

桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎45例临床研究

张素养 王利 刘丹 刘洋 邱红霞

(西安市第五医院风湿科, 陕西西安710082)

摘要 目的:观察桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的临床疗效。方法:选取90例类风湿性关节炎患者随机分为治疗组与对照组,每组45例。对照组予甲氨蝶呤片治疗,治疗组在对照组基础上联合桂枝芍药知母汤治疗。2组均治疗2个疗程(60d)后评估临床疗效,并比较2组患者治疗前后中医证候积分、晨僵时间、双手握力情况及血清类风湿因子(RF)、血沉(ESR)、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)、C反应蛋白(CRP)、抗环瓜氨酸肽抗体(抗CCP抗体)的变化情况。结果:治疗组总有效率为91.11%,明显优于对照组的73.33%($P<0.05$);2组患者治疗后中医证候积分、晨僵时间、双手握力情况及实验室指标均较治疗前明显改善($P<0.05$),且治疗组改善情况均明显优于对照组($P<0.05$)。结论:桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎有效,能缩短患者关节晨僵时间,改善关节疼痛、屈伸不利、麻木困重等临床症状,其机制可能与调节炎性反应、改善血清标志物表达水平有关。

关键词 类风湿性关节炎;桂枝芍药知母汤;血沉;类风湿因子;基质金属蛋白酶-3;甲氨蝶呤片

中图分类号 R593.220.5 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2019)06-0043-03

类风湿性关节炎(RA)是临床上一种较为常见的自身免疫性病变,以滑膜炎为病理基础,表现为对称性、累及多关节的炎性病理改变,病情呈慢性进行性持续加重,且复发率极高,可累及诸多滑膜关节,继而诱发关节畸形^[1-3]。RA以中老年人为主要发病群体,临床多表现为长时间晨僵、关节疼痛肿胀及活动功能受限,严重者可出现关节畸形。目前,西医治疗本病主要采用非甾体类消炎镇痛药、激素类药物、抗风湿药物等,但因其不良反应较明显,而致患者的依从性不佳从而影响治疗效果。甲氨蝶呤为目前临床治疗RA常用的免疫抑制类制剂,为慢作用抗风湿类药物,具有抗炎及免疫抑制的功效,临床疗效确切,但减量后复发率较高。中医药在治疗本病方面具有独特优势,与西药可形成互补。近年来我们临床采用桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎取得较好疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取我院2016年6月至2018年6月期间收治的类风湿性关节炎患者90例,采用随机数字法(使用SPSS软件赋予随机数字,随机数字中的奇数纳入对照组,偶数纳入治疗组)分为治疗组和对照组,每组45例。治疗组男22例,女23例;年龄37~79岁,平均年龄(58.46 ± 8.84)岁;病程1~10年,平均病程(6.11 ± 2.58)年;

体重指数(BMI)21.31~27.28kg/m²,平均BMI(23.83 ± 2.16)kg/m²。对照组男21例,女24例;年龄38~78岁,平均年龄(58.12 ± 8.37)岁;病程1~9年,平均病程(5.96 ± 2.36)年;BMI 21.64~27.07kg/m²,平均BMI(23.72 ± 2.01)kg/m²。2组患者性别、年龄、病程等一般资料比较均无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照美国风湿病学会联合欧洲抗风湿病联盟制定的RA标准拟定^[4];中医诊断标准参考《中医病证诊断疗效标准》^[5]中类风湿相关标准拟定。

1.3 纳入标准 同时符合上述中西医诊断标准;病程持续1年以上者;入组前6个月内无抗风湿类药物使用史;知情同意者。

1.4 排除标准 合并残疾及关节其他病变、关节先天畸形的患者;合并心、肺、肝、肾严重功能不全者;处于心脑血管事件急性期的患者;合并严重骨质疏松症、结核病及系统性红斑狼疮等其他自身免疫性疾病者;合并精神系统疾病、意识障碍、认知功能障碍、沟通障碍的患者;妊娠及哺乳期患者;对本次研究涉及药物有过敏史者。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予甲氨蝶呤片(国药集团中联药业有限公司,药品批号:201803267)10mg/次,1次/周。

2.2 治疗组 在对照组治疗基础上联合桂枝芍药知母汤治疗,药物组成:白芍30g,炙甘草20g,桂枝、知母、炒白术各12g,麻黄、防风、附子、生姜各10g。面白虚浮、语声低微者加生黄芪60g、当归15g;下肢肿胀、步履重滞者加地龙15g、防己12g;舌质紫暗、关节肿胀暗红者加水蛭、乳香、没药各6g。代煎剂由我院中药房使用煎药机制备,早晚各温服1袋。

