

来氟米特治疗中医不同证型类风湿关节炎疗效观察

王智明 吴 燕 李伟青

摘要 目的 观察来氟米特(leflunomide, LEF)治疗中医不同证型类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的疗效有无差异。**方法** 选取 150 例类风湿关节炎患者,按照中医辨证标准分为湿热痹阻证、寒湿痹阻证、肾气虚寒证、肝肾阴虚证、瘀血痹阻证 5 个证型组,应用 LEF 口服治疗,疗程 3 个月,观察 LEF 治疗前后压痛关节数、肿胀关节数、晨僵时间、患者疼痛评分(visual analog scale, VAS)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、美国风湿病协会标准 20% 改善(American College of Rheumatology 20% improvement, ACR20)、美国风湿病协会标准 50% 改善(American College of Rheumatology 50% improvement, ACR50)等指标的变化,进行统计分析。**结果** 与本组治疗前比较,各组治疗后压痛关节数、肿胀关节数均减少, VAS、ESR、CRP、RF 均降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);除肾气虚寒证、肝肾阴虚证外,其余各证型晨僵时间均缩短,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中湿热痹阻、寒湿痹阻、瘀血痹阻证型治疗后压痛关节数、肿胀关节数、晨僵时间、VAS、RF 改变及总有效率改善明显优于肾气虚寒证和肝肾阴虚证,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** LEF 治疗 RA 疗效显著,其中湿热痹阻证、寒湿痹阻证、瘀血痹阻证效果明显优于肝肾阴虚证和肾气虚寒证。

关键词 中医证型;类风湿关节炎;来氟米特

Effects of Leflunomide in Treating Patients with Rheumatoid Arthritis of Different Chinese Medical Syndrome Patterns WANG Zhi-ming, WU Yan, and LI Wei-qing *Department of Rheumatic Osteopathy, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou (730050), China*

ABSTRACT Objective To study whether the effects of Leflunomide were different in treating patients with rheumatoid arthritis (RA) of different Chinese medical syndrome patterns. **Methods** Totally 150 RA patients were recruited and assigned to 5 Chinese medical syndrome types, i.e., the heat-dampness blocking collateral type, cold-dampness blocking collateral type, Shen-qi deficiency cold type, Gan-Shen yin deficiency type, and stagnant blood blocking collateral type according to Chinese medical syndrome typing standards. They were treated with Leflunomide, 3 months as one therapeutic course. The parameters including numbers of joint tenderness and swelling, morning stiffness time, scores estimated by Visual Analog Scale (VAS), as well as laboratory indices involving rheumatoid factor (RF), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), American College of Rheumatology 20% improvement (ACR20), and American College of Rheumatology 50% improvement (ACR50) were observed before and after treatment, and statistically analyzed. **Results** After treatment the numbers of joint tenderness, numbers of joint swelling, VAS scores, ESR, CRP, and RF all decreased, showing statistical difference when compared with those before treatment ($P < 0.05$). The morning stiffness time was shortened in the heat-dampness blocking collateral type, cold-dampness blocking collateral type, and stagnant blood blocking collateral type, showing statistical difference ($P < 0.05$). Of them, the numbers of joint tenderness, the numbers of joint swelling, the morning stiffness time, RF, VAS scores, and the improvement of the total effective rate were obviously better in the heat-dampness blocking collateral type, cold-dampness blocking collateral type, and stagnant blood blocking collateral type than in the Shen-qi deficiency cold type and Gan-Shen yin deficiency type, showing statistical difference ($P < 0.05$). **Conclusions** Leflunomide showed significant effects in treating RA. Of them, its effects were obviously better in the

heat-dampness blocking collateral type, cold-dampness blocking collateral type, and stagnant blood blocking collateral type than in the Shen-qi deficiency cold type and Gan-Shen yin deficiency type.

KEYWORDS Chinese medical syndrome pattern; rheumatoid arthritis; Leflunomide

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以关节为主要病变的全身性自身免疫性疾病,目前尚无特异性的治疗方法,来氟米特(leflunomide, LEF)为治疗该病的基础用药之一,常单用或与甲氨喋呤合用,因其对骨髓的抑制作用比甲氨喋呤相对小,故成为治疗血细胞减少 RA 的首选药物。在临床工作中笔者发现该药对中医不同证型的 RA 患者效果差别较大,为研究 LEF 对不同证型 RA 患者的疗效与中医证型之间的关系,选用 150 例 RA 患者,按中医证型分组,采用 LEF 治疗,比较不同证型组之间的差异。

