

四妙消痹汤治疗类风湿关节炎活动期临床研究

周彩云 唐今扬 房定亚 潘 峰 马 芳

摘要 目的 观察四妙消痹汤治疗类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)活动期湿热毒痹证的临床疗效及安全性。方法 将 120 例患者随机分为治疗组(四妙消痹汤组, 60 例)和对照组(甲氨蝶呤组, 60 例), 疗程均为 12 周。评价治疗前后中、西医疗效, 中、西医症状体征, 中医证候积分及 DAS28 积分, 理化指标变化, 远期疗效及平均起效时间, 其中西医疗效评价参照欧洲风湿病防治联合会(EULAR)判定标准, 对药物疗效进行意向性分析(ITT)和符合方案数据分析(PP), 同时观察记录不良反应。结果 研究纳入患者 120 例(ITT 集), 完成观察患者 103 例(PP 集)。PP 分析显示: 治疗组(52 例)中、西医疗效均优于对照组(51 例, 分别是 92.3% vs 70.6% 及 86.5% vs 62.7%, $P < 0.05$)。在改善患者症状、体征, 降低中医证候积分、DAS28 积分以及远期疗效方面, 治疗组较对照组有一定优势。治疗组起效时间(周) 5.31 ± 0.36 短于对照组(8.28 ± 0.45 , $P < 0.05$), 而不良反应发生率(6.7%)低于对照组(43.3%, $P < 0.05$)。结论 四妙消痹汤可综合改善类风湿关节炎活动期湿热毒痹证患者的关节及全身病变, 且起效早, 不良反应较少。

关键词 类风湿关节炎; 活动期; 四妙消痹汤; 甲氨蝶呤; 湿热毒痹证

Clinical Study on Active Rheumatoid Arthritis Treated with Simiao Xiaobi Decoction ZHOU Cai-yun, TANG Jin-yang, FANG Ding-ya, et al Department of Rheumatology and Immunology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)

ABSTRACT **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of Simiao Xiaobi Decoction (SXD) in treating active rheumatoid arthritis (RA) of humid pyretic toxic Bi-Zheng (HPTB) syndrome type. **Methods** One hundred and twenty RA patients were randomly assigned to 2 groups, 60 in the treatment group receiving SXD, and 60 in the control group receiving methotrexate, all were treated for 12 weeks. Clinical efficacy in patients was evaluated, referring to the criteria recommended by European League Against Rheumatism (EULAR), in terms of effective rate, main symptoms, signs, scoring on symptom/sign by Chinese medicine scale and DAS28, physical and chemical indices, long-term outcome of patients and the average therapeutic effect initiating time. Meantime, the adverse reaction was recorded. **Results** The study was completed in 103 patients, 52 in the treated group and 51 in the control group. According to a per-protocol analysis, the effective rate was better in the treatment group than in the control group with marked difference in terms of Chinese and Western medicine respectively (92.3% vs 70.6% and 86.5% vs 62.7%, $P < 0.05$). Superiorities in the treatment group were also seen in the improvements of main symptoms and signs, symptom/sign scores, DAS28 scores, and long-term outcome. Moreover, the average therapeutic effect initiating time was shorter (5.31 ± 0.36 weeks vs 8.28 ± 0.45 weeks), while the incidence of adverse reaction was less in the treatment group than in the control group (6.7% vs 43.3%, $P < 0.05$). **Conclusion** SXD can improve the joint symptoms and general condition of RA patients of HPTB type with shorter initiating time and less adverse reaction.

