

# 清解伏毒法控制类风湿 关节炎复发的临床研究※

● 王占奎\* 宋绍亮 考希良

**摘 要** 目的:观察清解伏毒法控制类风湿关节炎复发的临床疗效。方法:将按标准纳入的病例随机分为中药组、中西医结合组和西药组。中药组予以清解伏毒汤药,每周口服 2~3 剂(即隔日一剂或隔两日一剂),每次 200ml,每日 2 次。中西医结合组以口服火把花根片为主并配合一种慢作用抗风湿药物。西药组选择选择慢作用抗风湿药物 2~3 种来控制病情,病情稳定后只限一种长期口服。6 个月为一疗程。疗程结束后评定临床疗效。结果:中药组在总有效率、部分实验室指标改善方面与其他两组有统计学意义( $P<0.05$ )。中西医结合组较西药组有统计学意义( $P<0.05$ )。不良反应方面中药组最少。结论:清解伏毒法控制缓解期类风湿关节炎有良好作用。

**关键词** 类风湿关节炎 清解伏毒法

类风湿关节炎(RA)是一个以累及周围关节为主的多系统炎症性的自身免疫病,其特征性的症状为对称性、周围性多个关节慢性炎性病变,临床表现为受累关节疼痛、肿胀、功能下降,病变呈持续、反复发作过程。RA 进入缓解期后,对于如何继续维持药物疗效、控制疾病复发,目前临床上尚缺乏一种较为行之有效具有长期缓解作用的治疗方法。我们通过反复临床实践,结合缓解期 RA 的临床特点,在病因病机方面提出了“伏毒致痹”学说,并摸索出一套合理的抗复发服药方法。即在 RA 缓解期采取间断给汤剂的服药方法,能有效减少或防止缓解期 RA 患者病情复发。

## 1 资料与方法

**1.1 病例选择** 147 例病例均来源于山东中医药大学附属医院风湿科门诊及病房,随机分为中药组、中西医结合组和西药组。所有病例均符合病情活动的判断标准。①休息时有中度程度的疼痛。②晨僵 $\geq$

1h。③有 3 个以上关节肿胀。④关节触痛 $\geq 8$  个关节。⑤血沉(ESR 魏氏法) $\geq 28\text{mm/h}$ 。⑥C 反应蛋白升高超过正常值 50%,即 $\geq 12\text{mg/l}$ (我院正常值上限为 8mg/l)。⑦发热,体温 $\geq 38^\circ\text{C}$ ,并且排除呼吸(上呼吸道)、泌尿、消化、血液系统及其他感染导致发热者。凡符合 5 项者即可诊断为活动性 RA。排除病例标准:(1)不符合上述纳入标准者。(2)晚期患者,关节严重畸形,RA 功能 IV 级、X 线分期在 IV 期者。(3)重叠其他风湿性疾病者。(4)合并心、脑、肝、肾和造血系统等严重疾病者(Cr 超过正常范围,BUN 超过正常值 20%,ALT 超过正常值 50%)。(5)妊娠或哺乳期妇女、精神病患者等。(6)过敏体质,对 2 种或 2 种以上药物或食物过敏不适合纳入者。(7)胃、十二指肠活动性溃疡者;有长期腹泻史者。

一般资料见表 1、2。三组病例的性别年龄病程等均无差异,在活动期的关节肿胀个数、疼痛个数、晨僵时间、血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)等均有可比性。

表 1 三组性别构成

性别与年龄	中药组	中西医结合组	西药组
男	11	7	11
女	31	51	36
年龄	49.38 $\pm$ 14.33	45.61 $\pm$ 13.27	46.73 $\pm$ 14.52

※基金项目 山东省中医管理局科学技术研究专项课题(No: 2005-200)

\*作者简介 王占奎,男,副主任医师,在读医学博士。主要从事风湿病的临床研究。

•作者单位 山东中医药大学附属医院风湿科(250011)

表2 三组治疗前病情分析( $\bar{x} \pm s$ )

