

雷公藤合剂配合手关节操治疗活动期 类风湿关节炎临床研究[※]

● 赵钟文^{1*} 郭燕芬¹ 张志明¹ 吴方真¹ 林晓蓉² 吴宽裕¹

摘要 目的:探讨在雷公藤合剂配合手关节操治疗活动期类风湿关节炎的疗效。方法:按疾病活动度分层随机对照将60例合格受试者以1:1的比例分配到治疗组30例,对照组30例。治疗组:予雷公藤合剂(雷公藤、白芍、甘草)+手关节操+甲氨蝶呤+来氟米特。对照组:予甲氨蝶呤+来氟米特。观察12周。检测指标:治疗前、治疗后4周、8周、12周分别记录指关节压痛数(TJC)、指关节肿胀数(SJC)、血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)及患者对疾病的自我总体评分(GH)、疾病活动度评估(DAS 28评分)。结果:①治疗前两组比较,均 $P > 0.05$,无显著差异,具有可比性;②治疗组在治疗后4周、8周、12周分别与治疗前比较,均 $P < 0.05$,均有显著性差异;对照组ESR、CRP在治疗后4周与治疗前比较, $P > 0.05$,无显著差异,在治疗后8周、12周与治疗前分别比较, $P < 0.05$,具有显著性差异,说明在改善炎性指标方面,治疗组优于对照组;对照组TJC、SJC、DAS28治疗4周、8周、12周与治疗前分别比较, $P < 0.05$,均有显著性差异;③炎性指标ESR、CRP分别在治疗后4周、8周、12周进行两组间比较, $P < 0.05$,两组间均有差异;DAS28、GH在治疗后12周两组间比较有差异, $P < 0.05$ 。TJC、SJC在治疗后4周、8周、12周进行两组间比较,均 $P > 0.05$,两组间无差异;④不良反应统计学无差异。结论:雷公藤合剂联合手关节操治疗湿热痹阻型类风湿关节炎在改善炎性指标方面起效快,改善程度优于对照组;治疗12周后患者对疾病的自我总体评分优于对照组,满意度高;DAS28亦提示在治疗后12周治疗组优于对照组。

关键词 类风湿关节炎 雷公藤合剂 手关节操 甲氨蝶呤 来氟米特

类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一种病因不明的自身免疫性疾病,主要表现为对称性、慢性进行性多关节炎。关节滑膜的慢性炎症、增生形成血管翳,侵犯关节软骨、软骨下骨、韧带和肌腱等,造成关节软骨、骨和关节囊破坏,最终导致关节畸形和功能丧失。类风湿关节炎属中医痹证范畴,我院风湿免疫科采用传统免疫抑制剂基础上应用雷公藤合剂配合手关节操治疗活动期RA患者,取得较好疗效,

现总结如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 所选病例共60例均为福建中医药大学附属第二人民医院风湿科门诊和病房2010年7月~2013年7月的病例。入选病例均符合本研究的纳入标准。按疾病活动度分层随机对照将合格受试者60例以1:1的比例平均分配到治疗组30例,对照组30例。其中性别组成:治疗组男6例,女24例,对照组男8例,女22例;平均年龄:治疗组 45.07 ± 20.32 岁,对照组 45.10 ± 20.21 岁;病程治疗组 25.80 ± 21.39 个月,对照组 26.50 ± 22.46 个月。治疗前两组的性别、年龄、病程三个方面比较,均无显著差异,具有可比性($P > 0.05$)。见表1。

[※]基金项目 福建省教育厅B类课题(No. JB10082)

* 作者简介 赵钟文,男,副主任医师,副教授、硕士生导师。主要从事中西医结合风湿病的临床和研究工作。

• 作者单位 1. 福建中医药大学附属第二人民医院风湿免疫科(350003); 2. 福建中医药大学附属第二人民医院东二环分院内科(350000)

表1 治疗前一般情况比较(例)

组别	例数	性别		年龄(岁)			病程(月)		
		男	女	18 -	30 -	45 - 65	<6	6 - 24	>24
治疗组	30	6	24	4	6	20	6	10	14
对照组	30	8	22	2	6	22	5	10	15

