

顽痹清丸与白芍总苷胶囊治疗湿毒瘀热型 类风湿关节炎的对比研究

张永红,王笑青,张万义,沙莎,许素琴,王玉丽,侯宏理,曹焱,张丽丽

(河南省洛阳正骨医院,河南省骨科医院,河南 洛阳 471002)

摘要 目的:比较顽痹清丸与白芍总苷胶囊治疗湿毒瘀热型类风湿关节炎的临床疗效。方法:将 60 例湿毒瘀热型类风湿关节炎患者随机分为 2 组,治疗组患者(40 例)采用口服顽痹清丸联合右旋布洛芬胶囊、甲氨蝶呤片和来氟米特片治疗,对照组患者(20 例)采用白芍总苷胶囊联合右旋布洛芬胶囊、甲氨蝶呤片和来氟米特片治疗。治疗 2 个疗程后比较 2 组患者血沉、C 反应蛋白、类风湿因子、肿瘤坏死因子 α 、白介素-1 的血清含量,关节疼痛评分变化情况及总体疗效。结果:①急性期反应物、炎性细胞因子及关节疼痛评分。治疗 2 个疗程后,治疗组血沉、C 反应蛋白、类风湿因子、肿瘤坏死因子 α 、白介素-1 及关节疼痛视觉模拟评分均较治疗前降低[(69.30 ± 35.20) mm · h⁻¹, (42.40 ± 29.20) mm · h⁻¹, $t = 3.305, P = 0.001$; (42.40 ± 33.00) mg · L⁻¹, (12.00 ± 14.80) mg · L⁻¹, $t = 5.846, P = 0.000$; (131.10 ± 93.90) IU · mL⁻¹, (91.70 ± 71.50) IU · mL⁻¹, $t = 2.161, P = 0.034$; (124.80 ± 31.20) pg · mL⁻¹, (110.00 ± 28.70) pg · mL⁻¹, $t = 3.198, P = 0.002$; (33.10 ± 7.39) ug · g⁻¹, (29.50 ± 8.59) ug · g⁻¹, $t = 4.561, P = 0.000$; (6.12 ± 0.89) 分, (3.46 ± 1.44) 分, $t = 4.482, P = 0.005$], 对照组血沉、C 反应蛋白、类风湿因子、肿瘤坏死因子 α 、白介素-1 及关节疼痛视觉模拟评分均较治疗前降低[(58.50 ± 33.70) mm · h⁻¹, (41.70 ± 27.80) mm · h⁻¹, $t = 2.206, P = 0.034$; (31.70 ± 28.00) mg · L⁻¹, (13.80 ± 16.70) mg · L⁻¹, $t = 2.449, P = 0.019$; (159.30 ± 83.80) IU · mL⁻¹, (105.00 ± 53.70) IU · mL⁻¹, $t = 2.569, P = 0.014$; (114.20 ± 32.70) pg · mL⁻¹, (117.60 ± 31.80) pg · mL⁻¹, $t = 2.038, P = 0.049$; (35.80 ± 8.26) ug · g⁻¹, (34.90 ± 8.03) ug · g⁻¹, $t = 2.509, P = 0.016$; (5.85 ± 1.12) 分, (3.75 ± 1.18) 分, $t = 2.850, P = 0.007$]; 2 组 C 反应蛋白、类风湿因子、肿瘤坏死因子 α 比较,差异均无统计学意义[(33.20 ± 32.80) mg · L⁻¹, (17.80 ± 33.70) mg · L⁻¹, $t = 1.687, P = 0.097$; (39.30 ± 55.20) IU · mL⁻¹, (53.40 ± 69.90) IU · mL⁻¹, $t = -0.848, P = 0.400$; (12.80 ± 39.10) pg · mL⁻¹, (-3.40 ± 41.50) pg · mL⁻¹, $t = 1.485, P = 0.143$]; 治疗组血沉、白介素-1 及关节疼痛视觉模拟评分下降幅度均大于对照组[(26.80 ± 31.50) mm · h⁻¹, (7.70 ± 35.60) mm · h⁻¹, $t = 2.121, P = 0.038$; (2.25 ± 1.30) ug · g⁻¹, (0.80 ± 0.81) ug · g⁻¹, $t = 2.117, P = 0.039$; (3.11 ± 1.94) 分, (2.10 ± 1.58) 分, $t = 2.014, P = 0.049$]。②临床疗效。治疗 2 个疗程后,按照西医疗效标准,治疗组达到 ACR70 标准 8 例、达到 ACR50 标准 16 例、达到 ACR20 标准 11 例、未达到 ACR20 标准 5 例,对照组达到 ACR70 标准 3 例、达到 ACR50 标准 5 例、达到 ACR20 标准 5 例、未达到 ACR20 标准 7 例;治疗组疗效优于对照组($Z = -5.455, P = 0.000$)。按照中医疗效标准,治疗组临床控制 6 例、显效 15 例、有效 12 例、无效 7 例,对照组临床控制 3 例、显效 6 例、有效 5 例、无效 6 例;治疗组疗效优于对照组($Z = -5.864, P = 0.000$)。结论:分别采用顽痹清丸与白芍总苷胶囊,联合非甾体抗炎药及改善病情的抗风湿药治疗湿毒瘀热型类风湿关节炎,均可以有效降低急性期反应物水平及炎性细胞因子水平,缓解关节疼痛;但是,顽痹清丸联合非甾体抗炎药及改善病情的抗风湿药在降低血沉、白介素-1 水平,缓解关节疼痛及临床疗效方面,优于白芍总苷胶囊联合非甾体抗炎药及改善病情的抗风湿药,值得临床推广应用。

