

# 补肾祛寒治尪汤加减联合外洗治疗类风湿性关节炎

何羿婷<sup>1\*</sup>, 赵国青<sup>2</sup>, 刘益臻<sup>3</sup>

(1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510120; 2. 广州中医药大学, 广州 510405;  
3. 广州市萝岗区中医院, 广州 510530)

**[摘要]** 目的: 观察补肾祛寒治尪汤内服、外洗对类风湿性关节炎(RA)患者的有效性和安全性。方法: 将 100 名患者分为试验组和对照组各 50 例, 试验组采用补肾祛寒治尪汤加减口服 + 外洗。对照组采用塞来昔布胶囊, 0.2 g·d<sup>-1</sup>, 口服; 甲氨喋呤片(MTX)10 mg, 1 次/周, 口服; 来氟米特片(LEF)20 mg·d<sup>-1</sup>, 口服; 白芍总苷胶囊 0.6 g, 2 次/d, 口服; 并加用中药汤剂口服。两组疗程均为 24 周, 观察治疗前后两组临床症状的改善情况, 检测血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)的变化以及不良反应。结果: 治疗 24 周后两组 ACR20 的改善率比较无统计学差异; 两组治疗后中医证候、晨僵时间、休息痛、关节肿痛指数、关节压痛指数、双手平均握力、20 米步行时间、健康评价问卷(HAQ), ESR, CRP, RF 等均较治疗前显著改善, 但组间无统计学差异; 两组共同的不良反应主要为消化系统反应, 对照组患者容易出现血液系统的损害。结论: 与中西医结合疗法比较, 补肾祛寒治尪汤加减联合外洗在改善临床症状、体征和控制炎症方面与之疗效相当, 且不良反应较轻, 值得推广应用。

**[关键词]** 类风湿性关节炎; 补肾祛寒治尪汤; 中药外洗

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)08-0277-04

**[doi]** 10.11653/syfy2013080277

## Clinical Observation on Rheumatoid Arthritis Treated with Busheng Quhan Zhiwang Decoction and External Bathing

HE Yi-ting<sup>1\*</sup>, ZHAO Guo-qing<sup>2</sup>, LIU Yi-zhen<sup>3</sup>

(1. The second Clinical Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China;

**[收稿日期]** 20121113(600)

**[基金项目]** 广东省科技计划项目(2009B030801040)

**[通讯作者]** \* 何羿婷, 博士, 主任医师, 从事中医内科临床与实验研究, Tel: 020-81887233, E-mail: yitinghe@126.com

- [4] Baxter N, Sumiya M, Cheng S, et al. Recurrent miscarriage and variant alleles of mannose binding lectin, tumour necrosis factor and lymphotoxin  $\alpha$  genes [J]. Clin Exp Immunol, 2001, 126(3):529.
- [5] 中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5):390.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:233.
- [7] 陆晨, 侯丽娜, 岳华, 等. 甘露糖结合蛋白研究进展[J]. 医学综述, 2008, 14(6):928.
- [8] 袁静, 丛林. 甘露聚糖结合凝集素与妊娠期糖尿病的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2007, 15(9):121.
- [9] 秦映芬, 方桂兴, 罗佐杰, 等. 罗格列酮二甲双胍胶囊对 2 型糖尿病甘露糖结合凝集素和超敏 C 反应蛋白的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2009, 28(8):622.
- [10] 秦映芬, 方桂兴, 张劼, 等. 2 型糖尿病 MBL、hs-CRP 的水平及药物干预对其的影响[J]. 广西医科大学学报, 2009, 26(5):698.
- [11] S Kaw ana. The membrane attack complex of complement alters the membrane integrity of cultured endothelial cells: a possible pathophysiology for immune complex vasculitis[J]. Acta Derm Venereol, 1996, 76(1):13.
- [12] 尹震, 石猛, 刘燕鹏, 等. 近红外光谱法快速测定消渴丸浓缩液的干固物含量[J]. 中药材, 2012, 35(6):989.
- [13] 李山. 消渴丸对 2 型糖尿病血清脂联素水平的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2010, 32(2):112.

