

· 临床论著 ·

木瓜风湿丸联合西药治疗湿热痹阻型 类风湿关节炎 100 例疗效观察

张仕玉 镇水清 镇树清

摘要 **目的** 观察木瓜风湿丸联合西药对湿热痹阻型类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的疗效。**方法** 将 300 例 RA 患者按照随机数字表法随机分为 3 组,每组各 100 例。用药方法:(1)慢作用抗风湿:来氟米特 10 mg/次,2 次/日,口服;甲氨蝶呤 10 mg/次,1 次/周,口服,叶酸片 10 mg/次,1 次/周,口服。(2)抗炎镇痛:洛索洛芬,60 mg/次,2 次/日,口服,按需服用。(3)抗骨质疏松:碳酸钙 D₃ 片 1 g/日及阿法骨化醇 0.5 μg/日,口服。(4)护胃:泮托拉唑,40 mg/次,1 次/日,口服。对照一组仅给予上述西药。对照二组在对照一组的基础上加服四妙丸 5 g/次,3 次/日,饭后服。治疗组在对照一组的基础上加服木瓜风湿丸 5 g/次,3 次/日,饭后服。各组每月复查肝肾功能和血常规、类风湿因子(RF)、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)。3 个月为 1 疗程,治疗 3 个月后评价疗效。**结果** 治疗结束后,治疗组脱落 5 例,对照一组脱落 4 例,对照二组脱落 6 例,3 组完成疗程各为 95、94、96 例。与对照组一组比较,对照二组及治疗组 ACR20、ACR50、ACR70 均升高($P < 0.05$);且治疗组较对照二组升高更明显($P < 0.05$)。3 组关节肿胀数、关节压痛数、DAS28 评分、关节疼痛评分及关节功能评分下降,RF、CRP、ESR 较治疗前均有显著改善($P < 0.05$),且治疗组治疗后优于对照一组和对照二组($P < 0.05$)。**结论** 木瓜风湿丸联合西药治疗湿热痹阻型 RA 的疗效优于单纯西药,亦优于四妙丸联合西药。

关键词 木瓜风湿丸;类风湿关节炎;四妙丸;湿热痹阻型

Curative Effect of Mugua Fengshi Pill Combined Western Medicine in Treating 100 Rheumatoid Arthritis Patients with Damp-heat Anthralgia Type ZHANG Shi-yu, ZHEN Shui-qing, and ZHEN Shu-qing *Department of Rheumatism, Rheumatoid Hospital of Matang District, Xianning City, Hubei (437000)*

ABSTRACT **Objective** To observe the curative effect of Mugua Fengshi pill (MFP) on rheumatoid arthritis (RA) patients with damp-heat arthralgia type. **Methods** Totally 300 RA patients were assigned to 3 groups according to random digit table, 100 in each group. Medication principles: (1) DMARDs: leflunomide 10 mg each time, twice per day, oral administration; methotrexate 10 mg each time, once per week, oral administration; folic acid tablet 10 mg each time, once per week, oral administration. (2) NSAIDs: Isofenfen 60 mg each time, twice per day, oral administration, used if necessary. (3) Anti-osteoporosis: calcium carbonate D₃ tablet 1 g per day and Alfacalcidol 0.5 μg per day, oral administration. (4) Stomach protection: Pantoprazole, 40 mg each time, once per day, oral administration. Patients in the control group 1 were treated with Western medicines mentioned above. Patients in the control group 2 additionally took Simiao Pill (SMP), 5 g each time, three times per day after meals. Patients in the treatment group additionally took MFP, 5 g each time, three times per day after meals, based on the program of the control group 1. The liver and renal functions, blood routines, rheumatoid factors (RFs), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and C-reactive protein (CRP) were reexamined per month in all groups, 3 months consisting of a treatment course. The curative effect was evaluated after 3 months of treatment. **Results** After ending the

基金项目:全国名老中医药专家传承工作室建设项目(No.[2010]59号)

作者单位:湖北省咸宁市咸安区麻塘风湿病医院风湿科(湖北 437000)

