

中西医结合治疗难治性类风湿关节炎 30 例临床研究

何奕坤 杨光辉 郑玥琪 潘新 胥晓芳 吴辉辉

(上海中医药大学附属曙光医院,上海 200021)

摘要 目的:观察补肾解毒通络方联合西药治疗难治性类风湿关节炎(RRA)的临床疗效。方法:将 60 例 RRA 患者随机分为对照组和治疗组各 30 例,对照组给予甲氨蝶呤片联合来氟米特片治疗,治疗组在对照组治疗的基础上加用补肾解毒通络方。2 组均治疗 3 个月后观察并比较临床疗效及症状、体征、血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)改善情况。结果:治疗组治疗后除肿胀关节数、ESR 外,其余指标均有明显改善($P<0.05$)。治疗组疗效明显优于对照组($P<0.05$);除疼痛、健康评分,其余指标均较对照组明显改善($P<0.05$, $P<0.01$)。结论:在西药基础上加用补肾解毒通络方能提高 RRA 临床疗效,并可明显改善症状、体征及炎症指标。

关键词 补肾解毒通络方 类风湿关节炎 肾虚 毒邪络阻 中西医结合疗法 血沉 C 反应蛋白
中图分类号 R684.305 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2015)11-0034-03

类风湿关节炎(RA)是一种病因不明的自身免疫性疾病,临床主要表现为对称性、慢性、进行性多关节炎,其基本病理变化是自身免疫异常引起的致炎细胞因子和炎症介质等的释放,以及由此而致的血管炎和滑膜炎。部分 RA 患者经过传统药物,包括非甾体抗炎药、病情改善药(DMARDs)治疗,病情可得到有效缓解。但约有三分之一的患者经上述治疗后病情仍不能改善,称之为“难治性”或“顽固性 RA”^[1]。目前对于“难治性 RA(RRA)”没有统一定义,多数风湿病学者根据患者的临床表现特点、病程、病情活动性及对 DMARDs 的疗效来诊断该疾病,认为确诊的 RA 患者经非甾体类抗炎药和 2 种以上传统 DMARDs 足量治疗 6 个月以上或 1 种 DMARD 治疗 1 年以上,病情仍处于活动状态,临床通常称为 RRA^[2]。我们在前期补肾解毒通络方治

疗 RA 的基础上^[3],采用该方治疗 RRA 30 例,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 观察病例来自本院 2013 年 6 月至 2014 年 12 月的门诊或住院 RRA 患者,总计 60 例,按随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组 30 例:男 10 例,女 20 例;平均年龄(53.12 ± 9.08)岁;平均病程(9.52 ± 6.23)年。对照组 30 例:男 12 例,女 18 例;平均年龄(48.26 ± 10.34)岁,平均病程(10.02 ± 7.91)年。2 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。

1.2 诊断标准

1.2.1 RA 西医诊断标准 参照美国风湿病学会(American College Rheumatology,ACR)及欧洲抗风湿协会(European League against Rheumatism,EULAR)

- [2] 宋秀霞,纪立农.国际糖尿病联盟代谢综合征全球共识定义.中国糖尿病杂志,2005,13(3):178
[3] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行).北京:中国医药科技出版社,2002:368
[4] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准.南京:南京大学出版社,1994:42
[5] 陆志明.胰岛素抵抗与凝血、纤溶功能异常的关系.医学研究生学报,2003(11):864
[6] 余海峰.糖尿病患者与正常人群血脂及凝血指标的对比观察.数理医药学杂志,2012,25(2):239
[7] 樊蓉,王艳华,马国庆,等.代谢综合征的中西医研究进展.中国医药指南,2010,10(19):98
[8] 任爽,朱立光.代谢综合征概念的发展及防治研究进展.