[责任编辑 何伟]

2. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

3. Luogang District Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510530, China)

**[ Abstract ] Objective:** To observe the efficacy and safety of rheumatoid arthritis treated with Busheng Quhan Zhiwan decoction and external bathing. **Method:** One hundred patients were divided into treatment group (Busheng Quhan Zhiwan decoction and external bathing) and control group (Celebrex 0.2 g, qd ig, methotrexate 10 mg qw ig, leflunomide 20 mg qd ig, total glucosides of paeonia 0.6 g, bid ig and symptomatic Chinese medicinal decoctions). After 24 weeks treatment, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), Rheumatoid factor (RF) and clinical scales was measured and safety was evaluated. **Result:** There was no significant difference in the effective rate of ACR 20 between two groups. The traditional Chinese medicine syndrome scores, joint pressure pain index number, joint swell index number, early morning stiffness, sufferers' break pain, 20-metre walking times, equally hold dint, Health Assessment Questionnaire (HAQ), ESR, RF and CRP of both groups was significantly improved after the treatments, but there were no significant difference between two groups. The common side effect of two groups was digestive system reaction while blood system impairment was found in the control group. **Conclusion:** Rheumatoid arthritis treated with Busheng Quhan Zhiwan decoction and external bathing had the same efficacy in clinical improvement and inflammation reduction with few adverse reactions, compared with the integrative therapy with both Chinese and western medicine. Busheng Quhan Zhiwan decoction and external bathing was suggested for clinical application.

**[ Key words ]** rheumatoid arthritis; Busheng Quhan Zhiwan decoction; external bathing

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种原因不明的关节及关节周围组织的非感染性炎症为主的慢性全身性疾病。全国名老中医焦树德根据多年临床经验提出“尪痹”病名,创制了补肾祛寒治尪汤,临床疗效显著。笔者近年运用补肾祛寒治尪汤联合外洗疗法治疗 RA 取得了一定的疗效。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 来源于广州中医药大学第二临床医学院(广东省中医院)2010年1月-2011年12月 RA 患者 100 例,分为试验组和对照组各 50 例。其中试验组患者女性 45 例,男性 5 例;年龄最大 66 岁,最小 21 岁,平均(45.42 ± 11.98)岁;病程最长 228 个月,最短为 1 个月,平均(69 ± 57.38)月。对照组患者女性 41 例,男性 9 例;年龄最大 68 岁,最小 27 岁,平均(48.84 ± 11.03)岁;病程最长为 312 个月,最短为 1 个月,平均(83.3 ± 75.92)月。两组性别、年龄、病程等比较差异无统计学意义,具有可比性。

**1.2 诊断标准** ①西医诊断标准参照 2009 年美国风湿病协会(ACR)的类风湿关节炎诊断标准<sup>[1]</sup>;②中医诊断标准、症候标准参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[2]</sup>《中医病证诊断疗效标准尪痹的诊断依据、证候分类、疗效评定》<sup>[3]</sup>。③活动期判断标准采用国际通用的包括 28 个关节数的疾病活动度

(disease activity scores that include different 28-joint counts)<sup>[4]</sup> DAS28 > 2.6。

**1.3 纳入标准** ①符合上述中、西医疾病诊断标准活动期的 RA 患者;②签署书面知情同意书;③年龄 18 ~ 70 岁。

**1.4 排除标准** ①关节功能分级为 IV 级;②未获得知情同意书;③合并有心、肺、肝、肾、造血系统、精神病等疾病;④1 月内未停用糖皮质激素、慢作用药、生物制剂等以及半月内未停用治疗 RA 中药的患者;⑤1 个月内参加过其他治疗 RA 临床试验的患者;⑥年龄 < 18 岁, > 70 岁的患者;⑦孕妇或哺乳期女性的患者;⑧剔除未按计划完成的病例。

