

虎潜丸加减治疗类风湿关节炎肝肾阴虚证的临床观察

展俊平, 谷慧敏, 孟庆良, 左瑞庭, 杜旭召*, 王慧莲, 周子鹏, 苗喜云, 范围
(河南省中医院, 郑州 450002)

[摘要] **目的:**观察虎潜丸加减治疗类风湿关节炎(RA)肝肾阴虚证的临床疗效及安全性。**方法:**将符合条件的 184 例肝肾阴虚型 RA 患者按照数字表法随机分为中药组(62 例),西药组(57 例)和中西药组(65 例)。中药组给予虎潜丸加减治疗,西药组给予甲氨蝶呤片联合来氟米特片治疗,中西药组同时给予虎潜丸加减、甲氨蝶呤片及来氟米特片,疗程均为 12 周。比较各组治疗前后疼痛视觉模拟评分(VAS),28 个关节的肿胀和压痛评分(DAS28),双手平均握力,晨僵时间和中医辨证肝肾阴虚证评分;测定各组治疗前后血沉(ESR),C 反应蛋白(CRP),免疫球蛋白(Ig)G,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和类风湿因子(RF)等理化指标的变化;比较各组临床疗效及给药后的胃肠反应、肝损伤情况、白细胞减少、血清谷氨酸草酰乙酸氨基转移酶(GOT)及血小板(PLT)变化等不良反应情况,以考察各组药物的有效性和安全性。**结果:**治疗 12 周后,中药组、西药组、中西药组的临床疗效总有效率分别为 79.0%、80.7%、92.3%,中西药组显著优于中药组及西药组($P < 0.01$),中药组和西药组无明显差异;各治疗组均能有效改善 RA 患者的肝肾阴虚证($P < 0.05$),其中中西药组优于中药组($P < 0.05$),中药组优于西药组($P < 0.05$);不良反应的发生率中药组(1.61%,1/62) < 中西药组(7.69%,5/65) < 西药组(22.81%,13/57)。**结论:**虎潜丸加减治疗 RA 肝肾阴虚证的疗效与西药甲氨蝶呤片及来氟米特片联合用药的疗效无显著差异,且具有不良反应少的优点。虎潜丸加减结合西药甲氨蝶呤片及来氟米特片联合用药治疗 RA 肝肾阴虚证疗效优于西药甲氨蝶呤片及来氟米特。

[关键词] 虎潜丸加减;肝肾阴虚;类风湿关节炎;血沉;C 反应蛋白;肿瘤坏死因子- α ;类风湿因子

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)01-0107-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20182424

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20180927.1141.017.html>

[网络出版时间] 2018-09-28 10:47

Clinical Observation on Modified Huqianwan in Treatment of Rheumatoid Arthritis Liver-kidney Yin Deficiency Syndrome

ZHAN Jun-ping, GU Hui-min, MENG Qing-liang, ZUO Rui-ting, DU Xu-zhao*, WANG Hui-lian,
ZHOU Zi-peng, MIAO Xi-yun, FAN Wei
(Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical efficacy and safety of modified Huqianwan in treatment of rheumatoid arthritis (RA) liver-kidney Yin deficiency syndrome, and investigate its possible mechanism. **Method:** A total of 184 patients with RA liver-kidney Yin deficiency syndrome were randomly divided into Chinese medicine group (62 cases), western medicine group (57 cases) and integrated Chinese and western medicine group (65 cases) according to the digital table method. The patients in Chinese medicine group were treated with Huqianwan; the patients in western medicine group were treated with methotrexate tablets and leflunomide tablets; and the patients in integrated Chinese and western medicine group received Huqianwan + methotrexate tablets and leflunomide tablets, with a treatment course of 12 weeks in all groups. The pain visual analog scale (VAS), swelling and tenderness scores of 28 joints (DAS28), average hands grip strength, morning stiffness time and liver-

[收稿日期] 20180607(014)

[基金项目] 河南省科技厅科技攻关项目(162102310447);河南省中医院院级项目(2017YJKT6)