关键词 关节炎,类风湿 顽痹清丸 白芍 消炎药,非甾体 抗风湿药 治疗,临床研究性

A clinical comparison of Wanbiqing Wan(顽痹清丸) and total glucosides of paeony capsules for treatment of type DAMP TOXIN STAGNATED HEAT rheumatoid arthritis ZHANG Yonghong*, WANG Xiaoqing, ZHANG Wanyi, SHA Sha, XU Suqin, WANG Yuli, HOU Hongli, CAO Yan, ZHANG Lili. * Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital, Luoyang 471002, Henan, China

ABSTRACT Objective: To compare the clinical curative effect of Wanbiqing Wan(顽痹清丸) versus total glucosides of paeony capsules for treatment of type DAMP TOXIN STAGNATED HEAT rheumatoid arthritis (RA). **Methods:** Sixty patients with type DAMP TOXIN STAGNATED HEAT RA were randomly divided into two groups. The patients in treatment group(40 cases) were treated with oral application of Wanbiqing Wan, dexibuprofen capsules, methotrexate tablets and leflunomide tablets; while the others in the control group(20 cases) were treated with oral application of total glucosides of paeony capsules, dexibuprofen capsules, methotrexate tablets and leflunomide tablets. After two-course treatment, the two groups were compared with each other in joint pain visual analogue scores(VAS), total curative effects