## 1.5 治疗方法

**1.5.1 试验组** 中药内服加外洗:肾虚寒盛证用补肾祛寒治尪汤:续断 20 g,补骨脂 15 g,熟地黄 30 g,淫羊藿 15 g,骨碎补 20 g,制附片 10 g(先煎),桂枝 15 g,白芍 15 g,赤芍 15 g,知母 15 g,羌活 15 g,独活 15 g,防风 15 g,麻黄 5 g,地鳖虫 10 g;肾虚标热证用加减补肾祛寒治尪汤:补肾祛寒治尪汤加生地黄 20 g,制鳖甲 10 g,忍冬藤 30 g,络石藤 30 g;肾虚标热重证用补肾清热治尪汤:补肾祛寒治尪汤加生地黄 30 g,川续断 20 g,地骨皮 15 g,骨碎补 20 g,蚕沙 15 g,红花 10 g,忍冬藤 30 g。加减:上肢关节病重者加片姜黄 10 g,羌活 10 g;下肢关节病重者加牛膝

15 g,地龙 10 g,木瓜 15 g;瘀血症明显者加红花 10 g,桃仁 15 g;痰湿症明显者加制南星片 20 g(先煎),白芥子 10 g。每日 1 剂,每剂药煎煮 3 次,头 2 煎用以内服,早晚餐后 30 min 服,第 3 煎用以外洗,用其蒸气熏蒸 5~10 min,再浸泡外洗关节患处,约 30 min,保持药液温度在 50 ℃ 左右。

**1.5.2 对照组** 非甾体抗炎药、改善病情抗风湿药加中药内服:塞来昔布胶囊(西乐葆)0.2 g·d<sup>-1</sup>(辉瑞制药有限公司);甲氨喋呤片(MTX)10 mg,1 次/周[上海医药(集团)有限公司信宜制药总厂];来氟米特片(LEF)20 mg·d<sup>-1</sup>(苏州长征-欣凯制药有限公司);白芍总苷胶囊 0.6 g,2 次/d(宁波立华制药有限公司)。中药组成:桑寄生 15 g,熟地黄 15 g,杜仲 20 g,当归 15 g,牛膝 15 g,生地黄 15 g,制川乌 10 g,桂枝 10 g,白芍 15 g,知母 15 g,茯苓 15 g,独活 15 g,络石藤 15 g,地龙 15 g,僵蚕 15 g,乌梢蛇 10 g,蜈蚣 2 条,全蝎 5 g,甘草 5 g,隔日 1 剂,早晚饭后 30 min 分服。两组疗程均为 24 周。

## 1.6 观察项目

**1.6.1 疗效指标** ①晨僵时间;②压痛指数;③肿胀指数;④双手握力;⑤20 m 步行时间;⑥健康评价问卷(HAQ);⑦中医症状积分参照《中药新药临床研究指导原则 2002 年修订版》有关治疗 RA 中疾病症状分级量化标准制定<sup>[2]</sup>。

**1.6.2 安全性观察** ①如实记录可能出现的任何不良反应/不良事件,如腹泻、胃痛、恶心、呕吐、头晕、头痛、皮疹等,并记录是否停药、是否采取处理措施等,②血常规、肝功能(丙氨酸氨基转移酶 ALT)、肾功能(尿素氮 BUN、肌酐 Cr)。

**1.7 疗效评价标准** ①采用美国风湿病协会(ACR)推荐的 RA 病情改善的标准<sup>[5]</sup> ACR20,50,70 进行总体疗效评价。ACR20 定义为患者压痛及肿胀

关节数有 20% 以上的改善以及下列 5 项中至少 3 项有 20% 以上的改善:疼痛 VAS 评分、疾病总体状况的患者评价 VAS 评分、疾病总体状况的医生评价 VAS 评分、HAQ 评分、CRP 或 ESR。ACR50 和 ACR70 采用相同的标准分别定义为 50% 和 70% 的改善。②中医证候疗效判定标准参照《中药新药临床研究指导原则 2002 年修订版》治疗 RA 中医疗效评价标准<sup>[2]</sup>。

**1.8 统计学分析** 采用 SPSS 18.0 统计软件包进行数据的分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用 *t* 检验;计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验;等级资料采用秩和检验,检验水平  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 两组 ACR 改善率比较** 24 周 ACR20, ACR50, ACR70 的改善率两组间比较,试验组与对照组 ACR 改善率相当,无统计学差异,见表 1。

