

小剂量雷公藤多甙治疗类风湿性关节炎的临床观察

北京协和医院(北京 100730) 陶学濂* 孙 瑛** 史艳萍 赵恩慧** 张乃峰

内容提要 用雷公藤多甙(每日30mg)治疗32例类风湿性关节炎患者,疗程12周,可显著改善患者的临床及实验室指标。与常规剂量(每日60mg)雷公藤多甙治疗12周的结果相比,大部分临床和实验室指标的改进在两组间无差别;而小剂量组的副作用仅有皮疹及轻微的消化道症状,较常规剂量组明显减轻,无一例因副作用而停药或减量,因而值得临床上推广应用。

关键词 雷公藤多甙 类风湿性关节炎 实验室检查

雷公藤多甙片(以下简称 T_2)治疗类风湿性关节炎(RA)有显著疗效,已为多中心无对照试验^①及双盲对比研究^②所证实。常规剂量 T_2 (每日每公斤体重1~1.5mg或成人每日量60~90mg)治疗时虽然疗效很好,但其副作用也较多,临床应用发现, T_2 的主要副作用如胃肠道反应、闭经及皮肤粘膜反应均有明显的剂量相关性^③。为了进一步扩大 T_2 安全使用范围,我们试用小剂量 T_2 (每日30mg)治疗RA,并与常规剂量(每日60mg)进行比较,现将结果报告如下。

临床资料

患者63例来自我院免疫门诊,全部符合美国风湿病协会确诊RA的标准^④。治疗组32例,男2例,女30例,年龄27~67岁,平均45.3岁。病程6个月~14年,平均4.53年。X线检查关节病变分期:Ⅰ期5例,Ⅱ期9例,Ⅲ期17例,Ⅳ期1例。对照组31例,男2例,女29例,年龄19~70岁,平均年龄46.3岁。病程6个月~20年,平均6年。X线检查关节病变分期:Ⅰ期3例,Ⅱ期14例,Ⅲ期12例,Ⅳ期2例。两组治疗前均有活动性关节炎(即符合下列6项中至少4项者):(1)关节压痛指数 ≥ 1 ;(2)晨僵时间 $\geq 0.5h$;(3)肿胀关节数 ≥ 4 ;(4)

双手平均握力 $\leq 90mmHg$;(5)15米步行时间 $\geq 17s$ 。(6)血沉(ESR) $\geq 30mm/h$ 。

治疗方法

T_2 治疗开始前,全部患者均接受过2个月以上布洛芬及消炎痛的治疗;治疗组中有2例,对照组中有3例长期服用强的松,剂量均小于每日10mg; T_2 治疗开始后,维持原有治疗不变。治疗组 T_2 每日30mg口服,疗程12周。对照组 T_2 每日60mg口服,疗程12周。治疗开始前及开始后,每4周随诊1次,检查关节压痛指数、肿胀关节数、握力及15米步行时间,测定ESR、血清类风湿因子(RF)、IgG、IgA、IgM及C-反应蛋白(CRP),记录使用药物、副作用及患者和检查者一般评价。

结 果

一、疗效标准:临床缓解:临床症状消失,ESR $< 30mm/h$;进步:在患者评价、检查者评价、临床指标及实验室指标4项中至少3项有 $\geq 30\%$ 的进步;无效:不足上述条件者。

二、治疗结果

治疗组: T_2 治疗4周后,关节压痛指数、肿胀关节数、握力均明显改善;治疗8周后,晨僵、15米步行时间也显著改善。实验室检查: T_2 治疗4周后,ESR、CRP、IgA均明显下降,IgG在 T_2 治疗8周后才开始下降;而IgM、RF

* 现在中日友好医院

** 北京医科大学人民医院

附表 治疗后两组临床和实验室指标的变化 ($\bar{x} \pm S$)

