

· 临床论著 ·

甲氨喋呤和柳氮磺胺吡啶联合中药治疗 类风湿性关节炎的临床观察*

卢思俭 邵 李相如 杨晓红

内容提要 目的 观察风湿 I 号辅助治疗类风湿性关节炎(RA)活动期的初步疗效。方法 筛选活动期 RA 患者 60 例,随机分为治疗组 40 例,口服风湿 I 号、甲氨喋呤(MTX)和柳氮磺胺吡啶(SSZ)。对照组 20 例,口服 MTX、SSZ 用量、用法同治疗组。结果 治疗组总有效率(97.5%)、临床控显率(95.0%)、毒副反应发生率(10.0%)分别与对照组总有效率(60.0%)、临床控显率(20.0%)、毒副反应发生率(45.0%)比较差异均有显著性($\chi^2 = 11.91, 32.23, 7.67, P < 0.01$)。治疗组在减轻关节肿胀、疼痛,改善关节功能,降低免疫学指标,改善影像学的表现方面均优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 风湿 I 号不仅具有抗炎镇痛、调节免疫反应的作用,而且可延缓骨破坏的发生,减少 MTX、SSZ 毒副反应。

关键词 类风湿性关节炎 活动期 风湿 I 号

Clinical Observation on Treatment of Rheumatoid Arthritis by Combined Therapy with Methotrexate, Sulfasalazine and Chinese Herbal Medicine LU Si-jian, SHAO Jing, LI Xiang-ru, et al *Victory Hospital of Victory Petroleum Administration, Shandong (257055)*

Objective: To observe the effect of Fengshi No. 1 (FS1) in treating patients with active stage of rheumatoid arthritis (RA). **Methods:** Patients with RA were randomly divided into two groups, the 40 patients in the treated group were treated with combined therapy of methotrexate (MTX), sulfasalazine (SSZ) and FS1, and the 20 in the control groups were treated with MTX and SSZ alone. **Results:** In the treated group, the total effective rate was 97.5%, the clinical controlled and markedly effective rate 95.0% and the occurrence rate of side-toxic reaction 10.0%, as compared with those in the control group, 60.0%, 20.0% and 45.0% respectively, the difference was significant ($\chi^2 = 11.91, 32.23$ and 7.67 respectively, all $P < 0.01$). The effect in the treated group was superior to that in the control group in abating joint swelling and pain, improving function of joint, reducing immune indices and ameliorating iconographic features ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). **Conclusion:** FS1 not only has the effects of anti-inflammation, analgesis, regulating immune reaction, but also could retard the occurring of bone destruction, reduce the toxic-side effects of MTX and SSZ.

Key words rheumatoid arthritis, active stage, Fengshi No. 1

为了观察中药辅助治疗类风湿性关节炎(RA)活动期的疗效,自 2000 年 1~12 月期间,我们采用中药风湿 I 号与甲氨喋呤(MTX)、柳氮磺胺吡啶(SSZ)联合治疗活动期 RA 40 例,并与用 MTX、SSZ 治疗的 20 例患者作对照观察,现报道如下。

资料与方法

1 病例筛选 所有病例均符合以下标准 (1)美

国风湿病协会(ARA)1987 年修订的 RA 诊断标准⁽¹⁾; (2)内脏器官无严重器质性病变 (3)至少 3 个月以上未用过慢作用抗风湿药物(DMARDs)、细胞毒药物、糖皮质激素(CS)、雷公藤等免疫抑制剂 (4)中医辨证参考《实用中医内科学》⁽²⁾的标准 (5)女性患者治疗期间均排除妊娠及口服避孕药物。

2 一般资料 60 例患者按随机数字表进行统一编号,分为两组,待观察结束时揭盲。治疗组 40 例中,男性 9 例,女性 31 例;年龄 21~68 岁,平均(41.5 ± 11.2)岁,病程 6 个月~6 年,平均(2.6 ± 1.2)年;关节功能分级(分级标准参照 ARA 制定标准⁽¹⁾):I 级 15 例,II 级 10 例,III 级 7 例,IV 级 8 例。对照组 20 例中,

* 胜利石油管理局科技基金资助项目(KYN32000 070)

山东省胜利石油管理局胜利医院(山东 257055)

