

· 临床报道 ·

甲氨蝶呤联合羟氯喹配合中药熏蒸治疗
重度活动类风湿关节炎 35 例

唐伟杰 马汝超 濮晓霞 余文明 钱 堃 唐建锋

类风湿关节炎(RA)是一种以慢性进行性关节滑膜病变为特征的全身性自身免疫性疾病,具有高度致残性,严重影响患者生活质量。针对重度活动 RA,联合用药控制病情已成为共识,本院采用甲氨蝶呤联合羟氯喹配合中药熏蒸治疗获得良效,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 RA 西医诊断标准 参考 1987 年美国风湿病学会(ACR)的 RA 分类标准^[1]或 2009 年 ACR 及欧洲抗风湿病联盟(EULAR)的分类标准^[2]中相关标准。

1.2 RA 活动度标准 参考 EULAR 指定的改良疾病活动标准^[3]:根据 28 处关节疾病活动度积分(disease activity score,DAS28)判断疾病活动度。DAS28 范围从 0~10 分,得分越高提示疾病活动越高。按照 DAS28 将疾病的活动度分为 4 级,DAS28: <2.6 为缓解, $2.6^+ \sim 3.2$ 为轻度活动, $3.2^+ \sim 5.1$ 为中度活动, >5.1 为重度活动。其评分参照 PREVOO 的计算方法^[3], $DAS28 = [0.56 \times \sqrt{T28} + 0.28 \times \sqrt{SW28} + 0.7 \times \ln(ESR)] \times 1.08 + 0.16$,其中 28 处关节包括双侧近端指间、掌指、腕、肘、肩、膝关节;T28:压痛关节数;SW28:肿胀关节数;ESR:红细胞沉降率(mm/h)。

1.3 RA 关节功能分级标准 参考《中药新药临床研究指导原则》^[4]分 4 级,I 级:日常活动不受限;II 级:有中等强度的关节活动受限,但能满足日常活动需要;III 级:关节有明显的活动受限,患者不能从事大多数职业或不能很好地照料自己;IV 级:丧失活动能力或被迫卧床或只能坐在轮椅上。

2 纳入标准 (1)符合西医诊断标准;(2)年龄

18~60 岁;(3)疾病活动度为重度($DAS28 > 5.1$);(4)近 2 个月未服激素及免疫抑制剂;(5)关节功能 I~III 级;(6)签署知情同意书。

3 排除标准 (1)重叠其他风湿免疫病;(2)伴有严重心、脑、肝、肾疾病或精神病;(3)合并严重感染;(4)对本次治疗药物成分过敏;(5)关节严重畸形,关节功能 IV 级。

4 一般资料 35 例均为 2011 年 6 月—2012 年 12 月在本院门诊或住院的重度活动 RA 患者,符合纳入标准。其中男性 9 例,女性 26 例;年龄 20~58 岁,平均(42.05 ± 9.42)岁;病程 4~36 个月,平均(11.51 ± 8.27)个月;关节功能分级:I 级 9 例、II 级 24 例、III 级 2 例。

5 治疗方法 (1)口服甲氨蝶呤片(MTX,每片 2.5 mg,上海医药集团有限公司信宜制药总厂生产)每周 15 mg(每次 6 片,每周 1 次)及硫酸羟氯喹片(HCQ,每片 0.1 g,商品名“纷乐”,上海中西制药有限公司产品)每天 0.2 g(每次 1 片,每天 2 次),1 个月为 1 个疗程,共治疗 3 个疗程;(2)同时予中药熏蒸治疗(采用杭州立鑫医疗器械有限公司生产的熏蒸治疗仪,中药熏蒸协定方:半夏 10 g 南星 10 g 当归 10 g 川芎 10 g 乳香 10 g 没药 10 g 蕲蛇 3 g 青风藤 30 g 麻黄 10 g 大枣 10 个),采用四肢局部熏蒸,取中药装入纱布袋,放入熏蒸治疗仪的药箱内浸泡 20 min,接通电源插座,开启加热开关,待煮沸后调为间断加热模式,设置治疗时间为 30 min,蒸汽温度为 45°,RA 患者仰卧熏蒸床上,暴露四肢局部,药液间断喷出直达病所,每天 1 次,1 个月为 1 个疗程,共治疗 3 个疗程。所有患者均作适当的肢体功能锻炼^[5]。3 个月后评定疗效。

6 观察指标和方法

6.1 疗效性指标 (1)晨僵时间(min);(2)压痛、肿胀关节数(个);(3)双手握力:将血压计袖带充气至 20 mmHg,然后由患者左右手握压 3 次,记录所达到的数值,平均得出握力数(mmHg);(4)疼痛 VAS 评分(0~10 分):0 分为无痛; <3 分为轻微疼痛,能忍受;4~6 分为疼痛影响睡眠,尚能忍受;7~10 分为强烈疼