and serum contents of erythrocyte sedimentation rate(ESR), c-reactive protein(CRP), rheumatoid factor(RF), tumor necrosis factor-alpha(TNF- α) and interleukin-1(IL-1). **Results:** ESR, CRP, RF, TNF- α , IL-1 and VAS decreased in treatment group after two-course treatment(69.30 \pm 35.20 vs 42.40 \pm 29.20 mm/h, $t = 3.305, P = 0.001$; 42.40 \pm 33.00 vs 12.00 \pm 14.80 mg/L, $t = 5.846, P = 0.000$; 131.10 \pm 93.90 vs 91.70 \pm 71.50 IU/mL, $t = 2.161, P = 0.034$; 124.80 \pm 31.20 vs 110.00 \pm 28.70 pg/mL, $t = 3.198, P = 0.002$; 33.10 \pm 7.39 vs 29.50 \pm 8.59 μ g/g, $t = 4.561, P = 0.000$; 6.12 \pm 0.89 vs 3.46 \pm 1.44 points, $t = 4.482, P = 0.005$). ESR, CRP, RF, TNF- α , IL-1 and VAS decreased in control group after two-course treatment(58.50 \pm 33.70 vs 41.70 \pm 27.80 mm/h, $t = 2.206, P = 0.034$; 31.70 \pm 28.00 vs 13.80 \pm 16.70 mg/L, $t = 2.449, P = 0.019$; 159.30 \pm 83.80 vs 105.00 \pm 53.70 IU/mL, $t = 2.569, P = 0.014$; 114.20 \pm 32.70 vs 117.60 \pm 31.80 pg/mL, $t = 2.038, P = 0.049$; 35.80 \pm 8.26 vs 34.90 \pm 8.03 μ g/g, $t = 2.509, P = 0.016$; 5.85 \pm 1.12 vs 3.75 \pm 1.18 points, $t = 2.850, P = 0.007$). There were no statistical differences in CRP, RF and TNF- α between the 2 groups(33.20 \pm 32.80 vs 17.80 \pm 33.70 mg/L, $t = 1.687, P = 0.097$; 39.30 \pm 55.20 vs 53.40 \pm 69.90 IU/mL, $t = -0.848, P = 0.400$; 12.80 \pm 39.10 vs -3.40 \pm 41.50 pg/mL, $t = 1.485, P = 0.143$). The decreased value of ESR, IL-1 and VAS of treatment group were greater than those of control group(26.80 \pm 31.50 vs 7.70 \pm 35.60 mm/h, $t = 2.121, P = 0.038$; 2.25 \pm 1.30 vs 0.80 \pm 0.81 μ g/g, $t = 2.117, P = 0.039$; 3.11 \pm 1.94 vs 2.10 \pm 1.58 point, $t = 2.014, P = 0.049$). According to western medical curative effect standard, most patients reached to ACR70 standard(8), ACR50 standard(16) and ACR20 standard(11) and 5 patients did not reach ACR20 standard in treatment group; while most patients reached to ACR70 standard(3), ACR50 standard(5), ACR20 standard(5) and 7 patients did not reach ACR20 standard in control group after two-course treatment. The clinical curative effect was better in the treatment group compared with the control group($Z = -5.455, P = 0.000$). According to TCM curative effect standard, the pathogenetic condition of 6 patients were controlled, 15 good, 12 fair and 7 poor in the treatment group; while the pathogenetic condition of 3 patients were controlled, 6 good, 5 fair and 6 poor in the control group. The clinical curative effect was better in the treatment group compared with the control group($Z = -5.864, P = 0.000$). **Conclusion:** Combined with nonsteroidal antiinflammatory drugs(NSAIDs) and disease modifying antirheumatic drugs(DMARDs), both Wanbiqing Wan and total glucosides of paeony capsules can effectively lower acute phase reactants level and inflammatory cytokines level and relieve the joint pain in the treatment of type DAMP TOXIN STAGNATED HEAT RA. However, Wanbiqing Wan combined with NSAIDs and DMARDs surpassed total glucosides of paeony capsules combined with NSAIDs and DMARDs in lowering the level of ESR and IL-1 and relieving the joint pain, and it has better clinical effect, so it is worthy of popularizing in clinic.

Key words Arthritis, rheumatoid; Wanbiqing Wan; Radix paeoniae alba; Anti-inflammatory agents, non-steroidal; Antirheumatic agents; Therapies, investigational

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以慢性侵蚀性关节炎为特征的全身性自身免疫性疾病, 在我国的发病率约为 0.33%^[1]。该病治疗起来较为棘手, 易于复发, 缠绵难愈, 可引起关节软骨及骨的破坏, 最终导致关节畸形及功能障碍。2011 年 10 月至 2012 年 2 月, 我们分别采用顽痹清丸联合非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)及改善病情的抗风湿药(disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs)、白芍总苷胶囊联合 NSAIDs 与 DMARDs 两种方法治疗湿毒瘀热型 RA 患者 60 例, 并对其疗效进行了对比研究, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的患者共 60 例, 男 13 例, 女 47 例。年龄 19 ~ 60 岁, 中位数 50 岁。病程 1 ~ 340 个月, 中位数 50 个月。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照美国风湿病协会在第 51

届风湿病年会上修订的诊断标准^[2]制定以下标准: ① 关节及周围组织晨僵至少持续 1 h, 病程 ≥ 6 周; ② 3 个或 3 个以上关节部位关节炎, 病程 ≥ 6 周; ③ 在近侧指间关节、掌指关节、腕关节区中至少有 1 个关节肿胀, 病程 ≥ 6 周; ④ 对称性关节炎, 病程 ≥ 6 周; ⑤ 类风湿结节; ⑥ 类风湿因子阳性; ⑦ 手 X 线片改变(至少有骨质疏松和关节间隙狭窄)。具备上述 7 项中 4 项者即可诊断为 RA。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中国中西医结合实用风湿病学》中湿毒瘀热型 RA 诊断标准^[3]制定以下标准: 关节肿胀疼痛, 得凉则痛减, 得热则加重, 关节活动受限, 关节局部灼热、晨僵, 小便黄赤, 大便不爽, 或发热, 伴口渴, 烦躁不安, 皮肤红斑, 舌质偏红, 苔黄腻, 脉数。