[第一作者] 展俊平,博士,主治医师,从事中西医结合治疗自身免疫性疾病研究,Tel:0371-53312126,E-mail:zjp123sun@126.com

[通信作者] *杜旭召,硕士,主治医师,从事中医治疗风湿病研究,Tel:0371-59915379,E-mail:gouqi66669999@163.com

kidney Yin deficiency syndrome differentiation of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score were compared between groups before and after treatment. The changes of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C reactive protein (CRP), immunoglobulin (Ig) G, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and rheumatoid factor (RF) were detected in all groups after treatment. Clinical efficacy, and incidence of adverse reactions such as gastrointestinal response, liver injury, leukopenia, serum glutamate oxaloacetic aminotransferase (GOT) and platelet (PLT) level changes were compared between the groups, so as to investigate the efficiency and safety of the different medicines. **Result:** After 12 weeks of treatment, the total clinical effective rate was 79.0%, 80.7%, and 92.3% respectively in Chinese medicine group, western medicine group, and integrated Chinese and western medicine group; the integrated Chinese and western medicine group was significantly better than the Chinese medicine group and western medicine group ($P < 0.01$), but there was no difference between the Chinese medicine group and western medicine group. Every treatment group can effectively improve liver and kidney Yin deficiency syndrome in RA patients ($P < 0.05$), and the effect in integrated Chinese and western medicine group was superior to that in Chinese medicine group ($P < 0.05$); the effect in Chinese medicine group was superior to that in western medicine group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was Chinese medicine group (1.61%, 1/62) < integrated Chinese and western medicine group (7.69%, 5/65) < western medicine group (22.81%, 13/57). **Conclusion:** The efficacy in treating RA liver and kidney Yin deficiency syndrome shows no significant difference between modified Huqianwan and methotrexate tablets + leflunomide tablets. In the treatment of RA liver and kidney Yin deficiency syndrome, Huqianwan has fewer adverse reactions. Huqianwan combined with methotrexate tablets + leflunomide tablets is superior to that in methotrexate tablets + leflunomide tablets in treatment of RA liver-kidney Yin deficiency syndrome.

[**Key words**] modified Huqianwan; liver-kidney Yin deficiency; rheumatoid arthritis; erythrocyte sedimentation rate (ESR); C reactive protein (CRP); tumour necrosis factor- α (TNF- α); rheumatoid factor (RF)

类风湿性关节炎 (RA) 是一种以关节病变为主的多系统炎症性、慢性全身性自身免疫性疾病^[1]。本病多发于女性,在我国为常见的风湿病,发病率为 0.32% ~ 0.36%^[2]。临床主要症状有晨僵、双手及腕等小关节对称性疼痛、肿胀、功能障碍、关节端骨质疏松及多关节受累等^[3]。RA 晚期患者关节会因骨质与软骨的破坏而出现畸形、强直及功能缺损等,更甚者造成残疾、丧失劳动力,反复发作,缠绵难愈,致残率较高,严重影响患者的生活质量^[4]。由于 RA 的发病机制复杂,病情呈进展趋势且不可逆,对 RA 的早期有效的干预和治疗意义尤为重要。目前临床治疗以减轻 RA 症状,减少关节损伤,保护关节功能,提高患者的生活质量为目的^[5]。目前对 RA 的治疗西医药尚无特效方法,主要以非甾体抗炎药、免疫抑制剂、糖皮质激素及生物制剂等^[6],长期或大剂量使用这类药物会有许多不良反应出现,例如胃肠反应(腹痛、腹泻、食欲减退、恶心、呕吐、消化道出血、口唇溃疡、口腔炎、咽喉炎等)、血清谷氨酸草酰乙酸氨基转移酶 (GOT) 升高、肝损伤、白细胞减少、血小板 (PLT) 下降等。中医药对 RA 的治疗

由来已久,大量研究显示中药具有抗炎、镇痛及免疫调节等多方面的作用,具有多靶点、多环节、多层次综合作用的优点^[7-9]。RA 属于中医学“痹病”的范畴,常见痹证主要有风寒湿型、风湿热型、痰瘀痹阻型、肝肾阴虚型等。其中肝肾阴虚型发病率为 26.8%。虎潜丸来源于《丹溪心法》,主治肝肾不足,阴虚内热之痿证,可滋阴降火,强壮筋骨,临床用于腰膝酸软,筋骨痿弱,腿足消瘦,步履乏力,或眩晕,耳鸣,遗精,遗尿,舌红少苔,脉细弱等证^[10-12]。为了探求 RA 肝肾阴虚证的治疗方法,本文对 2016 年 3 月至 2018 年 3 月来河南省中医院就诊肝肾阴虚型 RA 患者采用虎潜丸加减进行治疗,对其疗效、安全性及肝肾阴虚证的肝肾进行比较。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取河南省中医院 2016 年 3 月至 2018 年 3 月收治的 192 例 RA 患者,采用随机数字表法分为中药组 63 例,西药组 62 例,中西药组 67 例,3 组患者的年龄,病程,关节功能分级,X 射线分期等一般资料比较均无显著的差异,具有可比性,