测定指标	治 疗 组				对 照 组 治后 12 周 (27例)
	治 疗 前 (32例)	4 周(30例)	8 周(31例)	12周(31例)	
晨僵(h)	2.7±1.0	0.8±0.2	0.6±0.2**	0.6±0.2**	1.5±0.4
关节压痛指数	17.6±1.2	10.7±1.2*	9.1±1.2*	0.8±0.9*○	17.1±1.9
肿胀关节数	7.1±0.8	3.7±0.5**	2.2±0.3**	2.0±0.4**	5.0±0.9
15 米步行时间(s)	34.3±6.0	26.6±5.5	20.9±1.6△	19.2±1.6△	16.4±6.6
平均握力(mmHg)	71.1±6.9	84.7±6.7**	88.7±6.6**	94.6±7.6**▲	34.1±7.9
ESR(mm/h)	51.1±5.6	24.6±3.3△	26.3±3.5**	25.6±3.2△	28.3±6.4
CRP(u/ml)	25.1±5.8	15.4±4.1△	14.3±2.7**	18.7±3.6△	18.1±4.3
IgG(iu/ml)	193.4±20.7	172.8±12.8	176.0±9.3	167.0±11.6**	52.5±15.0
IgA(iu/ml)	140.9±11.9	111.4±13.1△	97.6±10.0**	95.1±13.7**○	136.5±22.3
IgM(iu/ml)	175.9±30.0	150.0±16.2	150.8±11.8	127.4±10.2**○	189.6±34.8
RF(滴度)	33.6±8.3	26.7±6.9△△	26.1±6.0	17.9±3.3△▲	40.9±14.1

注: 与治疗前比较 * $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, $\Delta P < 0.05$, 与对照组比较 ○ $P < 0.001$, ▲ $P < 0.05$,

在 T_2 治疗12周后,才有明显下降。与对照组比较,发现在12周疗程完成时,两组在改善晨僵、肿胀关节数及步行时间方面无明显差别,仅在关节压痛指数及握力的改进上治疗组稍逊于对照组。实验室检查发现,两组在ESR、IgG及RF的降低方面无显著差别,而IgA、IgM及CRP的下降治疗组不如对照组明显(见附表)。

治疗组临床缓解不明显,进步25例,疗效进步评价率为80.6%。对照组临床缓解2例,临床症状缓解率为6.5%,23例进步,疗效评价进步率为82.5%。两组疗效评价进步的百分率无显著差别。

副作用:治疗组皮疹11例,恶心、腹痛各1例。对照组:皮疹15例,恶心、腹痛各3例,腹泻7例,闭经10例,绝经后阴道出血1例。两组比较,治疗组的皮疹和消化道反应的发生率虽与对照组接近,但程度较后者为轻。疗程结束时,治疗组闭经发生率也较对照组为低,对照组中有4例,因其副作用而停药,而治疗组无因副作用而停药或减量者。

讨 论

尽管目前各地所用雷公藤在产地、制剂、剂型及剂量上差别很大,但多数报告认为雷公藤的治疗效果显著。然而因有较多副作用,使其在长期维持治疗及在育龄和育龄前患者的使用

上受到一定限制。雷公藤毒理研究^[5,6]及临床应用都说明雷公藤的副作用呈剂量依赖性。因此,探索最佳给药剂量对雷公藤进一步扩大使用有实际意义。本组结果说明,相当于常规剂量1/2或1/3的 T_2 ,对多数患者可达到与常规剂量近似的效果,而副作用发生率明显减少,程度减轻。因此,我们认为一般情况下,治疗RA可采用 T_2 每日30mg;仅对少数治疗效果不佳,又对 T_2 耐受较好的患者给予每日60mg治疗。本组应用的是雷公藤多甙片,这一结果对其它雷公藤制剂的使用可能也具参考意义。

雷公藤治疗RA的机制尚不十分清楚。有人认为它有类似非甾体抗炎药的直接抗炎作用,又有免疫抑制作用^[7]。本组用 T_2 每日30mg治疗RA,4周后即出现关节炎症减轻,ESR、CRP下降;治疗12周时关节炎症更大程度改善,同时血清免疫球蛋白及RF也明显下降。提示, T_2 早期治疗疗效主要通过直接的抗炎作用;而后来则可能通过抗炎及免疫抑制的双重作用机制。此外,对照组中免疫抑制现象出现比治疗组快,也提示 T_2 的免疫抑制作用与其在体内的累积量有关。

大部分患者在完成 T_2 每日30mg治疗12周疗程后,可继续延用原治疗。我们发现各种副作用发生率无增加,且皮肤和胃肠道反应进一步减轻。然而,随 T_2 治疗时间延长,少数原月经

正常者发生闭经。因此,这一问题尚有待进一步解决。

参 考 文 献

1. 于德勇. 雷公藤多甙治疗类风湿关节炎 144 例临床观察. 中医杂志 1982; 23(7):32.
2. 陶学濂. 雷公藤多甙治疗类风湿关节炎的双盲研究. 中华内科杂志 1987; 26(7):399.
3. 舒沪英, 等. 雷公藤对类风湿关节炎患者月经的影响——附

- 治疗月经过多 12 例临床疗效小结. 中医杂志 1983; 24(4):32.
4. Rupes MW, et al. 1985 revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. Bull Rheum Dis 1985; 9: 175.
5. 舒尚义, 等. 昆明山海棠毒性及其毒性成分的研究. 云南中医杂志 1983; 4:43.
6. 郑家润, 等. 雷公藤总甙(T₂)对生殖器官的影响. 1. 对雄性大鼠的实验. 中国医学科学院学报 1985; 7:1.
7. 郑家润, 等. 雷公藤(T₂)的药理作用探讨. 中国医学科学院学报 1983; 5:1.

