

## 中西医结合治疗难治性类风湿关节炎

余建华<sup>\*</sup>, 张衡

(洛阳市第三人民医院风湿免疫科, 河南 洛阳 471002)

[摘要] 目的: 探讨桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤(MTX)和柳氮磺吡啶(SSZ)治疗难治性类风湿关节炎(RA)的疗效和安全性。方法: 选择符合纳入标准患者 81 例, 随机分为治疗组和对照组, 治疗组 40 例给予桂枝芍药知母汤、MTX 和 SSZ 治疗, 对照组 41 例给予 MTX 和 SSZ 治疗, 疗程均为 12 周。采用美国风湿病学会(ACR)推荐的 RA 疾病活动评价核心指标对两组治疗前后进行评估。结果: 治疗后 2 组病情活动主要指标评分均有显著降低, 治疗前后比较, 差异均有非常显著性意义( $P < 0.01$ ), 治疗组评分降低优于对照组, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。治疗组达到 ACR20, ACR50, ACR90 疗效标准的分别为: 37.5%, 32.5%, 20%, 总有效率 90%; 对照组达到 ACR20, ACR50, ACR90 疗效标准的分别为: 46.34%, 19.51%, 4.88%, 总有效率 70.73%。结论: 桂枝芍药知母汤联合 MTX 和 SSZ 治疗难治性 RA 疗效明显优于 MTX 联合 SSZ 的疗效, 且具有较好的安全性。

[关键词] 关节炎, 类风湿; 桂枝芍药知母汤; 甲氨蝶呤; 柳氮磺吡啶; 中西医结合疗法

[中图分类号] R285.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)08-0201-03

## Traditional Chinese and Western Medicine Treatment of Refractory Rheumatoid Arthritis Clinical Observation

YU Jian-hua<sup>\*</sup>, ZHANG Heng

(Rheumatism Department, Luoyang Third People's Hospital, Luoyang 471002, China)

**[Abstract]** **Objective:** Explore the efficacy and safety of Guizhi Shaoyao Zhimutang combine methotrexate (MTX) and sulfasalazine (SSZ) on refractory rheumatoid arthritis (RA). **Method:** Select 81 patients met the inclusion criteria were randomly divided into two groups. Patients in treatment group ( $n = 40$ ) were treated with Guizhi Shaoyao Zhimutang combine methotrexate (MTX) and sulfasalazine (SSZ). Patients in control group ( $n = 41$ ) were treated with methotrexate (MTX) and sulfasalazine (SSZ). The therapeutic course was 12 weeks in both groups. Based on American college of rheumatology (ACR) recommended evaluation of RA disease activity core set of indicators to assess the two groups before and after treatment. **Result:** After treatment, both groups score major indicators of disease activity were significantly decreased, before and after treatment the differences were highly statistically significant ( $P < 0.01$ ), the treatment group score lower than the control group, the difference was significant ( $P < 0.05$ ). The treatment group achieved ACR20, ACR50, ACR90 efficacy criteria were: 37.5%, 32.5%, 20%, with a total effective rate 90%; the control group achieved ACR20, ACR50, ACR90 efficacy criteria were: 46.34%, 19.51%, 4.88%, the total efficiency of 70.73%. **Conclusion:** Guizhi Shaoyao Zhimutang combine methotrexate (MTX) and sulfasalazine (SSZ) the efficacy of the treatment of refractory rheumatoid arthritis is superior to the efficacy of methotrexate (MTX) and sulfasalazine (SSZ), and has good security.

**[Key words]** arthritis; rheumatoid; Guizhi Shaoyao Zhimutang; methotrexate; sulfasalazine; TCM-WM therapy

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以对称性多关节炎为主要临床表现的慢性、进行性、

侵蚀性的自身免疫性疾病。临床观察发现部分难治性 RA 患者虽经正规足疗程改善病情的抗风湿药(DMARDs)治疗仍不能缓解, 本科采用中西医结合的方法进行治疗, 取得了较好疗效。

### 1 资料

**1.1 一般资料** 选择本院风湿科门诊及住院确诊

[收稿日期] 20100311(008)

[作者简介] 余建华, 本科, 副主任医师, 研究方向为风湿免疫病的临床中西医结合治疗, Tel: 13937998063, E-mail: yjhlys@163.com