2组均以30d为1个疗程,治疗2个疗程后观察疗效。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 中医证候积分 治疗前后依据《中药新药临床研究指导原则》^[6]对2组患者关节疼痛、屈伸不利、肢体麻木困重、阴雨天加重、肢冷不温的症状进行评分,无计0分,轻度计1分,中度计2分,重度计3分。

3.1.2 晨僵时间及握力情况 治疗前后使用握力器测量2组患者握力情况,于无支撑下双手各测量3次取均值;记录2组患者治疗前后的晨僵时间。

3.1.3 实验室指标 治疗前后采集患者空腹外周静脉血样5mL,使用离心机取得血清,按酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清样本中血清类风湿因子(RF)、血沉(ESR)、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)、C反应蛋白(CRP)、抗CCP抗体水平,试剂盒均购自上海酶联生物科技公司。

3.2 疗效判定标准 依据《类风湿性关节炎中医临床诊疗》^[7],以临床症状及体征积分减少70%及以上,RF、ESR等实验室检测均接近正常值为显效;以临床症状及体征积分减少达35%但不足70%,RF、ESR等实验室检测均有所改善为有效;以未达上述标准或较治疗前加重为无效。

3.3 统计学方法 使用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析,其中等级数据以Wilcoxon Mann-Whitney U分析,计量数据采用t检验,以($\bar{x} \pm s$)表示;计数数据采用卡方检验,以n(%)描述。均以P<0.05为具有统计学差异。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者临床疗效比较 见表1。

3.4.2 2组患者治疗前后晨僵时间及双手握力情况比较 见表2。

3.4.3 2组患者治疗前后中医证候积分比较 见表3。

3.4.4 2组患者治疗前后实验室指标比较 见表4。

表1 治疗组与对照组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	45	13(28.89)	28(62.22)	4(8.89)	41(91.11)*
对照组	45	6(13.33)	27(60.00)	12(26.67)	33(73.33)

注: *与对照组比较, P<0.05。

表2 治疗组与对照组治疗前后晨僵时间及双手握力情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	双手握力(mmHg)	晨僵时间(min)
治疗组	45	治疗前	82.97±20.24	42.08±5.17
		治疗后	114.38±28.92*	21.44±1.81*
对照组	45	治疗前	83.13±21.65	41.76±5.84
		治疗后	93.69±25.37 [#]	37.82±2.92 [#]

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

表3 治疗组与对照组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	时间	关节疼痛	屈伸不利	麻木困重	阴雨加重	肢冷不温
治疗组 (n=45)	治疗前	1.78±0.69	1.59±0.76	1.49±0.76	1.54±0.54	1.72±0.81
	治疗后	1.01±0.42**	0.61±0.32**	0.71±0.48**	0.97±0.37**	0.75±0.42**
对照组 (n=45)	治疗前	1.73±0.68	1.56±0.74	1.44±0.71	1.51±0.52	1.68±0.78
	治疗后	1.39±0.53 [#]	0.87±0.41 [#]	0.96±0.56 [#]	1.26±0.43 [#]	1.01±0.63 [#]

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

表4 治疗组与对照组治疗前后实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	ESR (mm/h)	RF (U/mL)	CRP (mg/L)	MMP-3 (μg/L)	抗CCP抗体 (RU/mL)
治疗组 (n=45)	治疗前	33.12±12.04	373.23±22.09	9.02±2.24	47.64±1.23	583.07±99.21
	治疗后	14.61±5.78**	174.65±17.38**	5.19±1.32**	17.88±1.14**	149.83±69.92**
对照组 (n=45)	治疗前	32.85±11.63	371.39±21.63	8.98±2.13	47.13±1.09	581.25±98.34
	治疗后	25.47±8.42 [#]	256.41±19.26 [#]	7.81±1.93 [#]	26.64±1.37 [#]	212.64±73.26 [#]

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

4 讨论

类风湿性关节炎归属于中医学“痹证”范畴,多为患者禀赋不足,肝肾素虚、阳气虚衰,卫外不固,致使风寒、湿热之邪乘虚而入,侵袭关节、经络而发为本病。有研究显示桂枝芍药知母汤应用于RA、骨关节等疾病的治疗中疗效理想且具有安全性高、不易复发的优势^[8-9]。临床桂枝芍药知母汤主要用于治疗风寒湿热流注筋脉、寒热错杂或郁久化热导致的关节疼痛甚至畸形,方中麻黄、桂枝祛风通阳,附子辛热温经止痛,佐以白芍、知母滋阴清热,温经与清热并用,防风、白术相佐健脾祛湿使卫气得健,芍药与炙甘草名“芍药甘草汤”缓急止痛,生姜健脾、温中利水、化湿祛浊,炙甘草补中气、解附子之毒性,知母苦寒、润燥、清热、滋阴以制约附子之大辛、大热。全方合力,共奏温阳通脉以止痛,清热祛湿以化浊之功。