KEYWORDS rheumatoid arthritis; active stage; Simiao Xiaobi Decoction; methotrexate; humid pyretic toxic Bi-Zheng

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常

见的高致残性的风湿免疫病。RA 活动期滑膜炎活跃, 关节软骨、软骨下骨破坏加速^[1], 因此控制 RA 活动期是解除患者痛苦, 改善生活质量, 阻止病情进展的关键。我们遵循中医学理论, 结合现代医学对本病的认识, 针对 RA 活动期湿热毒痹的病机特点, 研制了以清热解毒为主要治法的四妙消痹汤, 通过与甲氨蝶呤的对照研究, 验证四妙消痹汤对 RA 活动期的疗效及

基金项目: 中国中医科学院第一批中医治疗有特色和优势病种项目, “类风湿关节炎中医诊疗规范与疗效评价的研究”(No. CACMS05Y008)

作者单位: 中国中医科学院西苑医院风湿免疫科(北京 100091)

通讯作者: 唐今扬, Tel: 010-62862281, E-mail: alberttang@126.com

安全性。

资料与方法

1 病例选择 本研究共观察患者 120 例,均来自中国中医科学院西苑医院风湿免疫科 2007 年 6 月—2008 年 2 月门诊及住院患者。

2 纳入标准 年龄 18~65 岁,符合美国风湿病学会 1987 年 RA 诊断标准^[2],符合欧洲风湿病防治联合会(EULAR)RA 活动期诊断标准[病情活动度积分(DAS28) > 3.2]^[3],并符合湿热毒痹证诊断标准。

湿热毒痹证诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]制定:主症:关节疼痛、肿胀,触之发热或皮色发红,晨僵,拒按(压痛),关节活动受限(屈伸不利)。次症:(1)发热,体温 > 37.5℃, (2)口渴或渴不欲饮, (3)汗出, (4)面赤, (5)咽痛, (6)大便干, (7)小便黄, (8)口疮, (9)皮下硬结, (10)烦闷。舌脉:舌质红,苔黄或黄腻,脉弦数或滑数。具有主症和次症 10 项中的 4 项者,结合舌脉,可诊断湿热毒痹证。

3 排除标准 排除关节功能Ⅳ级、X 线分期Ⅳ期的晚期患者,排除重叠其他风湿病以及合并心、脑、肝、肾及造血系统等严重疾病者,排除妊娠、准备妊娠或哺乳期妇女等。

4 随机化方案 采用 SAS 统计分析软件分析系统 PROC PLAN 过程语句,给定种子数,生成 120 例患者的随机数字表,治疗组 60 例(A 组,四妙消痹汤组),对照组 60 例(B 组,甲氨蝶呤组),由与本研究无关的人员专人控制分配方案,注意随机方法的隐藏,临床医生按顺序依次纳入患者,分别进入不同的处理组。

5 一般资料(表 1) 本研究共纳入观察病例 120 例,每组 60 例,均无剔除病例。经检验,两组患者在性别、年龄、病程、关节功能分级、关节 X 线分期、接受非甾体抗炎药(NSAIDs)及激素治疗等方面差异均无统计学意义。

6 治疗方法 治疗组服用四妙消痹汤(金银花 30 g 当归 20 g 玄参 20 g 生甘草 10 g 白花蛇舌草 30 g 山慈菇 9 g 稀莪草 30 g 虎杖 15 g 土茯苓 20 g 白芍 30 g 威灵仙 20 g 萆薢 20 g。湿重者加汉防己 20 g,阴虚者加生地 20 g,关节疼痛明显者加

蜈蚣 2 条,脾胃虚弱者加白术 10 g。上药水煎 2 遍取汁共 400 mL,每日 1 剂,分早晚各服 1 次,每次 200 mL,饭后 0.5 h 温服。对照组服用甲氨蝶呤 10 mg/次,1 次/周^[4]。两组疗程均为 12 周。接受 NSAIDs 及激素(泼尼松 ≤ 10 mg/d 或等效剂量)治疗的患者进入试验前剂量稳定至少 30 天并在以后的治疗中维持不变。接受改善病情抗风湿药(DMARDs)治疗的患者必须中断用药 30 天以上。疗程期间不得合用其他具有 RA 治疗作用的中、西药物。

