

雷络酯片治疗类风湿性关节炎的临床研究

杜秀兰¹ 张 宏¹ 傅新利¹ 张之澧² 张梅润³ 马永楨³

内容提要 **目的:**观察雷公藤叶制剂——雷络酯片治疗类风湿性关节炎的疗效和毒副作用。**方法:**采用前瞻性、多中心、随机双盲对照的方法,共观察类风湿性关节炎 277 例,治疗组 140 例,口服雷络酯片,每次 2 片,每天 3 次;对照组 137 例,口服雷公藤根制剂——雷公藤多甙片,每次 2 片,每天 3 次,均 6 周为 1 个疗程。**结果:**治疗组愈显率 25.71%,总有效率为 86.43%;对照组愈显率 26.28%,总有效率为 83.94%,两组比较无显著性差异($P > 0.05$)。不良反应的发生率治疗组为 20.00%,对照组为 23.35%,两组比较无显著性差异($P > 0.05$)。**结论:**雷公藤叶制剂的有效性及安生性均同于根制剂。

关键词 雷络酯片 雷公藤多甙片 类风湿关节炎

Clinical Study on Tripterygium Wilfordii Complex Ester Tablet in Treating Rheumatoid Arthritis Du Xiulan, Zhang Hong, Fu Xinli, et al *Affiliated Hospital of Shandong Traditional Chinese Medical University, Jinan (250011)*

Objective: To observe the curative effect, toxic and side effect of Tripterygium Wilfordii Complex Ester Tablet (TWT, a preparation of Folium Tripterygium wilfordii) in treating rheumatoid arthritis. **Methods:** Two hundred and seventy seven patients were observed with prospective, multicentric and random double-blind control method. One hundred and forty cases of TWT group were treated with TWT 2 tablets each time, 3 times a day orally, and the other 137 cases treated with Tripterygium Wilfordii Polycoside Tablet (TPT, a preparation of Radix Tripterygium Wilfordii) 2 tablets each time were taken as control, 3 times a day orally. The therapeutic course for both groups was 6 weeks. **Results:** The markedly controlled rate of the TWT group was 26.71% and the total effective rate was 86.43%, while those in the control group were 26.28% and 83.94% respectively, the difference between the two groups was insignificant ($P > 0.05$). The occurrence of side-effect in the two groups was 20.00% and 23.35% respectively, also showed no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion:** The Folium Tripterygium Wilfordii preparation is similar in efficacy and security to the Radix Tripterygium Wilfordii preparation.

Key words Tripterygium Wilfordii Complex Ester Tablet, Tripterygium Wilfordii Polycoside Tablet, rheumatoid arthritis

雷公藤治疗类风湿关节炎(RA)的疗效已被肯定,随着雷公藤在临床上的广泛应用,雷公藤根部资源供不应求,因此对雷公藤茎叶的开发利用势在必行。雷络酯片为雷公藤叶制剂,一般认为茎叶的毒性比根大,所以雷络酯片在制作过程中用特殊的辅料外包以减少其毒副作用。现将雷络酯片治疗 RA 的临床试验报告如下。

临床资料

全部病例均符合美国风湿病学会(ARA)1987 年修订的类风湿性关节炎的诊断标准⁽¹⁾,且中医辨证为湿热阻络证⁽²⁾者。

对于有以下情况之一者均宜排除:心、肝、肾功能不良者;活动性消化性溃疡者;妊娠或哺乳者;欲生育者;2 个月内使用雷公藤制剂者。

277 例 RA 患者按随机数字表法分为两组:治疗组 140 例,男 36 例,女 104 例;门诊患者 92 例,住院患者 48 例;年龄 18~60 岁,平均 (45.1 ± 11.9) 岁;病程 2

