

## 复方乌头微乳剂治疗活动期类风湿性关节炎 寒湿痹阻证的临床疗效

李玉奎<sup>1,2\*</sup>, 冯传博<sup>1</sup>, 刘爱真<sup>2</sup>, 贾江<sup>3</sup>

(1. 商丘医学高等专科学校, 河南 商丘 476000; 2. 商丘市中心医院, 河南 商丘 476100;  
3. 洛阳市第一中医院, 河南 洛阳 471022)

**[摘要]** 目的:探讨复方乌头微乳剂治疗活动期类风湿性关节炎(RA)寒湿痹阻证的临床疗效及对血清 C-反应蛋白(CRP),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素-1(IL-1)和 IL-6 等炎症因子的影响。方法:将 120 例符合要求的患者采用区组随机法,分为对照组和观察组各 60 例。两组患者均口服美洛昔康片,7.5 mg/次,1 次/d;和白芍总苷胶囊,2 粒/次,3 次/d。对照组采用双氯芬酸二乙胺乳胶剂,按照痛处面积大小,适量外用,3 次/d。观察组采用复方乌头微乳剂,根据痛处面积大小,适量外用,3 次/d。两组疗程均为连续治疗 4 周。记录治疗前后关节疼痛和关节压痛评分,肿胀、关节僵硬、关节活动不利等主要临床症状评分;评价治疗前后疾病活动程度(DAS28)评分,简化的疾病活动性指数(SDAI),健康评价问卷评分(HAQ);检测血沉(ESR),CRP,类风湿因子(RF),TNF- $\alpha$ ,IL-1 和 IL-6 水平;进行皮肤刺激和毒副反应观察。结果:观察组 ACR20,ACR50 分别为 91.67%,56.67%,分别高于对照组的 68.33%,36.67% ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),两组患者 ACR70 组间比较,差异无统计学意义;观察组关节疼痛、关节压痛、关节肿胀、关节僵硬和活动不利评分均低于对照组,主要临床症状消失率均低于对照组 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );观察组患者 DAS28,SDAI,HAQ 评分及 ESR 和 CRP 水平均低于对照组 ( $P < 0.01$ );观察组 RF,IL-1,IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平均低于对照组 ( $P < 0.01$ );经 Ridit 分析,两组患者皮肤刺激反应差异无统计学意义;治疗过程中,观察组患者未发现有关川乌和马钱子的过敏反应和毒副反应。结论:采用复方乌头微乳剂治疗活动期 RA 患者,能明显控制临床症状和疾病的发展,减轻急性炎症反应,缓解临床疗效,且安全,但临床使用仍需严密观察不良反应。

**[关键词]** 类风湿性关节炎; 活动期; 炎症反应; 复方乌头微乳剂; 安全性

**[中图分类号]** R5;R259;R593.2;R593.22;R274 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)08-0194-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20180827

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180123.1531.016.html>

**[网络出版时间]** 2018-01-24 17:04

### Clinical Efficacy of Fufang Wutou Microemulsion on Rheumatoid Arthritis at Active Stage with Cold Dampness Syndrome

LI Yu-kui<sup>1,2\*</sup>, FENG Chuan-bo<sup>1</sup>, LIU Ai-zhen<sup>2</sup>, JIA Jiang<sup>3</sup>

(1. Shangqiu Medical College, Shangqiu 476000, China;

2. Central Hospital of Shangqiu, Shangqiu 476100, China;

3. Luoyang No. 1 Hospital of Traditional Chinese Medicine, Luoyang 471022, China)

**[Abstract]** **Objective:** To discuss the clinical efficacy of fufang Wutou microemulsion in treating rheumatoid arthritis (RA) at active stage and its effect on levels of serum C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1) and interleukin-6 (IL-6). **Method:** Totally 120 patients with HDD were randomly divided into control group (60 cases) and observation group (60 cases) by random number table. Both groups' patients got meloxicam tablets, 7.5 mg/time, 1 time/day. And glycosides of Baishao capsules,

