· 临床论著 ·

和痹方治疗类风湿关节炎疗效观察

姜　萍[1]　张琳英[1△]　戴玲玲[2]　蒋雪梅[3]

摘要　目的　观察和痹方辅助治疗早期类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的临床疗效及安全性。**方法**　将 63 例早期 RA 肝脾失调型患者随机分为治疗组(32 例,和痹方加甲氨蝶呤治疗,和痹方每日 1 剂,分 2 次口服,连续治疗 24 周)和对照组(31 例,甲氨蝶呤治疗),两组甲氨蝶呤从 7.5 mg 逐渐加至 12.5 mg,每周 1 次,疗程 24 周。观察两组中医证候疗效、ACR20 改善率、28 个关节数疾病活动度评分(disease activity score in 28 joints, DAS28)、ESR、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、抗环瓜氨酸肽(anti-cyclic citrullinated peptide, CCP)抗体和相关超声检查项目(滑膜厚度、关节腔积液、滑膜血流分级)及不良反应。**结果**　治疗组治疗后总有效率[83.9%(26/31)]、ACR20 改善率[74.2%(23/31)]高于对照组[分别为 60.7%(17/28)、46.4%(13/28), $P<0.05$]。与本组治疗前比较,两组治疗后 DAS28 评分、ESR、RF、CRP、CCP 抗体、滑膜厚度、关节腔积液、滑膜血流分级均降低($P<0.01$, $P<0.05$)。与对照组同期比较,治疗组干预后 ACR20 改善率升高,DAS28 评分、ESR、RF、CRP、滑膜厚度、关节腔积液、滑膜血流分级降低,差异均有统计学意义($P<0.01$, $P<0.05$)。治疗组 1 例出现肝功能异常;对照组 1 例白细胞减低,2 例出现肝功能异常。**结论**　和痹方可有效改善早期 RA 肝脾失调型患者的关节及全身症状。

关键词　类风湿关节炎;和痹方;甲氨蝶呤

Treatment of Rheumatoid Arthritis by Hebi Recipe: an Efficacy Observation

JIANG Ping[1], ZHANG Lin-ying[1], DAI Ling-ling[2], and JIANG Xue-mei[3]　*1 First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan (250011); 2 Second Department of Oncology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Yantai City, Shandong (264001); 3 Department of Ultrasonography, Affiliated Hospital, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan (250011)*

ABSTRACT　Objective　To observe the auxiliary efficacy and safety of Hebi Recipe (HR) in treating early rheumatoid arthritis (RA). Methods　Totally 63 early RA patients with Gan-Pi disharmony were randomly assigned to the treatment group [32 cases, treated by HR (one dose per day, taken in two portions for 24 successive weeks) plus Methotrexate (MTX)] and the control group (31 cases, treated by MTX alone). The dosage of MTX was increased from 7.5 mg to 12.5 mg, once per week, 24 weeks as one course of treatment. Efficacy for Chinese medical syndromes, American College of Rheumatology 20 (ACR20) improvement rate, disease activity score in 28 joints (DAS28), laboratory related indices [ESR, rheumatoid factor (RF), C-reactive protein (CRP), anti-cyclic citrullinated peptide (CCP)], and related ultrasonic inspection items (synovium thickness, synovium blood flow classification, effusion of joint), and adverse reactions were observed. Results　The total effective rate (83.9%, 26/31 cases) and ACR20 improvement rate (74.2%, 23/31 cases) were higher in the treatment group than in the control group [60.7% (17/28 cases), 46.4% (13/28 cases); $P<0.05$]. Compared with before treatment in the same group, DAS28 score, ESR, RF, CRP, CCP, synovium thickness, synovium blood flow classifi-

基金项目:山东省高等学校科技计划项目(No.J12LK09)

作者单位:1.山东中医药大学第一临床医学院(济南 250011);2.山东省烟台市中医医院肿瘤二科(山东 264001);3.山东中医药大学附属医院超声科(济南 250011)

通讯作者:姜　萍,Tel: 0531-68617825, E-mail: ljy6617@163.com

△现在淄博市中医医院内二科(山东 255300)

DOI: 10.7661/CJIM.2016.01.0024

中国中西医结合杂志

cation, effusion of joint all decreased in the two groups after treatment ($P<0.01$, $P<0.05$). Compared with the control group after treatment, ACR20 improvement rate, DAS28 score, ESR, RF, CRP, CCP, synovium thickness, synovium blood flow classification, effusion of joint all decreased in the treatment group ($P<0.01$, $P<0.05$). Liver dysfunction occurred in 1 case of the treatment group. One leucopenia and 2 liver dysfunction occurred in the control group. Conclusion HR could effectively improve joints and systemic symptoms of early RA patients with Gan-Pi disharmony.