注:两组患者基线资料比较, $P > 0.05$

1.2 诊断标准 参照《中药新药治疗类风湿关节炎的临床研究指导原则》^[1]制定:符合活动期类风湿关节炎西医诊断标准(美国风湿病协会 1987 诊断标准):①晨僵至少 1 小时(>6 周);②3 个或 3 个以上的关节肿(>6 周);③腕、掌指关节或近端指间关节肿(>6 周);④对称性关节炎(>6 周);⑤皮下结节;⑥手 X 线改变;⑦类风湿因子阳性。有上述七项中四项者即可诊断为类风湿关节炎。活动期标准:参照 1988 年全国中西医结合学会风湿类疾病专业委员会制订的类风湿关节炎活动期标准制定。①休息时关节痛超过 4~5 个以上关节;②晨僵持续 1 小时以上;③5 个以上关节肿胀;④关节压痛数超过 5 个以上;⑤血沉(魏氏法) >25mm/h(男)或 >30mm/h(女)。具备以上之 4 项或 4 项以上可判断为类风湿关节炎处于活动期。

1.3 纳入标准 ①符合诊断标准;②年龄在 18~65 岁之间,性别不限;③同意签署知情同意书。

1.4 排除标准 参照《中药新药治疗类风湿关节炎的临床研究指导原则》制定:①不符合上述西医诊断及中医证候诊断标准者;②长期使用激素或非甾体抗炎药治疗,且不能停用者;③晚期严重畸形、残废、丧失劳动能力者;④合并心血管、脑、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者;⑤重叠其它风湿病如系统性红斑狼疮、干燥综合症、严重的膝骨关节炎等;⑥妊娠、准备妊娠或哺乳期妇女、精神病患者、男性未育者等;⑦有药物过敏史、过敏体质者;⑧怀疑或确有酒精、药物滥用病史,或者根据研究者的判断,具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变或情况,如工作环境经常变动、生活环境不稳定等易造成失访的情况,认为不宜进行临床实验者。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 西药按 2008 年 ACR 药物治疗原则:甲氨蝶呤(上海医药有限公司信谊制药总厂,规格 2.5mg/片):从 7.5mg 开始,每周 1 次,1 周后加量至 10mg,连服 12 周。来氟米特(福建九天生物药业有限公司厂,规格 10mg/片):10mg,每天 1 次,睡前口服,

连服 12 周。患者如出现疼痛较剧,局部受累关节红肿明显等炎症活动期症状时,短期(1 周内)选用 NSAIDs 或肾上腺皮质激素,如口服扶他林、强的松。

1.5.2 治疗组 在对照组治疗方案基础上,选用中药:雷公藤 15g,白芍 15g,甘草 6g,并配合关节操治疗。雷公藤先煎 60min 后,再与其他药物同煎 30min,取汁,药渣再煮 30min,前后两次药汁相兑,每天 1 剂,早晚温服,连服 12 周。

关节操具体步骤:①动作一:上下摆手(双臂平放在桌面上,手掌向下)。第一步:以腕关节为支点,手向上抬起,姿势类似向别人打招呼,尽量做到摆动的最大幅度;第二步:以腕关节为支点,手逐渐放下,并低于腕关节平面,前臂有向前牵拉的感觉;第三步:保持 6 秒钟放松。②动作二:左右摆手(肘关节支撑在桌面上,手背面对自己)。第一步:以腕关节为支点,手向小指方向歪;第二步:以腕关节为支点,手向大拇指方向倒,姿势如同摇手。③动作三:逐一对指。第一步:用示指接触大拇指;第二步:用中指接触大拇指;第三步:用中无名指接触大拇指;第四步:用小指接触大拇指。④动作四:握拳平展。第一步:五指屈曲,握成拳头状;第二步:五指放开,尽量伸直。每天清晨做 1 次,连续做 12 周后观察疗效。

