

· 论著 ·

中药膏方联合 ACR 达标控制方案对类风湿关节炎患者血清中 IL-1 及 TNF- α 的影响

范利锋 陈汉玉 翁庚民

【摘要】 目的 观察中药膏方联合 ACR 达标控制方案治疗类风湿关节炎(RA)的临床疗效及对患者外周血清中白细胞介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响。**方法** 120 例活动期 RA 患者随机分为两组,对照组 60 例采用 ACR 达标控制方案(甲氨蝶呤+柳氮磺吡啶+美洛昔康)治疗,观察组 60 例在对照组基础上加用中药膏方治疗,观察 2 组治疗前后各项临床和实验室指标的变化。**结果** 观察组各项临床和实验室指标[包括关节肿胀数、关节压痛数、红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)]及 IL-1 和 TNF- α 的改善程度明显优于对照组($P<0.05$)。**结论** 在 ACR 达标控制方案治疗的基础上加用中药膏方治疗 RA 具有较好的临床疗效,对改善关节功能及降低活动期炎症指标具有较好的作用,且能明显降低外周血清中 IL-1 和 TNF- α 的表达水平。

【关键词】 中药膏方; 达标控制方案; 类风湿关节炎; 白细胞介素-1; 肿瘤坏死因子- α

【中图分类号】 R593.22 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2012.06.008

Effections of the herb paste joint the standard control program of ACR on IL-1 and TNF- α in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients FAN Li-feng, CHEN han-yu, WENG Geng-min.

Department of Integrated TCM and Western Medicine, Taihe Hospital Affiliated to Hubei medical University. Shiyan, 442000, China

Corresponding author: WENG Geng-min, E-mail: aregeng@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To assess the clinical efficacy of the herb paste joint the standard control program of ACR and its effections on the content of IL-1 and TNF- α in peripheral serum in the treatment of patients with rheumatoid arthritis(RA). **Methods** 120 cases of active RA patients were randomly divided into two groups, the control group(60 cases) were treated with the standard control program of ACR (Methotrexate and Sulfasalazine and Meloxicam), the observation group(60 cases) were treated with the herb paste on the basis of the control group. The changes of various clinical and laboratory indicators were observed before and after the treatment. **Results** The improvements of the clinical and laboratory parameters(including the swollen joint count, tender joint count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein(CRP), IL-1 and TNF- α) of the observation group were significantly better than the control group($P<0.05$). **Conclusion** Added with the herb paste on the basis of the standard control program of ACR has better clinical efficacy on the treatment of RA, and has a good effect to improve joint function and reduce the activity of inflammatory indicators, and could significantly reduce the expression of IL-1 and TNF- α in peripheral serum.

【Key words】 Herb paste; Standard control program; Rheumatoid arthritis; Interleukin-1; Tumor necrosis factor- α

基金项目:十堰市科技局科学技术研究与开发指导项目(2010st13)

作者单位:442000 湖北医药学院附属十堰市太和医院中西医结合科

作者简介:范利锋(1977-),主治医师,硕士。研究方向:中西医结合诊治风湿病。E-mail:fanlifengtaihe@126.com

通讯作者:翁庚民(1966-),主任医师,教授。研究方向:中西医结合风湿病科研、临床、教学。E-mail:aregeng@yahoo.com.cn

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以多关节及小关节病变为主,以关节滑膜炎为主要病理特征的全身性自身免疫性疾病,具有慢性、进行性和侵蚀性特点。关节滑膜的破坏在发病3个月就有可能出现,如不经过正规治疗,75%的患者可能在2~3年内出现关节畸形,造成患者终身残疾或并发严重的内脏损害,是当前世界范围内严重威胁公众健康的慢性、致残性疾病之一。2008年美国风湿病学会(ACR)及2010年欧洲抗风湿病联盟(EULAR)关于RA的治疗建议主要包括:在确诊RA后主张早期积极治疗,在服用非甾体类抗炎药物的同时,联合使用慢作用抗风湿药物,常首选甲氨蝶呤或柳氮磺吡啶或二者联合使用,尽可能达到临床缓解的目标,其中,甲氨蝶呤是整个治疗的核心药物。尽管改变病情抗风湿慢作用药物(DMARDs)的疗效在临床上得到了普遍公认,但仍然有部分患者对该类药物不敏感以至于疗效不理想或者由于药物副作用限制了此类药物的使用。近年来备受关注的生物制剂因其价格昂贵,患者难以承受巨大的经济负担,因此在中国难以大面积的普及。寻找既经济又安全有效的治疗方法一直是国内外风湿学界研究的热点和重点。