KEYWORDS rheumatoid arthritis; Hebi Recipe; Methotrexate

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以滑膜关节炎症和破坏为主要表现的一种慢性系统性自身免疫性疾病。早期表现为关节肿痛,晚期可出现不同程度的关节僵硬和畸形。研究结果表明,患者发病第 1 年内出现可逆性关节炎,2 年内会逐渐出现骨质破坏和关节间隙变窄[1]。因此早期诊断及有效治疗对改善 RA 患者的预后至关重要。

前期研究发现 RA 患者以肝脾失调为致病基础者居多[2,3]。笔者提出"肝脾失调,内生风湿诸邪,内外合邪致痹"[4]的观点。本研究主要验证以"舒肝理脾、祛风除湿、消肿止痛"为治法的和痹方治疗早期 RA 的临床疗效,报道如下。

资料与方法

1 诊断及辨证分型标准 RA 诊断参照文献[5]。中医肝脾失调辨证参照《中医临床诊疗术语·证候部分》脏腑兼证类[6]、《中药新药临床研究指导原则》[7]辨证标准,主症:关节肿胀疼痛或酸痛,麻木挛急,或疼痛游走,关节屈伸不利,晨僵,情绪抑郁或烦躁易怒,乏力,纳少。次症:口苦咽干,善太息,头晕目眩,面白或萎黄,脘胁胀痛,食后腹胀,便溏不爽或时溏时干。女性月经不调。舌脉象:舌淡,体胖或舌有齿痕,脉弦或弦细。

2 纳入、排除及脱落标准 纳入标准:符合 RA 诊断标准及中医肝脾失调辨证标准;18 ~65 岁;病程 <1 年;如已接受激素或其他缓解病情抗风湿药(disease modifying anti-rheumatism drug, DMARDs)治疗的患者进入研究前剂量稳定至少 30 日,并在以后的治疗中维持不变;自愿签署知情同意书。排除标准:合并其他风湿病如系统性红斑狼疮等;合并心血管、脑、肝、肺、肾和造血系统等重要器官严重疾病,急慢性感染性疾病,恶性肿瘤,精神性疾病;妊娠或哺乳期妇女。脱落标准:无论何时何因退出均为脱落病例。患者脱落后,尽可能与患者联系,完成所能完成的评估项目,填写治疗随访记录表,记录最后一次用药时间。对因不良反应而脱落,经随访最后判断与试验药物有关者,详细记录在临床病例观察表中。

3 一般资料 63 例均为 2011 年 2 月—2014 年 3 月就诊于山东中医药大学附属医院及山东省立医院风湿科门诊及住院早期 RA 患者,采用随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组 32 例,女 29 例,男 3 例;年龄 23 ~55 岁,平均年龄(41 ±10)岁,平均病程(5.6 ±1.6)月,受累腕关节 53 个。对照组 31 例,女 27 例,男 4 例;年龄 26 ~57 岁,平均年龄(43 ±10)岁,平均病程(5.8 ±1.9)月,受累腕关节 50 个。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。试验经山东省中医药大学附属医院伦理委员会批准。

4 治疗方法 两组均予甲氨蝶呤片(2.5 mg/片,上海医药集团有限公司信谊制药总厂,批号:120501),从 7.5 mg 在 4 周内逐渐加至 12.5 mg,每周 1 次,次日口服叶酸片(5 mg/片,江苏亚邦爱普森药业有限公司,批号:1002026)10 mg,若关节压痛度积分或关节肿胀度积分[7]达 4 分,加双氯芬酸钠双释放肠溶胶囊(75 mg/粒,德国慕尼黑有限公司,批号:116589)75 mg/日。治疗组加用和痹方(组成:当归 20 g 白芍 30 g 炒白术 15 g 苍术 15 g 川芎 20 g 防风 9 g 青风藤 20 g 肿节风 30 g 生甘草 30 g,饮片为山东中医药大学附属医院提供并鉴定道地药材),风盛加羌活、乌梢蛇;寒甚加附子、桂枝;热重加金银花、虎杖;湿重加萆薢、泽泻;瘀重加红花、全蝎。每日 1 剂,水煎 300 mL,早、晚分 2 次口服,每次 150 mL,连续治疗 24 周。

