.3±31.6*	15.3±1.8*	8.5±2.7*	13.8±2.7*	6.5±1.6*	7.6±1.8*	5.1±0.7*	5.2±0.7*

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 Hb、PLT、RF、ESR、CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	Hb(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)	RF(IU/ml)	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)
治疗组	治疗前	30	82.4±11.7	381.1±104.3	31.4±10.5	59.8±25.2	31.8±12.0
	治疗后	30	116.1±12.5*▲	213.3±102.3*▲	11.3±10.4*▲	20.1±10.4*▲	8.9±7.0*▲
对照组	治疗前	30	83.5±12.3	384.2±107.1	31.5±10.3	60.3±24.6	32.2±11.6
	治疗后	30	96.7±13.8*	268.2±106.5*	17.7±11.2*	35.7±10.6*	15.2±5.6*

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 两组患者治疗前后贫血症状积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	倦怠乏力	心悸气短	食少纳呆	头晕	面色苍白
治疗组	治疗前	30	4.6±0.3	4.2±0.2	3.7±0.8	4.4±0.3	4.7±0.6
	治疗后	30	1.8±0.2*▲	1.5±0.1*▲	1.3±0.2*▲	1.1±0.2*▲	1.2±0.1*▲
对照组	治疗前	30	4.7±0.1	4.3±0.3	3.9±0.4	4.6±0.1	4.5±0.2
	治疗后	30	3.5±0.4	2.9±0.4*	2.1±0.7*	3.7±0.2	3.4±0.4

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 4 两组患者治疗前后 HAQ 积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	穿衣梳洗	起身	进食	步行	个人卫生	取东西	紧握	活动
治疗组	治疗前	30	4.1±0.2	3.9±0.2	3.8±0.5	4.3±0.2	3.9±0.4	4.6±0.2	3.9±0.4	4.4±0.2
	治疗后	30	1.2±0.1*▲	1.1±0.1*▲	1.4±0.2*▲	1.3±0.1*▲	1.2±0.3*▲	1.5±0.2*▲	1.3±0.2*▲	1.1±0.2*▲
对照组	治疗前	30	4.2±0.1	4.1±0.1	3.7±0.4	4.5±0.1	4.0±0.2	4.5±0.3	3.8±0.3	4.5±0.1
	治疗后	30	2.6±0.2*	2.4±0.3*	2.5±0.3*	3.7±0.2	3.5±0.2	3.6±0.1	2.9±0.2*	3.7±0.2

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

治疗后两组各项生活质量评分比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.6 两组患者 ACR50%改善率比较

治疗组 ACR50%改善 26 例占 86.7%,对照组 ACR50%改善 20 例占 66.7%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.7 不良反应

治疗组 4 例出现不良反应,2 例恶心、呕吐,1 例上腹隐痛,1 例皮肤瘙痒。对照组 5 例出现不良反应,2 例腹泻,1 例恶心、头痛,2 例皮肤瘙痒、皮疹。两组不良反应均较轻,均能耐受完成临床观察。

4 讨论

RA 是一种以关节滑膜炎为主要表现的全身性疾病,RA 伴发的贫血与病情活动性相关,病情活动性越高,贫血程度越重,PLT 计数在 RA 活动期患者中是增高的,与反映本病活动性的 RF、ESR、CRP 呈正相关,而与 Hb 为负相关^[8]。大量研究表明,贫血、血小板增多与多种炎症细胞因子直接或间接作用有关^[1],慢作用抗风湿药联合治疗 RA 已广泛运用于临床,甲氨蝶呤联合来氟米特为较成熟的方案之一。李广兵等^[9]采用独活寄生汤治疗 RA,临床观察证明对改善 RA 疼痛、肿胀、关节功能障碍、减轻晨僵有显著疗效,但中药及慢作用抗风湿药对 RA 的贫血影响研究甚少。

贫血的 RA 患者属中医“痹症”范畴,但相对一般痹症在病因病机上有独特之处,主要病因病机为气血亏虚、肝肾不足为本虚;风寒湿邪痹阻为标实。虚实夹杂,本虚标实。治疗以补气血,益肝肾,祛风湿为法,标本同治。独活寄生汤中有人参、茯苓、甘草益气扶正以资生血之源,正如张秉成云:“所谓祛邪先扶正、正旺邪自除也。”当归、川芎、生地黄、白芍养血活血;同时有独活、秦艽、防风、细辛祛风湿、止痹痛;杜仲、牛膝、桑寄生益肝肾、强筋骨、祛风湿;肉桂(心)温通血脉、宣痹止痛。诸药合用,达到补气血,益肝肾,祛风湿,通痹痛。本研究显示,此方缓解

RA 临床急性症状,改善其 PLT 等炎症指标,控制炎症活动后更能提高 Hb 含量,改善贫血的症状,改善生活质量。对于 RA 的贫血,不能单纯补血,须配合祛风湿、通痹痛,扶正与祛邪并用,方能收效。独活寄生汤不仅补气血而直接改善贫血症状,更重要能益肝肾,祛风湿,防止风寒湿邪久留耗伤气血,引起贫血不愈或加重。而归脾丸出自《济生方》,属补血类验方,起到养心益脾并进、益气养血相融之功,但无祛风湿、通痹痛之效。故风湿痹阻不除,气血亏虚难纠;炎症活动控制不佳,治疗贫血难以收效,此为归脾丸治疗 RA 贫血效果差的根本原因。故独活寄生汤治疗 RA 贫血疗效优于归脾汤,为筛选治疗 RA 贫血的有效方剂,作了初步探讨。

参考文献

[1]王亮,卓光生. 类风湿关节炎血液学改变机制的研究进展[J]. 医学综述,2006,12(4):205-206.
[2]张乃峥. 临床风湿病学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1999:125-126.
[3]麦万明,裴雪涛. 现代血液病学[M]. 北京:人民军医出版社,2003:415-416.
[4]刘健,李华,谌曦. 健脾化湿通络法治疗类风湿关节炎贫血的临床研究[J]. 中西医结合学报,2006,4(4):348-354.
[5]蒋明,DAVID,林孝义. 中华风湿病学[M]. 北京:华夏出版社,2004:1967-1983.
[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]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.
[8]谢永欣,苏文芳,郑振光,等. 贫血、血小板升高在评定类风湿关节炎病情中的作用[J]. 华北煤炭医学院学报,2007,9(1):48-49.
[9]李广兵,田鑫. 独活寄生汤治疗类风湿性关节炎 80 例[J]. 陕西中医学院学报,2011,34(1):56.

(收稿日期:2011-11-04;修回日期:2012-01-30)

[编辑:叶 晨]