资料与方法

1 诊断标准 RA 诊断参照美国风湿病协会 1987 年的诊断标准^[1]。

2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]相关标准将患者分为湿热痹阻证、寒湿痹阻证、肾气虚寒证、肝肾阴虚证、瘀血痹阻证 5 个证候类型。

3 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合诊断标准;(2)年龄 13~65 岁;(3)签署知情同意书。排除标准:(1)肝功能异常者;(2)严重的心、肾等重要脏器损伤及血液内分泌系统病变者;(3)免疫缺陷、未控制的感染及活动性胃肠道疾病患者;(4)妊娠、哺乳期妇女及有近期受孕意愿患者;(5)对 LEF 过敏者;(6)试验前已接受慢作用抗风湿药治疗停药未 1 个月者。

4 一般资料 150 例 RA 患者均为 2009 年 1 月—2012 年 1 月甘肃省中医院风湿骨病科门诊就诊患者,年龄 13~65 岁,平均年龄(34.12±18.50)岁,病程为 6 个月~31 年,其中女性 99 例,占 66%,男性 51 例,占 34%。各组患者性别、年龄、病程分布等一般资料比较(表 1),差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 各组一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$)				
组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	病程 (年)
湿热痹阻证	30	6/24	33.27±18.39	18.13±8.40
寒湿痹阻证	30	12/18	35.73±19.98	24.09±17.11
肾气虚寒证	30	6/24	34.09±17.11	21.74±8.64
肝肾阴虚证	30	16/14	34.49±17.52	21.94±7.35
瘀血痹阻证	30	11/19	34.01±18.43	20.07±8.58

5 治疗方法 150 例 RA 患者均采用 LEF(福建汇天生物药业有限公司生产,生产批号:H20050175,10 mg/片)口服治疗,每次 20 mg,每晚 1 次,疗程为 3 个月,疗程结束后进行疗效评定。

6 观察指标 观察患者治疗前后压痛关节数、肿胀关节数、晨僵时间、患者疼痛评分(visual analog scale, VAS)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)及 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的变化。

7 疗效评定标准

7.1 临床缓解标准 参照文献[3]。晨僵<15 min;无疲劳感;既往疼痛关节现无静息痛;无关节压痛或活动时关节疼痛;无关节软组织肿胀或腱鞘囊肿;ESR<30 mm/h(女性)或 20 mm/h(男性)。上述 6 项指标中有 5 项达标并至少持续 2 个月。

7.2 临床好转标准 按美国风湿病协会标准 20% 改善(American College of Rheumatology 20% improvement, ACR20)、美国风湿病协会标准 50% 改善(American College of Rheumatology 50% improvement, ACR50)评定标准^[4]。临床好转 ACR20 标准:患者压痛关节数及肿胀关节数均减少>20%,且 VAS、患者综合评分、医生综合评分、健康评定问卷(health assessment questionnaire, HAQ)、ESR 或 CRP 等 5 项指标中有 3 项评分减少>20%;临床好转 ACR50 标准:患者压痛关节数及肿胀关节数均减少>50%,且 VAS、患者综合评分、医生综合评分、HAQ、ESR 或 CRP 等 5 项指标中有 3 项评分减少>50%。无效:未达到 ACR20 评定标准。本试验选取 VAS、ESR 及 CRP 的变化,作为观察指标进行疗效评定。

8 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,疗效等级资料采用秩和检验,每组治疗前后计量资料采用配对 t 检验,多组计量资料采用单因素方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组治疗前后临床指标比较(表 2) 各组治疗前压痛关节数、肿胀关节数、晨僵时间、VAS 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与本组治疗前比较,各组治疗后压痛关节数、肿胀关节数均减少,VAS 均

降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),除肾气虚寒证组、肝肾阴虚证组外,其余各组关节晨僵时间均缩短,差异有统计学意义($P < 0.05$)。湿热痹阻证组、寒湿痹阻证组、瘀血痹阻证组各指标组间比较,差异无统计意义($P > 0.05$),但与肾气虚寒证组和肝肾阴虚证组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),肾气虚寒证组和肝肾阴虚证组各指标比较,差异无统计意义。