见表 1。治疗过程中,中药组脱落 1 例(因患者病情较重,治疗不满 12 周联合本研究以为的其他药物治疗);西药组脱落 5 例(3 例为用药期间出现严重的胃肠反应而中止服用双氯芬酸钠缓释片,1 例因

数据不全而无法准确判断疗效,1 例因病情较重而接受其他治疗);中西药组脱落 2 例(1 例为用药期间出现严重不良反应而中止本研究治疗方案,1 例因病情较重而接受其他治疗)。见表 1。

表 1 各组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information of patients among 3 groups

组别	性别/例		年龄($\bar{x} \pm s$) /岁	病程($\bar{x} \pm s$) /年	关节功能分级/例			X 射线分期/例		
	男	女			I 级	II 级	III 级	I 期	II 期	III 期
中药	25	38	48.2 ± 7.4	8.7 ± 2.9	16	20	27	18	19	26
西药	23	39	47.6 ± 6.5	8.9 ± 3.1	16	20	26	18	19	25
中西药	24	43	48.8 ± 7.1	9.1 ± 3.2	13	24	30	21	18	28

注:关节功能分级和 X 射线分期的 VI 级(期)患者数均为 0。

1.2 临床诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照 1987 年美国风湿病学会制定的 RA 诊断标准制定本标准^[13],①晨僵持续时间不少于 1 h,持续至少 6 周;②3 个或 3 个以上关节肿胀,持续至少 6 周;③腕、掌指关节或近端指关节肿,持续至少 6 周;④对称性关节肿,持续至少 6 周;⑤手 X 射线的改变;⑥皮下类风湿结节;⑦类风湿因子(RF)呈阳性,滴度 >1:32。以上 7 条中具备 4 条或 4 条以上即可确诊 RA。

关节功能分级标准,日常活动不受限为 I 级;有中等强度的关节活动受限,但能满足日常活动需要为 II 级;关节有明显的活动受限,患者不能从事大多数职业或不能很好地照料自己为 III 级;丧失活动能力或被迫卧床或只能坐在轮椅上为 IV 级。

X 射线分期,正常或关节端骨质疏松为 I 期;关节端骨质疏松,偶有关节软骨下囊样破坏或骨侵蚀改变为 II 期;明显的关节软骨下囊性破坏,关节间隙狭窄,关节半脱位畸形为 III 期;除 II, III 期外,合并有纤维性或骨性强直为 IV 期。

1.2.2 肝肾阴虚证辨证标准 中医诊断参照《中药新药临床研究指导原则》^[14]的研究制定标准。主证为关节肿胀疼痛或酸痛,关节屈伸不利,晨僵,关节畸形;次证为腰膝酸软,头晕目眩,五心烦热,咽干,潮热;舌脉,舌质红,苔少,脉沉细弦。主证必备并具次证中 2 项者参照舌脉可辨证为本证。

1.3 病例纳入标准 ①符合上述西医诊断标准;②符合肝肾阴虚证辨证标准;③患者以四肢关节的肿胀和压痛为主要症状,28 个关节数疾病活动度评分在 3.2 ~ 5.1 分;④关节功能分级为 I ~ III 级,X 射线分期为 I ~ III 期;⑤年龄 18 ~ 70 岁;⑥肝肾

功能、血小板、白细胞、心电图正常者;⑦本研究取得河南省中医院医学伦理委员会批准(批号 A-13),患者及家属知情并签署书面知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并有系痛性关节炎、统性红斑狼疮、脊柱关节炎、骨关节炎、干燥综合征等其他风湿类疾病的患者;②关节功能分级为 IV 级,X 射线分期为 IV 期的患者;③合并有严重的心脏、肝脏、肾脏、脑、造血功能及脑血管等原发性疾病的患者;④近 3 个月内使用过免疫抑制剂治疗的患者;⑤妊娠或哺乳期妇女、精神病患者。

1.5 脱落标准 ①依从性差,数据不全,未按规定方案治疗者;②接受本研究方案规定以外的其他治疗,研究治疗期间使用本方案规定以外的中药或西药进行治疗可能会影响疗效的判定者;③出现严重不良反应事件或并发症患者。

1.6 治疗方法 中药组给予虎潜丸加减治疗,方剂组成:黄柏_(酒炒) 250 g,龟甲_(酒炙) 120 g,知母_(酒炒) 60 g,熟地黄、陈皮、白芍各 60 g,锁阳 45 g,虎骨(用 2 倍量狗骨代,炙) 60 g,干姜 15 g。本组方所用饮片均由河南省中医院住院药房提供,经河南中医药大学药学院生药教研室董成明教授鉴定均为正品。采用煎药机进行统一煎煮,每剂煎煮 2 次,混合药液至 400 mL,200 mL/次,分早、晚饭后温服,连续治疗 12 周。

