

· 临床 ·

独活寄生汤联合美洛昔康治疗类风湿性关节炎临床观察

钱鑫, 陈璇*, 魏刚, 郭云柯, 孙志岭
(南京中医药大学 护理学院, 南京 210023)

[摘要] **目的:**探讨应用独活寄生汤联合美洛昔康治疗类风湿性关节炎(RA)的临床疗效以及对血清中白细胞介素-1(IL-1), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和黏附分子(ICAM-1)水平的影响。**方法:**选取南京中医药大学第一附属医院 2012 年 4 月—2014 年 12 月收治的 92 例类风湿性关节炎患者,按照随机数字表法分为两组,对照组 45 例患者给予美洛昔康口服(15 mg/次,1 次/d)以及对症支持治疗,试验组 47 例患者在对照组治疗的基础上加服独活寄生汤进行治疗。疗程均为 12 周。观察并记录两组患者治疗前后的临床症状,如晨僵时间、肿胀指数、压痛指数、20 m 步行时间、双手握力和日常生活能力的健康评价问卷评分(HAQ);同时检测治疗前后患者的 C-反应蛋白(CRP),血沉(ESR),类风湿因子(RF),IL-1, TNF- α , ICAM-1 的水平。**结果:**根据美国风湿病学会所推荐的关于 RA 病情改善标准进行临床疗效的判定,试验组患者的总有效率为 97.9%,明显高于对照组的 82.2%($P < 0.05$)。治疗 12 周后,两组患者的晨僵时间、肿胀指数、压痛指数、20 m 步行时间、双手握力和 HAQ 指标均明显改善,与治疗前比较差异显著($P < 0.01$);试验组患者上述各指标方面的改善程度较对照组明显($P < 0.01$)。两组患者的 CRP, ESR, RF, IL-1, TNF- α , ICAM-1 水平均明显降低,与治疗前比较差异显著($P < 0.01$);试验组患者上述各指标降低程度较对照组更为明显($P < 0.01$)。**结论:**独活寄生汤联合美洛昔康治疗 RA 临床效果良好,并能够显著改善患者的临床症状,同时对机体的炎症反应也有一定的抑制作用,值得临床推广使用。

[关键词] 独活寄生汤; 美洛昔康; 类风湿性关节炎

[中图分类号] R593.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)07-0173-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016070173

Clinical Effect of Duhuo Jisheng Tang Combined with Meloxicam in Treatment of Rheumatoid Arthritis

QIAN Xin, CHEN Xuan*, WEI Gang, GUO Yun-ke, SUN Zhi-ling
(Nursing College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy of Duhuo Jisheng Tang combined with meloxicam in the treatment of rheumatoid arthritis (RA), and observe its effect on serum interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and intercellular adhesion molecule (ICAM-1) levels. **Method:** The 92 cases of rheumatoid arthritis in our hospital from April 2012 to December 2014 were selected as the research objects, and were divided into two groups according to the random number table method. Patients in control group (45 cases) were treated with meloxicam (15 mg \cdot time⁻¹, 1 time \cdot d⁻¹) by orally taking, and also with symptomatic and supportive treatment. Patients in test group (47 cases) were also given with Duhuo Jisheng Tang based on treatment in control group. Treatment course was 12 weeks for both groups. Clinical symptoms in both groups were observed and recorded before and after treatment, such as morning stiffness time, swelling index, tenderness index, 20 m walking time, two-hand grip and activities of daily living score in Health Assessment Questionnaire (HAQ). In

[收稿日期] 20150820(005)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81173158)

[第一作者] 钱鑫, 博士, 讲师, 从事风湿免疫、关节病等疾病的研究, Tel: 025-85811639, E-mail: jianesing1@163.com

[通讯作者] * 陈璇, 博士, 副教授, 从事风湿免疫、内分泌疾病研究, Tel: 025-85811639, E-mail: myrh_2002@126.com

addition, C-reactive protein (CRP) treatment, erythrocyte sedimentation rate (ESR), rheumatoid factor (RF), IL-1, TNF- α and ICMAM-1 levels were detected before and after treatment. **Result:** According to standards on RA conditions recommended by American College of Rheumatology, total effective rate was 97.9% in test group, significantly higher than 82.2% in control group ($P < 0.05$). After treatment for 12 weeks, duration of morning stiffness, swelling index, tenderness index, 20 m walking time, hand grip and HAQ indexes were significantly improved in both groups, with significant difference when compared with conditions before treatment ($P < 0.01$). Improvement degree in above indexes in test group was more significant than that in control group, with significant difference ($P < 0.01$). Levels of CRP, ESR, RF, IL-1, TNF- α , and ICMAM-1 were significantly decreased in both groups, with significant difference when compared with the conditions before treatment ($P < 0.01$). Decrease degree in above indexes in test group was more significant than that in control group, with significant difference ($P < 0.01$). **Conclusion:** Duhuo Jisheng Tang combined with meloxicam in the treatment of RA has good clinical effect, significantly improves the clinical symptoms of patients, and has certain inhibitory effect on the body's inflammatory response, worthy of clinical use.

