

化痰通络方治疗痰瘀痹阻型 类风湿关节炎的临床观察[※]

● 张怡燕 陈进春[▲] 邱明山 徐振兴

摘要 目的:观察化痰通络方治疗痰瘀痹阻型类风湿关节炎的疗效;探讨化痰通络方治疗痰瘀痹阻型类风湿关节炎的可能机制。方法:纳入符合标准的痰瘀痹阻型类风湿关节炎患者89例,中药观察组46例,对照组43例。观察组予甲氨喋呤、柳氮磺吡啶肠溶片、双氯芬酸钠缓释片治疗,加用化痰通络方,每日1剂,口服;对照组予上述西药治疗。两组治疗6个月后观察结果。结果:两组疗效比较观察组总有效率86.9%,优于对照组的总有效率74.4%,统计学有显著差异($P < 0.05$)。观察组中医证候疗效的总有效率91.3%,明显优于对照组的总有效率65.1%,统计学有极显著差异($P < 0.01$)。结论:化痰通络方联合常规西药治疗痰瘀痹阻型类风湿关节炎患者能够进一步提高临床疗效,能显著缓解患者的临床症状、体征,有效提高患者的生活质量,且无明显不良反应,可在一定程度上减轻西药的不良反应。

关键词 类风湿关节炎 化痰通络方 中医药治疗

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一以滑膜关节慢性炎性病变为主要表现的全身性自身免疫性疾病,主要侵犯外周关节,导致关节结构破坏、畸形和功能丧失,亦可累及全身其他组织器官(如肺、心、神经、血液等)。该病病程较长,复杂多变,治疗困难,现代医学对RA治疗已经取得较大的进展,但仍不能使RA的病情逆转,且不良反应较大,费用较高,大部分病人难以耐受。因此为RA治疗提供新的手段,减轻药物不良反应,降低致残率,有其非常重要的临床价值和现实意义。笔者自2009年1月至2011年1月使用化痰通络方治疗痰瘀痹阻型类风湿关节炎,取得很好的疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料 本研究采用随机平行对照方法,最

终共纳入符合中、西医诊断标准的厦门市中医院风湿肾科及厦门市中山医院肾内科风湿组病房及门诊的RA患者89例,观察组46例,对照组43例。观察组男9例,女37例;年龄33~70岁,平均(53.20 ± 10.03)岁;病程1.5~10年,平均(4.04 ± 1.82)年。对照组男11例,女32例;年龄35~70岁,平均(51.19 ± 10.47)岁;病程0.6~12年,平均(3.79 ± 2.24)年。收集两组患者一般资料及血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、关节压痛数、关节肿胀数等观察指标,经统计学处理,差异均无显著性意义($P < 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 采用1987年美国风湿病学会提出RA分类标准:①晨僵至少持续1小时(每天),病程≥6周;②3个或3个以上的关节肿胀,病程≥6周;③手关节炎:腕、掌指或近端指间关节肿胀,病程≥6周;④对称性关节肿胀,病程≥6周;⑤皮下结节(即类风湿结节);⑥手X线片表现(至少有骨质疏松和关节间隙狭窄);⑦血清类风湿因子阳性。上述7

※ 基金项目 福建省厦门市科学技术局基金资助项目(No: 3502Z 20074026)

▲ 通讯作者 陈进春,男,主任医师,教授,硕士研究生导师。主要从事风湿免疫性疾病的临床研究。E-mail: cjc 06 @ sohu. com。

• 作者单位 福建中医药大学附属厦门市中医院(361009)

项中有4项或以上者,可诊断为RA。

1.2.2 中医诊断及辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[1]中关于RA的“中医证候诊断标准”

以及所确定的“瘀血痹阻证”的辨证标准,并参照《实用中医风湿病学》^[2]中痰瘀痹阻证的诊断要点所制定的痰瘀痹阻证的评分标准。见表1。

表1 痰瘀痹阻证评分标准表

项目	痰症	分值	瘀症	分值
主症	关节漫肿日久、按之稍硬	4	肢体关节肌肉刺痛、固定不移、昼轻夜重	4
	有痰核、硬结出现	4	肌肤局部紫黯	4
	肢体顽麻重着	4	肌肤局部有瘀斑	4
次症	眼睑肿胀	2	面色黯黧	2
	胸闷痰多	2	口唇暗红	2
	关节肿胀僵硬变形	2	关节因疼痛屈伸不利	2
舌脉	舌苔白膩或黄膩	4	舌质紫黯或有瘀斑	2
	脉滑或细滑	2	脉涩或细涩	2