1.3 纳入标准 ① 符合上述诊断标准; ② 年龄 18 ~ 65 岁; ③ 同意参与本项研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ① 合并系统性红斑狼疮、系统性硬

皮病等其他严重的风湿免疫疾病者;②哺乳期及妊娠期妇女;③合并有头脑、肝、肾和造血系统等严重危及生命的原发性疾病者;④有药物过敏史者;⑤精神病患者;⑥关节严重畸形、丧失活动能力者。

1.5 疗效评定标准

1.5.1 疼痛评定标准 关节疼痛评分采用视觉模拟量表(visual analogue score, VAS)进行评定,选取疼痛最明显的关节计分,最严重疼痛计 10 分,无痛计 0 分。

1.5.2 西医疗效评定标准 参照美国风湿病学会(American college of rheumatology, ACR)制定的类风湿关节炎病情改善标准^[4]制定以下疗效评定标准。

①ACR20 标准:20% ≤ 关节肿胀数改善 < 50%, 20% ≤ 关节压痛指数改善 < 50%, 且其他 5 项指标中至少 3 项改善 ≥ 20%; ②ACR50 标准:50% ≤ 关节肿胀数改善 < 70%, 50% ≤ 关节压痛指数改善 < 70%, 再加上其他 5 项指标中至少 3 项改善 ≥ 50%; ③ACR70 标准:关节肿胀数改善 ≥ 70%, 关节压痛指数改善 ≥ 70%, 再加上其他 5 项指标中至少 3 项改善 ≥ 70%。④临床改善小于 ACR20 标准为无效。其中“其他五项”指患者的整体评估、医生的整体评估、患者对疼痛程度评估(休息痛)、日常生活能力和急性期反应物的水平(ESR 和或 CPR)。改善百分率 = [(治疗前值 - 治疗后值) / 治疗前值] × 100%。

1.5.3 中医疗效评定标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》中有关 RA 的疗效评定标准^[5]制定以下中医疗效评定标准。①临床控制:中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 ≥ 95%; ②显效:中医临床症状、体征明显改善,70% ≤ 证候积分减少 < 95%; ③有效:中医临床症状、体征均有好转,30% ≤ 证候积分减少 < 70%; ④无效:中医临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少 < 30%。计算公式(尼莫地平法)为:证候积分下降指数 = [(治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分] × 100%。

2 方法

2.1 分组方法 将符合要求的 60 例患者随机分为 2 组,治疗组 40 例,对照组 20 例。

2.2 治疗方法

2.2.1 治疗组 采用口服顽痹清丸 + NASIDs + DMARDs 治疗:①顽痹清丸。其药物组成:紫草 20 g、生地黄 30 g、牡丹皮 15 g、知母 15 g、川牛膝 20 g、益母草 30 g、乳香 10 g、忍冬藤 30 g、络石藤 20 g、桑枝

30 g、薏苡仁 40 g、土茯苓 30 g、黄芩 20 g、吴茱萸 6 g、甘草 10 g。上药由我院制剂室制成水丸,每次 6 g,每日 2 次。②NASIDs。选用右旋布洛芬胶囊,每次 0.3 g,每天 3 次,饭后服。③DMARDs。选用甲氨蝶呤片和来氟米特片。甲氨蝶呤片每周 1 次,第 1 周 5 mg,第 2 周 7.5 mg,以后每周 10 mg;来氟米特片每晚 1 次,每次 20 mg。上述药物连续口服 4 周为 1 个疗程,共 2 个疗程。

2.2.2 对照组 采用白芍总苷胶囊 + NASIDs + DMARDs 治疗。白芍总苷胶囊每天 3 次,每次 0.6 g,饭后服;NASIDs + DMARDs 用法用量同治疗组。上述药物连续口服 4 周为 1 个疗程,共 2 个疗程。

2.3 疗效评定方法 治疗 2 个疗程后,观察患者治疗前后血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-alpha, TNF-α)、白介素-1(interleukin, IL-1)及关节疼痛评分变化情况;评价 2 组患者的临床疗效。