[**Key words**] Duhuo Jisheng Tang; meloxicam; rheumatoid arthritis

类风湿性关节炎(RA)是一种以关节滑膜炎为主要特征的自身免疫病,发病机制复杂^[1]。RA的临床症状往往表现为患者关节功能障碍,关节畸形以及关节肿痛等,随着RA病情的恶化,可累及患者的多个器官组织,甚至致残,严重影响患者的身体健康和²生活质量^[2]。据 Alamanos 等^[3]报道,RA在全世界的发病率大约为0.5%~1.0%,我国的发病率稍低于世界平均水平,但也达到0.4%。由于RA发病机制复杂,诱发因素不明确,因此至今尚没有疗效显著的西药治疗方法^[4]。当前临床上用于治疗RA的药物主要有抗风湿类药物、甾体类药物和非甾体抗炎类药物等,但高剂量或长期摄入这些药物不可避免的也会带来许多的不良反应^[5]。美国风湿学会推荐应用甲氨蝶呤(MTX)联合来氟米特(LEF)来控制RA病情的迁延和恶化,但该疗法所带来的大量不良反应大大降低了其在临床上的应用范围^[6]。近年来,RA的发病机制和治疗引起了许多中医专家学者的关注并开展了深入的研究,认为诱发RA病变的关键因素是寒湿痹阻,对于该病的治疗要遵循祛风除湿的原则^[7-8]。此外,RA复杂的病理过程表明该病的诱发因素具有多样性,且不同因素在RA病发的各个时期具有不同的作用,因此对于该病的治疗要具有整体、辨证观,避免顾此失彼现象的发生。鉴于西药的毒副作用和祖国医学的现代化,联合用药尤其是中西医药物或者不同作用机制药物的联合使用越来越多地被用于RA的临床治疗,以求达到减毒增效的目的^[9-10]。独活寄生汤来源于《备急千金要方》,为祛风湿,止痹痛名方。因此,本研究探讨采用独活寄生汤联合美洛昔康来治

疗类风RA的临床疗效以及对血清中白细胞介素-1(IL-1),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)以及黏附分子(ICMAM-1)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取南京中医药大学第一附属医院2012年4月—2014年12月期间收治的92例RA患者,随机分为两组。对照组45例患者,其中男性19例,女性26例,年龄范围为23~66岁,平均年龄(46.4±14.2)岁;病程1~7年,平均(4.3±0.8)年。试验组47例患者其中男性20例,女性27例,年龄范围为24~65岁,平均年龄(45.7±12.6)岁;病程为1.5~8年,平均(4.9±1.1)年。两组患者常规资料之间的差异不显著,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 根据《类风湿关节炎诊断及治疗指南》^[11]和美国风湿病学会(ACR)制订的RA的相关诊断标准进行诊断^[12]。

1.2.2 中医诊断标准 根据中华人民共和国卫生部制订的《中药新药临床研究指导原则》^[13]中的相关诊断标准进行。

1.3 纳入标准 患者知情同意,自愿参与本研究;符合中西医关于RA的相关诊断标准,且经南京中医药大学第一附属医院风湿科确诊为RA的患者;符合本研究的年龄要求。

1.4 排除标准 RA晚期关节严重变形、生活不能自理者;近期曾使用过对本研究有干扰作用药物者;妊娠或哺乳期妇女;严重心脏、肝、肾及其他类型严重疾病的患者,如恶性肿瘤、精神疾病等。

1.5 治疗方法 两组患者首先停止使用对本研究

有干扰作用的各种药物,并在治疗期间保证充足的休息时间,同时进行适当的体育锻炼。对照组患者给予口服美洛昔康片(海南长安国际制药有限公司,国药准字 H20020245),15 mg/次,1 次/d,以及对症支持治疗;试验组患者在对照组治疗的基础上加用独活寄生汤(独活 10 g,杜仲 15 g,川牛膝 10 g,细辛 6 g,人参 10 g,桑寄生 20 g,防风 10 g,肉桂 10 g,当归 10 g,秦艽 10 g,川芎 10 g,甘草 6 g,白芍 10 g。文火煎至 200 mL,分早晚 2 次服用,1 剂/d)进行治疗。两组患者均连续用药 12 周。

