

· 临床研究 ·

奇正青鹏膏剂外用治疗类风湿关节炎止痛消肿作用的临床对照试验

周彩云, 潘峥, 马芳, 唐今杨

(中国中医科学院西苑医院风湿免疫科, 北京 100091)

【摘要】 目的: 评价奇正青鹏膏剂外用对类风湿关节炎关节疼痛肿胀的临床疗效。**方法:** 自 2004 年 12 月至 2006 年 5 月采用随机、平行对照临床研究方案, 运用区组随机化方法, 利用 SAS 软件的 PROC PLAN 语句, 将 78 例患者随机分为治疗组和对照组。治疗组 40 例, 男 30 例, 女 10 例, 平均年龄(48.2 ± 9.7)岁, 用奇正青鹏膏剂外用治疗; 对照组 38 例, 男 30 例, 女 8 例, 平均年龄(47.7 ± 13.7)岁, 用双氯芬酸二乙胺乳胶剂外用。以掌指关节中肿痛最重的一个关节作为观察关节, 观察关节疼痛、关节压痛、关节肿胀、关节屈伸不利、晨僵等情况, 根据尼莫地平法计算症状积分指数(VAS 记分), 进行疗效判定。**结果:** 共有 68 例完成试验, 治疗组 35 例, 对照组 33 例。治疗 2 周末治疗组显效 1 例, 有效 27 例, 无效 7 例; 对照组显效 2 例, 有效 20 例, 无效 11 例, 两组疗效差异无统计学意义。但治疗 1 周末治疗组关节肿胀的评分为(4.0 ± 1.4)分, 低于对照组的(5.5 ± 1.9)分。**结论:** 奇正青鹏膏剂治疗类风湿性关节炎与双氯芬酸二乙胺乳胶剂缓解关节疼痛疗效相当, 奇正青鹏膏剂消肿作用更强。

【关键词】 关节炎, 类风湿; 外治法; 中药疗法; 临床对照试验

Controlled clinical trials of external using of Cheezheng Qingpeng ointment (奇正青鹏膏) on relieving analgesia and swelling for the treatment of rheumatoid arthritis ZHOU Cai-yun, PAN Zheng, MA Fang, TANG Jin-yang. The Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

ABSTRACT Objective: To observe the clinical efficacy on analgesia and detumescence of Cheezheng Qingpeng ointment (奇正青鹏膏) in the treatment of rheumatoid arthritis. **Methods:** From December 2004 to May 2006, 78 patients were divided into the treatment group and the control group randomly using PROC PLAN from SAS software. There were 40 patients in the treatment group, 30 patients were male and 10 patients were female, with an average age of (48.2 ± 9.7) years, who were treated with Cheezheng Qingpeng ointment (奇正青鹏膏) external treatment. Thirty-eight patients were in the control group, 30 patients were male and 8 patients were female, with an average age of (47.7 ± 13.7) years, and were treated with Diclofenac diethylamine emugel. All the patients were treated for 2 weeks. The metacarpophalangeal joint with most severe pain and swelling was observed. The indexes including joint pain, tenderness, swelling, joint motion and morning stiffness were detected and the VAS scores were compared between the two groups. **Results:** All the patients completed the trial, 35 patients in the treatment group and 33 patients in the control group. At the end of 2 weeks, 1 patient in the treatment group obtained an excellent result, 27 good and 7 bad; in the control group, 2 patients got an excellent result, 20 good and 11 bad. There were no statistically difference of therapeutic effects between the two groups. At the 1st week after treatment, the joint swelling score of the treatment group was (4.0 ± 1.4), which was lower than the (5.5 ± 1.9) in the control group. **Conclusion:** There is no obvious difference of therapeutic effects between Cheezheng Qingpeng ointment (奇正青鹏膏) and diclofenac diethylamine emugel for the treatment of rheumatoid arthritis, but the relieving of swelling of Cheezheng Qingpeng ointment (奇正青鹏膏) is better than that of Diclofenac Diethylamine Emugel.