RA属于中医学“痹证”范畴,笔者通过长期的临床观察发现,活动期RA主要表现为关节红肿、疼痛,局部皮温升高,大便干燥、小便发黄,舌质红、苔黄腻、脉滑数,辨证当属中医“湿热毒痹”范畴,治则当以清热解毒、祛湿消肿、活血通痹为大法。在ACR达标控制方案的基础上加用湖北医药学院附属十堰市太和医院中西医结合科翁庚民教授长期治疗RA的有效经验方制成中药膏方治疗60例RA患者,观察其临床疗效及对患者外周血中白细胞介素(IL-1)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的影响,以进一步阐明中药膏方抗风湿的具体作用机制。

1 对象与方法

1.1 对象

120例患者均来自2010年4月至2011年10月在湖北医药学院附属十堰市太和医院中西医结合科住院的患者,采用随机数字表法分为两组,观察组60例,年龄20~60岁,平均40岁,其中男性16例,女性44例,病程最长20年,最短1年。对照组60例,年龄22~58岁,平均40岁,其中男性18例,女性42例,病程最长21年,最短0.5年。两组患者

在年龄、性别、病程等方面经统计学处理差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

西医诊断参照美国风湿病学会1987年修订的RA诊断标准^[1],且符合DAS28疾病活动度判断标准^[2];中医诊断参照《中药新药临床研究指导原则》“痹证”湿热毒痹证^[3]标准。

1.3 排除标准

(1)有使用免疫抑制剂禁忌证者;(2)疾病晚期关节严重畸形、残疾或丧失劳动力者;(3)年龄在18岁以下,或60岁以上;(4)妊娠及哺乳期女性;(5)过敏体质者;(6)合并高血压、糖尿病、心血管、肝肾功能损害及胃肠道、造血系统等严重原发或继发病者;(7)合并其他风湿免疫病者;(8)未按规定用药,无法判断疗效,或资料不全者。

1.4 纳入标准

符合诊断标准、不属于排除标准,签署知情同意书自愿配合观察治疗者,均可纳入观察病例。

1.5 剔除病例和脱落病例

(1)纳入后发现不符合纳入标准的病例,需剔除;(2)受试者依从性差、发生严重不良事件或发生并发症不宜继续受试以及自动退出者均为脱落病例。观察组2例因白细胞总数低于 $2.8 \times 10^9/L$ 中途主动退出,3例因谷丙转氨酶(ALT)超过正常值3倍以上中途退出,2例失访;对照组2例中途自行退出,2例因ALT超过正常值3倍中途退出,2例失访。有效观察例数为观察组53例,对照组54例。

1.6 治疗方法

对照组采用ACR达标控制方案进行治疗,具体方法为:甲氨蝶呤针(山西普德药业有限公司生产)15 mg+0.9%氯化钠注射液100 ml静脉滴注,每周1次;柳氮磺吡啶片(上海中西药业有限公司生产)0.75 g/次,每天3次,饭后服用;美洛昔康分散片(江苏亚邦爱普森药业有限公司生产)15 mg/次,每天一次,饭后服用。3周为1疗程。

观察组在对照组的基础上加用中药膏方,基本方为:金银花500 g、玄参300 g、白芍500 g、当归250 g、虎杖100 g、青风藤150 g、徐长卿100 g、蜈蚣10条、生甘草100 g(由湖北省十堰市太和医院药剂科制剂室监制,批号20090506),内服治疗,每次1匙,每天2次,以温开水冲化饭后服用,3周为1疗程。上述两组均分别治疗4个疗程。

1.7 观察指标及疗效评价标准

1.7.1 观察指标 两组患者在治疗前及疗程结束后对以下指标进行评价:关节压痛数、关节肿胀数、晨僵持续时间、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、IL-1、TNF- α 。

