

祛湿清热颗粒联合枸橼酸托法替布治疗湿热瘀阻型类风湿性关节炎的临床观察

刘福华 罗雅文 王树刚 尹国富 杨昭颖

潍坊市中医院 山东 潍坊 261000

【摘要】目的：评价祛湿清热颗粒治疗湿热瘀阻型类风湿性关节炎的疗效及安全性。方法：应用随机对照的方法将66例RA患者随机分为试验组和对照组，各33例，试验组给予祛湿清热颗粒联合枸橼酸托法替布，对照组给予枸橼酸托法替布治疗，8周后通过观察中医证候疗效总有效率、中医证候积分、临床缓解率、DAS28-CRP评分、ESR、CRP评估临床疗效。结果：经过8周的治疗，祛湿清热颗粒联合枸橼酸托法替布与单用枸橼酸托法替布相比，能明显提高中医证候疗效总有效率，降低中医证候积分，提高临床缓解率，降低DAS28-CRP评分。在降低ESR、CRP方面，加用祛湿清热颗粒未观察到明显增效作用。结论：祛湿清热颗粒对活动期RA患者具有改善临床症状、促进临床缓解、降低疾病活动度的作用，且不良反应少，祛湿清热颗粒值得临床应用。

【关键词】祛湿清热颗粒；类风湿性关节炎；临床观察

类风湿性关节炎（RA）是临床常见的一种自身免疫性疾病，其基本病理改变是滑膜炎，临床症状以对称性、进行性及慢性多关节炎为主。该疾病早期主要表现为慢性关节滑膜炎，不及时有效治疗最终可导致关节功能障碍与关节畸形。其致残率高，病程一般较长，对生命健康造成了严重威胁^[1]。类风湿性关节炎属中医“痹证”“尪痹”范畴。临床对类风湿性关节炎的总体治疗目标为改善关节肿痛症状、控制疾病进展、降低致残率，改善患者生活质量。我科在常规治疗的基础上应用祛湿清热颗粒治疗类风湿关节炎患者33例，取得良好效果，现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

病例来源为2023年4月至2023年10月就诊于潍坊市中医院门诊及病房的类风湿性关节炎患者。根据纳排标准，最终治疗组33例，对照组33例，其中对照组女性28例，男性5例；平均年龄（54.8±14.1）岁。治疗组女性27例，男性6例；平均年龄为（56.1±9.2）岁。两组在年龄、性别、临床症状、病情程度等方面差异均无统计学意义，具备可比性。

1.2 病例选择标准

1.2.1 西医诊断标准

采用美国风湿病学会（ACR）/欧洲抗风湿病联盟（EULAR）制定的类风湿性关节炎分类标准的项目评分^[2]。

1.2.2 中医证候诊断标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]湿热瘀阻证辨证标准，并结合临床实际。

2 研究方法

2.1 对照组用药方案

枸橼酸托法替布片（商品名：捷维），5mg/片，由南京先声东元制药有限公司生产。用法用量：5mg/次，2次/日。

2.2 试验组用药方案

予祛湿清热颗粒联合枸橼酸托法替布片（5mg/次，2次/日）治疗，祛湿清热颗粒（由北京康仁堂药业有限公

司生产），由防己、土茯苓、金银花、连翘、羌活、独活、虎杖、大血藤、猫眼草、桂枝、萆薢、小茴香、炙甘草组方，温水冲服，每次口服9g，每日3次。

基础治疗：甲氨蝶呤片（MTX，上海信谊制药有限公司，国药准字H31020644，规格2.5mg/粒）。用法用量：10mg/次，1次/周。

2.3 疗程

两组患者均连续用药8周。

2.4 观察指标

2.4.1 安全性指标

血尿常规、肝肾功能、心电图。治疗前后各监测1次。

2.4.2 疗效观察指标

2.4.2.1 主要疗效指标

中医证候疗效标准参照《22个专业95个病种中医诊疗方案》^[4]相关内容拟定。治疗有效率：达到“改善”及以上的患者比例。显效为降幅超过70%，有效为超过50%，改善为20%，无效则为不足20%。

计算公式：（治疗前积分 - 治疗后积分）/ 治疗前积分 × 100%

2.4.2.2 次要疗效标准

①中医证候积分：依《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[3]制定评分表；

②临床缓解率：“临床缓解”标准参照2010ACR/EULAR关于类风湿关节炎缓解的定义：在任何时候，患者必须满足以下条件：压痛关节数≤1、肿胀关节数≤1、CRP≤1mg/dl、患者整体评价≤1（范围0-10）；

③DAS28-CRP评分；

④实验室指标：血沉（ESR）、C反应蛋白（CRP）。

2.5 数据统计分析方法

用Excel表格对病例资料建立数据库，核对无误后采用SPSS 24.0统计分析软件。计数资料采用例数（百分数）描述，采用卡方检验或Fisher精确概率法分析；计量资料属正态分布，采用均数±标准差描述，采用t检验分析；非正态分布用中位数（四分位数间距）描述，用秩和检验