2.4 统计学方法 采用 SPSS15.0 统计软件对所得数据进行统计分析。2 组患者性别的比较采用 χ^2 检验,2 组患者年龄、病程、ESR、CRP、RF、TNF-α、IL-1 及关节疼痛评分的组间比较采用 *t* 检验,2 组患者临床疗效的比较采用秩和检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 分组结果 2 组患者基线资料的比较,差异无统计学意义,有可比性(表 1)。

表 1 2 组 RA 患者基线资料的比较

组别	性别(例)		年龄(岁)	病程(月)
	男	女		
治疗组	8	32	48.32 ± 9.61	58.35 ± 62.33
对照组	5	15	46.95 ± 12.29	59.30 ± 86.71
检验统计量	$\chi^2 = 0.658$		<i>t</i> = 0.475	<i>t</i> = -0.094
<i>P</i> 值	0.511		0.637	0.961

3.2 急性期反应物、炎性细胞因子及关节疼痛评分 治疗 2 个疗程后,2 组 ESR、CRP、RF、TNF-α、IL-1 及 VAS 评分均较治疗前降低;2 组 CRP、RF、TNF-α 比较,差异均无统计学意义;治疗组 ESR、IL-1 及 VAS 评分下降幅度均大于对照组(表 2 至表 7)。

3.3 临床疗效 治疗 2 个疗程后,治疗组的西医疗效优于对照组,差异有统计学意义($Z = -5.455, P = 0.000$),见表 8;治疗组的中医疗效优于对照组,差异有统计学意义($Z = -5.864, P = 0.000$),见表 9。

表 2 2 组 RA 患者 ESR 的比较 mm · h⁻¹

组别	治疗前	治疗后	治疗前后的差值	t 值	P 值
治疗组	69.30 ± 35.20	42.40 ± 29.20	26.80 ± 31.50	3.305	0.001
对照组	58.50 ± 33.70	41.70 ± 27.80	7.70 ± 35.60	2.206	0.034
t 值	1.132		2.121		
P 值	0.262		0.038		

表 3 2 组 RA 患者血清 CRP 含量的比较 mg · L⁻¹

组别	治疗前	治疗后	治疗前后的差值	t 值	P 值
治疗组	42.40 ± 33.00	12.00 ± 14.80	33.20 ± 32.80	5.846	0.000
对照组	31.70 ± 28.00	13.80 ± 16.70	17.80 ± 33.70	2.449	0.019
t 值	1.241		1.687		
P 值	0.220		0.097		

表 4 2 组 RA 患者血清 RF 含量的比较 IU · mL⁻¹

组别	治疗前	治疗后	治疗前后的差值	t 值	P 值
治疗组	131.10 ± 93.90	91.70 ± 71.50	39.30 ± 55.20	2.161	0.034
对照组	159.30 ± 83.80	105.00 ± 53.70	53.40 ± 69.90	2.569	0.014
t 值	-1.134		-0.848		
P 值	0.262		0.400		

表 5 2 组 RA 患者血清 TNF-α 含量的比较 pg · mL⁻¹

组别	治疗前	治疗后	治疗前后的差值	t 值	P 值
治疗组	124.80 ± 31.20	110.00 ± 28.70	12.80 ± 39.10	3.198	0.002
对照组	114.20 ± 32.70	117.60 ± 31.80	-3.40 ± 41.50	2.038	0.049
t 值	0.492		1.485		
P 值	0.265		0.143		

表 6 2 组 RA 患者血清 IL-1 含量的比较 μg · g⁻¹

组别	治疗前	治疗后	治疗前后的差值	t 值	P 值
治疗组	33.10 ± 7.39	29.50 ± 8.59	2.25 ± 1.30	4.561	0.000
对照组	35.80 ± 8.26	34.90 ± 8.03	0.80 ± 0.81	2.509	0.016
t 值	-0.228		2.117		
P 值	0.205		0.039		

表 7 2 组 RA 患者关节疼痛评分的比较 分

组别	治疗前	治疗后	治疗前后的差值	t 值	P 值
治疗组	6.12 ± 0.89	3.46 ± 1.44	3.11 ± 1.94	4.482	0.005
对照组	5.85 ± 1.12	3.75 ± 1.18	2.10 ± 1.58	2.850	0.007
t 值	1.027		2.014		
P 值	0.309		0.049		

