复方雷公藤外敷剂对类风湿关节炎患者关节疼痛的影响

焦 娟[1] 唐晓颇[1] 员 晶[2] 刘 栩[3] 刘 慧[4] 张春艳[4] 王丽英[5] 姜 泉[1]

摘要 目的 观察复方雷公藤外敷剂缓解类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)关节疼痛的有效性和安全性。**方法** 采用多中心随机双盲对照试验设计,将 174 例疾病中度活动的 RA 患者随机分为外敷剂组(治疗组)和安慰剂组(对照组),每组 87 例,肿痛关节部位涂抹外用药物,每次 20 g,每日 1 次,共 8 周。以患者报告的关节疼痛缓解做为主要疗效指标,并于治疗前、治疗 4 周及治疗后评价疼痛视觉模拟量表评分(visual analogue scale for pain,VAS)、28 个关节数疾病活动度评分(disease activity score of 28 joints,DAS28)、患者健康总体评价,治疗前后检测 ESR 及 hs-CRP。治疗中观察女性月经变化情况,并采用皮肤刺激性强度评价标准对记录试验过程中出现的皮肤刺激进行评价。采用意向性分析进行统计分析。**结果** 治疗组患者关节疼痛缓解率[79 例(90.8%)]高于对照组[60 例(69.0%), $P=0.001$]。与本组治疗前比较,两组治疗 4 周及治疗后疼痛 VAS、DAS28 评分、总体 VAS 均改善,差异有统计学意义($P<0.01$);治疗组治疗后 ESR 及 hs-CRP 水平下降,差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。两组治疗后疼痛 VAS、DAS28 评分、患者健康总体评价、ESR 及 hs-CRP 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组共发生 8 例不良事件,其中 5 例皮肤过敏、1 例不能忍受药物气味、2 例轻度肝损伤;对照组共发生 3 例不良事件,其中 2 例皮肤过敏,1 例轻度肝损伤。两组不良事件发生率差异无计学意义($P>0.05$)。治疗组未见女性患者报道月经变化。**结论** 复方雷公藤外敷剂外敷是一种有效、安全的缓解 RA 关节疼痛的治疗方法,可作为缓解 RA 关节疼痛的辅助方法。

关键词 复方雷公藤外敷剂;类风湿关节炎;中医外治疗法;患者报告的关节疼痛缓解;疼痛视觉模拟量表;患者健康总体评价

Effect of External Applying Compound *Tripterygium wilfordii* Hook F. on Joint Pain of Rheumatoid Arthritis Patients

JIAO Juan[1], TANG Xiao-po[1], YUAN Jing[2], LIU Xu[3], LIU Hui[4], ZHANG Chun-yan[4], WANG Li-ying[5], and JIANG Quan[1] *1 Department of Rheumatology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053); 2 Third Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310053); 3 Department of Rheumatology, Peking University People's Hospital, Beijing (100044); 4 Department of Rheumatology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100078); 5 Department of Rheumatology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing (100029)*

ABSTRACT Objective To observe the effectiveness and safety of external applying Compound *Tripterygium wilfordii* Hook F. (TwHF) in relieving joint pain in rheumatoid arthritis (RA) patients. Methods In this double-blinded, randomized multicenter trial, a total of 174 moderately active RA patients were enrolled and randomly assigned to the treatment group (treated with Compound TwHF, 87 cases) and the placebo control group (87 cases). Compound TwHF or placebo was externally applied in painful joints, 20 g each time, once per day for 8 weeks. Self-reported joint pain relief was taken as a primary effective

基金项目:北京市科技计划首都临床特色应用研究(No. Z111107058811104)

作者单位:1.中国中医科学院广安门医院风湿病科(北京 100053);2.浙江中医药大学第三临床医学院(杭州 310053);3.北京大学人民医院风湿免疫科(北京 100044);4.北京中医药大学东方医院风湿病科(北京 100078);5.中日友好医院风湿免疫科(北京 100029)