2 各组治疗前后实验室检查指标比较(表 3) 各组治疗前 RF、ESR、CRP 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与本组治疗前比较,各组治疗后 RF、ESR 及 CRP 值均下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);与肾气虚寒证组、肝肾阴虚证组比较,湿热痹阻证组、寒湿痹阻证组、瘀血痹阻证组 RF 值下降更为明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),但湿热痹阻证组、寒湿痹阻证组、瘀血痹阻证组 3 组组间 RF 值比较,差异无统计意义($P > 0.05$),肾气虚寒证组和肝肾阴虚证组两组间 RF 值比较,差异无统计意义($P > 0.05$);各组治疗后组间 ESR 及 CRP 值比较,差异

无统计学意义($P > 0.05$)。

3 各组临床疗效比较(表 4) 与肾气虚寒证组、肝肾阴虚证组比较,湿热痹阻证组、寒湿痹阻证组、瘀血痹阻证组临床总有效率更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。湿热痹阻证、寒湿痹阻证、瘀血痹阻证 3 组组间比较及肾气虚寒证、肝肾阴虚证两组组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

LEF 是一种新型的异唑类免疫抑制剂,能可逆地抑制嘧啶核苷酸合成的限速酶——二氢乳清酸脱氢酶的活性,阻断嘧啶核苷酸的合成,从而影响活化淋巴细胞的嘧啶的合成;同时它还具有抗炎作用^[5,6],目前临床上主要用于治疗 RA,使用时单用或与甲氨喋呤联合使用。研究发现非甾体抗炎药、免疫抑制剂联合应用并不适合所有的 RA 患者,有些患者单用甲氨喋呤或 LEF 就可以达到很好的治疗效果,此时如果联合用药必将增大药物的副反应,增加患者经济负担。

表 2 各组治疗前后临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	压痛关节数(个)		肿胀关节数(个)		晨僵时间(min)		VAS(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
湿热痹阻证	30	10.27 ± 1.24	3.51 ± 0.89 * [△]	8.85 ± 0.65	3.63 ± 0.70 * [△]	33.51 ± 9.56	20.51 ± 7.65 * [△]	43.51 ± 6.56	21.33 ± 7.05 * [△]
寒湿痹阻证	30	9.25 ± 1.63	3.69 ± 1.09 * [△]	9.74 ± 0.50	4.29 ± 0.43 * [△]	38.43 ± 6.70	24.01 ± 8.65 * [△]	38.03 ± 8.27	19.52 ± 9.65 * [△]
肾气虚寒证	30	7.95 ± 1.85	5.83 ± 1.22 *	7.74 ± 0.47	5.08 ± 0.14 *	34.45 ± 7.87	31.73 ± 6.35	40.21 ± 9.32	31.09 ± 9.87 *
肝肾阴虚证	30	8.84 ± 1.52	5.64 ± 1.31 *	8.74 ± 0.71	5.79 ± 0.56 *	31.60 ± 8.81	27.61 ± 9.23	39.59 ± 7.69	27.24 ± 8.29 *
瘀血痹阻证	30	9.07 ± 1.07	3.73 ± 1.06 * [△]	7.74 ± 0.58	3.03 ± 0.32 * [△]	36.20 ± 8.66	23.01 ± 8.37 * [△]	36.72 ± 5.98	18.65 ± 6.77 * [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与肾气虚寒证组同期比较,[△] $P < 0.05$;与肝肾阴虚证组同期比较,[▲] $P < 0.05$;表 3 同

表 3 各组治疗前后实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	RF(IU/mL)		ESR(mm/h)		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
湿热痹阻证	30	96.65 ± 18.27	38.40 ± 15.22 * [△]	79.04 ± 19.60	28.30 ± 10.41 *	22.33 ± 4.78	7.34 ± 3.09 *
寒湿痹阻证	30	93.34 ± 16.40	35.43 ± 13.94 * [△]	78.32 ± 14.70	24.12 ± 9.36 *	20.46 ± 4.32	5.73 ± 3.15 *
肾气虚寒证	30	87.04 ± 14.49	56.16 ± 15.72 *	72.72 ± 16.12	27.38 ± 11.10 *	18.15 ± 5.40	6.03 ± 2.51 *
肝肾阴虚证	30	89.36 ± 17.92	53.57 ± 14.51 *	70.32 ± 15.73	25.44 ± 10.93 *	19.60 ± 4.97	6.17 ± 3.68 *
瘀血痹阻证	30	94.77 ± 15.81	36.93 ± 16.46 * [△]	76.43 ± 17.54	29.24 ± 11.57 *	17.43 ± 5.72	5.76 ± 3.95 *

