

· 临床研究 ·

病证结合中药组方治疗类风湿性关节炎活动期临床对照试验

申洪波¹, 白云静², 胡荫奇³, 李为农⁴

(1. 北京大学第三医院中医科, 北京 100083; 2. 北京军区总医院风湿免疫中心; 3. 中国中医科学院望京医院风湿科; 4. 中国中医科学院骨伤科研究所)

【摘要】 目的:探讨在中医辨证的基础上,采用现代药理研究证实具有消炎镇痛或免疫抑制作用的中药进行组方,治疗类风湿性关节炎活动期患者,并与西药甲氨喋呤加尼美舒利作对照,观察其疗效和安全性。方法:选择类风湿性关节炎活动期患者 60例,分为试验组 30例和对照组 30例。试验组采用病证结合方法给予中药煎剂口服,每日 1 剂;对照组口服甲氨喋呤 7.5~10 mg(1次/周)+尼美舒利分散片 100 mg(2次/日),分别在治疗后第 8周随访,评价两组临床疗效和不良反应。结果:治疗 8周后 2组疾病疗效比较:试验组有效率为 81.5% (22/27),对照组有效率为 76.0% (19/25),两组比较差异无统计学意义 ($P=0.629 > 0.05$)。两组证候疗效比较:试验组有效率为 97.0% (26/27),对照组有效率为 76.0% (19/25),两组比较差异有统计学意义 ($P=0.046 < 0.05$)。两组临床观察指标比较,试验组在改善关节肿胀数、双手握力、晨僵时间等方面,疗效优于对照组 ($P < 0.05$);在关节疼痛 VAS评分、关节压痛数、关节功能分级等方面与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组实验室指标比较,试验组在降低 C 反应蛋白方面明显优于对照组 ($P < 0.05$);在降低血沉和类风湿因子方面与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组不良反应比较,其不良事件发生率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论:病证结合中药组方治疗类风湿性关节炎与对照组疗效相当;但在改善证候积分、消肿、降低晨僵时间、提高双手握力、降低 C 反应蛋白等方面明显优于对照组,不良反应明显低于对照组,是值得提倡的治疗类风湿性关节炎活动期的有效方法。

【关键词】 关节炎, 类风湿; 中医治法; 甲氨喋呤片; 尼美舒利分散片; 临床对照试验

A controlled clinical trial on active RA treated with recipe of Chinese herbs according to TCM therapeutic methods

SHEN Hong-bo^{*}, BAI Yun-jing, HU Yin-qi, LIW ei-nong^{*} Department of Traditional Chinese Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China

ABSTRACT Objective: To evaluate clinical curative effect and adverse effect of the recipe of Chinese herbs prescribed according to the nature of disease and syndrome differentiation of TCM. **Methods:** Sixty patients were divided into 2 groups, there were 30 patients in treatment group treated with the recipe of Chinese herbs and 30 patients in control group treated with MTX and nimesulide dispersible tablets. The clinical curative effect and adverse effect were evaluated at the end of 8 weeks. **Results:** Effective powers assessed with disease curative effect standard in both groups showed no statistics difference, $P > 0.05$. There was statistics difference of two groups when effective powers assessed with syndromes of TCM, $P < 0.05$. Adverse reaction in treatment group was less than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The recipe of Chinese herbs prescribed according to the nature of disease and syndrome differentiation of TCM have an equivalent effect to MTX plus nimesulide dispersible tablets and with less adverse reaction in treating RA.

Key words Arthritis, Rheumatoid; TCM therapeutic method; Methotrexate tablets; Nimesulide dispersible tablets; Controlled clinical trial

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2007, 20 (12): 826-829 www.zggszz.com

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以关节滑膜慢性炎症为特征的慢性自身免疫性疾病, 具有发病率高、复

发率高、致残率高的特点, 目前的治疗方法主要是非甾体抗炎药、糖皮质激素、改变病情抗风湿药 (DMARDs), 上述药物均有一定程度的胃肠道、血液系统、肝肾损伤等不良反应。因此, 如何合理用药, 选择标本兼治、起效迅速、高效低毒的治疗方法, 已成为当前国内外医学界研究攻关难题。

RA 属中医痹证范畴, 中医中药治疗 RA 有悠久的历史 and

基金项目: 国家中医药管理局中医药科学技术研究专项资金 (编号: 04-05LP45)