7 观察项目及方法 (1)近期疗效指标:中医疗效^[2]及中医证候积分^[2];西医疗效^[3]及 DAS28 积分^[3];中医症状体征 18 项(关节疼痛、关节肿胀、关节压痛、关节屈伸不利、关节发热、关节发红、晨僵、发热、口渴、汗出、面色红赤、咽痛、大便干、小便黄、舌红、苔黄腻、脉数);西医症状体征 8 项(关节肿胀数、关节压痛数、晨僵时间、双手平均握力、静息痛、健康评估、15 米步行时间、关节功能分级);理化检查 3 项[类风湿因子(RF)、血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)];(2)远期疗效指标 3 项[X 线分期、健康状况问卷(HAQ)、生活质量(QOL)];(3)起效时间(周);(4)安全性指标:不良反应症状、血、尿、便常规,肝、肾功能,心电图。将与药物肯定有关、可能有关及无法确定关系的不良反应病例总数作为分子,将全部可供不良反应评价的入选病例作为分母,计算不良反应发生率。患者每 2 周随诊 1 次,观察记录以上项目,其中 DAS28 积分、理化检查及实验室安全性指标于治疗前及治疗第 4、12 周检测,远期疗效指标及心电图于治疗前及治疗第 12 周检测。

8 疗效评定标准 中医疗效评定标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]拟定。西医疗效判定标准参照欧洲风湿病防治联合会(EULAR)RA 疗效判定标准^[3]拟定。

9 统计学方法 使用 SPSS 13.0 软件进行数据统计,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,计数资料采用频数(构成比)进行描述,采用 *t* 检验、卡方检验或非参数检验比较组内及组间差异,采用生存分析(Kaplan-Meier 法)计算和比较平均起效时间。研究数据采用意向性分析(ITT)和符合方案数据分析(PP)。

表 1 两组患者一般情况比较(ITT)

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (月, $\bar{x} \pm s$)	关节功能分级(例)			X 线分期(例)			合用 NSAIDs (例)	合用激素 (例)
		男	女			I	II	III	I	II	III		
治疗	60	16	44	48.03 ± 9.47	52.74 ± 65.82	36	16	8	31	3	26	27	4
对照	60	14	46	49.42 ± 10.16	50.37 ± 53.81	38	18	4	32	3	25	26	5

结 果

1 关于脱落病例的情况 治疗组 60 例,无剔除病例,纳入 ITT 60 例,其中 1 例因违背试验方案(自行加用 RA 治疗药物)、1 例因依从性差、5 例因失访、1 例因患急性胰腺炎退出研究,合计脱落 8 例,纳入 PP 52 例;对照组 60 例,无剔除病例,纳入 ITT 60 例,其中 2 例因违背试验方案(自行加用 RA 治疗药物)、3 例因无明显疗效、3 例因不良反应(口腔溃疡 1 例,恶心 1 例,脱发 1 例)、1 例因失访退出研究,合计脱落 9 例,纳入 PP 51 例。对于违背试验方案的病例,采用其自行加用 RA 治疗药物之前的最近一次观察数据进行数据结转。

2 两组中医疗效比较(表 2) ITT 及 PP 分析显示,治疗组总有效率及愈显率均优于对照组($P < 0.05$)。

表 2 两组中医疗效比较 [例(%)]

分析方法	组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效	愈显
ITT	治疗	60	5(8.3)	18(30.0)	28(46.7)	9(15.0)	51(85.0)*	23(38.3)*
	对照	60	1(1.7)	8(13.3)	28(46.7)	23(38.3)	37(61.7)	9(15.0)
PP	治疗	52	5(9.6)	18(34.6)	25(48.1)	4(7.7)	48(92.3)*	23(44.2)*
	对照	51	1(2.0)	8(15.7)	27(52.9)	15(29.4)	36(70.6)	9(17.6)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