通讯作者:姜 泉,010-88001132,E-mail:doctorjq@126.com

DOI:10.7661/CJIM.2016.01.0029

中国中西医结合杂志

indicator. Visual analogue scale for pain (VAS), disease activity score of 28 joints (DAS28), VAS for general health (GH) were evaluated before treatment, at week 4 and after treatment. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and hypersensitive C reactive protein (hs-CRP) were tested before and after treatment. Menstrual changes in females were observed during treatment. Skin irritation occurred during the recording process was assessed using skin irritation strength. Intention to treat (ITT) was statistically analyzed. Results　The joint pain relief rate in the treatment group was 90.8% (79/87 cases), higher than that in the placebo control group (69.0%, 60/87 cases; P =0.001). VAS pain score, DAS28, VAS for GH score were significantly improved in the two groups at week 4 of treatment and after treatment, as compared with before treatment (P <0.01). ESR and hs-CRP levels significantly decreased in the treatment group after treatment (P <0.05, P <0.01). No difference was found in post-treatment VAS pain score, DAS28, VAS for GH score, ESR, or hs-CRP between the two groups (P >0.05). Eight adverse events occurred in the treatment group (5 skin allergy, 1 intolerance of medical odor, and 2 mild liver injury), while 3 adverse events occurred in the placebo control group (2 skin allergy, 1 mild liver injury). There was no statistical difference in adverse event between the two groups (P >0.05). No menstrual change occurred in the treatment group. Conclusion　External applying Compound TwHF was an effective and safe way to relieve joint pain of RA patients, which could be taken as an adjuvant therapy.

KEYWORDS　external application of Compound *Tripterygium wilfordii*; rheumatoid arthritis; external therapy of Chinese medicine; Patient-reported Joint Pain Relief; Visual Analogue Scale Pain Score; Visual Analogue Scale for general health

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以关节滑膜慢性炎症为主要表现的自身免疫性疾病,病因与发病机制至今不明。多种炎症细胞的浸润、血管翳形成和滑膜增生是本病基本病理特点,最终导致骨质破坏、关节畸形和残毁。其高致残性成为发展中国家巨大的负担和挑战[1]。我国 RA 发病率为 0.3% ~ 0.5%[2]。关节疼痛是 RA 患者就诊最常见的原因,是患者最痛苦的主诉,严重影响其社会功能以及情感、精神健康等总体健康状况和生活质量。西医缓解 RA 关节疼痛主要药物为非甾类抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs),其主要通过抑制环氧化酶起到消炎作用,但口服 NSAIDs 对胃肠道的不良反应较大,据美国食品药品监督管理局统计,服用 NSAIDs 3 个月的患者,胃肠道溃疡、出血和穿孔发生率为 1% ~2%,服用 1 年患者发生率为 2% ~5%。如何在迅速缓解关节疼痛的同时,避免药物的不良反应,成为临床治疗 RA 难点。

雷公藤是临床治疗 RA 的公认有效药物,其提取物已被证实具有消炎镇痛、免疫抑制和保护关节软骨的作用[3-6],近 30 年用来治疗 RA,具有独特的疗效优势。但服用常规剂量雷公藤可出现恶心、纳差、腹胀、腹泻、腹痛等,其发生率高达 35.9%[7],还可导致肝功能损害及皮肤黏膜损害,尤其是生殖系统毒性等不良反应[4,8]。这些不良反应使雷公藤的临床应用受到一定程度的限制,尤其在生育期患者中已明确限制使用。通过总结前人工作经验,并结合临床实践经验,中国中医科学院广安门医院风湿病科发挥外治优势,改变雷公藤方药的给药途径,直接作用于局部关节,疗效和安全性较好[9,10]。在此基础上,采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验,观察复方雷公藤外敷剂缓解 RA 患者关节疼痛的疗效和安全性。现将意向性分析(Intention-To-Treat, ITT)结果报道如下。

