

重剂速效热痹饮治疗难治性类风湿关节炎 24 例临床观察

郭明阳* 刘德芳 杨 敏 罗 勇 张 俊 允明东 郭玲林 晏 绞

中国人民解放军成都军区总医院, 四川省成都市蓉都大道 270 号, 610083

* 通讯作者: guomingyanga@163.com, (028)86571101

[摘要] 目的 观察重剂速效热痹饮治疗难治性类风湿关节炎的临床疗效。方法 将 49 例难治性类风湿关节炎患者随机分为对照组 25 例和治疗组 24 例。对照组给予甲氨蝶呤片 20 mg, 每周 1 次口服; 来氟米特片 10 mg, 每日 1 次口服; 尼美舒利胶囊 100 mg, 每日 2 次口服; 速效热痹饮每次 20 ml, 每日 3 次口服。治疗组在对照组基础上将速效热痹饮剂量加大至每次 40~60 ml, 每日 3 次口服。两组均治疗 3 个月后评价西医疗效及中医证候疗效, 同时记录治疗前后肿胀关节数及指数、压痛关节数及指数、晨僵持续时间、疼痛评分、日常生活能力(HAQ)及 DAS28 评分, 检测血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)。结果 治疗组西医疗效为 70.8%, 对照组为 36.0%, 治疗组优于对照组($P<0.05$)。治疗组中医证候疗效总有效率 87.5%, 对照组为 52.0%, 治疗组优于对照组($P<0.05$)。治疗组除肿胀关节数外其余指标治疗前后比较差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 对照组治疗前后比较仅压痛指数、晨僵、疼痛评分及 CRP 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后比较, 除疼痛评分外其余指标治疗组均优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论 重剂速效热痹饮治疗难治性类风湿关节炎能提高疗效, 明显改善症状、体征及炎症指标。

[关键词] 类风湿关节炎; 速效热痹饮; 痹证; 湿热痹

Clinical Observation on Large Doses of Quick Rebi Beverage for 24 Cases of Refractory Rheumatoid Arthritis

GUO Mingyang, LIU Defang, YANG Min, LUO Yong, ZHANG Jun, YUN Mingdong, GUO Linglin, YAN Jiao

(Chinese People's Liberation Army General Hospital of Chengdu Military Region, Sichuan Province 610083)

ABSTRACT **Objective** To observe the therapeutic effect of large doses of Quick Rebi Beverage (beverage for heat impediment) on refractory rheumatoid arthritis (RA). **Methods** Totally 49 cases of refractory RA were randomized into treatment group of 24 cases and control group of 25 cases. The control group was given 20 mg Methotrexate Tablets once weekly, 10 mg Leflunomide Tablets once daily, 100 mg Nimesulide Capsules twice daily and 20 ml Quick Rebi Beverage three times daily. The treatment group was given 40 to 60 ml Quick Rebi Beverage three times daily in addition to treatment of the control group. The efficacy of both groups was evaluated after 3 months treatment. The number and indices of swollen joints and tender joints, duration of morning stiffness, score of visual analog scale (VAS) for pain, Health Assessment Questionnaire (HAQ) and DAS 28 score were recorded before and after treatment. The erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) was detected. **Results** The percentage of American College of Rheumatology 20% improvement (ACR 20) in the treatment group and control group was 70.8% and 36.0% respectively, with a significant difference between groups ($P<0.05$). The total TCM efficacy in the treatment group and control group was 87.5% and 52.0% respectively, with a significant difference between groups ($P<0.05$). There were significant differences between before and after treatment in the indices except the number of swollen joints in the treatment group ($P<0.05$ or $P<0.01$). There were significant differences between before and after treatment in the tender index, morning stiffness, VAS score and CRP in the control group ($P<0.05$). The indices except VAS score in the treatment group were superior to those in the control group after treatment ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion** The large doses of Quick Rebi Beverage is effective for refractory RA. It can obviously relieve the symptoms, signs and inflammatory markers.

Keywords rheumatoid arthritis; Quick Rebi Beverage; Bi syndrome

病情高度活动的类风湿关节炎(RA)通常称为难治性类风湿关节炎, 治疗一般推荐使用生物制剂, 但部分患者承受不了高昂费用。我们借鉴前期清热解毒法治疗 RA 的经验^[1-2], 采用重剂速效热痹饮治疗难治性 RA 24 例, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 西医诊断标准及中医辨证标准

西医诊断标准参照美国风湿病学会(ACR) 1987 年 RA 诊断分类标准^[3]。活动性判断采用欧洲风湿病防治联合会(EULAR)的 DAS28 标准^[4],

