

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.19.012

麝香乌龙丸联合来氟米特片治疗寒湿痹阻型 类风湿关节炎 59 例临床观察

苗柳¹, 袁强², 崔建美¹, 张爱国², 董玉山¹, 任晨晖¹, 王松松¹, 仲伟静¹, 王惠¹, 王志文^{2*}

(1. 华北理工大学中医学院, 河北省唐山市路北区建设南路 57 号, 063000; 2. 华北理工大学附属医院)

摘要 目的 观察麝香乌龙丸治疗类风湿关节炎患者的临床疗效及安全性。方法 将 114 例类风湿关节炎患者随机分为治疗组 59 例与对照组 55 例, 两组患者均口服来氟米特片, 每次 10 mg, 每日 2 次。治疗组在此基础上加用麝香乌龙丸, 每次 3 g, 每日 2 次; 对照组加服白芍总苷胶囊, 每次 0.6 g, 每日 3 次; 两组均治疗 2 个月。比较两组临床疗效, 并观察治疗前及治疗后 1、2 个月两组肿胀关节数、压痛关节数、晨僵时间、中医证候积分、疼痛指数以及类风湿因子 (RF)、血沉 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP)、抗环瓜氨酸肽抗体 (抗 CCP 抗体) 变化, 并记录不良反应。结果 治疗组总有效率为 91.53%, 对照组总有效率 89.09%, 两组疗效等级的构成比差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。治疗 1 个月后两组患者的肿胀关节数、压痛关节数、晨僵时间、中医证候积分、疼痛指数和患者对病情的整体评估均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 治疗 2 个月后两组的上述指标均较治疗前、治疗 1 个月时明显降低 ($P < 0.05$)。治疗 1 个月治疗组肿胀关节数、压痛关节数、中医证候积分、疼痛指数、患者对病情的整体评估改善情况均优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗 2 个月后治疗组患者的压痛关节数、中医证候积分、疼痛指数、患者对病情的整体评估改善情况优于对照组, 对照组的晨僵时间改善情况优于治疗组 (均 $P < 0.05$); 治疗后两组肿胀关节数及 RF、ESR、CRP 和抗 CCP 抗体比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者均未出现严重不良反应。结论 麝香乌龙丸能迅速缓解类风湿关节炎患者的急性症状, 临床疗效确切, 安全性高。

关键词 麝香乌龙丸; 类风湿关节炎; 寒湿痹阻

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种病因未明的累及多脏器、多系统的自身免疫性疾病, 失治、误治均可使患者的病情迁延难愈, 最终造成关节的功能障碍, 为临床常见的难治性疾病。中成药以其不良反应少、安全性高且可以减轻西药的毒副作用而被临床广泛应用。本研究旨在观察麝香乌龙丸治疗 RA 的临床疗效, 报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准: 采用美国风湿病学会 (ACR) 和欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 拟定的 RA 标准^[1]。

中医诊断及辨证标准: 参考《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[2] 辨证为寒湿痹阻证: 主症: 关节疼痛、肿胀、压痛、屈伸不利和晨僵。次症: 口渴、畏恶风寒、阴雨天加重、关节酸重、关节作

冷、肢冷不温、倦怠乏力和小便清长, 舌质淡、苔白、脉弦紧。以上主症必备, 兼见次症 3 项以上, 参照舌脉可诊断。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准及中医辨证标准; 年龄 18 ~ 70 岁; 患者签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 伴有其他风湿病; 2) 严重的心肺功能异常者或肝、肾功能受损者; 3) 血液疾病患者或患者处于十二指肠溃疡活动期; 4) 妊娠期、哺乳期妇女, 或试验期间不能保证避孕的妇女; 5) 癫痫患者、合并中重度高血压病患者; 6) 精神病患者。

1.4 剔除标准

纳入后依从性差, 未曾用药或中途自行换药或加用其他药物者; 治疗期间因各种原因不能完成整个治疗过程影响疗效和安全性判定者。

1.5 一般资料

120 例均来自 2014 年 11 月至 2015 年 10 月于华北理工大学附属医院风湿免疫门诊或住院治疗的 RA

基金项目: 河北省中医药管理局省级中医药类重大医学科研项目 (zyzd2013017)