1. 山东中医药大学附属医院(济南 250011);2. 上海光华医院;3. 南京中医药大学附属医院

个月~30 年,平均 (5.01 ± 5.69) 年。对照组 137 例,男 32 例,女 105 例;门诊患者 91 例,住院患者 46 例;年龄 18~60 岁,平均 (43.77 ± 12.29) 岁;病程 1 个月~22 年,平均 (4.19 ± 4.91) 年。

病情观察指标及主要症状记分法

1 病情观察指标 (1)晨僵,(2)关节疼痛度,(3)关节疼痛数目,(4)关节压痛度,(5)关节压痛数目,(6)关节肿胀度,(7)关节肿胀数目,(8)关节发热度,(9)握力,(10)15 米步行时间,(11)整体关节功能,(12)血沉,(13)类风湿因子(RF),(14)C 反应蛋白(CRP)。

2 主要症状与体征记分法

2.1 关节疼痛度 0 分:无疼痛;1 分:轻度疼痛,可以忍受;2 分:中度疼痛,常影响睡眠;3 分:重度疼痛,日夜持续且难以忍受。

2.2 关节肿胀度 0 分:不肿;1 分:轻度肿胀,附近骨突清楚可见;2 分:肿胀与骨突相平;3 分:肿胀高出骨突,影响功能活动。

2.3 关节压痛度 0 分:无压痛;1 分:在关节边缘或触及韧带时重压,患者称有压痛;2 分:重压或被动活动时压痛,且表情痛苦;3 分:重压时患者称有压痛且退缩。

2.4 整体功能分级 参照文献^[3]方法,共分 4 级。

2.5 关节发热 0 分:关节自觉无发热,触之无热感;1 分:关节自觉发热,但触之无热感;2 分:关节不觉发热,但触之有热感;3 分:关节自觉发热,触之亦有热感。

2.6 关节晨僵 用时间(min)表示。

2.7 15 米距离行走时间 用时间(s)表示。

2.8 握力(mmHg) 用血压计测两手握力的平均值。

两组性别、年龄、病程及 14 项病情观测指标,经统计学处理,无显著性差异($P > 0.05$),具有可比性。治疗前两组患者的血、尿常规、肝肾功能及心电图均无异常发现。

治疗方法

1 治疗方法 治疗组服雷络酯片(南京中山制药厂提供,批号 950510,每片含雷公藤总内酯 $50\mu\text{g}$),每次 2 片,每天 3 次,饭后服用。对照组服雷公藤多甙片(浙江武义制药厂生产,批号 941205,每片含提取物 10mg),每次 2 片,每天 3 次,饭后服用。以上均服药 6 周为 1 个疗程。为力求两种药物在形式上完全一致,采用了双盲双模拟法,分别按治疗药对照药的外形及

颜色制作了两组模拟片,形成抗类风湿 IA、IB,抗类风湿 II A、II B。试验结束,全部临床资料统计后再揭盲。用药期间禁用激素及其他中西药物,个别原来连续服用非甾体类消炎止痛药的只能维持原剂量或减量。

2 观察项目 (1)病情 14 项观测指标,(2)观测项目:治疗前后血、尿常规,肝功能、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、心电图、免疫球蛋白、前列腺素 E_2 (PGE_2)。(3)不良反应:观察不良反应的种类、频次和程度。程度分级标准:0 级:无不良反应;1 级:不良反应轻微,持续时间短,可耐受;2 级:需给予处理,仍可坚持疗程;3 级:不能耐受,治疗中止。

结 果

1 疗效评定标准

1.1 总疗效 参照中药《新药》治疗痹病临床研究指导原则^[1],临床治愈:症状全部消失,功能活动恢复正常,主要理化检查指标正常。(2)显效:全部症状消失或主要症状消失,关节功能基本恢复,能参加正常工作和劳动,理化检查指标基本正常。(3)有效:主要症状基本消失,主要关节功能基本恢复或有明显进步,生活不能自理转为能自理,或者失去的工作和劳动能力有所恢复,主要理化检查指标有所改善。(4)无效:和治疗前相比较,各方面均无进步。

