

引用:张仕玉,黄幼玲,镇方寿,等.马钱子鳖甲丸、鳖甲风湿丸治疗风湿痹阻型类风湿关节炎临床研究[J].现代中医药,2024,44(4):70-74.

马钱子鳖甲丸、鳖甲风湿丸治疗风湿痹阻型类风湿关节炎临床研究^{*}

张仕玉^{**} 黄幼玲 镇方寿 余功龙 石欣 胡红 彭树刚 牛志尊
文晓芳 镇兰芳^{***} 镇树清 镇东鑫 左新松 艾相乾
(咸宁麻塘中医医院,湖北 咸宁 437000)

摘要:目的 观察马钱子鳖甲丸、鳖甲风湿丸治疗风湿痹阻型类风湿关节炎的疗效和安全性。方法 开展随机对照非盲临床研究。将我院 180 例类风湿关节炎患者作为研究对象,采用 SAS 软件生成的随机数字表法随机按 1:1:1 分为治疗一组、治疗二组、对照组,每组各 60 例。治疗一组:服用鳖甲风湿丸,5 g/次,早中各服 1 次,饭后服;晚上睡前服马钱子鳖甲丸 5 g,服后立即卧床 8 h。治疗二组:在治疗一组的基础上加服甲氨蝶呤 10 mg/次,1 次/w,翌日服用叶酸片 10 mg/次,1 次/w。对照组:服用甲氨蝶呤 10 mg/次,1 次/w,翌日服用叶酸片 10 mg/次,1 次/w。3 组均根据疼痛耐受程度决定是否需要服用非甾体抗炎镇痛药:洛索洛芬钠 1 次 60 mg,1~2 次/d。服药后胃痛、反酸暖气者,加服泮托拉唑钠肠溶胶囊,1 次 40 mg,1 次/d。治疗前和治疗后每月复查肝功能、肾功能、血常规、尿常规。3 个月为一疗程,治疗一疗程后评价疗效。结果 各组患者均完成研究。三组疼痛 VAS 评分、DAS28-ESR 评分、SDAI 均较治疗前显著改善, $P<0.05$;组间比较,治疗一组与对照组无显著性差异,但治疗二组显著优于治疗一组与对照组, $P<0.05$ 。ACR20/50 达标率,治疗二组显著优于治疗一组与对照组, $P<0.05$;治疗一组与对照组比较无显著性差异。安全性方面,三组治疗后均有少数患者出现不同程度的胃肠道不适,对症治疗、减少药量后均可继续治疗。治疗一组未出现肝功能、肾功能、血常规的严重异常结果,治疗二组和对照组均有少数患者出现转氨酶升高、白细胞减少,对症治疗、减少药量后均可继续治疗。结论 马钱子鳖甲丸、鳖甲风湿丸治疗风湿痹阻型类风湿关节炎的疗效较好,近期疗效与甲氨蝶呤相当,不良反应少于甲氨蝶呤。马钱子鳖甲丸、鳖甲风湿丸联合甲氨蝶呤治疗风湿痹阻型类风湿关节炎的疗效优于单独中药、西药治疗,不良反应无增加,值得进一步推广和应用和研究。

关键词:马钱子鳖甲丸;鳖甲风湿丸;风湿痹阻型;类风湿关节炎;甲氨蝶呤

中图分类号:R255.6

文献标识码:A

文章编号:1672-0571(2024)04-0070-05

DOI:10.13424/j.cnki.mtem.2024.04.014

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种常见的自身免疫性疾病,是最常见的风湿病之一,具有很高的致残率^[1]。其治疗以慢作用抗风湿药(disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs)为一线药物,以生物制剂、小分子靶向药、糖皮质激素为二线药^[2]。这些药物并非对所有类型的 RA 患者都有很好的疗效,而且这些药物都对人体的正常免疫具有抑制作用,以至于这些药物不宜单独用于 RA 合并肺结核、病毒性肝炎、真菌感染、肿瘤等疾

病的治疗。中医药治疗 RA 是近年来的研究热点,具有多靶点作用、多机制影响、不良反应少、不易出现药物抵抗等优势^[3-11]。受传统文化的影响,许多 RA 患者愿意服用中药治疗。笔者采用纯中药制剂马钱子鳖甲丸、鳖甲风湿丸治疗风湿痹阻型 RA,并与甲氨蝶呤对照,进行前瞻性研究,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经咸宁麻塘中医医院伦理委员会