治疗组中医证候积分减少值大于对照组,对于湿热毒痹证中医证候改善优于对照组($P < 0.05$)。ITT 分析与 PP 分析结果一致(表 3)。

3 两组西医疗效比较(表 4) ITT 及 PP 分析显示,治疗组总有效率及显效率均优于对照组($P < 0.05$)。

治疗组 DAS28 积分减少值大于对照组,对于类风湿关节炎活动度指标疗效优于对照组。ITT 分析与 PP 分析结果一致(表 3)。

表 3 两组中医证候积分、DAS28 积分及西医症状体征疗效比较 ($\bar{x} \pm s$)

分析方法	组别	例数	时间	中医证候积分(分)	DAS28 积分(分)	关节肿胀数(个)	关节压痛数(个)	晨僵时间(min)	握力(mm Hg)	静息痛 VAS 评分(cm)	健康评估 VAS 评分(mm)	15 米步行时间(s)
ITT	治疗	60	治疗前	21.04 ± 5.80	4.75 ± 1.11	4.25 ± 2.05	5.57 ± 2.33	66.25 ± 38.89	50.93 ± 14.01	4.29 ± 1.39	47.22 ± 13.97	20.42 ± 3.89
			治疗后	7.78 ± 4.81*	3.45 ± 1.11*	1.52 ± 1.60*	2.78 ± 2.08*	26.25 ± 26.66*	59.97 ± 13.39*	1.75 ± 1.32*	21.28 ± 10.72*	18.83 ± 2.44*
			差值	-13.26 ± 6.21 [△]	-1.31 ± 0.77 [△]	-2.73 ± 1.49 [△]	-2.78 ± 1.64 [△]	-40.00 ± 28.22 [△]	-9.03 ± 8.39 [△]	-2.54 ± 1.34 [△]	-28.93 ± 13.34 [△]	-1.58 ± 2.17
	对照	60	治疗前	19.73 ± 4.74	4.80 ± 1.00	3.90 ± 1.66	5.27 ± 1.94	60.67 ± 34.01	48.07 ± 14.10	4.30 ± 1.19	47.60 ± 12.41	20.95 ± 3.73
			治疗后	11.43 ± 5.15*	4.01 ± 1.06*	2.05 ± 1.66*	3.42 ± 1.84*	33.25 ± 29.60*	53.67 ± 13.77*	2.43 ± 1.27*	29.95 ± 12.44*	19.69 ± 3.05*
			差值	-8.33 ± 4.94	-0.79 ± 0.62	-1.85 ± 1.18	-1.85 ± 1.31	-27.42 ± 20.10	-5.60 ± 4.37	-1.87 ± 1.11	-17.65 ± 10.80	-1.27 ± 1.51
PP	治疗	52	治疗前	21.46 ± 5.95	4.81 ± 1.13	4.33 ± 2.12	5.63 ± 2.46	67.50 ± 39.49	50.50 ± 13.73	4.35 ± 1.42	48.17 ± 14.40	20.54 ± 4.06
			治疗后	6.81 ± 4.01*	3.41 ± 1.11*	1.37 ± 1.56*	2.62 ± 2.04*	22.79 ± 23.40*	60.65 ± 12.84*	1.51 ± 1.17*	19.13 ± 9.27*	18.75 ± 2.44*
			差值	-14.65 ± 5.40 [△]	-1.40 ± 0.72 [△]	-2.96 ± 1.34 [△]	-3.02 ± 1.54 [△]	-44.71 ± 26.85 [△]	-10.15 ± 8.45 [△]	-2.84 ± 1.17 [△]	-29.04 ± 11.29 [△]	-1.79 ± 2.26
	对照	51	治疗前	19.70 ± 4.58	4.77 ± 0.96	3.84 ± 1.65	5.20 ± 1.88	57.84 ± 30.70	48.53 ± 14.39	4.28 ± 1.16	47.57 ± 12.10	20.96 ± 3.86
			治疗后	10.34 ± 4.10*	3.85 ± 0.95*	1.76 ± 1.42*	3.04 ± 1.36*	27.16 ± 20.35*	54.86 ± 13.62*	2.17 ± 1.04*	27.59 ± 10.18*	19.61 ± 3.20*
			差值	-9.35 ± 4.51	-0.93 ± 0.57	-2.08 ± 1.07	-2.16 ± 1.16	-30.69 ± 19.65	-6.33 ± 4.27	-2.11 ± 0.99	-19.98 ± 9.60	-1.35 ± 1.47