资料与方法

1　诊断标准　RA 诊断标准参照 1987 年美国风湿病学会修订的 RA 分类标准[11]。

2　纳入、排除及脱落标准　纳入标准:28 个关节数疾病活动度评分(disease activity score of 28 joints, DAS28)[12]为 3.2 ~5.1;临床症状以四肢关节肿痛为主;如接受改善病情抗风湿药(disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)治疗的患者进入研究前剂量稳定至少 3 个月;服用 NSAIDs 治疗剂量已稳定 4 周以上,或至少 1 周未服用;年龄 18 ~ 65 岁;签署知情同意书。排除标准:皮肤过敏或皮肤破溃;合并心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病;精神病;服用雷公藤制剂、糖皮质激素以及使用生物制剂;治疗不合作。脱落标准:试验过程中,受试者依从性差,影响有效性和安全性判定;发生严重不良事件、并发症,不宜继续接受试验;试验过程中自行退出者;因各种原因疗程未结束退出试验、失访或死亡

病例;资料不全,影响有效性和安全性判断;非规定范围内联合用药,影响有效性和安全性判定。

3 一般资料 174 例均为 2013 年 1 月—2014 年 12 月中国中医科学院广安门医院(56 例)、北京大学人民医院(49 例)、卫生部中日友好医院(46 例)、北京中医药大学东方医院(23 例)门诊及住院 RA 患者。采用中心分层区组随机分为复方雷公藤外敷剂组(治疗组)和安慰剂组(对照组),每组各 87 例。治疗组男性 6 例,女性 81 例;平均年龄(52 ±9)岁;平均病程(120 ±96)个月;DAS28 为(4.4 ±0.9)分;BMI 为(23 ±8)kg/m^2。对照组男性 14 例,女性 73 例;平均年龄(52 ±10)岁;平均病程(102 ±77)个月;DAS28 为(4.2 ±0.9)分;BMI 为(23 ±7)kg/m^2。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义(P >0.05)。本研究符合《赫尔辛基宣言》,经过组长单位伦理委员会审查批准,各分中心依据其规定进行备案或再次审查批准。

4 随机方案隐藏 采用中心分层区组随机设计,由中心组长单位药品临床管理基地应用 SAS 统计软件得出并保存随机数字,随机抽样的初值与分段长度均记录在盲底。随机分配方案由中心组长单位控制以避免选择性偏倚。

5 治疗方法 治疗组采用复方雷公藤外敷剂(组成:雷公藤、芒硝、川芎、炙乳香、炙没药等共 8 味药,由中国中医科学院广安门医院制剂室制成膏剂)20 g 涂于肿痛关节部位,按摩至吸收,每日 1 次。对照组外敷安慰剂(黏稠剂,配以蔗糖色,由中国中医科学院广安门医院制剂室制成膏剂,外观、颜色等与试验药相近),给药量、给药部位、给药方法同复方雷公藤外敷剂用法。疗程为 8 周。研究过程中,患者入组时如服用 NSAIDs 则在以后的治疗中维持不变,如期间患者疼痛不能忍受,临时加用对乙酰氨基酚片,记录患者观察期内用药总量。

6 疗效评价方法 主要疗效指标:观察患者治疗后关节疼痛缓解情况。

次要疗效指标:治疗前、治疗 4 周、治疗后评价疼痛视觉模拟量表(visual analog scale for pain,VAS pain)[13]、DAS28 评分、患者健康总体评价(VAS)。治疗前后检测血沉(erythrocyte sedimentation rate,ESR,魏氏法)和 hs-CRP。

DAS28 = 0.56 × sqrt(t28) + 0.28 × sqrt(sw28) + 0.70 × ln(hs-CRP) + 0.014 × GH

t28:28 个关节中的触痛关节个数;sw28:28 个关节中的肿胀关节个数;GH(general health):患者健康总体评价(VAS)。

结果判定[12]:高活动度:DAS28 ≥5.1;中度活动:DAS28 3.2 ~5.0;低活动度:DAS28 2.6 ~3.1;缓解:DAS28 <2.6。

7 盲法评价及实施 采用双盲安慰剂对照设计及第三方盲态评价以避免实施偏倚及测量偏倚。进行临床评判试验结果的人员不参与治疗,而且在评判过程中始终处于盲态。

8 安全性评价 试验前后检查血、尿、便常规、心电图、肝功能(ALT、AST)、肾功能(BUN、Cr),并记录女性月经情况,包括经期、周期、经量、经色等方面。采用皮肤刺激性强度评价标准[14]对记录试验过程中出现的皮肤刺激进行评价,分为无刺激性、轻度刺激性、中度刺激性、强刺激性。