通讯作者: 李为农 E-mail: lweinong@sina.com.cn



肯定的疗效,近年来现代药理研究证实了多种单味中药治疗 RA 的肯定疗效和有效作用机制。但 RA 病机错综复杂,单味药恐难以适应病证具体情况及患者的个体差异,单纯辨病治疗或辨证治疗均无法胜任对 RA 系统的个性化治疗。本文作者通过临床实践认识到辨病与辨证相结合、中药复方与现代药理研究相结合是治疗 RA 的有效方法^[1]。本研究采用病证结合方法,即在中医辨证的基础上,采用现代药理研究证实具有消炎镇痛或免疫抑制作用的中药进行组方,用于治疗 RA 活动期患者,并与西药甲氨喋呤加尼美舒利作对照,观察其疗效性和安全性,报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 所有入组病例均为北京军区总医院、中国中医科学院望京医院、中国中医科学院骨伤科研究所、北京大学第三医院自 2002年 10月至 2007年 9月门诊或住院患者,均符合美国风湿学会(ACR)1987年 RA 分类诊断标准,并以疾病处于活动期、关节功能分级为 I ~ II 级以及关节 X 线分期 I ~ II 期的患者作为入组条件。RA 活动期必须同时满足下列 3 条^[2]: 3 个或 3 个以上的关节肿胀; 8 个或 8 个以上的关节触痛; 符合下面 3 条标准中任意 2 条。a 随访当日晨僵持续时间 > 45 min; b 血沉(ESR) > 28 mm/h; c C 反应蛋白(CRP) 正常上限的 1.5 倍。入组年龄 18 ~ 70 岁。入组前用过糖皮质激素者应停用 1 个月以上。有下列情况之一者不予入选: 有严重心、肝、肺、肾等重要脏器和血液、内分泌系统疾病; 药物过敏史; 妊娠或哺乳期妇女; 有明显的关节畸形,而无疾病活动性指标; 关节功能分级为 III 级或关节 X 线分期 III 期的患者; 不符合纳入标准,未按规定服药,无法判断疗效或资料不全等影响疗效判断者。

1.2 分组方法及人口与疾病状况基线特征

1.2.1 分组方法 开放性临床对照试验,将经筛选检查符合纳入标准的受试者 60 例,按 1:1 分配到试验组(中药组)或对照组(西药组)。

1.2.2 人口学基线特征 试验结束时,完成试验的有效病例共 52 例,其中男 14 例,女 38 例。此比例与本病在两性人群中的分布特点相一致。两组人口学基线特征比较差异无统计学意义(见表 1),具有可比性。

1.2.3 疾病状况基线特征 两组患者疾病状况基线特征比较差异无统计学意义(见表 2),具有可比性。

表 1 两组患者人口学特点

Tab 1 Comparison of demology characteristics between treatment and control groups

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	男		女	
				例数	%	例数	%
试验组	27	48 ± 9	59 ± 10	6	22.2	21	77.8
对照组	25	47 ± 8	58 ± 9	8	32.0	17	68.0

注:两组比较, P > 0.05

Note: Compared with the control group, P > 0.05

上述数据表明进入研究的人群疾病处于活动期,整体上患者病情处于轻至中度。两组受试者基线的各项疗效评价结果具有可比性。

1.3 治疗方法 试验组给予辨病与辨证相结合组方治疗(基本方为:青风藤 20 g,穿山龙 20 g,徐长卿 15 g,威灵仙 20 g,秦艽 12 g,木瓜 15 g,其中湿热痹阻者加土茯苓 15 g,虎杖 15 g,生地榆 15 g;寒湿痹阻者加炮附子 10 g,片姜黄 10 g,干姜 10 g;肾虚寒者加杜仲 12 g,补骨脂 10 g,骨碎补 10 g;瘀血痹阻者加穿山甲 10 g,当归 10 g,红花 10 g),中药水煎服,每日 1 剂。对照组给予甲氨喋呤 7.5 ~ 15 mg,每周 1 次;尼美舒利分散片 100 mg,每日 2 次。共治疗 8 周。治疗前后分别对两组受试者进行临床和实验室指标的评估。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 临床指标 包括关节疼痛水平视力对照表法测试(VAS)、关节压痛数、关节肿胀数(关节压痛数、肿胀数计算:双侧近端指间、掌指、腕、肘、肩、膝关节,计 28 个关节)、晨僵时间(min)、双手平均握力(mmHg)、关节功能级别、证候积分等。关节功能分级参照 ACR 关于关节功能等级标准^[3];证候积分标准参照《中药新药治疗类风湿关节炎的临床研究指导原则》^[3]拟定,按无、轻、中、重不同分别计为 0、2、4、6 分。