通讯作者:张仕玉, Tel: 15342669874, E-mail: 584260514@qq.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20180819. 273

treatment 5 cases dropped out in the treatment group, 4 in the control group 1, and 6 in the control group 2. And totally 95, 94, and 96 patients participated the whole treatment course. Compared with the control group 1, ACR20, ACR50, and ACR70 increased in the control group 2 and the treatment group ($P < 0.05$). More obvious effects were shown in the treatment group than in the control group 2 ($P < 0.05$). After 3 months of treatment the numbers of joint swelling, the numbers of joint tenderness, DAS28, and scores of joint pain and joint function were significantly reduced, as compared with those before treatment. RF, CRP, and ESR in the three groups were more significantly improved after treatment than before treatment ($P < 0.05$). And the curative effect was better in the treatment group than in the control groups ($P < 0.05$). Conclusion The curative effect of MFP combined Western medicines in treating RA patients with damp-heat arthralgia type was better than that of Western medicines alone with higher safety.

KEYWORDS Mugua Fengshi Pill; rheumatoid arthritis; Simiao Pill; damp-heat arthralgia

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是临床常见的结缔组织病,病因未明,尚无特别有效的治疗方法。目前 RA 的治疗指南并无个体化治疗方案。木瓜风湿丸是院内制剂,临床对湿热型关节炎疗效较好^[1,2]。为了进一步观察木瓜风湿丸对湿热痹阻型 RA 的效果,笔者采用木瓜风湿丸联合西药治疗湿热痹阻型 RA,现将结果报道如下。

资料与方法

1 RA 诊断标准 参照 2010 年美国风湿病学会联合欧洲抗风湿病联盟的 RA 分类标准^[3]。中医辨证分型标准参考《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》^[4]中尪痹(RA)的诊疗方案,辨证属湿热痹阻型。

2 纳入标准 (1)符合 RA 分类标准;(2)符合中医辨证分型标准中湿热痹阻型;(3)入组前 1 个月未使用慢作用抗风湿药(以下简称 DMARDs)、生物制剂、糖皮质激素;(4)处于活动期,DAS28^[5] > 3.2 分;(5)对木瓜风湿丸不过敏,愿意接受治疗,并能按要求复诊,并签署知情同意书。

3 排除标准 (1)寡关节型 RA(仅有 1 个关节肿痛);(2)重叠其他结缔组织病;(3)孕妇及哺乳期妇女。

4 一般资料 300 例均为 2015 年 1 月—2016 年 12 月在本院就诊的 RA 患者,均符合纳入标准,按照随机数字表法随机分为 3 组,每组各 100 例。对照一组男性 45 例,女性 55 例,年龄 16~65 岁,平均(35.33 ± 12.52)岁;病程 1~12 年,平均(3.12 ± 1.12)年;关节疼痛 VAS 评分^[6] (7.69 ± 2.21)分, DAS28 评分(5.26 ± 1.67)分,关节功能评分^[7] (2.12 ± 0.55)分。对照二组男性 43 例,女性 57 例,年龄 16~63 岁,平均(32.71 ± 12.35)岁;病程 1~11 年,平均(3.54 ± 1.25)年;关节疼痛 VAS 评分(8.12 ± 2.24)分,

DAS28 评分(5.31 ± 1.69)分,关节功能评分(2.15 ± 0.56)分。治疗组男性 46 例,女性 54 例,年龄 17~64 岁,平均(34.54 ± 12.51)岁;病程 1.5~13 年,平均(3.84 ± 1.44)年;关节疼痛 VAS 评分(8.22 ± 2.32)分,DAS28 评分(5.52 ± 1.73)分,关节功能评分(2.17 ± 0.61)分。3 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),本研究获咸宁麻塘风湿病医院伦理委员会审查通过(No.XNMT2015LSY-2)。

5 治疗方法 3 组共同用药原则:(1)慢作用抗风湿:来氟米特 10 mg/次,2 次/日,口服;甲氨蝶呤 10 mg/次,1 次/周,口服,叶酸片 10 mg/次,1 次/周,口服。(2)抗炎镇痛:洛索洛芬,60 mg/次,2 次/日,口服,按需服用。(3)抗骨质疏松:碳酸钙 D₃ 片 1 g/日及阿法骨化醇 0.5 μg/日,口服。(4)护胃:泮托拉唑,40 mg/次,1 次/日,口服。对照一组仅给予上述西药。对照二组在对照一组的基础上加服四妙丸(药物组成:黄柏、苍术、薏苡仁、川牛膝,吉林紫鑫药业有限公司生产,生产批号:150105)5 g/次,3 次/日,饭后服。治疗组在对照一组的基础上加服木瓜风湿丸(药物组成:黄柏、生石膏、忍冬藤、土茯苓、桑枝、萆薢、丹参、紫草等,麻塘风湿病医院委托湖北荣恩堂药业有限公司生产,生产批号:20150105)5 g/次,3 次/日,饭后服。上述 3 组均以 3 个月为 1 个疗程,治疗 3 个月后评价疗效。