西药组给予口服甲氨蝶呤片(上海信谊药厂有限公司,国药准字 H31020644,2.5 mg/片) + 来氟米特片(苏州长征一欣凯制药有限公司,H20060034,10 mg/片)治疗;甲氨蝶呤片 10 mg/次,1 次/周;来氟米特片 20 mg/次,1 次/d;连续治疗 12 周。

中西药组同时给予虎潜丸加减和甲氨蝶呤片、

来氟米特片联合用药治疗。虎潜丸加减用法及用量与中药组相同,甲氨蝶呤片、来氟米特片用法及用量与西药组相同,连续治疗 12 周。

1.7 观察指标

1.7.1 主要症状、体征评分^[15] 考察受试患者治疗前后的 DAS28 评分,疼痛视觉模拟评分(VAS),双手平均握力,晨僵时间。①DAS28 评分,即 28 个关节的肿胀和压痛评分,包括肩(2 个),肘(2 个),腕(2 个),掌指关节(10 个),近端指间关节(8 个),拇指指间关节(2 个),膝关节(2 个),根据 DAS28 分值进行病情等级分类,DAS28 病情活动分为 4 级,DAS28 ≤ 2.6 分为病情缓解;2.6 分 < DAS28 ≤ 3.2 分为轻度活动;3.2 分 < DAS28 ≤ 5.1 分为中度活动;DAS28 > 5.1 分为重度活动,分值越高表示 RA 症状越严重;②VAS 评分范围 0 ~ 10 分,分值越高,症状越严重;③双手平均握力;④晨僵时间。各受试患者于治疗前后各评价 1 次。

1.7.2 肝肾阴虚证评分 参照《中药新药临床研究指导原则》^[14]对 RA 受试患者的肝肾阴虚证进行评分,各证每项 0 ~ 10 分,分值越高症状越严重。各受试患者于治疗前后各评价 1 次。

1.7.3 血清理化指标 检测受试患者治疗前后 AS 相关炎症指标 C 反应蛋白(CRP),血沉(ESR),免疫球蛋白(Ig)G,肿瘤坏死因子-α(TNF-α),RF 采用酶联免疫吸附试验(ELISA),用 Multiskan FC 型酶标仪(美国赛默飞世尔科技有限公司)进行检测,试剂盒购于南京建成生物科技有限公司,批号均为 2017111086。治疗前后各进行 1 次检测。

1.7.4 安全性评价 于治疗前后对受试患者的胃肠反应(腹痛、腹泻、食欲减退、恶心、呕吐、消化道

出血、口唇溃疡、口腔炎、咽喉炎等),血清谷氨酸草酰乙酸氨基转移酶(GOT),肝损伤情况,白细胞,血小板(PLT)等影响用药安全性的项目进行检测,同时监测用药期间的不良反应,记录治疗期间的不良事件,并与药物相关性进行分析。

1.8 疗效评价标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[14]的研究制定 RA 受试患者的临床疗效评价标准判断治疗是否有效。显效,主要症状、体征整体改善率 ≥ 75%,ESR,CRP,IgG,TNF-α,RF 明显改善;进步,主要症状、体征整体改善率 ≥ 50%,ESR,CRP,IgG,TNF-α,RF 有改善;有效,主要症状、体征整体改善率 ≥ 30%,ESR,CRP,IgG,TNF-α,RF 有改善或无改善;无效,主要症状、体征整体改善率 < 30%,ESR,CRP,IgG,TNF-α,RF 无改善。主要症状、体征是指 DAS28 评分,VAS,双手平均握力,晨僵时间的改善率,即改善率 = (治疗前值 - 治疗后值) / 治疗前值 × 100%。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计分析软件对数据统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内及组间数据比较分析采用 *t* 检验,以 *P* < 0.05 表示为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者主要症状、体征比较 治疗前各组受试患者的主要症状、体征差异无统计学意义。治疗 12 周后,与本组治疗前比较,各组患者 VAS,DAS28 评分显著下降,晨僵时间显著缩短,双手平均握力显著升高(*P* < 0.01);治疗后与中药组和西药组比较,中西药组 VAS,DAS28 评分明显下降,晨僵时间明显缩短,双手平均握力明显升高(*P* < 0.05);治疗后中药组与西药组的主要症状、体征无显著差异。见表 2。