Key words Arthritis, rheumatoid; External therapies; Drug therapy; Controlled clinical trial

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2009, 22(12):917-919 www.zggszz.com

类风湿性关节炎是以关节滑膜炎为特征的慢性自身免疫性疾病, 持久或反复发作的滑膜炎、骨吸收、骨破坏和骨纤维化可造成关节畸形, 且病变可累及全身各个器官。该病主要病

理机制尚未明确, 细胞免疫调节异常被认为是其发病的关键因素。类风湿性关节炎的临床表现以关节的疼痛肿胀和活动受限为特点, 对患者的生活质量造成很大的影响, 因此, 尽快消除关节疼痛、肿胀是类风湿性关节炎治疗的主要目的之一。以前多以非甾体类抗炎药、免疫抑制剂、激素等口服治疗, 近

期出现抗肿瘤坏死因子 α 抗体、白介素-1 受体拮抗剂等新疗法,但临床适当的监测、长期用药安全性(尤其它们相关的感染、淋巴瘤和肝毒性风险)等问题,在一定程度上也限制了这些药物的使用和该病的治疗效果^[1-2]。外用药,尤其是软膏剂对于类风湿性关节炎具有不良反应小、靶向性好等特点,需要寻找有效而安全的外用药,成为临床的热点。由西藏林芝奇正藏药厂生产的奇正青鹏膏剂为外用剂型,具有消肿止痛之功效。中国中医科学院西苑医院于 2004 年 12 月至 2006 年 5 月对奇正青鹏膏剂进行临床试验,评价其有效性与安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料与分组方法 所选病例来自 2004 年 12 月至 2006 年 5 月中国中医科学院西苑医院就诊的类风湿性关节炎患者,中医辨证分型均属湿热证。采用随机、平行对照临床研究方案,运用区组随机化方法,利用 SAS 软件的 PROC PLAN 语句将入选患者随机分为 2 组:治疗组和对照组。两组患者一般资料及治疗前症状体征情况见表 1, 两组患者的性别比例、平均年龄、病程、C 反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)组间比较差别无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 1987 年美国风湿病学会类风湿性关节炎诊断标准:①晨僵至少 1 h,持续至少 6 周;② 3 个或 3 个以上关节肿,持续至少 6 周;③腕、掌指关节或近端指间关节肿,持续至少 6 周;④对称性关节肿,持续至少 6 周;⑤手 X 线的改变;⑥皮下结节;⑦类风湿因子(RF)阳性。以上 7 条具备 4 条或 4 条以上即可确诊类风湿性关节炎。

1.3 纳入标准 ①符合类风湿性关节炎的诊断标准及中医湿热证的辨证分型标准;②年龄在 18~65 岁;③自愿作为受试对象,签署知情同意书,并能接受试验药物,保证完成疗程者。

1.4 排除标准 ①年龄 18 岁以下,65 岁以上者;②晚期患者,关节严重畸形,关节功能 IV 级者;③重叠其他风湿病,如系统性红斑狼疮、干燥综合征、严重的膝骨关节炎等;④合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者;⑤哺乳或妊娠妇女;⑥过敏体质者或对多种药物过敏者;⑦精神病或老年痴呆患者;⑧伴有皮肤破损者;⑨病情危重,难以对新药的有效性和安全性做出确切评价者;⑩不配合治疗,不按规定用药者。