	中药组 (42)	中西医结合组 (58)	西药组 (47)
病情关节肿胀个数	7.57 ± 6.44	9.34 ± 6.77	10.09 ± 6.54
晨僵时间(小时)	1.43 ± 0.83	1.34 ± 0.95	1.81 ± 0.99
病程(年)	5.84 ± 5.21	7.65 ± 4.75	6.71 ± 3.72
CRP(mg/l)	20.05 ± 17.00	28.50 ± 25.54	20.29 ± 16.86
血沉(mm/h)	47.38 ± 33.78	55.95 ± 30.25	56.32 ± 22.67
控制病情时间(月)	2.98 ± 1.85 <sup>#</sup>	4.59 ± 2.85 <sup>×</sup>	1.64 ± 0.79

注: #与其余两组对比有显著性差异( $P > 0.05$ ); ×与西药组对比有显著性差异( $P > 0.05$ )。除控制病情时间外,其余项目三组间经  $t$  检验无显著性差异( $P < 0.05$ )。

1.2 试验方法 经过筛选的合格病例,按控制病情的方法分为3组。中药组(自拟辨证方剂)。药物组成:雷公藤 9g、白芍 30g、青风藤 15g、独活 15g、虎杖 30g、青蒿 15g、生甘草 12g、黄芪 30g、当归 12g。第一遍水煎 30 分钟,第二遍水煎 15 分钟,合兑后,分两次服。病情控制后,每周口服 2~3 剂(即隔日一剂或隔两日一剂)。加减:怕风冷者可加桂枝 9g、防风 9g;关节疼痛者可加川芎 12g,伸筋草 15g;汗出多者黄芪可用至 45~60g。中西医结合组:控制病情时以口服火把花根片为主(国药准字 Z20027411,生产地:重庆市中医研究院制药厂,批号 22041114),剂量 0.18g,每日 3 次,每次 3~5 片,配合以下慢作用药物其中一种:来氟米特片,每日 30mg 顿服,3 天后改为 10mg 口服;甲氨蝶呤 7.5~20mg,每周口服一次;硫酸羟氯喹每次 0.1~0.2g,每日 2 次。病情得到控制后停用。西药组:除中西医结合组的西药外,尚包括以下药物:柳氮磺吡啶每日 2.0~3.0g,分 2~3 次口服;白芍总苷 0.6g,每日 3 次。选择以上药物 2~3 种来控制病情,病情稳定后只限一种长期口服。以上三组控制病情期间,均可口服非甾体抗炎药贝速清(国药准字 H20041480,生产地:东盛科技股份有限公司西安制药厂,批号 200510173),药量 50mg,每日 2 片。和/或糖皮质激素强的松每日 ≤10mg。但病情控制后均要停用,否则排除。住院患者均静脉点滴清热解毒类中成药针剂如炎琥宁、苦参碱等,但时间不能超过一月。三组共取得缓解病例 147 例,中药辨证汤剂患者为 42 例;中西医结合组 58 例,西药组 47 例。147 例患者均符合 RA 临床缓解标准<sup>[1]</sup>:①晨僵不超过 15min。②没有乏力。③没有关节疼痛。④没有关节触痛或运动时疼痛。⑤关节区及腱鞘没有软组织肿胀。⑥血

沉:女性 <30mm/h,男性 <20mm/h。对 RA 病人至少符合以上 5 条标准,并至少持续 2 个月时间才能判断为临床缓解,并须排除以下情况,即有临床活动性胸膜炎、血管炎、心包炎、肌炎、继发于 RA 的发热、不明原因体重减轻时,均不能诊断为完全临床缓解。

表3 三组患者病情控制后实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ESR(mm · h <sup>-1</sup> )	CRP(mg · L <sup>-1</sup> )
中药组	42	15.36 ± 6.100(0)	7.98 ± 3.31
中西医结合组	58	15.73 ± 6.431(0)	6.93 ± 2.87
西药组	47	15.86 ± 6.235(0)	7.02 ± 3.24