内科,2010,5(1):43

- [9] 刘婉华.2 型糖尿病中医体质与肥胖、血脂、血凝指标相关性分析.中国医药指南,2013,11(8):624
[10] 冯占荣,马俊杰.中西医结合治疗肾虚痰湿证代谢综合征 30 例临床研究.江苏中医药,2014,46(11):20
[11] 李春娟,徐太生,冯占荣,等.仲景五苓散法对实验性代谢综合征大鼠高血压的影响.吉林中医药,2007,27(5):56
第一作者:冯占荣(1979—),男,医学硕士,副主任医师,从事内分泌、代谢疾病的临床研究及科研工作。fengyyl@126.com

收稿日期:2015-04-17

编辑:傅如海

2009 年 RA 诊断分类标准^[4]。

1.2.2 活动期 RA 诊断标准 判断采用 EULAR 的 DAS28 标准^[5], DAS28 评分 <2.6 为缓解, 2.6~3.2 为低度活动, >3.2 且 ≤5.1 为中度活动, >5.1 为高度活动。

1.2.3 RRA 病例选择标准 ①符合 2009 年 ACR/EULAR RA 分类诊断标准; ②经 2 种以上传统 DMARDs 足量治疗半年以上无效(治疗中可联合非甾体类抗炎药或糖皮质激素), 病情仍处于中高度活动状态(DAS28>3.2), 不能正常学习或工作, 自理生活困难^[6]。

1.2.4 中医证候诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]制定的肾虚毒邪络阻证辨证标准。主症: 关节酸痛、麻木、重着、屈伸不利, 甚或关节肿大灼热、变形, 伴有腰膝酸软; 次症: 乏力, 低热, 体重减轻, 纳差; 舌脉: 舌暗红苔腻, 脉细数。具有主症和次症 7 项中的 3 项者, 结合舌脉, 可诊断。

1.3 纳入标准 (1)符合 RRA 病例选择标准; (2)中医辨证为肾虚毒邪络阻证; (3)年龄小于 70 岁; (4)签署知情同意书, 自愿接受临床试验。

1.4 排除标准 (1)不符合上述纳入标准者; (2)伴有肺间质病变或严重肝酶升高者; (3)妊娠期、哺乳期女性或近期准备生育者; (4)对试验药物过敏或过敏体质者; (5)合并心、肝、肾、脑、内分泌系统和造血系统等严重原发性疾病、精神病患者; (6)重叠其他风湿性疾病如系统性红斑狼疮、干燥综合征、肌炎等。

2 治疗方法

2.1 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), 每周 1 次, 每次 10mg, 口服; 来氟米特片(苏州长征-欣凯制药有限公司, 国药准字 H20000550)每日 1 次, 每次 20mg, 口服。治疗期间如关节疼痛明显可加用非甾体抗炎药(NSAID)。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用补肾解毒通络方。方药组成: 仙茅 15g, 仙灵脾 15g, 续断 15g, 青风藤 15g, 忍冬藤 30g, 肿节风 30g, 生地黄 15g, 姜黄 15g, 牡丹皮 9g, 赤芍 9g, 全蝎 3g, 乌梢蛇 9g, 生甘草 6g。由医院中药房提供并代煎, 每日 2 次, 每次 200mL。

2 组均以治疗 3 个月为 1 个疗程。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 症状、体征指标 观察 2 组患者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(VAS 评分)、健康评分(HAQ)、28 处关节疾病活动度评分(DAS28)。其中关节肿胀指数为各关节的肿胀程度评分之和, 关节压痛指数为各关节的压痛程度评分之和。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。VAS 评分采用 10cm 直视模拟标尺判定^[8], HAQ 采用简化修订的 8 个提问评分^[9], DAS 评分按文献[10]方法计算。

3.1.2 实验室指标 治疗前后检测 2 组患者血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)。

3.2 疗效判定标准 采用美国风湿病学会制定的 ACR20 标准^[11], 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、ESR 或 CRP。

