

临床研究

清热解毒活血法外治类风湿关节炎的临床研究

李 斌¹ 唐今扬¹ 周彩云¹ 寇秋爱² 房定亚¹

(1 中国中医科学院西苑医院风湿病科,北京,100091; 2 中国中医科学院西苑医院中医保健中心,北京,100091)

摘要 目的:评价清热解毒活血法外治类风湿关节炎(RA)活动期关节炎症的临床疗效和安全性。方法:纳入120例辨证为热毒蕴结、气滞血瘀型RA活动期的患者。随机分为治疗组60例,对照组60例,治疗组采用具有清热解毒活血作用的消炎止痛膏,对照组采用安慰剂,1贴/d,选择1个受累关节外用。每个疗程7d,共治疗2个疗程,观察关节肿痛总积分(包括疼痛、肿胀、关节发热、压痛等);疼痛视觉模拟评分法(Visual Analogue Scale/Score,简称VAS评分)及血沉(ESR)变化。结果:治疗组总效率(60.4%)明显优于对照组(20.0%)。完成治疗后治疗组的关节症状总积分、VAS评分均明显改善($P < 0.01$),且显著优于对照组($P < 0.01$)。治疗组ESR较治疗前明显下降($P < 0.01$),但与对照组比较无统计学意义($P > 0.05$)。2组不良事件无统计学意义。结论:清热解毒活血外治法能明显改善类风湿关节炎活动期关节红肿热痛症状,起效较快,安全性好,值得进一步深入研究并在临床推广应用。

关键词 清热解毒活血法;消炎止痛膏;类风湿关节炎;活动期;外治法

Study on External Therapy of Rheumatoid Arthritis by Heat Detoxification and Blood Acceleration

Li Bin¹, Tang Jinyang¹, Zhou Caiyun¹, Kou Qiu ai², Fang Dingya¹

(1 Rheumatology of Xi Yuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

2 Chinese Medical Health Care Research Center of Xiyuan Hospital, Beijing 100091, China)

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy and safety of the external therapy by heat detoxification and blood acceleration in treating active RA. **Methods:** In this double-blinded parallel controlled clinical trial, 120 patients with active RA were randomly divided into two groups, with 60 cases in each. The intervention of the treatment group was sticking Xiaoyanzhitong Paste on one suffered joint one piece a day. The Patients in control group received Placebo. Clinical and laboratory parameters were observed and tested in two groups before and after the two-week treatment course. **Results:** The total efficiency rate of the treatment group (60.4%) was significantly better than that of the control group (20.0%) ($P < 0.01$). Comparison of the total score of joint symptoms and VAS between two groups showed the same result ($P < 0.01$). ESR in the treatment group decreased obviously, but no significant difference was detected between the two groups. The incidence of adverse events was similar between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The study proves that compared with placebo, Xiaoyanzhitong Paste is a better anti-inflammatory analgesic for patients with active RA. Main symptoms are significantly improved, while no obvious adverse events are seen in the study. External therapy by heat detoxification and blood acceleration may be a safe and effective treatment for active RA.

Key Words Heat detoxification and Blood acceleration; Xiaoyanzhitong-Paste; Rheumatoid arthritis; Active stage; External Therapy

中图分类号:R255.6;R244.9

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.04.011

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种以对称性、侵袭性、进行性关节炎为特征的全身性自身免疫性疾病,发病原因及发病机制至今尚不能完全明确。西医治疗通常应用非甾体抗炎药(NSAIDs)、改善病情抗风湿药(DMARDs)、糖皮质激素、生物制剂等。但西药治疗存在不良反应较多、生物制剂价格昂贵等问题,故发挥中医药有效、安

全、价廉的优势尤为重要。

由于RA是一种系统性自身免疫疾病,内服药物是其治疗基础和核心,但中医外治法作为重要的辅助性手段,也有其不可替代的价值。外治法具有增强疗效、起效较快、作用直接、不良反应少等优势。本研究使用具有清热解毒、活血逐瘀、消肿止痛的作用的“消炎止痛膏”外治活动期RA,采用双盲、随

基金项目:“十一五”国家科技支撑项目:中医外治特色疗法和外治技术示范研究项目—消炎止痛膏治疗类风湿关节炎临床示范性研究(编号:2008BAI53B018)

