



自拟大黄汤超声导入治疗类风湿关节炎的临床疗效观察

陈洪铃, 张茂, 古英*, 康勤龙

(绵阳市中医医院, 四川 绵阳 621000)

摘要: **目的** 观察自拟大黄汤经超声导入治疗类风湿关节炎的临床疗效。**方法** 将首诊148例类风湿关节炎患者随机分为3组, 外敷组采用甲氨蝶呤口服和双氯芬酸二乙胺乳剂适量外敷; 内服组采用甲氨蝶呤和洛索洛芬钠片口服; 超导组采用甲氨蝶呤口服和自拟大黄汤超声导入治疗。比较3组临床疗效、临床症状、DAS28评分及血清C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、抗环瓜氨酸肽抗体 (CCP) 和类风湿因子(RF)变化。**结果** 超导组总有效率为93.17%, 内服组总有效率为90.9%, 外敷组总有效率为77.3%, 超导组与内服组明显高于外敷组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 而超导组与内服组临床疗效相当 ($P > 0.05$); 三组治疗后DAS28评分、关节压痛数、关节肿胀数、ESR、CRP、RF和CCP水平均较治疗前降低, 除DAS28评分外, 其余各指标显示超导组和内服组均低于外敷组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 超导组和内服组降低水平相当 ($P > 0.05$)。**结论** 自拟大黄汤超声导入可作为口服非甾体抗炎药的替代疗法, 能有效控制病情、降低疾病活动度、降低炎症指标, 缓解关节疼痛、肿胀症状, 从而预防骨质破坏、改善疾病预后, 减少不良反应的发生。

关键词: 类风湿关节炎; 自拟大黄汤; 炎症; 疾病活动度

中图分类号: R684.3

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.59.020

本文引用格式: 陈洪铃, 张茂, 古英, 等. 自拟大黄汤超声导入治疗类风湿关节炎的临床疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(059): 102-106.

Clinical Observation of Self-made Dahuang Decoction in the Treatment of Rheumatoid Arthritis by Ultrasound Introduction

CHEN Hong-ling, ZHANG Mao, GU Ying*, KANG Qin-long

(Mianyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Mianyang Sichuan 621000)

ABSTRACT: Objective To observe the clinical efficacy of self-made rhubarb decoction in the treatment of rheumatoid arthritis by ultrasound introduction. **Methods** A total of 148 patients with rheumatoid arthritis were randomly divided into 3 groups. The external application group was given oral methotrexate and an appropriate amount of diclofenac diethylamine emulsion for external application; the oral administration group was given oral methotrexate and loxoprofen sodium tablets; The superconducting group was treated with oral methotrexate and self-made rhubarb decoction by ultrasound introduction. The clinical efficacy, clinical symptoms, DAS28 score, serum C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), anti-cyclic citrullinated peptide antibody (CCP) and rheumatoid factor (RF) were compared among the three groups. **Results** The total effective rate in the superconducting group was 93.17%, the total effective rate in the oral administration group was 90.9%, and the total effective rate in the external application group was 77.3%. , while the clinical efficacy of the superconducting group and the oral administration group was comparable ($P > 0.05$); DAS28 scores, joint tenderness, joint swelling, ESR, CRP, RF and CCP levels were all lower than those before treatment in the three groups after treatment, except for the DAS28 score., the other indicators showed that the superconducting group and the

基金项目: 四川省科学技术厅项目 (2020YFS0522)。

作者简介: 第一作者: 陈洪铃 (1994-), 女, 硕士研究生, 住院医师, 绵阳市中医医院风湿免疫科。研究方向: 传统中医针灸干预亚健康的临床研究。

通信作者*: 古英, 中医主任医师, 主要研究方向: 针灸推拿 - 风湿免疫。

oral administration group were lower than the external application group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and the reduction level of the superconducting group and the oral administration group was similar ($P > 0.05$). **Conclusion** Ultrasonic introduction of self-made Dahuang decoction can be used as an alternative therapy for oral non-steroidal anti-inflammatory drugs, which can effectively control the disease, reduce disease activity, reduce inflammatory indicators, relieve joint pain and swelling symptoms, thereby preventing bone destruction and improving disease prognosis. Reduce the occurrence of adverse reactions.