^{*} 基金项目:湖北省卫健委中医药科研项目青年人才项目(ZY2021Q046)

^{**} 作者简介:张仕玉,副主任医师,研究方向:中西医结合治疗风湿病。E-mail:5842605142@qq.com

^{***} 通讯作者:镇兰芳,主任医师。E-mail:lanfangzhen2005@126.com

审查批准后,共纳入本院门诊和住院治疗的 180 例 RA 患者作为研究对象。采用 SAS 软件生成的随机数字表法随机按 1:1:1 分为治疗一组、治疗二组、对照组,每组各 60 例。治疗一组中,男 26 例,女 34 例;年龄 33~55 岁,平均(38.89±4.35)岁;病程 2~10 年,平均(3.34±1.52)年;治疗二组中,男 23 例,女 37 例;年龄 31~53 岁,平均(37.19±5.31)岁;病程 2~11 年,平均(3.78±1.75)年;对照组中,男 25 例,女 35 例;年龄 30~54 岁,平均(36.47±3.97)岁;病程 1.5~10 年,平均(3.65±1.82)年。三组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 RA 诊断参照 2010 年美国风湿病学会联合欧洲抗风湿病联盟的 RA 分类标准,见文献^[2]。

1.2.2 中医证型辨证标准 参考国家中医药管理局《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》中尪痹(RA)风湿痹阻型的辨证标准^[12]:关节肿痛,恶风怕冷,疼痛严重时局部稍发热,舌红苔白脉缓。

1.3 纳入标准 ①四肢多大小关节肿痛,符合 RA 分类标准;②符合中医辨证分型标准中风湿痹阻型;③入组前 1 个月未使用 DMARDs、生物制剂、小分子靶向药、糖皮质激素;④处于关节炎活动期,DAS28-ESR>3.2 分,SDAI>26 分,DAS28 和 SDAI 评分方法参照文献^[13-14];⑤血常规、尿常规、肝功能、肾功能正常,肺部 CT 正常,心电图正常;⑥愿意接受治疗,能按要求复诊,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①寡关节型 RA(仅有 1 个关节肿痛);②重叠其他结缔组织病;③孕妇及哺乳期妇女;④患有其他严重疾病,不能接受免疫抑制剂治疗者;⑤精神病患者。

1.5 治疗方法

1.5.1 基础治疗 三组均根据疼痛耐受程度决定是否需要服用非甾体抗炎镇痛药:洛索洛芬钠(商品名“乐松”,国药准字 H20030769)1 次 60 mg,1~2 次/d。服药后胃痛、反酸嗝气者,加服泮托拉唑钠肠溶胶囊,40 mg/次,1 次/d。治疗前和治疗后每月复查肝功能、肾功能、血常规、尿常规。3 个月为一疗程,治疗一疗程后评价疗效。

1.5.2 治疗一组 服用鳖甲风湿丸(属本医院院内制剂,批准文号 Z20210166,咸宁麻塘中医医院制剂室生产),5 g/次,早中各服 1 次,饭后服;晚上睡前服马钱子鳖甲丸(属本医院院内制剂,批准文号 Z20210163,咸宁麻塘中医医院制剂室生产)5 g,服后立即卧床 8 h。

1.5.3 治疗二组 在治疗一组的基础上加服甲氨蝶呤片(商品名“信宜平”,国药准字 H31020644)10 mg/次,1 次/w,翌日服用叶酸片(商品名“力生”,国药准字 H12020215)10 mg/次,1 次/w。

1.5.4 对照组 服用甲氨蝶呤 10 mg/次,1 次/w,翌日服用叶酸片 10 mg/次,1 次/w。

1.6 疗效治疗

1.6.1 治疗指标 根据中华医学会风湿病学分会的指南制定^[2]主要疗效指标 ①ACR 达标率判定,参照文献^[13-14]。ACR20:与治疗前比较,治疗后各项指标整体改善 $\geq 20\%$ 。以此类推,ACR50、ACR70 采用同样的方法评定。②DAS28 评分,根据关节肿胀数、关节压痛数和 ESR 数值计算 DAS28 评分。 $DAS28 = [0.56 \times \text{压痛关节数} + 0.28 \times \text{肿胀关节数} + 0.70 \times \ln(\text{ESR})] \times 1.08 + 0.16$ 。③RF、ESR、CRP 水平;ESR 采用魏氏法,RF、CRP 采用生化免疫一体机、免疫比浊法。④关节疼痛评分采用 VAS 评分,0 分为无疼痛,10 分为最剧烈疼痛。数据采集和管理由不参加本研究的第三方专业人士(医生、护士、药师)采集数据和管理,由第三方统计学人员进行统计分析。