通信作者:寇秋爱, E-mail: kouqiuai@163.com

机、安慰剂平行对照的试验方法,通过伦理委员会审查,观察 2010 年 3 月至 2011 年 9 月的活动期 RA 患者 120 例,取得较好疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取符合纳入标准的 RA 活动期患者 120 例,中央随机分成 2 组,治疗组 60 例,对照组 60 例。其中治疗组 1 例因过敏退出、2 例失访、2 例访视时超过观察时间窗,共纳入 FAS 集(全分析集)58 例,PPS 集(符合方案集)55 例。对照组 1 例因过敏退出,2 例访视时超过观察时间窗,共纳入 FAS 集 60 例,PPS 集 57 例。SS 集(安全数据集)120 例。两集统计结论一致,限于篇幅,本文列举 FAS 集的统计结果。2 组基线时性别、年龄、关节症状总积分、ESR 等方面均衡性良好,详见表 1。

表 1 2 组患者基线情况比较(FAS 集)

组别	例数	男	女	年龄(岁)	关节症状总分	ESR(mm/h)
治疗组	58	10	48	52.79±11.91	14.34±3.12	41.28±28.43
对照组	60	12	48	49.97±11.73	13.17±3.36	35.87±24.81*

注: * $P>0.05$ 。

1.2 纳入标准 1)所有病例符合 1987 年美国风湿病学会(ACR)关于 RA 的分类标准及活动期标准^[1]。2)年龄在 18~75 岁。3)关节 X 线分期为 I、II、III 期。4)VAS 评分 ≥ 3 分。5)签署知情同意书。6)符合经专家论证拟定的“热毒蕴结、气滞血瘀证”中医辨证标准:主要症状:关节疼痛。次要症状:关节肿胀、发热,或有发红,关节屈伸不利,关节压痛、晨僵。身热,口渴,小便黄,大便干。舌质红,苔黄厚、腻,脉滑数或弦滑。

1.3 排除标准 痛风性关节炎、骨性关节炎、强直性脊柱炎、感染性关节炎等其他疾病引起的关节肿痛。不符合基础用药及合并用药规定的患者。过敏体质或对本制剂药物组成成分过敏者。合并心、脑、肝、肾、造血、精神系统等严重疾病者。1 个月内参加过或正在参加其他药物临床试验者。

1.4 治疗方案 本研究以随机、双盲、安慰剂对照为基本原则,采用中央随机的方法。选取一个 RA 累及的关节(在近端指间关节、掌指关节、腕关节、膝关节、踝关节中选取),按照随机号,将所选膏药贴于患处 1 贴/关节/次,以覆盖局部肿痛面积为准,每 24 h 换药 1 次,连续用药 7 d 后停止用药 1 d,再连续用药 7 d 结束。分别于第 1、2 疗程结束时进行访视。

1.5 疗效观察指标 主要观察指标为关节症状总积分(包括观察关节疼痛、肿胀、关节局部发热、压痛等)以及 VAS 评分。疗效指标选取 ESR,安全性指

标选取贴敷处皮肤症状、血、尿常规,肝、肾功能及心电图。

1.6 疗效评价标准 采用《中药新药临床研究指导原则 2002 年修订版》治疗 RA 的疗效判定标准,以积分法(尼莫地平法)判定中医证候疗效^[1]

1.7 统计方法 采用 SAS 9.12 统计软件,所有检验使用双侧检验,以 $P\leq 0.05$ 为有统计学意义, $P\leq 0.01$ 为有显著统计学意义。计量资料符合正态分布,使用 t 检验分析(独立样本 t 检验和配对样本 t 检验),非正态分布进行秩和检验。计数资料:2 组组间构成比的比较采用 $R\times C$ 表的卡方检验方法,总有效率采用秩和检验。

2 结果

2.1 2 组疗效观察 治疗组总有效率为 60.4%,对照组为 20.0%,治疗组疗效显著优于对照组($P<0.01$)。

表 2 2 组疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	58	8(13.8%)	27(46.6%)	23(39.6%)	60.4%**
对照组	60	2(3.3%)	10(16.7%)	48(80.0%)	20.0%