DAS 28 评分 <2.6 为缓解, $2.6\sim3.2$ 为低度活动, $3.2\sim5.1$ 为中度活动, >5.1 为高度活动。

湿热毒痹证诊断标准参照文献[5]制定, 主症: 关节疼痛、肿胀, 皮温高, 触痛, 活动受限。次症: 晨僵, 发热、体温 $>37.5^{\circ}\text{C}$, 口渴或渴不欲饮, 汗出, 面赤, 咽痛, 大便结, 小便黄, 口疮, 烦闷。舌脉: 舌质红, 苔黄或黄腻, 脉弦数或滑数。具有主症和次症中的 4 项者, 结合舌脉, 即可诊断。

1.2 纳入标准

符合上述西医诊断标准及中医辨证标准; DAS 28 >5.1 ; 两种以上改善病情的抗风湿药物(DMARDs, 以甲氨蝶呤为基础)标准剂量联合用药达 3 个月无效者。

1.3 排除标准

关节功能Ⅳ级、X 线分期Ⅳ期的晚期患者; 严重糖尿病、高血压病、高脂血症、心脑血管疾病者。

1.4 一般资料

49 例 RA 患者来源于中国人民解放军成都军区总医院中西医结合风湿中心 2010 年 6 月至 2011 年 6 月的住院患者, 按随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组 24 例, 男 6 例, 女 18 例; 平均年龄(39 ± 21)岁; 平均病程(8.5 ± 6.2)年; 关节功能Ⅰ级 2 例, Ⅱ级 8 例, Ⅲ级 14 例; X 线分期Ⅰ期 5 例, Ⅱ期 12 例, Ⅲ期 7 例。对照组 25 例, 男 6 例, 女 19 例; 平均年龄(38 ± 21)岁; 平均病程(9.0 ± 6.1)年; 关节功能Ⅰ级 3 例, Ⅱ级 9 例, Ⅲ级 13 例; X 线分期Ⅰ期 5 例, Ⅱ期 13 例, Ⅲ期 7 例。两组患者性别、年龄、病程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: 采用甲氨蝶呤片(上海信谊药厂有限公司, 国药准字 H31020644)20 mg, 每周 1 次口服; 来氟米特片(爱若华, 苏州长征-欣凯制药有限公司, 国药准字 H20000550)10 mg, 每日 1 次口服; 尼美舒利胶囊(湖北丝宝药业有限公司, 国药准字 H20010751)100 mg, 每日 2 次口服; 速效热痹饮[中国人民解放军成都军区总医院院内制剂, 主要组成: 豨莶草、忍冬藤、雷公藤、鸡血藤等, 批准文号: 成制字(2007)F16002], 每次 20 ml, 每日 3 次口服。

治疗组: 在对照组基础上, 速效热痹饮加大剂量服用, 每次 40~60 ml, 每日 3 次口服。两组均治疗 3 个月后进行疗效评价。

2.2 观察指标与方法

2.2.1 症状、体征指标 参照文献[6]方法。记录两组治疗前后肿胀关节数及指数、压痛关节数及指数、晨僵持续时间、疼痛评分、日常生活能力(HAQ)及 DAS28 评分。

关节肿胀评分标准为: 0=无肿胀; 1=轻度肿胀; 2=在一级基础上伴有有关节积液。关节压痛评分标准为: 0=无压痛; 1=轻度压痛, 被动活动不受限; 2=中度压痛, 被动活动轻度受限; 3=重度压痛, 被动活动严重受限。关节肿胀指数为各关节的肿胀程度之和, 关节压痛指数为各关节的压痛程度之和。疼痛评分采用 10 cm 直视模拟标尺(VAS)判定^[7], HAQ 采用简化修订的 8 个提问计分^[8], DAS28 评分按文献[4]方法计算。

2.2.2 急性炎症指标 观察两组治疗前后血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)的变化。

2.2.3 中医证候评分 参照《中药新药临床研究指导原则》^[9]制定。其中关节疼痛、关节肿胀、触痛、活动受限、发热、晨僵按无、轻、中、重分级, 分别计 0、1、2、3 分; 皮温高、口渴、汗出、面赤、咽痛、大便结、小便黄、口疮、烦闷按无有分别计 0、1 分, 舌脉采用描述性方法不计分。

2.3 疗效判定标准

西医疗效标准采用美国风湿病学会所制定 ACR20 标准^[10], ACR20 标准定义为患者压痛及肿胀关节数有 20% 的改善以及下列 5 项中至少 3 项有 20% 的改善: 休息痛、HAQ、医生评价、患者评价、血沉或 C 反应蛋白。

中医证候疗效标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[9]。①临床痊愈: 中医临床症状、体征消失或基本消失, 证候积分减少 $\geq 95\%$; ②显效: 中医临床症状、体征明显改善, 证候积分减少 $\geq 70\%$; ③有效: 中医临床症状、体征均有好转, 证候积分减少 $\geq 30\%$; ④无效: 中医临床症状、体征均无明显改善, 甚或加重, 证候积分减少 $<30\%$ 。

