

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.02.015

桂枝芍药知母汤联合氨甲蝶呤对类风湿关节炎患者的影响

奚娜¹, 张军文²

陕西省汉中市人民医院:1. 血液风湿科;2. 中医康复科, 陕西汉中 723000

摘要:目的 探讨桂枝芍药知母汤联合氨甲蝶呤对类风湿关节炎患者的影响。方法 选取 2016 年 9 月至 2018 年 9 月该院收治的类风湿关节炎患者 230 例作为研究对象, 根据治疗方案不同分为 3 组, 对照 1 组采用氨甲蝶呤治疗, 对照 2 组采用桂枝芍药知母汤治疗, 研究组采用桂枝芍药知母汤联合氨甲蝶呤治疗。比较 3 组患者疗效、晨僵持续时间、关节压痛个数、关节肿胀个数、健康评分(HAQ)、医生总体评分、患者总体评分、疼痛评分。**结果** 研究组患者疗效均优于对照 1 组和对照 2 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 研究组患者晨僵持续时间、关节压痛个数、关节肿胀个数均少于对照 1 组和对照 2 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 研究组患者 HAQ、医生总体评分、患者总体评分均高于对照 1 组和对照 2 组, 疼痛评分低于对照 1 组和对照 2 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 研究组患者不良反应发生率均低于对照 1 组和对照 2 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 采用桂枝芍药知母汤联合氨甲蝶呤治疗类风湿关节炎疗效优于桂枝芍药知母汤或氨甲蝶呤单独应用, 值得临床推广应用。

关键词:桂枝芍药知母汤; 氨甲蝶呤; 类风湿关节炎; 疼痛; 关节

中图法分类号: R593.22

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)02-0195-04

**Effect of Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction combined with methotrexate
in patients with rheumatoid arthritis**

XI Na¹, ZHANG Junwen²

1. Department of Blood Rheumatology, Hematology and Rheumatology; 2. Department of Rehabilitation and Traditional Chinese Medicine, People's Hospital of Hanzhong, Hanzhong, Shaanxi 723000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction combined with methotrexate on pain symptoms in patients with rheumatoid arthritis. **Methods** A total of 230 patients with rheumatoid arthritis admitted to our hospital from September 2016 to September 2018 were enrolled. According to the treatment plan, they were divided into 3 groups. The control group 1 was treated with methotrexate, and the control group 2 was treated with Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction, the research group was treated with Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction combined with methotrexate. The efficacy, morning stiffness, joint tenderness, joint swelling, health score (HAQ), overall doctor score, overall patient score, pain score, rheumatoid factor (RF) in three groups. **Results** The curative effect of the study group was significantly higher than that of the control group 1 and the control group 2 ($P < 0.05$). The duration of morning stiffness, the number of joint tenderness, and the number of joint swelling in the study group were significantly less than those in the control group 1 and the control group 2 ($P < 0.05$). The study group's health score (HAQ), doctor's overall score, and overall patient score were significantly higher than those in control group 1 and control group 2 ($P < 0.05$). The pain score of the study group was significantly lower than that of control group 1 and control group 2 ($P < 0.05$). The rate of adverse reactions in research group was significantly lower than that of control group 1 and control group 2 ($P < 0.05$). **Conclusion** In the treatment of rheumatoid arthritis, the efficacy of Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction combined with methotrexate is better than that of Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction or methotrexate alone. It should be widely promoted and applied in clinical practice.

Key words: Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction; methotrexate; rheumatoid arthritis; pain; joints我国人口老龄化现象越来越严重, 发生类风湿关节炎(RA)的患者也越来越多^[1-2]。RA 属于自身免疫