注:组间比较, ** $P<0.01$ 。

2.2 主要疗效指标 治疗后 2 组关节症状总积分均有明显下降($P<0.01$),两次访视治疗组改善均显著优于对照组($P<0.01$)。

表 3 2 组关节症状总积分比较

组别	例数	关节症状总积分		
		治疗前	访视 1	访视 2
治疗组	58	14.34±3.12	11.33±3.86** $\Delta\Delta$	9.16±4.53** $\Delta\Delta$
对照组	60	13.17±3.36	11.58±3.56**	10.93±3.90**

注:与治疗前比较, ** $P<0.01$;组间比较, $\Delta\Delta P<0.01$ 。

2.3 治疗前后 2 组 VAS 比较 在治疗前后 2 组 VAS 均明显下降($P<0.01$),两次访视中治疗组对 VAS 的改善均明显优于对照组($P<0.01$)。

表 4 2 组 VAS 改善情况比较

组别	例数	治疗前	访视 1	访视 2
治疗组	58	5.52±1.50	4.21±1.85** $\Delta\Delta$	3.34±2.01** $\Delta\Delta$
对照组	60	5.19±1.47	4.58±1.61**	4.12±1.80**

注:治疗前后比较, ** $P<0.01$;组间比较, $\Delta\Delta P<0.01$ 。

2.4 治疗前后 2 组 ESR 比较 治疗组 ESR 较治疗前明显改善,但和对照组比较无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

2.5 安全性评价 治疗组皮疹 1 例,退出试验 3 d 后缓解;对照组皮疹 3 例,1 例退出试验,停药 2 d 后缓解,另 2 例症状轻微,未停药自行缓解。此外,肝

肾功能、血尿常规及心电图方面,2 组治疗后未发现与药物明显相关的异常值。消炎止痛膏除个别有过过敏反应外,无其他明显不良反应。安慰剂组亦出现过过敏反应,故可能与膏药基质有关。

表 5 2 组 ESR (mm/h) 治疗前后比较

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	58	41. 28 ± 28. 43	30. 88 ± 24. 35 * *
对照组	60	35. 87 ± 24. 81	30. 22 ± 19. 66

注: * * $P < 0.01$ 。

3 讨论

RA 是一种以反复发作的多关节炎为主要表现的系统性自身免疫疾病,如未经合理治疗,5 ~ 10 年的致残率为 60% 左右^[2]。目前单纯的西药治疗 RA,疗效及安全性并不满意,故发挥中医药优势尤为必要。中医外治法是能体现中医优势的重要辅助方法,其具有起效快、效果佳、安全性好、价格低廉等特点。

本研究采用的“消炎镇痛膏”为中国中医科学院西苑医院房定亚教授所创制,本方自 1979 年开始组方应用,最早用于内脏炎症,如胆囊炎、胆绞痛、阑尾炎等,具有良好的疗效,逐渐将应用范围扩大到 RA、骨关节炎等多种风湿病的关节肿痛及软组织损伤等。

房定亚教授^[3]观察 RA 活动期多表现为局部关节疼痛、肿胀、发热、发红,或有皮下结节,并伴有身热、口干、汗多、尿黄等全身症状,结合其滑膜炎、血管炎的基本病理特征,于 1984 年率先提出“热毒痹阻、湿瘀互结”是本病活动期的基本病机。房师创制的消炎止痛膏由大黄、马钱子、乳香、没药、冰片、玄明粉组成,具有清热解毒、活血消肿、抗炎止痛的功效,广泛应用于内外科炎症性疼痛的治疗。大黄性寒味苦,具有清热泻火、泻下解毒、止血活血、推陈出新之效。《本草新编》认为大黄可“推陈致新,导瘀血……止疼痛,败痈疽热毒,消肿胀”^[4]。现代研究发现大黄具有较好的抗炎、解热、改善循环的作用^[5-6],在本膏药中使用的是生大黄,其清热解毒、抗炎止痛的作用更明显^[7]。玄明粉是芒硝风化失去结晶水而成的白色粉末,性咸寒,具有清热、泻下、软坚的作用,其外用^[8]可以治疗痈疮肿毒、跌打损伤等。现代研究^[9]发现其可有效改善外伤性血瘀模型大鼠的损伤症状积分,改善病理组织损伤。有研究发现大黄和芒硝联合外用可以减轻关节肿胀疼痛^[10],且使其敷脐能降低 TNF- α 、IL-6 的水平^[11]。马钱子苦寒有大毒,具有通络消肿止痛之效。《医学