中草药加水针治疗类风湿性关节炎 100 例

浙江省义乌市溪华风湿病院(浙江 322000) 贝新法

笔者于 1983~1988 年应用中草药加水针治疗类风湿性关节炎 100 例, 效果较好。现报道如下。

一般资料 参照全国第三次风湿病会议纪要〔中华内科杂志 1989; 28(2):68〕诊断标准。选择住院及门诊记录较完整的病例 100 例。男 37 例, 女 63 例。年龄 <15 岁 2 例, >15 岁 94 例, 60 岁以上 4 例。各关节肿痛 914 个, 晨僵 87 例; 试抽关节滑液 25 个; 类风湿因子阳性 82 例, 血沉 $\geq 25\text{mm/h}$ 77 例。病程 6 个月~20 年, 1~5 年内占 85.5%。X 线片: 骨质破坏 10 例, 以手指、腕、肘关节为主。应用激素史 80 例, 最短 3 月, 最长 3 年。步行困难 65 例, 卧床不起 10 例。

治疗方法

一、关节腔积液者先行抽液, 再作水针注射。抽液位置: 膝关节: 髌骨上方两旁, 压之有波动感处或双侧膝眼处直刺进针 1~2 cm; 肘关节: 屈肘直刺或肘后方鹰嘴与外上髁之间进针。其余关节参照全国中等卫校试用教材外科学 472 页。

二、取穴: 指关节: 阿是穴加八邪; 腕关节: 阿是穴加内关配鱼际; 肘关节: 曲池加阿是穴配内关; 肩关节: 肩贞加三角肌配肱二头肌短头; 踝关节: 踝关节腔加跟腱配三阴交; 膝关节: 局部加膝眼配阳陵泉、风市; 髋部: 梨状肌加风市配三阴交、承山; 骶骨: 阿是穴加骶骨处。

三、水针方法: 先作普鲁卡因皮试。取确炎舒松 A 10mg (上海第九制药厂生产) 加 2% 普鲁卡因 4 ml, 分 4~6 处注射。注射前先回抽无血再注射。1 次用完。每间隔 5~7 天注射 1 次。2 次为 1 疗程。应避开血管与神经。

四、中草药方剂: 青藤根 50g 桂枝 10g 闹羊花根 20g 防己 20g 雷公藤根(制) 20g 木瓜 20g 牛膝

根 20g 威灵仙 20g。加減: 四肢麻木加伸筋草、丹参各 20g。纳差、上腹部不适加神曲、山楂各 20g。腰酸背痛去桂枝、木瓜加狗脊 30g, 杜仲 10g。1 日 1 剂用文火煎 15~20 分钟, 早晚各服 1 次。服后反应较重者每剂分 2 天服, 1 天 1 次。25 天为 1 疗程, 停 3 天再行下 1 个疗程。以 3~4 疗程为佳。

结 果 疗效标准: 痊愈: 关节肿痛、晨僵全部消失, 关节活动自如, 血沉正常, 类风湿因子转阴。原步行困难者能步行 2 km 以上。各项指标 1 年内无复发。显效: 具备以上痊愈各条, 步行在 2 km 以内。各项指标半年后有复发。有效: 关节肿痛减轻, 活动度增大。各项指标 1~6 个月内有复发。无效: 关节肿痛各项指标均无变化。结果: 痊愈 65 例, 显效 25 例, 有效 7 例, 无效 3 例。

体 会 笔者认为类风湿性关节炎早期诊断治疗很重要, 以减少关节僵硬畸形, 失去正常生理功能。长期应用激素虽能控制症状减少痛苦, 但致骨质疏松, 加重病情, 使关节畸形提早进入静止期。确炎舒松 A 短程冲击及穴位注射, 消肿止痛效果好。抽液后关节充填药水后可减少渗出。一般不超过 2 次。中草药: 青藤根具有消肿止痛, 能缓和僵硬的关节; 防己具有消肿利尿、抗风湿作用。桂枝: 疏通关节筋脉、调理气血。闹羊花根《本草纲目》中记载具有追风止痛之功, 现代医学认为可以影响类风湿免疫过程。雷公藤根含有多药活性成份, 具有抗炎作用, 对免疫性疾病有效。威灵仙、牛膝根、木瓜有祛风利湿之功。以上药物协同能消肿止痛利湿软化僵硬关节, 降低血沉, 使类风湿因子转阴或滴度下降。服药后少数患者似有酒醉样, 肠鸣, 尿量增加。部分患者有恶心、皮疹, 停药后消失。

