

类风湿关节炎患者健脾化湿通络方药应用的队列研究

方妍妍¹, 刘健², 万磊², 忻凌², 董文哲¹, 文建庭¹

(1. 安徽中医药大学, 合肥 230038; 2. 安徽省中医院)

【摘要】 目的 随访类风湿关节炎出院患者健脾化湿通络方药的应用情况, 分析中医药治疗与终点事件发生的相关性。**方法** 采用队列研究设计。电话随访安徽省中医院 2012 年 1 月 1 日至 2016 年 6 月 30 日类风湿关节炎住院患者, 记录出院后口服中成药、中药汤剂的种类和应用时间, 以及全因死亡、手术治疗、再发入院、关节外病变的发生情况, 终点事件 χ^2 检验、logistic 回归分析中医药(刘健教授常用健脾代表药茯苓、薏苡仁、陈皮, 祛风湿代表药威灵仙、川芎、桑寄生, 活血通络代表药丹参、桃仁、红花以及院内制剂新风胶囊、黄芩清热除痹胶囊、颈椎活血胶囊)治疗与终点事件发生的相关性。**结果** 完成随访患者 1468 例, 失访率 18.98%。暴露组(出院后应用中成药和中药汤剂 ≥ 28 d) 1292 例, 应用频次较多的口服中成药依次为新风胶囊、黄芩清热除痹胶囊、新痹片、雷公藤多苷片等; 中药汤剂依次为四妙散、身痛逐瘀汤、宣痹汤、独活寄生汤等。各暴露组终点事件总发生 80 例, 其中非暴露组 37 例(21.02%), 低暴露组 21 例(12.96%), 中暴露组 14 例(7.49%), 高暴露组 8 例(0.85%), 其发生率差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 终点事件的发生与中医药应用时间存在相关性, 新风胶囊、茯苓、川芎等为代表的健脾化湿通络方药可降低类风湿关节炎患者终点事件发生。

【关键词】 关节炎, 类风湿; 健脾; 化湿; 通络; 队列研究

中图分类号: R593.23 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2018.04.018

The formulas of cohort study of rheumatoid arthritis with spleen wet application Fang Yanyan*, Liu Jian, Wan Lei, Xin Ling, Dong Wenzhe, Wen Jianting (* Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China)

Corresponding author: Liu Jian, Email: liujianahzy@126.com

【Abstract】 Objective To follow-up patients with rheumatoid arthritis (RA) and spleen wet only strengthen the application of the formulas and analyze the correlation between Chinese medicine treatment and terminal events. **Methods** Cohort study design. follow-up of Anhui provincial hospital of traditional chinese medicine By telephone from January 1, 2012 to June 30, 2016 hospitalized patients with rheumatoid arthritis, record oral proprietary Chinese medicine, Chinese medicine medicinal broth after discharge types and application of the time, and all because of death, surgical treatment, recurrence outside the hospital, joint and the pathological changes of terminal event chi-square test and logistic regression analysis of traditional Chinese medicine (professor liu spleen on behalf of commonly used medicine poria cocos, coix seed, dried tangerine or orange peel, (on behalf of the medicine clematis root, rhizoma ligustici wallichii, mulberry parasitism, invigorate the circulation of T2DM representative drugs salvia miltiorrhiza, peach kernel, safflower, and hospital preparations air capsule, astragalus membranaceus heat except bi capsule, the cervical vertebra huoxue capsule) treatment and finish the correlation of the incident. **Results** 1468 patients with complete follow-up, lost to follow-up rate was 18.98%. Exposed group (application of proprietary Chinese medicine and Chinese medicine medicinal broth acuity 28 days after discharge) 1292 cases, application frequency more capsule, radix scutellariae oral Chinese patent medicine, in turn, for fresh air heat in addition to the certification of the capsule, new Huang, tripterygium wilfordii glycosides more pills, etc.; Traditional Chinese medicine medicinal broth of four wonderful spread, body pain by stasis soup, xuan bi soup, soup of live with parasites. Exposed groups each end point events occurred in 80 cases, including non exposed group 37 cases (21.02%), low exposure group 21 cases (12.96%), in the exposed group of 14 cases (7.49%), high