衷中参西录》记载其:“开通经络,透达关节之力,远胜它药”^[12]。药理研究证实马钱子具有良好的抗炎、止痛作用^[13],其作用机制包括中枢性和外周性镇痛作用^[14-15]。乳香性辛苦温,具有活血止痛、消肿生肌之效。Fan 等研究发现乳香可有效减轻动物模型关节的炎症水肿,并降低 TNF- α 和 IL-1 β 的水平^[16];亦有研究发现其可以明显抑制白细胞趋化,减少前列腺素的合成释放^[17]。由于乳香中含有的 α -蒎烯、辛醇、12 醇等为促透皮吸收物质,故可能提高疗效^[18]。没药性苦平,具有行气活血、消肿定痛的功效,用于治疗痈疽肿痛、损伤瘀血等症。乳香和没药是常用的中药药对,张锡纯在其著作《医学衷中参西录》中提出:“二药并用,为宣通脏腑,流通经络之要药,故凡心胃胁痛,肢体关节诸痛皆能治之……其通气活血之力又善治风寒湿痹,周身麻木,四肢不遂及一切疮痈,或疮硬不痛”^[19]。药理学研究发现二者在抗血小板聚集和改善循环方面具有协同作用^[20]。冰片性辛苦微寒,具有开窍醒神、清热止痛之效。现代药理学研究^[21-22]证实其具有消炎止痛、改善循环等作用。《本草衍义》记载其作用特点是“独行则势弱,佐使则有功”^[23],历代用其作为方剂的佐使药物。冰片有可以有效提高其他药物透皮作用,现代研究^[24]证实其可以促进生理屏障的开放。消炎止痛膏全方以大黄、玄明粉清热解毒、活血止痛;乳香、没药活血化瘀,消肿止痛;马钱子透达关节,通络止痛;伍以冰片清热透达,增强其他药物清热活血、消肿止痛之功。全方药物精炼,配伍恰当,临床用途广泛,如各种关节炎、跌打损伤、阑尾炎、胆囊炎、腮腺炎等,属热毒蕴结、气滞血瘀者。

临床研究结果说明消炎止痛膏对 RA 活动期关节炎的疗效肯定,对于关节疼痛、肿胀、关节发热、压痛均有显著改善,明显优于安慰剂。同时未发现本药物有明显不良反应。综上所述,清热解毒活血法外治 RA 活动期具有较好疗效,值得进一步深入研究。

参考文献

[1] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:115-117.

[2] Turesson C, Jacobsson L, Bergström U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality[J]. Rheumatology (Oxford), 1999, 38:668-674.

[3] 房定亚. 四妙勇安汤治疗类风湿性关节炎[J]. 辽宁中医函授通讯,1984(5):146.

[4] 柳长华. 本草新编[M]. 北京:中国中医药出版社,1996:206.