作者单位:浙江省海宁市人民医院康复病区(浙江 314400)

通讯作者:唐伟杰, Tel: 13511282704, E-mail: roger-twj2004@

126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.11.1398

痛,难以忍受;(5)ESR(mm/h)、CRP(mg/L)。

6.2 安全性指标 检测血、尿、便常规及心、肝、肾功能等指标,并记录有无不良反应。

6.3 疗效判定 RA 疾病活动程度评价以 DAS28 为标准^[3]:(1)显效:接受治疗后,患者的 DAS28 降低 ≥ 1.2 ;(2)有效:DAS28 降低为 0.6~1.2;(3)无效:DAS28 降低 < 0.6 或 DAS28 > 5.1 。评估 RA 病情的改善选用 ACR 推荐的 RA 改善标准^[6],包括评估:(1)肿胀关节数;(2)压痛关节数;(3)急性期反应物(ESR 和 CRP);(4)疼痛 VAS 评分;(5)VAS 疾病严重性综合评估;(6)功能评估,健康评估问卷(HAQ),如果患者至少在 4 个方面改善了 20%、50%或 70%,则可以说此患者达到了 ACR20、ACR50 或 ACR70 改善标准。

7 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布采用 *t* 检验,非正态分布采用 Wilcoxon 秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 疗效 35 例患者中,显效 14 例,有效 17 例,无效 4 例,总有效率 88.57% (31/35);治疗后达到 ACR20 改善 35 例,ACR50 改善 22 例,ACR70 改善 11 例。

2 35 例患者治疗前后症状及体征改善情况比较(表 1) 治疗 3 个月后 35 例患者晨僵时间、压痛关节数、肿胀关节数、双手握力、疼痛 VAS 评分、ESR、CRP 均有明显改善,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 不良反应 治疗过程中 2 例患者出现消化道反应,给予奥美拉唑口服后缓解,3 例患者出现肝功能轻度异常,2 例在口服 MTX 12 h 予叶酸片 15 mg/周后肝功能恢复正常,另 1 例肝功能未明显下降,在加用甘草酸二铵肠溶胶囊降酶护肝治疗后肝功能恢复正常。

讨 论

目前 RA 治疗药物有非甾体抗炎药(NSAIDs)、糖皮质激素(GC)、改善病情抗风湿药(DMARDs)、

生物制剂等,迄今为止,RA 尚无根治方法,仍然是对医学的一个挑战。

MTX 是二氢叶酸还原酶抑制剂,使嘌呤合成受抑,从而抑制胸腺嘧啶合成;可抑制白细胞的趋化性,有直接的抗炎作用。一项 RA 不同治疗荟萃分析显示,相对于柳氮磺吡啶(SASP)、金制剂、青霉胺,MTX 对 RA 的症状改善最明显,同时不良反应发生率也最低^[7]。近年来出现的生物制剂可能为某些传统 DMARDs 疗效差的患者提供新选择,一项 MTX 与生物制剂的对比研究显示,MTX 较 etanercept 的 ACR20 达标率低($P < 0.05$),并且在影像学方面,MTX 组的 sharp 评分进展明显($P < 0.01$)^[8],虽然如此,但昂贵的价格限制了生物制剂的广泛应用,MTX 仍是治疗 RA 的首选。

目前普遍认为 MTX 是最有效的 DMARDs,2010 年 6 月 EULAR 会议提出“MTX 作为 RA 治疗金标准的新途径”,循证医学证据亦表明,它是一个疗效高、起效快、耐受性好、价格便宜、风险/效益比令人满意的 DMARDs^[9]。

针对活动度较高的 RA 患者,DMARDs 单一使用均不能很好控制病情,国内外主张联合用药^[10-13],较常见的方案有 MTX 联合 HCQ,MTX 联合 SASP,MTX 联合来氟米特(LEF),甚至三联用药,经济条件允许的联合生物制剂。

HCQ 是抗疟药的一种,具有阻碍抗原巨嗜细胞的产生及 T 淋巴细胞的活性,其疗效与金制剂、青霉胺、硫唑嘌呤等相似,而不良反应更少,所以风险/效益比上优于其他 DMARDs,临床推荐用于新发病的轻型 RA 患者^[14,15]。MTX 及 HCQ 的联用越来越受到临床认可,不仅由于这两种药疗效确切、不良反应少,MTX 起效快与 HCQ 起效慢互补,药理学上可起到协同作用,且 HCQ 能减低 MTX 引起的肝毒性^[16]。国内吴燕红^[17]对 33 例老年 RA 患者采用 MTX 及 HCQ 联用,其研究结果也证实了这一点。