2.4 不良反应

于治疗前后检测患者血常规、尿常规、血生化等一般指标, 同时观察出现的不良事件。

2.5 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 采用 t 检验, 两组资料率的比较采用卡方检验, 等级计数资料比较采用 Ridit 分析。

表 1 两组患者治疗前后症状体征指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	压痛关节数(个)	压痛指数	肿胀关节数(个)	肿胀指数
治疗组	治疗前	24	15.65±3.56	34.17±5.80	17.51±3.42	35.03±6.59
	治疗后	24	4.29±2.14 ^{*△△}	10.86±3.77 ^{*△△}	7.57±2.34 [△]	13.06±4.02 ^{*△△}
对照组	治疗前	25	15.25±3.67	33.98±6.01	16.78±4.68	35.21±7.52
	治疗后	25	11.52±2.96	23.50±6.42 [*]	10.36±3.57	28.42±5.36

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

表 1(续) 两组患者治疗前后症状体征指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	晨僵(min)	疼痛评分(cm)	HAQ(分)	DAS28(分)
治疗组	治疗前	24	107.59±26.99	9.48±0.51	21.5±2.20	6.80±1.50
	治疗后	24	28.82±15.32 ^{**△△}	5.57±0.62 [*]	10.08±2.52 ^{*△△}	3.85±1.34 ^{*△}
对照组	治疗前	25	105.34±36.46	9.51±0.48	20.48±2.4	6.75±1.53
	治疗后	25	56.28±20.37 [*]	6.04±0.45 [*]	15.47±4.23	4.86±1.49

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

3 结果

3.1 两组患者西医疗效比较

治疗 3 个月后,治疗组 24 例中达 ACR20 标准者 17 例占 70.8%,对照组 25 例中达 ACR20 标准者 9 例占 36.0%,治疗组优于对照组($P<0.05$)。

3.2 两组患者中医证候疗效比较

治疗 3 个月后,治疗组临床痊愈 0 例,显效 6 例(25.0%),有效 15 例(62.5%),无效 3 例(12.5%),总有效率 87.5%;对照组临床痊愈 0 例,显效 3 例(12.0%),有效 10 例(40.0%),无效 12 例(48.0%),总有效率 52.0%。治疗组优于对照组($P<0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后症状体征指标比较

表 1 示,治疗组除肿胀关节数外,其余指标治疗前后比较差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);对照组治疗前后比较压痛指数、晨僵、疼痛评分差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后比较,除疼痛评分外,压痛关节数、压痛指数、肿胀关节数、肿胀指数、晨僵、HAQ、DAS28 治疗组均低于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3.4 两组患者治疗前后急性炎症指标比较

表 2 示,治疗组治疗后 ESR、CRP 水平均较治疗前下降($P<0.05$),对照组治疗后 CRP 较治疗前下降($P<0.05$),两组治疗后比较,治疗组 ESR、CRP 水平降低明显($P<0.01$)。

3.5 不良反应

治疗组 4 例患者治疗过程中出现明显食欲降低,恶心呕吐,经服用保护胃黏膜、抑酸及胃动力药好转,2 例白细胞轻度降低,3 例丙氨酸氨基转移酶

表 2 两组患者治疗前后 ESR、CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)
治疗组	治疗前	24	86.38±17.64	70.25±25.71
	治疗后	24	30.90±10.99 ^{*△}	11.12±4.29 ^{*△}
对照组	治疗前	25	85.79±20.23	71.21±26.15
	治疗后	25	50.26±16.37	24.28±5.14 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.01$

及门冬氨酸氨基转移酶临时升高(小于正常 2 倍),均对症处理恢复正常。对照组 6 例治疗过程中出现食欲降低等消化道反应,3 例出现白细胞和中性粒细胞降低,4 例出现丙氨酸氨基转移酶升高,均对症处理,两组均无因不良反应停药病例。

4 讨论

RA 活动期大多表现为关节疼痛、肿胀、压痛、局部灼热,甚则红肿,全身则以发热、口燥咽干、心胸烦闷、小便黄浊等为主,舌脉多见质淡红、发红,苔黄或黄腻,有的初期即见伤津少苔,脉象以滑涩或滑数为主,虽然此期也可见到关节局部发肿而冷,全身手足不温、畏寒等寒象,但我们临床发现,以“热”的症状体征出现者要占十之八九,“寒”不过一二,或者此时表现的手足欠温也多为“阳气闭郁”不能达于四肢。既往研究发现^[11],虽然痹证《黄帝内经》以风寒湿邪立论,但由于自然气候、人类生活饮食习惯的改变等因素,风寒湿邪可诱发或加重病情,RA 关节病变的直接病邪却不仅是风寒湿之气,认为湿热(毒)、瘀血夹杂既是 RA 的主要发病因素,又是主要病理机制,湿热瘀毒是其主证候学特征,因此在 RA 活动期,清热解毒、清热燥湿、凉血化瘀等治法应用尤多。