9 统计学方法 采用 SAS 8.2 统计分析软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布进行 t 检验,不符合正态分布进行秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验。所有统计检验均采用双侧检验,P <0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 试验流程(图 1) 最终 159 例患者完成治疗。

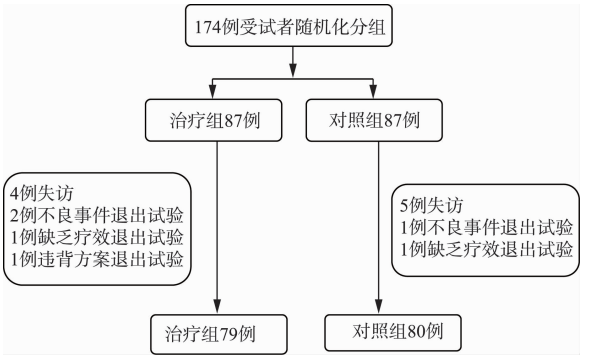

图 1 试验流程

2 两组主要疗效指标比较 治疗组 79 例(90.8%)患者关节疼痛缓解,优于对照组[60 例(69.0%),P =0.001]。

3 两组各时间点疼痛 VAS、DAS28 评分、总体 VAS、ESR 及 hs-CRP 比较(表 1) 与本组治疗前比较,两组治疗 4 周及治疗后疼痛 VAS、DAS28 评分、总体 VAS 均改善,差异有统计学意义(P <0.01);治疗组治疗后 ESR 及 hs-CRP 水平下降,差异有统计学意义(P <0.05,P <0.01)。两组治疗后各指标比较,差异均无统计学意义(P >0.05)。

表 1　两组各时间点疼痛 VAS、DAS28 评分、总体 VAS、ESR 及 hs-CRP 比较　($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	疼痛 VAS(分)	DAS28 评分(分)	总体 VAS(分)	ESR(mm/h)	hs-CRP(mg/L)
对照	60	治疗前	53 ±15	4.2 ±0.9	49 ±16	35 ±20	19 ±22
		治疗前 4 周	44 ±17 **	3.8 ±1.0 **	44 ±15 **	—	—
		治疗后	41 ±18 **	3.7 ±1.1 **	42 ±16 **	32 ±20	15 ±17
治疗	79	治疗前	57 ±16	4.4 ±0.9	53 ±18	42 ±26	22 ±27
		治疗前 4 周	45 ±18 **	4.0 ±1.0 **	46 ±18 **	—	—
		治疗后	41 ±20 **	3.8 ±1.1 **	43 ±18 **	36 ±23 *	17 ±20 **

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$, ** $P<0.01$

4　两组不良反应比较　治疗组治疗期间出现 8 例不良事件,其中,皮肤过敏 5 例,ALT 升高 2 例,不能忍受外敷剂气味 1 例;皮肤过敏的 5 例中,轻度皮肤过敏者 3 例,中度皮肤过敏者 4 例。对照组出现 3 例不良事件,其中,皮肤过敏 2 例,ALT 升高 1 例;皮肤过敏均为轻度。两组 11 例不良事件中,3 例患者均为 ALT 轻度升高(<80 U/L),考虑与同时使用缓解病情抗风湿药物有关。不能忍受外敷剂气味者和中度皮肤过敏者(共 5 例)退出临床观察,其余 6 例报告不良事件患者均完成 8 周临床观察。未见对月经不良反应。

5　两组对乙酰氨基酚片服用情况比较　治疗组分别有 29 例(33.72%)加服对乙酰氨基酚,对照组分别有 21 例(24.71%)加服对乙酰氨基酚,两组比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.679$, $P=0.195$)。两组治疗结束时对乙酰氨基酚片总用量比较,差异无统计学意义($P<0.05$)。