基金项目: 安徽省科技攻关项目(1604a0802085); 2016 年中央引导地方科技发展专项(财教[2016]1188); 现代中医内科应用基础与开发研究安徽省重点实验室(财教[2016]518); 2015 年技术创新服务体系专项(财教[2015]1551); 中医药行业科研专项(201307001)。

作者简介: 方妍妍, 硕士研究生, Email: 675867310@qq.com

通信作者: 刘健, 主任医师, 教授, 博士生导师, Email: liujianahzy@126.com

exposed group of 8 cases (0.85%), the incidence of difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** End point events is related to the application of traditional Chinese medicine time, which represented by fresh air capsule, poria cocos, rhizoma ligustici wallichii wet t2dm can reduce the formulas of the spleen in patients with rheumatoid arthritis.

[**Keywords**] Arthritis, rheumatoid; Strengthening spleen; Dissipating dampness; Dredging collaterals; Cohort studies

类风湿关节炎(RA)是以全身多关节慢性炎症为主要特征的自身免疫性疾病,骨及关节软骨受炎症刺激而被破坏,长期反复,终致关节畸形及功能消失^[1],甚则出现心、肺功能的减弱^[2-3]。现阶段,西医治疗RA无特效药物,主要改善患者症状、控制病情。但长期服用西药副作用较为显著,故不宜长时间服用。中医健脾单元疗法治疗类风湿关节炎疗效确切,毒副作用小,逐渐受到患者认可^[4-5]。曹云祥等^[5]应用健脾化湿通络药治疗RA患者38例,其中痊愈2例,显效12例,有效21例,总有效率92.11%。与对照组比较 $P < 0.05$,治疗组疗效优于对照组。刘健等^[6]应用具有健脾化湿通络功效的院内制剂新风胶囊治疗类风湿关节炎患者596例,结果显示:新风胶囊在缓解关节疼痛、晨僵、缩短15 m步行时间,增强握力方面疗效优于其他类中成药,且不良反应较小。为观察健脾化湿通络药的服用情况对终点事件发生的影响,本组对RA出院患者进行电话随访,并整理临床常用的中成药及中药汤剂,探讨健脾化湿通络中药治疗RA与终点事件发生的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年1月1日至2016年6月30日安徽省中医院收治的1812例类风湿关节炎住院患者,出院后以服用中成药和中药汤剂为主。将应用口服中成药及中药汤剂时间 < 28 d(包括未用中药者)定义为非暴露组,将口服中成药及中药汤剂时间 ≥ 28 d定义为暴露组,其中 ≥ 28 d且 < 3 个月为低暴露组, ≥ 3 个月且 < 6 个月为中暴露组, ≥ 6 个月为高暴露组。

随访成功1468例,失访率18.98%,其中男性216例(14.71%),女性1252例(85.29%);年龄(53.1 ± 13.1)岁;随访时间最短15 d,最长为52个月,随访时间为(14.3 ± 13.8)个月。非暴露组176例(11.99%),低暴露组162例(11.03%),中暴露组187例(12.74%),高暴露组943例(64.24%)。

1.2 诊断标准 依据2010年美国风湿病学会

(ACR)和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)提出的最新RA分类标准和评分系统^[7],根据评分系统评分,总得分6分以上可诊断RA。RA的病情活动标准:采用欧洲抗风湿联盟制定的改良疾病活动性标准(3变量),简称DAS28-3^[8]。

1.3 纳入与排除标准 纳入标准:年龄18~90岁;符合RA的西医诊断标准;符合RA的中医证候诊断标准;全部纳入者均知情同意。排除标准:合并有心血管、肝脏、肾脏、造血系统等严重疾病以及严重关节外表现,如高热不退、多发类风湿结节、肾脏淀粉样变、缩窄性心包炎、中枢神经系统血管炎等;需要使用糖皮质激素的患者;孕妇或哺乳期女性的患者;精神病患者;晚期患者,关节严重畸形,完全丧失关节功能者。