RA 属中医学“痹证”范畴。《内经》云:其有形者,渍形以为汗。“渍形”即为中药熏蒸治疗,它集温热效应、经络效应、渗透效应于一体,借助蒸汽之功,使药液由外而内通过局部直接渗透、吸收、扩散、辐射等直

表 1 35 例患者治疗前后症状及体征比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	晨僵时间 (min)	压痛关节数 (个)	肿胀关节数 (个)	左手握力 (mmHg)	右手握力 (mmHg)	疼痛 VAS 评分 (分)	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)
治疗前	109.68 $\pm$ 10.08	6.42 $\pm$ 2.35	4.62 $\pm$ 1.98	46.74 $\pm$ 6.02	59.08 $\pm$ 9.39	6.88 $\pm$ 0.93	54.80 $\pm$ 16.14	42.02 $\pm$ 29.16
治疗后	39.62 $\pm$ 13.28*	3.40 $\pm$ 1.33*	1.54 $\pm$ 1.14*	103.08 $\pm$ 17.04*	112.85 $\pm$ 14.40*	2.74 $\pm$ 1.14*	24.91 $\pm$ 10.61*	8.60 $\pm$ 8.29*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

达病所,通过皮肤作用于机体,改变局部血液淋巴循环,使风、寒、痰、湿、炎性产物及代谢堆积由内透表而出,使结缔组织肿痛消退,从而起到活血化瘀、疏通经络、祛风除湿、舒筋活络作用,对 RA 是内病外治之法,属于无损伤的“自然疗法”。本研究采用中药熏蒸协定方:半夏、南星、当归、川芎、乳香、没药、蕲蛇、青风藤、麻黄、大枣,半夏、南星有燥湿化痰散结之力,川芎走而不守,既能行散,又入血分,配当归活血行气,乳香、没药调气活血,定痛追毒,蕲蛇乃虫类药物,走窜通络,透骨搜风,内而脏腑外而经络,青风藤祛风湿,通经络,为风湿专药,麻黄助诸药发散之功,大枣调和诸药。

本研究不足之处在于因达到 DAS28 >5.1 的 RA 患者病例数量少,而依从性欠满意,能坚持 3 个月中药熏蒸治疗的患者更少,故未设定对照组,由此导致部分肝酶异常的原因为 MTX、HCQ 所致还是中药所致尚不明,但本研究发现 MTX 治疗过程中通过补充叶酸可使部分肝酶异常的患者肝酶恢复正常,提示叶酸缺乏是导致肝酶异常的原因之一,还有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 张奉春,黄烽主编.风湿病学新进展[M].北京:中华医学电子音像出版社,2005:1-13.
- [2] 张卓莉.类风湿关节炎新的分类标准诞生[J].中华风湿病学杂志,2010,14(3):212-213.
- [3] Fransen J, Van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria[J]. Clin Exp Rheumatol, 2005, 23(5 Suppl 39): 93-99.
- [4] 郑筱萸主编.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.
- [5] 南登崑主编.康复医学[M].北京:人民卫生出版社,2010:195-199.
- [6] 蒋明,DAVID YU,林孝义等主编.中华风湿病学[M].北京:华夏出版社,2004:772-776.
- [7] 张乃峥主编.临床风湿病学[M].上海:上海科学技术出版社,1999:417-418.
- [8] Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(6): 1443-1450.
- [9] 邱茜,杨岫岩.经典抗风湿药甲氨蝶呤的新观念[J].中华内科杂志,2010,49(10):820-821.
- [10] Kremer JM. Methotrexate and Leflunomide: biochemical basis for combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Semin Arthritis Rheum, 1999, 29(1): 14.
- [11] Weinb Latt ME, Kremer JM, Cob Lyn JS, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 1999, 42(7): 1322.
- [12] Suresh E, Lambert CM. Combination treatment strategies in early rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2005, 64(9): 1252-1256.
- [13] 马扬,肖征宇.甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的进展[J].汕头大学医学院学报,2012,25(3):163-165.
- [14] 杨岫岩,唐福林,尹培达,等.抗疟药的抗风湿作用[J].国外医学内科学分册,1997,24(7):277-280.
- [15] Albers JM, Pa Mela L, Kurki P, et al. Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2001, 60(5): 453-458.
- [16] Carmichael SJ, Beal J, Day RO, et al. Combination therapy with methotrexate and hydroxychloroquine for rheumatoid arthritis increases exposure to methotrexate [J]. J Rheumatol, 2002, 29(10): 2077-2083.
- [17] 吴燕红.羟氯喹和甲氨蝶呤联用治疗老年类风湿关节炎的临床观察[J].新医学,2006,37(6):378-379.
(收稿:2013-04-26 修回:2015-08-05)