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组差值比较,[△] $P < 0.05$

表 4 两组西医疗效比较 [例(%)]

分析方法	组别	例数	显效	有效	无效	总有效
ITT	治疗	60	19(31.7)*	29(48.3)	12(20.0)	48(80.0)*
	对照	60	4(6.7)	28(46.7)	28(46.7)	32(53.3)
PP	治疗	52	17(32.7)*	28(53.8)	7(13.5)	45(86.5)*
	对照	51	4(7.8)	28(54.9)	19(37.3)	32(62.7)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

4 两组中医症状体征疗效比较 在观察的 18 个项目中,治疗组有 14 项疗效优于对照组(关节疼痛、关节肿胀、关节压痛、关节屈伸不利、关节发热、晨僵、口渴、汗出、面色红赤、大便干、小便黄、舌红、苔黄腻, $P < 0.05$);有 4 项疗效与对照组相当(关节发红、发热、咽痛、脉数, $P > 0.05$)。ITT 分析与 PP 分析结果一致。

5 两组西医症状体征疗效比较(表 3,5) 在观察的 8 个项目中,治疗组有 6 项疗效优于对照组(关节肿胀数、关节压痛数、晨僵时间、双手平均握力、静息痛、健康评估, $P < 0.05$);有 2 项疗效与对照组相当(15 米步行时间、关节功能分级, $P > 0.05$)。ITT 分析与 PP 分析结果一致。

表 5 两组关节功能分级疗效比较(例)

分析方法	组别	例数	治疗前			治疗后			变化情况		
			I	II	III	I	II	III	加重	无变化	减轻
ITT	治疗	60	36	16	8	53	4	3	0	42	18
	对照	60	38	18	4	46	14	0	0	48	12
PP	治疗	52	31	13	8	48	1	3	0	34	18
	对照	51	33	14	4	41	10	0	0	39	12

6 两组理化指标比较(表 6) 治疗组 CRP 的改善优于对照组($P < 0.05$),RF 及 ESR 的改善与对照组相当($P > 0.05$),ITT 分析与 PP 分析结果一致。

7 两组远期疗效指标比较(表 6,7) 治疗组 HAQ 及 QOL 的改善优于对照组($P < 0.05$),ITT 分析与 PP 分析结果一致。PP 分析显示,治疗组 X 线分期变化情况与对照组相当($P > 0.05$)。

表 6 两组 RF、ESR、CRP 及 HAQ 及 QOL 比较 ($\bar{x} \pm s$)