表 1 治疗后 ACR 改善率两组间比较( $n = 50$ ) %

组别	ACR20	ACR50	ACR70
试验	52	38	6
对照	62	50	18

**2.2 两组中医证候疗效评价比较** 中医证候疗效评价两组之间比较无统计学差异,见表 2。

表 2 两组中医证候疗效比较( $n = 50$ ) 例(%)

组别	无效	有效	显效	临床痊愈	总有效
试验	15(30)	26(52)	9(18)	0(0)	35(70)
对照	10(20)	26(52)	12(24)	2(4)	40(80)

**2.3 两组治疗前后各观察项目比较** 两组患者晨僵时间、休息痛、关节肿胀指数、关节压痛指数、两组双手平均握力、20 米步行时间、HAQ 自身前后比较,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),两组之间比较差异无统计学意义,见表 3。

表 3 两组治疗前后各临床指标比较( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

组别	时间	晨僵时间 /min	休息痛	关节肿胀指数	关节压痛指数	双手平均握力 /mmHg	20 m 步行时间 /s	HAQ /分
试验	治疗前	83.4 ± 118.4	54.5 ± 27.1	6.74 ± 7.24	16.1 ± 14.0	66.9 ± 50.4	23.62 ± 12.02	12.10 ± 12.54
	治疗后	27.5 ± 33.4 <sup>1)</sup>	26.2 ± 17.9 <sup>1)</sup>	1.88 ± 2.79 <sup>1)</sup>	6.2 ± 6.4 <sup>1)</sup>	100.6 ± 46.6 <sup>1)</sup>	19.20 ± 9.38 <sup>1)</sup>	6.76 ± 7.67 <sup>1)</sup>
对照	治疗前	60.3 ± 64.4	59.5 ± 24.2	6.08 ± 6.60	12.0 ± 12.0	59.7 ± 34.7	20.26 ± 6.16	10.3 ± 12.19
	治疗后	20.8 ± 40.3 <sup>1)</sup>	22.1 ± 19.2 <sup>1)</sup>	1.78 ± 3.57 <sup>1)</sup>	3.9 ± 5.2 <sup>1)</sup>	83.9 ± 47.0 <sup>1)</sup>	17.60 ± 6.13 <sup>1)</sup>	3.44 ± 6.21 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ 。

**2.4 治疗前后 RF, CRP, ESR 水平比较** 试验组和对照组治疗后 RF, ESR, CRP 均较治疗前有明显改善( $P < 0.05$ ),但组间比较差异不明显,见表 4。

**2.5 安全性比较** 两组不良反应主要为消化系统反应(试验组 12 例,对照组 8 例),对照组患者更容易出现血液系统方面的损害(试验组 0 例,对照组 4

表 4 两组治疗前后 RF, CRP, ESR 比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

组别	时间	RF/U·L <sup>-1</sup>	CRP/mg·L <sup>-1</sup>	ESR/mm·h <sup>-1</sup>
试验	治疗前	125.5 ± 122.70	20.03 ± 26.09	47.65 ± 31.14
	治疗后	85.09 ± 91.71 <sup>1)</sup>	10.68 ± 13.16 <sup>1)</sup>	34.57 ± 17.53 <sup>1)</sup>
对照	治疗前	136.47 ± 202.47	22.19 ± 32.35	54.48 ± 37.50
	治疗后	61.87 ± 67.39 <sup>1)</sup>	6.58 ± 11.76 <sup>1)</sup>	31.40 ± 21.49 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> P < 0.05。

例), 皮疹(试验组 2 例, 对照组) 1 例, 两者情况相近。

### 3 讨论

RA 是一种以对称性多关节炎为主要表现的慢性、全身性自身免疫性疾病。其病理特征是关节滑膜炎、渗液、细胞增殖及血管翳形成, 进而导致关节软骨及骨破坏。控制炎症, 延缓骨质破坏是治疗 RA 的目标, 而西医治疗常造成血液系统及肝肾系统的损伤<sup>[6]</sup>, 因此寻求更好的有效安全的方案成为目前探讨的热点。