- [5] 张丹丹. 大黄的临床药理研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(17): 68-69.
- [6] 李广峰. 大黄的药理作用及临床应用分析[J]. 中国医药指南, 2013, 11(16): 317-318.
- [7] 曹宏伟. 大黄的炮制作用与应用分析[J]. 中国医药科学, 2013, 3(8): 105-106.
- [8] 王泽强. 芒硝外用举隅[J]. 长春中医药大学学报, 2010, 26(5): 739.
- [9] 魏荣锐, 曹姗, 杨亚蕾. 外用芒硝对大鼠外伤性血瘀模型的影响[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(8): 1719-1721.
- [10] 董文桑, 李清, 瞿发林. 大黄与玄明粉配伍的临床应用[J]. 光明中医, 2014, 29(1): 201-208.
- [11] 李丕慈, 李桂芳, 林得谦, 等. 大黄、芒硝敷脐对肝硬化腹水患者血清 IL-6 及 TNF- α 的影响[J]. 江西中医药, 2010, 41(4): 33.
- [12] 柳西河, 李朝晖, 董印宏, 等. 医学衷中参西录[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 485.
- [13] 郑德俊, 潘娅, 李晶. 马钱子碱、马钱子粉及九分散抗炎镇痛的药效学比较研究[J]. 中医药信息, 2014, 31(4): 1-3.
- [14] 王振刚. 近 10 年类风湿关节炎治疗及预后的变化趋势[J]. 中国医刊, 2013, 48(7): 10.
- [15] 张娟, 肖鲁伟, 戴俊俊, 等. 马钱子碱的镇痛作用及其作用机制的探讨[J]. 中国中医药科技, 2009, 16(5): 374-375.
- [16] Fan A Y, Lao L, Zhang R X, et al. Effects of an acetone extract of *Boswelliacarterii* Birdw. (Bursaceae) gumresinonadju-vant-induced arthritis in lewis rats[J]. *Ethnopharmacology*, 2005, 101: 104-109.
- [17] 田中心, 李松武, 张振凌. 乳香炮制前后抗炎作用比较及其机制初探[J]. 光明中医, 2011, 26(4): 693-694.
- [18] 赵金凤, 周春兰, 周凤琴, 等. 乳香挥发性成分 GC-MS 分析[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(8): 1050-1053.
- [19] 柳西河, 李朝晖, 董印宏, 等. 医学衷中参西录[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 120-121.
- [20] 蒋海峰, 宿树兰, 欧阳臻, 等. 乳香、没药提取物及其配伍对血小板聚集与抗凝血酶活性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(19): 160-164.
- [21] 刘磊刚. 冰片的药理研究与临床应用[J]. 中国药物经济学, 2014, 9(2): 26-27.
- [22] 蔡瑞宏, 姚宏, 张亚锋, 等. 芦荟冰片烧伤膏的生肌、镇痛及抗炎作用[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(2): 170-172.
- [23] 张丽君. 本草衍义[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 81.
- [24] 陈艳明, 王宁生. 冰片对血脑屏障体外模型细胞间紧密连接和细胞吞饮囊泡的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(7): 632-634.

(2014-05-30 收稿 责任编辑: 徐颖)

热烈祝贺中国民族医药学会急诊医学分会在北京顺义胜利召开

2015 年 3 月 28 日, 中国民族医药学会急诊医学分会成立大会暨 2015 中国中医民族医药急诊医学学术交流会在北京市顺义区召开。中国民族医药学会会长许志仁教授致词并为与会领导颁发聘书。大会选举首都医科大学附属北京中医医院院长刘清泉教授担任首届急诊分会的会长, 国医大师李士懋教授, 吴咸中院士担任名誉会长, 北京中医医院 ICU 主任郭玉红副教授担任秘书长。国家中医药管理局崔咏梅处长, 上海龙华医院方邦江教授, 江苏省中医院奚肇庆教授, 成都中医药大学附院张晓云教授, 山东中医药大学附院孔立教授先后进行大会学术交流, 会议在热情洋溢的气氛中召开。

李士懋教授作了题为《温病求索》的讲座。李老讲话慷慨激昂, 铿锵有力, 对如何发展中医, 如何平脉辨证, 如何学好用好经典进行了扼要的讲述。《温病求索》是从坚持溯本求源、临床不断的探索中形成的。中医对危急重症有着独特的令人惊叹的疗

效。中医的现状如此, 不是因为中医本身不行, 而是我们没有好好利用。学术自信来源于临床疗效。李老通过自己用附子理中汤治疗登革热后期虚寒证的病例, 补中益气汤和理阴煎治疗艾滋病小伙子发热, 使体温明显下降的病例, 强调中医的核心是证, 四诊中脉占 50%~90%, 脉是四诊的核心。溯本求源、平脉辨证、灵活辨证成就了中医治急症的优势特色。

会后, 参会全国各地的急诊科专家就临床中遇到的困惑和疑问向李老提问, 李老做了细致的解答。

刘清泉会长致大会闭幕词, 首先对来自五湖四海的各界领导和专家对本次大会的胜利召开给予的无限支持表示深深感谢, 并承诺本届急诊分会一定会精诚团结, 砥砺前行。在未来的日子里, 将义不容辞带领大家在中西医急诊领域刻苦钻研, 勤勉治学, 为祖国辉煌灿烂的中医药明天打造危重症救护的保护神!