1.7.2 疗效评价标准 采用美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)制定的ACR50 标准^[4]。ACR50 定义为患者压痛及肿胀关节数有 50% 的改善以及下列 5 项中至少有 3 项有 50% 的改善:(1)患者对关节疼痛的 VAS 评分;(2)患者对疾病总体状况的 VAS 评分;(3)医师对疾病总体状况 VAS 评分;(4)急性期反应物(ESR 或 CRP);(5)患者功能评估^[5](health assessment question-naire, HAQ)。各项指标的改善百分率(%)=(治疗前值-治疗后值)/治疗前值 $\times 100\%$ 。

1.8 统计学处理

应用 SPSS 13.0 软件包。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本 t 检验;两组总有效率比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

观察组有 50 例病情缓解达到了 ACR50 标准,总有效率为 94.34%,而对照组仅 36 例达到了 ACR50 标准,总有效率仅为 66.67%,观察组与对照组总有效率比较差异有显著性($P<0.01$)。见表 1。

表 1 类风湿性关节炎患者两组疗效比较

组别	例数	ACR50	无效	总有效率(%)
观察组	53	50	3	94.34
对照组	54	36	18	66.67

2.2 两组治疗前后关节症状及体征的变化

两组治疗后与治疗前比较,晨僵持续时间、关节压痛数及关节肿胀数均有明显改善,差异有显著性($P<0.01$)。治疗后观察组与对照组比较,观察组

晨僵持续时间、关节压痛数及关节肿胀数的改善程度更优于对照组,两组比较差异有显著性($P<0.01$)。见表 2。

表 2 类风湿性关节炎患者治疗前后临床指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	晨僵持续时间(min)	关节压痛数(个)	关节肿胀数(个)
观察组($n=53$)			
治疗前	92.48 \pm 40.32	16.54 \pm 4.76	19.56 \pm 6.44
治疗后	18.76 \pm 11.24 ^{ab}	2.43 \pm 1.26 ^{ab}	2.28 \pm 1.22 ^{ab}
对照组($n=54$)			
治疗前	92.87 \pm 41.13	16.76 \pm 3.78	19.72 \pm 7.28
治疗后	38.43 \pm 16.37 ^a	7.79 \pm 1.42 ^a	8.26 \pm 2.44 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.01$;与对照组比较,^b $P<0.01$

2.3 两组治疗前后 ESR、CRP、IL-1 及 TNF- α 的变化

观察组和对照组治疗后与治疗前比较,ESR、CRP、IL-1、TNF- α 均有明显下降,差异有显著性($P<0.01$)。治疗后观察组与对照组比较,观察组 ESR、CRP、IL-1、TNF- α 的下降程度更优于对照组,两组比较差异有显著性($P<0.01$)。见表 3。

3 讨论

RA 是一种常见的以慢性、进行性、对称性多关节炎伴骨质破坏为主要特征的一种难治性自身免疫性疾病,其病因尚不明确,发病机制复杂,致残率高而又缺乏特效根治方法。中医药治疗 RA 有着悠久的历史,其疗效显著,且副作用较小,在 RA 的综合治疗中具有显著地优势^[6]。现代药理学研究证实,许多中药既能够抗炎镇痛,又具有免疫抑制及免疫调节作用,对 RA 呈现出整体调节、多层次、多靶点作用的效应。中药内服膏方更因药物含量高、生物利用度高、疗效显著以及服用方便等特点而深受广大 RA 患者的青睐。笔者在 ACR 达标控制方案治疗的基础上加用中药膏方内服治疗,结果表明,观察组 53 例活动期 RA 患者有 50 例病

表 3 类风湿性关节炎患者治疗前后实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	IL-1(ng/L)	TNF- α (ng/L)
观察组($n=53$)				
治疗前	91.78 \pm 25.32	45.78 \pm 16.22	188.78 \pm 16.24	39.74 \pm 7.52
治疗后	14.32 \pm 8.36 ^{ab}	10.24 \pm 3.42 ^{ab}	62.48 \pm 4.32 ^{ab}	15.42 \pm 5.76 ^{ab}
对照组($n=54$)				
治疗前	92.14 \pm 23.78	45.86 \pm 16.18	189.32 \pm 15.21	38.88 \pm 8.96
治疗后	26.23 \pm 10.32 ^a	21.16 \pm 4.76 ^a	92.78 \pm 5.42 ^a	22.47 \pm 6.32 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.01$;与对照组比较,^b $P<0.05$

建议参考文献引格式:

范利锋,陈汉玉,翁庚民. 中药膏方联合ACR达标控制方案对类风湿关节炎患者血清中IL-1及TNF- α 的影响[J]. 环球中医药, 2012, 5(6):429-432.