类风湿关节炎属于中医“痹证”的范畴, 其发病根本在于肾虚, 风寒湿邪盛深侵入肾而波及骨髓导致骨质受损, 所以针对其特点, 焦老将其定义为“尪痹”, 在治疗上确立了补肾祛寒为治疗大法, 分为肾虚寒盛证、肾虚标热重证、肾虚标热轻证 3 种证候类型, 其中以肾虚寒盛证多见, 并创制了以“补肾祛寒治尪汤”为代表的方剂。该方在临床应用多年, 表明其能够改善 RA 患者临床指标<sup>[7]</sup>, 实验研究也表明, 该方能够抑制骨破坏, 降低患者血清骨保护素(OPG)、核因子 κB 受体活化因子配体(RANKL)<sup>[8]</sup>。MTX 联合白芍总苷、LEF 治疗 RA 的疗效已在临床证明, 并且优于 MTX 联合 LEF, 其肝脏损害也相对较低<sup>[9]</sup>。本研究采用补肾祛寒治尪汤加减加外洗与中西医结合相比较, 结果表明两组均能改善患者中医症状及临床各指标, 且疗效相当, 且补肾祛寒治尪汤加减加外洗具有较好的安全性。

试验组治疗 RA 的机制可能是: 调节细胞免疫和体液免疫提高机体功能, 增强免疫力<sup>[10]</sup>; 通过补肾的作用能够延缓及抑制骨的破坏; 外洗药物透过皮肤直达病所, 直接减轻关节部位的炎症<sup>[11]</sup>。组方中多种中药已证明具有良好的安全性, 如骨碎补总黄酮、淫羊藿的急性毒性和长期毒性试验表明该成分没有毒副作用, 血液系统和各脏器均未见明显异常<sup>[12-13]</sup>。现代研究发现, 外洗疗法经皮肤透入, 通

过皮肤吸收, 可避免药物对胃肠道与肝脏的损害<sup>[14]</sup>。

补肾祛寒治尪汤加减联合外洗在控制炎症、改善关节功能、改善生存质量、减轻中医证候方面的疗效与中西医结合疗法相当, 具有良好的安全性, 值得在临床推广运用。

[致谢] 广东省中医院邓兆智教授在课题实施过程中的大力支持和帮助

### [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, 4(14): 265.

[2] 郑筱萸. 中药新药治疗类风湿性关节炎的临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 115.

[3] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 29.

[4] Jaap Fransen, Gerold Stuck. Rheumatoid arthritis measures[J]. Arthritis Rheum, 2003, 49(5): 214.

[5] A Mvan GESTEL. Development and validation of the European League against rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1996, 39(1): 34.

[6] 国际 ACR 小组委员会. 类风湿关节炎的治疗指南[J]. 继续医学教育, 2005, 19(3): 67.

[7] 罗薇, 孔维萍, 阎小萍. 补肾祛寒治尪汤治疗类风湿关节炎的临床观察[C]. 北京: 全国第七届中西医结合风湿病学术会议, 2008: 10.

[8] 庄艳珊. 补肾祛寒治尪汤对 AR 患者骨质变化机理的初步研究[D]. 广州: 广州中医药大学硕士论文, 2006.

[9] 王好, 李军霞, 李小峰. 白芍总苷联合甲氨蝶呤与来氟米特治疗类风湿关节炎疗效及安全性的研究[J]. 中国医疗前沿, 2011, 6(19): 16.

[10] 赵佳, 杨桂枝, 田汉文. 牛膝醇提取物对佐剂性关节炎模型大鼠滑膜病理的影响[J]. 西部医学, 2008, 20(3): 485.

[11] 吴震西, 赵孝明, 吴自强, 等. 中医外治法求新[M]. 北京: 中医古籍出版社, 1998: 6.

[12] 赵晋宁, 谢雁鸣, 邓文龙, 等. 骨碎补总黄酮的大鼠长期毒性试验[J]. 卫生毒理学杂志, 2004, 18(4): 301.

[13] 隋海霞. 淫羊藿水提取物的食用安全性研究[J]. 癌变·畸变·突变, 2006, 18(6): 439.

[14] 明顺华. 继承发扬中医外治法的初步成果[J]. 中医外治杂志, 2008, 17(6): 3.

[责任编辑 何伟]