男性 5 例,女性 15 例;年龄 24~69 岁,平均(40.6 ± 13.2)岁;病程 4 个月~7 年,平均(2.8 ± 1.3)年;关节功能分级:Ⅰ级 4 例,Ⅱ级 9 例,Ⅲ级 5 例,Ⅳ级 2 例。两组患者的性别、年龄、病程、关节功能比较,差异均无显著性($P>0.05$)。

3 治疗方法 治疗组:口服风湿Ⅰ号(药物组成:独活、青风藤、细辛、土茯苓、金银花、汉防己等,含生药量 2g/ml,由本院药厂统一监制),每次 30ml,每日 2 次口服;MTX 浙江万马药业有限公司生产,每支 5mg,批号 990904) 5~10mg,每周 1 次口服;SSZ 上海三维制药有限公司生产,每片 0.25g,批号:200005006) 0.5~1.0g,每日 3 次口服;对照组 MTX、SSZ 用量、用法同治疗组,并口服外观与风湿Ⅰ号相同的糖水,每次 30ml,每日 2 次,两组患者治疗期间均可服用非甾体抗炎药物(NSAIDs);分 4、12、24 周 3 个时间段进行观察。

4 观察指标和检测方法 (1)症状及关节功能变化情况:关节痛或压痛数,关节肿胀数,晨僵时间,双手平均握力,15m 步行时间。(2)实验室检查:类风湿因子(RF,乳胶凝集法),血沉(ESR,Westergren 法),C-反应蛋白(CRP,免疫比浊法),免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM,免疫比浊法),白介素-6(IL-6,酶联免疫吸附法),抗核抗体(ANA,间接免疫荧光法),CRP、ANA、RF 试剂盒由美国 MBI 公司生产,IL-6 试剂盒由美国 Genzyme 公司生产。(3)X 线摄片:双手关节正位片(分期标准参照 ARA 制定标准^[1],由放射科医师盲法阅片)。(4)安全指标:血、尿常规,肝、肾功能。

5 统计学方法 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析并以 Newman-Keuls 检验(q 检验)作组间比较,计数资料采用 χ^2 检验。

结 果

1 疗效标准 参考瑞得治疗研究协作组制定标

准拟定^[3]。临床缓解:晨僵 $<15\text{min}$,无乏力,无关节痛及压痛,无关节肿胀,ESR,男性 $<20\text{mm/h}$,女性 $<30\text{mm/h}$,以上 5 项中至少达到 4 项者;显效:晨僵,关节痛及压痛数,关节肿胀数,双手平均握力,ESR 和(或)CRP 各项进步 50%,15m 步行时间缩短 3s,RF 下降 30%,以上 7 项中至少达到 4 项者;有效:达到显效标准 7 项中的 3 项者;无效:达不到显效标准 7 项中的 3 项或病情恶化者。

2 两组患者治疗后的疗效比较 治疗组 40 例患者治疗 24 周后,临床缓解 18 例(45.0%),显效 20 例(50.0%),有效 1 例(2.5%),无效 1 例(2.5%),临床控制率 95.0%,总有效率 97.5%。对照组 20 例患者治疗 24 周后,临床缓解 3 例(15.0%),显效 1 例(5.0%),有效 8 例(40.0%),无效 8 例(40.0%),临床控制率 20.0%,总有效率 60.0%。治疗组控制率、总有效率均优于对照组($\chi^2=32.23,11.91, P<0.01$)。

3 两组患者治疗不同时间后临床症状和关节功能变化情况 见表 1。治疗组于治疗 4 周后各项指标均有明显改善($P<0.01$),治疗 12 周后与治疗 4 周后各项指标比较均有改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$),治疗 24 周后与治疗 12 周后比较,除晨僵、15m 步行时间外,其余各项指标均有改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。对照组于治疗 4 周后关节肿胀数、晨僵有改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$),治疗 12 周后与治疗 4 周后比较,除晨僵或压痛数有改善($P<0.05$),治疗 24 周后与治疗 12 周后比较,除晨僵、15m 步行时间外,其余各项指标均有改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组分别于治疗 4、12、24 周后同期比较,除晨僵或压痛数外,其余各项指标比较差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

