

养血通络方联合免疫抑制剂治疗 类风湿关节炎的临床观察

王 圳 陶筱娟

摘要 目的 观察养血通络方联合免疫抑制剂治疗类风湿关节炎(RA)的疗效。**方法** 将88例RA患者随机分为治疗组[47例,养血通络方联合甲氨蝶呤(MTX)加来氟米特(LEF)治疗]、对照组(41例,MTX加LEF治疗)。每组均治疗12周。观察各组治疗前后临床症状、体征,血沉(ESR)、类风湿因子(RF)及C反应蛋白(CRP)及不良反应。**结果** 治疗组总有效率为91.5%(43/47),对照组总有效率为75.6%(31/41),两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后晨僵时间、休息痛、压痛关节数、肿胀关节数、压痛关节指数、肿胀关节指数、ESR、RF及CRP均有显著改善($P < 0.01$);且治疗组治疗后临床症状、体征,ESR、RF及CRP改善程度较对照组为优($P < 0.05$)。两组不良反应均为胃肠道不适为主,但治疗组发生率低于对照组。**结论** 养血通络方联合MTX加LEF治疗RA的临床疗效明显优于单用西药,且使用安全,不良反应少。

关键词 类风湿关节炎;养血通络方;甲氨蝶呤

Treatment of Rheumatoid Arthritis by Yangxue Tongluo Recipe Combined with Immunosuppressive Agents: a Clinical Observation WANG Zhen and TAO Xiao-juan Department of Rheumatology and Immunology, Zhejiang Provincial Hospital of Integrative Medicine, Hangzhou (310003), China

ABSTRACT Objective To observe the therapeutic effect of Yangxue Tongluo Recipe (YTR) combined with immunosuppressive agents in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** Totally 88 RA patients were randomly assigned to the treatment group [47 cases, YTR combined Methotrexate (MTX) + Leflunomide (LEF) treatment] and the control group (41 cases, MTX + LEF therapy). All patients received 12-week treatment. Clinical symptoms and signs, laboratory tests [erythrocyte sedimentation rate (ESR), rheumatoid factor (RF), and C reactive protein (CRP)], and adverse reactions were observed before and after treatment. **Results** The total effective rate was 91.5% (43/47 cases) in the treatment group, and the total effective rate was 75.6% (31/41 cases) in the control group. There was statistical difference between the two groups ($P < 0.05$). The morning stiffness, the rest pain, the number of tender joints, the number of swollen joints, tender joint index, swollen joint index, ESR, RF, and CRP were significantly improved in the two groups after treatment ($P < 0.01$). Besides, clinical symptoms and signs, ESR, RF, and CRP were more improved in the treatment group after treatment, when compared with those in the control group ($P < 0.05$). Gastrointestinal discomfort was the main adverse reaction in the two groups, but the occurrence was lower in the treatment group than in the control group ($P > 0.05$). **Conclusions** The clinical efficacy of YTR combined MTX + LEF in the treatment of RA was better than using Western medicine alone. It was more safe with less adverse reactions.

KEYWORDS rheumatic arthritis; Yangxue Tongluo Recipe; methotrexate

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以对称性、多关节炎为主要表现的慢性、致残性自身免疫性疾病。确切病因及发病机制不十分清楚,此病可能

与遗传、环境、感染都有关系^[1]。RA的患病率及致残率高,西药大多以免疫抑制药为主。2008年美国风湿病学会的RA治疗建议中甲氨蝶呤(MTX)与来氟米特(LEF)联合应用虽有疗效,但不良反应增加,如肝损、胃肠道反应、白细胞减少等^[2]。为进一步提高疗效,避免西药的不良反应,笔者应用养血通络方配合西药治疗类风湿关节炎47例,疗效满意,现总结报道如下。

作者单位:浙江省中西医结合医院风湿免疫科(杭州 310003)

通讯作者:陶筱娟, Tel:13336098114, E-mail:37773561@qq.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.03.0276

资料与方法

1 RA 诊断与辨证标准 (1)RA:符合美国风湿病学会(ACR1987)诊断标准^[3]。并且患者病情处于活动期(关节肿胀、疼痛明显,ESR 增快、CRP 增高)。(2)中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]属尪痹久病入络,气虚血瘀证。

2 纳入标准 (1)符合 RA 诊断标准及中医尪痹久病入络,气虚血瘀证者;(2)疾病属活动期;(3)年龄 18~73 岁;(4)近 2 周内未接受激素或抗 RA 的慢作用药物治疗;(5)患者知情同意。

3 排除标准 (1)妊娠或哺乳期妇女,过敏体质者;(2)合并其他风湿性疾病;有心、脑、肝、肾、肺及造血系统等严重原发性疾病,精神病患者;(3)排除关节功能为 IV 级患者。