**[收稿日期]** 20171012(135)

**[基金项目]** 河南省高等学校重点科研项目(15b360009)

**[通信作者]** \*李玉奎,硕士,主治医师,从事中药透皮给药的骨科工作, E-mail:1403905489@qq.com

2 grains/day, 3 times/day. Patients in control group were also given diclofenac diethylamine emulgel according to the area of painful place, 3 times/day. And observation group was also given fufang Wutou microemulsion according to the area of painful place, 3 times/day. And a course of treatment was 4 weeks. Before and after treatment, scores of arthralgia, tender joint, swelling, joint stiffness and difficulties in joint activity were recorded. And scores of degree of disease activity (DAS28 scale), simplified disease activity index (SDAI) and health assessment questionnaire (HAQ) were graded. Levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR), CRP, rheumatoid factors (RF), TNF- $\alpha$ , IL-1 and IL-6 were detected. And the safety was evaluated. **Result:** ACR20 and ACR50 in observation group were 91.67% and 56.67%, which were higher than 68.33% and 36.67% in control group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), with no statistical significance in ACR70 between two groups. Scores of arthralgia, tender joint, swelling, joint stiffness and difficulties in joint activity were lower than those in control group, and the disappearance rate of main symptoms was also lower than that in control group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Sores of DAS28, SDAI and HAQ and levels of ESR, CRP, RF, IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). By Redit, there was no statistical significance in skin irritation between two groups. And no side effect caused by Chuanwu or Maqianzi was found. **Conclusion:** Fufang Wutou microemulsion can control clinical symptoms and disease development, relieve acute inflammatory reaction, with an obvious clinical effect and safety, but its adverse reactions shall be observed carefully.

[ **Key words** ] rheumatoid arthritis; active stage; inflammatory response; Fufang Wutou microemulsion; safety

目前类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 缺乏根治方法, 临床治疗以控制关节炎症状、改善体征, 达到临床缓解或降低疾病活动, 延缓关节破坏, 提高生活质量为目标。疼痛、肿胀、晨僵及关节功能受限等是 RA 主要症状, 也是患者就诊以寻找短期缓解的最主要目的, 现代医学主要以非甾体抗炎药 (NSAIDs) 起到抗炎、消肿、止痛的目的, 但长期口服容易出现胃肠道反应症状、肝和肾功能损害以及可能增加的心血管不良事件, 而 NSAIDs 的外用制剂对缓解关节肿痛有一定作用, 不良反应较少, 受到临床的倡导<sup>[1]</sup>。

中医 RA 属于痹证, 早在《黄帝内经》就载有“桂心渍酒, 以熨寒痹”的外治手段。有糊剂、熏蒸剂、熨剂、烟熏剂、药膏、油膏、散剂、锭剂、汤剂等诸多的外用制剂用于临床。外用的疗效也十分肯定, 如徐灵胎所言: “用膏贴之, 闭塞其气, 使药性从孔而入其膝理, 通经贯络, 或提而出之, 或攻而散之, 较之服药尤有力, 此至妙之法也”<sup>[2]</sup>。乌头汤为张仲景《金匱要略》用于“病历节, 不可屈伸, 疼痛”的治疗, 具有温经散寒、祛风除湿、舒筋活络止痛之功, 是近代医学上用于治疗 RA 寒湿痹证的传世经方, 在抗炎、镇痛作用、抗氧化和免疫调节的生物活性, 尤其对慢性炎症疼痛的镇痛作用效果良好<sup>[3]</sup>。复方乌头微乳剂为商丘市中心的浸膏剂改成微乳制剂而成<sup>[4]</sup>。传统的中药外用制剂虽有疗效, 但剂型

往往落后, 而中药复方制剂的成分复杂, 容易水解、氧化、挥发等, 也难以采用先进剂型载体, 微乳可以避免这些不利因素具有易于湿润皮肤, 比一般的透皮制剂具有更强的促渗作用, 提高生物利用度<sup>[4-5]</sup>。前期已经观察到复方乌头微乳剂外用对大鼠完整皮肤无刺激性, 仅破损皮肤有轻度刺激性; 皮肤急性毒性试验主要血液学指标、生化指标均无明显异常, 具有较好的安全性<sup>[4]</sup>。本研究评价了复方乌头微乳剂治疗 RA 寒湿痹阻证对近期临床症状的改善作用及安全性, 并从抗炎、镇痛方面探讨了其作用机制, 以为进一步的研究、使用提供可靠依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本组共纳入符合研究条件的 RA 患者共计 120 例, 均来源于 2015 年 6 月至 2017 年 4 月商丘市中心医院和洛阳市第一中医院风湿科门诊。采用区组随机法, 分为对照组和观察组各 60 例。对照组男性 26 例, 女性 34 例, 年龄 26 ~ 65 岁, 平均 (44.52 ± 13.66) 岁; 病程 1 ~ 9 年, 平均 (4.37 ± 3.42) 年; 关节功能为 I 级 22 例, II 级 26 例, III 级 12 例; X 射线分期为 I 期 25 例, II 期 23 例, III 期 12 例; 疼痛视觉模拟评分 (VAS) (5.42 ± 1.07) 分。观察组男性 24 例, 女性 36 例, 年龄 22 ~ 61 岁, 平均 (43.75 ± 14.85) 岁; 病程 1 ~ 10 年, 平均 (4.49 ± 3.75) 年; 关节功能为 I 级 20 例, II 级 30 例, III 级 10 例; X 射线分期为 I 期 23 例, II 期 26 例, III 期 11 例; VAS 评分 (5.56 ±