4 两组患者治疗不同时间后实验室指标变化情况 见表 2。治疗组于治疗 4 周后 RF、IgA 均有明显下降($P<0.01$),治疗 12 周后与治疗 4 周后比较 ESR、RF、IgA、IgM 均有下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),

表 1 两组患者治疗不同时间后临床症状和关节功能变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	关节痛或压痛数 (个数)	关节肿胀数 (个数)	晨僵 (min)	双手握力 (mmHg)	15m 步行时间 (s)
治疗 (40)	0 周 8.70 ± 2.52	6.28 ± 2.82	273.75 ± 214.41	68.88 ± 32.35	58.30 ± 25.55
4 周	5.30 ± 1.79**○○	2.98 ± 1.62**○○	137.63 ± 156.16**○	107.75 ± 36.88**○○	44.65 ± 21.59**
12 周	3.63 ± 1.43△△○○	3.10 ± 1.78△○	15.88 ± 14.23△△○	126.13 ± 36.92△○○	33.88 ± 11.85△△○○
24 周	1.70 ± 1.20▲▲○○	1.48 ± 1.15▲▲○○	12.75 ± 21.00○	142.63 ± 26.51▲○○	30.00 ± 10.00○○
对照 (20)	0 周 8.85 ± 2.37	5.70 ± 1.89	273.00 ± 219.02	68.88 ± 32.35	60.75 ± 21.48
4 周	7.75 ± 2.05	4.35 ± 1.75*	60.50 ± 41.51**	85.75 ± 27.97	51.25 ± 16.93
12 周	6.10 ± 1.86△	4.10 ± 1.62	32.50 ± 39.75	85.25 ± 37.75	52.50 ± 17.21
24 周	4.70 ± 2.54	2.65 ± 1.66▲	33.50 ± 44.52	117.50 ± 28.26▲▲	54.75 ± 18.17

注:与本组 0 周比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与本组 4 周比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$;与本组 12 周比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$;与对照组同期比较,○ $P<0.05$,○○ $P<0.01$ ()内数据为例数;下表同

表 2 两组患者治疗不同时间后实验室指标变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)	RF (IU/ml)	ANA	IgG	IgA	IgM
						(g/L)		
治疗 0 周	67.50 ± 30.17	8.15 ± 1.03	75.02 ± 18.44	135.32 ± 21.80	1.58 ± 0.92	8.28 ± 4.25	2.72 ± 1.25	1.47 ± 0.47
(40) 4 周	57.65 ± 28.14	7.77 ± 1.12 [○]	71.87 ± 16.93	109.79 ± 9.80 ^{**○○}	1.48 ± 0.78	16.93 ± 3.03 [○]	2.21 ± 0.87 ^{**○○}	1.42 ± 0.39
12 周	44.85 ± 25.18 [△]	7.29 ± 1.11 ^{○○}	69.60 ± 16.11 [○]	91.56 ± 5.17 ^{△△○○}	1.29 ± 0.66	16.13 ± 2.97 [○]	1.84 ± 0.76 ^{△○○}	1.22 ± 0.36 ^{△△}
24 周	32.48 ± 21.45 ^{▲○}	7.00 ± 1.25 ^{○○}	64.15 ± 15.31 ^{○○}	80.39 ± 6.55 ^{▲▲○}	1.24 ± 0.66	15.17 ± 2.60 ^{○○}	1.39 ± 0.29 ^{▲▲○○}	0.93 ± 0.30 ^{▲▲○○}
对照 0 周	63.15 ± 14.57	8.40 ± 1.34	80.15 ± 18.63	122.02 ± 8.87	1.60 ± 0.73	18.92 ± 2.32	3.71 ± 0.43	1.45 ± 0.20
(20) 4 周	56.15 ± 19.71	8.74 ± 1.43	82.36 ± 19.23	121.64 ± 8.11	1.63 ± 0.75	18.73 ± 2.68	3.76 ± 0.43	1.45 ± 0.17
12 周	48.05 ± 19.47	8.95 ± 1.40	83.77 ± 17.87	120.56 ± 6.16	1.66 ± 0.73	18.23 ± 2.68	3.78 ± 0.45	1.47 ± 0.24
24 周	45.95 ± 22.26	9.18 ± 1.38	83.65 ± 18.98	118.73 ± 10.72	1.68 ± 0.70	19.49 ± 3.10	3.76 ± 0.43	1.45 ± 0.29