讨　论

本临床试验结果证实复方雷公藤外敷剂可有效缓解 RA 关节疼痛,90.8%受试者关节疼痛得到缓解,疼痛 VAS 降低,还有一定的降低炎症实验室指标的作用,其安全性与安慰剂比较未见差异,提示复方雷公藤外敷治疗 RA 安全性可靠。

目前有关雷公藤外治 RA 随机对照临床试验报道尚不多见,尚未见有关雷公藤外治 RA 多中心随机对照双盲试验报道。在之前为期 4 周的单盲随机对照临床研究中,本课题组曾应用本方法治疗湿热瘀阻证中重度活动 RA 患者,平均 7 日内迅速减轻关节疼痛、肿胀症状,治疗后,复方雷公藤外敷组的关节肿胀个数、关节压痛个数、双手平均握力显著低于安慰剂组[10]。有学者曾采用复方雷公藤涂膜剂外治活动期 RA,进行了为期 6 周的随机对照双盲临床研究,治疗后,复方雷公藤涂膜剂组的关节肿胀指数、压痛指数、疼痛指数、双手平均握力及晨僵时间显著低于安慰剂组[15]。以上研究结果均表明,以雷公藤为君药的复方外用制剂治疗活动期 RA,有较满意的局部疗效,与本次研究结果一致。

复方雷公藤外敷剂处方以雷公藤苦辛而寒,为君药,具清热除湿、活血通络、消肿止痛的作用,尤善治热痹关节红肿热痛,肿胀难消[16]。芒硝、川芎为臣,芒硝局部外具有清热泻火、消肿止痛的作用,《药性论》云:本品"主时疾热壅,能散恶血。"[17] 川芎辛散温通,活血行气,祛风止痛,是临床常用的活血药,《药品化义》谓川芎:"其味辛温,能横行利窍,使血流气性,为血中气药。"[18] 乳香、没药为佐,两药均具有活血祛瘀,消肿止痛的作用,常相须使用。如《本草纲目》谓"乳香活血,没药散血,皆能止痛,消肿,生肌,故两药每每相兼而用。"[19] 诸药合用,共奏清热祛湿、活血止痛的作用。适用于全身辨证属湿热瘀阻证或其他证候兼局部辨证属湿热瘀阻证 RA 患者。

本研究结果显示复方雷公藤外敷剂具有较好的消炎镇痛作用。以往对雷公藤的起效机制研究多集中在免疫抑制方面,而其消炎镇痛作用的研究较少。有学者曾采用佐剂性关节炎大鼠进行动物实验,结果提示相较于扶他林乳胶剂,复方雷公藤涂膜剂还能明显减轻大鼠炎症组织的毛细血管通透性及前列腺素 2 的含量,且镇痛作用更强且更为持久[20];复方雷公藤外敷剂还能减轻大鼠关节肿胀度,降低血清中 TNF-α 含量、增加血清中 IL-4 含量,并且可显著降低关节组织中 MMP3 含量[21]。还有学者对雷公藤有效成分提取物——雷公藤多苷外用纳米乳进行了抗炎镇痛实验研究,结果表明与雷公藤多苷片口服相比,雷公藤多苷纳米乳能更好地抑制小鼠耳廓肿胀和毛细血管通透性,具有更强的镇痛效果[22],还可明显降低佐剂性关节炎大鼠血清中 IL-1α、IL-1β 及 TNF-α 水平[23]。

有关雷公藤外用透皮吸收的药代动力学研究和起效机制研究为数不多。曾有体外实验报道,采用雷公藤甲素所制备的固体脂质纳米粒的累计透皮量与用药时间有较好的线性关系,说明透皮吸收速率稳定,用药时间越长,局部药物含量越大[24]。还有动物实验报道,采用微透析联用高效液相色谱法检测雷公藤的有效成分——雷公藤甲素外用,达峰时间为 10 h,达峰浓度为 3.31 μg/mL[25]。还有学者采用经皮微乳液

给药系统制备成雷公藤微乳液,发现其透皮吸收能力强于雷公藤,且可以抑制佐剂关节炎,同时减少雄性大鼠生殖毒性和肝毒性[26]。进一步开展复方雷公藤外敷剂的透皮吸收起效机制研究及处方中药相互作用研究是未来的研究方向。