为难治性 RA 患者 81 例, 随机分为治疗组和对照组。治疗组 40 例, 男 13 例, 女 27 例, 年龄 18 ~ 65 岁, 平均(40 ± 6.4) 岁, 病程 2 ~ 20 年, 平均(6.8 ± 3.6) 年; 对照组 41 例, 男 16 例, 女 25 例, 年龄 20 ~ 69 岁, 平均(38 ± 7.8) 岁, 病程 2 ~ 23 年, 平均(5.4 ± 3.3) 年。两组患者资料比较, 差异无显著性 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 纳入标准** 所选 81 例全部符合美国风湿病学会 (ACR) 1987 年修订的 RA 分类标准<sup>[1]</sup>, 并且均是经过正规足疗程 DMARDs 治疗病情不能缓解的 RA 患者。另外且符合 ACR2002 年的 RA 活动期判断标准: (1) 6 个或 6 个以上的关节肿胀; (2) 6 个或 6 个以上的关节触痛; (3) 符合下面 3 条标准中的任意 2 条: 晨僵持续时间 > 45 min; 血沉 (ESR) > 28 mm/h (魏氏法); C 反应蛋白 (CRP) 大于正常上限的 1.5 倍。全部符合中医风湿病寒热错杂证的证候诊断要点: 关节红肿热痛, 但逢寒痛甚, 且触之不热; 或关节肿痛, 局部怕冷, 但触之发热; 关节肿痛, 自觉局部发热, 又感微恶风寒; 或身热, 关节肿痛, 局部喜热。舌质可淡、可红, 舌苔可黄、可白, 或黄白相兼, 脉弦或紧或数<sup>[2]</sup>。

**1.3 排除标准** 正在服用皮质激素或其他慢作用药物或停药不足 1 个月者; 有药物过敏史或过敏体质者; 有严重心、肝、肾和胃、十二指肠溃疡病变或病史者; 孕妇及哺乳期妇女。

## 2 方法

**2.1 治疗方法** 对照组口服甲氨蝶呤片 (MTX) 及柳氮磺吡啶片 (SSZ)。MTX 由上海信谊药业有限公司生产, 每周只口服 1 d, 早晚饭后各服 7.5 mg; SSZ 由上海信谊药业有限公司生产, 每次口服 1 g, 每天 2 次。治疗组在对照组基础上给予桂枝芍药知母汤加减治疗。组方: 桂枝、知母、生姜、白术各 15 g, 芍药 18 g, 防风 12 g, 麻黄、甘草、炮附子各 10 g。上 9 味为基本方, 关节肿痛以上肢为主者, 加羌活 10 g、姜黄 15 g; 关节肿痛以膝踝等下肢为主者, 加独活 12 g、防己 15 g; 关节红肿、疼痛明显, 减附子量为 5 g, 加银花藤 15 g、连翘 12 g; 午后潮热、苔厚者, 加薏苡仁 30 g。水煎 2 次, 合并, 分为 3 次口服, 每日 1 剂。

两组均以 12 周为 1 疗程, 两组中正在服用非甾体抗炎止痛药物者可以继续服用, 但剂量不再增加。

**2.2 观察指标** 采用 ACR 1993 年推荐的 RA 疾病活动评价核心指标, 两组患者均在治疗前及治疗后测以下 9 项疗效指标: 晨僵时间、关节压痛数、关节肿胀数、患者对疼痛的评定 (VAS 评分)、患者对疾病活动性的综合评价 (VAS 评分)、医生对疾病活动性的综合评价 (VAS 评分)、健康评价问卷 (HAQ) 评分、ESR、CRP。用药期间观察记录患者的不适表现, 治疗前及治疗后 4, 8, 12 周分别检测血常规、尿常规、肝功能、肾功能、大便隐血。

**2.3 疗效评价标准** 采用 ACR 所制定标准 ACR20、ACR50、ACR90<sup>[3]</sup> 进行总体疗效评价。ACR20 定义为患者压痛及肿胀关节数有 20% 以上的改善以及下列 5 项中至少 3 项有 20% 以上的改善: 疼痛 VAS 评分、疾病总体状况的患者评价 VAS 评分、疾病总体状况的医生评价 VAS 评分、HAQ 评分、CRP 或 ESR。ACR50 和 ACR90 采用相同的标准分别定义为 50% 和 90% 的改善。改善不足 ACR20 为无效, 改善达 ACR20 为有效, 改善达 ACR50 但不足 ACR90 为显效, 改善达 ACR90 为临床缓解。