注:经  $t$  检验,治疗前治疗组与对照组在实验室检测指标异常方面无显著性差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。

表4 三组患者病情控制后症状缓解情况比较(n)

组别	n	晨僵 达标	无 乏力	无 关节 疼痛	无 关节 触痛	无 肿胀	血沉 达标
中药组	42	34	31	28	25	29	40
中西医结合组	58	50	43	43	46	51	51
西药组	47	40	37	30	36	43	45

注:经 Ridit 分析,两组在治疗前症状缓解情况方面无显著性差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。

1.3 注意事项 (1)适度的功能锻炼,尽量保持正确体位。(2)忌食膏粱厚味、油腻、辛辣、生冷食物,戒烟酒。

1.4 疗效评定标准 目前国内外对临床缓解期 RA 抗复发的疗效标准研究尚是一片空白,参照《中药新药临床研究指导原则·类风湿关节炎的临床研究指导原则》<sup>[3]</sup>,结合临床情况,自拟疗效评价标准如下:以 RA 临床缓解期标准中①关节区及腱鞘没有软组织肿胀②ESR:女性 <30mm/h,男性 <20mm/h 两条为主要判定标准;以③晨僵不超过 15min④没有乏力⑤没有关节疼痛⑥没有关节触痛或运动时疼痛四条为次要判定标准,制定其等级标准:(1)临床痊愈:具备主要标准①、②和其他 4 项次要标准中的任何 3 条者。(2)显效:具备主要标准①、②和其他 4 项次要标准中的任何 2 条者。(3)有效:具备主要标准①、②和其他 4 项次要标准中的任何 1 条者。(4)无效:4 项次要标准全或不全具备;具备 1 项主要标准和 ≤3 项以下次要标准;仅具备 1 项主要标准。具备上述 3 条中任何 1 条者。

1.5 观察指标 (1)临床观察指标:根据上述疗效标准,6 月内观察疗效,对于有效或无效患者,从伦理学

角度出发不再继续观察,恢复病情活动期原控制方案。(2)安全性实验室观察指标:血常规、尿常规、大便常规、心电图、血生化(主要为肝、肾功)。(3)疗效性实验室观察指标:ESR、CRP、RF。(4)指标的采集:进入临床缓解期后分别于第 2、4、6 个月的最后 1 天上午 8~9 时空腹在山东中医药大学附属医院检测上述指标并提供检查结果。(5)治疗 6 月间密切观察不良反应,并经核实与药物相关后进行记录。

1.6 统计学处理 所有资料均采用《中国医学百科全书·医学统计学》统计软件包 PEMS 3.1 for Win-

dows(四川大学华西公共卫生学院卫生统计学教研室研制)进行统计。计量资料用“均数±标准差”表示,采用 *t* 检验;计数资料比较用  $\chi^2$  检验;等级资料用 Ridit 分析。

2 结果

2.1 三组总有效率比较 表 5 显示,经统计学处理,中药组总有效率、临床治愈率均高于其余两组(▼ *P* < 0.05)。

表 5 三组疾病总有效率比较(n·%)

组别	n	临床治愈	显效	有效	无效	总有效
中药组	42	12(28.57)▼	15(35.71)	12(28.57)	3(7.14)▼	39(92.86)▼
中西医结合组	58	6(10.35)	11(18.97)	15(25.86)	26(44.83)*	32(55.15)*
西药组	47	6(12.77)	12(25.53)	20(42.55)	9(19.15)	38(80.85)