1.4.2 实验室指标 血沉(ESR,魏氏法)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)。其他相关指标如血、尿常规,肝、肾功能等,于治疗 0、4、8 周时各化验 1 次。治疗前摄双手及腕部 X 线片,作为诊断指标。

1.5 不良反应观察 观察患者在治疗期间出现的不良反应,包括白细胞减少、谷丙转氨酶升高、肌酐升高,出现恶心、纳差、便秘或腹泻症状等,并分析其与观察药物的相关性。

表 2 两组患者基线时疾病状况 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of baseline characteristics between treatment and control groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	病程(月)	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)	RF (U/L)	晨僵时间 (min)	关节肿胀数 (个)	关节压痛数 (个)	关节功能分级(级)				X 线分期(期)			
									级	级	级	级	期	期	期	期
									例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
试验组	27	15.2 ± 4.8	49.6 ± 23.7	25.8 ± 9.7	87.4 ± 26.5	132 ± 58.9	11.3 ± 5.8	15.6 ± 10.3	11	40.7	9	33.3	7	25.9	14	51.9
对照组	25	14.4 ± 3.9	48.5 ± 20.7	24.9 ± 8.8	88.9 ± 27.1	138 ± 59.2	10.8 ± 4.6	14.8 ± 9.7	10	40.0	8	32.0	7	28.0	12	48.0

注:两组比较, P > 0.05

Note: Compared with the control group, P > 0.05

表 3 两组临床疗效比较 (单位:例)

Tab 3 Therapeutic comparison between treatment and control groups (cases)

组别	例数	疾病疗效					证候疗效				
		显效	进步	有效	无效	总有效	显效	进步	有效	无效	总有效
试验组	27	3	12	7	5	22*	5	13	8	1	26#
对照组	25	2	11	6	6	19	2	12	5	6	19

注:与对照组比较,* P<0.05; #P<0.05 (Fisher s Exact Test)

Note: Compared with the control group, * P<0.05; #P<0.05 (Fisher s Exact Test)

表 4 两组治疗前后临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of signs and symptoms between treatment and control groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VAS评分	关节压痛数	关节肿胀数	功能分级	双手平均握力	晨僵时间
			(个)	(个)	(级)	(mmHg)	(min)
试验组	27	治疗前	62 ±19	15.6 ±10.3	11.3 ±5.8	46.92 ±14.63	132 ±58.9
		治疗后	25 ±9	5.8 ±2.4	1.6 ±0.9 #	99.47 ±37.51#	22 ±10.4 #
对照组	25	治疗前	65 ±20	14.8 ±9.7	10.8 ±4.6	45.37 ±12.29	138 ±59.2
		治疗后	32 ±11	4.9 ±1.8	4.3 ±1.5	73.15 ±21.43	62 ±14.9

注:与本组治疗前比较, P<0.05;与对照组比较,#P<0.05

Note: Compared with the same group before treatment, P<0.05; Compared with control group, #P<0.05

1.6 疗效评定

1.6.1 疾病疗效判定标准^[31] 显效:主要症状、体征整体改善 75%,血沉及 C反应蛋白正常或明显改善、或接近正常;进步:主要症状、体征整体改善率 50%,血沉及 C反应蛋白有改善;有效:主要症状、体征整体改善率 30%,血沉及 C反应蛋白有改善或无改善;无效:主要症状、体征改善率 30%,血沉及 C反应蛋白无改善。

附:主要症状、体征包括关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、双手平均握力、VAS等 5项。整体改善率=(治疗前值-治疗后值)治疗前值 ×100%,相加后求其平均值。

1.6.2 证候疗效判定标准^[31] 临床治愈:中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 95%;显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 70%;有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 30%;无效:中医临床症状、体征积分无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足 30%。

注:计算公式(尼莫地平法)为:(治疗前积分-治疗后积分)治疗前积分 ×100%。

1.7 统计学处理 应用 SPSS 13.0软件进行统计分析。定性资料的比较采用²检验或秩和检验等非参数检验,定量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,定量资料的比较采用成组设计或配对设计定量资料的 t检验。