Gan-Zheng. The total effective rate was 90.2%, and the significantly effective rate was 60.79%. Various symptoms of patients using this prescription disappeared or improved. The increase of body weight, height and subcutaneous fat of these patients was faster than those of the blank control group and the group using zinc sulfate. The difference was statistically significant among those three groups. It was indicated that effects of the SZL group were not caused by children's natural growth and development. There was an obvious advantage over the zinc sulfate group with regard to clinical effects, side effects and total synthetic effects. It was concluded SZL is an effective prescription for curing patients with early stage of Gan-Zheng and stimulating children's growth and development. Hemoglobin, D-xylose in urine, serum gastrin, serum zinc ion were detected before and after the treatment. It was suggested that SZL had the effects to stimulate gastrointestinal secretion and absorption, to improve digestive function, to increase serum zinc ion and to cure anemia.

(Original article on page 275)

Preliminary Study of TCM Treatment of Minimal Brain Dysfunction: Analysis of 100 Cases

Zhang Henglin(张恒林), Huang Jia(黄佳)

Affiliated Hospital of Guangzhou College of TCM, Guangzhou (510407)

This paper reports the clinical treatment of 100 patients with minimal brain dysfunction (MBD), their age ranged from 7~14.2 years, and the average age was 10.5. Patients were divided into TCM and WM group randomly. The TCM group (80 cases) were treated with the therapy of subduing hyperactivity of the Liver and invigorating the function of the Spleen by using: *Bupleurum chinense*, *Scutellaria baicalensis*, *Astragalus membranaceus*, *Codonopsis pilosula*, *Ligustrum lucidum*, *Lophatherum gracile* and thread of ivory. The WM group (20 cases) were treated with retalin 5~15 mg twice daily. One course of treatment lasted one month, and effects were evaluated after 1~3 courses of treatment. The results were as follows: In the TCM group, 23 cases were cured (clinical symptom and sign disappeared, 10 IQ units were raised in their intelligence, abnormal electroencephalogram was recovered and there was no recurrence during the first six months after recovery), 46 cases were improved (clinical symptom and sign markedly improved, 4 IQ units raised in intelligence and electroencephalogram improved), and 11 cases ineffective. The effective rate was 86.25%. In the WM group, 6 cases were cured, 12 cases improved and 2 cases ineffective, the clinical effective rate being 90.0%. There was no significant difference between the two groups in this study, but, the side-effects of the TCM group was less than the WM group, and the TCM group had more beneficial effects to improve intelligence, enuresis and the black of orbits. The study showed that the Verbal Scale in Wechsler Intelligence Scale for children is one of the indications of diagnosis and evaluating of the curative effect of MBD.

(Original article on page 278)

Treatment of Orthostatic Dysregulation by the Principle of Bu-Shen Yi-Qi(补肾益气)

Zhou Jianxuan(周建宣), Zhou Shixuan(周诗宣)*

Nan'an County Hospital of TCM, Fujian (362300)

**Quanzhou District Health Bureau, Fujian*

Sixty cases of orthostatic dysregulation was randomly divided into treatment group (TG) and control group (CG), both 30 cases. Traditional Chinese medical herbs were used for TG under the principle of Bu-Shen Yi-Qi, and routine treatments such as oryzanol, vitamin B₁ and B₆ were applied to CG. After a curable stage of one month, the results showed that 16 of TG and 4 of CG were cured; 8 of TG and 6 of CG improved. The cure rate and the effective rate were significantly better in TG than in CG ($P < 0.01$). 43 cases (71.7%) clinically expressed mild anemia. Before and after the treatment, the values of RBC, SI, Hb, SIBC, MCH in 20 cases of TG turned significantly better ($P < 0.01$), but 17 cases of CG remained unchanged under the principle. The authors purposefully selected herbs that contain rich trace elements. For example, iron is an important element of Hb and zinc is an element in proteolytic nucleic acidase. The quantity of zinc in body is related to many enzyme activities. Since these herbs could increase chronotropic effect of blood vessels and cure anemia, they could be used to cure patients with orthostatic dysregulation.

(Original article on page 280)