1.6 观察内容 治疗前两组分别记录关节压痛数、肿胀数,查 ESR、CRP,患者对疾病活动性评价(GH),从而进行 DAS 28 评分;在治疗后四周、八周、十二周分别进行两组的 DAS28 评分,查血沉、CRP,并记录不良反应的例数;十二周疗程结束后分别与各自治疗前比较,并进行两组间的比较,比较两组疗效差异。每 4 周复查心电图、血常规、尿常规、肝功能、肾功能。

1.7 疗效判断标准

1.7.1 疾病活动度标准 参照 2008 年 ACR DAS 28 的临床意义^[2]制定。疾病缓解:DAS 28 < 2.4;低度活动:DAS 28 ≤ 3.2;中度活动:3.2 < DAS 28 ≤ 5.1;高度活动:DAS 28 > 5.1。

1.7.2 临床疗效标准 参照 DAS 28 改善的国际标准拟定^[2]。显效:DAS 28 降低 1.2 以上;有效:DAS

28降低在0.6和1.2之间;无效:DAS 28降低在0.6以下或DAS 28仍然在5.1以上。

1.8 数据处理及统计分析 数据应用计算机SPSS13.0软件进行统计分析。一般情况用描述性分析,如 $\bar{x} \pm s$,计数资料计算构成比用 χ^2 检验,计量资料前后比较用配对 t 检验,两组间比较用成组 t 检验,等级资料用Ridit分析。检验水准 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为有统计学意义。药物的不良反应采用描述性分析。

2 结果

2.1 关节压痛数及肿胀数 ①治疗前两组关节压痛数及肿胀数比较, $P > 0.05$,差异无显著性意义。②两组在治疗后4周、8周、12周分别与治疗前比较, $P < 0.05$,差异无显著性意义。③在治疗后4周、8周、12周进行两组间比较,均 $P > 0.05$,两组间无差异。见表2。

表2 治疗前后关节压痛数及肿胀数比较($\bar{x} \pm s$)

项目	分组	例数	治疗前	治疗后4周	治疗后8周	治疗后12周
TJC	治疗组	30	9.44 ± 0.84	7.17 ± 0.69 [▲]	3.58 ± 0.36 [▲]	1.81 ± 0.225 [▲]
	对照组	30	9.19 ± 0.89	8.28 ± 0.77 [▲]	4.19 ± 0.43 [▲]	2.47 ± 0.28 [▲]
SJC	治疗组	30	7.22 ± 0.57	4.94 ± 0.43 [▲]	3.03 ± 0.33 [▲]	2.14 ± 0.276 [▲]
	对照组	30	7.53 ± 0.57	5.36 ± 0.47 [▲]	4.00 ± 0.38 [▲]	2.94 ± 0.36 [▲]

注:与本组治疗前比较,▲ $P < 0.05$

2.2 ESR、CRP ①治疗前两组ESR、CRP指标比较, $P > 0.05$,无显著差异。②治疗组在治疗后4周、8周、12周分别与治疗前比较,均 $P < 0.05$,均有显著性差异;对照组ESR、CRP在治疗后4周与治疗前比较, $P > 0.05$,无显著差异;③在治疗后8周、12周与治疗

前分别比较, $P < 0.05$,有统计学意义,说明在改善炎症性指标方面,治疗组较对照组起效快。④治疗后两组比较:在治疗后4周、8周、12周,治疗组均优于对照组, $P < 0.05$,均有显著性差异。见表3。

表3 治疗前后两组主要实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	分组	例数	治疗前	治疗后4周	治疗后8周	治疗后12周
ESR	治疗组	30	42.42 ± 2.19	33.86 ± 1.91 ^{▲△}	27.08 ± 1.92 ^{▲△}	15.61 ± 1.36 ^{▲△}
	对照组	30	43.67 ± 2.24	41.42 ± 2.02	34.36 ± 2.19 [▲]	24.14 ± 1.82 [▲]
CRP	治疗组	30	28.92 ± 2.33	20.39 ± 1.91 ^{▲△}	14.97 ± 1.54 ^{▲△}	11.13 ± 1.29 ^{▲△}
	对照组	30	28.22 ± 2.44	26.92 ± 2.12	21.53 ± 1.91 [▲]	18.29 ± 2.06 [▲]

