

蠲痹汤加减联合甲氨喋呤及来氟米特治疗活动期 类风湿性关节炎寒湿痹阻证临床观察

王蓉辉^{1*}, 陈运春¹, 王伟丽¹, 邱胜卫¹, 叶青¹, 林丹²

(1. 三亚市人民医院, 海南 三亚 572000; 2. 海南医学院附属医院, 海口 570102)

[摘要] **目的:**观察蠲痹汤加减内服外洗治疗活动期类风湿性关节炎(RA)寒湿痹阻证的疗效以及对血清和关节液中基质金属蛋白酶-3(MMP-3)和金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)水平的影响。**方法:**选择 RA 患者共 120 例,参照数字表法随机分为治疗组和对照组,每组均 60 例;两组均依据《类风湿关节炎诊断及治疗指南》给予非药物治疗;对照组给予甲氨喋呤片(10 mg/次,1 次/周),来氟米特片(10 mg/次,1 次/d);治疗组在对照组用药基础上给予蠲痹汤加减内服(1 剂/d,早晚煎煮口服)和外洗(药渣熏洗病变部位 2 次/d,30 min/次)治疗,治疗 12 周。比较两组中医临床症状评分以及血沉(ESR),类风湿因子(RF)和 C 反应蛋白(CRP)水平;检测两组血清和关节液中 MMP-3 和 TIMP-1 水平。**结果:**治疗组总有效率为 96.67%,明显高于对照组的 83.33% ($P < 0.05$);治疗组治疗 12 周后患者中医症状各指标评分均显著低于对照组 ($P < 0.01$);治疗组治疗后 ESR,RF,CRP,血清和关节液中 MMP-3 水平均明显低于对照组,而 TIMP-1 水平明显高于对照组,比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论:**在常规西医药基础上,蠲痹汤加减内服外洗治疗活动期 RA 寒湿痹阻证可明显改善临床症状,降低 ESR,RF,CRP 水平,提高临床疗效,下调血清和关节液中 MMP-3 水平而上调 TIMP-1 水平是其可能机制。

[关键词] 蠲痹汤; 类风湿性关节炎; 寒湿痹阻证; 基质金属蛋白酶-3; 金属蛋白酶抑制剂-1

[中图分类号] R593.22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)06-0167-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016060167

Effect of Juanbi Decoction Combined with Methotrexate and Leflunomide Tablets on Active Stage Rheumatoid Arthritis with Cold Dampness Syndrome

WANG Rong-hui^{1*}, CHEN Yun-chun¹, WANG Wei-li¹, QIU Sheng-wei¹, YE Qing¹, LIN Dan²

(1. Sanya People's Hospital in Hainan province, Sanya 572000, China;

2. Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of oral and fumigation-washing administration of Juanbi decoction on active stage rheumatoid arthritis (RA) with cold dampness syndrome and investigate its effect on levels of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in serum and synovial fluid. **Method:** One hundred and twenty RA patients were randomly divided into control group and treatment group by random number table, $n = 60$ in each group. Patients in both groups were treated with non-drug therapy referring to *Guidelines on Diagnosis and Treatment of RA*. Patients in control group were also treated with methotrexate tablets (10 mg/time, 1 time/week) and leflunomide tablets (10 mg/time and 1 time/day). Based on the treatment of control group, patients in treatment group were also given with oral and fumigation-washing administration of Juanbi decoction, 1 dose/d and tid for oral, plus fumigation-washing, 2 times/d and 30 min/time. Both groups were treated for 12 weeks. Scores of Chinese medicine clinical symptoms and levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR), rheumatoid factors (RF) and C reactive protein (CRP) levels were compared between two groups. Levels of MMP-3 and TIMP-1 levels in serum and synovial fluid were detected.

[收稿日期] 20150911(012)

[基金项目] 三亚市医疗卫生科技创新项目(YW1206)

[通讯作者] * 王蓉辉, 副主任医师, 从事中西医结合风湿性关节炎的临床工作, Tel:13707516386, E-mail:11690179972@qq.com

Result: The total rate was 96.67% in treatment group, significantly higher than 83.33% in control group ($P < 0.05$). After 12 weeks' treatment, scores of Chinese medicine clinical symptoms in treatment group were significantly lower than those in control group ($P < 0.01$). After treatment, ESR, RF, and CRP levels as well as MMP-3 level in serum and synovial fluid in treatment group were significantly lower than those in the control group, while TIMP-1 level was significantly higher than that in control group, with statistical difference ($P < 0.01$).