注:有效分值是指痰症与瘀症的混合积分,单纯的痰症积分或瘀症积分为无效积分。有效积分在8分以下为非痰瘀痹阻证;8-22分为轻度痰瘀痹阻证;22-36分为中度痰瘀痹阻证;36分以上为重度痰瘀痹阻证。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法 观察组:采用中西医结合治疗,予以①甲氨喋呤 7.5mg Qw 开始,每周增加 2.5mg,维持量 15mg Qw;②柳氮磺吡啶肠溶片 0.25g Tid 开始,每周增加 0.75g,维持量 1g Bid;③双氯芬酸钠缓释片 75mg Qd(若关节疼痛症状缓解则停用)。在西药治疗基础上加用化痰通络方(药物组成:半夏、桃仁、红花、陈皮、茯苓、苍术、桂枝、白芥子、僵蚕、当归、羌活、地龙、白芍、甘草等),每日1剂,水煎分早晚2次口服,疗程6个月。对照组:采用观察组中的西医治疗方案,疗程6个月。

2.2 观察项目 临床症状及体征:休息痛、晨僵持续时间、关节肿胀数、关节压痛度、握力、关节功能、日常生活能力的评价;中医疗效观察:关节疼痛性质,关节肿胀情况,有无痰核、硬结、胸闷,肌肤,眼睑,面色,口唇,舌质舌苔,脉象。实验室检查:ESR、CRP、血清 VEGF、血常规、尿常规、粪常规、肝肾功能、心电图检查。

2.3 统计学方法 所有数据的统计学处理借助 SPSS11.5 统计分析软件进行。计量资料,采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)进行统计描述,若符合正态分布则采用 *t* 检验,不符合正态分布则采用秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验。疗效比较、等级资料采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2.4 疗效判定标准

2.4.1 西医疗效判定标准 采用美国风湿病学会对 RA 临床疗效的评估标准“ACR20、50、70”,将疗效分

为显效、有效、无效及恶化4级。显效:治疗后关节压痛指数和肿胀指数改善 $\geq 70\%$,患者压痛及肿胀的关节数有70%的改善以及下列5项中至少3项改善 $\geq 70\%$;休息痛、日常生活能力、医生评价、病人评价、血沉或C反应蛋白。有效:治疗后上述指标改善 $\geq 20\%$ 。无效:治疗后上述指标改善不足20%。恶化:治疗后上述指标无改善或加重。

2.4.2 中医证候疗效判定标准 显效:治疗后证候积分为0或减少 $\geq 70\%$ 。有效:治疗后证候积分减少 $\geq 30\%$ 。无效:治疗后证候积分减少小于30%。恶化:治疗后证候积分超过治疗前证候积分。

3 治疗结果

3.1 血清 VEGF 水平变化情况 观察组治疗后血清 VEGF 水平有明显下降,而对照组治疗后则无明显下降,即观察组有降低血清 VEGF 水平的作用,优于对照组,结果见表2。

表2 两组治疗前后血清 VEGF 的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	治疗前(pg/ml)	治疗后(pg/ml)
观察组	46	589.39 ± 208.41	469.08 ± 117.73 ^a
对照组	43	582.79 ± 215.06	535.187 ± 158.86 ^b

注:a与治疗前相比, $P < 0.05$;b与治疗前相比, $P > 0.05$ 。

3.2 RA 相关活动指标变化情况 同组治疗后各指标较治疗前有明显的下降;经秩和检验显示,CRP、压痛指数治疗前后差值比较具有统计学意义(CRP: $P = 0.012$,压痛指数: $P = 0.024$),说明观察组在改善 CRP、关节压痛等方面作用优于对照组,结果见表3。

表3 两组治疗前后RA相关活动指标的变化($\bar{x} \pm s$)