KEY WORDS: rheumatoid arthritis; self-made rhubarb decoction; inflammation; disease activity

0 引言

类风湿关节炎 (Rheumatoid Arthritis, RA) 是由多种原因引起关节炎症的临床常见免疫性疾病。初起多为小关节疼痛、肿胀及关节晨间僵硬, 随着病情反复发作, 导致关节畸形、活动受限, 影响患者的日常生活及工作。研究证实大黄可有效抑制炎症因子释放^[1]、降低疾病炎症水平, 从而缓解关节症状、改善疾病预后。本研究以大黄为君药, 在前期研究的基础上, 从临床角度再次验证自拟大黄汤经超声导入对RA患者关节炎症的影响, 从而进一步论证大黄对类风湿关节炎的作用, 为临床治疗RA提供更多的外治疗法选择。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2020年6月至2021年12月在绵阳市中医医院风湿病科首诊的RA患者144例, 按照随机对照的研究方法分为外敷组、内服组、超导组, 每组48例, 因每组均有4例的脱落, 故最终每组纳入44例。其中外敷组, 男9例, 女34例; 年龄25~79岁, 平均(55.43 ± 13.6)岁; 病程1~10年, 平均病程(4.12 ± 2.21)年。内服组中, 男6例, 女38例; 年龄34~76岁, 平均(54.91 ± 13.76)岁; 病程1~12年, 平均病程(5.07 ± 1.32)年。超导组中, 男16例, 女31例; 年龄31~78岁, 平均年龄(56.19 ± 9.42)岁; 病程1~9年, 平均病程(4.75 ± 1.53)年。三组在性别、年龄、病程比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院

伦理委员会审核通过。纳入标准: ①符合2010年美国风湿病学会 (ACR) 和欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 制定的RA分类标准^[2]和2002年《中药新药治疗类风湿性关节炎的临床研究指导原则》中湿热痹阻证标准^[3]; ②病程大于3个月; ③ DAS28评分 > 3.2分并且无预后不良因素的患者; ④患者自愿加入研究, 知情同意并签字。排除标准: ①患有如骨关节炎、干燥综合征、血管炎等其它风湿免疫性疾病; ②患者存在心、肝、肾、神经、内分泌等系统严重疾患; ③患者存在超声仪使用禁忌如脑溢血、经期妇女、皮肤感染、急性心脑血管疾病、恶性肿瘤等。

1.2 方法

外敷组采用双氯芬酸二乙胺乳胶剂联合甲氨蝶呤片治疗: 外擦双氯芬酸二乙胺乳胶剂 (北京诺华制药有限公司生产, 国药准字: YBH20892004, 20g/瓶), 每次薄涂抹于肿痛关节周围, 每日3次; 口服甲氨蝶呤片 (上海信谊药厂有限公司生产, 国药准字 H0361702202, 2.5mg/片), 每次10 mg, 每周1次。内服组采用洛索洛芬钠片联合甲氨蝶呤片治疗: 口服洛索洛芬钠片 (第一三共制药 (上海) 有限公司生产, 国药准字: H20030769, 60mg/片), 每次60mg, 每日3次; 口服甲氨蝶呤片每次10 mg, 每周1次。超导组采用自拟大黄汤超声导入联合甲氨蝶呤片治疗: 口服甲氨蝶呤片每次10 mg, 每周1次; 自拟大黄汤超声导入: 超声治疗仪 (型号: DM-300L, 注册证号: 粤械注准20162230786; 许可证号: 粤食药监械生产许20030814号), 自拟大黄汤由大黄、桑枝、牡丹皮、冰片按1.4:1.2:1.0:0.8

比例配伍，交由绵阳市中医医院制剂室，将大黄350g、桑枝300g、牡丹皮250g熬制成1000mL，每瓶装200mL。具体操作：将1瓶200mL汤剂倒入器皿中，放入大小适宜的纱布块浸泡，使用时取出纱布块贴合于超声治疗仪正负两个电极片上，再将贴有纱布的电极片置于治疗关节上（放置电极片之前，将冰片经95%的乙醇溶解后，用棉签蘸取涂抹于治疗关节上），用长度适宜的绑带固定，两个电极片不得超过人体中线。超声治疗仪接插座后打开电源按钮，通过“选择”键选择超声强度（P3档位），然后按“开始”键治疗30分钟。治疗完毕关闭电源按钮，取下超声电极片，将纱布块扔进黄色垃圾桶，每日一次，每周5次。三组均治疗三周。

1.3 疗效观察

①观察指标：三组关节压痛数、关节肿胀数、DAS28评分、ESR、CRP、RF、CCP治疗前后变化^[4-6]。②疗效标准：参照欧洲抗风湿病联盟（EULAR）的《2010类风湿关节炎分类标准》DAS28评分标准。通过计算治疗前后DAS28差值， $\Delta\text{DAS28}=\text{治疗前DAS28}-\text{治疗后DAS28}$ 。 $\Delta\text{DAS28}>1.2$ 为显效， $0.6\leq\Delta\text{DAS28}\leq1.2$ 为有效， $\Delta\text{DAS28}<0.6$ 为无效。

