

· 论著 ·

补肾通督胶囊治疗肾虚寒凝型类风湿关节炎临床研究

朱阳春¹, 林琳¹, 魏玮², 周晓莉³, 侯丽萍¹

1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 中国中医科学院望京医院, 北京 100102; 3. 山西省中医院, 山西 太原 030012

摘要:目的 观察补肾通督胶囊治疗肾虚寒凝型类风湿关节炎的临床疗效。方法 将71例类风湿关节炎患者随机分为治疗组(36例)和对照组(35例), 治疗组口服补肾通督胶囊, 对照组口服雷公藤多苷片, 疗程均为12周。观察用药前后临床症状和体征、病情、实验室指标等改善情况。结果 治疗组总有效率为72.22%(26/36), 对照组总有效率为62.86%(22/35), 2组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组治疗后临床疾病活动指数、中医证候积分、压痛关节数、肿胀关节数、患者对疾病总体状况评价、医生对疾病总体状况评价、休息痛、晨僵时间、双手平均握力、20 m步行时间、健康状况问卷评分、C反应蛋白水平均明显改善, 差异有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$)。中医证候积分治疗组优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 补肾通督胶囊对于肾虚寒凝型类风湿关节炎有良好的临床疗效。

关键词: 补肾通督胶囊; 雷公藤多苷片; 类风湿关节炎; 肾虚寒凝型

DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2014.12.004

中图分类号: R274.94 文献标识码: A 文章编号: 1005-5304(2014)12-0011-04

A Clinical Research on Bushen Tongdu Capsule for Treating Patients with Rheumatoid Arthritis (TCM Syndrome of Kidney-deficiency with Cold) ZHU Yang-chun¹, LIN Lin¹, WEI Wei², ZHOU Xiao-li³, HOU Li-ping¹ (1. Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China; 3. Shanxi Traditional Chinese Medicine Hospital, Taiyuan 030012, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Bushen Tongdu Capsule for treating patients with rheumatoid arthritis (RA, TCM syndrome of kidney-deficiency with cold). **Methods** Totally 71 RA patients were randomly divided into treatment group (36 cases) that was treated with Bushen Tongdu Capsule and control group (35 cases) that was treated with tripterygium glycosides tablet. Both groups were treated for 12 weeks. The signs and symptoms, the state of illness, and laboratory index were observed before and after treatment. **Results** The total effective rate was 72.22% (26/36) in the treatment group, and 62.86% (22/35) in the control group, without statistical significance ($P > 0.05$). After treatment, simplified disease activity index, TCM syndrome integrals, tender joint count, swollen joint count, overall evaluation from patients, overall disease evaluation from doctors, rest pain, morning stiffness time, average hands grip strength, 20 m walking time, healthy condition questionnaire score, and C-reactive protein were significantly improved in both groups ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Compared with control group, TCM syndrome integrals changed more significantly, with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Bushen Tongdu Capsule can relieve symptoms and signs of RA patients (TCM syndrome of kidney-deficiency with cold) effectively.

Key words: Bushen Tongdu Capsule; tripterygium glycosides tablet; rheumatoid arthritis; TCM syndrome of kidney-deficiency with cold

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性、进行性、系统性的自身免疫性疾病,以对称性外周关节的持续性滑膜炎为主要特征。现有资料

基金项目: 山西省科技攻关项目(20120313025-8)

通讯作者: 侯丽萍, E-mail: 1093461301@qq.com

显示,RA 在我国的发病率约为 0.2%~0.4%^[1]。本病各年龄段均可发病,女性发病率高于男性,且发病高峰期在 40~60 岁^[2]。RA 病理特点是滑膜增殖形成血管翳,侵袭破坏骨关节,若不能有效控制病情,晚期会因关节软骨及骨质破坏,出现关节破坏、强直和畸形,并可出现肌肉萎缩,是造成患病人群劳动力丧失和致残的主要病因之一^[3]。本课题组既往研究表明,补肾通督胶囊(太原市类风湿病医院院内制剂)治疗肾虚寒凝型 RA 临床疗效显著^[4]。本研究旨在全面评估补肾通督胶囊治疗肾虚寒凝型 RA 临床疗效,并探讨其作用机制。