Conclusion: Based on routine western medicine treatment, oral and fumigation-washing administration of Juanbi decoction for active stage RA with cold dampness syndrome could obviously improve clinical symptoms, decrease ESR, RF, and CRP levels, and elevate clinical efficacy. Its action mechanism may be associated with down-regulation of MMP-3 and up-regulation of TIMP-1 in serum and synovial fluid.

[**Key words**] Juanbi decoction; rheumatoid arthritis; cold dampness syndrome; matrix metalloproteinase-3; tissue inhibitor of metalloproteinase-1

类风湿性关节炎(RA)属临床疑难病种,以女性多发;调查显示,我国范围内 RA 的发病率约为 0.2% ~ 0.4%^[1]。RA 病变常易累及四肢关节,引起关节功能障碍,畸形甚至残疾。由于 RA 的发病机制尚不十分清楚,故临床治疗该病尚缺乏有效的治法。西医临床治疗该病主要以应用免疫抑制药为主,如采用甲氨蝶呤(MTX),柳氮磺胺吡啶等,但长期服用不良反应明显^[2]。近年研究证实,MTX 联合其他疗法治疗 RA 效果显著优于单一用药^[3]。

为了探寻 RA 更有效疗法,笔者在 MTX 等常规治疗基础上联合蠲痹汤加减内服外洗,收效显著。蠲痹汤为《医学心悟》卷三古方,具有疏风散寒,祛湿宣痹之功效;采取内服和外洗用法,既可改善机体

的整体功能,也使药物分子直达患处,从而促进疾病恢复^[4]。研究发现,蠲痹汤联合甲氨蝶呤治疗 RA 具有良好治疗效果,且安全性好^[5]。笔者在以往研究基础上,观察蠲痹汤加减内服外洗对寒湿痹阻型 RA 的临床症状和实验室指标改善,临床疗效以及可能机制方面的作用进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择海南省三亚市人民医院 2013 年 10 月—2014 年 11 月收治 RA 患者共 120 例,参照数字表法随机分为治疗组 and 对照组,每组 60 例。两组患者在性别、年龄、病程、疼痛视觉模拟评分(VAS)、关节功能分级以及 X 射线分期等一般资料差异均无统计学意义,具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较 ($n = 60$)

Table 1 Comparison of baseline information between two groups ($n = 60$)

组别	性别/例		年龄/岁	病程/年	VAS/分	关节功能/例			X 线分期/例		
	男	女				I 级	II 级	III 级	I 级	II 期	III 期
对照	20	40	57.71 ± 6.85	4.26 ± 0.45	5.76 ± 0.66	11	44	5	13	39	8
治疗	19	41	57.22 ± 6.52	4.39 ± 0.49	5.82 ± 0.69	10	45	5	12	39	9

1.2 诊断标准

1.2.1 RA 诊断标准 参照《类风湿关节炎诊断及治疗指南》^[6] 制定标准:①休息时中等程度疼痛;②3 个以上关节肿胀;③晨僵 ≥ 1 h;④关节压痛数 ≥ 5 个;⑤血沉(ESR,魏氏法) > 28 mm · h⁻¹;同时具备以上中的 4 项即可确诊;其中关节功能分级和 X 线分期均参照指南标准拟定。

1.2.2 寒湿痹阻证诊断标准 依据《类风湿性关节炎诊疗指南》制定标准^[7];①主证:肢体关节冷痛,肿胀或重着,关节屈伸不利,晨僵,遇寒痛剧,得热痛减;②次证:恶风寒,口淡不渴,肢体沉重,阴雨天加重;③舌脉:舌质淡,苔薄白或白腻,脉弦紧或

沉紧。

1.3 纳入标准 ①符合 RA 诊断标准;②符合寒湿痹阻证辨证标准;③年龄 50 ~ 70 岁;④近期未采用中药治疗者;⑤关节功能分级^[5]为 I ~ III 级,关节 X 线分期为 I ~ III 期;⑥患者自愿加入本治疗方案,且签署同意书。