表 2 各组患者治疗前后各量评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of scores in 3 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	VAS/分	DAS28/分	双手平均握力/mmHg	晨僵时间/min
中药	治疗前	62	6.23 ± 1.31	4.97 ± 1.21	43.57 ± 5.24	117.82 ± 36.59
	治疗后		3.82 ± 0.75 ¹⁾	2.96 ± 0.84 ¹⁾	71.52 ± 33.63 ¹⁾	61.34 ± 22.52 ¹⁾
西药	治疗前	57	6.15 ± 1.27	4.96 ± 1.28	42.83 ± 6.17	122.35 ± 39.74
	治疗后		3.79 ± 0.71 ¹⁾	2.99 ± 0.95 ¹⁾	69.48 ± 24.95 ¹⁾	63.85 ± 21.38 ¹⁾
中西药	治疗前	65	6.36 ± 1.43	5.05 ± 1.18	43.92 ± 6.55	124.38 ± 42.37
	治疗后		2.07 ± 0.53 ^{1,2,3)}	1.87 ± 0.74 ^{1,2,3)}	98.76 ± 37.51 ^{1,2,3)}	48.53 ± 19.64 ^{1,2,3)}

注:与本组治疗前比较¹⁾*P* < 0.01;与中药组治疗后比较²⁾*P* < 0.05;与西药组治疗后比较³⁾*P* < 0.05(表 4 同);1 mmHg = 0.133 kPa。

2.2 3 组患者肝肾阴虚证评分比较 与本组治疗前比较,治疗后各组受试患者肝肾阴虚证评分均明显降低(*P* < 0.05,*P* < 0.01),其中治疗后西药组

降低更明显(*P* < 0.05),中药组及中西药组降低更显著(*P* < 0.01);治疗后肝肾阴虚证评分中西药组优于中药组及西药组(*P* < 0.05),中药组显著优于

西药组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 3 组患者血清理化指标比较 与本组治疗前比较,治疗后各组患者炎症及机体免疫相关血液指标 ESR, CRP, IgG, TNF- α 和 RF 均显著下降 ($P <$

0.01); 治疗后中西药组与中药组及西药组相比 ESR, CRP, IgG, TNF- α 和 RF 均明显下降 ($P < 0.05$); 治疗后中药组与西药组的 ESR, CRP, IgG, TNF- α 和 RF 差异无统计学意义。见表 4。

表 3 各组患者肝肾阴虚证评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of liver-kidney Yin deficiency syndrome score among 3 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	关节肿胀疼痛或酸痛	关节屈伸不利	晨僵	关节畸形	次证	舌脉	肝肾阴虚证评分
中药	治疗前	62	5.61 \pm 0.67	4.59 \pm 0.45	4.29 \pm 0.53	5.13 \pm 0.62	23.87 \pm 3.96	14.68 \pm 2.13	58.17 \pm 8.36
	治疗后		2.44 \pm 0.48 ^{2,3)}	2.65 \pm 0.42 ^{2,3)}	2.54 \pm 0.41 ^{2,3)}	3.31 \pm 0.78 ^{2,3)}	15.59 \pm 2.85 ^{2,3)}	10.38 \pm 2.14 ^{2,3)}	36.91 \pm 7.08 ^{2,3)}
西药	治疗前	57	5.53 \pm 0.64	4.62 \pm 0.48	4.16 \pm 0.55	5.20 \pm 0.68	22.95 \pm 3.49	15.24 \pm 2.57	56.70 \pm 8.41
	治疗后		3.28 \pm 0.51 ¹⁾	3.54 \pm 0.38 ¹⁾	3.43 \pm 0.49 ¹⁾	4.29 \pm 0.64 ¹⁾	17.92 \pm 2.73 ¹⁾	12.37 \pm 2.35 ¹⁾	44.83 \pm 7.10 ¹⁾
中西药	治疗前	65	5.68 \pm 0.73	4.71 \pm 0.53	4.34 \pm 0.58	5.27 \pm 0.75	24.26 \pm 3.88	16.19 \pm 2.63	60.45 \pm 9.10
	治疗后		1.47 \pm 0.35 ^{2,3,4)}	1.62 \pm 0.41 ^{2,3)}	1.58 \pm 0.46 ^{2,3)}	2.21 \pm 0.61 ^{2,3,4)}	9.89 \pm 2.05 ^{2,3,4)}	7.13 \pm 1.88 ^{2,3,4)}	23.90 \pm 5.76 ^{2,3,4)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与西药组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$; 与中药组治疗后比较⁴⁾ $P < 0.05$ 。