1.12)分。两组患者上述基线资料比较,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** 参照 2009 年美国风湿病协会(ACR)和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)修订的 RA 分类标准<sup>[5]</sup>。关节受累情况(0~5 分)、血清学抗体检测(0~3 分)、滑膜炎持续时间(0~1 分)、急性期反应物(0~1 分),受累关节为明确的滑膜炎,以上分数总和达分 6 或以上肯定诊断为 RA。活动度判断标准<sup>[6]</sup>,采用国际公认的 28 个关节炎疾病活动度(disease activity score, DAS28)评分, DAS28 > 2.6 为疾病活动,低等活动度 2.6 < DAS28 ≤ 3.2; 中等活动度 3.2 < DAS28 ≤ 5.1; 高等活动度 DAS28 > 5.1。

**1.2.2 寒湿痹阻证诊断标准** 参照中华中医药学会 2011 年制定的《类风湿性关节炎诊疗指南》<sup>[7]</sup> 确定标准。主证,①关节冷痛,触之不温,皮色不红;②疼痛遇寒加重,得热痛减。次证,①关节拘急,屈伸不利;②肢冷,或畏寒喜暖;③口淡不渴。舌脉,舌体胖大,舌质淡,苔白或腻,脉弦或紧。主证必备,结合次证 1 项均可确诊。

**1.3 纳入标准** ①符合 ACR 关于 RA 的诊断标准,关节功能分级为 I~III 级, X 射线分期为 I~III 期者;②符合寒湿痹阻证辨证者;③疾病活动度 2.6 < DAS28 ≤ 5.1;④控制疼痛 VAS ≥ 3 分;⑤年龄 18~65 岁,男女不限;⑥研究分别经二医院医学伦理委员会审查批准,并取得患者签署的知情同意书。

**1.4 排除标准** ①缓解期 RA 患者或高度活性患者、关节功能分级为 IV 级的 RA 患者;合并干燥综合征、系统性红斑狼疮、硬皮病、强直性脊柱炎等风湿病者;②近 1 周内未停用糖皮质激素、氯喹、柳氮磺胺吡啶、环磷酰胺、青霉胺和金制剂等免疫抑制治疗者;③骨性关节炎、痛风性关节炎、银屑病关节炎者;④妊娠期或哺乳期妇女;⑤合并全身系统性疾病,需要紧急治疗者,精神病或肿瘤病患者;⑥关节部位皮肤破损或有皮肤病者;⑦严重过敏体质或对本研究已知药物成分过敏者;⑧同期采用其他中药或中成药治疗,影响疗效判断者。

**1.5 治疗方法** 两组患者均参照类风湿性关节炎诊疗指南<sup>[7]</sup>方法治疗,口服美洛昔康片(悦康药业集团有限公司,国药准字 H20133188), 7.5 mg/次, 1 次/d;和白芍总苷胶囊(宁波立华制药有限公司,国药准字 H20055058), 2 粒/次, 3 次/d。外用药物,对照组采用双氯芬酸二乙胺乳胶剂(北京诺华制药有限公司,国药准字 H19990291),按照疼痛面积

大小,使用本品适量,轻轻揉搓,使药物渗透皮肤, 3 次/d。观察组采用复方乌头微乳剂(商丘市中心医院制剂,批号豫药字 Z20060016),制作工艺见文献<sup>[4]</sup>,将上述药物恒温干燥,乙醇浸泡 3 次,得滤液,浓缩,加辅料,制成微乳,微乳中乌头碱含量 < 0.24 g·L<sup>-1</sup>。按照疼痛面积大小,使用本品适量,轻轻揉搓,使药物渗透皮肤, 3 次/d。两组疗程均为连续治疗 4 周。