6 观察指标

6.1 疗效评价 采用 ACR 达标率^[7]判定。ACR20:与治疗前比较,治疗后各组指标整体改善 $\geq 20\%$,ACR50、ACR70 以此类推,采用同样的方法评定。

6.2 DAS28 评分 参照参考文献^[5],并根据关节肿胀数、关节压痛数和 ESR 计算 DAS28 评分, $DAS28 = [0.56 \times \text{压痛关节数} + 0.28 \times \text{肿胀关节数} + 0.70 \times \text{Ln(ESR)}] \times 1.08 + 0.16$ 。

6.3 RF、ESR、CRP 水平测定 ESR 采用魏氏

法;RF、CRP 采用生化免疫一体机、免疫比浊法。

6.4 关节疼痛评分 采用 VAS 评分。0 分为无疼痛,10 分为剧烈疼痛。

6.5 关节功能评分 0 分:关节功能状态完好,日常活动无受限;1 分:有 1 个或多个关节不适或活动受限,能够自理及从事一般活动;2 分:有明显的关节活动受限,基本能够自理,但一般活动受限;3 分:自理严重受限,无法从事其他活动。

6.6 不良反应 每月复查肝、肾功能和血、尿常规等安全性指标。

7 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件,计量资料均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验,计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 治疗过程中,对照一组有 4 例因转氨酶升高 1 倍以上、白细胞减少退出,对照二组有 2 例因转氨酶升高、白细胞减少退出,4 例因胃肠道反应退出,治疗组有 1 例因转氨酶升高、白细胞减少退出,4 例因胃肠道反应退出。

2 3 组疗效比较(表 1) 与对照一组比较,对照二组和治疗组的 ACR20、ACR50、ACR70 更高($P < 0.05$)。治疗组高于对照二组($P < 0.05$)。

表 1 3 组疗效比较 [例(%)]

组别	例数	ACR20	ACR50	ACR70
对照一	96	76(79.16)	56(58.33)	35(36.46)
对照二	94	86(91.45)*	69(73.40)*	50(53.19)*
治疗	95	93(97.89)* Δ	87(91.58)* Δ	70(73.68)* Δ

注:与对照一组比较,* $P < 0.05$;与对照二组比较, $\Delta P < 0.05$

3 3 组治疗前后关节肿胀数、关节压痛数、DAS28 评分比较(表 2) 与本组治疗前比较,3 组治

表 2 3 组治疗前后关节肿胀数、关节压痛数、及 DAS28 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	关节肿胀数(个)	关节压痛数(个)	DAS28 评分(分)
对照一	100	治疗前	7.35 \pm 3.21	12.55 \pm 4.35	5.26 \pm 1.67
	96	治疗后	2.33 \pm 1.67*	4.25 \pm 1.75*	2.98 \pm 0.91*
对照二	100	治疗前	7.51 \pm 3.25	12.59 \pm 4.51	5.31 \pm 1.69
	94	治疗后	1.87 \pm 0.94* Δ	2.21 \pm 1.16* Δ	2.01 \pm 0.84* Δ
治疗	100	治疗前	7.55 \pm 3.53	12.87 \pm 4.73	5.52 \pm 1.73
	95	治疗后	0.89 \pm 0.35* Δ \blacktriangle	1.12 \pm 0.24* Δ \blacktriangle	1.44 \pm 0.51* Δ \blacktriangle

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照一组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$;与对照二组治疗后比较, $\blacktriangle P < 0.05$;表 3、4 同

疗后关节肿胀数、关节压痛数及 DAS28 均下降($P < 0.01$);与对照一组比较,对照二组和治疗组的关节肿胀数、关节压痛数、DAS28 评分下降更明显($P < 0.05$)。而治疗组更甚于对照二组($P < 0.05$)。