性疾病,主要症状为关节滑膜受到损伤,同时伴有关节骨质受损、关节功能障碍、慢性疼痛等,这会大大提高患者的感染概率。流行病学资料显示,RA 几乎发生于世界所有地区和民族,可发生于任何年龄,80% 的病例发生于 35~50 岁,女性患者约为男性的 3 倍。不同民族因其不同遗传背景,其患病率差异较大,如北美印第安人患病率可高达 6.8%;在我国患病率为 0.32%~0.36%。RA 的特点为病情持续变化,反复发作,有较高的致残率,对患者日常生活造成严重影响,给家庭和社会也造成一定压力^[3]。随着人口老龄化现象加重,RA 的发病人数越来越多。因此,寻求安全有效的治疗方式对患者非常重要。由于 RA 属于一种反复发作的慢性免疫性疾病,加之老年人群身体各项功能退化,身体就会失去平衡,引发 RA 的病理机制更为复杂,单纯使用西药治疗并不能达到理想的效果^[4]。常用的西医治疗方法为氨甲蝶呤片,该方法治疗的不良反应较大。因此,在采用中医辨证治疗的基础上进行西医治疗,可能更有利于提高治疗效果。本院采用桂枝芍药知母汤联合氨甲蝶呤治疗 RA,疗效较佳,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 9 月至 2018 年 9 月本院收治的 RA 患者 230 例作为研究对象,根据治疗方案不同分为 3 组,对照 1 组 75 例,男 42 例,女 33 例;年龄 45~85 岁,平均(61.3±3.4)岁;病程 1~15 年,平均(12.2±1.1)年。对照 2 组 75 例,男 40 例,女 35 例;年龄 45~85 岁,平均(61.3±3.4)岁;病程 1~14 年,平均(12.0±1.2)年。研究组 80 例,男 50 例,女 30 例;年龄 44~85 岁,平均(62.1±3.6)岁;病程 1~16 年,平均(12.4±1.2)年。所有患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者均知情同意并签署知情同意书。本研究得到本院伦理委员会批准。纳入标准:(1)均符合 RA 相关诊断标准。(2)处于 RA 活动阶段,且符合以下标准,①休息时存在重度疼痛;②红细胞沉降率(ESR)超过 28 mm/h;③关节压痛数超过 8 个;④关节肿胀数超过 3 个;⑤晨僵持续时间超过 1 h。(3)均知晓同意本研究。排除标准:(1)对治疗药物存在过敏的患者;(2)存在消化性溃疡的患者;(3)严重肝肾功能异常的患者;(4)存在血液系统疾病的患者;(5)中途退出研究的患者。

1.2 方法

1.2.1 对照 1 组 单纯采用氨甲蝶呤片(国药准字:H31020644,上海上药信谊药厂有限公司生产)治疗,口服,每次 15 mg,1 次/周^[5],连续治疗半年。

1.2.2 对照 2 组 单纯采用桂枝芍药知母汤治疗,

药方组成主要有:甘草 10 g、白芍药 10~30 g、生姜 15 g、白术 15 g、桂枝 15 g、知母 10~15 g、当归 15 g、防风 15 g、麻黄 10 g、附子 15~60 g^[6]。用水煎煮 2 次后取汁,1 剂/天,3 次/天,连续治疗半年。告知患者治疗 1 个月后复诊 1 次。

1.2.3 研究组 采用氨甲蝶呤片联合桂枝芍药知母汤治疗,同时,所有患者均在治疗前 4~6 周服用非甾体类消炎镇痛药物,防止不良反应发生。治疗过程中同时给予患者维生素、叶酸辅助治疗,如有不良反应则进行针对性治疗^[7]。

1.3 观察指标 (1)比较 3 组患者疗效,显效:症状已经消失,可进行正常的生活和工作,关节肿痛指数下降 $>90%$;有效:症状明显减轻,正常生活和工作得到较好的恢复,关节肿痛指数下降 60%~90%;无效:症状未发生明显改变,无法进行正常生活和工作,关节肿痛指数下降程度较小^[8]。(2)比较 3 组患者晨僵持续时间、关节压痛个数、关节肿胀个数。(3)比较 3 组患者健康评分(HAQ)、医生总体评分、患者总体评分、疼痛评分。采用 HAQ 量表对健康进行评分,满分 2 分,分值越高,健康状况越好^[9]。同时采用视觉模拟疼痛(VAS)量表对疼痛进行评分,分值 0~10 分,分值越高疼痛程度越严重^[10]。(4)比较 3 组患者不良反应发生情况,主要有恶心、呕吐、头晕等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用重复测量方差分析;计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验进行比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者疗效比较 见表 1。研究组患者疗效优于对照 1 组和对照 2 组,差异均有统计学意义($\chi^2=5.006, P<0.05$)。