**1.6 观察指标** ①主要临床症状评分,关节疼痛和关节压痛采用 VAS 评分,肿胀、关节僵硬、关节活动不利,评分标准参照《中药新药临床研究指导原则》,无、轻、中、重 4 级,分别记录 0, 1, 2, 3 分;治疗前后各评价 1 次。②疾病活动程度,采用 DAS28<sup>[6]</sup>;治疗前后各评价 1 次。③简化的疾病活动性指数(SDAI)<sup>[8]</sup>,包括关节压痛数(28),关节肿胀数(28),患者对疾病活动的整体评估(VAS 评分,单位 100 mm),医生对疾病活动的整体评价(VAS 评分,单位 100 mm)以及 C-反应蛋白,5 个变量的平均数即为 SDAI;治疗前后各评价 1 次。④健康评价问卷评分(HAQ)<sup>[8]</sup>;治疗前后各评价 1 次。⑤理化检查,包括类风湿因子(RF),血沉(ESR),C-反应蛋白(CRP),白细胞介素-1(IL-1),IL-6 和肿瘤坏死因子-α(TNF-α);治疗前后各检测 1 次。采用酶联免疫吸附测定,试剂盒均购自北京军事医学科学院,批号 20150311 和 2015102A。⑥安全性评价,记录治疗期间用药可能出现的皮肤刺激反应(红斑、水肿、瘙痒、灼热刺痛)等情况,并判断与药物是否有关;0~0.49 为无刺激性,0.5~2.99 轻度刺激,3.0~5.99 中度刺激,6.0~8.0 重度刺激<sup>[9]</sup>;并注意观察川乌和马钱子(心脏、神经、消化和泌尿系统毒性)常见的毒副作用,对疑似的毒性作详细的评价与分析。

**1.7 疗效标准** 参照美国风湿病学会推荐的 RA 病情改善的 ACR 反应标准<sup>[10]</sup>,评估 ACR20, ACR50 和 ACR70。ACR20 关节压痛数改善程度及关节肿胀数改善程度 ≥ 20%,其余 5 项中至少 3 项改善程度 ≥ 20%;ACR50 关节压痛数改善程度及关节肿胀数改善程度 ≥ 50%,其余 5 项中至少 3 项改善程度 ≥ 50%;ACR70 关节压痛数改善程度及关节肿胀数改善程度 ≥ 70%,其余 5 项中至少 3 项改善程度 ≥ 70%。

**1.8 统计学方法** 数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件进行,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料采用经 Ridit 分析,以 *P* < 0.05 为比较差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者 ACR 反应情况比较** 观察组 ACR20, ACR50 分别为 91.67%, 56.67%, 分别高于对照组的 68.33%, 36.67% ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 两组患者 ACR70 组间比较无差异, 见表 1。

**2.2 两组患者治疗前后主要临床症状改善情况比较** 与治疗前相比较, 治疗后两组患者关节疼痛、关节压痛、关节肿胀、关节僵硬和活动不利评分均明显降低 ( $P < 0.01$ ); 治疗后观察组患者各主要临床症状评分均低于对照组, 比较差异有统计学

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy in two groups 例(%)

组别	ACR20	ACR50	ACR70
对照	41(68.33)	22(36.67)	13(21.67)
观察	55(91.67) <sup>2)</sup>	34(56.67) <sup>1)</sup>	20(33.33)

注: 与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$  (表 3 同)。

意义 ( $P < 0.01$ ); 治疗后, 观察组患者关节疼痛、关节压痛、关节肿胀、关节僵硬和活动不利的消失率均高于对照组, 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 见表 2, 3。

表 2 两组患者治疗前后主要症状评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

Table 2 Comparison of scores of symptoms in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