表 4 各组患者治疗前后 ESR, CRP, IgG, TNF- α 和 RF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of ESR, CRP, IgG, TNF- α and RF levels in 3 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ESR /mm·h ⁻¹	CRP /mg·L ⁻¹	IgG /g·L ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹	RF /U·mL ⁻¹
中药	治疗前	62	63.27 \pm 17.56	29.84 \pm 13.43	25.61 \pm 3.24	24.37 \pm 4.29	296.52 \pm 34.29
	治疗后		28.55 \pm 10.63 ¹⁾	17.81 \pm 8.56 ¹⁾	16.34 \pm 2.38 ¹⁾	15.72 \pm 3.19 ¹⁾	81.29 \pm 18.45 ¹⁾
西药	治疗前	57	65.59 \pm 18.31	29.84 \pm 13.43	24.37 \pm 3.59	24.37 \pm 4.29	301.67 \pm 39.86
	治疗后		31.24 \pm 12.57 ¹⁾	18.38 \pm 9.64 ¹⁾	17.69 \pm 2.76 ¹⁾	16.19 \pm 3.24 ¹⁾	80.35 \pm 16.84 ¹⁾
中西药	治疗前	65	66.38 \pm 19.25	29.84 \pm 13.43	26.53 \pm 3.78	24.37 \pm 4.29	311.24 \pm 45.61
	治疗后		20.35 \pm 9.62 ^{1,2,3)}	12.39 \pm 7.65 ^{1,2,3)}	12.39 \pm 2.05 ^{1,2,3)}	9.76 \pm 2.25 ^{1,2,3)}	43.87 \pm 12.74 ^{1,2,3)}

2.4 3 组患者临床疗效比较 与中药组和西药组比较,中西药组总有效率(92.3%)显著升高 ($P < 0.05$); 中药组(79.0%)与西药组(80.7%)的临床疗效无显著差异。见表 5。

患者在治疗过程中均有不同程度的不良反应,其中以西药组的不良反应最多(13 例,22.81%),中西药组次之(5 例,7.69%),中药组最低(1 例,1.61%),见表 6。

表 5 各组患者临床疗效比较

Table 5 Comparison of clinical efficacy in 3 groups 例(%)

组别	例数	显效	进步	有效	无效	总有效
中药	62	6(9.7)	20(32.2)	23(37.1)	13(21.0)	49(79.0)
西药	57	6(10.5)	18(31.6)	22(38.6)	11(19.3)	46(80.7)
中西药	65	12(18.5)	22(33.8)	26(40.0)	5(7.7)	60(92.3) ^{1,2)}

注:与中药组比较¹⁾ $P < 0.05$; 与西药组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

表 6 各组患者不良反应发生率比较

Table 6 Comparison of adverse reactions incidence in 3 groups 例(%)

组别	例数	胃肠反应	轻度肝损伤	白细胞减少	GOT 下降	PLT 下降
中药	62	1(1.61)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
西药	57	5(8.77)	3(5.26)	2(3.51)	2(3.51)	1(1.75)
中西药	65	2(3.08)	1(1.54)	1(1.54)	1(1.54)	0(0.0)

2.5 3 组患者安全性评价 治疗前后分别对各组患者的胃肠反应(腹痛、腹泻、食欲减退、恶心、呕吐、消化道出血、口唇溃疡、口腔炎、咽喉炎等),肝损伤情况,GOT,白细胞及 PLT 水平等影响用药安全性及其不良反应的项目检测与监控,结果表明,各组

3 讨论

RA 属于中医学“痹证”的范畴,是一种慢性、以炎性滑膜炎为主的系统性疾病,为临床常见的自身免疫性疾病,RA 的病变位于滑膜,累及关节软骨、

肌腱、韧带及全身组织,进而引发关节肿痛,继而软骨被破坏,关节间隙变窄,出现关节疼痛、肿胀、屈伸不利、晨僵等症,晚期可能造成关节畸形、关节活动功能障碍,最终不同程度的致残^[16-17]。对于 RA 的治疗,西医多采用免疫抑制剂联合非甾体抗炎类药物治疗^[18],常用甲氨蝶呤与来氟米特的组合^[19-20]。甲氨蝶呤属于免疫抑制剂,为抗风湿基础药,其抗炎、镇痛的药理作用并不明显,用于治疗 RA 的优势在于通过抑制四氢叶酸生成,阻断嘧啶核苷酸与嘌呤核苷酸的生物合成,以抑制细胞增殖,从而起到控制或延缓病情进展的作用。鉴于此,在治疗 RA 上,非甾体抗炎药与免疫抑制剂两者具有一定协同作用,免疫抑制剂联合非甾体抗炎药是临床治疗 RA 的首选方案。