表 1 3 组患者疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	有效合计
对照 1 组	75	20(26.7)	43(57.3)	12(16.0)	63(84.0)
对照 2 组	75	22(29.3)	42(56.0)	11(14.7)	64(85.3)
研究组	80	27(33.8)	50(62.5)	3(3.7)	77(96.3)

表 2 3 组患者晨僵持续时间、关节压痛个数、关节肿胀个数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	晨僵持续时间 (min)	关节压痛个数 (个)	关节肿胀个数 (个)
对照 1 组	75	治疗前	122.3±70.1	20.3±3.7	16.1±2.9
		治疗后	39.3±20.7*	3.5±2.5*	3.3±0.7*
对照 2 组	75	治疗前	122.2±70.0	20.2±3.5	16.8±2.5

续表 2 3 组患者晨僵持续时间、关节压痛个数、关节肿胀个数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	晨僵持续时间 (min)	关节压痛个数 (个)	关节肿胀个数 (个)
研究组	80	治疗后	37.9±20.5*	3.7±2.2*	3.7±0.8*
		治疗前	122.1±68.9	20.3±3.5	16.6±2.5
		治疗后	25.4±11.6* [△]	1.4±0.6* [△]	2.3±1.1* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照 1 组和对照 2 组治疗后比较,[△] $P < 0.05$ 。

2.2 3 组患者晨僵持续时间、关节压痛个数、关节肿胀个数比较 见表 2。治疗后,研究组患者晨僵持续

时间、关节压痛个数、关节肿胀个数均少于对照 1 组和对照 2 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 3 组患者 HAQ、医生总体评分、患者总体评分、疼痛评分比较 见表 3。治疗后,研究组患者 HAQ、医生总体评分、患者总体评分均高于对照 1 组和对照 2 组,疼痛评分低于对照 1 组和对照 2 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 3 组患者不良反应发生情况比较 见表 4。研究组患者不良反应发生率均低于对照 1 组和对照 2 组,差异均有统计学意义($\chi^2 = 5.124, P < 0.05$)。

表 3 3 组患者 HAQ、医生总体评分、患者总体评分、疼痛评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	时间	HAQ	医生总体评分	患者总体评分	疼痛评分
对照 1 组	75	治疗前	0.7±0.3	26.3±11.7	24.6±10.4	69.8±14.2
		治疗后	1.1±0.5*	65.6±12.4*	68.7±5.7*	16.9±7.1*
对照 2 组	75	治疗前	0.6±0.4	26.4±11.8	24.7±10.8	69.9±14.2
		治疗后	1.0±0.6*	65.4±12.6*	68.9±5.8*	16.4±7.5*
研究组	80	治疗前	0.7±0.2	26.3±11.5	24.6±10.5	70.3±13.5
		治疗后	1.8±0.4* [△]	72.3±10.7* [△]	72.5±9.5* [△]	8.2±3.6* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照 1 组和对照 2 组治疗后比较,[△] $P < 0.05$ 。

表 4 3 组患者不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	恶心	呕吐	头晕	合计
对照 1 组	75	5(6.67)	4(5.33)	4(5.33)	13(17.33)
对照 2 组	75	4(5.33)	3(4.00)	3(4.00)	10(13.33)
研究组	80	1(1.25)	1(1.25)	0(0.00)	2(2.50)

3 讨 论

RA 是近年临床上常见的慢性疾病,该病具有反复发作的特点,如果不及时进行治疗会导致患者关节致残、畸形,由于老年患者身体功能衰退,及时进行治疗才能对病情发展进行控制^[11]。临床上治疗 RA 的目的主要是改善关节症状,延缓关节功能退化速度。氨甲蝶呤是临床上广泛用于治疗 RA 的药物^[12],但是单独应用该药治疗效果并不明显。而在西医治疗的基础上联合中医治疗,有利于提高治疗效果。桂枝芍药知母汤联合氨甲蝶呤治疗 RA,在改善患者疼痛症状的同时可有效提高治疗效果^[13]。