3.3 安全性指标 血、尿常规, 肝肾功能, 心电图, 同时观察不良反应。

3.4 统计学方法 本研究所有数据均采用 SPSS17.0 软件处理, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 t 检验, 计数资料以百分率表示, 采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

3.5 治疗结果

3.5.1 2 组患者疗效比较 治疗后, 治疗组 30 例中达 ACR20 标准者 25 例占 83.33%, 对照组 30 例中达 ACR20 标准者 15 例占 50.00%, 治疗组优于对照组($P < 0.05$)。

3.5.2 2 组患者治疗前后症状、体征指标比较 见表 1。

表 1 治疗组与对照组治疗前后症状、体征指标比较($\bar{x} \pm s$)

症状、体征指标	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
压痛关节数(个)	16.72±2.44	5.18±2.82 ^{▲▲}	16.76±2.65	10.48±1.92
压痛指数	35.52±6.09	12.54±5.38 ^{▲▲}	36.12±5.48	25.21±6.42 [*]
肿胀关节数(个)	13.68±2.98	8.62±2.14 [▲]	14.29±3.16	9.22±2.87
肿胀指数	36.05±5.78	13.52±5.33 ^{▲▲}	35.89±5.46	26.11±4.96
晨僵(min)	113.60±27.79	27.98±16.12 ^{▲▲}	110.24±29.15	54.35±19.89 [*]
VAS 评分(cm)	9.68±0.12	4.32±0.55 [*]	9.89±0.67	5.69±0.62 [*]
HAQ(分)	22.35±2.98	10.34±2.31 [▲]	23.58±2.56	16.98±6.38
DAS28(分)	7.02±1.72	3.73±1.56 [▲]	6.98±1.35	5.00±1.57

注: 与本组治疗前比较, $*P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $▲P < 0.05$, $▲▲P < 0.01$ 。

3.5.3 2 组患者治疗前后 ESR、CRP 比较 见表 2。

表 2 治疗组与对照组治疗前后 ESR、CRP 比较($\bar{x} \pm s$)

项目指标	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ESR(mm/h)	90.33±16.34	55.22±10.26	87.76±19.37	53.67±15.98
CRP(mg/L)	85.28±13.45	13.21±6.18 [▲]	82.79±16.89	20.11±6.12 [*]

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

3.6 不良反应 治疗过程中, 治疗组出现 3 例消化道症状, 经保护胃黏膜、抑酸等治疗后症状好转, 4 例肝功能异常(表现为 ALT、AST 升高, 均小于正常 2 倍), 经保肝降酶处理均恢复正常。对照组出现 2

例消化道症状,5例肝功能异常(表现为ALT、AST升高,均小于正常2倍),均同治疗组对症处理。2组均无因不良反应停药病例。

4 讨论

RRA处于持续活动期,常表现为持续的全身关节肿痛、活动不利、晨僵明显、持久,病理进展快,关节进行性受损严重,炎症活动持续不能缓解,西药疗效较差。

本病属中医学“痹证”、“尪痹”、“顽痹”、“历节风”等范畴。RRA发病机制复杂,属本虚标实,先天禀赋薄弱,肝肾亏虚,气血不足,阴阳失调为本病发生的内在基础,而其中“肾脏虚损”为致病之本。骨与关节的坚实主要依靠肾主藏精、主一身之阳气的功能,通过补肾扶正可以壮骨以抵御外邪及内生之邪的侵袭,增强体质,减少药物副作用。除此之外,中医学认为病情重笃、损伤广泛多有毒,病情缠绵顽固者常蕴毒,症见肿胀秽浊者多有毒,火热炽盛者多化毒。与普通RA临床特征比较,RRA表现尤为酷烈,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,因此,在RRA中毒邪是发病的病理基础。唐·孙思邈首次提出了“热毒流于四肢,历节肿痛”这一病理机制,确立了清热解毒的治疗原则。《杂病源流犀烛》指出“或由风毒攻注皮肤骨髓之间,痛无定处,午静夜剧,筋脉拘挛,屈伸不得,则必解结疏坚……”由此可见,RRA病情复杂,病势缠绵,病因多端,寻根溯源,其发病总与“毒”有关。而本病日久迁延不愈,渐至血行不畅,正气耗伤时,其病位深,病情重,极易损伤脉络,导致关节屈伸不利,甚至关节畸形,同时RRA易侵犯“肺络”、“肾络”、“心包络”等脏腑深部络脉,出现肺、肾间质病变和心脏病变等关节外表现。因此,RRA常伴有络脉受损之表现,尤其是RRA长期炎性活动无法得到控制时,通络法是RRA治疗的主要手段。由此可见,抓住补肾解毒通络法这一大法进行论治,在RRA治疗中可做到整体性和预见性,同时为治疗RRA提供了新思路,也是提高临床疗效的关键。