注:与其余两组比较:▼ *P* < 0.05;与西药组比较#*P* < 0.05。

2.2 三组间在服药第 2、4、6 个月时实验室指标比较 表 6 显示,ESR 和 CRP 在第 4、6 个月时,中药组和其

他两组比较有显著性差异(*P* < 0.05)。说明在长期改善炎症的预后方面,中药组疗效最稳定。

表 6 三组间在服药第 2、4、6 个月时实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别 (例数)	ESR(mm/h)			CRP(mg/L)		
	2 月	4 月	6 月	2 月	4 月	6 月
中药组 (42)	17.7 ± 8.21 <sup>▲</sup>	18.2 ± 8.16▼ (38)	19.3 ± 7.79▼ (35)	8.93 ± 3.87 <sup>▲</sup>	9.27 ± 4.06▼ (38)	12.35 ± 4.21▼ (35)
中西医结合组 (58)	21.9 ± 9.37	23.8 ± 8.92	35.6 ± 8.12# (50)	9.98 ± 4.16	12.3 ± 3.99	23.7 ± 10.01# (50)
西药组 (47)	20.5 ± 9.54	24.0 ± 9.02	30.2 ± 7.75 (42)	9.05 ± 5.13	12.1 ± 3.47	19.2 ± 5.32 (42)

注:( ) 为接受检查例数。与其余两组比较:▼ *P* < 0.05, ▲ *P* > 0.05。与西药组比较:#*P* < 0.05。

2.3 不良反应结果分析

表 7 三组不良反应比较(n)

组别 (例数)	恶心 呕吐	月经 失调	白细胞 减少	脱发	皮疹	肝功 异常
中药组(42)	7	0	0	0	0	0
中西医结合组(58)	1	4	1	1	1	1
西药组(47)	3	3	4	1	3	2

注:月经不调指月经提前或延后 7 天以上;白细胞减少指 WBC < 3.5 × 10<sup>9</sup>,且连续检查 2 次或以上,间隔时间不少于一周;肝功异常指谷丙转氨酶 ≥ 80U/L。

中药组除出现 7 例恶心呕吐例病人外,未出现其他不良反应;其余两组均见不良反应,西药组有两例

肝功异常,1 例停药后恢复,1 例加用白芍总苷口服,2 周后恢复正常;4 例白细胞减少均 ≥ 2.5 × 10<sup>9</sup>,病人拒绝骨髓穿刺,停药后恢复。其余不良反应因程度轻微,征得患者同意后未做特殊处理。

3 讨论

RA 病程有 3 种形式<sup>[1]</sup>:①单循环式(monocyclic):发作一次以后缓解至少一年之久或不再发作,见于 20% 患者;②多循环式(poly cyclic):见于 70% 患者,发作一次以后短暂缓解,或轻重起伏持续发展,从无缓解;③进行式:占 10%,病变累及关节数目不断增加,程度日益进展,所谓恶性 RA。随着来氟米特等新型缓解病情药物的不断问世,及生物制剂临床应

用,及强调多种改善病情药物的联合使用,使更多的急性期活动期的患者病情得到缓解,但如何保持疗效的长期性,成为亟待解决的难题。患者恐惧激素及具有免疫抑制作用的改善病情药物的副作用,拒绝长期服用。常用的中成药如火把花根片疗效不好,且有明显的生殖系统副作用,寻找合适的中药汤剂及服用方法成为研究的方向。

RA 活动期其基本病机为湿热毒痹阻经络筋脉和骨节,治疗从湿从热从毒治疗已经达成共识<sup>[2]</sup>。我们认为复发的主要根源在于活动期未能得到正确及时治疗,致使湿热痰瘀蕴留体内形成伏毒(或称伏邪、伏气),暂时未发,如有六淫外邪相引,或因七情过激、饮食失节、劳逸失调等因素触动,再次发病,或进一步加重,或引发他病。临床缓解期的治疗仍继续以祛毒清热、利湿通络为主,佐以扶正,使余毒得清,伏邪得去,则患者可不再受复发之苦。

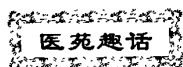
雷公藤作君药,主要用其祛风除湿、活血通络、消肿止痛、清热解毒之功。一药多用,使湿除、痛止、肿消、毒清。用于 RA 治疗的整个过程。青风藤、独活、虎杖祛风除湿、活血化瘀、通痹止痛之功,故用为臣药。黄芪于方中能健护中焦,使中焦健旺,内湿自除,而且能托毒外出,青蒿使深伏之邪外达而易于祛除;当归于方中和血行血,化瘀止痛,且兼能治痹。与黄芪合用乃当归补血汤,补气生血,适用于久痹气血亏虚之人;白芍与甘草合用为芍药甘草汤,更加强了缓