2 结果

实际入选病例共 60例,其中脱落病例 3例,5例因违反治疗方案加用其他影响疗效的药物而被剔除。完成试验的有效病例共 52例,病例剔除率为 8.3%,脱落率为 5%。

2.1 疗效结果

2.1.1 临床疗效评估 治疗 8周后对两组患者分别用疾病疗效判定标准判定疗效,经秩和检验,两组间疗效差异无统计学意义(P>0.05);用证候疗效判定标准判定疗效,经秩和检验,试验组优于对照组,两组间差异有统计学意义(P<

0.05),见表 3。

2.1.2 临床指标比较 两组患者临床指标治疗前后自身对照比较差异均有统计学意义(P<0.05),两组间差值比较在关节肿胀数、双手平均握力、晨僵时间等方面差异有统计学意义(P<0.05),在 VAS评分、关节压痛数、关节功能分级等方面差异无统计学意义(P>0.05),见表 4。

2.1.3 实验室指标比较 两组患者实验室指标治疗前后自身对照比较差异均有统计学意义(P<0.05),两组间差值比较在 CRP方面差异有统计学意义(P<0.05),见表 5。

表 5 两组治疗前后实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Comparison of CRP, ESR and RF

before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)	RF(U/L)	
试验组	27	治疗前	25.8 ±9.7	49.6 ±23.7	87.4 ±26.5
		治疗后	5.7 ±1.6 #	21.6 ±11.3	27.6 ±12.7
对照组	25	治疗前	24.9 ±8.8	48.5 ±20.7	88.9 ±27.1
		治疗后	11.8 ±1.7	29.6 ±15.4	30.3 ±16.2

注:与本组治疗前比较, P<0.05;与对照组比较,#P<0.05

Note: Compared with the same group before treatment, P<0.05; Compared with control group, #P<0.05

2.2 不良反应比较 与药物相关的不良反应主要为白细胞降低、肝功能异常、恶心、纳差、稀便或腹泻等。两组比较显示:对照组主要不良反应为白细胞减少、恶心、纳差,其次为肝功能损伤、稀便或腹泻;中药组有个别出现稀便或腹泻等不良反应,两组比较差异有统计学意义(P<0.05),见表 6。

3 讨论

类风湿关节炎属难治性、复发性自身免疫性疾病,目前治疗方法主要是非甾体抗炎药、糖皮质激素、改变病情抗风湿药 DMARDs。其中非甾体抗炎药多具有恶心、胃痛、纳差等胃肠道不良反应;糖皮质激素具有水钠储留、升高血糖、导致骨质疏松等不良反应;DMARDs更具有血液系统、肝肾损伤等明显

表 6 两组不良反应比较

Tab 6 Comparison of adverse reaction between treatment and control groups

组别	发生例次		白细胞减少 ($<4.0 \times 10^9/L$)		谷丙转氨酶升高 ($>40 U/L$)		肌酐升高 ($>120 \mu\text{mol/L}$)		恶心		纳差		稀便或腹泻	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
试验组	3*	0.11	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.04	1	0.04	1	0.04
对照组	9	0.36	2	0.08	1	0.08	0	0.00	3	0.12	2	0.08	1	0.04

注:与对照组比较, * $P=0.049 < 0.05$

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$

的毒副作用,且起效慢、疗效不稳定,长期服药难以耐受等,也并不是一类理想的治疗药物。新近推出的生物制剂虽然疗效肯定,但因价格昂贵,难以推广。因此,治疗 RA 迫切需要寻找标本兼治、起效迅速、高效低毒的有效药物。

本研究采用前瞻性、开放对照试验,观察了病证结合方法治疗 RA 活动期的疗效和安全性,并与已知的非甾体抗炎和免疫抑制剂进行对照。

本研究结果显示:治疗 8 周后 2 组疾病疗效比较,试验组有效率为 81.5%,对照组为 76.0%,两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组证候疗效比较,试验组有效率为 97.0%,对照组 76.0%,两组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组临床指标比较:试验组在改善关节肿胀数、双手握力、晨僵时间等方面,明显优于对照组 ($P < 0.05$); 在关节疼痛 VAS 评分、关节压痛数、关节功能分级等方面与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组实验室指标比较:试验组在降低 C 反应蛋白 (CRP) 方面明显优于对照组 ($P < 0.05$); 在降低血沉 (ESR) 和类风湿因子 (RF) 方面与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。这说明病证结合方法治疗 RA 活动期的疗效与已知的非甾体抗炎药和免疫抑制剂的疗效相当,且在改善证候积分,减轻关节肿胀数、双手握力、晨僵时间,降低 C 反应蛋白等方面优于试验用药甲氨喋呤和尼美舒利分散片,可见,中医病证结合治疗方法是治疗 RA 活动期的有效药物。