注:与本组治疗前比较,▲ $P < 0.05$;与对照组比较,△ $P < 0.05$

2.3 患者对疾病的自我总体评分 ①治疗前两组患者对疾病的自我总体评分比较, $P > 0.05$,无显著差异。②两组在治疗后4周、8周、12周分别与治疗前

比较,均 $P < 0.05$,均有显著性差异;③在治疗后4周、8周分别进行两组间比较无差异, $P > 0.05$;而在治疗后12周两组间比较有差异, $P < 0.05$ 。见表4。

表4 治疗前后两组患者对疾病的自我总体评分(GH)比较($\bar{x} \pm s$)

项目	分组	例数	治疗前	治疗后4周	治疗后8周	治疗后12周
GH	治疗组	30	54.08 ± 2.94	47.36 ± 2.79 [▲]	32.08 ± 3.03 [▲]	20.56 ± 1.26 ^{▲△}
	对照组	30	51.11 ± 3.06	47.64 ± 3.24 [▲]	38.61 ± 3.43 [▲]	33.06 ± 2.74 ^{▲△}

注:与本组治疗前比较,▲ $P < 0.05$;与对照组比较,△ $P < 0.05$

2.4 疾病活动度 ①两组在治疗后4周、8周、12周分别与治疗前比较,均 $P < 0.05$,均有显著性差异;②DAS28在治疗后4周、8周分别进行两组间比较无差

异, $P > 0.05$;而在治疗后12周两组间比较有差异, $P < 0.05$ 。见表5。

表5 治疗前后疾病活动度比较($\bar{x} \pm s$)

项目	分组	例数	治疗前	治疗后4周	治疗后8周	治疗后12周
DAS28	治疗组	30	5.72 ± 0.19	5.08 ± 0.20 [△]	4.09 ± 0.21 [△]	3.10 ± 0.19 ^{△▲}
	对照组	30	5.68 ± 0.20	5.37 ± 0.19 [△]	4.53 ± 0.21 [△]	3.80 ± 0.20 [△]

注:与本组治疗前比较,[△] $P < 0.05$;与对照组比较,[▲] $P < 0.05$

2.5 疗效分析 两组病例在治疗3个月后,患者临床症状及体征明显减轻,实验室指标明显改善,其中治疗组与对照组比较,总有效率无明显差异($P > 0.05$)。见表6。

表6 两组临床疗效比较(例·%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	30	28(93.3)	2(6.7)	0(0)	100*
对照组	30	26(86.7)	0(0)	4(13.3)	86.7

注:与对照组比较,* $P > 0.05$

2.6 不良反应比较 治疗组厌食、恶心2例,肝功能异常1例,月经色质量异常2例;对照组厌食、恶心3例,肝功能异常2例,皮肤瘙痒1例,肾功能损害1例,月经色质量异常1例。两组无统计学差异。

3 讨论

类风湿关节炎(RA)是一种原因不明的慢性全身性自身免疫性疾病,以对称性多关节炎为主要表现,其特点是关节滑膜的慢性炎症,软骨吸收及骨质破坏。RA在我国发病率约0.32%~0.36%^[3],多见于中年女性,有较高的致残率,严重危害人们的健康。大多数RA患者病程迁延,RA头2~3年的致残率较高,如不及早合理治疗,3年内关节破坏达70%。积极、正确的治疗可使80%以上的RA患者病情缓解,只有少数最终致残。目前在RA的治疗上没有特效药物和根治的方法。RA属于中医学“痹证”范畴,对RA的论述最早见于《素问·痹论》篇:“风寒湿三气杂至,合而为痹。”《素问·生气通天论》曰:“清静则肉腠闭拒,虽有大风苛毒,弗之能害。”《素问·至真要大论》曰:“夫百病之生也,皆生于风寒暑湿燥火。”传统观点认为本病的病因病机主要为外感六淫和内伤因素,同时与体质因素、气候条件、生活环境等都有密切关系。近年来我科应用证素方法对活动期类风湿关节炎的中医病因病机进行研究,发现福州地区活动期类风湿关节炎患者证型以湿热痹阻为主,RA活动期炎症程度以湿热痹阻证最高^[4],形成原因可归纳为两个方面:一是机体直接感受风湿热邪所致。二是机体感受风寒湿邪,日久郁而化热所致;两者皆可导致