1.5 治疗方法

1.5.1 洗脱期 ①服过或使用过非甾体消炎止痛药物者经过 2 周的洗脱期;②接受激素治疗的患者进入试验前剂量稳定必须大于 30 d,洗脱期后进入治疗。

1.5.2 治疗组用药方法 奇正青鹏膏剂为西藏林芝奇正药

厂生产,规格:每支 20 g。每次 4 cm,每日 4 次,疗程 2 周。

1.5.3 对照组用药方法 双氯芬酸二乙胺乳胶剂为诺华制药有限公司生产(商品名:扶他林),规格:每支 20 g。每次 4 cm,每日 4 次,疗程 2 周。

1.6 观察指标及量化分级 对受试者进行随机分组,以掌指关节中肿痛最重的一个关节作为观察关节,分别记录治疗起始及治疗后 1、2 周下列临床观察指标:①关节疼痛。正常,无关节疼痛(0 分);轻度,疼痛轻,尚能忍受,或仅劳累、或天气变化时疼痛,基本不影响工作(2 分);中度,疼痛较重,工作和休息均受到影响(4 分);重度,疼痛严重,难以忍受,严重影响休息和工作,需配合使用止痛药物(6 分)。②关节压痛。正常,关节无压痛(0 分);轻度,重压时疼痛(1 分);中度,中等力按压时疼痛(2 分);重度,轻压即感到疼痛,或痛不可触,难以忍受(3 分)。③关节肿胀。正常,无关节肿胀(0 分);轻度,关节轻度肿,皮肤纹理变浅,关节的骨标志仍明显(2 分);中度,关节中度肿,关节肿胀明显,皮肤纹理基本消失,骨标志不明显(4 分);重度,关节重度肿胀,关节肿胀甚,皮肤紧,骨标志消失(6 分)。④屈伸不利。正常,无关节屈伸不利(0 分);轻度,关节活动范围减少 $<1/3$ (1 分);中度,关节活动范围减少 $>1/3$, $\leq 2/3$ (2 分);重度,关节活动范围减少 $>2/3$ (3 分)。⑤晨僵。正常,无晨僵(0 分);轻度,晨僵 <1 h(1 分);中度,1 h $<$ 晨僵 ≤ 2 h(2 分);重度,晨僵 >2 h(3 分)。记录两组患者关节疼痛和关节肿胀减轻的时间(h),并进行比较。

1.7 综合疗效及安全性评定 参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]试行中《中药新药治疗类风湿性关节炎的临床研究指导原则》2002 版(参照尼莫地平法:疗效指数 $N=[($ 疗前积分-疗后积分) $/$ 疗前积分 $]\times 100\%$)。痊愈,治疗 2 周内症状消失或基本消失,症状积分减少 $\geq 95\%$;显效,治疗 2 周内症状明显改善,症状积分减少 $\geq 70\%$;有效,治疗 2 周内症状部分改善,症状积分减少 $\geq 30\%$;无效,治疗 2 周内症状无明显改善,甚或加重,症状积分减少 $<30\%$ 。记录两组患者的不良反应。

1.8 统计学方法 所有的数据处理均采用 SPSS for Windows 10.0 统计软件进行分析。定量资料以均数 \pm 标准差表示,采用成组设计两样本均数比较的 t 检验,重复测量的定量资料的比较采用重复测量设计的方差分析,性别比较采用 χ^2 检验,疗效比较采用单向有序列联表资料 Wilcoxon 秩和检验。统计检验采用双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组综合疗效的比较 两组各有 5 例失访。治疗组 1 例出现过敏,1 例不配合治疗,1 例因外伤出现皮肤破溃,2 例外出务工,治疗组最后 35 例完成试验。对照组 2 例出现过敏,

表 1 两组患者一般临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of general data between the two groups($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁)	病程(d)	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)
		男	女				
对照组	38	30	8	47.7 \pm 13.7	37.11 \pm 41.91	17.62 \pm 17.56	38.03 \pm 30.22
治疗组	40	30	10	48.2 \pm 9.7	48.43 \pm 53.73	17.33 \pm 25.36	40.55 \pm 33.95
统计值		$\chi^2=0.171$		$t=0.786$	$t=1.016$	$t=0.882$	$t=0.955$
P 值		>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 两组综合疗效的比较(例)
Tab.2 Comparison of comprehensive effects between the two groups(case)

组别	例数(例)	7 d				14 d			
		痊愈	显效	有效	无效	痊愈	显效	有效	无效
对照组	33	0	0	10	23	0	2	20	11
治疗组	35	0	0	10	25	0	1	27	7
统计值		Z=0.155				Z=0.912			
P 值		0.876				0.362			

表 3 两组单项症状疗效得分的比较(分, $\bar{x} \pm s$)
Tab.3 Comparison of symptom scores between the two groups(score, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	关节疼痛			关节肿胀			关节压痛			屈伸不利			晨僵		
		观察前	1 周末	2 周末	观察前	1 周末	2 周末	观察前	1 周末	2 周末	观察前	1 周末	2 周末	观察前	1 周末	2 周末
对照组	33	5.3±2.6	4.9±2.1	1.9±0.7	5.9±2.0	5.5±1.9	2.0±0.8	2.7±0.6	2.5±0.5	1.7±0.6	2.8±1.1	2.4±0.8	1.7±0.5	2.6±1.2	2.2±0.8	1.6±0.3
		5.2±2.4	4.6±2.0	1.5±0.5	5.8±2.1	4.0±1.4	1.6±0.5	2.6±0.5	2.4±0.4	1.8±0.8	2.9±1.3	2.5±0.5	1.7±0.6	2.5±1.1	2.2±0.6	1.5±0.3
F 值		0.563			1.012			0.478			0.346			0.258		
P 值		>0.05			<0.05			>0.05			>0.05			>0.05		