前期临床研究曾应用本方法治疗湿热瘀阻证活动期 RA 患者,取得了很好的局部疗效[9,10]。RA 活动期患者多见湿热痹阻型,病情重、且易与瘀血相合致病[27],此时患者四肢多关节肿痛、关节滑膜炎明显,辨证多属于湿热瘀阻证或其他证候兼局部辨证属湿热瘀阻证,由此推测本复方雷公藤制剂外敷适用于绝大部分疾病中重度活动、临床症状以四肢关节肿痛为主的 RA 患者。因此,在本次临床试验中,由于多个西医中心的加入,经过多次专家论证后尝试不限定中医证候,仅限定受试者为疾病中度活动、临床症状以四肢关节肿痛为主的 RA 患者,取得了满意的局部疗效。据此,可尝试将这一操作简便、安全性可靠的中医外敷方案,于西医单位进行推广。

本课题组前期采用随机单盲的试验设计,对本方法降低 RA 疾病活动度的全身疗效进行了研究,提示复方雷公藤制剂外敷的全身增效作用[28]。但本次多中心的随机双盲临床试验结果却不支持这一结论,考虑主要为药物制备方法的改变。前期研究使用的外敷药物为传统的浓煎剂,而本研究将复方中每味药的有效成分提取后加以赋形剂所混合制备,可见两次的“有效成分”的提取方法不同,可能导致最终制备的外敷剂所含有效成分浓度不同。如何在改变传统剂型和保证药物浓度找到平衡点是有待解决的难点。其次,受试者疾病状态不完全相同。前期研究中受试者为重度活动 RA 患者,而本次由于伦理问题,改为中度活动的 RA 患者,不排除基线时病情重更易得到阳性结果的可能性。

近年来,雷公藤治疗 RA 渐渐在国际上受到关注,通过本试验,复方雷公藤外敷剂在缓解 RA 患者关节疼痛方面,有效性得到确证,且安全性较口服用药提高。这是中医外治疗法优势的体现。复方雷公藤外敷剂外治 RA,直达病所,扩大了雷公藤的 RA 适用患者群,且操作简便、适应证易于掌握,便于推广。

参 考 文 献

[1] March L, Smith EU, Hoy DG, et al. Burden of disability due to musculoskeletal (MSK) disorders [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2014, 28(3): 353 - 366.

[2] 张进玉主编. 类风湿关节炎.第 2 版[M]. 北京:人民卫生出版社,1998:348 - 447.

[3] 胡长玲,林兵,郑承剑,等. 抗类风湿性关节炎的天然药物及其作用机制研究进展[J].中草药, 2011,42(7): 1435 - 1440.

[4] 孔蓓俊,刘继勇,高申,等. 雷公藤的现代应用及不良反应研究进展[J].上海中医药杂志, 2011,45(6): 87 - 91.

[5] Ma J, Dey L, Yang H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive compounds from *Tripterygium wilfordii* [J]. Phytochemistry, 2007, 68(8): 1172.

[6] Lin N, Liu C, Xiao C, et al. Triptolide, a diterpenoid triepoxide, suppresses inflammation and cartilage destruction in collagen-induced arthritis mice [J]. Biochem Pharmacol, 2007, 73(1): 136 - 146.

[7] Ma HD, Deng YR, Tian Z, et al. Traditional Chinese medicine and immune regulation [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2013, 44(3): 229 - 241.

[8] 周炎仪,黄捷仪,李静玲,等. 雷公藤制剂的用药安全性分析[J].临床合理用药, 2012,5(8B): 120.

[9] 曹炜,焦娟,姜泉. 复方雷公藤外敷治疗活动期类风湿关节炎的临床疗效观察[J].中华中医药杂志, 2007, 22(7): 433 - 435.

[10] 焦娟,殷海波,姜泉. 中医内治外敷法治疗活动期类风湿关节炎的疗效评价[J].辽宁中医杂志, 2008, 35(3): 328 - 332.

[11] 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.

[12] Fransen J, van Riel PL, Fransen J, et al. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria[J]. Clin Exp Rheumatol, 2005, 23(5 Suppl 39): S93 - S99.