1 临床资料

1.1 一般资料

收集 2012 年 11 月 - 2013 年 9 月太原市类风湿病医院 RA 患者。采用随机数字表法将患者随机分为治疗组和对照组。共纳入 74 例,脱落 3 例,最终完成 71 例。治疗组 36 例,男性 8 例,女性 28 例;年龄 28~65 岁,平均(54.08±8.25)岁;病程 18~335 个月,平均(106.00±83.44)月;X 线分期属于 期 0 例, 期 21 例, 期 15 例, 期 0 例。对照组 35 例,男性 8 例,女性 27 例;年龄 24~63 岁,平均(51.23±9.83)岁;病程 24~300 个月,平均(119.47±88.43)月;X 线分期属于 期 0 例, 期 19 例, 期 16 例, 期 0 例。2 组性别、年龄、病程比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

西医诊断标准参照美国风湿病学会(ACR)及欧洲抗风湿联盟(EULAR)2010 年共同制定的“类风湿关节炎诊断及治疗指南”^[5]。X 线分期属 ~ 期。

中医辨证标准参照《中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分》^[6]及《中医病证诊断疗效标准》^[7]尪痹肾虚寒凝型拟定。证见关节疼痛肿胀,晨僵,活动不利,畏寒怕冷,神倦懒动,腰背酸痛,俯仰不利,天气寒冷加重,舌淡胖,苔白滑,脉沉细。

1.3 纳入标准

符合上述西医诊断标准及分期标准,中医辨证为肾虚寒凝型; 年龄 18~65 岁; 患者签署知情同意书,自愿参加本项研究。

1.4 排除标准

近 1 个月内参加过其他 RA 临床研究; 近期准备生育,妊娠或哺乳期女性; 长期服用糖皮质激素,近 1 个月内未停药者; 合并心血管、肺、肝、肾、造血系统等严重疾病者; 合并其他风湿病,如系统性红斑狼疮、干燥综合征、严重膝骨关节炎者;

合并严重关节外表现,如高热不退、间质性肺炎、肾脏淀粉样变、缩窄性心包炎、中枢神经系统血管炎等,需要使用糖皮质激素治疗者; 伴活动性胃肠道疾病,或本项研究前 1 个月内有消化道溃疡者。

1.5 脱落标准

依从性差,中途停止治疗者; 发生严重并发症,研究无法继续者; 病情严重恶化,必须采用其他方法治疗者。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组予补肾通督胶囊(含熟地黄 0.076 g,鹿角胶 0.067 g,肉桂 0.05 g,芥子 0.05 g,制马钱子 0.034 g,麻黄 0.042 g,太原市类风湿病医院提供,批号 20121125,0.3 g/粒),每次 3 粒,每日 3 次,饭后温水送服;对照组予雷公藤多苷片(上海复旦复华药业有限公司,批号 120802,10 mg/片),每次 1 片,每日 3 次,饭后温水送服。4 周为 1 个疗程,连续观察 3 个疗程。

2.2 疗效指标与观察方法

压痛关节数(TJC)及肿胀关节数(SJC):计算 28 个关节(包括双侧近端指间关节、掌指关节、腕、肘、肩、膝关节)中出现压痛、肿胀的关节数; 患者对疾病总体状况评价(PGA):采用美国国立卫生研究院(NIH)制定的视觉模拟评分表(VAS),以 0~10 cm 计算; 医生对疾病总体状况评价(EGA)、患者对疼痛的自我评价(休息痛):采用 VAS 评分; 晨僵时间:从晨起晨僵到晨僵症状缓解的时间; 双手平均握力:用血压计进行测量,每侧测量 2 次,取平均值; 20 m 步行时间; 采用 2011 年 ACR 及 EULAR 联合提出的关于临床研究中 RA 的缓解标准^[8],计算简化的临床疾病活动指数(SDAI)。SDAI = SJC28 + TJC28 + PGA + EGA。中医证候积分:包括关节疼痛、关节肿胀、关节压痛、关节屈伸不利、晨僵、关节发热、关节怕冷、畏恶风寒、精神疲乏、腰膝酸软、夜尿频多、肢体麻木、肢体困重、手足不温、月经量少,各项按轻重程度以 0~3 分计量; 健康状况问卷(HAQ):涉及穿衣、起床、吃饭、行走、个人卫生、触物、握物、活动 8 个类别,共计 20 个日常生活问题,各项以 1~5 分计量,各条目分数表示主观满意度,分数越低代表生活质量越好; 实验室指标:包括红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、免疫球蛋白及补体。