急止痛之功。四味药侧重于扶助正气,于全方而言,乃攻中有补、攻补结合之意,使正气不虚,祛邪有力。现代药理研究证实,方中雷公藤提取物通过抑制脂多糖(LPS)刺激、抑制 IL-1、6、8、TNF- $\alpha$  等致炎细胞因子和介质产生,降低 COX-2 表达,抑制 PGE2 产生而产生抗炎作用<sup>[3]</sup>。青藤碱可引起小鼠胸腺及脾脏重量减轻,对小鼠抗羊红细胞抗体产生及对羊红细胞诱导的 DTH 反应均有明显的抑制作用<sup>[4]</sup>。青蒿琥酯对非特异性免疫也具增强作用,能增强小鼠血清总补体的活性和腹腔巨噬细胞的吞噬功能<sup>[5]</sup>。

本研究发现,在控制病情所需时间上,西药组多种改善病情药联合应用明显优于其他两组。但控制复发上,口服中药汤剂的总有效率及实验室指标改善方面明显优于其他两组,副作用明显减少。但本研究限于经费及时间有限,未能长期观察疗效。

## 参考文献

- [1] 张乃峥. 临床风湿病学[M]. 上海:上海科技出版社,1999:130.
- [2] 宋绍亮. 热痹证治新说[M]. 北京:中医古籍出版社,2000:134.
- [3] 魏慧林,陈 沅,郑家润. 雷公藤对免疫系统和炎症反应的药理作用及其机制的研究进展[J]. 中国新药杂志,2004,13(9):780-784.
- [4] 霍海如,车锡平. 青藤碱镇痛和抗炎作用机理的研究[J]. 西安医科大学学报,1989,10(4):346.
- [5] 杨启超. 青蒿素及其衍生物青蒿琥酯与青蒿醚的药理研[J]. 广西医学,1984,6(6):292.



## 仙鹤草与《黄鹤楼》诗

“昔人已乘黄鹤去,此地空余黄鹤楼。黄鹤一去不复返,白云千载空悠悠。晴川历历汉阳树,芳草萋萋鹦鹉洲。日暮乡关何处是? 烟波江上使人愁。”这是唐代诗人崔颢的《黄鹤楼》诗。诗人在诗中写出了仙、写出了鹤、写出了草。这首诗可能概括了当地流传的一个故事。

古时候,在芳草萋萋鹦鹉洲的一座楼内住着一位老人。老人一边行医,一边修仙,很受乡亲们的尊重。一日,一只黄鹤落在楼前,发出哀哀的叫声。乡亲们围观,老人闻声出楼,见是一只流血的黄鹤。于是老人采来一把草药,将拧出的草药汁滴于黄鹤的伤口处,很快就止住了血。之后,在老人的精心喂养下,黄鹤很快就康复了。一日清晨,老人向乡亲们辞行后,乘着黄鹤飞往天上去了。乡亲们才知道这位老人已经成仙,而黄鹤则是仙界派来迎接老人的。

望着远去的老人,乡亲们恋恋不舍;望着远离的乡亲们,老人也恋恋不舍。天黑以后,老人到了天上,无奈黄鹤一去不复返,老人知道再也不可能回到家乡,探望乡亲们。老人只能俯望家乡。日暮乡关何处是? 老人只望见了江上烟波,而没有望见家乡与乡亲们,更增加了老人的思乡情。

虽然昔人已乘黄鹤去,此地空余黄鹤楼,但乡亲们依然怀念老人。后来,乡亲们把老人称为仙人,把老人住过的楼称为黄鹤楼,把老人乘坐的黄鹤称为仙鹤,把老人给黄鹤治病的草药称为“仙鹤草”。