分析方法	组别	例数	时间	RF (IU/ml)	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)	HAQ (分)	QOL (分)
ITT	治疗	60	治疗前	77.86 ± 45.69	37.67 ± 33.32	39.44 ± 40.30	1.18 ± 0.60	51.05 ± 14.36
			治疗后	78.17 ± 47.24	27.88 ± 28.12*	16.21 ± 19.83*	0.71 ± 0.56*	70.95 ± 17.06*
			差值	+0.31 ± 33.92	-9.78 ± 23.71	-13.23 ± 33.14 ^Δ	-0.47 ± 0.27 ^Δ	+19.90 ± 10.59 ^Δ
	对照	60	治疗前	75.92 ± 47.21	41.98 ± 32.03	23.53 ± 29.51	1.19 ± 0.56	52.06 ± 11.98*
			治疗后	79.10 ± 53.57	38.38 ± 33.50	23.74 ± 25.73	0.89 ± 0.53*	63.00 ± 15.27
			差值	+3.18 ± 29.55	-3.60 ± 18.39	+0.21 ± 24.09	-0.30 ± 0.21	+10.94 ± 8.42
PP	治疗	52	治疗前	77.84 ± 47.45	39.04 ± 34.23	31.04 ± 42.20	1.20 ± 0.61	50.87 ± 14.29
			治疗后	76.19 ± 48.66	29.00 ± 28.43*	16.25 ± 19.66*	0.65 ± 0.54*	73.82 ± 15.47*
			差值	-1.65 ± 33.87	-10.04 ± 24.59	-14.79 ± 33.64 ^Δ	-0.54 ± 0.21 ^Δ	+22.96 ± 7.62 ^Δ
	对照	51	治疗前	78.49 ± 48.52	40.71 ± 30.49	22.09 ± 29.66	1.18 ± 0.56	52.39 ± 11.81
			治疗后	82.15 ± 55.56	36.10 ± 31.78	22.66 ± 25.84	0.81 ± 0.49*	65.26 ± 14.54*
			差值	+3.66 ± 32.06	-4.61 ± 19.71	+0.57 ± 26.05	-0.35 ± 0.17	+12.87 ± 7.64

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

表 7 两组 X 线分期疗效比较 (例)

组别	例数	治疗前			治疗后			变化情况		
		I	II	III	I	II	III	加重	无变化	减轻
治疗	52	25	3	24	26	2	24	1	49	2
对照	51	26	2	23	24	3	24	3	48	0

8 平均起效时间比较 PP 分析显示,治疗组平均起效时间(5.31 ± 0.36)周,较对照组(8.28 ± 0.45)周显著提前($P < 0.05$)。

9 安全性 共有 120 例患者纳入安全性分析(安全分析集,SS)。治疗组有 11 例发生不良反应,所有不良反应中仅 1 例肯定与治疗药物肯定有关(腹泻 1 例),3 例可能有关(腹泻 1 例、皮疹 1 例、纳呆 1 例),7 例与治疗药物无关。以上 11 例中,8 例在继续研究的治疗过程中缓解,3 例在研究结束后的后续治疗中缓解,所有不良反应均未导致退出研究。对照组有 27 例发生不良反应,其中 16 例考虑与治疗药物肯定有关(转氨酶升高 5 例,恶心 3 例,口腔溃疡 3 例,脱发 2 例,白细胞减低 2 例,胃痛 1 例),10 例可能有关(尿路感染 3 例,白细胞减低 2 例,肝酶异常 1 例,腹泻 1 例,乏力 1 例,头痛 1 例,皮疹 1 例),1 例与治疗药物无关。以上 27 例中,22 例在继续研究的治疗过程中缓解,2 例在研究结束后的后续治疗中缓解,3 例因不良反应导致退出研究,并于停药后缓解。两组不良事件发生率比较,差异具有统计学意义[6.7% (4/60) vs 43.3% (26/60), $P < 0.05$]。

讨 论

1 病因病机 RA 有关节疼痛、酸楚、肿胀、重着、屈伸不利、变形等表现,属于中医学“痹证”范畴。痹之成因,历代医家多遵《素问·痹论》“风寒湿三因致痹”说,但 RA 活动期关节肿胀疼痛,不可触及或暴痛如虫兽咬伤,局部灼热或肤色发红,常伴有发热,口渴,汗出,面赤,心烦,咽痛,或有口疮及皮下硬结,大便干,小便黄,舌质多红,苔黄或黄腻,脉弦数或滑数,其