治疗 24 周后与治疗 12 周后比较 ESR、RF、IgA、IgM 均有下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。对照组治疗前后各项指标比较差异均无显著性。治疗组治疗 4 周后与对照组同期比较除 ESR、IL-6、ANA、IgM 外,其余各项指标比较差异均有显著性 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗 12 周后与对照组同期比较除 ESR、ANA、IgM 外,其余各项指标比较差异均有显著性 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗 24 周后与对照组同期比较除 ANA 外,其余各项指标比较差异均有显著性 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

5 两组患者治疗后双手关节 X 线变化情况 治疗组治疗 24 周后 X 线分期 (1.83 ± 1.34) 与治疗 12 周后 (2.13 ± 1.20) 比较,差异有显著性 ($P < 0.05$)。对照组治疗前后 X 线变化无明显改善。治疗组治疗 24 周后与对照组同期 (2.95 ± 0.76) 比较,差异有显著性 ($q = 5.62, P < 0.01$)。

6 两组患者治疗过程中毒副反应发生率 治疗组 40 例患者治疗过程中毒副反应出现 4 例 (10.0%),均为胃肠反应。对照组 20 例患者治疗过程中毒副反应出现 9 例 (45.0%),其中胃肠反应 6 例 (30.0%),白细胞减少 1 例 (5.0%),转氨酶升高 2 例 (10.0%),经对症处理均恢复正常。治疗组毒副反应发生率与对照组比较,差异有显著性 ($\chi^2 = 7.67, P < 0.01$)。

讨 论

RA 是一种慢性、侵蚀性、破坏性疾病,活动期是 RA 的疾病进展期,对活动期的治疗及时与否直接关系到 RA 患者的病情发展和预后,应予以高度重视。我们观察到 RA 在活动期主要表现为关节肿胀、疼痛的程度加重,受累关节皮温升高,晨僵、全身乏力、畏风明显,舌红苔黄腻或燥,中医辨证的主要病机为风湿热毒侵蚀关节筋骨。

RA 目前仍无特效治疗方法。DMARDs 和细胞毒

药物中 MTX、SSZ 的早期联合应用被认为是有效的治疗方案 (有效率达 60% 左右)⁴⁾,但这类药物起效时间较慢,一般在治疗 3 个月以后方能见效,且毒副反应较明显,患者难以长期坚持治疗。因此,为了提高 MTX、SSZ 的疗效,弥补它们起效时间慢,毒副反应明显的缺陷,改善 RA 患者的顺从性和生活质量,我们根据活动期 RA 风湿热毒的病机特点,制定了风湿 I 号的组方。方中金银花、汉防己、土茯苓,清热利湿,解毒利关节为主药,清风藤、独活,祛风通络止痛,二者为辅药,细辛,止痛功效尤著,其性虽热,但伍于大队清热剂中,无碍全方清热之功。纵观本方寒热并用,共奏清热利湿,祛风解毒之功。

我们临床观察发现风湿 I 号在缓解关节症状,调节免疫反应,诱导病情缓解等方面均与 MTX、SSZ 有协同作用,并且缩短了起效时间 (一般 1 周后即可起效),减少了 MTX、SSZ 的毒副反应,更重要的是具有延缓骨破坏,保护关节结构的作用,表明风湿 I 号具有病情缓解作用。若非观察周期所限,中药的潜在疗效可能会进一步得到提高。因此,我们认为该方案值得研究和推广。

参 考 文 献

1. Arnett FC, Edworthy S, Bloch DA, et al. ARA diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1987; 30:17—19.
2. 方药中, 邓铁涛, 李克光等主编. 实用中医内科学. 上海: 上海科学技术出版社, 1986: 556.
3. 瑞得治疗研究协作组. 瑞得治疗类风湿关节炎的多中心双盲前瞻性研究. 中华内科杂志 1992; 31: 394—395.
4. Wilske KR. Approaches to the management of rheumatoid arthritis: rationale for early combination therapy. Br J Rheumatom 1993; 32: 24—27.

(收稿 2002-02-01 修回 2002-04-25)