

生地马钱丸配合来氟米特治疗类风湿性关节炎 50 例

孙智霞*

(郑州大学第五附属医院 中医内科, 郑州 450052)

[摘要] 目的:观察中药生地马钱丸配合来氟米特治疗类风湿性关节炎(RA)的疗效及安全性。方法:90例RA患者随机分为两组,对照组40例患者给予来氟米特口服以及对症治疗;治疗组50例在对照组治疗的基础上口服生地马钱丸,3g/次,3次/d。两组疗程均为6个月。监测治疗前后临床疗效指标的变化及药物的不良反应。结果:治疗组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$);两组在关节疼痛数、关节压痛积分、关节肿胀积分、晨僵时间及20m步行时间等及血沉(ESR),慢反应物质(CRP)方面均与用药前比较有显著改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且治疗组均优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$);口服生地马钱丸未发生明显的不良反应。结论:生地马钱丸配合来氟米特治疗RA疗效优于单用来氟米特,且安全性好。

[关键词] 类风湿性关节炎;生地马钱丸;来氟米特

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)14-0272-03

Effect of Habitat Strychnos Pill Combined with Leflunomide for Treatment of Rheumatoid Arthritis

SUN Zhi-xia*

(Department of Traditional Chinese Medicine, The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the efficacy and safety of Habitat Strychnos pill Combined with leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). **Method:** Ninety cases of RA were randomly divided into 2 groups, control group(40 cases) given leflunomide with oral, as well as symptomatic treatment; the treatment group (50 cases) received oral Chinese medicine Habitat Strychnos pill on the basis of therapy in the control group. The course of treatment was 6 months. Before and after treatment changes in indicators of clinical efficacy and adverse drug reactions were monitored. **Result:** The treatment group was significantly higher than the control group for the total effective rate ($P < 0.05$). Compared with pre-treatment, the treatment significantly improved efficacy in the number of joint pain, joint tenderness score, joint swelling score, morning stiffness time and 20 m walking time, ESR, CRP ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Oral medicine pills habitat Strychnos did not show obvious side effects. **Conclusion:** Habitat Strychnos pill with leflunomide for the treatment of RA is more effective than leflunomide alone, and the safety is good.

[Key words] rheumatoid arthritis; Chinese medicine Habitat Strychnos pill; leflunomide

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以关节和关节周围组织的非感染性炎症为主的全身性自身免疫性疾病。其特点为关节腔滑膜发生炎

症、渗液、细胞增殖、血管翳形成、软骨及骨组织破坏,最终关节强直,关节功能丧失。^[1]其致残率高,严重影响患者的生活质量。传统治疗RA的西药不良反应较为严重,患者难于耐受。来氟米特虽有一定疗效,但价格昂贵,仍存在不良反应。我院在西药治疗基础上加用中药生地马钱丸口服治疗RA患者,并与单纯西药治疗相比,疗效好,不良反应少。

[收稿日期] 2011-03-10

[通讯作者] *孙智霞,主治医师,从事中医内科疾病诊治
Tel:13937122180, E-mail:sunzhixiazz@163.com

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2007 年 1 月至 2009 年 6 月我科住院及门诊的 RA 患者 90 例,均符合 1987 年美国风湿病学会(ARA)修订的 RA 的诊断标准,并具备以下条件:①年龄 18~65 岁,性别不限;②病程 ≥ 2 年;③晨僵至少 1 h(≥6 周);④关节肿胀数 ≥ 3 个或压痛关节数 ≥ 6 个,关节肿 ≥ 6 周;⑤血沉(ESR) ≥ 20 mm·h⁻¹,C-反应蛋白(CRP) > 20 mg·L⁻¹;⑥ ARA 关节功能分级:Ⅱ级或Ⅲ级;⑦至少 2 周末服用任何抗 RA 药物;⑧至少有一个以上的关节侵蚀的影像学改变。⑨排除孕妇、哺乳期和 2 年内计划生育者;慢性严重肝病、肾脏疾病、胃十二指肠溃疡、心脏病或其他严重疾病患者;晚期畸形残废、丧失劳动力者。其中男 21 例,女 69 例,年龄 18~67 岁,平均(38.4 ± 7.8)岁,病程 2~34 年,平均病程(5.3 ± 4.9)年;90 例随机分为治疗组 50 例和对照组 40 例。两组年龄、性别比、病程、关节分期、其他并发症、实验室检查等比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组患者给予来氟米特片(爱若华,苏州长征-欣凯制药有限公司),最初 3 d 给予负荷剂量 50 mg·d⁻¹口服,3 d 后改为 20 mg·d⁻¹维持,以及对症治疗;治疗组在对照组治疗的基础上加用中药生地马钱丸口服,每服 3 g,每日 3 次。组方:生地黄 100 g,熟地黄、鸡血藤、乌梢蛇各 40 g,制马钱子、寻骨风各 60 g,制川乌、制草乌、老鹤草、白术各 30 g,当归 50 g,蜈蚣 10 条。随证加减。阳虚血瘀者加桃仁、淫羊藿、巴戟天各 30 g,红花 20 g;阴虚有热者加知母、虎杖各 40 g,忍冬藤 60 g。特别注意:马钱子属剧毒药,一定要如法严格炮制。先用水漂,去毛,再切片用麻油炸黄,否则无效。上药共研细末,炼蜜为丸,如梧桐子大备用。在治疗中不得用其他镇痛药、抗炎药、免疫抑制药、肌松药等影响疗效的药物。两组疗程均为 6 个月。