* 通讯作者: wangzhiwen_1955@163.com, 15383055698

患者,按随机数字表法分为治疗组和对照组各 60 例。治疗组中男 9 例,女 51 例;年龄 19 ~ 70 岁,平均 (53.33 ± 12.59) 岁;病程 1 ~ 360 个月,平均 (60.31 ± 59.42) 个月。对照组中男 10 例,女 50 例;年龄 21 ~ 70 岁,平均 (51.23 ± 12.64) 岁;病程 1 ~ 360 个月,平均 (63.59 ± 62.78) 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。

2 方法

2.1 治疗方法

基础治疗:两组均给予来氟米特片 (每片 10 mg, 大连美罗大药厂生产,批号 YBH00592008), 每次 10 mg, 口服, 每日 2 次。治疗组:加服麝香乌龙丸 (每 10 丸重 1 g, 组成:人工麝香 0.60% ~ 1.20%, 制川乌 45.3% ~ 49.6%, 生地龙 16.7% ~ 21.3%, 生全蝎 12.4% ~ 18.6%, 生黑豆 5.8% ~ 9.4%, 淀粉 8.9% ~ 13.2%。批号:Z20051581, 委托颈复康药业集团有限公司加工生产), 每次 3 g, 口服, 每日 2 次。对照组:加服白芍总苷胶囊 (每粒 0.3 g, 宁波立华制药有限公司生产,批号 H20055058), 每次 0.6 g, 口服, 每日 3 次。两组疗程均为 2 个月。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 主要临床症状 包括压痛关节数和肿胀关节数 (以特定的 28 个关节计数,包括双侧近端指间关节、双侧掌指关节、双腕、双肘、双肩、双膝关节^[3])、晨僵时间 (参照《中华风湿病学》^[4]有关方法), 每月记录 1 次。

2.2.2 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[5] 对症状设定分值, 将主症 (关节疼痛、肿胀、压痛、屈伸不利和晨僵) 根据无、轻、中、重分别计 0、2、4、6 分; 次症 (口渴、畏恶风寒、阴雨天加重、关节酸重、关节作冷、肢冷不温、倦怠乏力和小便清长) 按无、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分, 各项分值相加即为总分。每月记录 1 次。

2.2.3 疼痛指数和患者对病情的整体评估 均采用 10 cm 的视觉模拟 VAS 评分系统^[6]。每月记录 1 次。

2.2.4 实验室指标 治疗前后检测两组患者类风湿因子 (RF)、血沉 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP)、抗环瓜氨酸肽抗体 (抗 CCP 抗体)。

2.2.5 安全性指标 观察并记录患者服药后出现的不良反应, 治疗前后检测血、尿常规, 肝、肾功能。

2.3 疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[5] 拟定。临床痊愈: 中医临床症状或体征基本消失, 证候积分减少 $\geq 95\%$ 。显效: 各项临床症状及体征明显好转, 证候积分减少 $\geq 70\%$, 但 $< 95\%$; 有效: 临床症状和体征均有改善, 证候积分减少 $\geq 30\%$, 但 $< 70\%$; 无效: 症状、体征无明显好转, 甚至加重, 证候积分减少 $< 30\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件。计量资料不符合正态分布时, 采用秩和检验; 符合正态性时, 采用 t 检验进行组间比较; 计数资料采用 χ^2 检验; 等级资料采用秩和检验。

3 结果

治疗过程中, 治疗组有 1 例患者因不能坚持服药退出, 对照组有 5 例退出, 故纳入最后统计的患者为 114 例。

3.1 两组患者临床疗效比较

表 1 示, 治疗后 2 个月, 治疗组与对照组总有效率分别为 91.53% 和 89.09%, 两组疗效等级的构成比差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。

表 1 两组类风湿关节炎患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	59	6 (10.17)	26 (44.07)	22 (37.29)	5 (8.47)	54 (91.53)
对照组	55	3 (5.45)	13 (23.64)	33 (60.00)	6 (10.91)	49 (89.09)