据文献记载,RA 常见的中医学证型有风寒湿痹证、寒湿痹阻证、肝肾阴虚证、肾气虚寒证、痰瘀痹阻证、湿热痹阻证等,病变涉及肝、肾、脾,病性以风、寒、湿、热、阴虚为主。临床研究及文献报道表明,RA 在活动初期多为湿热痹阻证,该病女子多发,病程缠绵,痹久不愈,随着病情发展,湿热毒邪长期伤阴耗液,穷必伤肾,传注筋脉、留著骨节,故临床常见有 RA 患者表现为筋挛肉萎、潮热盗汗、关节失于灵活、口干欲饮、长期低热、形体消瘦、腰膝酸软、大便干结、小便色黄、舌红苔黄或少苔光剥、脉细数或弦细等肝肾阴虚证。对 RA 肝肾阴虚证的治疗当滋补肝肾为主。虎潜丸功能滋阴补肾、强筋壮骨、补益肝肾,祛风散寒,除湿通络,主治肝肾不足,阴虚内热,肾阴不足,筋骨痿软,不能步履之证,用于肝肾不足,寒湿阻络之久痹,腰膝酸痛,肢软乏力,关节疼痛,阴冷加重^[21],为 RA 肝肾阴虚证对证而设的方剂。本研究辨证论治,从中医证候及临床症状、体征等探讨了虎潜丸加减对 RA 肝肾阴虚证患者的治疗效果。虎至丸方中重用黄柏,配合知母以泻火清热;熟地黄、龟甲、白芍滋阴养血;虎骨强壮筋骨;锁阳温阳益精;干姜、陈皮温中健脾,理气和胃。诸药合用,共奏滋阴降火,滋补肝肾,强壮筋骨之功,切合 RA 肝肾阴虚证的病机要点。细胞因子 ESR, CRP, IgG, TNF- α 及 RF 与机体炎症关系密切。ESR 可反映纤维蛋白原及免疫球蛋白的聚积情况,在机体发生急性炎症时表达水平迅速升高,属于 RA 临床诊断的非特异性指标;CRP 是当机体受到细菌感染及出现组织损伤等炎症性刺激时产生的一种急性时相反应蛋白,是一项是指示炎症感染的敏感而客观的指标;TNF- α 可作用于纤维母细胞与骨细胞,和关节僵硬

有关。研究表明,AS 患者 TNF- α 表达量高于健康人,是 RA 发病机制中一种重要的细胞因子;RF 属于抗人或动物 IgG 分子 FC 片段上抗原决定簇的抗体,其在大部分 RA 患者中均有较高的表达,具有较高的敏感性。

本研究结果显示,与采取西医常规治疗的西药组相比,单用虎潜丸加减治疗的中药组治疗 12 周后总有效率无显著差异,在西药组基础上加用虎潜丸加减的中西药组治疗 12 周后总有效率显著升高,且虎潜丸加减单用的中药组及虎潜丸加减与西药联用的中西药组对 RA 肝肾阴虚证的改善显著优于常规西药组;提示虎潜丸加减对 RA 肝肾阴虚证改善效果较好,更有利于减轻或消除患者的中医症状体征、控制 RA 病情活动,提升治疗效果。中药组、西药组及中西药组均能对 DAS28, VAS, 双手平均握力,晨僵时间等 RA 肝肾阴虚证患者体征有较大改善,且对 ESR, CRP, IgG, TNF- α , RF 等 RA 相关理化指标均能较大改善效果,表明虎潜丸加减方可通过抑制滑膜增生、拮抗软骨破坏,减轻关节炎症与关节破坏状况,最终控制与改善骨关节功能活动,缓解 RA 病证。

研究中,中西药组患者的胃肠反应(腹痛、腹泻、食欲减退、恶心、呕吐、消化道出血、口唇溃疡、口腔炎、咽喉炎等),肝损伤情况,GOT,白细胞及 PLT 水平等药物不良反应发生率与西药组比较有显著降低,表明在使用甲氨蝶呤与来氟米特的组合同时加虎潜丸加减方会降低甲氨蝶呤与来氟米特组合药物不良反应发生率;考虑胃肠反应(腹痛、腹泻、食欲减退、恶心、呕吐、消化道出血、口唇溃疡、口腔炎、咽喉炎等),肝损伤情况,GOT,白细胞及 PLT 水平等不良反应均与肝损伤有一定关系^[22-23],推测虎潜丸加减方可能有一定的肝脏保护作用,因此降低了甲氨蝶呤与来氟米特不良反应发生率,其具体机制有待进一步研究。

综上所述,虎潜丸加减治疗 RA 肝肾阴虚证患者具有显著的临床疗效,能有效改善患者的 DAS28, VAS, 双手平均握力,关节肿胀,晨僵,关节压痛等临床症状,提高患者机体免疫力,且能够降低西药的不良反应发生率,安全性较高,值得临床推广使用。

[参考文献]

- [1] Sandro M M, David A, Daniel A, et al. Myocellular characteristics in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1): 51-52.