4 临床资料 88 例 RA 患者为 2008 年 1 月—2012 年 6 月在本院住院和门诊患者,采用随机数字表法将其分为 2 组,治疗组 47 例,女 39 例,男 8 例;平均年龄(42.82 ± 12.45)岁;平均病程(3.8 ± 6.2)年;对照组 41 例中,女 35 例,男 6 例;平均年龄(44.78 ± 12.38)岁;平均病程(4.0 ± 6.4)年。两组性别、年龄、病程比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

5 用药方法 两组均予 MTX(每片 2.5 mg,上海医药集团有限公司信谊制药总厂,批号:H31020644),每次 10 mg,每周 1 次;LEF(每片 10 mg,大连美罗大药厂,批号:H20080047),每次 10 mg,每日 1 次。治疗组加用养血通络方治疗(组成:藤梨根 30 g 地龙 10 g 僵蚕 10 g 茯苓 15 g 甘草 5 g 鸡血藤 30 g 当归 15 g 熟地 15 g 薏苡仁 30 g 黄芪 30 g 赤芍 15 g,由浙江省中西医结合医院中药房制备为汤剂),每日 1 剂,水煎服,分 2 次服用。共治疗 12 周。在第 1 次用药及在此后第 4、8、12 周时进行随访。

6 观察指标和检测方法

6.1 临床症状、体征改善情况 RA 患者治疗后对下列指标进行评估:(1)关节晨僵时间;(2)采用目测模拟标尺(VAS, 10 cm)评价休息痛(0:无压痛;10:十分疼痛);(3)医生及患者评价(0:很好;10:很差);(4)计数压痛关节数(tender joint count, TJC),肿胀关节数(swollen joint count, SJC;包括双手近端指关节、掌指关节、腕关节、肘关节、肩关节及膝关节,共 28 个关节);(5)压痛关节指数(0:无压痛;1:轻度压痛,被动活动不受限;2:中度压痛,被动活动轻度受限;3:重度压痛,被动活动严重受限);

(6)肿胀关节指数(0:无肿胀;1:轻度肿胀;2:在一级基础上伴有关节积液)。

6.2 ESR、CRP、RF 检测 RF 采用透射比浊法测定, ≥ 30 IU/mL 为阳性;CRP 采用透射比浊法测定, ≥ 3 mg/L 为阳性;ESR 采用 Westergren 法测定, ≥ 20 mm/h 为升高。

6.3 不良反应 观察患者服药后的不良反应及治疗前后各组患者血、尿常规及肝、肾功能。

6.4 疗效评估 参照美国风湿病学会制定的标准 ACR20/50/70^[5]。ACR20 的定义:患者关节肿胀及触痛的个数(28 个)有 20% 的改善以及下列 5 项参数中至少 3 项有 20% 的改善,包括:(1)患者自我评价;(2)患者日常生活能力;(3)医生评价;(4)患者关节功能自我评价;(5)ESR 或 CRP。显效:达到 ACR70(主要症状、体征、ESR、CRP 改善率 $> 70\%$);有效:达到 ACR20(主要症状、体征、ESR、CRP 改善率 20%~70%);无效:未达到 ACR20(主要症状、体征、ESR、CRP 改善率 $< 20\%$)。改善百分率(%)=(治疗前值-治疗后值)/治疗前值 $\times 100\%$ 。

7 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件,计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后临床症状、体征改善情况比较(表 1) 两组治疗后休息痛、压痛关节数、压痛关节指数、肿胀关节数、肿胀关节指数、晨僵时间较治疗前均有明显改善,差异均有统计学意义($P < 0.01$);且治疗组各项指标均优于对照组($P < 0.05$)。

2 两组治疗前后 ESR、CRP 及 RF 检测结果比较(表 2) 两组治疗后 ESR、CRP、RF 均有明显改善($P < 0.01$);且治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 两组疗效比较 治疗组 47 例,显效 26 例,有效 17 例,无效 4 例,总有效率 91.5%(43/47),显效率 55.3%(26/47);对照组 41 例中分别为显效 19 例,有效 12 例,无效 10 例及总有效率 75.6%(31/41),显效率 46.3%(19/41);治疗组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2_{总} = 4.12, P < 0.05$);治疗组显效率较对照组有增高趋势,但差异无统计学意义($\chi^2_{显} = 3.64, P > 0.05$)。