分

组别	时间	关节疼痛	关节压痛	关节僵硬	关节肿胀	活动不利
对照	治疗前	5.42 ± 1.07	5.95 ± 1.14	2.07 ± 0.76	2.25 ± 0.79	2.33 ± 0.78
	治疗后	1.85 ± 0.51 <sup>1)</sup>	1.94 ± 0.48 <sup>1)</sup>	0.76 ± 0.37 <sup>1)</sup>	0.87 ± 0.36 <sup>1)</sup>	0.92 ± 0.41 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	5.56 ± 1.12	6.15 ± 1.25	2.11 ± 0.82	2.32 ± 0.85	2.37 ± 0.79
	治疗后	0.92 ± 0.56 <sup>1,2)</sup>	0.91 ± 0.52 <sup>1,2)</sup>	0.43 ± 0.28 <sup>1,2)</sup>	0.46 ± 0.25 <sup>1,2)</sup>	0.48 ± 0.29 <sup>1,2)</sup>

注: 与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$  (表 4, 5 同)。

表 3 两组治疗前后主要临床症状转归情况比较

Table 3 Comparison of regression of symptoms in two groups before and after treatment

组别	时间	关节疼痛		关节压痛		关节僵硬		关节肿胀		活动不利	
		例数/例	消失率/%	例数/例	消失率/%	例数/例	消失率/%	例数/例	消失率/%	例数/例	消失率/%
对照	治疗前	60	73.33	60	71.67	57	54.39	60	70.00	58	68.97
	治疗后	16		17		26		18		15	
观察	治疗前	60	93.33 <sup>1)</sup>	60	90.00 <sup>2)</sup>	58	81.03 <sup>1)</sup>	60	91.67 <sup>1)</sup>	59	89.83 <sup>1)</sup>
	治疗后	4		60		11		5		6	

注: 与对照组治疗后比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

**2.3 两组患者治疗前后主要临床疗效指标比较** 与治疗前相比较, 治疗后两组患者 DAS28, SDAI, HAQ 评分, ESR 和 CRP 水平均明显降低 ( $P <$

0.01); 治疗后, 观察组患者 DAS28, SDAI, HAQ 评分, ESR 和 CRP 水平均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 4。

表 4 两组治疗前后主要临床疗效指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

Table 4 Comparison of main symptoms in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

组别	时间	DAS28/分	SDAI/分	HAQ/分	ESR/mm·h <sup>-1</sup>	CRP/mg·L <sup>-1</sup>
对照	治疗前	4.55 ± 0.95	68.72 ± 8.77	1.87 ± 0.41	55.37 ± 18.64	35.73 ± 12.37
	治疗后	2.79 ± 0.48 <sup>1)</sup>	26.49 ± 6.95 <sup>1)</sup>	0.90 ± 0.35 <sup>1)</sup>	20.42 ± 5.36 <sup>1)</sup>	14.28 ± 5.15 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	4.62 ± 0.89	70.25 ± 9.86	1.82 ± 0.41	58.48 ± 17.72	34.62 ± 11.26
	治疗后	2.13 ± 0.37 <sup>1,2)</sup>	18.28 ± 5.83 <sup>1,2)</sup>	0.62 ± 0.29 <sup>1,2)</sup>	15.61 ± 4.63 <sup>1,2)</sup>	9.54 ± 3.77 <sup>1,2)</sup>

**2.4 两组患者治疗前后 RF, IL-1, IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平变化情况比较** 与治疗前相比较, 治疗后, 两组患者 RF, IL-1, IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平均较治疗前明显下

降 ( $P < 0.01$ ); 治疗后, 观察组患者 RF, IL-1, IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 RF, IL-1, IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

Table 5 Comparison of changes in RF, IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

组别	时间	RF/U·mL <sup>-1</sup>	IL-1/ng·L <sup>-1</sup>	TNF- $\alpha$ /ng·L <sup>-1</sup>	IL-6/ng·L <sup>-1</sup>
对照	治疗前	52.81 $\pm$ 6.72	26.76 $\pm$ 4.28	32.73 $\pm$ 5.41	46.27 $\pm$ 6.85
	治疗后	35.43 $\pm$ 5.09 <sup>1)</sup>	18.34 $\pm$ 3.71 <sup>1)</sup>	21.61 $\pm$ 4.02 <sup>1)</sup>	27.83 $\pm$ 5.22 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	54.32 $\pm$ 7.38	25.91 $\pm$ 4.32	33.74 $\pm$ 5.85	48.36 $\pm$ 7.11
	治疗后	30.51 $\pm$ 5.27 <sup>1,2)</sup>	14.29 $\pm$ 3.06 <sup>1,2)</sup>	15.85 $\pm$ 3.76 <sup>1,2)</sup>	20.53 $\pm$ 3.82 <sup>1,2)</sup>