- [2] 都帅刚,郭中华,孔倩倩,等. 散痹汤加减治疗类风湿关节炎肾虚寒湿证的临床研究[J]. 中国中药杂志, 2017,42(14):2802-2807.
- [3] Gulsen O, Diane L K, Ted R M, et al. Trends and determinants of osteoporosis treatment and screening in patients with rheumatoid arthritis compared to osteoarthritis[J]. *Arthritis Care Res*, 2018, 70(5): 713-723.
- [4] ZHEN P, LI X S, ZHOU S H, et al. Total hip arthroplasty to treat acetabular protrusions secondary to rheumatoid arthritis[J]. *J Orthop Surg Res*, 2018, 13(1):92-94.
- [5] Karagülle M, Kardeş S, Dişçi R, et al. Spa therapy adjunct to pharmacotherapy is beneficial in rheumatoid arthritis: a crossover randomized controlled trial[J]. *Int J Biometeorol*, 2018, 62(2):195-205.
- [6] Versteeg G, Steunebrink L, Vonkeman H, et al. Long-term disease and patient-reported outcomes of a continuous treat-to-target approach in patients with early rheumatoid arthritis in daily clinical practice[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(5):1189-1197.
- [7] Khatri A, Goss S, Jiang P, et al. Pharmacokinetics of ABT-122, a TNF- α - and IL-17A-targeted dual-variable domain immunoglobulin, in healthy subjects and patients with rheumatoid arthritis: results from three phase I trials[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(5):613-623.
- [8] 张攀科,王芳,张国胜,等. 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.
- [9] McCarty D, Robinson A. Efficacy and safety of sarilumab in patients with active rheumatoid arthritis [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2018, 10(3): 61-67.
- [10] Jeffrey R C, Mona T, Boulos H, et al. Defining and characterizing sustained remission in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(4):885-893.
- [11] 王丽萍,王春燕,王晓元,等. 复方玄驹胶囊联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎的临床研究[J]. 中成药, 2018, 40(2):299-304.
- [12] Kristen D M, Bowers E, Lauren J L, et al. Antibody responses to citrullinated and noncitrullinated antigens in the sputum of subjects with rheumatoid arthritis and subjects at risk for development of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(4):516-527.
- [13] Curtis J R, Trivedi M, Haraoui B, et al. Defining and characterizing sustained remission in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(4):885-893.
- [14] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:人民卫生出版社, 1993:115-119.
- [15] ZHANG F Z, MA C L. Comparison of the effectiveness on intra-articular and subcutaneous TNF inhibitor in rheumatoid arthritis patients [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(1):199-204.
- [16] 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.
- [17] Burggraaf B, Breukelen S D, Vries M, et al. Progression of subclinical atherosclerosis in subjects with rheumatoid arthritis and the metabolic syndrome [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 271(1):84-91.
- [18] JIANG L, JIANG D D, HAN Y, et al. Association of HLA-DPB1 polymorphisms with rheumatoid arthritis: a systemic review and Meta-analysis [J]. *Int J Surg*, 2018, 52(1):98-104.
- [19] 陈锋,闵重函,周瑛,等. 蚁参薏痹胶囊联合西药治疗肾气虚寒型类风湿关节炎 35 例临床观察[J]. 中医杂志, 2016, 57(12):1045-1048.
- [20] Cho S, Kim D, Won S, et al. Impact of anti-rheumatic treatment on cardiovascular risk in Asian patients with rheumatoid arthritis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2018, 47(4):501-506.
- [21] XING R, SUN L, WU D, et al. Autoantibodies against interleukin-21 correlate with disease activity in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(1):75-80.
- [22] Sabry D, Kaddafy S, Abdelaziz A, et al. Association of SIRT-1 gene polymorphism and vitamin D level in egyptian patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Clin Med Res*, 2018, 10(3):189-195.
- [23] Cecli Z. Clearing up potential misconceptions about the treatment of rheumatoid arthritis and the use of methotrexate in combination therapy [J]. *Can Pharm J*, 2018, 151(2):94-97.

[责任编辑 张丰丰]