表 1 两组治疗前后临床症状、体征改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	休息痛 (cm)	压痛关节 数(个)	压痛关节 指数	肿胀关节 数(个)	肿胀关节 指数	晨僵时间 (min)
治疗	47	治疗前	7.96 ± 4.38	9.96 ± 7.38	17.96 ± 13.38	5.96 ± 4.38	5.97 ± 4.09	126.65 ± 95.92
		治疗后	3.31 ± 1.23 * Δ	3.17 ± 2.43 * Δ	6.17 ± 3.23 * Δ	2.17 ± 1.97 * Δ	2.25 ± 2.14 * Δ	15.37 ± 18.59 * Δ
对照	41	治疗前	8.22 ± 4.63	10.61 ± 7.51	18.31 ± 13.71	7.11 ± 6.41	10.28 ± 9.23	130.73 ± 99.12
		治疗后	4.76 ± 2.55 *	5.97 ± 3.73 *	9.77 ± 7.33 *	4.57 ± 3.93 *	5.25 ± 3.64 *	42.87 ± 30.89 *

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表 2 两组治疗前后 ESR、CRP 及 RF 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	RF(U/mL)
治疗	47	治疗前	39.40 ± 48.37	22.89 ± 35.61	234.25 ± 260.52
		治疗后	13.38 ± 8.70 * Δ	3.16 ± 6.93 * Δ	66.87 ± 72.48 * Δ
对照	41	治疗前	41.61 ± 48.52	25.15 ± 35.68	255.39 ± 276.97
		治疗后	19.53 ± 17.03 *	8.64 ± 12.24 *	124.65 ± 134.78 *

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

4 不良反应 两组均有胃肠道不良反应,表现为恶心、纳差、上腹部隐痛等,但症状较轻,不影响临床治疗,未做处理。其中对照组还出现有 4 例肝功能异常,予护肝对症处理后好转;2 例皮疹、瘙痒,停用 LEF 后好转;1 例白细胞减少,由于程度较轻,未处理。

讨 论

RA 是一种以关节滑膜炎为特征的慢性全身性自身免疫性疾病,具有高致残性。临床治疗目标是减轻或消除症状,延缓和控制疾病进展。LEF 已广泛应用于治疗 RA 临床,其与 MTX 是目前公认的治疗 RA 首选的慢作用药物^[6]。由于长期服药导致不良反应增多,病人耐受性较差。

根据中医学“久痹多虚,久痹多瘀,久病入络”的理论,笔者认为邪气乘虚入络是痹病的发病特点。其证有寒、热、虚、实四端,然以腠理、筋膜、骨节之脉络中的气血或津液痹阻不通为共同病变特点。故“通畅络脉”则为其总的治则。

同时中医学认为“痹证”与“瘀血”有关,风、寒、湿、热之邪内犯人体均可造成气血经脉运行不畅而成瘀血,加之痹证日久,五脏气机紊乱,升降无序则气血逆乱,亦成瘀血。瘀血既是其病理过程中的产物,亦是主要的病理环节。邓兆智等^[7]调查 82 例 RA 患者,有瘀血证者 39 例,占总病例的 47.56%。吴启富

等^[8]研究表明,RA 的甲襞微循环及血液流变学均明显异常,与正常对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),说明 RA 患者血液处于高凝状态。

结合多年风湿病理论与临证经验,本科陶筱娟教授以养血通络方为基础,结合临床辨证施治原则合以他药治疗 RA,效果甚好;不但明显提高 RA 的缓解率,同时降低西药带来的不良反应。养血通络方中地龙、僵蚕、薏苡仁通经活络,当归、熟地、鸡血藤、赤芍活血养血、凉血化瘀,藤梨根祛风除湿,配以茯苓加强其利湿作用,黄芪配合甘草益气健脾,调和诸药,全方组方严谨,诸药配合,攻补兼施,共奏益气养血、化瘀通络兼祛风湿之功,临证时以此方随证加减,能每每效验。

参 考 文 献

[1] 陈龙江,程伟,潘发明.类风湿关节炎病因学研究进展[J].安徽医药,2009,13(11):1308-1311.
[2] 陆方林,王斌.甲氨蝶呤与来氟米特联用治疗类风湿关节炎临床分析[J].安徽医药,2007,11(8):699-700.
[3] 吴东海.临床风湿病学[M].北京:人民卫生出版社,2008:235-238.
[4] 郑筱萸主编.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.
[5] 栗占国,张奉春,鲍春德.类风湿关节炎[M].北京:人民卫生出版社,2009:278-280.
[6] 顾美华.来氟米特与甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的比较[J].江苏医药杂志,2004,30(12):931.
[7] 邓兆智,陈伟.类风湿性关节炎证候的探讨[J].中国医药学报,1993,8(06):334-336.
[8] 吴启富,肖长虹,许文学,等.类风湿关节炎不同阶段甲襞微循环及血液流变学改变的临床研究[J].中国微循环,2003,7(4):236-237.

(收稿:2013-06-11 修回:2013-11-15)