湿热壅盛,阻滞经络,流注肢节,气血郁滞不通,而见肢体关节疼痛,局部红肿热痛,痛不可触,得冷稍舒等症。本病病程缠绵,经久难愈,致使众医家在辨证的基础上,寻求效佳力专的药物。根据中医取类比象的原理,藤类药物备受青睐,疗效满意。先贤亦有记载,如《本草便读》云:“凡藤蔓之属,皆可通经入络。盖藤者缠绕蔓延,犹如网络,纵横交错,无所不至,其形如络脉”。本课题治疗以雷公藤合剂为主方,君药为雷公藤,雷公藤甲素和雷公藤内酯酮是中药雷公藤的主要活性成分,雷公藤具有祛风除湿、活血通络、消肿止痛、杀虫解毒等功效,临床上常用于治疗RA活动期具有明显疗效。由于RA活动期的患者关节及周围会有大量淋巴细胞、浆细胞浸润以及炎症细胞因子聚集,致使关节红肿疼痛。研究发现^[5]雷公藤具有抗炎、抑制免疫、改善微循环和抑制增殖等多种药理学作用,对于多种风湿性疾病具有治疗作用。

南京中医药大学周学平教授领导的课题组对雷公藤治疗类风湿关节炎的现代药理学机理进行了大量的研究,证明雷公藤对人工关节炎大鼠模型具有抗炎、抗组织肿胀的功效,其机理可能与下调滑膜细胞炎症因子和P53基因的表达,降低滑膜细胞过度增殖和促进过度增殖的滑膜细胞凋亡有关^[6]。

臣药白芍性微寒,味苦、酸,具有平肝止痛、养血调经、敛阴止汗的功效,其主要有效成分为芍药苷。研究发现,芍药苷具有显著的抗炎、免疫调节和保护内皮细胞等药理作用,以芍药苷为代表的白芍总苷(TGP)是白芍主要的活性成分。TGP能对G蛋白-腺苷酸环化酶-cAMP信号转导通路和丝裂原活化蛋

白激酶信号转导通路进行调节,从而发挥抗炎及免疫调节作用^[7]。

白芍主要是通过发挥免疫调节、抗炎、镇痛的综合作用,达到治疗 RA 的效果。

甘草是常用的传统中药,为豆科植物甘草的根茎及干燥根,其性味甘平,归心、肺、脾、胃经,主要有缓急止痛、调和药性的功效。兼具有益气补中、清热解毒、祛痰止咳,中医理论以其中和之性,具调和诸药之功,有着中药“国老”的美誉。甘草酸是甘草中最重要有效成分之一,具有抗炎、抗病毒和保肝解毒及增强免疫功能等作用。同时甘草酸有糖皮质激素样药理作用。甘草酸具有非特异性免疫调节作用,其主要是增强细胞免疫作用,可选择性地增强辅助性 T 淋巴细胞的增殖能力和活性^[8]。

雷公藤合剂组方配伍特点主要表现在:(1)白芍配雷公藤减毒增效,补泻并施:雷公藤对机体多个器官和系统均有显著的毒副作用,胃肠道反应最为常见,少数患者出现急性肝损伤,转氨酶升高,肾功能损害等等。白芍“酸入味,养肝柔肝”。对多种实验性肝损伤具有明显的保护作用,能减轻肝细胞损害。白芍归肝、脾二经,有柔肝止痛之功,故常用于四肢拘挛疼痛。(2)甘草解毒减毒:《千金方》记载“甘草能解百毒”,如药物中毒、动物毒素中毒、细胞毒素中毒及机体代谢产物中毒等,研究^[9]发现,其解毒药理作用为:①甘草酸能与有毒物质结合,把它转化为无毒性的物质或毒性较小,达到解毒的功能。②甘草甜素可以吸附毒物以解毒。③甘草甜素和水解后生成的葡萄糖醛酸,两者均具有保肝解毒和诱导药酶加工处理毒物之功能。葡萄糖醛酸可与体内一些有毒物质结合变成无毒的化合物排出体外,而起到保肝解毒作用。