本研究结果显示,治疗后,研究组患者 HAQ、医生总体评分、患者总体评分均高于对照 1 组和对照 2 组,疼痛评分低于对照 1 组和对照 2 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),由此说明,对 RA 患者给予桂枝芍药知母汤联合氨甲蝶呤治疗,可有效缓解疼痛,达到最终疗效,本研究与曾权等^[13]的研究结果基本相同。另有研究显示,治疗前两组患者生活质量评分比

较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后均有所改善,研究组患者生活质量评分明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),由此可见,桂枝芍药知母汤是治疗 RA 最理想的药物^[14]。桂枝芍药知母汤治疗 RA 的主要作用为通络、温热、化湿、清热、止痛、消肿等。药方中的桂枝为主药,它的作用为化气、助阳、解肌、发热。苍术、赤芍、白芍药、知母、羌活为辅药,知母的作用主要为清热、解毒;白芍药、赤芍联合使用可以达到止痛、柔肝、养阴的作用;防风属于阳药,是治疗防风的主要药物,羌活与防风一同使用,有利于达到止痛、散寒、祛风的作用;同时将苍术与羌活联合使用,可以明显提高羌活的除湿驱寒作用,使苍术达到最终的治疗效果^[15]。多种药物联合使用更有利于达到止痛、益气、补脾的功效。

中医将 RA 列为“痹症”范畴,引发的原因主要为寒战、湿热侵入人体或者是风寒邪气侵入体内。在西医治疗的基础上对患者进行桂枝芍药知母汤治疗,疗效明显,不良反应较少,有利于发挥药物的协同作用。

综上所述,由于本研究所选择的病例数较少,得到的结果可能存在一定局限性,今后应进行多中心、大样本、更加深入的研究与探索,以便证实本研究结果的准确性。希望本研究结果可为临床前研究学者提供一定的参考价值,为临床治疗 RA 的方案制订提供一定科学依据。桂枝芍药知母汤联合氨甲蝶呤治疗 RA,疗效明显,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 赵文甲,刘维,吴沅峰. 桂枝芍药知母汤治疗类风湿关节炎疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国老年学杂志, 2018,38(18):88-93.

[2] 张攀科,王芳,张国胜. 小活络丹合桂枝芍药知母汤加减治疗风湿性关节炎寒湿痹阻证的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(3):181-186.

[3] 许超,张芳,吴倩,等. 青风藤汤联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎患者滤泡辅助性 T 细胞及白介素-21 的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(7):14-17.

[4] BURMESTER G R, POPE J E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis[J]. The Lancet, 2017, 389 (10086):2338-2348.

[5] 郑炜,朱跃兰,马俊福,等. 加味芍药甘草汤联合西药治疗类风湿性关节炎寒湿痹阻证活动期患者 30 例临床观察[J]. 中医杂志,2018,59(9):760-764.

[6] 卜祥伟,张红红,张建萍,等. 藤莓汤联合传统改善病情抗风湿药治疗中/高活动度类风湿关节炎患者的疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(11):1320-1324.

[7] 庞青民,赵欲晓,王承惠,等. 针灸联合独活寄生汤加减治疗膝骨性关节炎患者疗效观察及对炎症因子和血液流变学影响[J]. 辽宁中医杂志,2017,48(4):116-119.

[8] MCINNES I B, SCHETT G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2017,

389(10086):2328-2337.

[9] 周子朋,孟庆良,谷慧敏,等. 加味升阳汤在活动期类风湿关节炎治疗中对风湿病改善及胃肠道损伤的影响[J]. 广东医学,2018,39(21):125-129.

[10] 娄飞,蒋翠蕾,张建东,等. 桂枝附子汤加减联合中频导入治疗寒湿痹阻型肩周炎对功能康复的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(3):173-177.