关节症状、全身症状及舌脉表现多呈明显的湿热征象,显然与“风寒湿痹”不同,而属于“湿热痹”范畴。

再者,RA 活动期病势急、病情重,具有发作上的暴发性;在治疗上常较为棘手,具有治疗上的顽固性;较快深入骨骱,侵蚀骨质而致关节畸形,具有进展上的侵蚀性。故 RA 活动期亦与一般湿热痹有所不同,其病因病机、临床特点已经超出了一般湿热邪气致痹的范畴,而具有毒邪的致病特点,实属湿热毒邪为患。正如《诸病源候论》云:“热毒气从脏腑出,攻于手足,手足则焮热赤肿疼痛也。”《千金要方》亦云“热毒流于四肢,历节肿痛”,“历节风著人久不治者,令人骨节蹉跌……此是风之毒害者也”。因此我们认为 RA 活动期多为阳盛体质复感外邪,热盛成毒,湿郁化浊,两邪交结,窜入经络,舍于关节,灼伤血脉,故有此症。湿热毒痹是 RA 活动期的病机关键。

2 治法方药 根据 RA 活动期湿热毒痹的病机特点,治疗应采取清热解毒,利湿通痹为主,辅以柔筋利节、活血止痛之法,并根据阴虚、脾虚等兼夹随证加减,固护正气。四妙消痹汤为中国中医科学院西苑医院房定亚教授经验方,主治 RA 活动期湿热毒痹证,该方由四妙勇安汤(金银花,当归,玄参,生甘草)加味而成。四妙勇安汤原方主治火毒内阻,血行不畅,瘀阻经脉之热毒型脱骨疽。房定亚教授认为 RA 活动期湿热毒痹,舍于关节,灼伤血脉,该病机与 RA 关节滑膜慢性炎症及系统性血管炎的病理特征相合,而 RA 活动期体内存在的自身抗体、细胞因子及炎性介质,即属于中医学“毒邪”范畴,故将具有清热解毒、凉血护脉功效的四妙勇安汤加味,用于治疗 RA 活动期,临证取效甚捷。

四妙勇安汤方中金银花清热解毒、祛风通络,为主药;辅以当归和血止痛,祛瘀生新;玄参清热滋阴,助金银花以解热毒,合当归以和营血;甘草生用,取其泻火解毒之作用为佐使。四妙勇安汤药仅 4 味,量大力专。四妙消痹汤在四妙勇安汤基础上加白花蛇舌草、山慈

菇清热解毒、消肿散结；萆薢、威灵仙、豨薟草祛风湿，通经络，利筋骨；虎杖祛风、利湿、破瘀；土茯苓清湿热，利关节；白芍养血敛阴柔肝，配生甘草缓急止痛，和血脉。汉防己利水消肿，清利湿热，祛风止痛，用其主治风湿痹痛，关节肿胀；生地清热、凉血、通血脉，用其主治阴虚发热，口干消渴；蜈蚣善走窜，功能通经逐邪，用其祛风镇痛、攻毒散结；白术补气健脾，燥湿化痰，利水消肿，用其主治脾气虚弱，食少便溏，湿痹酸痛。诸药合用，共奏清热解毒、利湿通痹、柔筋利节、活血止痛之功。

临床研究表明，四妙消痹汤治疗 RA 湿热毒痹证，可以有效地改善患者的关节症状及实验室指标，且起效早，无明显毒副作用，具有显著的近期疗效。现代中药药理研究表明：本方中金银花、玄参提取物可解热、抗炎^[5,6]。土茯苓提取物具有降低毛细血管通透性，改善微循环，抗炎消肿和一定的镇痛作用^[7]。白芍总苷可通过对白三烯 B₄、前列腺素 E₂ 和一氧化氮的抑制而发挥抗炎作用^[8]，且可以调节人体细胞免疫功能^[9]。另有文献报道，以清热解毒药物为主的中药复方可以下调致炎因子(IL-1、TNF- α)水平、上调抗炎因子(IL-4、IL-10)水平，从而抑制致炎效应、增强抗炎效应^[10]。因此，四妙消痹汤全方可能具有抗炎、镇痛、免疫调节的功能，通过多靶位、多环节的作用，控制 RA 活动程度，达到缓解症状、控制病情的目的。