1 例不配合治疗, 2 例外出务工, 对照组最后 33 例完成试验。

两组综合疗效比较见表 2。用药 1 周末、2 周末对照组和治疗组疗效差异均无统计学意义($P=0.876, P=0.362$), 说明奇正青鹏膏治疗类风湿关节炎的临床效果与双氯芬酸二乙胺乳胶剂相当。

2.2 两组单项症状疗效得分比较 见表 3。除治疗 1 周末治疗组关节肿胀的得分低于对照组外($P<0.05$), 其他中医证候单项症状得分在治疗后 1 周末、2 周末比较均无明显差异($P>0.05$), 提示奇正青鹏膏 1 周末就能减轻类风湿关节炎患者的关节肿胀, 但其他临床效果与双氯芬酸二乙胺乳胶剂相当。

3 讨论

青鹏膏剂为藏族传统经典验方。全方由镰形棘豆、亚大黄、铁棒锤、安息香、宽筋藤、麝香、余甘子、诃子及毛诃子共 9 味传统藏药组成, 其中镰形棘豆具有清热解毒、生肌疗疮的功能。全草含黄酮类化合物, 药效学实验证实其可抑制模型小鼠的耳肿胀程度和白细胞迁移以及模型大鼠肉芽组织的增生^[4]。宽筋藤味苦, 性凉, 有祛风除湿、舒筋活络的功能。药物中含季胺生物碱, 具有明显的抗炎、镇痛、抗溃疡等作用^[5]。亚大黄味苦、涩, 性寒、锐, 功能清腹热、泻疫疠、消肿愈创、开窍通便, 其根茎中含有大量游离和结合蒽醌类, 对多种动物实验性炎症有明显的抑制作用, 给小鼠灌胃大黄煎剂能显著抑制巴豆油致小鼠耳壳急性渗出性炎症^[6]。铁棒锤味辛、苦, 性凉、锐, 功能消炎止痛、行气消肿、驱虫、干黄水, 有祛风镇痛之功, 药材中主含牛扁碱型二萜萜类生物碱, 具有显著的镇痛、抗炎、麻醉的作用^[7]。麝香解毒、杀虫、除秽, 外用治跌打损伤、刀枪伤, 止痛。麝香含有多种化学成分, 包括大环酮类、含氮杂环类、甾体类化合物和多肽蛋白质类等。实验研究证明, 麝香抗

炎的主要有效成分为多肽蛋白类, 主要抑制炎症初期白细胞游走, 降低毛细血管渗透性, 防止炎症渗出, 防止水肿等, 效果与非甾体抗炎药相似, 并可能通过免疫调节机制进而发挥抗炎作用^[8]。“三子”中主要成分为鞣质类, 含没食子酰基的鞣质能阻断或减少炎症介质的释放, 控制或延缓炎症的程度^[9]。

综观全方, 青鹏膏剂具有清热解毒、活血化瘀、祛风除湿的功效。现代药理证实其可以抑制早期渗出反应, 降低毛细血管渗透性, 故消肿作用明显。该方配伍合理, 疗效确切, 是治疗类风湿性关节炎的良好辅助用药。

参考文献

- [1] William E, Clair S, Oavid SP. 类风湿性关节炎. 北京: 人民卫生出版社, 2008. 279-430.
- [2] 郑昱新, 詹红生, 张琥, 等. 奇正青鹏膏剂治疗膝骨关节炎的随机对照临床研究. 中国骨伤, 2006, 19(5): 316-317.
- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 30-131.
- [4] 王栋, 杨晓. 藏药镰形棘豆的镇痛抗炎活性. 药学与临床研究, 2008, 16(2): 90-93.
- [5] 匡海学. 中药化学. 北京: 中国中医药出版社, 2003. 347.
- [6] 熊辉岩, 张晓峰, 王环. 大黄属 3 种大黄植物不同部分蒽醌含量的测定与比较. 西北植物学报, 2003, 23(2): 328-331.
- [7] 王亭, 徐瞰海, 徐海燕, 等. 伏毛铁棒锤的研究进展. 时珍国医国药, 2008, 19(9): 43-45.
- [8] 孙蓉, 王任卿. 麝香的化学与药理研究进展. 齐鲁药事, 2005, 24(5): 296-297.
- [9] 王吉波, 谢荣爱, 姜秀波, 等. 奇正青鹏膏治疗急性痛风性关节炎的临床观察. 中国骨伤, 2006, 19(12): 755-756.

(收稿日期: 2009-09-23 本文编辑: 连智华)