1.3 疗效评定标准(自拟) 治疗 6 个月后观察患者治疗总体疗效。显效:主要症状、体征整体改善率

≥ 70%,ESR 及 CRP 正常或接近正常;有效:主要症状、体征整体改善率 ≥ 50%,ESR 及 CRP 有改善或无改善;无效:主要症状、体征整体改善率 < 50%,ESR 及 CRP 有改善或无改善。

1.4 观察指标

1.4.1 关节疼痛数 ①关节疼痛数为患者自觉疼痛关节数的总和;②关节压痛积分为各患病关节压痛程度的积分总和。0 为无痛,1 分为有压痛,2 分为有压痛,皱眉,不适,3 分为压痛剧烈,患者将手抽回或躲避检查;③关节肿胀积分为各患病关节肿胀程度的积分总和。0 为无肿,1 分为轻微肿胀,2 分为中度肿胀,3 分为明显肿胀;④晨僵时间以 h 计;⑤20 m 步行时间为患者以最快的速度走完 20 m 距离所用的时间,以秒(s)计。

1.4.2 实验室指标 用药前及疗程中进行心电图、血尿常规、肝肾功能、ESR,CRP 监测,每个月 1 次。

1.5 统计学方法 计算资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间 $P < 0.05$ 为有统计学意义。比较采用 t 检验;计数资料的检验采用 Ridit 分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗组总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 例(%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效
治疗	50	35(70.0)	13(26.0)	2(4.0)	48(96.0) ¹⁾
对照	40	22(55.0)	7(17.5)	11(27.5)	29(72.5)

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组临床观察指标的比较 治疗 6 个月后,在关节疼痛数、关节压痛积分、关节肿胀积分、晨僵时间及 20 m 步行时间等方面,治疗组与对照组比较有显著差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 2。

2.3 ESR,CRP 变化的比较 治疗 6 个月后,治疗组 ESR,CRP 改善显著优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表 3。

表 2 两组治疗前后主要临床观察指标的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	关节疼痛数	关节压痛积分	关节肿胀积分	晨僵/h	20 m 步行时间/s
治疗	50	治疗前	32.0 ± 9.0	41.3 ± 7.9	31.3 ± 8.5	4.6 ± 1.3	36.2 ± 6.6
		治疗后	12.9 ± 7.5 ^{2,3)}	17.8 ± 8.8 ^{2,3)}	12.3 ± 5.5 ^{2,4)}	0.8 ± 0.3 ^{2,4)}	19.3 ± 4.8 ^{2,3)}
对照	40	治疗前	32.8 ± 6.7	40.9 ± 8.4	31.7 ± 7.2	4.3 ± 1.8	36.3 ± 7.2
		治疗后	17.1 ± 4.6 ¹⁾	25.3 ± 7.3 ¹⁾	25.5 ± 3.8 ¹⁾	2.2 ± 1.4 ¹⁾	25.1 ± 5.8 ¹⁾

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;治疗后与对照组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (表 3 同)。