1.2 症状疗效 (1)消失:治疗后症状消失。(2)显效:治疗后症状体征积分值下降 $\geq 2/3$ 治疗前积分值。(3)有效:治疗后症状体征积分值下降 $\geq 1/3 \sim 2/3$ 治疗前积分值。(4)无效:治疗后症状体征积分值下降 $< 1/3$ 治疗前积分值。

2 结果

2.1 总疗效 依据综合疗效判定标准,治疗组 140 例,临床治愈 1 例(0.71%),显效 35 例(25.00%),有效 85 例(60.71%),无效 19 例(13.57%),总有效率 86.43%;对照组 137 例,临床治愈 2 例(1.46%),显效 34 例(24.82%),有效 79 例(57.66%),无效 22 例(16.06%),总有效率 83.94%。两组经 Ridit 分析,无显著性差异($P > 0.05$)。

2.2 两组治疗前后观测指标的疗效分析 见表 1、2。

2.3 两组治疗前后类风湿因子及 C-反应蛋白疗效的比较 治疗后治疗组类风湿因子有 10 例转阴,转阴率为 8.62%,C-反应蛋白 46 例转阴,转阴率为 45.10%;对照组类风湿因子有 11 例转阴,转阴率 9.40%,C-反应蛋白 46 例转阴,转阴率 46.94%,两组治疗后类风湿因子、C-反应蛋白的转阴率之比,均

表 1 两组治疗前后主要症状及体征的比较 ($\bar{x} \pm s$)

	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
关节疼痛度(级)	2.20 ± 0.57(140)	1.15 ± 0.57* (140)	2.25 ± 0.59(137)	1.20 ± 0.60* (137)
关节疼痛数(个)	14.19 ± 8.83(140)	7.04 ± 5.34* (140)	14.86 ± 9.54(137)	6.52 ± 3.59* (137)
关节肿胀数(个)	9.60 ± 4.08(140)	3.91 ± 2.14* (140)	10.01 ± 6.66(137)	4.14 ± 2.09* (137)
关节肿胀度(级)	1.97 ± 0.60(140)	0.98 ± 0.64* (139)	2.11 ± 0.64(137)	1.05 ± 0.89* (126)
关节压痛数(个)	13.65 ± 9.40(140)	6.25 ± 3.18* (140)	13.61 ± 9.60(137)	5.32 ± 3.31* (137)
关节压痛度(级)	2.05 ± 0.55(140)	1.11 ± 0.57* (140)	2.09 ± 0.42(137)	1.12 ± 0.63* (137)
关节发热(级)	1.62 ± 0.69(140)	0.82 ± 0.53* (140)	1.52 ± 0.74(137)	0.89 ± 0.57* (137)
功能分级(级)	1.74 ± 0.65(140)	0.84 ± 0.55* (135)	1.69 ± 0.66(137)	0.96 ± 0.67* (132)
晨僵(min)	98.20 ± 42.50(140)	35.20 ± 18.22* (135)	94.21 ± 40.61(137)	33.34 ± 17.09* (131)
握力(mmHg)	59.19 ± 41.82(140)	87.39 ± 44.69* (140)	60.75 ± 45.11(137)	89.27 ± 58.42* (137)
步行 15m 时间(s)	18.30 ± 7.78(140)	15.43 ± 5.43* (140)	20.12 ± 8.30(137)	14.88 ± 6.88* (137)

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;()内为例数

表 2 两组治疗前后血沉及免疫球蛋白变化的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血沉(mmHg)	IgG(mg%)	IgA(mg%)	IgM(mg%)
治疗	治前 140	57.16 ± 29.40	1603.49 ± 415.01	271.73 ± 115.98	137.40 ± 64.56
	治后 140	33.26 ± 25.33*	1460.66 ± 418.69*	239.90 ± 119.02*	115.57 ± 51.26*
对照	治前 137	50.01 ± 27.66	1681.91 ± 576.51	299.60 ± 156.05	148.11 ± 62.41
	治后 137	30.82 ± 21.12*	1498.02 ± 418.55*	239.90 ± 119.02*	128.64 ± 56.63*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$