2.3 安全性评价

治疗前后检测血、尿常规,肝、肾功能和心电图,同时记录与药物治疗可能有关的不良反应。

2.4 疗效标准

采用 2002 年 ACR 制定的 ACR20、ACR50、ACR70 标准^[9]。ACR20 定义：患者关节触痛及肿胀数(28 个)有 20%改善及下列指标 3 项有 20%改善：患者对疼痛的自我评价、PGA、EGA、HAQ、ESR、CRP。ACR50、ACR70 采用同样的标准分别定义为 50%及 70%的改善。未达到 ACR20 标准定义为无效。

2.5 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用非参数检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 2 组临床疗效比较

治疗组总有效率为 72.22%,达到 ACR50 标准 3 例,达到 ACR20 标准 23 例,无效 10 例;对照组总有效率 62.86%,达到 ACR50 标准 3 例,达到 ACR20 标准 19 例,无效 13 例。2 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3.2 2 组治疗前后临床疾病活动指数及中医证候积分比较

与治疗前比较,2 组治疗后 SDAI 及中医证候积分

均显著降低($P < 0.01$),治疗组中医证候积分低于对照组($P < 0.05$),见表 1。

3.3 2 组治疗前后症状和体征比较

与治疗前比较,2 组治疗后 TJC、SJC、PGA、EGA、休息痛、晨僵时间、20 m 步行时间、HAQ 评分均显著降低($P < 0.05, P < 0.01$),治疗组双手平均握力显著升高($P < 0.01$),治疗后 2 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

3.4 2 组治疗实验室指标比较

与治疗前比较,治疗后治疗组 CRP、IgG、C3 水平及对照组 CRP、IgA、C3 水平均显著降低($P < 0.05$),2 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 1 2 组肾虚寒凝型 RA 患者治疗前后 SDAI 及中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	SDAI	中医证候积分
治疗组	治疗前	36	28.04 ± 11.19	15.94 ± 4.18
	治疗后	36	17.69 ± 7.17**	9.69 ± 4.44**
对照组	治疗前	35	29.32 ± 12.36	15.74 ± 3.23
	治疗后	35	17.42 ± 8.03**	11.60 ± 2.84**

注：与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ ；与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ (下同)

表 2 肾虚寒凝型 RA 患者症状及体征治疗前后 2 组比较($\bar{x} \pm s$)

症状及体征	治疗组(36 例)		对照组(35 例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TJC(个)	11.53 ± 5.78	7.25 ± 6.68**	12.06 ± 6.68	6.31 ± 4.51**
SJC(个)	6.75 ± 5.49	3.36 ± 3.57**	7.40 ± 6.56	3.74 ± 4.98**
PGA(cm)	4.87 ± 1.65	3.41 ± 1.18**	5.04 ± 1.60	3.35 ± 1.01**
EGA(cm)	4.83 ± 1.73	3.67 ± 1.39**	4.82 ± 1.17	4.01 ± 1.41**
休息痛(cm)	3.68 ± 1.97	2.78 ± 1.67*	3.80 ± 1.80	2.17 ± 1.44**
晨僵时间(min)	41.06 ± 34.41	27.36 ± 31.86**	41.66 ± 34.81	29.09 ± 32.16*
双手平均握力(mm Hg)	86.71 ± 46.84	100.38 ± 43.19**	83.96 ± 24.54	93.71 ± 47.50
20 m 步行时间(s)	18.15 ± 2.98	16.93 ± 2.39*	18.69 ± 2.42	17.31 ± 2.51*
HAQ 评分(分)	58.25 ± 3.29	44.64 ± 13.56**	57.74 ± 19.49	42.57 ± 11.37**