表 4 各组临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	临床缓解	临床好转		无效	总有效
			ACR20	ACR50		
湿热痹阻证	30	5(16.7)	15(50.0)	8(26.7)	2(6.7)	28(93.3) * [△]
寒湿痹阻证	30	6(20.0)	14(46.7)	7(23.3)	3(10.0)	27(90.0) * [△]
肾气虚寒证	30	2(6.7)	10(33.3)	3(10.0)	15(50.0)	15(50.0)
肝肾阴虚证	30	2(6.7)	9(30.0)	3(10.0)	16(53.3)	15(47.0)
瘀血痹阻证	30	4(13.3)	15(50.0)	6(20.0)	5(16.7)	25(83.0) * [△]

注:与肾气虚寒证组比较,* $P < 0.05$;与肝肾阴虚证组比较,[△] $P < 0.05$

由于体质和环境的差异,RA 可有不同的临床表现,根据中医学理论将这些不同的临床症状辨证分为不同的证型。本研究显示:LEF 对不同证型的 RA 均有疗效,其中湿热痹阻证、寒湿痹阻证及瘀血痹阻证疗效明显优于肾气虚寒证和肝肾阴虚证,差异有统计学意义($P < 0.05$)。从研究结果看,湿热痹阻证、寒湿痹阻证、瘀血痹阻证均属实证,而肾气虚寒证和肝肾阴虚证属虚证。RA 主要病变在关节筋骨,肾主骨,肝主筋,肾虚不足以养骨,肝弱不足以柔筋,导致骨枯筋萎,加之 LEF 的肝损害,使肝肾更虚,故疗效不理想。赵霞等^[7]进行了甲氨喋呤治疗中医不同证型类风湿关节炎的临床观察,发现单用甲氨喋呤治疗类风湿关节炎湿热阻络组疗效优于其他组。这说明免疫抑制剂对 RA 的疗效与中医证型有着明显的相关性,该项观察中没有虚证的中医证型,故无法判别甲氨喋呤对 RA 虚证的疗效与实证的差别。而本研究显示:LEF 治疗 RA 实证疗效优于虚证,从临床总有效率来看湿热痹阻证优于寒湿痹阻证优于瘀血痹阻证,其原因可能为湿热痹阻证、寒湿痹阻证一般见于疾病发作早期或感受寒湿热邪后病情加重阶段,故临床症状缓解明显,而瘀血痹阻证一般见于慢性期,临床症状缓解没有前两种证型明显,此结论还需进行大样本临床观察验证,因此临床治疗将中医的辨证治疗与西医的对症治疗有机

结合,必将提高 RA 的临床疗效,减少毒副反应,减轻患者的经济负担,这可能也是中西医结合的一条有效途径。

参 考 文 献

- [1] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3): 315-324.
 - [2] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社, 2002:115-119.
 - [3] Pinals RS, Masi AT, Larsen RA, et al. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1981, 24(10): 1308-1315.
 - [4] Felson DT, Anderson JJ, Bombardier CD, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis: a clinical trial[J]. Arthritis Rheum, 1993, 36(6): 729-740.
 - [5] 范云燕.来氟米特治疗类风湿性关节炎的药物评价[J].中国医药指南, 2009, 7(12): 84-86.
 - [6] 王安志,相京梅.新型免疫调节剂来氟米特的临床应用[J].海峡药学, 2005, 17(5): 121-122.
 - [7] 赵霞,方勇飞.甲氨喋呤治疗中医不同证型类风湿关节炎的临床观察[J].中国中西医结合杂志, 2011, 31(1): 45-47.
- (收稿:2012-04-17 修回:2012-10-11)

《中国中西医结合杂志》获 2012 年度中国科协精品科技期刊工程 期刊学术质量提升项目资助

为进一步促进中国科协科技期刊创新发展,增强科技期刊核心竞争力,大力培育精品科技期刊,中国科协 2012 年继续实施精品科技期刊工程,主要项目有精品科技期刊培育计划、科技期刊国际推广计划和科技期刊能力发展建设平台项目。

截止到 2012 年 8 月 10 日,2012 年度中国科协精品科技期刊工程项目评审工作已经结束,共评出精品科技期刊培育计划 77 项,科技期刊国际推广计划 7 项,科技期刊发展能力建设平台 3 项。

《中国中西医结合杂志》获精品科技期刊培育计划资助,资助亚类为期刊学术质量提升项目。以此次资助为契机,本刊将进一步提高学术质量,扩大影响。欢迎广大中医及中西医结合工作者积极给本刊赐稿或组稿,积极参加本刊的审稿工作,共同推进杂志影响力和竞争力的提升,为打造精品科技期刊而继续努力!