5 观察指标及方法 在第 1 次用药及在此后第 4、8、12、24 周进行随访。

5.1 疗效评估 评价 ACR20(American College of Rheumatology 20)[8]改善率,中医证候疗效评定参考《中药新药临床研究指导原则》[7],临床控制:中医症状、体征消失或基本消失,证候积分减少≥95%;显效:中医症状、体征明显改善,证候积分减少 70% ~94%;有效:中医症状、体征有所改善,证候积分减少 30% ~69%;无效:中医症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足 30%。计算公式(尼莫地平法):[(治疗前积分 - 治疗后积分)/治疗前积

分]×100%。28 个关节数疾病活动度评分(disease activity score in 28 joints, DAS28)采用欧洲抗风湿病联盟(The European Union League Against Rheumatism, EULAR)标准[9]。

5.2　实验室指标检测　所有患者清晨前臂静脉采血,ESR 和风湿三项[类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、抗环瓜氨酸肽(anti-cyclic citrullinated peptide, CCP)抗体]各取 3 mL。采用魏氏法检测 ESR,采用免疫比浊法检测 RF,采用免疫散射比浊法检测 CRP,采用酶联免疫吸附法检测 CCP 抗体。

5.3　超声评估　采用美国 GE 公司彩色超声诊断仪 S8,探头频率 7 ~ 12 MHz。所有检查均由固定的临床及超声副主任医师共同获取并分析声像图资料。于首次用药及治疗后进行超声评估。

5.3.1　滑膜增厚判定　参照 Walther M 等[10]标准,腕关节滑膜厚度 >2 mm 为滑膜增厚。

5.3.2　关节腔积液判定　测量关节腔积液最大深度,采用半定量法计算腕关节腔积液。

5.3.3　滑膜内血流分级判定　参照 Alder DD 等[11]标准分为 4 级,0 级:滑膜内未见血流信号;Ⅰ级:少量血流信号,可见 1 处至 2 处点状血流;Ⅱ级:中量血流,可见 1 条主要血管或同时可见 2 ~ 3 条小血管;Ⅲ级:血流丰富,可见 4 条以上血管,或血管相连通呈网状。

5.4　安全性评价　治疗第 4、8、12、24 周监测血、尿常规,肝、肾功能,随时记录治疗过程中的不良反应。

6　统计学方法　采用 SPSS 17.0 统计分析软件。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1　不良反应及脱落情况　治疗组 1 例出现轻度恶心,可耐受;1 例肝功能异常停药,病例脱落。对照组 1 例轻度皮疹,2 例恶心,均可耐受;1 例白细胞 2.18×10^9/L,2 例肝功能异常停药,病例脱落。最终完成试验 59 例。

2　两组患者 ACR20 改善及 DAS28 评分比较(表 1)　与本组治疗前比较,两组治疗后 DAS28 评分均降低($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与对照组同期比较,治疗组治疗后 ACR20 改善率升高,DAS28 评分降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

表 1　两组患者 ACR20 改善及 DAS28 评分比较

组别	例数	ACR20 改善[例(%)]	DAS28 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	
			治疗前	治疗后
对照	28	13 (46.4)	4.9 ± 0.5	2.9 ± 0.5 *
治疗	31	23 (74.2) △	5.0 ± 0.5	2.6 ± 0.4 ** △△

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同期比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$

3　两组患者中医证候疗效比较(表 2)　治疗组治疗后总有效率优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2　两组患者中医证候疗效比较　[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照	28	5(17.9)	12(42.9)	11(39.3)	17(60.7)
治疗	31	10(32.3)	16(51.6)	5(16.1)	26(83.9) *

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

4　两组患者 ESR、RF、CRP、CCP 抗体比较(表 3)与本组治疗前比较,两组患者治疗后 ESR、RF、CRP、CCP 抗体均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与对照组同期比较,治疗组治疗后 ESR、RF、CRP 降低,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。因两组 RF、CCP 抗体数据不符合正态分布,取其自然对数进行统计学分析。

5　两组治疗前后腕关节超声结果比较(表 4)与本组治疗前比较,两组患者治疗后滑膜厚度、关节腔积液、滑膜血流分级均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与对照组同期比较,治疗组治疗后滑膜厚度、关节腔积液、滑膜血流分级降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。4 例(治疗组 1 例,对照组 3 例)患者在 3 个月内出现骨皮质破坏征象。

表 3　两组患者 ESR、RF、CRP、CCP 抗体比较　($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ESR(mm/h)	RF(ln, IU/mL)	CRP(mg/L)	CCP 抗体(ln, RU/mL)
对照	28	治疗前	52 ± 18	2.0 ± 0.5	22 ± 10	2.7 ± 0.4
		治疗后	38 ± 21 **	1.9 ± 0.4 *	16 ± 7 **	2.6 ± 0.4 *
治疗	31	治疗前	53 ± 20	2.1 ± 0.5	24 ± 10	2.7 ± 0.3
		治疗后	27 ± 11 ** △△	1.9 ± 0.4 ** △	10 ± 6 ** △△	2.5 ± 0.4 **