对于两种以上 DMARDs 药物足量用药达 3 个月仍效果不佳的患者,临床一般谓之难治性 RA,其临床特征较之于普通 RA 表现得尤为酷烈,首先其痛异常,触压难忍,再者极度疲乏,完全丧失生活自理能力。目前学术界普遍认为,RA 滑膜炎症在关节表现的红肿热痛,与中医“毒”的概念吻合,因此强调清热解毒在 RA 治疗中的作用。但对“毒”的理解,则各家看法不一,多数认为 RA 主要表现为肢体关节肿痛,“毒”应释之为“邪之蕴结谓之毒”(尤在泾语),与疮疡之毒类似,选择以金银花、蒲公英、白花蛇舌草等治疗疮疡的清热解毒为主。这种认识指导普通 RA 治疗有效,但对难治性 RA,“毒”尚包括“邪之盛为毒”的含义,强调邪气重,一般剂量无效,故采用重剂清热解毒,才能抑制抗戾的邪气,迅速扭转病情。因此我们借鉴前阶段清热解毒治疗 RA 的经验,在原治疗方案不变的基础上,加用大剂清热解毒药,并合理配伍苦寒、咸寒和辛寒之品。速效热痹饮中豨莶草为君药,具有清热解毒、祛风湿、利关节的作用,辅以雷公藤、忍冬藤解毒通络、消肿止痛,鸡血藤活血通络为佐,诸药合用共奏清热解毒、活血通络、消肿止痛之效。本研究结果显示,治疗 3 个月 70.8% 患者达 ACR20 标准,DAS28 显著降低,主要症状体征和炎症指标明显改善,与此同时中医证候积分也相应降低,值得进一步观察,但其治疗机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] 罗勇,郭明阳,张俊,等.五藤二草汤治疗类风湿关节炎 27 例临床研究[J].中医杂志,2011,52(3):221-223.
- [2] 郭明阳,罗勇,刘德芳,等.类风湿关节炎骨代谢变化及清

热解毒方药的干预作用[J].中国中医药信息杂志,2011,18(12):14-16.

- [3] 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.
- [4] van der Heijde DM, van 't Hof M, van Riel PL, et al. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists[J]. J Rheumatol, 1993, 20(3):579-581.
- [5] 周彩云,唐今扬,房定亚,等.四妙消痹汤治疗类风湿关节炎活动期临床研究[J].中国中西医结合杂志,2010,30(3):275-279.
- [6] 蒋明,David YU,林孝义,等.中华风湿病学[M].北京:华夏出版社,2004:760-776.
- [7] Bromm B. Pain measurement in man; neurophysiological correlates of pain[M]. New York:Elsevier,1984:89.
- [8] van der Heijde DM, van 't Hof M, van Riel PL, et al. Development of a multi-dimensional health assessment questionnaire (MDHAQ) for the infrastructure of standard clinical care[J]. Clin Exp Rheumatol, 2005, 32(10):2042-2047.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.

(收稿日期:2012-03-07;修回日期:2013-06-05)

[编辑:侯建春]

第十三次中医妇科学术大会征文暨妇科分会换届改选会议通知

由中华中医药学会主办,中华中医药学会妇科分会承办的“第十三次中医妇科学术大会”,拟定于 2013 年 11 月在贵州省贵阳市举行,届时将进行妇科分会换届改选。现将有关事宜通知如下:

一、征文内容:1. 名老中医对月经病中医诊疗思路及学术经验;2. 月经病中医诊疗优势及特色疗法;3. 新技术、新疗法在诊治月经病中的应用及最新研究进展;4. 历代医家对月经病论述文献挖掘与整理。5. 坤泰胶囊临床应用及安全性研究;6. 坤泰胶囊组方分析及药理作用机制。

二、征文要求:1. 论文论点明确,数据可信,具有实用性、创新性。2. 全文不超过 4000 字,并提供 200 字以内中文摘要。3. 截稿日期:拟定 2013 年 7 月 30 日。

征文一经选用,即收入学术大会论文集,颁发中华中医药学会论文证书,并通知作者出席会议,经考核合格授予国家级继续教育 I 类学分。届时将评选优秀论文,颁发“坤泰杯”一、二、三等奖。热烈欢迎中医妇科、中西医结合妇科及其他相关学科领域临床、教学及科研人员踊跃投稿!

通讯地址:湖南省长沙市雨花区韶山中路 113 号湖南中医药大学 30 号信箱,410007,联系人:刘丹卓

电话:13787132521,传真:0731-85381169,电子邮箱:fkfh189@163.com,网址:http://www.zhzyyfk.com