分析; 等级资料采用秩和检验。P < 0.05 即差异有统计学意义。

3 结果

3.1 入组完成情况

试验组及对照组共有 66 例患者纳入为期 8 周的治疗, 共 5 例因依从性不佳而自行退出或失访。试验组 2 例: 1 例女性患者因服药依从性差而退出, 1 例男性患者治疗过程中失访; 对照组 3 例: 1 例男性患者因自行服用非甾体抗炎药 1 周退出实验, 2 例女性患者治疗过程中失访。以上 5 例患者数据资料与用药安全性无关, 试验组退出病例构成比为 6.06%, 对照组为 9.09%, 退出病例数占总人数的 7.58%, 对临床疗效评估影响较小, 共计 61 例患者 (试验组 31 例、对照组 30 例) 完成治疗全过程。

3.2 主要疗效指标结果分析

中医证候疗效: 治疗组中医证候疗效总有效率为 87.1%, 对照组为 73.33%。通过秩和检验得出 P=0.013 (P < 0.05), 差异有统计学意义。

3.3 次要疗效指标结果分析

3.3.1 中医证候积分

治疗后组间比较, P < 0.05, 说明两组均能降低中医证候积分, 且试验组降低更多 (见表 1)。

表 1 两组中医证候积分比较 (分, x±s)

组别	例数(n)	治疗前	治疗后
试验组	31	13.77±5.40	6.39±3.56 [*]
对照组	30	13.13±5.35	8.30±3.85 [*]

注: 与本组治疗前比较, *P < 0.05; 与对照组治疗后比较, △ P < 0.05。

3.3.2 临床缓解率

治疗组临床缓解率为 80.65%, 对照组为 73.33%。通过秩和检验得出 P= (P < 0.05), 差异有统计学意义。治疗组临床缓解率明显高于对照组。

3.3.3 DAS28-CRP 评分

试验组治疗前为 (5.02±1.58) 分, 对照组为 (4.97±1.62) 分, 治疗后, 试验组为 (3.19±1.56) 分, 对照组为 (4.10±1.85) 分, 且试验组降低更多。

3.3.4 实验室指标

治疗前 ESR、CRP 基线可比 (P > 0.05)。在治疗后 ESR 和 CRP 对比中, 两组不存在显著差异 (见表 2)。

表 2 两组炎症、免疫指标比较

项目	组别	例数	治疗前	治疗后
ESR (mm/hr, X±s)	试验组	31	55.29±25.26	32.60±12.37 [*]
	对照组	30	46.46±25.23	29.57±12.02 [*]
CRP (mg/L, X±s)	试验组	31	15.44±6.96	12.71±3.68 [*]
	对照组	30	16.04±5.88	13.08±5.35 [*]

注: 与本组治疗前比较, *P < 0.05。

4 讨论

RA 属中医“痹证”“历节病”“历节风”“尪痹”等范畴。《素问·痹论》有言:“风寒湿三气杂至, 合而为痹”, 其中明确了什么是痹证, 并论述了痹的发生与风寒湿邪密切相关。目前学者普遍认为, 湿热瘀阻型尪痹等同于活动期 RA。何奕坤等^[5]通过肌骨超声发现其不同表现与早期 RA 中医辨证分型有关, 湿热证型患者骨侵蚀较其他证型更明显。因此, 湿热是导致 RA 骨侵蚀的罪魁祸首, 亦是尪痹的核心病机。

在长期的临床实践中, 笔者认为“湿热瘀阻”是 RA 的核心病机, 由此确立了“祛湿清热、活血化瘀”之法。《类证治裁·痹证》有言:“痹久必有瘀血”, 叶天士则认为“初病湿热在经, 久则瘀热入络”, 笔者与先人对痹证病机的认识不谋而合。综上, 湿热致痹, 在清热利湿的同时亦要将活血化瘀贯穿其中, 笔者创制出祛湿清热汤, 方中防己性寒味苦, 辛能行散, 苦寒降泄, 此药擅祛风除湿止痛, 又有清热之功, 为治疗关节肿痛、湿热身痛的要药, 土茯苓解毒除湿, 以上二药共为君药。臣以金银花、连翘清热解毒, 羌活、独活祛风通络止痛, 虎杖、大血藤清热解毒兼活血化瘀, 猫眼草散结消肿, 佐以桂枝温通经脉, 苈澄茄温中散寒、行气止痛, 小茴香散寒止痛、理气和胃。炙甘草调诸药, 为使药。全方共奏“祛湿清热、活血化瘀”之效。

枸橼酸托法替布是一种 Janus 激酶抑制剂, 属于靶向

合成抗风湿药 (DMARDs), 具有抑制依赖 JAK1 和 JAK3 通路的多种炎症因子的作用, 能有效缓解 RA 患者症状体征并抑制骨质破坏, 且不良反应少, 故本研究选取枸橼酸托法替布作为对照组用药。而甲氨蝶呤是治疗 RA 的基药, 故作为本次研究的基础用药。

综上, 祛湿清热颗粒对活动期 RA 患者具有改善临床症状、促进临床缓解、降低疾病活动度的作用, 且不良反应少, 祛湿清热颗粒值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] 张鸽, 黄炜. 脉血康胶囊联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的临床观察 [J]. 中国药房, 2013, 24(44): 4167-4169.
- [2] 类风湿关节炎诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010(4): 6.
- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [J]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [4] 国家中医药管理局医政司. 22 个专业 95 个病种中医诊疗方案 [M]. 国家中医药管理局医政司: 北京, 2010: 253-290.
- [5] 何奕坤, 沈佳莹, 吴凡, 等. 早期类风湿关节炎中医辨证分型与肌骨超声表现相关性研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(2): 5.

课题编号

2023 年 (第四类) 第 033 号