

宣痹消痛汤联合甲氨蝶呤片治疗类风湿关节炎的临床观察

刘娟云*, 王春芳, 许瑞

(河南科技大学附属三门峡市中心医院, 河南 三门峡 472000)

[摘要] **目的:**探讨宣痹消痛汤联合甲氨蝶呤片治疗类风湿关节炎(湿热痹阻证)的临床疗效及对抗环瓜氨酸肽抗体(抗-CCP),抗聚角蛋白微丝蛋白抗体(AFA)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响。**方法:**95例RA患者随机按数字表法分为对照组46例和观察组49例,两组均给予口服甲氨蝶呤片,7.5~20 mg/次,1次/周;美洛昔康片,7.5~15 mg/次,1次/d;对照组口服白芍总苷胶囊,2粒/次,3次/d;观察组采用宣痹消痛汤内服。两组疗程均为4个月。记录治疗前后关节晨僵时间、休息痛(采用视觉模拟评分法,VAS),关节压痛数和肿胀指数(包括28个关节)、肿胀关节指数、双手握力及日常生活能力健康评估(HAQ)变化情况;检测治疗前后血沉(ESR),C-反应蛋白(CRP),类风湿因子(RF),抗-CCP,AFA和TNF- α 水平。**结果:**经Ridit分析,观察组临床疗效优于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组关节晨僵时间、休息痛、关节压痛数和肿胀指数、肿胀关节指数和HAQ和双手握力的改善优于对照组($P < 0.01$);观察组ESR,CRP和RF水平均低于对照组($P < 0.01$);观察组抗-CCP,AFA和TNF- α 水平均低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**在甲氨蝶呤片等治疗的基础上加服宣痹消痛汤能减轻临床症状、体征,控制疾病的活动度,减轻RA骨和软骨损坏,临床疗效优于白芍总苷胶囊。

[关键词] 类风湿关节炎; 湿热痹阻证; 宣痹消痛汤; 抗环瓜氨酸肽抗体; 抗聚角蛋白微丝蛋白抗体; 肿瘤坏死因子- α

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)06-0183-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2015060183

Clinical Observation of Xuanbi Xiaotong Decoction United Methotrexate Tablets in Treating Rheumatoid Arthritis with Damp Heat Stagnation Syndrome LIU Juan-yun*, WANG Chun-fang, XU Rui (*The Central Affiliated Hospital of He'nan University of Science and Technology in Sanmenxia City, Sanmenxia 472000, China*)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical effects of Xuanbi Xiaotong decoction combined with methotrexate tablets in treating rheumatoid arthritis (RA) with damp heat stagnation syndrome, and to observe its influence on anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CPP), antifilaggrin antibody (AFA) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). **Method:** Ninety-five patients with RA disease were randomly divided into the control group and the observation group by a digital method. Patients in both groups took 7.5-20 mg methotrexate tablets once weekly, 7.5-15 mg meloxicam once daily. Patients in the control group added 2 pieces of total glucosides of white paeony capsules orally thrice daily. Patients in the observation group added Xuanbi Xiaotong decoction. All patients received 4 months of treatment. The joint time of morning stiffness, rest pain (visual analogue scales), joint tenderness number, swelling index (including 28 joints), swollen joint index, hands grip and healthy activity of life quality (HAQ) changes were recorded. Levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF), anti-CPP, AFA, TNF- α were detected before and after therapy. **Result:** The curative effect of the observation group was superior to that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, improvements including joint time of morning stiffness, rest pain, joint tenderness number, swelling index, swollen joint index, HAQ and hands grip in the observation group were better than those in the control group ($P < 0.01$). Levels of ESR, CPR and RF in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). Levels of anti-CCP, AFA and TNF- α in the observation group were inferior to those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** On the basis of methotrexate tablets therapy, adding Xuanbi Xiaotong decoction could reduce clinical symptoms and signs, control disease activity, lighten RA bone and cartilage damages. Its clinical effect is superior to using paeony capsules alone.