[13] McCormack HM, Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review[J]. Psychol Med, 1988, 18(4): 1007 - 1019.

[14] 中华人民共和国卫生部药政管理局. 中药新药研究指南(药学、药理学、毒理学) [M]. 北京:中华人民共和国卫生部药政管理局,1994:210 - 211.

[15] 邓兆智,林院昌,欧润妹,等. 复方雷公藤涂膜剂治疗活动期类风湿关节炎的临床再观察[J].广州中医药大学学报,1998,15(3): 180 - 183.

[16] 胡爱萍主编. 痹证通用中药[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:20.

[17] 甄权撰,尚志钧辑. 药性论 · 药性趋向分类论:合刊本[M]. 合肥:安徽科学技术出版社, 2006:3.

[18] 贾所学主编. 李延罡补订. 药品化义[M]. 北京:中国古籍出版社, 2012:52.

中国中西医结合杂志

[19] 李时珍. 本草纲目[M]. 北京:人民卫生出版社, 1982:1958.
[20] 邓兆智,何羿婷,王志强. 复方雷公藤涂膜剂对类风湿关节炎的抗炎与镇痛实验研究[J].中国医药学报, 1998,13(3):14-16.
[21] 周洁,刘岳凤,何凯. 复方雷公藤凝胶剂对大鼠佐剂型关节炎的疗效及肝毒性研究[J].细胞与分子免疫学杂志, 2013,29(9):914-918.
[22] 何欣,欧阳五庆,赵兴华,等. 雷公藤多苷纳米乳透皮制剂的抗炎镇痛作用试验[J].中国兽医杂志, 2008, 44(8):13-15.
[23] Chen F, Li T, Li S, et al. Preparation and characterization of *Tripterygium wilfordii* multi-glycoside nanoparticle using supercritical anti-solvent process[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(2):2695-2711.
[24] 翁婷,陈华兵,常雪灵,等. 雷公藤提取物固体脂质纳米粒水分散体的制备及体外透皮吸收[J].中国医药工业杂志, 2004, 35(2):87-89.
[25] 邓亚利,周莉玲. 微透析联用高效液相色谱法研究青藤碱雷公藤甲素巴布剂的裸鼠在体透皮吸收过程[J].中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17):118-121.
[26] Wang X, Xue M, Gu J, et al. Transdermal microemulsion drug delivery system for impairing male reproductive toxicity and enhancing efficacy of *Tripterygium Wilfordii* Hook. F.[J]. Fitoterapia, 2012, 83(4):690-698.
[27] 姜泉,蒋红,曹炜,等. 475 例类风湿关节炎患者中医临床证候分析[J].中医杂志, 2007, 48(3):253-255.
[28] 焦娟,姜泉. 复方雷公藤外敷降低类风湿关节炎疾病活动度的研究[J].中国中西医结合杂志, 2012, 32(11):1470-1472,1476.

(收稿:2015-03-27　修回:2015-10-26)

· 征订启事 ·

欢迎订阅 2016 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床报道、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖;2001 年被新闻出版署评为"双效期刊",列入中国期刊方阵;2003—2014 年连续 12 年被评为"百种中国杰出学术期刊";3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助;4 次获"国家自然科学基金重点学术期刊专项基金"资助;4 次获"中国科协精品科技期刊工程项目期刊";2015 年 5 月荣获中国科协精品科技期刊 TOP 50 项目。并被多种国内外知名检索系统收录,如:中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国医学索引(Medline)、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等;为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,被编入《中文核心期刊要目总览》,每年影响因子及总被引频次在中医药类期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本,月刊,128 页;铜版纸印刷,彩色插图。国内定价:25.00 元/期。全年定价:300.00 元。国际标准刊号:ISSN 1003-5370,国内统一刊号:CN 11-2787/R,国内邮发代号:2-52,国外代号:M640。国内外公开发行,在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京市海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827,62876547,62876548;传真:010-62874291;E-mail:cjim@cjim.cn;网址:http://www.cjim.cn。

中国中西医结合杂志