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同期比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$

中国中西医结合杂志

表 4 两组治疗前后腕关节超声结果比较

组别	例数	关节数	时间	滑膜厚度（mm，$\bar{x}\pm s$）	关节腔积液（mm，$\bar{x}\pm s$）	滑膜血流分级（例）			
						0 级	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级
对照	28	56	治疗前	2.4 ±0.6	2.8 ±0.7	6	19	22	9
			治疗后	2.2 ±0.6*	2.0 ±0.6**	20	15	13	8
治疗	31	62	治疗前	2.4 ±0.5	2.9 ±0.8	5	18	26	13
			治疗后	2.0 ±0.6**△	1.3 ±0.6**△△	31	22	6	3

注：与本组治疗前比较，*$P<0.05$，**$P<0.01$；与对照组同期比较，△$P<0.05$，△△$P<0.01$

6 两组患者服用双氯芬酸钠双释放肠溶胶囊总量比较 对照组 10 例、治疗组 11 例在治疗过程中服用了双氯芬酸钠双释放肠溶胶囊（75 mg，1 次/日），其使用总量分别为（1 200 ±296）、（1 111 ±292）mg，两组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

讨 论

RA 属于中医学“痹证”范畴，早期 RA 发病多表现为双手小关节酸痛或游走性疼痛，麻木挛急，屈伸不利，肿胀、晨僵，大多数患者情绪抑郁或烦躁易怒、乏力、纳少，女性月经不调。“肝脾失调”是 RA 发病的重要基础[12,13]。肝藏血主筋，荣养筋脉，调畅气机；脾主肌肉四肢，主运化水谷，濡养四肢五脏。患者多为女性，女子以血为先天，且多情志不畅，与文献[14]报道相符。笔者认为肝失疏泄，或肝血虚，脾失健运，肝脾同处中焦，易相互影响为患，肝脾失调，一则内生风湿诸邪，二则易招致外邪，内外邪气相引为患，痹着于四肢，则关节筋骨肿痛、酸楚麻木。痹着日久必影响气血津液运行，停痰留瘀。关节局部由初期的软骨、滑膜组织改变逐渐发展到骨质侵蚀和破坏，最终形成关节畸形，乃至全身性损害。因此，对于早期 RA 拟定“舒肝理脾，祛风胜湿，消肿止痛”的和痹方治疗。方中当归、白术舒肝理脾，养血活血为君，白芍、苍术柔肝除痹止痛，燥湿健脾为臣。白芍配当归补肝体，川芎散肝活血行气，助肝木升发之气，使其调达，以助肝用。苍术配白术健脾燥湿除内外之湿。青风藤、肿节风祛风湿，通经络，活血散结，消肿止痛；防风辛能散肝，香能舒脾，祛风以胜湿，且能够祛风解表，防外邪入侵；防风、川芎辛香以防白芍、当归滋腻之性，共为佐药；甘草与白芍配伍，酸甘化阴，养阴除痹，缓急止痛，调和药性以为使。全方舒肝补肝血健脾除湿，祛风消肿定痛，标本同治，以遏制早期 RA 进一步发展传变。

临床观察结果显示，治疗组中医证候疗效、ACR20 改善率、DAS28、ESR、CRP 及 RF 方面均优于对照组。说明和痹方与 MTX 联用，较单用 MTX 可显著改善临床症状、炎症指标（ESR、CRP）及降低疾病活动度（DAS28）。近年来超声技术在 RA 诊断中广泛运用，超声对滑膜炎及早期骨破坏的诊断优于 X 线，敏感性和特异性接近 MRI，性价比优于 MRI[15,16]。许钟慧等[17]报道 RA 腕关节受累较掌指关节和近端指间关节常见，且检出率均高于掌指关节和指间关节，本研究选用方便且灵敏度高的腕关节作为评价对象。针对 RA 滑膜炎的病理基础，采用高频超声对腕关节的滑膜厚度、关节积液、滑膜血流情况进行了观察，发现治疗组和对照组滑膜厚度、改善关节积液及血流信号均减轻，治疗组优于对照组。此外，超声检查发现 4 例患者在 3 个月内出现骨皮质变薄、欠光滑征象，提示超声可以在早期（3 个月内）发现骨质破坏。本研究采用超声检测作为评价手段，更为客观地对中药联合西药治疗早期 RA 疗效进行评价，结果显示，和痹方可以有效改善滑膜炎症，防止骨侵蚀，控制疾病进展，降低 MTX 的不良反应。