4 3 组治疗前后 RF、CRP、ESR 比较(表 3) 与本组治疗前比较,3 组治疗后 RF、CRP、ESR 均下降($P < 0.01$);与对照一组比较,对照二组和治疗组治疗后 RF、CRP、ESR 下降更明显($P < 0.05$);治疗组下降更甚于对照二组($P < 0.05$)。

表 3 3 组治疗前后 RF、CRP 及 ESR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	RF(IU/ml)	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)
对照一	100	治疗前	278.61 \pm 79.11	69.55 \pm 21.51	75.65 \pm 21.57
	96	治疗后	58.64 \pm 20.24*	20.25 \pm 3.74*	33.64 \pm 11.24*
对照二	100	治疗前	281.25 \pm 80.35	70.26 \pm 22.36	76.21 \pm 11.57
	94	治疗后	43.57 \pm 14.56* Δ	15.24 \pm 3.47* Δ	24.35 \pm 9.66* Δ
治疗	100	治疗前	283.57 \pm 82.17	72.80 \pm 4.13	76.89 \pm 12.46
	95	治疗后	25.35 \pm 10.72* Δ \blacktriangle	8.91 \pm 3.21* Δ \blacktriangle	16.55 \pm 5.43* Δ \blacktriangle

5 3 组治疗前后关节疼痛 VAS 评分及关节功能评分比较(表 4) 与本组治疗前比较,3 组治疗后关节疼痛 VAS 评分下降,关节功能评分升高(均 $P < 0.01$);与对照一组比较,对照二组和治疗组治疗后关节疼痛 VAS 评分下降明显,关节功能评分升高明显($P < 0.05$);治疗组更甚于对照二组($P < 0.05$)。

表 4 3 组治疗前后关节疼痛评分及关节功能评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	关节疼痛评分	关节功能评分
对照一	100	治疗前	7.69 \pm 2.21	2.12 \pm 0.55
	96	治疗后	5.65 \pm 1.32*	1.15 \pm 0.35*
对照二	100	治疗前	8.12 \pm 2.24	2.15 \pm 0.56
	94	治疗后	4.58 \pm 1.30* Δ	1.08 \pm 0.33* Δ
治疗	100	治疗前	8.22 \pm 2.32	2.17 \pm 0.61
	95	治疗后	3.45 \pm 1.28* Δ \blacktriangle	0.84 \pm 0.28* Δ \blacktriangle

6 3 组抗炎镇痛药物剂量比较 对照一组在 3 个月内平均每人服用洛索洛芬的总剂量为 8 875 mg,对照二组在 3 个月内平均每人服用洛索洛芬的总剂量为 6 542 mg,治疗组在 3 个月内平均每人服用洛索洛芬的总剂量为 4 651 mg,未进行统计分析。

7 3 组不良反应比较 对照一组治疗中有 10 例出现转氨酶升高、白细胞减少,9 例出现胃肠道反应;其中 4 例退出观察。对照二组治疗中有 8 例出现转氨酶升高、白细胞减少,10 例出现胃肠道反应;其中 6 例退出观察。治疗组治疗中有 5 例出现转氨酶升高、白细胞减少,12 例出现胃肠道反应;其中 5 例退出观察。转氨酶升高给予葵花牌护肝片,1.05 g/次,3 次/日,口

服;白细胞减少给予利可君片,20 mg/次,3 次/日,口服;转氨酶升高、白细胞减少、腹泻、恶心呕吐者,部分西药减量,来氟米特 10 mg/次,1 次/日,口服;甲氨蝶呤 7.5 mg/次,1 次/周。胃痛反酸给予铝碳酸镁咀嚼片,1 000 mg/次,3 次/日,饭后嚼服。

讨 论

RA 是常见的关节疼痛疾病,可累计全身多个系统,并逐渐导致关节畸形并发功能障碍。现代医学在活动期主要采用 NSAIDs、DMARDs、糖皮质激素、以及生物制剂等药物,以达到临床缓解,但往往容易发生不同程度的肝功能异常、造血系统异常、胃肠道反应等不良反应,使患者难以坚持治疗^[8]。

四妙丸是由四妙散改变剂型而来,由苍术、川牛膝、黄柏(盐炒)、薏苡仁 4 味药粉碎后制成水蜜丸,具有清热利湿、消肿止痛之功效,常用于治疗湿热型关节炎。方中黄柏清热燥湿,苍术燥湿健脾,川牛膝利尿活血止痛、补肝肾,薏苡仁渗湿止痛、利尿消肿^[9]。