1.4 统计学方法

应用SPSS 26.0统计软件，满足正态分布的计量数据以平均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示，三组比较采用单因素方差分析；不满足正态分布的计量数据以中位数（下四分位数，上四分位数） $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，三组比较采用Kruskal-Wallis检验。等级资料采用Mann-Whitney 秩和检验进行组间比较，均采用例数(百分比)描述以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组治疗后临床疗效比较

超导组总有效率为93.17%，内服组总有效

率为90.9%，外敷组总有效率为77.3%，超导组与内服组明显高于外敷组，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）；而超导组与内服组临床疗效相当（ $P>0.05$ ）。（见表1）

表1 Δ DAS28 评分疗效分析 n (%)

序效分类	组别		
	外敷组	内服组	超导组
显效	22 (50.00%)	32 (72.7%)	34 (77.27%)
有效	12 (27.3%)	8 (18.2%)	7 (15.9%)
无效	10 (22.7%)	4 (9.1%)	3 (6.83%)
总有效率	77.3%	90.9%	93.17%

2.2 三组治疗前后DAS28评分比较

三组治疗后DAS28评分均较治疗前降低，超导组小于内服组和外敷组，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。（见表2）

表2 三组 DAS28 评分 ($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	时间	DAS28 评分
外敷组	治疗前	5.54 \pm 1.23
	治疗后	4.89 \pm 1.45
内服组	治疗前	5.68 \pm 1.18
	治疗后	4.06 \pm 1.16 [†]
超导组	治疗前	5.99 \pm 0.93
	治疗后	3.25 \pm 1.07 [#]

注：与外敷组比较，* $P<0.05$ ；与内服组比较，# $P<0.05$ 。

2.3 三组治疗前后关节压痛数、关节肿胀数比较

三组治疗后关节压痛数、关节肿胀数均较治疗前减少，超导组和内服组均低于外敷组，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）；但超导组与内服组差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），（见表3）。

表3 三组关节压痛数、关节肿胀数比较 $M(P_{25}, P_{75})$

组别	时间	关节压痛数	关节肿胀数
外敷组	治疗前	10.5 (5.25, 15.5)	5 (0.25, 10)
	治疗后	6.5 (2.25, 14.75)	1 (0, 3)
内服组	治疗前	12 (6, 20)	2 (1, 11.75)
	治疗后	2 (1, 5) [*]	0 (0, 2.5) [*]
超导组	治疗前	12 (6, 19.5)	2 (2, 11.5)
	治疗后	1 (0, 2.75) [#]	0 (0, 1.75) [#]

注：与外敷组比较，^{*} $P<0.05$ ；与内服组比较，[#] $P>0.05$ 。（下同）

2.4 三组治疗前后RF、CCP、ESR、CRP比较

三组治疗后RF、CCP、ESR、CCP均较治

表4 三组治疗前后RF、CCP、ESR、CRP比较 M(P₂₅, P₇₅)

组别	时间	RF	CCP	ESR	CRP
外敷组	治疗前	82.05 (52.17, 106.6)	200 (87.38, 200)	51.5 (29.25, 91.5)	19.47 (7.33, 48.47)
	治疗后	73.15 (45.5, 89.25)	170.5 (60.55, 190)	42.5 (20.5, 78.25)	13.8 (5.73, 25.29)
内服组	治疗前	102.9 (62.83, 138.05)	186.45 (33.8, 200)	57 (34.25, 84.75)	12.2 (6.65, 24.55)
	治疗后	62.65 (37.73, 127.25)*	150.2 (21.74, 196)*	27 (23.5, 53)*	6.94 (2.06, 11.48)*
超导组	治疗前	105.05 (58.7, 153.33)	200 (74.95, 200)	60 (42, 82)	15.45 (11.08, 43.62)
	治疗后	58.5 (37.73, 82.95)*#	140 (70.85, 200)*#	22.5 (11.25, 40)*#	6.5 (1.19, 7.58)*#

疗前降低,且超导组和内服组均低于外敷组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);但超导组与内服组差异无统计学意义($P > 0.05$), (见表4)。

2.5 不良反应

治疗后外敷组出现7例不良反应,包括血小板下降2例,白细胞下降1例,肝功异常2例,肾功异常5例。治疗后内服组出现不良反应9例,包括血小板下降1例,白细胞下降3例,肝功异常4例,肾功异常3例。治疗后超导组出现3例白细胞下降。经对症处理后好转。

3 讨论

类风湿关节炎是一种常见的免疫性疾病。活动期关节滑膜表现为炎性渗出和细胞浸润,临床表现为受累关节肿胀、关节疼痛;随着疾病缓慢发展,病变逐渐侵袭软骨,从而造成骨质破坏、关节变形、活动受限。