1.4 终点事件 终点事件是指2012年1月1日至2016年6月30日安徽省中医院类风湿关节炎住院患者,出院后全因死亡、手术治疗、再发入院、关节外病变等终点事件的发生情况。

1.5 治疗药物 参照类风湿关节炎相关指南,记录随访期间患者应用的常规西药,包括来氟米特、柳氮磺胺吡啶、环磷酰胺、青霉胺和金制剂等免疫抑制药或抗癌药。患者出院后常用的口服中成药有新风胶囊、黄芩清热除痹胶囊、雷公藤多苷片、颈椎活血胶囊、新痹片等;中药汤剂包括四妙散、独活寄生汤、身痛逐瘀汤、桃红四物汤、宣痹汤、防风汤、二陈汤、丹参饮等。

1.6 观察指标 记录患者的年龄、性别等一般情况。健脾化湿通络方药的应用种类及服用时间;再发入院、手术治疗、关节外病变及全因死亡的时间、依据。

1.7 病案调查 制作《类风湿关节炎患者队列研究调查表》(以下简称《调查表》)。以“类风湿关节炎”诊断作为检索对象,查阅国际疾病分类应用指导手册,最终锁定疾病检索代码(ICD-10编码为:M06.991)。然后在病案室工作人员及信息中心专业人员指导下,通过安徽省中医院病案室病案管理

系统分别检索代码段所示病名为出院主诊断及出院次诊断的病例。根据病例信息列表于病案库中查阅命中病例,按照纳入、排除标准严格筛选,对类风湿关节炎患者健脾化湿通络方药应用情况的队列研究,符合要求的病例信息及时录入病案调查表中。电话随访患者中医药应用情况和终点事件发生情况,填写《调查表》。

1.8 统计学处理 采用 Epidata 3.02 软件,建立类风湿关节炎患者队列研究数据库,录入数据。导出至 Excel 2003 及 SPSS 21.0 软件,采用频数统计方法统计口服中成药、中药汤剂的使用情况,及各暴露组、非暴露组终点事件发生情况,终点事件采用 χ^2 检验、多因素 logistic 回归分析各因素与终点事件发生的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健脾化湿通络方药使用情况

2.1.1 口服中成药 1468 例患者服用口服中成药总频次为 3475 次,共有 12 个品种,依次为:新风胶囊 494 次 (14.22%),黄芩清热除痹胶囊 383 次 (11.02%),新痹片 346 次 (9.96%),雷公藤多苷片 289 次 (8.32%),五味温通除痹胶囊 150 次 (4.32%),杜仲壮骨丸 98 次 (2.82%),颈椎活血胶囊 96 次 (2.76%),其他合计 1619 次 (46.59%)。服用中成药时间最短者为 0.5 个月,最长者为 52 个月,服用中成药时间为 (14.28 ± 13.81) 个月。应用最多的新风胶囊具有益气健脾、化湿通络的功效。

2.1.2 中药汤剂 1468 例类风湿关节炎患者口服中药汤剂总频次为 3952 次,包括 16 种中药汤剂,依次为:四妙散 846 次 (21.41%),身痛逐瘀汤 518 次 (13.11%),宣痹汤 355 次 (8.98%),独活寄生汤 334 次 (8.45%),桃红四物汤 277 次 (7.01%),二陈汤 174 次 (4.40%),防风汤 101 次 (2.56%),其他合计 347 次 (34.08%)。应用中药汤剂时间最短者为 4 d,最长者 52 个月,应用中药汤剂时间为 (11.82 ± 12.67) 个月。应用频次较高的四妙散有健脾清热化湿之功,身痛逐瘀汤有祛瘀通络,除湿止痛之用。

2.1.3 各暴露组健脾化湿通络药应用频次 随访成功的 1468 例类风湿关节炎患者应用健脾药共 3528 次,其中非暴露组 439 次,低暴露组 383 次,中暴露组 450 次,高暴露组 2256 次;祛风湿药共 1350 次,其中非暴露组 180 次,低暴露组 155 次,中暴露组 193 次,高暴露组 882 次;活血通络药共 3289 次,其中非暴露组 410 次,低暴露组 360 次,中暴露组