情改善达到了 ACR50 标准,对照组 54 例活动期 RA 患者仅有 36 例病情改善达到了 ACR50 标准,观察组总有效率明显优于对照组。治疗结束后观察组与对照组比较,晨僵持续时间、关节肿胀数及关节压痛数的改善程度明显优于对照组,说明在 ACR 达标控制治疗基础上加用中药膏方治疗能更有效地改善临床症状,缩短诱导缓解期。

RA 属于中医学“痹证”范畴,笔者通过长期的临床观察发现,湿热毒瘀痹阻为活动期 RA 的基本病因病机,治则当以清热解毒、祛湿消肿、活血通痹为大法。本研究中所采用的中药膏方是根据翁庚民教授长期治疗 RA 的有效经验方制成,由金银花、玄参、当归、白芍、蜈蚣、青风藤、徐长卿、虎杖、生甘草组成,方中金银花为清热解毒之要药;玄参具有清热解毒、消肿散结之功效;当归活血补血,活血不伤血,有祛瘀生新之意;蜈蚣攻毒散结、通络止痛;虎杖清热利湿、活血止痛;青风藤祛风除湿、通络止痛,兼能行瘀;徐长卿祛风除湿、消肿止痛,兼有镇静作用;白芍凉血止痛,合甘草有缓急止痛之功效;生甘草泻火解毒,既能助清热解毒之力,又能调和诸药。全方配伍共奏清热解毒、祛湿消肿、活血通痹之功效,顺应了活动期 RA 的基本病因病机,因此具有较好的治疗作用。

甲氨蝶呤是公认的治疗 RA 首选的缓解病情药物,也是联合治疗方案中的基石药物。根据中华风湿病学会 RA 诊治指南及美国风湿病学会治疗 RA 的推荐意见:一旦诊断明确,主张早期应用甲氨蝶呤,或以此药为基础进行联合治疗,尽早达到完全缓解的目标^[7]。本研究中对对照组采用 ACR 达标控制方案,以甲氨蝶呤和柳氮磺吡啶作为抗风湿的基础治疗,同时联用美洛昔康抗炎止痛,保证了 RA 的基础治疗。

尽管 RA 的发病机制尚未完全阐明,但 IL-1 和 TNF- α 这两种重要的致炎因子在 RA 的发病及进展中起着决定性作用得到了普遍公认,两者在滑膜炎

症的形成与发展以及血管翳形成与骨侵蚀发生过程中极为关键^[8,9]。本研究选择 IL-1 和 TNF- α 这两种致炎因子作为观察指标,同时观察了 ESR 和 CRP 等活动期炎症指标。研究结果表明,观察组和对照组治疗前后相比,IL-1、TNF- α 、ESR、CRP 均有明显下降,但观察组的改善程度更优于对照组,提示中药膏方可能具有抗炎镇痛和抗风湿作用,下调 IL-1 和 TNF- α 的表达水平可能是其抗风湿的作用机制之一,尚有待于进一步研究证实。

参 考 文 献

- [1] Amett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31(3): 315-324.
- [2] Fransen J, Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2005, 23(5 Suppl 39): s93-99.
- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 115-119.
- [4] Felson DT, Aderson J, Boers M, et al. American college of rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid rthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1995, 38: 727-735.
- [5] 蒋明, David YU, 林孝义, 等. 中华风湿病学 [M]. 北京: 华夏出版社, 2004: 771-775.
- [6] 刘风云, 刘喜德, 陈滢. 中医药诊治类风湿关节炎的临床及实验研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2008, 26(8): 1768-1770.
- [7] Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of non-biologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 59(6): 762-784.
- [8] Aarvak T, Natvig JB. Cell-cell interactions in synovitis Antigen Presenting cells and T cell interaction in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res*, 2001, 3(1): 13-17.
- [9] Rho YH, Chung CP, Oeser A, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(11): 1580-1585.

(收稿日期: 2012-03-20)

(本文编辑: 刘群)