表 3 两组治疗前后 ESR, CRP 的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	ESR/mm·h ⁻¹	CRP/mg·L ⁻¹
治疗	50	治疗前	57.9 ± 18.5	76.2 ± 22.6
		治疗后	36.2 ± 12.7 ^{2,4)}	43.6 ± 17.3 ^{2,4)}
对照	40	治疗前	54.8 ± 16.7	74.5 ± 19.9
		治疗后	46.7 ± 14.6 ¹⁾	63.7 ± 18.6 ¹⁾

2.4 不良反应 两组患者均出现与来氟米特相关的不良反应:腹泻 2 例;转氨酶升高 2 例;皮疹 1 例,经对症处理缓解,未中断治疗。未出现与中药相关的不良反应。两组患者均未出现全身过敏反应、肾功能及血液系统损害。

3 讨论

传统用于治疗 RA 的西药大体上可分为 3 类:非甾体类抗炎药、糖皮质激素、慢作用抗风湿药,如甲氨蝶呤、硫酸羟氯喹等,疗效并不令人满意,且不良反应严重,停药后病情反复快。研究表明,RA 患者最初 2 年通过金字塔方案全程治疗后,93% 的关节发生不可逆的损伤。以细胞毒性药物及糖皮质激素为“塔底”的倒金字塔方案,也因药物的毒副作用使能否长期使用存在顾虑^[2-3]。来氟米特的作用机制包括:抑制细胞的嘧啶生物合成,能可逆性地抑制嘧啶核苷酸从头合成途径中的限速酶二氢乳清酸脱氢酶的活性,阻断嘧啶核苷酸的合成,从而抑制细胞内 DNA 和 RNA 的合成;抑制酪氨酸激酶的活性和细胞的黏附,通过抑制中性粒细胞的趋化和表达,减慢粒细胞进入关节和减少局部巨噬细胞的数量,而不影响粒细胞的吞噬作用;抑制自身抗体的产生和分泌。对一些重症 RA 患者而言,也许单用来氟米特还不足以控制病情活动,就象单用甲氨蝶呤一样。况且来氟米特腹泻、转氨酶升高、脱发、皮疹等不良反应较为明显。而单纯中药口服又见效慢。此时,我们可以采取来氟米特与中药联合的方法,可以取长补短加强疗效。

RA 当属祖国医学“痹证”范畴。《素问·痹论篇》:“所谓痹者,各以其时,重感于风寒湿之气也。”其病机特点为本虚标实。《济生方·痹》说“皆因体虚,腠理空虚,受风寒湿气而成痹也。”本虚为气血、阴阳、脏腑亏损,标实为外受风寒湿热之邪,内生痰浊瘀血。北方气候寒冷,风湿之邪多从寒化,寒气胜者为痛痹,寒气凝滞,气血不通,不通则痛。指出风湿病大多为慢性进行过程,疾病经久不愈,病邪由表入里,由轻转重,导致脏腑功能失调,产生瘀血。瘀血既成,则痹阻经络,无以濡养筋脉、关节,导致关节肿大、变形,疼痛加剧、皮下结节,肢体僵硬、麻木不仁,其症多顽固难愈^[4-5]。治则补血滋阴、益肾健脾、祛风除湿、活血通络。生地马钱丸拟用地黄、白术补血滋阴,益肾健脾;马钱子消肿痛,散血热,畅血流,通脉络。用川乌、草乌、当归、鸡血藤、寻骨风、老鹤草祛风除湿,活血通络;佐以乌梢蛇、蜈蚣等虫药,搜风定痛,引诸药直达病所。此方攻补兼施,恰中病机,故效果显著。制成药丸,便于服用。

本组研究表明,在西药来氟米特治疗基础上加用地黄马钱丸治疗 RA 疗效显著,且不良反应减少,值得临床推广。

[参考文献]

[1] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:852.

[2] 赵和平,杨冬威,王素梅,等. 乌蚌丸治疗类风湿性关节炎疗效观察[J]. 辽宁中医杂志,2006,33(2):189.

[3] 徐照. 消痰止痛膏外敷加 TDP 神灯照射辅助治疗类风湿关节炎 40 例[J]. 辽宁中医杂志,2006,33(6):565.

[4] 吕明,刘晓艳. 风湿康复胶囊治疗类风湿性关节炎(寒湿痹阻证)临床观察[J]. 吉林中医药,2007,27(5):15.

[5] 韦麟. 类风湿性关节炎的中医治疗近况[J]. 吉林中医药,2007,27(12):63.

[责任编辑 何伟]