目前,对于炎症因子(IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6)及介质在 RA 的发病机理中的作用越来越被了解。RA 活动期的病人关节及周围会有大量淋巴细胞、浆细胞浸润以及炎症细胞因子聚集^[10]。关节局部肿胀、疼痛、屈伸不利均与炎症介质的聚集有关^[11]。实验研究发现雷公藤合剂对 II 型胶原诱导的关节炎大鼠血清的炎症因子水平有明显抑制作用,这可能是本组方抗 RA 的作用机理之一。

手关节操专门围绕手关节做运动,充分的锻炼了手关节韧带的弹性和协调性使手关节获得更大的生理活动幅度。关节操属于手关节拉伸运动(有屈、展、开、转等动作),牵拉手关节肌肉和韧带能够加强关节的微循环,使关节中积压秽物排出,恢复关节滑

液,有利于关节运动,增加关节活动幅度。通过局部的手关节的活动刺激了手关节周围的毛细血管网,促进了血液循环达到松解粘连的目的。该操适用于 RA 人群的手关节锻炼。关节功能是否正常,对于 RA 患者康复具有十分重要的意义。

综上所述:雷公藤合剂配合手关节操的治疗组较对照组在改善炎症指标方面起效早,改善程度优于对照组,总疗程结束后疾病活动指标 DAS28 及病人对治疗的自身评价(GH)治疗组明显低于对照组,病人满意度好。同时通过关节操锻炼能有效提高关节的柔软性及关节周围肌肉力量,对解除肌肉紧张、促进疲劳恢复、损伤的康复均有很好的效果。雷公藤合剂具有减毒增效作用,值得进一步扩大样本量以研究推广。

从本课题研究中发现,对于活动期类风湿关节炎患者,联合雷公藤合剂与手关节操的治疗有明显疗效,由于类风湿性关节炎发病地域广,全国各地均能发病,藤类药在治疗 RA 中具有疗效好、价格低廉等特点,但部分藤类药还具有生殖毒性等副作用,如何更好的选择和利用藤类药物治疗 RA 值得进一步研究和探讨。

参考文献

[1]郑筱萸.《中药新药治疗类风湿关节炎的临床研究指导原则》[M].北京:中国医药科技出版社,2002,5:115-116.
 [2]久我芳绍.临床评价法 ACR 与 EULAR の改善基准[J]. Medical Practice,2002,19,1153-1155.
 [3]中华医学会.临床诊疗指南·风湿病分册[M].北京:人民卫生出版社,2004:1.
 [4]王银山,苏雅丽,丰哲,等.类风湿关节炎辨证分型与各种炎症指标相关性研究[J].山东中医药大学学报,2009,33(4):296-297.
 [5]黄兆胜.中药学[M].北京:人民卫生出版社,2002:161-162.
 [6]黄艳,周学平,王明艳,等.清络通痹颗粒对类风湿关节炎患者成纤维样滑膜细胞增殖及 RANKL 表达的影响[J].中药新药与临床药理,2009,20(6):510-512.
 [7]张源潮,孙红胜,潘正论,等.白芍总苷在风湿免疫病中的研究进展[J].世界临床药物,2010,31(8):449-453.
 [8]刘俊英,张颖,闫爽.甘草的药理作用[J].中国中医药咨讯,2011,3(9):461.
 [9]高同银,崔同淑,孙国香.浅谈甘草解毒作用[J].河北中医,1994,16(3):46.
 [10]刘英,周海蓉,周翠英.从毒探讨活动性类风湿性关节炎的发病机制[J].山东中医杂志,2003,22(7):390-392.
 [11]姜楠,孟涌生.藤类药改善类风湿性关节炎活动期症状作用探讨[J].河南中医,2013,33(1):123-124