**2.4 统计学方法** 采用 SPSS 10.0 软件进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 治疗前后比较用  $t$  检验, 疗效比较采用 Ridit 分析。

## 3 结果

**3.1 疗效** 总有效率治疗组为 90%, 对照组为 70.73%, 治疗组优于对照组。见表 1。治疗组出现疗效最早为 1 周, 对照组出现疗效最早为 4 周。

**3.2 两组治疗前后主要活动指标比较** 治疗后 2 组病情活动主要指标评分均有显著降低, 治疗前后比较, 差异均有非常显著性意义 ( $P < 0.01$ ), 治疗组评分降低优于对照组, 差异有显著性意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

**3.3 不良反应** 治疗组出现不良反应发生率为 15%, 其中恶心、上腹不适 2 例, 皮疹 1 例, 口腔溃疡 1 例, 头晕 1 例, 肝功能轻度异常 1 例; 对照组出现不良反应发生率为 29.26%, 其中恶心、上腹不适 4 例, 口腔溃疡 3 例, 肝酶升高 3 例, 血白细胞下降 2 例,

表 1 12 周两组疗效比较

[例 (%)]

组别	例数	临床缓解	显效	好转	无效	总有效率 / %
治疗	40	8 (20.00)	13 (32.50)	15 (37.50)	4 (10.00) <sup>1)</sup>	90.00
对照	41	2 (4.88)	8 (19.51)	19 (46.34)	12 (29.27)	70.73

注: 两组疗效比较经 Ridit 分析, <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

表 2 两组治疗前后主要指标比较( 柳±s)

组别	n	时间	晨僵时间 /min	关节压 痛数/个	关节肿 胀数/个	患者疼痛 评定/mm	患者总体 评分/mm	医生总体 评分/mm	HAQ /分	ESR /( mm/h)	CRP /( mg/L)
治疗	40	治疗前	97 ±68	24 ±13	14 ±10	71 ±14	74 ±17	70 ±15	2.0 ±0.5	58 ±35	29 ±23
		治疗后	36 ±21 <sup>1,3)</sup>	6 ±4 <sup>1,4)</sup>	3 ±2 <sup>1,4)</sup>	24 ±14 <sup>1,4)</sup>	36 ±15 <sup>1,3)</sup>	31 ±12 <sup>1,3)</sup>	1.0 ±0.4 <sup>1,3)</sup>	29 ±16 <sup>1,3)</sup>	10 ±6 <sup>1,4)</sup>
对照	41	治疗前	101 ±68	23 ±12	13 ±7	69 ±16	69 ±17	66 ±17	1.7 ±0.6	62 ±29	27 ±25
		治疗后	56 ±30 <sup>1)</sup>	11 ±6 <sup>1)</sup>	6 ±5 <sup>1)</sup>	45 ±21 <sup>1)</sup>	47 ±23 <sup>1)</sup>	44 ±20 <sup>1)</sup>	1.3 ±0.5 <sup>2)</sup>	46 ±19 <sup>2)</sup>	15 ±10 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前比较,<sup>1)</sup> P<0.01, <sup>2)</sup> P<0.05;与对照组治疗后比较,<sup>3)</sup> P<0.05, <sup>4)</sup> P<0.01。

经对症处理好转或消失,均未退出治疗。两组患者不良反应发生率比较对照组高于治疗组(P<0.05)。

#### 4 讨论

难治性 RA 目前国内外尚无统一定义,通常是指确诊的 RA 患者经非甾体类抗炎药和 2 种以上 DMARDs 治疗 6 个月以上或 1 种 DMARDs 治疗 1 年以上,病情仍处于活动状态<sup>[4-5]</sup>。目前难治性 RA 的治疗仍是困扰临床医生的棘手问题,积极探索有效的治疗方法是临床医生的努力方向。两种或两种以上改善病情的抗风湿药联合使用是国内外公认的治疗 RA 的主要方法<sup>[5-6]</sup>。MIX 联合 SSZ 是目前最常用的治疗 RA 的有效方案之一<sup>[5]</sup>,以其疗效肯定、相对安全和价格低廉成为临床医生治疗 RA 的首选。