无显著性差异($P > 0.05$)。

2.4 两组治疗前后前列腺素 E_2 (PGE_2) 结果的分析 两组治疗后与治疗前比较,均有显著性差异($P < 0.01$);治疗后组间比较,无显著性差异($P > 0.05$)。

综合两组治疗后血沉及免疫球蛋白较治疗前均有明显改善($P < 0.01$),表明两药对类风湿性关节炎均有较好的疗效;两组治后比较,均无显著性差异,提示两组疗效相近。

3 不良反应 不良反应主要为胃肠道反应,其次表现为皮肤粘膜症状;白细胞减少;蛋白尿;肝功(ALT)升高;肌酐、尿素氮升高;治疗组有 28 例(20.00%);对照组有 32 例(23.35%),两组比较无显著性差异($P > 0.05$);不良反应的程度:治疗组 1 级 27 例,2 级 1 例;对照组 1 级 29 例,2 级 2 例,3 级 1 例。两组对心电图均无不良影响,两组不良反应发生率相近。

讨 论

雷络酯片为雷公藤叶制剂,其有效成分为雷公藤总内酯。本次试验研究的结果从以下几方面证实雷络酯片通过其抗炎镇痛作用及免疫抑制作用达到治疗类

风湿性关节炎的目的:(1)大多数患者在用药后 1~2 周即可见临床症状改善,消肿止痛起效较快。(2)对炎症介质 PGE_2 有抑制作用。(3)对体液免疫 IgG, IgA, IgM 有抑制作用。从临床症状、体征疗效的分析,表明雷络酯片对 RA 的疗效与雷公藤多甙片相仿($P > 0.05$)。治疗 6 周后复查血沉,类风湿因子,C-反应蛋白, PGE_2 , IgG、IgA、IgM 的结果亦表明雷络酯片与雷公藤多甙片同样具有显著的降低血沉,使类风湿因子、C-反应蛋白转阴,并能抑制 PGE_2 及 IgG、IgA、IgM 的作用,而且疗效相近,从而说明雷络酯片和雷公藤多甙片同样具有较强的抗炎镇痛作用以及免疫抑制作用,因而对类风湿性关节炎的疗效较好。

雷络酯片的不良反应发生率较低,这可能是由于在提取过程中用特殊辅料(β -环糊精)包合后减缓了其有效成分在体内的释放过程,使其作用持久,同时又减少了对胃肠道等组织器官的刺激。

类风湿性关节炎属于中医学“痹证”范畴,在 RA 活动期,中医辨证多属于湿热阻络证,而雷公藤叶性凉,味辛苦,功能清热除湿,舒筋活络,消肿止痛^[4],故对 RA 湿热阻络证疗效可靠,从而也为雷公藤地上部分的开发利用开辟了新的途径。

参 考 文 献

1. 蒋 明, 朱立平, 林孝义主编. 风湿病学. 北京: 科学出版社, 1996: 846.
2. 路志正, 焦树德主编. 实用中医风湿病学. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 38.

3. 许月娥, 沈定国主编. 内科讲座. 肌肉关节疾病(第 15 卷). 北京: 人民卫生出版社, 1983: 192—193.
4. 李瑞林, 舒达夫主编. 雷公藤的研究与临床应用. 北京: 中国科学技术出版社, 1989: 46.

(收稿: 1997-08-04 修回: 1997-10-05)

中西医结合治疗马棒状杆菌感染 38 例

李 庆 刘祥泉 赵 禾 宋晓丽 柯祥文

马棒状杆菌感染临床少见, 治疗难度大. 1995 年 12 月—1996 年 12 月, 我们采用中西医结合方法治疗马棒状杆菌所致臀部脓肿 38 例, 取得满意疗效, 现报告如下.