综上所述，“肝脾失调、内生风湿”是早期 RA 发病及发展转归的重要环节，和痹方能够明显改善患者的临床症状和实验室指标，缓解滑膜及关节损伤；超声是中医学“望诊”的延伸，能够客观真实地反映病理变化，对 RA 早期诊断、评价病情进展及药物疗效有重要意义。我们将进一步扩大样本，继续随访，探讨并完善早期 RA 辨证分型治疗，发挥中医药治疗的优势。

参 考 文 献

[1] 胡小涛，陈苏宁. 高频彩色多普勒超声在类风湿性关节炎膝关节病变诊断中的应用价值[J]. 中华医学超声杂志，2012，9（4）：349 -350.

[2] 秦林，滕佳林，叶蕾，等. 类风湿关节炎从肝脾辨证的研究概况[J]. 上海中医药杂志，2006，40（3）：23 -25.

[3] 魏晓广，高春献，古劼劼，等. 从肝脾失调论治类风湿性关节炎的理论探讨[J]. 实用中医内科杂志，2011，25（8）：70 -71.

[4] 周丽宁，姜萍. 浅议肝脾失调与早期类风湿关节炎[J]. 河南中医，2014，34（4）：661 -663.

[5] Aletaha D，Neogi T，Silman AJ，et al. 2010 Rheuma-

toid Arthritis Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European Union League against Rheumatism Collaborative Initiative [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 2569 -2581.

[6] 国家中医药管理局. GB/T 16751.2 -1997, 中医临床诊疗术语·证候部分[S].

[7] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 115 -117.

[8] Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 1995, 38(6): 727 -735.

[9] Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria[J]. Clin Exp Rheumatol, 2005, 23(5 Suppl 39): S93 -99.

[10] Walther M, Harms H, Krenn V, et al. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of synovial tissue of knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(2): 331 -338.

[11] Alder DD, Carson PL, Rubin JM, et al. Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast cancer: preliminary findings[J]. Ultrasound Med Biol, 1990, 16(6): 553 -559.

[12] 叶蕾. 类风湿关节炎从肝脾辨治的临床和实验研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2005.

[13] 魏晓广. 类风湿性关节炎从肝脾辨证的理论探讨与临床研究[D].济南:山东中医药大学, 2008.

[14] 文振华,李敬扬,罗筱雯,等. 类风湿关节炎合并抑郁状态的发生率及相关因素分析[J].中华风湿病学杂志, 2012,16(2): 120 -123.

[15] 李萍,刘吉华,徐文坚,等. 早期类风湿性关节炎腕关节病变超声与 MRI 对比研究[J].中国超声医学杂志, 2010, 26(4): 363 -366.

[16] Sheane BJ, Beddy P, O'Connor M, et al. Targeted ultrasound of the fifth metatarsophalangeal joint in an early inflammatory arthritis cohort[J]. Arthritis Rheum, 2009, 61(7): 1004 -1008.

[17] 徐钟慧,冷晓梅,郑福玲,等. 超声与磁共振对类风湿关节炎腕手关节病变诊断价值的比较[J].协和医学杂志, 2014,1(1): 41 -45.

(收稿:2015 -02 -07　修回:2015 -09 -28)

第 7 次全国中西医结合传染病学术会议征文通知

由中国中西医结合学会传染病专业委员会主办的第 7 次全国中西医结合传染病学术会议将于 2016 年 6 月在山东省青岛市召开。现征文要求如下。

征文内容:(1)各种传染病的中西医结合诊疗和实验研究;(2)中医药及中西医结合防治传染病的经验总结;(3)中西医结合传染病的研究方法、思路和发展战略;(4)中医药和中西医结合诊疗传染病的进展和评价;(5)运用多种疗法(如针灸、气功等)、多种给药途径(栓剂、保留灌肠、皮肤给药、器官给药、腧穴给药等)治疗各种传染病的应用和配合研究;(6)各种传染病动物模型、病理机制、检测技术、诊断标准的最新进展及动态;(7)中西医结合传染病学术定位及体系研讨。

稿件要求:在 5 000 字以内,未经正式发表,提供 500 字以内的中文摘要,注明作者姓名、单位、地址、邮编及 E-mail。

投稿方式:广东省深圳市龙岗区布澜路 29 号(邮编 518112) 深圳市第三人民医院　聂广(收),欢迎通过电子邮件投稿,请发至 zxyjhcrb@163.com,并注明"会议征文"。

截稿日期:2016 年 5 月 20 日。

中国中西医结合杂志　中国中西医结合杂志　中国中西医结合杂志　中国中西医结合杂志　中国中西医结合杂志