2.5 两组患者治疗后皮肤刺激反应情况比较 经 Ridit 分析, 治疗后, 两组患者皮肤刺激反应差异无统计学意义, 见表 6。

表 6 两组患者治疗后皮肤刺激反应情况比较

Table 6 Comparison of response caused by skin irritation in two groups

组别	无刺激	轻度刺激	中度刺激	重度刺激
对照	55	5	0	0
观察	55	4	1	0

### 3 讨论

RA 是一种以关节滑膜炎为主, 侵蚀性关节的全身性自身免疫性疾病, 临床表现具有渐进和反复发作的特点。发病机制复杂, 其发病原因与遗传、感染、性激素水平、环境等因素相关, 未经治疗的 RA 致残率高, 并可伴随关节外损害, 累及心、肺、肾等多脏器、多系统, 严重影响患者的生活质量<sup>[11-12]</sup>。临床治疗主要以改善临床症状、体征、改善病情和延缓放射学进展为目的。国内市场的治疗药物主要为 NSAIDs, 慢作用抗风湿药物、糖皮质激素和中药及中药制剂。NSAIDs 为一线抗风湿药, 用于近期症状的缓解, 通过抑制环氧酶活性起到抗炎、消肿、止痛的作用, 但同时存在诸多的不良发应, 严重不良反应可能危及患者生命, 如上消化道出血、肝肾不良反应等, 很大程度的限制了 NSAIDs 的使用<sup>[13]</sup>。生物制剂是近年来新研制可以控制关节症状, 也可以减低骨结构破坏的新型药物, 但除了其高昂的价格外, 其导致注射部位反应、严重感染和中性粒细胞减少等也引起临床重视, 其药物安全性还有待进一步的评价<sup>[14]</sup>。

中医认为“痹证”是风、寒、湿、热邪痹阻经络、筋骨、关节, 导致气滞、血瘀、痰凝、湿阻所致, 临床上大致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常见; 活动期多以邪实为主, 治疗应以祛邪为主<sup>[7,15]</sup>。中医外治 RA 的手段丰富, 系统评价显示中药外治疗效较单纯西医好, 关节

疼痛指数、关节肿胀指数和关节晨僵的改善均具有明显的优势<sup>[16]</sup>。但中药透皮给药制剂落后, 主要是黑膏药、橡皮膏、凝胶、巴布膏、透皮贴剂、涂膜剂等, 没有微乳制剂的报道, 存在易中毒, 环境污染, 过敏反应, 黏性、弹性不好, 皮肤追随性差等诸多问题<sup>[2]</sup>。因此, 研制一种稳定性好、透皮性能好、疗效可靠、使用安全, 剂型先进、适合中药复方成分、具有消炎止痛作用的外用制剂, 成为一个新的研发思路。微乳剂是由油相、水相、表面活性剂及助表面活性剂组成的一种外观澄明、热力学及动力学稳定的系统, 可作为脂溶性和水溶性药物载体的新型透皮给药系统, 特别适合中药挥发油及一些小分子活性成分可以制备成透皮给药系统, 中药微乳化后制成透皮贴剂, 可以使药物更易通过角质层, 加快有效成分的吸收<sup>[17]</sup>。

本组复方乌头微乳剂中川乌祛风除湿、温阳止痛, 马钱子通络止痛、散结消肿, 麻黄散寒通络、通利气机, 红花活血通经、散瘀止痛, 当归活血化痰, 川芎行气通络止痛, 黄芪益气实表, 通络利关节, 白芍、甘草酸甘化阴, 缓急止痛, 甘草可还减川乌和马钱子之毒, 相得益彰。全方共奏温阳散寒, 散瘀通络, 逐湿通痹, 行气止痛之功。药理研究显示乌头汤对 RA 大鼠血清 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  有一定的抑制作用, 抗炎作用明显<sup>[18]</sup>; 作用于 p38 MAPK, JNK 等信号通路, 抑制 NO 释放, 减弱机械痛敏, 阻止痛觉冲动的传导和传递等途径, 起到多成分、多靶点、多途径治疗疼痛的效果<sup>[19]</sup>。马钱子是传统的镇痛中药之一, 其镇痛活性成分为马钱子碱, 具有显著的外周和中枢神经镇痛作用<sup>[20]</sup>。