3.2 两组患者治疗前后主要症状和体征、中医证候积分、疼痛指数及患者对病情的评估比较

表 2 示, 两组治疗 1 个月及 2 个月时各指标均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$)。治疗 1 个月治疗组肿胀关节数、压痛关节数、疼痛指数、患者对病情的评估均明显低于对照组 ($P < 0.05$), 两组晨僵时间组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 2 个月治疗组患者的压痛关节数、疼痛指数、患者对病情的评估均低于对照组, 对照组的晨僵时间短于治疗组 ($P < 0.05$); 两组肿胀关节数比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后中医证候积分比较

表 2 示, 两组治疗 1 个月及 2 个月时中医证候积分均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗 2 个月均较治疗 1 个月时明显降低 ($P < 0.05$); 治疗组治疗 1 个月及 2 个月时均较对照组同时间明显降低 ($P < 0.05$)。

表 2 两组类风湿关节炎患者治疗前后主要症状和体征、中医证候积分、疼痛指数、患者对病情的评估比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	肿胀关节数 (个)	压痛关节数 (个)	晨僵时间 (min)	疼痛指数	患者对病情的 评估 (分)	中医证候积分 (分)
治疗组	治疗前	59	4.31 ± 2.05	17.59 ± 6.70	131.86 ± 59.15	7.71 ± 0.96	7.62 ± 0.98	33.31 ± 5.67
	治疗 1 个月	59	2.33 ± 1.26 *▲	9.24 ± 4.47 *▲	69.31 ± 37.88 *	4.63 ± 1.28 *▲	5.19 ± 1.18 *▲	19.76 ± 5.53 *▲
	治疗 2 个月	59	1.17 ± 0.86 *△	4.77 ± 3.33 *△▲	33.62 ± 25.94 *△▲	2.78 ± 1.40 *△▲	3.49 ± 1.52 *△▲	11.92 ± 6.90 *△▲
对照组	治疗前	55	4.11 ± 2.18	18.55 ± 5.73	134.55 ± 57.60	7.65 ± 0.90	7.62 ± 1.10	33.04 ± 6.59
	治疗 1 个月	55	2.93 ± 1.74 *	11.85 ± 4.77 *	57.04 ± 30.88 *	5.10 ± 1.05 *	5.66 ± 1.33 *	21.82 ± 5.51 *
	治疗 2 个月	55	1.46 ± 1.22 *△	7.35 ± 4.74 *△	24.81 ± 15.99 *△	3.75 ± 1.13 *△	4.14 ± 1.69 *△	14.47 ± 6.05 *△

注：与本组治疗前比较，* $P < 0.05$ ；与本组治疗 1 个月比较，△ $P < 0.05$ ；与对照组治疗后同时间比较，▲ $P < 0.05$

表 3 两组类风湿关节炎患者治疗前后实验室指标比较

项目	组别	例数	治疗前				治疗后			
			M (IQR)	秩均值	Z 值	P 值	M (IQR)	秩均值	Z 值	P 值
RF (IU/ml)	治疗组	59	93.9 (202.7)	55.36	-0.72	0.48	22.8 (95.2)	52.08	-1.86	0.06
	对照组	55	136.0 (322.6)	59.79			45.4 (221.0)	63.31		
ESR (mm/h)	治疗组	59	40 (46)	61.40	-1.31	0.19	20 (17)	60.33	-0.95	0.34
	对照组	55	35 (29)	53.32			15 (19)	54.46		
CRP (mg/L)	治疗组	59	15.3 (18.3)	57.89	-0.13	0.90	5.1 (7.4)	59.98	-0.83	0.41
	对照组	55	15.1 (21.5)	57.08			3.5 (5.4)	54.84		
抗 CCP 抗体 (RU/ml)	治疗组	59	241.07 (762.28)	56.39	-0.37	0.71	98.36 (273.19)	54.49	-1.01	0.31
	对照组	55	175.12 (913.12)	58.69			113.42 (590.45)	60.73		