注：1 mm Hg = 0.133 kPa

表 3 肾虚寒凝型 RA 患者实验室指标治疗前后 2 组比较($\bar{x} \pm s$)

实验室指标	治疗组(36 例)		对照组(35 例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ESR(mm/h)	30.67 ± 21.16	25.83 ± 15.89	32.25 ± 23.67	26.56 ± 18.72
CRP(mg/L)	11.00 ± 6.90	8.11 ± 6.84*	12.78 ± 13.84	7.42 ± 7.80**
IgG(g/L)	15.57 ± 2.79	14.41 ± 4.57*	15.64 ± 7.62	14.78 ± 4.30
IgA(g/L)	3.13 ± 1.21	2.85 ± 1.34	3.28 ± 1.96	2.53 ± 1.27*
IgM(g/L)	1.28 ± 0.45	1.22 ± 0.62	1.26 ± 0.83	1.20 ± 0.60
C3(g/L)	1.16 ± 0.26	1.07 ± 0.21*	1.13 ± 0.24	1.01 ± 0.17*
C4(g/L)	0.33 ± 0.15	0.31 ± 0.13	0.32 ± 0.18	0.30 ± 0.16

3.5 安全性评价

治疗组在治疗过程中未发现血尿常规、肝肾功能、心电图异常及明显不良反应。对照组有 1 例服药 4 周后出现血白细胞下降,停药 2 周后复查已复常。

4 讨论

RA 是一种慢性自身免疫性疾病,其主要病理改变为关节滑膜的慢性炎症,造成骨、软骨及关节周围组织破坏,未经治疗的 RA 患者 2 年致残率达 50%,3 年致残率达 70%,约有一半 RA 患者最终因致残丧失劳动能力^[10]。RA 治疗的主要目标是控制临床症状、预防关节结构损害及保持机体功能,尽可能提高生活质量。

雷公藤多苷片是治疗 RA 的有效药物,其主要成分为雷公藤甲素,具有抗炎、免疫抑制、糖皮质激素样作用,可显著改善病情,但不易耐受且不能长期应用,易发生药物性肝炎、肾功能异常、肾衰竭、胃出血、白细胞减少、血小板减少、闭经等不良反应^[11]。

本病属中医“痹证”范畴。补肾通督胶囊是侯丽萍教授在阳和汤基础上结合清末民初老中医石广济先生的经验制定而成的治疗肾虚寒凝型 RA 的经验方,主要成分为熟地黄、鹿角胶、肉桂、芥子、制马钱子、麻黄等。全方温而不燥,滋而不膩,补中寓泻,补而不滞,俾肾虚得补,督阳得充,则能化气布精,充养百骸,血脉畅,经络通而痹证除。

研究表明,补肾通督胶囊对肾虚寒凝型 RA 患者具有良好的临床疗效,可有效缓解症状,改善关节功能,且更为安全。

参考文献:

[1] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊治指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-270.

[2] Pugner KM, Scott DI, Hoimes JW, et al. The costs of rheumatoid arthritis: an international long-term view[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2000, 39: 305-320.

[3] Solomon DH, Finkelstein JS, Shadick N, et al. The relationship between focal erosions and generalized osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2009, 60(6): 1624-1631.

[4] 周晓莉, 刘秀峰, 王英旭, 等. 补肾通督胶囊治疗类风湿关节炎 42 例疗效观察[J]. *山西中医*, 2012, 28(2): 21-23.

[5] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria[J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2010, 62: 2569-2581.

[6] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南: 中医病证部分[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 129-131.

[7] 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: 47.

[8] Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials[J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2011, 63(3): 573-586.

[9] Goolsby MJ, Newsome G. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 update[J]. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 2002, 14(10): 432-437.

[10] Ruginiene R, Dadoniene J, Venalis A, et al. Comparison of health-related quality of life between patients with rheumatic diseases and a control group[J]. *Medicina*, 2005, 41(7): 561-565.

[11] 肖廷超, 朱必越. 雷公藤片的临床应用及不良反应文献分析[J]. *重庆医学*, 2013, 42(9): 1007-1009.

(收稿日期: 2014-01-08; 编辑: 季巍巍)