[收稿日期] 20141025(221)

[通讯作者] * 刘娟云, 副主任医师, 从事风湿病的临床研究, Tel:15139861282, E-mail:liujuan@126.com

[Key words] rheumatoid arthritis; damp heat stagnation syndrome; Xuanbi Xiaotong decoction; anti-cyclic citrullinated peptide antibody; antifilaggrin antibody; tumor necrosis factor- α

类风湿关节炎(RA)是一种主要累及外周关节为主的慢性炎性自身免疫性疾病,本病以关节滑膜炎为特征、以多发性关节炎为主要临床表现。抑制疾病活动期炎症反应,进而延缓甚或阻断骨侵蚀进程,是RA治疗的重要目标^[1]。西药大多以免疫抑制药为主,美国风湿病学会的RA治疗建议将甲氨蝶呤(MTX)与来氟米特(LEF)联合应用以早期控制病情的发展^[2],但诸多的不良反应限制了其临床使用。为进一步提高疗效,避免西药的不良反应,中医学者对该病进行广泛的研究,认为湿热痹阻是引发活动期RA关节病变的主要病理因素,是RA骨侵蚀核心病机,清热除湿中药联合西药治疗活动期类风湿性关节炎较单纯西药治疗更有优势^[1,3]。本研究观察了自拟方宣痹消痛汤配合西药治疗RA(湿热痹阻证)的疗效。抗环瓜氨酸肽抗体(抗-CCP)出现于RA早期,其阳性是患者关节侵蚀性损害的一个重要标志^[4];抗聚角蛋白微丝蛋白抗体(AFA)是RA自身IgG抗体,是病情进展标志物之一,RA患者AFA阳性者提示骨质破坏较严重;肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是研究较多的RA骨关节损伤炎症因子。本研究探讨了宣痹消痛汤对抗-CCP, AFA和TNF- α 水平的影响,以探讨其对骨侵蚀的保护机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择河南科技大学附属三门峡市中心医院风湿科2012年10月—2014年2月符合要求的95例RA患者,采用随机按数字表法分为对照组46例和观察组49例。对照组男21例,女25例,年龄22~65岁,平均(45.7±16.2)岁;病程1~3年,平均(1.8±1.2)年;关节功能分级:I级7例,II级35例,III级4例;X射线分期:I期11例,II期32例,III期3例。观察组男22例,女27例,年龄26~63岁,平均(44.1±13.8)岁;病程1~3.3年,平均(1.9±1.4)年;关节功能分级:I级8例,II级34例,III级7例;X射线分期:I期12例,II期32例,III期5例。两组性别、年龄、病程、关节功能分级、X射线分期等一般资料经比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 RA诊断标准参照《类风湿关节炎诊断及治疗指南》^[6]进行,关节功能分级标

准、X射线分期标准和活动期判断标准均采用美国风湿病学会(ACR)标准,采用DAS28标准判断病情活动程度^[6]。

1.2.2 湿热痹阻证 参照《中药新药临床研究指导原则》主证:关节疼痛,肿胀,晨僵,屈伸不利;次证:关节局部触之发热,皮色发红,发热,有沉重感,口渴不欲饮,烦闷不安;舌脉:舌质红,苔黄腻,脉濡数或滑数。

1.3 纳入标准 ①符合RA西医诊断标准;②低活动性和中等活动性患者,即:2.6<DAS28≤5.1分;关节功能分级I~III级;X射线分期I~III期;③符合湿热痹阻证辨证者;④年龄18~65岁;⑤取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①高度活动RA,关节功能分级为IV级、X射线分期为IV期者;②合并其他风湿性疾病;③近2个月内使用过免疫调节剂(MTX)治疗者;④妊娠或哺乳期妇女;⑤合并严重心、脑、肝、肾、消化、呼吸、血液系统、精神病等疾病者。

1.5 治疗方法 基础治疗:口服甲氨蝶呤片(上海信谊药厂有限公司,国药准字H31020644),7.5~20mg/次,1次/周;美洛昔康片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H20020431)7.5~15mg/次,1次/d。对照组服用白芍总苷胶囊(宁波立华制药有限公司,国药准字H20055058)2粒/次,3次/d。观察组内服宣痹消痛汤,药物组成:苍术15g,薏苡仁30g,羌活15g,伸筋草15g,忍冬藤30g,红藤15g,桑枝20g,柳枝15g,威灵仙15g,地龙10g,川牛膝15g,乳香10g,没药10g,连翘15g,桂枝10g,骨碎补15g。每天1剂,常规水煎分2次服用(每月服药不得少于25d)。两组疗程均为4个月。