[11] 朱雪琼,米海霞,林祥,等. 瓜蒌牛蒡汤合阳和汤联合中药外敷对哺乳期急性乳腺炎早期患者 IL-6、CRP 水平的影响研究[J]. 中华中医药学刊,2017,36(4):52-54.

[12] HÄUPL T, ØSTENSEN M, GRÜTZKAU A, et al. Interaction between rheumatoid arthritis and pregnancy: correlation of molecular data with clinical disease activity measures[J]. Rheumatology, 2008, 47 (Suppl 3): S19-S22.

[13] 曾权,王朝凤,朱宏. 桂枝芍药知母汤治疗类风湿关节炎 96 例临床观察[J]. 中医临床研究,2018,10(32):83-84.

[14] 刘雪梅,刘向东,孙月. 清营汤加味联合阿维 A 治疗中、重度斑块状银屑病患者的疗效及免疫调节作用[J]. 实用医学杂志,2017,33(5):816-819.

[15] 周松晶,李玉玲,史佳. 加味苓甘五味姜辛汤对支气管哮喘慢性持续期痰哮证患者炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(4):206-210.

(收稿日期:2019-05-06 修回日期:2019-09-13)

(上接第 194 页)

warning score in patients with severe trauma and its clinical significance: a multicenter study[J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue,2018,30(1):41-46.

[4] 吴彪,蒋娟. 薄型游离股前外侧穿支皮瓣在 7 例创伤性四肢皮肤缺损修复中的应用观察[J]. 山东医药,2017,57(47):85-87.

[5] 周文平. 急性冠脉综合征患者血清 MEF2A 与 PAI-1、MCP-1 水平变化的相关性研究[J]. 中国心血管病研究, 2017,15(8):719-721.

[6] FRENCH C J, GLASSFORD N J, GANTNER D, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in critically ill trauma patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Surg,2017,265(1):54-62.

[7] 程永红,张熊,李毅. 血浆 t-PA、PAI-1、D-D 和 vWF: Ag 水平检测在下肢关节置换术后并发下肢深静脉血栓形成中的价值研究[J]. 陕西医学杂志,2018,47(5):123-125.

[8] MWENGE G B, ROUGUI I, RODENSTEIN D. Effect of changes in periodic limb movements under cpap on adherence and long term compliance in obstructive sleep apnea [J]. Acta Clin Belg,2017,7(3):1-8.

[9] 高飞,张卫青,梁首勤,等. 血清白蛋白、前白蛋白和转铁蛋白在评价慢性肝衰竭患者营养支持中的应用[J]. 实用医学杂志,2017,33(4):603-605.

[10] 南笑溪,马玲,陈钰琼,等. 血清铁蛋白与 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的相关性[J]. 山东医药,2017,57(41):49-51.

[11] 刘赞,吴星恒. 乌司他丁干预对脓毒症幼鼠血清肿瘤坏死因子- α 、P-选择素和凝血酶抗凝血酶复合物水平的影响[J]. 中国当代儿科杂志,2017,19(2):237-241.

[12] GOPINATHAN N R, SANTHANAM S S, SAIBABA B, et al. Epidemiology of lower limb musculoskeletal trauma with associated vascular injuries in a tertiary care institute in India[J]. Indian J Orthop,2017,51(2):199-204.

[13] 刘阳桦,吴敏. 细菌性血流感染所致脓症患者凝血-炎症生物标志物水平变化的临床意义[J]. 中国病原生物学杂志,2017,6(3):84-87.

[14] FROUZAN A, MASOUMI K, DELIRROYFARD A, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound in upper and lower extremity long bone fractures of emergency department trauma patients[J]. Electron Physician,2017,9(8):5092-5097.

[15] 马晓春,马晓春,朱然,等. 抗凝血酶Ⅲ对脓毒症 DIC 的早期诊断价值:附 445 例患者的回顾性分析[J]. 中华危重病急救医学,2017,29(2):127-132.

(收稿日期:2019-05-16 修回日期:2019-09-22)