1.4 排除标准 ①近期采用免疫调节剂治疗者;②合并心脑血管,肝肾以及血液系统等严重疾病者;③精神病者;④过敏体质或有药物过敏史者;⑤严重关节疾病或关节畸形者。

1.5 治疗方法 基础治疗依据《类风湿关节炎诊断及治疗指南》^[6] 给予非药物治疗,包括宣传规范

治疗理念,给予适当的休息,体疗以及理疗等,有规律进行关节康复训练。

对照组给予甲氨喋呤片和来氟米特片口服,甲氨喋呤片(通化茂详制药有限公司,国药准字 H22022674),10 mg/次,1 次/周;来氟米特片(江苏亚邦爱普森药业有限公司,国药准字 H20080420),10 mg/次,1 次/d。

治疗组在对照组用药基础上给予蠲痹汤加减内服和外洗治疗;方药组成:羌活 15 g,独活 15 g,秦艽 10 g,当归 20 g,川芎 15 g,海风藤 10 g,桑枝 10 g,乳香 10 g,木香 10 g,桂枝 12 g,甘草 10 g;寒偏重者加附子 10 g,细辛 9 g;湿偏重加薏苡仁 15 g,萆薢 12 g;1 剂/d,早晚煎煮口服;药渣熏洗病变部位,2 次/d,30 min/次。两组患者均给予 12 周治疗。

1.6 观察指标 两组中医(TCM)临床症状评分依据《中药新药临床研究指导原则》中 RA 症状分级量化表指导标准,评价指标有关节疼痛,关节肿胀,屈伸不利,畏恶风寒,晨僵,肢体冷痛;均按症状分级计分:无,0 分,轻度,2 分,中度,4 分,重度,6 分。两组治疗前后采用魏氏法检测血沉(ESR);采用胶乳凝集试验检测类风湿因子(RF);采用全自动免疫速率散射比浊法测定 C 反应蛋白(CRP)。两组于治疗前后采取酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清和关节液基质金属蛋白酶-3(MMP-3),金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)水平,MMP-3 试剂盒(上海乔羽生物科技有限公司,批号 QN-PS0108),TIMP-1 试剂盒(上海依科赛生物制品有限公司,批号 EH021)。

1.7 疗效判断标准 依据《中药新药临床研究指导原则》拟定标准;临床控制:临床症状,体征消失

或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;显效:临床症状,体征显著好转,证候积分减少 $\geq 70\%$;好转:临床症状,体征均有改善,证候积分减少 $\geq 30\%$;无效:临床症状,体征无显著好转,甚或加重,证候积分减少不足 30%。参照尼莫地平法评判中医证候疗效判定标准。

$$\text{疗效指数} = (\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分} \times 100\%$$

$$\text{总有效率} = \text{临床痊愈控制} + \text{显效率} + \text{好转率}$$

1.8 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件包进行分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异用 t 检验;计数资料以百分率表示,比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗后 12 周疗效比较 治疗组治疗后总有效率为 96.67%,高于对照组的 83.33%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者疗后 12 周疗效比较 ($n = 60$)

Table 2 Comparison of clinical efficacy between two groups after treatment for 12 weeks ($n = 60$)

组别	临床控制/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	10	27	13	10	83.33
治疗	18	29	11	2	96.67 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者中医症状评分比较 治疗 12 周后两组患者中医症状各指标评分均显著降低($P < 0.01$);治疗组治疗 12 周后患者中医症状各指标评分均显著低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

表 3 两组患者中医症状评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 3 Comparison of scores of TCM symptoms in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	关节疼痛	关节肿胀	屈伸不利	畏恶风寒	晨僵	肢体冷痛
对照	治疗前	5.02 ± 0.55	5.01 ± 0.57	5.04 ± 0.52	4.95 ± 0.52	5.01 ± 0.55	5.04 ± 0.54
	治疗后	2.75 ± 0.29 ¹⁾	2.71 ± 0.31 ¹⁾	2.66 ± 0.28 ¹⁾	2.43 ± 0.27 ¹⁾	2.62 ± 0.29 ¹⁾	2.60 ± 0.28 ¹⁾
治疗	治疗前	5.06 ± 0.61	5.04 ± 0.56	5.02 ± 0.54	4.98 ± 0.53	5.03 ± 0.57	5.06 ± 0.55
	治疗后	0.99 ± 0.12 ^{1,2)}	0.96 ± 0.11 ^{1,2)}	0.91 ± 0.12 ^{1,2)}	0.86 ± 0.10 ^{1,2)}	0.89 ± 0.11 ^{1,2)}	0.91 ± 0.11 ^{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 4~5 同)。

2.3 两组患者治疗前后 ESR, RF 和 CRP 水平比较

两组患者治疗后 ESR, RF 和 CRP 水平比治疗前均明显下降($P < 0.01$);治疗后治疗组 ESR, RF 和 CRP 均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