根据“肾虚毒邪络阻”在RRA中的地位,我们拟补肾解毒通络方治疗本病。方中仙茅、仙灵脾、续断补肾强骨,此以二仙汤为补肾基础,强肾而无燥热之偏,益精而无凝滞之弊;配以青风藤、忍冬藤、肿节风解毒消肿;牡丹皮、姜黄、赤芍、全蝎、乌梢蛇通络止痛,其中虫类药物穿透筋骨、通达经络、破瘀消坚,再佐以活血药物,祛瘀通络,阻断瘀毒形成,以松透病根,使络脉通利、血行畅达。诸药相配,共奏补肾、解毒、通络之功。

本研究结果显示,在西药基础上加用补肾解

毒通络方可明显提高RRA患者的临床疗效。83.33%患者达ACR20标准,HAQ、DAS28显著降低,主要症状体征和CRP指标得到明显改善。但由于本观察样本量少,观察时间较短,需在今后的研究中加大样本例数,进行远期疗效观察及安全性评估,同时进一步研究补肾解毒通络方对RRA的治疗机制。

参考文献

- [1] 戴冽.难治性类风湿关节炎的治疗策略.新医学,2004,35(4):253
 - [2] Vander Heijden JW,Dijkmans BA,Scheper RJ,et al. Drug insight:Resistance to methotrexate and other disease-modifying antirheumatic drugs-From bench to bedside.Nature Clinical Practice Rheumatology,2007,3:26
 - [3] 吕明慧,杨光辉,何奕坤.补肾解毒通络方联合甲氨蝶呤治疗活动期类风湿关节炎的临床研究.上海中医药杂志,2014,11(48):55
 - [4] Daniel Aletaha,Tuhina Neogi,Alan J Silman,et al.2010 Rheumatoid arthritis classification criteria:An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative.Arthritis Rheum,2010,62(9):2569
 - [5] Fransen J,van Riel PL.The Disease Activity Score and the EULAR response criteria.Clin Exp Rheumatol,2005,23:93
 - [6] 吴启富.难治性类风湿关节炎的中西医结合治疗.第六届中西医结合风湿病学术交流大会,2006:1
 - [7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行).北京:中国医药科技出版社,2002:115
 - [8] Bromm B.Pain measurement in man:neurophysiological correlates of pain.New York:Elsevier,1984:89
 - [9] Pincus T,Yazici Y,Bergman M.Development of a multi-dimensional health assessment questionnaire (MDHAQ) for the infrastructure of standard clinical care.Clin Exp Rheumatol,2005,23(5 suppl 39):S19
 - [10] 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 Rheumatol,1993,20(3):579
 - [11] Felson DT,Anderson JJ,Boers M,et al.American College of Rheumatology.Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis.Arthritis Rheum,1995,38(6):727
- 第一作者:何奕坤(1985—),女,医学硕士,主治医师,主要从事中西医结合风湿病临床研究工作。
- 通讯作者:杨光辉,本科学历,主任医师,硕士生导师。dryanggh@126.com

收稿日期:2015-06-30

编辑:吕慰秋 王沁凯