木瓜风湿丸是“镇氏风湿病马钱子疗法”中的一种治疗湿热型风湿病的纯中药制剂、水蜜丸,是本院院内制剂,由黄柏、生石膏、忍冬藤、土茯苓、桑枝、萆薢、丹参、紫草等组成,具有清热利湿、消肿止痛、凉血解毒、通络止痛的功效。药物组成中,君药木瓜酸温,入肝、脾胃经而舒筋活络、缓急止痛、除湿和胃、生津止汗等作用,可治疗各种痹证。

本研究对木瓜风湿丸治疗湿热痹阻型 RA 的临床疗效和安全性进行了临床观察,结果显示,治疗组疗效较明显,优于单纯西药治疗,也优于市售中成药四妙丸联合西药治疗。治疗组在 3 个月内平均每例服用洛索洛芬的总剂量只有对照一组的约 1/2,比对照二组也明显减少,其抗炎、镇痛、消肿效果更好,调节免疫功能的作用明显,疼痛程度更轻。现代药理研究显示,木瓜的主要药用成分木瓜苷可以抑制佐剂性关节炎大鼠成纤维样滑膜细胞增殖反应和炎症介质,以保护关节滑膜,木瓜的乙酸乙酯提取物具较好的抗炎效果^[10]。黄柏具有抗炎、镇痛、细胞免疫调节、抗氧化、保护肾脏等药理作用^[11],丹参、萆薢、忍冬藤、紫草、桑枝、土茯苓、川牛膝具有抗炎镇痛消肿、调节免疫的作用^[12-18]。

目前木瓜风湿丸的作用机制知之甚少,其对白介素、肿瘤坏死因子等关键性致病因子的抑制作用尚不清楚,故需进一步观察。

利益冲突:无。

参 考 文 献

[1] 张仕玉,镇水清,镇树清. 马钱子木瓜丸和木瓜风湿丸

治疗湿热型痛风的临床研究[J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(4): 543-545.

[2] 张仕玉,镇水清. 马钱子木瓜丸和木瓜风湿丸治疗湿热型复发性风湿病 32 例疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(8): 1933-1934.

[3] 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关节炎分类标准解读[J]. 诊断学理论与实践, 2010, 9(4): 307-310.

[4] 国家中医药管理局医政司. 22 个专业 95 个病种中医诊疗方案[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2010: 273-278.

[5] Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria[J]. Clin Exp Rheumatol, 2005, 23 (5 Suppl 39): 93-99.

[6] 曹卉娟,邢建民,刘建平. 视觉模拟评分法在症状类结局评价测量中的应用[J]. 中医杂志, 2009, 50(7): 600-602.

[7] Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2010, 38(6): 727-735.

[8] 王月娇,张宁. 国际类风湿关节炎病因学研究热点探析[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, (12): 800-806.

[9] 李红. 四妙丸加味联合西药治疗湿热痹阻型类风湿关节炎 36 例临床观察[J]. 中医临床研究, 2017, 9(16): 31-33.

[10] 尹震花,赵晨,张娟娟,等. 光皮木瓜的化学成分及药理活性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(9): 221-229.

[11] 孙森凤,张颖颖,褚万春. 黄柏药理作用的研究进展[J]. 山东化工, 2017, 46(14): 99-100.

[12] 高兵. 丹参的药理作用及临床应用分析[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(1): 196-197.

[13] 陈冲,曾臣红,张斯琪. 萆薢的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18): 3488-3496.

[14] 陈焰. 金银花与忍冬藤的药理作用差异简述[J]. 中国继续医学教育, 2017, 9(17): 198-199.

[15] 詹志来,胡峻,刘谈. 紫草化学成分与药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(21): 4127-4135.

[16] 邢冬杰,项东宇,张彩坤. 桑枝活性成分提取及药理作用研究进展[J]. 中国现代中药, 2014, 16(11): 957-960.

[17] 王建平,张海燕,傅旭春. 土茯苓的化学成分和药理作用研究进展[J]. 海峡药学, 2013, 25(1): 42-44.

[18] 林平冬,翁霞萍,刘发元. 牛膝有效成分防治骨关节炎的作用机制探讨[J]. 风湿病与关节炎, 2015, (2): 56-59.

(收稿: 2018-04-25 在线: 2018-11-04)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