1.6.2 疗效标准 根据中华医学会风湿病学分会的指南制定^[2],ACR20、ACR50、ACR70 达标率越高则提示疗效越好;DAS28 评分、疼痛 VAS 评分、RF、ESR、CRP 水平、镇痛药服用数量等指标,数值越低则提示疗效越好,病情控制得更好。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件,计量资料均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,每组治疗前后比较采用配对 t 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料以例或率示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组治疗前后疾病活动度比较 各组患者均完成研究。各组疼痛 VAS 评分、DAS28-ESR 评分、SDAI 均较治疗前显著改善 $P<0.05$;组间比较,治疗

一组与对照组无显著性差异,但治疗二组显著优于治疗一组与对照组($P<0.05$),见表 1。

2.2 三组治疗前后 RF、ESR、CRP 水平比较 各组疼痛 RF、ESR、CRP 均较治疗前显著改善 $P<0.05$;

组间比较,治疗一组与对照组无显著性差异,但治疗二组显著优于治疗一组与对照组($P<0.05$),见表 2。

表 1 三组治疗前后疾病活动度比较($\bar{x}\pm s$)

组别		<i>n</i>	DAS28-ESR	SDAI	疼痛 VAS
对照组	治疗前	60	7.63±0.40	39.35±3.86	5.98±0.46
	治疗后	60	4.57±0.27 *	19.59±2.39 *	3.37±0.49 *
治疗一组	治疗前	60	7.60±0.38	38.83±4.29	5.95±0.47
	治疗后	60	4.61±0.26 *	19.41±2.16 *	3.37±0.49 *
治疗二组	治疗前	60	7.61±0.39	38.79±3.93	5.97±0.49
	治疗后	60	3.86±0.60 * △#	11.55±4.11 * △#	2.68±0.50 * △#

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$;与治疗一组治疗后比较,# $P<0.05$

表 2 三组治疗前后 RF、ESR、CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别		<i>n</i>	RF(RU·mL ⁻¹)	ESR(mm·h ⁻¹)	CRP(mg·L ⁻¹)
对照组	治疗前	60	199.77±116.98	77.98±12.18	71.85±10.81
	治疗后	60	116.00±68.03 *	30.35±2.69 *	41.46±5.47 *
治疗一组	治疗前	60	197.32±130.79	77.58±12.50	71.88±10.87
	治疗后	60	89.42±51.22 * △	29.82±3.06 *	35.21±5.00 * △
治疗二组	治疗前	60	198.88±101.23	78.42±14.07	72.36±10.94
	治疗后	60	76.80±31.49 * △	24.12±3.11 * △#	26.55±8.64 * △#

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$;与治疗一组治疗后比较,# $P<0.05$

2.3 三组治疗后 ACR20/50/70 达标率比较 ACR20/50/70 达标率,治疗二组显著优于治疗一组与对照组, $P<0.05$;治疗一组与对照组比较无显著性差异,见表 3。

表 3 三组治疗后 ACR20/50/70 达标率比较(%)

组别	<i>n</i>	ACR20	ACR50	ACR70
对照组	60	100.00	26.67	0.00
治疗一组	60	100.00	20.00	0.00
治疗二组	60	100.00	63.33 *	0.00

注:与对照组和治疗一组治疗后比较,* $P<0.05$

2.4 不良反应比较 对照组平均每人累计服用洛索洛芬钠 9000mg,治疗一组平均每人累计服用洛索洛芬钠 6154 mg,是对照组的 63%;治疗二组平均每人累计服用洛索洛芬钠 4872 mg,是对照组的 54%。安全性方面,3 组治疗后均有少数患者出现不同程度的胃肠道不适,对症治疗、减少药量后均可继续