本组资料显示治疗后观察组患者关节疼痛、关节压痛、关节肿胀、关节僵硬和活动不利评分均低于对照组, 主要临床症状消失率均高于对照组, 治疗后观察组患者 DAS28, SDAI, HAQ 评分, ESR 和 CRP 水平均低于对照组, 观察组 RF, IL-1, IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平均低于对照组, 观察组 ACR20, ACR50 分别为 91.67%, 56.67%, 并高于对照组的 68.33%,

36.67%,以上结果表明了复方乌头微乳剂在减轻 RA 临床症状、促进症状消失,降低疾病的活动度,减轻急性炎症反应,提高满意度方面均优于双氯芬酸二乙胺乳胶剂。

川乌和马钱子均是剧毒中药材,本研究实施前针对二药常见的毒性表现进行了观察,并制定了相应的救治措施;本研究也观察了本品对皮肤刺激性。安全性结果显示未发现川乌和马钱子有关毒副作用,皮肤刺激反应情况与对照组比较,差异无统计学意义,从临床角度说明了复方乌头微乳剂的外用是具有安全性的。

综上,采用复方乌头微乳剂治疗活动期 RA 患者,能显著的控制临床症状和疾病的活动,减轻急性炎症反应,临床使用安全。但鉴于含有川乌和马钱子毒性药材,虽为外用制剂,但仍然需要进行其安全性观察。

#### [参考文献]

[1] 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): 265-270.

[2] 夏裕发, 褚克丹, 李煌, 等. 治疗类风湿性关节炎的中药经皮给药制剂研究概况[J]. 中医外治杂志, 2012, 21(1): 44-46.

[3] 王丹华, 刘春芳, 谭淑芳, 等. 乌头汤对大鼠的镇痛作用及初步机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(10): 109-112.

[4] 李玉奎, 赵爱侠, 赵琳, 等. 复方乌头微乳剂皮肤刺激性和急性毒性实验研究[J]. 世界中医药, 2017, 12(4): 861-864.

[5] Fujii K, Koyama Y, Rokutanda R, et al. Usefulness of the new ACR/EULAR Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis in the differential diagnosis between elderly-onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(Suppl 3): 376-378.

[6] Anderson J, Caplan L, Yazdany J, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: american college of rheumatology recommendations for use in clinical practice [J]. Arthritis Care Res, 2012, 64(5): 640-647.

[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] Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice [J]. Rheumatology (Oxford), 2003, 42(2): 244-257.

[9] 中华人民共和国卫生部药政局. 中药新药研究指南(药学、药理学、毒理学)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 209-212.

[10] American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update [J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(2): 328-346.

[11] 钱鑫, 陈璇, 魏刚, 等. 独活寄生汤联合美洛昔康治疗类风湿性关节炎临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(7): 173-176.

[12] LI R, SUN J, REN LM, et al. Epidemiology of eight common rheumatic diseases in China: A large-scale cross-sectional survey in Beijing [J]. Rheumatology, 2012, 51(4): 721.

[13] 池里群, 周彬, 高文远, 等. 治疗类风湿性关节炎常用药物的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(15): 2851-2858.

[14] 刘雪涛, 李庆. 类风湿性关节炎治疗药物进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(6): 1171-1173.

[15] 张攀科, 王芳, 张国胜. 小活络丹合桂枝芍药知母汤加减治疗风湿性关节炎寒湿痹阻证的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(3): 181-186.

[16] 田鑫, 晏铭洋, 王伟钢. 中药外治法治疗类风湿性关节炎的 Meta 分析[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(10): 3282-3285.

[17] 王勤, 李华文, 彭新生. 蛇床子素微乳透皮吸收的研究[J]. 西北药学杂志, 2010, 25(4): 286-287.

[18] 刘伟栋, 施旭光, 旷永强, 等. 乌头汤对 RA 大鼠相关细胞因子影响的研究[J]. 中药材, 2009, 32(8): 1267-1269.

[19] 郑春松, 林洁, 付长龙, 等. 基于计算机模拟乌头汤治疗疼痛的药效物质基础与分子作用机制[J]. 康复学报, 2016, 26(1): 33-37.

[20] 唐敏, 伍冠一, 朱婵, 等. 马钱子碱镇痛研究进展[J]. 中草药, 2014, 45(12): 1791-1795.

[责任编辑 何希荣]