2.4 两组患者血清和关节液 MMP-3, TIMP-1 水平

比较 两组患者治疗后血清和关节液中 MMP-3 水平比治疗前均显著下降, TIMP-1 明显升高($P < 0.01$);治疗后治疗组血清和关节液中 MMP-3 水平显著低于对照组,血清和关节液中 TIMP-1 水平明显高于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 5。

表 4 两组患者治疗前后 ESR, RF 和 CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)
Table 4 Comparison of ESR, RF, and CRP levels before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	ESR/mm·h ⁻¹	RF/U·mL ⁻¹	CRP/mg·L ⁻¹
对照	治疗前	62.02 ± 6.15	182.27 ± 18.75	75.88 ± 7.82
	治疗后	26.43 ± 2.85 ¹⁾	160.27 ± 16.58 ¹⁾	10.61 ± 1.23 ¹⁾
治疗	治疗前	61.93 ± 6.33	181.92 ± 18.51	76.06 ± 7.90
	治疗后	11.28 ± 1.27 ^{1,2)}	128.71 ± 13.26 ^{1,2)}	3.17 ± 0.39 ^{1,2)}

3 讨论

RA 在中医学属于“痹证”范畴,《素问·痹论》曰:“风寒湿三气杂至,合而为痹也”,指明了痹病的发病因素。风为百病之长,寒湿之邪伴随风邪侵入

机体,寒邪凝滞主收引,湿邪重浊易阻遏气机,三者留注肌肉、筋骨、关节,壅塞经络,引起气血运行失畅,肢体筋脉拘急,失养而致此病。《三因极一病证方论·痹叙论》云:“夫风寒湿三气杂至,合而为痹,虽曰合痹,其用各殊。风胜为行痹,寒胜为痛痹,湿胜为着痹。三气袭人经络,人于经脉,皮肉,肌肤,不已则入五脏。……大抵痹之为病,寒多则痛,风多则行,湿多则着。在骨则重而不举,在脉则血凝不流,在筋则屈而不伸,在肉则不仁,在皮则寒,逢寒则急,逢热则纵。”RA 病变初期,病机属实证,故治疗当以祛风除湿,散寒止痛为主。故本研究选用益蜀痹汤进行治疗。

表 5 两组患者血清和关节液中 MMP-3 和 TIMP-1 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	MMP-3		TIMP-1	
		血清	关节液	血清	关节液
对照	治疗前	77.82 ± 7.91	101.39 ± 10.68	133.67 ± 14.02	168.90 ± 17.82
	治疗后	65.73 ± 6.25 ¹⁾	82.16 ± 8.45 ¹⁾	156.42 ± 16.46 ¹⁾	191.71 ± 19.35 ¹⁾
治疗	治疗前	77.59 ± 7.96	100.98 ± 10.81	134.05 ± 13.89	169.11 ± 17.67
	治疗后	53.49 ± 5.78 ^{1,2)}	60.64 ± 6.31 ^{1,2)}	180.33 ± 18.58 ^{1,2)}	215.52 ± 21.62 ^{1,2)}

蠲痹汤源于《医学心悟》卷三,临床主治风寒湿三气合而成之痹症;方中羌活、独活辛散祛风,味苦燥湿,性温散寒,故均可祛风除湿,通利关节,其中羌活善祛上部风湿,独活善祛下部风湿,两药相合,能散一身上下之风湿,通利关节而止痹痛;川芎、乳香活血行气,祛风止痛;秦艽祛风湿,舒筋络而利关节;桂枝温经散寒,通利血脉;当归、川芎养血活血;当归、川芎、桂枝活血,寓“治风先治血,血行风自灭”之意;海风藤、桑枝祛风湿,利关节,止痹痛;木香行气止痛,健脾消食;使以甘草调和诸药;综合全方,以祛风寒湿邪为主,辅以行气活血,通络止痛。

痹汤加减内服外洗治疗可明显改善病情,控制疾病活动,提高临床疗效。

中药熏蒸疗法为传统中医外治法之一,利用中药煎液在体表进行熏蒸,发挥热力和药力的协同效应,使药物分子直接透过皮肤作用于患病关节,同时可舒张局部毛细血管,改善局部血液,淋巴循环,达到促进机体关节恢复的作用^[8];因此,本研究在药内服的同时采取熏洗疗法,该疗法具有“内病外治,由表透里,舒筋通络,发汗而不伤营卫”等特点^[4];研究显示,蠲痹汤加减内服外洗治疗组患者的关节肿痛等中医临床症状评分明显减少,ESR, RF, CRP 水平显著低于对照组;疗后 12 周显示蠲痹汤加减内服外洗治疗明显提高了 RA 的疗效;以上结果均提示了在甲氨蝶呤片,来氟米特片治疗基础上加用蠲