1.6 疗效评定标准 参考 ACR 制定的方法进行 RA 临床疗效的评定^[11]。ACR 20 表示患者的整体病情,包括 C-反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)、患者自我评价、医生评价、日常生活自理能力等方面的改善程度达到 20%;ACR 50 表示患者的整体病情的改善程度达到 50%;ACR 70 表示患者的整体病情的改善程度达到 70%;其中 ACR 70 定义为显效,ACR 20 ~ ACR 50 定义为有效,未达到 ACR 20 则为无效。

$$\text{总有效率} = (n_{\text{显效}} + n_{\text{有效}}) / n \times 100\%$$

1.7 观察指标 观察并记录两组患者治疗前后的临床症状,并检测治疗前后患者的 CRP,ESR,类风

表 2 两组患者各项临床症状指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of clinical indexes between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	晨僵时间/min	肿胀指数	压痛指数	20 m 步行时间/s	双手握力/mmHg	HAQ/分
对照	45	治疗前	114.1 ± 29.3	10.8 ± 3.2	19.1 ± 7.3	24.5 ± 10.0	46.3 ± 21.9	2.0 ± 0.4
		治疗后	36.3 ± 18.9 ¹⁾	3.7 ± 1.6 ¹⁾	4.2 ± 1.6 ¹⁾	14.1 ± 8.3 ¹⁾	64.4 ± 29.2 ¹⁾	1.1 ± 0.4 ¹⁾
试验	47	治疗前	118.6 ± 32.5	10.3 ± 2.9	20.2 ± 8.1	25.2 ± 11.8	44.6 ± 22.5	1.9 ± 0.4
		治疗后	18.7 ± 11.6 ^{1,2)}	1.2 ± 0.5 ^{1,2)}	2.3 ± 1.72 ^{1,2)}	11.3 ± 8.8 ^{1,2)}	87.6 ± 31.2 ^{1,2)}	0.6 ± 0.5 ^{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 两组患者 CRP,ESR,RF 水平比较 与治疗前比较,治疗后两组患者的 CRP,ESR,RF 水平均明显降低($P < 0.01$);试验组患者 CRP,ESR,RF 水平降低程度较对照组更为明显($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 两组患者 CRP,ESR,RF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

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

组别	例数	时间	CRP /mg·L ⁻¹	ESR /mm·h ⁻¹	RF /U·mL ⁻¹
对照	45	治疗前	38.3 ± 17.6	77.3 ± 23.2	346.1 ± 121.3
		治疗后	23.5 ± 12.9 ¹⁾	37.6 ± 21.4 ¹⁾	124.6 ± 92.5 ¹⁾
试验	47	治疗前	39.6 ± 19.5	75.3 ± 22.8	354.6 ± 132.5
		治疗后	9.7 ± 6.6 ^{1,2)}	18.2 ± 10.7 ^{1,2)}	67.6 ± 47.2 ^{1,2)}

湿因子(RF),IL-1,TNF- α ,ICMAM-1 的水平。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 17.0 处理数据,计量资料应用 t 检验,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料的分析应用 χ^2 检验法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床治疗效果的比较 试验组患者总有效率 97.9%,对照组总有效率 82.2%,治疗组高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床治疗效果的比较

例(%)

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	例数	ACR 70	ACR 50	ACR 20	无效	总有效率
对照	45	6(13.3)	12(26.7)	19(42.2)	8(17.8)	37(82.2)
试验	47	11(23.4)	20(44.4)	15(31.9)	1(2.1)	46(97.9) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者各项临床症状指标比较 治疗 12 周后,两组患者晨僵时间、肿胀指数、压痛指数、20 m 步行时间、双手握力和健康状况问卷(HAQ)均明显改善,与治疗前比较差异显著($P < 0.01$);试验组患者在上述各指标方面的改善程度较对照组更为明显($P < 0.01$)。见表 2。

2.4 两组患者 IL-1,TNF- α ,ICMAM-1 水平比较 与治疗前比较,治疗后两组患者的 IL-1,TNF- α ,ICMAM-1 的水平均显著降低($P < 0.01$);试验组患者 IL-1,TNF- α ,ICMAM-1 水平降低程度较对照组更明显($P < 0.01$)。见表 4。

表 4 两组患者 IL-1,TNF- α 和 ICMAM-1 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of IL-1,TNF- α and ICMAM-1 levels between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-1	TNF- α	ICMAM-1
对照	45	治疗前	0.54 ± 0.19	157.5 ± 38.2	326.9 ± 62.3
		治疗后	0.30 ± 0.13 ¹⁾	117.6 ± 23.8 ¹⁾	224.5 ± 42.7 ¹⁾
试验	47	治疗前	0.52 ± 0.16	155.3 ± 36.2	324.6 ± 59.8
		治疗后	0.15 ± 0.10 ^{1,2)}	88.4 ± 20.7 ^{1,2)}	167.4 ± 37.6 ^{1,2)}