422 次,高暴露组 2097 次。

2.2 终点事件与健脾化湿通络方药治疗的相关性

2.2.1 终点事件的发生情况 随访患者中终点事件共发生 80 例,其中再发入院共 43 例,关节外病变共 18 例,手术治疗共 10 例,全因死亡共 9 例。非暴露组终点事件共发生 37 例,再发入院 21 例,关节外病变 7 例,手术治疗 4 例,全因死亡 5 例;低暴露组终点事件共发生 21 例,再发入院 10 例,关节外病变 5 例,手术治疗 3 例,全因死亡 3 例;中暴露组终点事件共发生 14 例,再发入院 6 例,关节外病变 4 例,手术治疗 3 例,全因死亡 1 例;高暴露组终点事件共发生 8 例,再发入院 6 例,关节外病变 2 例,手术治疗 0 例,全因死亡 0 例。结果显示,暴露强度越高,终点事件的例数越少。

2.2.2 终点事件的比较检验 采用 χ^2 检验分析“性别”“年龄”“暴露强度”等因素与终点事件的差异性,见表 1。“性别”“年龄”因素与终点事件之间差异无统计学意义($P > 0.05$),“暴露强度”因素与终点事件之间差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 类风湿关节炎患者终点事件的单因素分析

参数	性别		年龄		暴露强度	
	男	女	<30 岁	≥30 岁	非暴露组	暴露组
病例数(例)	216	1252	65	1403	176	1292
终点事件数(例)	13	67	2	78	37	43
发生率(%)	6.02	5.35	3.08	5.56	21.02	3.33
χ^2 值	0.179		0.339		94.124	
P 值	0.672		0.560		<0.001	

2.2.3 多因素 logistic 回归分析 以本研究资料为样本,以有无发生终点事件为应变量(赋值未发生、发生分别为 0、1),以前述单因素分析中 $P < 0.10$ 的指标/因素为自变量(赋值见下表),建立非条件 logistic 回归模型。回归过程采用后退法,设定 α 退出 = 0.05,以进行自变量的选择和剔除。回归结果列于下表。由其见:“暴露强度”“茯苓”“川芎”“新风胶囊”等因素均被保留入回归方程中(均 $P < 0.05$),OR 值在 1.095 ~ 2.109 之间,提示其可能为类风湿关节炎终点事件危险影响因素。其中“川芎”因素 OR 值最大,为 2.109。见表 2。说明健脾化湿通络方药不仅能减少 RA 患者终点事件的发生,而且能随着服药时间的延长而降低终点事件发生的可能性。

表 2 类风湿关节炎患者终点事件的 logistic 回归分析						
因素	赋值说明	β 值	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR(95% CI) 值
暴露强度	3=高, 2=中, 1=低, 0=非	1.053	0.433	10.413	<0.01	1.349 (3.122~21.186)
茯苓	1=使用, 0=未使用	0.091	0.538	0.057	0.028	1.095 (0.307~2.524)
川芎	1=使用, 0=未使用	0.737	0.285	6.686	0.009	2.109 (0.274~0.837)
新风胶囊	1=使用, 0=未使用	0.561	0.488	5.324	0.039	1.571 (0.886~3.522)

3 讨论

类风湿关节炎(RA)是临床常见的以晨僵、关节肿胀、游走性疼痛为表现的自身免疫性疾病,长期不愈者可发生关节畸形、全身重要器官病变,严重影响患者的生活质量^[9-10]。中医古代并无 RA 病名,但依据 RA 的临床表现,可归结为中医“痹证”范畴。本病的发病,由“内外合邪”而致。“脾虚湿盛”为其内因,六淫之“风寒湿”为其外因。脾既为生化气血之本,又为助生痰湿之源。则脾虚者,气血生化不足,而痰湿助生有余。RA 之发病,亦离不开外邪的“助攻”。正虚之体,不耐外来风寒湿之淫邪侵袭而发病。病邪长久不去,郁积体内而发为瘀血。故治疗 RA 当先健脾,以斩生湿之根。同时化湿祛瘀通络,以缓其症^[11]。曹云祥等^[12]实验研究健脾化湿通络药治疗 RA 患者 30 例,治疗组与对照组在治疗期间均未发现明显不良反应,治疗组总有效率高于对照组($P<0.05$),同时可改善 RA 患者的心功能。刘健等^[13]研究表明健脾化湿通络药治疗 RA 患者 20 例,治愈 1 例,显效 15 例,有效 2 例,总有效率 90.0%,与治疗组相比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结果显示健脾化湿通络药即可缓解 RA 患者关节局部疼痛,又可降低活动期炎症指标,同时还可改善 RA 患者肺功能。由此可知,健脾化湿通络方药治疗类风湿关节炎较西医治疗具有优势性。