治疗。治疗一组未出现肝功能、肾功能、血常规严重异常结果,治疗二组和对照组均有少数患者出现转氨酶升高、白细胞减少,对症治疗、减少药量后均可继续治疗。

3 讨论

类风湿关节炎是一种异质性很大的顽固性的自身免疫性疾病,病情轻重和药物治疗反应性因人而异。本研究入组的患者均是在院外接受过不规范治疗而疗效不佳的患者,入组前病情均比较严重,疾病活动度较高,生活质量和健康水平很低,治疗具有一定难度。甲氨蝶呤是最经典的慢作用抗风湿药,被国内外的类风湿关节炎诊疗指南推荐为锚定药,在美国的类风湿关节炎患者中使用率高于其他抗风湿药物^[15-19]。但是,在我国类风湿关节炎的治疗中,甲氨蝶呤的使用率低于来氟米特的使用率,其原因可能是甲氨蝶呤的不良反 应较多(恶心呕吐、肺纤维化、致畸性、白细胞减少)、药品说明书

适应症里没有类风湿关节炎,很多患者发现甲氨蝶呤是治疗肿瘤的药物,就会自行停药,疗效不佳,应答不好,依从性不高^[20-22]。笔者所在医院曾采用中药制剂治疗关节炎取得显著疗效^[23-26]。

本研究发现,经过 3 个月的治疗,治疗二组采用甲氨蝶呤、马钱子鳖甲丸、鳖甲风湿丸、洛索洛芬钠联合治疗,在 DAS28、ACR20/50、疼痛 VAS 评分、SDAI 等方面具有显著优势,能更好地降低 RF、血沉、CRP 等炎症因子,降低镇痛药的使用量,提示甲氨蝶呤联合马钱子鳖甲丸、鳖甲风湿丸具有协同增效的优势^[27]。同时还发现,治疗一组用马钱子鳖甲丸、鳖甲风湿丸联合治疗的疗效,与甲氨蝶呤组相似,二者疗效无显著性差异,提示马钱子鳖甲丸、鳖甲风湿丸治疗 RA 具有较好的前景,适合于不能耐受甲氨蝶呤毒性、或反应不佳的 RA 患者^[28-30]。同时,治疗一组服用洛索洛芬钠的总剂量只有甲氨蝶呤组的 63%,提示治疗一组的关节肿痛缓解要优于甲氨蝶呤组,提示马钱子鳖甲丸、鳖甲风湿丸组合治疗在减轻关节肿痛方面可能优于甲氨蝶呤。至于马钱子鳖甲丸、鳖甲风湿丸组合治疗能否减轻关节间隙狭窄、骨质破坏、关节畸形,本研究无法佐证,还需要更长的时间治疗。下一步,我们期待治疗半年至一年后,比较各组患者关节影像学的改变差异。

参考文献

[1] 曾小峰,朱松林,谭爱春,等.我国类风湿关节炎疾病负担和生存质量研究的系统评价[J].中国循证医学杂志,2013,13(3):300-307.

[2] SINGH JA. Treatment guidelines in rheumatoid arthritis[J]. Rheumatic Diseases Clinics of North America,2022,48(3):679-689.

[3] 陆婷,唐芳,马武开,等.中医药介导 PI3K/AKT 信号通路在类风湿关节炎中的机制探讨[J].风湿病与关节炎,2023,12(10):43-46,55.

[4] 王帆帆,刘健,方妍妍,等.中医药治疗可降低类风湿关节炎合并血小板升高患者再入院的风险:一项匹配队列研究[J].南方医科大学学报,2023,43(9):1548-1557.

[5] 禄成龙,宫玉锁,刘建平,等.中医药介导 OPG/RANK/RANKL 信号通路防治类风湿关节炎的研究进展[J].数理医药学杂志,2023,36(9):697-707.

[6] 丁久力,郭小静,刘维,等.基于络病理论探讨虫类药物在类风湿关节炎中的应用[J].北京中医药大学学报,2023,46(11):1499-1504.

[7] 时一鸣,姜平,蒋恬,等.基于网络药理学探讨益肾蠲痹丸治疗类风湿关节炎的作用机制[J].上海中医药杂志,2023,57(8):68-73.

[8] 段盈竹,张欢,于游,等.基于 CHARLS 数据库我国中老年人心血管疾病对类风湿关节炎的影响探析其中医药治疗新途径[J].中华中医药学刊,2023,41(12):165-168.

[9] 李达,姜泉,徐浩东,等.基于络病理论之中医药防治类风湿关节炎证治研究[J].辽宁中医药大学学报,2024,26(1):150-153.