本次研究结果显示治疗组总有效率为91.11%,明显优于对照组的73.33%(P<0.05);2组患者治疗后中医证候积分、晨僵时间、双手握力情况及实验室指标

“蝮蛇解毒汤”对蝮蛇咬伤患者血清 CK、CK-MB、cTnI 水平的影响

杨春梅¹ 龚旭初²

(1.南京中医药大学研究生院,江苏南京 210023; 2.南京中医药大学附属南通市中医院,江苏南通 226001)

摘要 目的:观察蝮蛇解毒汤对蝮蛇咬伤后出现血清肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 I (cTnI)水平异常患者的干预作用。方法:将40例蝮蛇咬伤后出现CK、CK-MB、cTnI水平异常的患者,采用随机数字表法分为治疗组和对照组,每组20例。2组均进行蝮蛇咬伤的基础治疗,治疗组加用蝮蛇解毒汤口服。于治疗前和治疗3、6d后检测并比较2组患者血清CK、CK-MB、cTnI水平。结果:2组患者治疗3、6d后血清CK、CK-MB、cTnI水平均明显低于治疗前($P<0.05$, $P<0.01$),治疗组明显低于同时期对照组($P<0.05$)。结论:加用中药蝮蛇解毒汤可以有效降低蝮蛇咬伤患者升高的血清CK、CK-MB、cTnI水平,对患者的心肌损伤具有一定的修复作用。

关键词 蝮蛇咬伤;蝮蛇解毒汤;CK;CK-MB;cTnI;心肌损害;抗蝮蛇毒血清;静脉滴注

中图分类号 R646.05 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2019)06-0045-03

基金项目 江苏省中医药局重点科研项目(ZD201510);南通市市级科技计划项目(HS149154)

蝮蛇在国内分布最广,是毒蛇咬伤中最常见的类型。蝮蛇毒含有复杂的毒性蛋白和多肽等混合物,具有多种生理和毒理作用,几乎对所有器官都有损伤作用。被蝮蛇咬伤后,其毒液注入组织,随循

环分布全身,当心脏毒素在血液达到一定浓度时,可能使心脏细胞膜发生持久性去极化,并使细胞内核糖核酸和蛋白质等细胞生命物质外渗到细胞外,最终使心脏细胞损伤甚至变性坏死失去功能^[1]。蝮

均较治疗前明显改善($P<0.05$),且治疗组改善情况均明显优于对照组($P<0.05$)。表明桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤片治疗类风湿性关节炎有效,能缩短患者关节晨僵时间,改善关节疼痛、屈伸不利、麻木困重等临床症状,其机制可能与调节炎症反应、改善血清标志物表达水平有关,对于提高预后水平与预防复发具有重要的积极意义。但本次研究纳入病例数量较少,下一步仍需增大样本量以验证本次研究结论。

参考文献

- [1] 戴璐,宋欣丽,王健,等.青藤碱联合甲氨蝶呤对类风湿性关节炎患者血清炎症因子的影响及治疗安全性分析[J].陕西医学杂志,2018,47(12):1580.
- [2] 刘晓微.桂枝芍药知母汤加味治疗类风湿性关节炎活动期疗效观察[J].中华中医药学刊,2017,35(2):504.
- [3] CROSS M, SMITH E, HOY D, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: Estimates from the global burden of disease 2010 study[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(7):1316.
- [4] 吕芳,李兴福.2010年美国风湿病学会联合欧洲抗风湿病联盟的类风湿性关节炎分类标准解读[J].诊断学理论与实

践,2010,9(4):307.

- [5] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:46.
- [6] 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,2002:117.
- [7] 沈丕安.类风湿性关节炎中医临床诊疗[M].北京:人民军医出版社,2015:18.
- [8] 夏聪敏,许波,李刚,等.基于网络药理学探讨桂枝芍药知母汤治疗骨性关节炎的分子机制[J].中华中医药学刊,2018,36(11):2681.
- [9] 赵文甲,刘维,吴沅峰.桂枝芍药知母汤治疗类风湿性关节炎疗效及安全性的Meta分析[J].中国老年学杂志,2018,38(18):4440.

第一作者:张素养(1980—),女,医学硕士,主治医师,研究方向为风湿免疫。

通讯作者:邱红霞,医学硕士,主治医师。
qhx1015@163.com

收稿日期:2019-01-30

编辑:强雨叶