桂枝芍药知母汤是历代医家治疗痹证的主方,临床应用广泛,当代名老中医焦树德老师于 20 世纪 70 年代就总结了桂枝芍药知母汤治疗 RA20 年的经验体会:“常常取得理想疗效”。我们将其辨证应用治疗难治性 RA,取得了较好的临床效果。桂枝芍药知母汤源自《金匱要略》,主治疼痛遍历关节且关节肿大明显之风湿历节病,这恰与难治性或活动期 RA 临床特点一致。风湿历节反复发作,多出现身体瘦弱,关节肿大或变形,剧烈疼痛,或发热不解等症。治疗方法,须祛风除湿、温经宣痹、滋阴清热并用,风湿去、虚热除、阴血生,则病自愈<sup>[7]</sup>。桂枝芍药知母汤正是为此而设。

许家骝等<sup>[8]</sup>对桂枝芍药知母汤抗风湿的药效学基础进行了初步研究,发现本方能明显抑制醋酸所致小鼠扭体反应和大鼠棉球肉芽肿组织增生,降低小鼠腹腔毛细血管通透性,显著抑制佐剂性关节炎(AA)大鼠原发性足肿胀及继发性关节炎,同时可明显降低 AA 大鼠炎性组织中 PGE<sub>2</sub> 的含量,能显著抑制炎症反应时的白细胞游走。赵慧等<sup>[9]</sup>探讨桂枝芍药知母汤对 RA 的治疗作用机理,发现本方可降低以Ⅱ型胶原(C)诱导的免疫性关节炎(CIA)大鼠为 RA 动物模型的血清中异常增高的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 浓度,从而抑制或控制 RA 病情发展。张琦等<sup>[10]</sup>采

用 HLA2DR4 转基因小鼠 CIA 动物模型,评价造模后桂枝芍药知母汤早期给药对 T 淋巴细胞增殖的影响。结果与模型组比较,本方能明显抑制 RA 转基因小鼠 T 淋巴细胞增殖。认为桂枝芍药知母汤有改善 RA 的病情和症状、抑制 T 淋巴细胞增殖作用,这可能是本方治疗 RA 取得良好疗效的机理之一。

本研究采用中医辨病辨证用药与 MIX 和 SSZ 联合的方法治疗难治性 RA,临床资料显示,治疗组在总有效率、临床缓解率、显效率及不良反应发生率几方面均明显优于对照组,差异均有显著性意义(P<0.05)。

中西医结合治疗难治性 RA,其发挥协同作用的机制尚不明确,其对人体免疫功能、致炎因子等方面的作用机制也不明确,如何将两者的优势进行有机的结合和互补,这些都为我们研究难治性 RA 的治疗提供了更大的空间。

#### [参考文献]

- [1] 蒋明,朱立平,林孝义. 风湿病学[M]. 北京:科学出版社,1995:846.
- [2] 路志正,焦树德. 实用中医风湿病学[M]. 北京:人民卫生出版社,1996:53.
- [3] Felson D T, Anderson J J, Boers M, et al. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1995, 38: 727.
- [4] 林星,余建华,陈平,等. 难治性类风湿关节炎的治疗[J]. 现代诊断与治疗,2002, 13(5): 284.
- [5] 栗占国. 重视类风湿关节炎的规范化治疗[J]. 中华风湿病学杂志,2003, 7(8): 459.
- [6] 刘湘源. 应重视类风湿关节炎的强化治疗[J]. 中华风湿病学杂志,2009, 13(11): 729.
- [7] 李克光. 金匱要略讲义[M]. 上海:上海科学技术出版社,1985:60.
- [8] 许家骝,罗霄山,张诚光. 桂枝芍药知母汤抗风湿的药效学研究[J]. 中药材,2003, 26(9): 662.
- [9] 赵慧,顾立刚,陈小军,等. 桂枝芍药知母汤对Ⅱ型胶原诱导性关节炎大鼠血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素 1 活性的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2005, 12(11): 27.
- [10] 张琦,吴轰,江咏,等. 桂枝芍药知母汤对转基因小鼠胶原诱导性关节炎 T 淋巴细胞增殖的影响[J]. 成都中医药大学学报,2006, 29(3): 24.

[责任编辑 邹晓翠]