由于本研究观察时限较短，故四妙消痹汤是否具有阻止 RA 关节结构破坏、延缓 RA 影像学进展的作用，仍有待于进一步研究和探讨。同时，本研究对照组 3 例患者因缺乏疗效而退出，考虑与甲氨蝶呤不具备即刻止痛和抗炎作用、发挥作用较慢及服用剂量偏小有关，在今后的临床研究中可考虑酌情增加剂量，延长疗程，并纳入四妙消痹汤与甲氨蝶呤联合治疗方案，进一步探讨中西医结合方案治疗 RA 的优势。

参 考 文 献

- [1] 张奉春. 风湿病学新进展[M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005: 1-5.
Zhang FC, ed. New advances in rheumatology[M]. Beijing: Chinese Medical Multimedia Press, 2005: 1-5.
- [2] 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.
Zheng XY, ed. Clinical guideline for new drugs of traditional Chinese medicine[M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2002: 115-119.
- [3] Fransen J, van Riel PL. The disease activity score and the EULAR response criteria[J]. Clin Exp Rheumatol, 2005, 23(5 Suppl 39): S93-S99.
- [4] 侯勇, 张奉春, 黄烽, 等. Infliximab 治疗类风湿关节炎的随机双盲平行多中心临床试验[J]. 中华风湿病学杂志, 2006, 10(11): 658-663.
Hou Y, Zhang FC, Huang F, et al. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized double blind phase III trial in China[J]. Chin J Rheumatol, 2006, 10(11): 658-663.
- [5] 石钱, 石任兵, 陆蕴如. 我国药用金银花资源、化学成分及药理研究进展[J]. 中国药理学杂志, 1999, 34(11): 724-727.
Shi Q, Shi RB, Lu YR. Research progress on resource, chemical compositions and pharmacological action of pharmaceutical flos lonicerae in China[J]. Chin Pharm J, 1999, 34(11): 724-727.
- [6] 曾华武, 李医明, 贺祥, 等. 玄参提取物的抗炎和抗氧化性[J]. 第二军医大学学报, 1999, 20(9): 614-616.
Zeng HW, Li YM, He X, et al. Anti-inflammatory and antioxidant effects of the extracts from *scrophularia ningpoensis hemsl*[J]. Acad J Sec Milit Med Univ, 1999, 20(9): 614-616.
- [7] 孙晓龙, 王宽宇, 张丹琦. 土茯苓注射液抗炎、镇痛作用的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2004, 11(4): 232.
Sun XL, Wang KY, Zhang DQ. Experimental study on anti-inflammatory and analgesia effects of *Smilax Glabra Rhizoma* Injection[J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2004, 11(4): 232.
- [8] 周强, 栗占国. 白芍总苷的药理作用及其在自身免疫性疾病中的应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2003, 22(11): 687-691.
Zhou Q, Li ZG. Pharmaceutical effects of total glucosides of peony and its application in autoimmune disease[J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2003, 22(11): 687-691.
- [9] 刘汉珍, 刘爱荣, 李孝良, 等. 白芍的化学成分及药理研究进展[J]. 安徽技术师范学院学报, 2001, 15(4): 54-57.
Liu HZ, Liu AR, Li XL, et al. Development of the study on chemical constituents and pharmaceutical effects of *Paeonia lactiflora pall*[J]. J Anhui Tech Teach Coll, 2001, 15(4): 54-57.
- [10] 孙素平, 周翠英, 樊冰. 痹速清合剂治疗活动期类风湿性关节炎的临床研究[J]. 山东中医杂志, 2003, 22(9): 526.
Sun SP, Zhou CY, Fan B. Clinical study on Bisuqing Mixture for rheumatoid arthritis in active stage[J]. Shandong J Tradit Chin Med, 2003, 22(9): 526.

(收稿: 2009-11-02 修回: 2010-01-03)