3 讨论

RA 是风湿科中常见的一种进行性,慢性自身免疫疾病,目前西药对该病的治疗尚没有理想的效果和方法,且普遍具有不同程度的副作用。目前甲氨蝶呤对于 RA 的治疗应用最为广泛,该药可以显著改善患者的临床症状,但却具有较重的副反应,如影响肠胃功能,损害肝功能,诱发骨髓抑制等,因此严重制约了其在临床上的进一步推广^[14]。近年来中药疗法因为具有成本低、副作用小等优势,正越来越多地被应用于 RA 的临床治疗,有效的改善了患者的临床症状,缓解了患者的身心痛苦。但单纯服用中药又具有见效慢的缺陷,因此,选择高效低毒的西药与之联合用药成为临床治疗 RA 趋势。

美洛昔康是一种烯醇酰胺类药物,能够选择性抑制环氧酶的活性,影响机体前列腺素的合成过程,因此具有良好的抗炎止痛作用,此外,该药的副作用,如胃肠道不适感、药疹等也相对较轻^[15]。独活寄生汤具有显著的祛风湿,止痹痛,益肝肾,补气血的功效。其中独活、防风 and 秦艽具有祛寒除湿,疏经止痛之功效;杜仲、川牛膝和桑寄生合用可益肝肾,壮筋骨;细辛和肉桂具有祛风止痛的作用;人参、当归、白芍、川芎则以养血活血见长;甘草可用来调和方中诸药,使之发挥协调增效的作用。肖敏等^[16]研究表明 RA 患者往往伴随着细胞免疫功能的紊乱,甚至表现出体液免疫学的改变。药理学研究表明,美洛昔康和独活寄生汤均具有较好的抗炎作用,能够调节机体体液的免疫功能^[17]。在本研究中也可以看出独活寄生汤联合美洛昔康能够显著降低 RA 患者的血清中 IL-1, TNF- α , ICMAM-1 的水平。

本研究将独活寄生汤联合美洛昔康应用于 RA 的治疗,结果显示,试验组患者的总有效率显著高于对照组。治疗 12 周后,两组患者的晨僵时间、肿胀指数、压痛指数、20 m 步行时间、双手握力和 HAQ 指标均明显改善;试验组患者在上述各指标方面的改善程度较对照组更为明显。治疗后两组患者 CRP, ESR, RF, IL-1, TNF- α , ICMAM-1 的水平也明显降低;试验组患者上述各指标的降低程度较对照组更为明显。综上,独活寄生汤联合美洛昔康治疗 RA 的临床效果良好,并能够显著改善患者的临床症状,同时对机体的炎症反应也有一定的抑制作用,值得临床推广使用。

[参考文献]

[1] 贾瑛,郑健. 类风湿性关节炎患者血清 HMGB1 水平

与其他炎症因子的相关性[J]. 陕西医学杂志, 2011, 40(3):296-298.

- [2] Felson D T, Anderson J J, Boers M, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis S Rheum, 2008, 38 (6):727-735.
- [3] Alamanos Y, Voulgari P V, Drosos A A. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria; a systematic review [J]. Semin Arthritis Rheum, 2006, 36 (3): 182-188.
- [4] 刘文英. 中西医结合治疗活动期类风湿性关节炎 56 例[J]. 中国药业, 2009, 18(12):81-83.
- [5] 熊素彬, 崔冬梅, 王文喜, 等. 类风湿性关节炎的靶向给药系统研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(1): 4-7.
- [6] 陆志红. 来氟米特的不良反应分析与合理应用[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(17):85-86.
- [7] 巩勋, 姜泉, 曹炜, 等. 湿热痹阻与活动期类风湿关节炎骨侵蚀[J]. 中医杂志, 2014, 55(14):1189-1192.
- [8] 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.
- [9] 何羿婷, 查青林, 喻建平, 等. 类风湿关节炎症状因子与中西药疗效的关系[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(1):32-36.
- [10] 秦佰焰, 张波. 中医综合疗法治疗类风湿关节炎 36 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(13):284-286.
- [11] 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.
- [12] 黄嘉, 黄慈波. 类风湿性关节炎的诊断进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2010, 8(1):1-5.
- [13] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:人民卫生出版社, 2002:210-214.
- [14] 刘娟云, 王春芳, 许瑞. 宣痹消痛汤联合甲氨蝶呤片治疗类风湿性关节炎的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(6):183-186.
- [15] 石玉山, 张宏, 桂秀兰, 等. 复方马钱子片治疗类风湿性关节炎双盲观察[J]. 中医杂志, 1997, 38(7): 411-413.
- [16] 肖敏, 吕荣锋. 独活寄生汤加减配合中药熏蒸治疗类风湿性关节炎临床观察[J]. 临床合理用药杂志, 2010, 3(2):73-74.
- [17] 杨鑫, 汪悦. 针药结合治疗类风湿性关节炎的研究进展[J]. 针灸临床杂志, 2011, 27(6):91-93.

[责任编辑 张丰丰]