本研究结果还显示:试验组与药物相关的不良反应明显低于对照组,主要为稀便或腹泻,且发生例数较少,推测这种不良反应可能与长期口服清热利湿通络中药损伤脾胃有关; 对照组所见的与药物相关的不良反应主要为白细胞减少、恶心、纳差等胃肠道反应以及肝功能损伤、稀便或腹泻等,且上述不良反应的发生率与试验组相比差异有统计学意义,推测上述不良反应均可能与 DMARDs (甲氨喋呤) 或非甾体抗炎药 (尼美舒利) 等有关。这说明,中药复方治疗 RA 活动期比甲氨喋呤加尼美舒利分散片更安全。

现代药物研究证实:该方案中穿山龙对细胞免疫和体液免疫均有明显的抑制作用^[4]; 豨莶草煎剂不仅对细胞免疫有明显的抑制作用,而且对非特异性免疫亦有一定的抑制作用^[5]; 青风藤主要成分为青风藤碱,具有镇痛、抗炎和免疫抑

制作用^[6]; 徐长卿的主要成分丹皮酚具有显著的抗炎作用和免疫抑制作用^[7]; 秦艽则具有镇静镇痛作用^[8], 和威灵仙同用抗炎镇痛作用更强; 木瓜总苷具有消炎镇痛和免疫调节作用等^[9]。从现代药理研究来讲上述药物具有不同程度的免疫抑制或消炎止痛作用,符合现代医学治疗 RA 的观点。该方案的特点是根据现代医学治疗 RA 以免疫抑制剂、非甾体抗炎药为主的特点和中医证候的个体差异性,通过辨病与辨证相结合,应用既能针对中医证候又能对免疫功能紊乱、炎性指标异常等具有特异性治疗作用的敏感中药组方配伍,从而使辨证论治与现代药理研究合理搭配,辨病与辨证有机结合,这样既能体现辨证论治的整体性和灵活性,又能对 RA 免疫性功能紊乱、炎性指标异常等特点起到针对性较强的治疗作用。

本研究显示病证结合方法治疗 RA 与已知的改善病情药加非甾体抗炎药联合应用的临床近期疗效相当,且不良反应低,无严重不良事件,可以作为 RA 活动期的有效治疗方法,其远期疗效有待进一步观察。将辨证论治与现代药理学研究有机结合是今后中西医结合治疗 RA 的研究方向。

参考文献

- 1 申洪波,白云静,胡荫奇. 类风湿性关节炎中西医结合治疗的思路与方法. 中国骨伤, 2004, 17(8): 503-504.
- 2 侯勇,张奉春,黄烽,等. Inliximab 治疗 RA 的随机双盲平行多中心临床试验. 中华风湿病学杂志, 2006, 10(11): 658-663.
- 3 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 115-119.
- 4 南景一,王忠,杨正娟,等. 穿山龙对小鼠免疫功能的影响. 中草药, 1988, 19(3): 22.
- 5 卜长武,杨正娟,那爱华,等. 豨莶草对小白鼠免疫功能的影响. 辽宁中医杂志, 1988, 12(7): 46.
- 6 王有志,李春荣,莫志贤. 青风藤化学成分与药理研究进展. 医药导报, 2004, 23(3): 177-179.
- 7 巫冠中,杭秉茜,杭静霞,等. 丹皮酚的抗变态反应作用. 中国药科大学学报, 1990, 21(2): 103.
- 8 毛小平,丁雄,毛晓健,等. 威灵仙、秦艽配伍的实验研究. 云南中医学院学报, 1998, 21(10): 28.
- 9 吴虹,魏伟,吴成义. 木瓜化学成分及药理活性的研究. 安徽中医学院学报, 2004, 23(2): 62-63.

(收稿日期: 2007-10-10 本文编辑: 李为农)