临床资料 38 例均为住院患者, 其中男 11 例, 女 27 例; 年龄 3~20 岁 7 例, 20~40 岁 3 例, 40~60 岁 7 例, 60~80 岁 21 例. 全部病例均臀部肌肉注射药物后, 相继在 1~9 月内发病. 临床表现为注射部位红肿疼痛, 形成硬结、包块, 破溃后有清稀脓液. 同一患者一侧臀部可有数个硬结、包块, 也可双侧均有, 严重者伴同侧腹股沟淋巴结肿大, 全部病例均无发热等症状. 中医辨证要点: 有明确外因, 病久体弱, 迁延难愈, 局部硬结, 伤口多晦暗, 脓液清稀, 舌质淡有瘀点, 脉多沉弱或虚缓. 辨证为痰瘀热毒互结, 正气不足. 全部病例均作脓液培养证实为马棒状杆菌生长, 药敏对氨基糖甙类抗生素及泰能敏感, 部分对万古霉素、利福平敏感, 对青霉素族、奎诺酮类及其他多种抗生素耐药. 全部病例查血白细胞均不升高, 胸透及 B 超未发现有远处脏器播散. 均经敏感抗生素治疗 1~5 月, 切开引流后伤口久治不愈或愈合后反复出现硬结、包块.

治疗方法 (1) 以中药解毒散结、益气活血为主治疗: 金银花 20g 连翘 20g 半夏 15g 白术 15g 玄参 30g 炮甲珠 9g 黄芪 30~60g 当归 15g 赤芍 15g 红花 15g 甘草 6g. 伤口久治不愈者, 黄芪加至 120g, 加南沙参 30g; 脓多者, 加鱼腥草 30g, 紫花地丁 15g; 有淋巴结肿大者, 加夏枯草 30g, 浙贝母 15g. 每日 1 剂水煎服. 巩固疗效用贞芪扶正冲剂(主要成分

为女贞子、黄芪, 每袋 15g, 甘肃定西制药厂生产, 批号 960108). 硬结反复不愈者用平消胶囊(主要成分为郁金、仙鹤草、枳壳, 西安正大制药厂生产, 批号 951026) 或乐脉颗粒冲剂(主要成分为丹参、川芎、红花、山楂, 每袋 3g, 华西医科大学制药厂生产, 批号 951015). (2) 局部切开引流, 每日用抗生素纱条换药. (3) 根据药敏选用敏感抗生素静脉滴注.

结 果 治愈标准: 症状消失, 伤口愈合, 局部未扪及硬结、包块, 观察 3 个月未复发. 结果: 38 例经采用中西医结合治疗, 全部治愈. 其中用药后 1 个月内痊愈 16 例, 2 个月内痊愈 16 例, 3 个月内痊愈 3 例, 有 3 例老年体弱, 反复发作者 0.5 年内治愈.

讨 论 马棒状杆菌为马、猪和牛的致病菌, 是人类极罕见的机会致病菌. 本组报道 38 例中, 60 岁以上老年体弱者占 55.26%, 说明免疫功能低下者容易患病. 此病属中医“痈”、“流注”等范畴, 辨证为痰瘀热毒互结, 正气不足. 用解毒散结、益气活血治疗. 方中黄芪、南沙参补益正气, 且黄芪托毒生肌; 当归、赤芍活血化瘀; 炮甲珠、玄参祛痰散结; 金银花、连翘、鱼腥草清热解毒; 半夏、浙贝母化痰散结. 现代药理研究证实, 上述方药能杀菌, 改善血液循环, 提高免疫功能, 故能取得良好效果. 我们认为初期治疗以敏感抗生素为主, 中、晚期以益气活血, 解毒散结中药为重, 且要守法守方, 疗程为 1~3 个月, 待病情好转后仍需服药 1~2 个月, 以巩固疗效, 防止复发.

(收稿: 1997-07-21 修回: 1997-09-30)