注：RF，类风湿因子；ESR，血沉；CRP，C 反应蛋白；CCP，抗环瓜氨酸肽

3.4 两组患者治疗前后各实验室指标比较

表 3 示，治疗后两组患者 RF、ESR、CRP、抗 CCP 抗体水平均较治疗前明显降低，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，两组治疗后比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.5 不良反应

治疗组有 3 例出现恶心、纳差，症状较轻，未作处理，1 周后自行消失；对照组有 14 例出现腹痛、便溏，症状较轻，不影响治疗，未处理，持续 1~2 周后自行缓解。两组患者血、尿常规及肝、肾功能治疗前后未见明显异常。

4 讨论

RA 属于中医学“鹤膝风”“顽痹”“白虎历节”等范畴，是临床上常见的难治性、致残性疾病，目前尚无有效的治疗方法^[5]。因西药在使用过程中多有肝肾功能损害、胃肠道刺激及抑制造血系统等不良反应，故临床上多以中成药制剂作为辅助用药缓解临床症状，减轻西药的毒副作用。

麝香乌龙丸是由人工麝香、制川乌、全蝎、地龙和黑豆组成的中药制剂，为宋代医家许叔微“麝香丸”化裁而成，是治疗寒湿滞留经络、骨节所致历节病的专方，《普济本事方》中记载其：“治白虎历节，诸风疼痛，游走无定，状如虫啮，昼静夜剧，及一切手足不测疼痛”，方中麝香为辛温芳烈之品，自内而外，《本草经疏》载其：“为通关利窍之上药”；川乌苦辛大热，能散诸风寒邪之气，破诸积冷

痛；地龙、全蝎善走，长于攻伐，均为治痹要药，可通经解痉散结，使清阳之气得以流通；黑豆甘平，入足少阴肾经，既能活血利水，滋补肝肾，又能解诸药之毒。在对麝香乌龙丸的药理实验中发现，该药对角叉菜胶、二甲苯、完全弗氏佐剂致炎的模式大鼠具有明显的抗炎、镇痛、消肿及免疫抑制作用，可通过多途径、多环节抑制各类致炎因子的高表达，从而起到保护骨和软骨的作用^[6-8]。

来氟米特是一种合成的具有免疫抑制作用的异噻唑类化合物，能延缓 RA 病情进展，且毒性较小^[9]，具有较好的临床疗效^[10]。白芍总苷是从白芍提取的一组单萜糖苷类有效成分，具有保护血管内皮细胞、抗炎、镇痛、免疫调节和保肝等作用^[11]，能双向调节 RA 的炎症反应和免疫功能异常^[12]，对 RA 有确切的临床疗效^[13]。本研究结果表明，麝香乌龙丸能快速缓解 RA 的临床急性症状，降低 ESR、CRP 等实验室指标水平，临床疗效显著。在改善晨僵时间方面白芍总苷胶囊的远期疗效虽优于麝香乌龙丸，但在抗炎、镇痛及改善患者的症状、体征方面，麝香乌龙丸的近期疗效均优于对照组，能够快速缓解患者痛苦，提高患者的生活质量，较对照组不良反应发生率，患者依从性良好，值得临床进一步推广应用。

参考文献

- [1] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College

- of Rheumatology /European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. Arthritis Rheum, 2010, 69 (9):2569-2581.
- [2] 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.
- [3] ALETAHA D, WARD MM, MACHOLD KP, et al. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states [J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(9):2625-2636.
- [4] 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.
- [5] 杨晓军, 裴林, 苗文丽, 等. 天星健骨方联合西药治疗类风湿关节炎 120 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2013, 54(10):849-851.
- [6] 张娟, 王志文, 陈志全, 等. 麝香乌龙丸对佐剂关节炎大鼠垂体组织形态及 ACTH、 β -EP 表达的影响 [J]. 中医杂志, 2014, 55(19):1685-1687.
- [7] 王志文, 张爱国, 袁强, 等. 麝香乌龙丸抗炎及镇痛药理研究 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(3):584-586.
- [8] 陈守中, 袁强, 张爱国, 等. 麝香乌龙丸对佐剂性关节炎大鼠滑膜组织病理形态及 TNF- α , IL-6 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6):234-236.
- [9] 杨建坤, 王永丽. 来氟米特联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的疗效观察 [J]. 中国医药导报, 2011, 8(10):74-75.
- [10] 刘叶玲. 来氟米特与甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的开放对照研究 [J]. 中国当代医药, 2010, 17(5):46-47.
- [11] 郑琳颖, 潘竞锵, 吕俊华, 等. 白芍总苷药理作用研究 [J]. 广州医药, 2011, 42(3):66-69.
- [12] 王红权, 詹杰. 白芍总苷治疗类风湿关节炎药理作用及机制 [J]. 医药导报, 2015, 34(2):199-201.
- [13] 周强, 栗占国. 白芍总苷的药理作用及其在自身免疫性疾病中的应用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2003, 22(11):687-689.