痹汤加减内服外洗治疗可明显改善病情,控制疾病活动,提高临床疗效。
MMP-3 为基质溶解素家族成员,属系统性炎症标志物,RA 患者机体 MMP-3 水平与关节损害程度密切相关,常用于 RA 患者滑膜损害及临床预后的重要指标;研究发现,RA 患者关节液中含有大量 MMP-3,其可诱导细胞外基质降解以及破坏软骨,韧带等结构^[9]。研究证实,RA 患者血清中 MMP-3 水平异常升高可能引起关节软骨和骨质的破坏,诱导滑膜炎发生等^[10]。本研究显示治疗组患者血清和关节液 MMP-3 水平显著低于对照组,表明在甲氨蝶呤片、来氟米特片治疗基础上蠲痹汤加减内服外洗治疗对 RA 炎性疾病活动控制作用可能与其抑制 MMP-3 表达水平有关。TIMPs 为 MMPs 的特异性抑制剂,TIMP-1 主要抑制活化的 MMP-3,通过与 MMP-3 特异性结合形成复合物,进而抑制 MMP-3 的活性^[11]。以往研究表明,在 RA 病变初期血清 TIMP-1 水平升高,可能是反馈性引起机体发挥保护作用的一种反应^[12]。本次结果发现,蠲痹汤加减内服外洗治疗可明显促进 RA 患者血清和关节液中 TIMP-1 水平的升高。

综上,在常规西医药基础上给予蠲痹汤加减内服外洗治疗,可明显改善患者临床症状和 ESR,

RF, CRP 水平, 提高临床疗效, 下调血清和关节液 MMP-3 水平和上调 TIMP-1 水平, 提示蠲痹汤加减内服外洗治疗对活动期 RA 寒湿痹阻证的治疗作用是多方面的, 值得临床借鉴。

[参考文献]

[1] 王建明, 陶庆文, 张英泽, 等. 补肾祛寒治尪汤联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎肾虚寒盛证的疗效与安全性评价[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(5): 614-618.

[2] 姜泉, 冯兴华, 王承德, 等. 清热活血方治疗类风湿关节炎患者 71 例临床观察[J]. 中医杂志, 2012, 53(6): 488-491.

[3] Malemba J J, Mbuyi Muamba J M, Mukaya J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate in Congolese patients[J]. Clin Rheumatol, 2013, 32(9): 1323-1327.

[4] 刘明岭, 沈鹰. 中药熏蒸治疗类风湿性关节炎的临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(5): 1466-1471.

[5] 赵伟刚. 蠲痹汤联合甲氨蝶呤和双氯芬酸钠治疗类风湿关节炎 36 例[J]. 风湿病与关节炎, 2013, 2(6): 15-16, 30.

[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] 中华中医药学会. 类风湿性关节炎诊疗指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(11): 150-151.

[8] 周绍文, 沈潜, 廖奕歆, 等. 推拿配合中药足浴熏洗治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(8): 1060-1063.

[9] Almodóvar R, Ríos V, Ocaña S, et al. Association of biomarkers of inflammation, cartilage and bone turnover with gender, disease activity, radiological damage and sacroiliitis by magnetic resonance imaging in patients with early spondyloarthritis[J]. Clin Rheumatol, 2014, 33(2): 237-241.

[10] Zhang C, Chen L, Gu Y. Polymorphisms of MMP-1 and MMP-3 and susceptibility to rheumatoid arthritis. A meta-analysis[J]. Z Rheumatol, 2015, 74(3): 258-262.

[11] Fontani F, Marcucci T, Picariello L, et al. Redox regulation of MMP-3/TIMP-1 ratio in intestinal myofibroblasts: effect of N-acetylcysteine and curcumin[J]. Exp Cell Res, 2014, 323(1): 77-86.

[12] 王志中, 王勇, 李军梅, 等. 血清 MMP-3、TIMP-1 与单核细胞 CD147 在湿热痹阻及寒湿痹阻型类风湿关节炎中的意义[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(6): 770-773.

[责任编辑 张丰丰]