1.6 观察指标 ①主要症状、体征^[6],关节晨僵时间、休息痛(采用视觉模拟评分法,VAS)、关节压痛数和肿胀指数(包括28个关节)、肿胀关节指数、双手握力及日常生活能力健康评估(HAQ),治疗前后各评价1次。②检测血沉(ESR),C-反应蛋白(CRP),类风湿因子(RF),治疗前后各检测1次。③检测抗-CCP抗体,AFA和TNF- α 水平采用酶联免疫吸附测定,试剂盒由德国AESKULISA公司提供,治疗前后各检测1次。

1.7 疗效标准 采用ACR制定的ACR20,ACR50和ACR70标准^[6]。ACR20定义为总体病情有20%

的改善,指患者自我评价(主要症状、体征)、日常生活能力、医生评价、关节功能自我评价,ESR 或 CRP 等 5 个方面改善率 > 70% (ACR70) 为显效,达到 20% ~ 70% 为有效,无效即未达到 20%。

1.8 统计学方法 数据分析采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验,等级资料采用 Ridit 分析以,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 经 Ridit 分析,观察组临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 2 两组治疗前后主要临床症状、体征比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of clinical effects symptoms and signs between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | 晨僵时间 /min | 休息痛 /分 | 关节肿胀 /个 | 关节压痛 /个 | 关节肿胀 指数/分 | 双手平均握力 /mmHg | HAQ /分 |
|----|----|-----|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 对照 | 46 | 治疗前 | 119.4 ± 47.6 | 6.25 ± 2.42 | 10.2 ± 2.7 | 18.7 ± 8.2 | 11.4 ± 3.3 | 43.9 ± 22.6 | 1.94 ± 0.37 |
| | | 治疗后 | 35.6 ± 21.3 ¹⁾ | 3.67 ± 1.41 ¹⁾ | 3.1 ± 1.4 ¹⁾ | 4.6 ± 2.5 ¹⁾ | 3.5 ± 1.8 ¹⁾ | 66.5 ± 28.7 ¹⁾ | 1.23 ± 0.41 ¹⁾ |
| 观察 | 49 | 治疗前 | 124.2 ± 45.4 | 6.34 ± 2.53 | 9.5 ± 2.1 | 20.4 ± 10.1 | 10.9 ± 2.8 | 40.6 ± 21.8 | 2.05 ± 0.42 |
| | | 治疗后 | 15.6 ± 10.7 ^{1,2)} | 2.72 ± 1.24 ^{1,2)} | 1.6 ± 1.2 ^{1,2)} | 2.3 ± 1.8 ^{1,2)} | 1.2 ± 0.6 ^{1,2)} | 85.3 ± 30.2 ^{1,2)} | 0.75 ± 0.46 ^{1,2)} |

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3 ~ 4 同)。

2.3 两组治疗前后 ESR,CRP 和 RF 水平比较 治疗后两组 ESR,CRP 和 RF 水平均比治疗前明显下降,治疗后观察组 ESR,CRP 和 RF 水平均低于对照组($P < 0.01$),见表 3。

表 3 两组治疗前后 ESR,CRP 和 RF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of ESR, CRP and RF levels between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | ESR /mm·h ⁻¹ | CRP /mg·L ⁻¹ | RF /U·mL ⁻¹ |
|----|----|-----|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 对照 | 46 | 治疗前 | 81.5 ± 27.6 | 44.7 ± 21.5 | 241.9 ± 87.5 |
| | | 治疗后 | 32.4 ± 15.2 ¹⁾ | 27.3 ± 15.9 ¹⁾ | 95.6 ± 52.8 ¹⁾ |
| 观察 | 49 | 治疗前 | 77.3 ± 26.8 | 45.5 ± 20.7 | 250.8 ± 91.4 |
| | | 治疗后 | 18.7 ± 11.2 ^{1,2)} | 12.7 ± 5.8 ^{1,2)} | 57.3 ± 38.2 ^{1,2)} |