[10] 陈甜甜,陈杰,王敏,等.基于《百年百名中医临床家丛书》的类风湿关节炎与风湿性关节炎用药规律比较分析[J].现代中医药,2020,40(6):29-35.

[11] 武君珂,王玉玉,张芳芳,等.基于“同病异治”原则治疗类风湿性关节炎中药的研究进展[J].天津中医药,2023,40(6):790-799.

[12] 国家中医药管理局.《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》[M].北京:中国中医药出版社,2010,274-276.

[13] KAWAHITO Y, MORINOBU A, KANEKO Y, et al. Drug treatment algorithm and recommendations from the 2020 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis-secondary publication [J]. Modern Rheumatology,2023,33(1):21-35.

[14] VALERIO V, KWOK M, LOEWEN H, et al. Systematic review of recommendations on the use of methotrexate in rheumatoid arthritis [J]. Clinical Rheumatology,2021,40(4):1259-1271.

[15] FLEISCHMANN R, HARAOUI B, BUCH MH, et al. Analysis of Disease Activity Metrics in a Methotrexate Withdrawal Study among Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tofacitinib plus Methotrexate[J]. Rheumatology and Therapy,2023,10(2):375-386.

[16] YAJIMA N, KAWAGUCHI T, TAKAHASHI R, et al. Adherence to methotrexate and associated factors considering social desirability in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter cross-sectional study [J]. BMC Rheumatology,2022,6(1):75.

[17] TANAKA Y. Subcutaneous injection of methotrexate: advantages in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Modern Rheumatology, 2023,33(4):633-639.

[18] NAGAFUCHI H, GOTO Y, KIYOKAWA T, et al. Reasons for discontinuation of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis and challenges of methotrexate resumption: a single-center, retrospective study [J]. Egyptian Rheumatology and Rehabilitation, 2022,49(1):63.

[19] RUBIO-ROMEROE, DiAZ-TORNÉ C, MORENO-MARTÍNEZ MJ, et al. Methotrexate treatment strategies for rheumatoid arthritis: a scoping review on doses and administration routes [J]. BMC Rheumatology,2024,8(1):11.

[20] DUQUESNE J, BOUGET V, COURNÈDE PH, et al. Machine learn-

ing identifies a profile of inadequate responder to methotrexate in rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology*, 2023, 62(7):2402-2409.

[21] KIM JW, CHUNG SW, PYO JY, et al. Methotrexate, leflunomide and tacrolimus use and the progression of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. *Rheumatology*, 2023, 62 (7) : 2377-2385.

[22] BRAUN J, KÄSTNER P, FLAXENBERG P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial[J]. *Arthritis and Rheumatism*, 2008, 58(1): 73-81.

[23] 石欣, 胡红, 陈君. 归脾汤加味联合来氟米特治疗类风湿关节炎疗效观察[J]. *中医临床研究*, 2020, 12(14):90-93.

[24] 张仕玉, 镇水清, 镇树清. 马钱子木瓜丸和木瓜风湿丸治疗湿热型痛风的临床研究[J]. *中医药临床杂志*, 2017, 29(4):543-545.

[25] 张仕玉, 镇水清. 马钱子木瓜丸和木瓜风湿丸治疗湿热型复发性风湿病 32 例疗效观察[J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(8): 1933-1934.

[26] 张仕玉, 镇水清, 镇树清. 木瓜风湿丸联合西药治疗湿热痹阻型类风湿关节炎 100 例疗效观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(11):1336-1339.

[27] ZHAO ZX, HUA ZL, LUO XY, et al. Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapie*, 2022, 150:113074.

[28] HAMED KM, DIGHRIRI IM, BAOMAR AF, et al. Overview of methotrexate toxicity: a comprehensive literature review[J]. *Cureus*, 2022, 14(9):e29518.

[29] TORRES RP, SANTOS FP, BRANCO JC. Methotrexate: implications of pharmacogenetics in the treatment of patients with Rheumatoid Arthritis[J]. *ARP Rheumatology*, 2022, 1(3):225-229.

[30] ZANETTI A, ZAMBON A, SCIRÈ CA, et al. Impact of rheumatoid arthritis and methotrexate on pregnancy outcomes: retrospective cohort study of the Italian Society for Rheumatology[J]. *RMD Open*, 2022, 8(2):e002412.

(修回日期:2024-02-24 编辑:蒲瑞生)