本队列研究表明,长期服用健脾化湿通络药可降低 RA 患者终点事件的发生情况,表 1 统计结果显示,“暴露强度”因素与终点事件之间差异有统计学意义($P<0.01$)。表 2 中,logistic 回归分析结果说明随着服药时间的延长,终点事件的发生减少。随访期间口服中成药应用最多的为新风胶囊(14.22%)。新风胶囊是安徽省中医院的医院制剂(皖药制 Z20050062),该中成药由黄芪、薏苡仁、雷公藤、蜈蚣四味组成,有健脾益气、化湿除痹、增强免

疫力、活血通络的作用^[14]。团队前期大量临床研究证实新风胶囊对 RA 的治疗有显著疗效,毒副作用较低,为临床上较理想的一种治疗类风湿关节炎的中成药物,目前被公众认可^[15]。黄传兵等^[16]实验表明新风胶囊可改善 RA 患者的临床症状及体征。中药汤剂应用最多的是四妙散(21.41%)、身痛逐瘀汤(13.11%)。四妙散由黄柏、苍术、牛膝、薏苡仁四药组成,其中黄柏清热利湿,苍术燥湿健脾,薏苡仁健脾利湿,牛膝滋补肝肾,共达健脾化湿之效。身痛逐瘀汤重用桃仁、红花,发挥活血、化瘀之效,配伍秦艽、羌活以祛风除湿、止痹痛,佐用地龙,以增活血通络之效。调查研究发现,茯苓、川芎及中成药新风胶囊等健脾化湿通络方药可减少终点事件的发生。随访成功 1468 例患者,有 1071 例患者服用了健脾化湿通络药,其中服用时间 ≥ 28 d 者有 918 例,占 62.53%,与预期值还有一定差距。现阶段,中医药治疗尚缺乏循证医学证据证明其疗效,公众不能完全信服其疗效结果,为后期的治疗带来不便。

队列研究是现阶段较为重要的流行病学研究方法,具有较强论证研究结果因果关系的能力,结果真实可靠^[17]。队列研究作为位居第二的评价临床研究疗效证据的研究方法,其在中医药疗效评价过程中的作用日益突显^[18]。暴露的定义和测量是队列研究在评价疗效过程中的关键环节^[19]。为追求数据的真实和全面,共检索出 2700 余例病例,经严谨设计、严格筛选、事件确认、方药回查等,最终确定病例 1812 例。虽然采用严格的纳入、排除标准和规范随访者的随访术语等措施,但由于随访条件的限制,失访偏倚仍不可避免,因此,希冀后期研究者可弥补本研究中的不足,为后期指导临床提供更有力的证据。

参考文献

[1] 刘健,万磊,黄传兵,等. 类风湿关节炎肺功能变化及中药新风胶囊干预的研究述评[J]. 风湿病与关节炎, 2014,3(1):5-9.

[2] 刘健,曹云祥,朱艳,等. 类风湿关节炎患者的心功能变化及相关性分析[J]. 中国临床保健杂志,2011,14(6):575-579.

[3] 刘健,万磊,冯云霞,等. 健脾化湿通络法治疗类风湿关节炎肺功能降低探讨[J]. 中医药临床杂志,2011,26(3):471-473.

[4] 刘健,万磊. 风湿病中医治疗思维[M]. 合肥:安徽科学技术出版社,2011:161-168.