2.4 两组治疗前后抗-CCP,AFA 和 TNF- α 水平比较 治疗后两组抗-CCP,AFA 和 TNF- α 水平均比治疗前下降,治疗后观察组抗-CCP,AFA 和 TNF- α 水平均低于对照组($P < 0.01$),见表 4。

3 讨论

中医学将 RA 称之为“历节”、“尪痹”、“顽痹”等范畴,多因正气不足,腠理不密,卫外不固,外感风、寒湿、热之邪,致使肌肉、筋骨、关节、经络痹阻,

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical effects between two groups cases

| 组别 | 例数 | ACR70 | ACR50 | ACR20 | 无效 |
|----|----|-------|-------|-------|----|
| 对照 | 46 | 6 | 14 | 20 | 6 |
| 观察 | 49 | 11 | 22 | 15 | 1 |

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 两组治疗前后主要临床症状、体征比较 治疗后两组关节晨僵时间、休息痛、关节压痛数和肿胀指数、肿胀关节指数和 HAQ 和双手握力均较治疗前改善,观察组的改善优于对照组($P < 0.01$),见表 2。

表 4 两组治疗前后抗-CCP,AFA 和 TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of anti-CCP, AFA and TNF- α levels between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | 抗-CCP /U·mL ⁻¹ | AFA /U·L ⁻¹ | TNF- α / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ |
|----|----|-----|------------------------------|---------------------------|--|
| 对照 | 46 | 治疗前 | 91.4 ± 33.5 | 15.4 ± 4.3 | 17.3 ± 4.4 |
| | | 治疗后 | 37.7 ± 21.9 ¹⁾ | 10.5 ± 3.8 ¹⁾ | 12.6 ± 3.8 ¹⁾ |
| 观察 | 49 | 治疗前 | 94.6 ± 31.7 | 15.6 ± 4.0 | 17.7 ± 4.6 |
| | | 治疗后 | 22.8 ± 14.5 ^{1,2)} | 7.2 ± 2.5 ^{1,2)} | 8.5 ± 3.3 ^{1,2)} |

气血运行不畅而致。证候要素分析显示 RA 主要病证要素为湿、寒、热,以湿邪为首,发病与痰、瘀关系密切。临床分为活动期和缓解期,活动期以寒湿,或湿热,或寒热夹杂痹阻经脉为主。湿热毒邪,痹阻经络是活动期 RA 急性起病的主要病理基础。外感风寒湿邪,日久不愈,邪留经络关节,郁而化热;或因素体阳盛,脏腑积热,外感邪气,从阳化热;或因用辛温香燥之品促使邪化热生火蕴毒^[7]。学者对 475 例活动期 RA 进行证候分析显示湿热痹阻型最为多见,湿热痹阻型与寒湿痹阻型相比,疾病活动度更高,免疫应答更为活跃,对骨质破坏越重。如《灵枢·刺节真邪》所言:“热胜其寒,则烂肉腐肌为脓,内伤骨为

骨蚀”。及《千金要方》所载：“热毒流于四肢，历节肿痛”、“历节风着人久不治者，令人骨节蹉跌”。因此湿热瘀阻是活动期 RA 的主要病机，是导致 RA 骨质破坏的主要病理因素，因此应采用清热利湿活血法延缓 RA 骨破坏进程^[1]。

本组宣痹消痛方中以苍术、薏苡仁清热利湿，羌活散寒祛风、除湿止痛，伸筋草祛风散寒、除湿消肿、舒筋活络，红藤活血通络、败毒散瘀，忍冬藤清热解毒、通络止痛，桑枝、柳枝祛风湿、利关节，威灵仙祛风除湿、通络止痛，连翘配忍冬藤清热解毒，地龙、川牛膝活血通络，乳香、没药活血止痛，桂枝温通经络，骨碎补补肾强骨。全方共奏清热、利湿、解毒、活血、通络、止痛之功。

本组资料显示治疗后观察组关节晨僵时间、休息痛、关节压痛数和肿胀指数、肿胀关节指数和 HAQ 和双手握力等症状、体征的改善均优于对照组，ESR, CRP 和 RF 水平低于对照组，临床疗效优于对照组，提示了在甲氨蝶呤片、美洛昔康片治疗的基础上加用宣痹消痛方能改善病情、控制疾病活动，临床疗效优于对照组。