活动性指标	观察组			对照组		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
ESR(mm/h)	54.00 ± 33.33	10.98 ± 11.14 ^a	43.02 ± 28.63 ^b	55.95 ± 26.97	18.60 ± 15.30 ^a	37.35 ± 22.44
CRP(mg/l)	55.16 ± 43.02	10.27 ± 14.52 ^a	45.15 ± 36.80 ^c	38.36 ± 24.37	13.74 ± 15.57 ^a	24.62 ± 15.29
肿胀指数	7.39 ± 6.45	0.52 ± 1.13 ^a	6.87 ± 5.88 ^b	7.05 ± 5.28	1.53 ± 2.02 ^a	5.51 ± 4.22
压痛指数	19.43 ± 16.12	2.72 ± 5.78 ^a	16.72 ± 13.27 ^c	15.53 ± 14.27	5.37 ± 7.28 ^a	10.16 ± 8.12

注:a与治疗前相比, $P < 0.01$;b与对照组相比, $P > 0.05$;c与对照组相比 $P < 0.05$ 。

3.3 西医疗效比较情况 治疗后观察组与对照组 1.99, $P = 0.047$),即观察组对RA患者病情总体改善“ACR20、50、70”疗效比较,统计学有差异($Z = -$ 优于对照组,结果见表4。

表4 治疗后两组“ACR20、50、70”疗效比较(n·%)

组别	例数	显效	有效		无效	恶化	总有效率
			ACR50	ACR20			
观察组	46	25(54.3)	10(21.7)	5(10.9)	5(10.9)	1(2.2)	40(86.9)
对照组	43	15(34.9)	9(20.9)	8(18.6)	9(20.9)	2(4.7)	32(74.4)

注:经秩和检验,治疗后两组“ACR20、50、70”疗效比较 $P < 0.05$ 。

3.4 中医证候疗效比较情况 治疗后观察组与对照 显著差异($Z = -3.590, P = 0.000$),即观察组在中医组中医证候疗效比较,经秩和检验分析显示,具有极 证候疗效上明显优于对照组,结果见表5。

表5 治疗后两组中医证候疗效比较(n·%)

组别	例数	显效	有效	无效	恶化	总有效率
观察组	46	28(60.9)	14(30.4)	4(8.7)	0(0)	42(91.3)
对照组	43	12(27.9)	16(37.2)	11(25.6)	4(9.3)	28(65.1)

注:经秩和检验,治疗后两组中医证候疗效比较 $P < 0.01$ 。

3.5 安全性观察 本研究所有病例治疗期间均定期 正常。两组不良反应情况经 χ^2 检验显示,有显著差异($\chi^2 = -4.173, P = 0.041$),说明对照组不良反应发生率明显高于观察组,即“化痰络方”无明显不良反应,且可在一定程度上减少西药的不良反应,结果见表6。

表6 治疗后两组不良反应发生情况比较(n)

组别	例数	不良反应例数	正常例数	不良反应发生率(%)
观察组	46	10	36	18.75
对照组	43	18	25	48.28

注:经 χ^2 检验,两组不良反应比较 $P < 0.05$ 。

4 讨论

RA是以慢性滑膜增生为特点的全身性自身免疫性疾病,表现为滑膜衬里层细胞增生、炎性细胞浸润以及滑膜下层血管生成,进而导致关节组织的进

行性和不可逆性破坏。近代众多研究表明,VEGF是参与调控血管发生和血管新生的关键分子,具有促进内皮细胞迁移、增殖与分化和增加血管通透性的双重功效,在RA患者血管翳的形成和扩展过程中起着重要作用。在祖国中医学中,RA属于“痹

证”、“历节病”的范畴,笔者认为 RA 之所以成为疑难顽症,痰浊、瘀血在疾病的发生发展过程中起重要作用。邪痹经脉,脉道阻滞,迁延不愈,影响气血津液运行输布,血滞而为瘀,津停而为痰,酿成痰浊瘀血,痰浊瘀血阻痹经络,而出现皮肤瘀斑、关节周围结节、屈伸不利等症;痰浊瘀血与外邪相合,阻闭经络,深入骨骱,导致关节肿胀、僵硬、变形。痹证日久,影响脏腑功能,津液失于输布,水湿停聚局部,可致关节肢体肿胀。痰瘀水湿互结,旧病新邪胶着,而致病程缠绵,顽固不愈。针对 RA 的基本病机,辨证施治,经过长期的临床经验总结,制定了化痰通络方。该方以二陈汤和桃红四物汤燥湿化痰、活血化痰为底,减生地之滋腻,配以白芥子、桂枝、羌活、僵蚕、地龙之温通散结,共奏涤痰化痰、通络止痛之功效。