RA属于中医“历节病、痹证”等范畴。患者在气血虚弱、营卫不和、肝肾亏虚的内因下,外受风、寒、湿邪侵袭,久之邪气郁积逐渐转化为热象,终而酝酿湿热邪气阻滞气血经络而发为本病。临床上痹证活动期以湿热痹阻证多见,治法以清利湿热、祛风通络、通利关节为主,辅以活血凉血行气等药治疗。临床多运用西药内服和中药外敷治疗本病,往往能取得很好的效果。

本临床研究的自拟大黄汤由大黄、桑枝、牡丹皮、冰片组成。大黄性味苦寒,具有清热利湿、凉血、通利关节的功效,正如《日华子

本草》言:“调血脉,利关节”。故自拟大黄汤以大黄为君药,团队成员发现大黄^{[1][8]}具有降低炎症因子合成的作用,达到控制炎症的目的;现代药理学已经认识到大黄具有抗炎止痛、抑制免疫的药理作用。桑枝味微苦,性平,具有祛风除湿、通关节之功效,尤善祛风湿热邪,正如《本草备要》曰:“利关节,养津液,行水祛风”。现代药理学研究表明,桑枝的有效成分山奈酚能够抑制RA成纤维细胞样滑膜细胞增殖,诱导细胞凋亡,并改善炎症,有较强的抗炎功能^[9]。牡丹皮味苦、辛,性微寒,具有清血分之热、凉血活血的功效,正如《日华子本草》:“……消扑损瘀血,续筋骨,除风痹……”。药理学研究表明,牡丹皮含有牡丹酚、甲醇提取物,和水煎剂有抑制关节炎的作用^[10]。冰片味微甘大辛,性凉,具有散火、散滞、通利节气、消炎镇痛的功效,正如《会约医镜》:“治肢节疼痛。”、李杲:“治骨痛”。冰片含有龙脑成分具有抗炎镇痛作用^[11]、促进药物渗透的作用。全方谨守病机,药证相宜,共奏清热利湿、凉血活血、通经止痛之功。

本研究结果显示,超导组与内服组临床疗效相当;三组治疗后DAS28评分、关节压痛数、关节肿胀数、ESR、CRP、RF和CCP水平均降低,除DAS28评分外,其余各指标显示超导组和内服组均低于外敷组,超导组和内服组降低水平相当。超导组不良反应少,而内服组则出现较多的不良反应。结果提示自拟大黄汤超声导入与口服洛索洛芬钠片均能改善患者的



关节疼痛、肿胀、DAS28评分、ESR、CRP、RF和CCP水平，自拟大黄汤超声导入与口服洛索洛芬钠片疗效相当，能有效控制病情、缓解炎症反应、降低疾病活动度，从而预防骨质破坏、改善疾病预后。故自拟大黄汤超声导入可作为口服非甾类抗炎药的替代疗法，且具有不良反应少、价格便宜等优势，其产生的机制与自拟大黄汤中含有的有效成分抑制炎症因子的合成与释放有关，从而发挥抗炎镇痛作用。

参考文献

- [1] 康勤龙,荣晓凤.复方大黄散对类风湿关节炎NF- κ B受体活化因子配体、骨保护素的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(01):6-9+14.
- [2] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al.2010 Rheumatoid arthritis classification criteria:an American College of Rheumatology/Europe-an League Against Rheumatism collaborative initiative[J].Arthritis Rheum, 2010, 62 (9) :2569-2581.
- [3] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社, 2002:61-66.
- [4] Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al.American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials[J]. Ann Rheum Dis,2011,70(3):404-13.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 2018中国类风湿关节炎诊疗指南[J].中华内科杂志,2018,57(4):242-251.
- [6] Wang J, Zhao Q. Kaempferitrin inhibits proliferation, induces apoptosis, and ameliorates inflammation in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. Phytother Res, 2019,33(6):1726-1735.
- [7] Wells G,Becker JC,Teng J,et al.Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate[J].Annals of the rheumatic diseases,2009, 68(6):954-960.
- [8] 许砚秋,荣晓凤.复方大黄散对类风湿关节炎PI3K/Akt信号通路及VEGF的作用[J].中国中医急诊,2018,27(05):813-816.
- [9] Wang J, Zhao Q. Kaempferitrin inhibits proliferation, induces apoptosis, and ameliorates inflammation in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. Phytother Res,2019,33(6):1726-1735.
- [10] 王祝举,唐力英,赫炎.牡丹皮的化学成分和药理作用[J].国外医药(植物药分册),2006,(04):155-159.
- [11] 尚坤,李敬文,常美月,等.冰片化学成分及药理作用研究[J].吉林中医药,2018,38(01):93-95.