Clinical Observation on *Musk-Aconite-Earthworm Pill* (麝香乌龙丸) Combined with Leflunomide Tablets Treating 59 Cases of Rheumatoid Arthritis of Blockage of Cold Damp Syndrome

MIAO Liu¹, YUAN Qiang², CUI Jianmei¹, ZHANG Aiguo², DONG Yushan¹, REN Chenhui¹, WANG Songsong¹, ZHONG Weijing¹, WANG Hui¹, WANG Zhiwen²

(1. Chinese Medicine College, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000; 2. Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology)

ABSTRACT Objective To observe the clinical curative effects and safety of *Musk-Aconite-Earthworm Pill* (麝香乌龙丸) treating patients with rheumatoid arthritis. **Methods** Randomly divided 114 cases of patients with rheumatoid arthritis into the treatment group (59 cases) and the control group (55 cases). Patients in two groups all took Leflunomide Tablets, 10 mg per time, twice every day. The treatment group adopted *Musk-Aconite-Earthworm Pill* additionally on this basis, 3 g every time, twice every day; the control group took *Total Glucosides of Paeony Capsules* (白芍总苷胶囊) additionally, 0.6 g every time, three times every day; two groups were both treated for 2 months. Compared clinical curative effects of two groups and observed all symptoms including number of joint with swelling, tender joint count, morning stiffness duration, TCM score, pain index, patients' overall assessment of illness condition, and experimental indexes including Rheumatoid factor (RF), erythrocyte sedimentation rate (ESR), c-reactive protein (CRP), anti cyclic citrullinated peptide antibody (anti CCP antibody) before, one and two months after treatment. **Results** The total effective rate in the treatment group was 91.53%, while that of the control group was 89.09%. The difference of constituent ratio of curative effects rank in two groups had statistical significance ($P < 0.05$), with the treatment group superior to the control group. Number of joint with swelling, tender joint count, morning stiffness duration, TCM score, pain index, patients' overall assessment of illness condition of patients in two groups one month after treatment all remarkably decreased compared with that before treatment ($P < 0.05$). Above-mentioned indexes in two groups two months after treatment all remarkably decreased compared with that before and one month after treatment ($P < 0.05$). Number of joint with swelling, tender joint count, TCM score, pain index, patients' overall assessment of illness condition in the treatment group one month after treatment were all superior to that of the control group ($P < 0.05$). The improvement of the number of joint with swelling, tender joint count, TCM score, pain index, patients' overall assessment of illness condition of the patients in the treatment group two months after treatment was superior to that of the control group while the improvement of morning stiffness duration in the control group was superior to that of the treatment group (both $P < 0.05$); the difference between number of joint with swelling, RF, ESR, CRP and anti CCP antibody in two groups after treatment had no statistical significance ($P > 0.05$). There appeared no serious adverse reactions on patients in two groups. **Conclusion** *Musk-Aconite-Earthworm Pill* could rapidly relieve acute symptoms of patients with rheumatoid arthritis. It had exact clinical curative effects and high safety.

Keywords *Musk-Aconite-Earthworm Pill*; rheumatoid arthritis; blockage of cold damp syndrome

(收稿日期: 2016-02-26; 修回日期: 2016-04-25)

[编辑: 叶晨]