现代研究认为:红花中提取的红花黄色素 A (HSYA)可抑制血管内皮细胞增殖,在血管的生成过程中,血管内皮细胞增殖是血管发生、发展中最重要的一环,研究显示低浓度的 HSYA 能显著抑制鸡胚囊膜上新生血管的生成^[3]。陈皮所含橘皮苷与甲基橙皮苷能拮抗组织胺和溶血卵磷脂引起的血管通透性增加,可降低毛细血管的通透性。苍术具有保肝作用,表现在对叔丁基过氧化物诱导的 DNA 损伤以及大鼠肝细胞毒性的抑制作用^[4]。关苍术乙酸乙酯提取物则能抑制小鼠毛细血管通透性,从而增强了小鼠单核巨噬细胞的吞噬功能,以起到抗炎的作用;关苍术中芹烷二烯酮、苍术烯内酯 I 也有抑制毛细管通透性及抗炎的作用^[4]。地龙醇提取物可明显抑制二甲苯所致的小鼠耳急性炎症肿胀、角叉菜胶性足肿胀以及醋酸所致腹腔毛细血管通透性,从而起到抗炎、镇痛的作用,且作用时间长^[5]。白芍总甙是白芍的主要活性成分,可有效地抑制巨噬细胞分泌 IL-1、FGE2、白三烯 B4 及过氧化氢,是抗炎止痛的物质基础^[6];白芍总甙还可抑制血管内皮生

长因子 VEGF 的产生^[7]。半夏水煎醇沉液可抑制胃蛋白酶活性,促进胃黏膜的修复,对多种原因所致的胃溃疡有明显的对抗作用^[8]。茯苓具有抗肝细胞坏死的效果,加速肝细胞再生,从而达到保肝降酶的作用^[9]。甘草具有抗溃疡活性,保护胃粘膜,抑制磷脂酶 A2 的活性,保护肝细胞膜的作用^[10,11]。

本研究结果显示,观察组降低血清 VEGF 水平的作用、对 RA 患者病情总体改善及中医疗效均优于对照组,而对照组不良反应发生率明显高于观察组,结合现代药理研究,说明了化痰通络方可通过抑制血管内皮细胞增殖、降低血管通透性、抗炎、镇痛等作用,有效地达到防治 RA 的目的,并通过护胃、保肝的作用,而降低药物不良反应。

参考文献

- [1]郑筱萸. 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,2002:116-117.
- [2]王承德,沈不安,胡荫奇. 实用中医风湿病学[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2009.
- [3]康丽,颜晓燕,辛志伟. 红花的药理作用研究进展[J]. 西南军医,2008,10(6):136-138.
- [4]陈炎明,陈静,俞桂新,等. 苍术化学成分和药理活性研究进展[J]. 上海中医药大学学报,2006,20(4):95-98.
- [5]木海鸥,苏孝共. 地龙的药理研究概要[J]. 中国药业,2007,16(1):61-62.
- [6]栾好波. 白芍的现代药理研究与临床应用[J]. 中国临床医药研究杂志,2005,(135):14653-14654.
- [7]张莹,方勇飞,王勇. 白芍总甙治疗类风湿关节炎药理作用研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2008,17(27):4364-4365.
- [8]王新胜,吴艳芳,马军营,等. 半夏化学成分和药理作用研究[J]. 齐鲁药事,2008,27(2):101-103.
- [9]张思访,刘静涵,蒋建勤,等. 茯苓的化学成分和药理作用及开发利用[J]. 中华实用中西医杂志,2005,18(2):227-230.
- [10]韩军. 甘草的药理作用与临床应用价值[J]. 实用医药杂志,2003,20(8):630-631.
- [11]刘虹冰. 甘草的有效成份及其药理作用研究进展[J]. 中华实用医学,2003,5(11):101-102.

(上接第55页)

织活检,其肝穿组织改善情况未能行得到肝穿组织学的证实。病例数也相比较少,有待于临床工作中进一步扩大观察病例数和探索其作用机制。

参考文献

- [1]中华医学会肝病学会和感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 实用肝脏病杂志,2006,9(1):8-18.

- [2]中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南[J]. 中西医结合肝病杂志,2006,16(5):316-320.
- [3]石玲. 中医药治疗代偿期乙型肝炎肝硬化变的研究进展[J]. 河南中医,2011,31(9):996.
- [4]梁治学,王晓萍. 肝纤维化的中医病因病机研究概况[J]. 甘肃中医,2006,19(4):43-45.