抗-CCP 对 RA 有很好的敏感性和特异性，其滴度也与病情严重程度、骨侵蚀的危险性等预后因素相关，且与疾病的活动度具有相关性，美国风湿病学会 2008 年的用药指南将抗-CCP 抗体阳性作为 RA 预后不良的指标之一^[8]。AFA 是针对 RA 的一族特异性自身抗体，对 RA 早期诊断的敏感性和特异性均较高。研究显示 AFA 同抗-CCP 一样，与 RA 关节活动指数，晨僵时间，CRP, ERS 存在相关性，与病情严重程度有关^[9]。TNF- α 是具有双重生物学效应的炎症介质，参与 RA 滑膜组织增生、炎症和自身免疫反应 3 个病理生理过程，在 RA 局部炎症反应、血管翳生成和组织损伤中起着非常重要的作用，是 RA 发病首位的促炎症因子^[10]。其对软骨和骨破坏作用机制复杂且存在争议，如认为 TNF- α 能刺激产生的 MMPs, 胶原酶等可直接参与软骨和骨的破坏；能经 NF- κ B 途径诱导纤溶酶原激活物，COX II 和 VEGF 促进滑膜炎症和血管翳的形成和生长，侵入滑膜下组织破坏软骨和骨^[11]。滑膜炎持久反复发作，可导致关节内骨组织破坏，关节功能障碍，甚至

残废，因此尽早采用多种综合疗法以早期控制疾病的活动，以延缓或减轻 RA 病情的发展。本研究显示治疗观察组抗-CCP, AFA 和 TNF- α 水平低于对照组，提示了在甲氨蝶呤片、美洛昔康片治疗的基础上宣痹消痛方对 RA 炎性疾病活动具有一定控制作用，从而有利于缓解或减轻 RA 骨和软骨损坏，起到控制病情的作用。

[参考文献]

- [1] 巩勋, 姜泉, 曹炜, 等. 湿热瘀阻与活动期类风湿关节炎骨侵蚀[J]. 中医杂志, 2014, 55(14): 1189-1192.
- [2] 类风湿性关节炎指南推荐应用生物性改变病情抗风湿药(DMARD)[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2008, 15(8): 41-42.
- [3] 沈伟, 杨莉, 李媛. 清热除湿中药治疗活动期类风湿性关节炎的系统评价[J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(10): 19-21.
- [4] 李正, 邹毅, 袁文娟, 等. AKA、抗 CCP、抗 RA33 抗体和 APF 联合检测在类风湿性关节炎早期诊断中的临床应用[J]. 山西医科大学学报, 2013, 44(8): 618-620.
- [5] 曹金, 李小峰, 胡学芳, 等. 抗聚角蛋白微丝蛋白抗体在早期类风湿关节炎中的意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 9(5): 294-297.
- [6] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-271.
- [7] 孙钟海, 毕媛媛, 张霞, 等. 活动期类风湿性关节炎的病机探讨[J]. 河南中医, 2010, 30(3): 228-229.
- [8] 王娅琼, 万萍, 袁娜娜, 等. 类风湿因子和抗环瓜氨酸肽抗体在类风湿关节炎疾病活动性评估中的作用[J]. 风湿病与关节炎, 2012, 1(6): 11-13.
- [9] 肖镇, 白丽杰, 秦毅强. 联合检测 AFA 与抗 CCP 抗体 RF 对评估类风湿关节炎的临床意义[J]. 内蒙古医学杂志, 2006, 38(1): 9-12.
- [10] 厉彦山, 姜林娣. 肿瘤坏死因子及其受体在类风湿关节炎中的作用[J]. 复旦学报: 医学版, 2010, 37(2): 245-249.
- [11] Zhou L, Yan C, Gieling R G, et al. Tumor necrosis factor- α induced expression of matrix metalloproteinase-9 through p21activated Kinase-1 [J]. BMC Immunol, 2009, 1186(10): 13-15.

[责任编辑 何希荣]