表 8 2 组 RA 患者西医疗效比较 例

组别	临床疗效				合计
	ACR70 标准	ACR50 标准	ACR20 标准	小于 ACR20 标准	
治疗组	8	16	11	5	40
对照组	3	5	5	7	20
合计	11	21	16	12	60

表 9 2 组 RA 患者中医疗效比较 例

组别	临床疗效				合计
	临床控制	显效	有效	无效	
治疗组	6	15	12	7	40
对照组	3	6	5	6	20
合计	9	12	17	13	60

4 讨论

RA 是一种以周围关节对称性滑膜炎为主的全身性自身免疫性疾病,其发病机制及原因尚未完全清楚。RA 的活动性与 ESR、CRP 及 RF 水平密切相关,其中 ESR 是非特异性急性时相反应蛋白,它的增快表明机体处于病理状态,且广泛用于监测感染及炎症患者的疾病活动程度^[6];CRP 是一种急性时相反应蛋白,也是一种免疫调节因子,能激活补体经典途径,同时还能抑制血小板的磷脂酶,减少其炎症介质的释放,因此测定血清 CRP 的含量能更早反映 RA 的活动情况^[7];单独检测 RF 对 RA 诊断的敏感性较高,但特异性较差,常作为 RA 的辅助诊断。细胞因子参与了 RA 的整个病理过程,根据其细胞来源的不同,可将 RA 的细胞因子分为两组,一组为主要由 T 细胞产生的淋巴因子,包括 IL-2、IL-4、TNF 等;另一组为由单核或巨噬细胞产生的 IL-1、IL-6、TNF- α 等,其中 TNF- α 、IL-1 与 RA 最为密切^[8-9]。TNF- α 是一种具有广泛生物活性的多肽调节因子,在 RA 中不仅参与滑膜炎反应,同时也破坏软骨,诱发关节结构的破坏,对滑膜凋亡也有重要影响^[9];能刺激人的滑膜细胞和表皮成纤维细胞产生胶原酶和前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2),而 PGE2 和胶原酶易引发滑膜炎反应,诱导骨吸收致软骨基质的崩解,在体外抑制骨形成、促进蛋白多糖吸收和抑制软骨移植体内的生物合成^[10]。在 RA 滑膜活检组织培养上清液中可检测出 IL-1 活性,且 RA 滑膜中 IL-1 的量与 X 线上出现的关节破坏有关^[11]。研究表明 IL-1 是参与骨质破坏的主要炎症因子之一,它是一种很强的骨吸收刺激剂,IL-1 主要通过生物活性细胞上的受体对破骨细胞 (osteoclast, OC) 进行调控,不仅影响 OC 生成、增殖、分化、活化,而且抑制 OC 的凋亡^[12]。Dayer^[13] 研究显示,在病理情况下 IL-1 可与 TNF- α 发生协同性生物学效应。TNF- α 是 RA 发病机理中居中心地位的促炎症性细胞因子,可增加滑膜及内皮细胞成纤维细胞生长因子的释放而促进血管翳的形成;还可促使滑膜细胞、巨噬细胞、纤维母细胞和软骨细胞产生 IL-1、IL-8 及 TNF- α 炎症因子,从而进一步加重组织损伤^[14]。

顽痹清丸中生地黄、牡丹皮、紫草、知母凉血活血为君药;辅以川牛膝、益母草、乳香、忍冬藤、络石藤、桑枝活血通络,佐以黄芩、薏苡仁、土茯苓清热祛湿,

又佐以吴茱萸以制约黄芩等药寒凉太过,甘草为使调和诸药。诸药相伍,标本兼治,共奏清热祛湿、凉血活血、祛风通络之效。现代药理研究证实,顽痹清丸中许多凉血活血、化瘀通络之药物如生地黄、川牛膝、紫草等,可以改善血液循环,降低血液黏稠度,增加血氧含量,从而消除关节水肿和减少炎症渗出;同时还可促进胶原分解,抑制其合成,从而改善局部结缔组织的代谢^[15-17]。

本研究结果显示,采用顽痹清丸与白芍总苷胶囊分别联合 NASIDs 及 DMARDs 治疗湿毒瘀热型 RA,均可以有效降低急性期反应物水平及炎症细胞因子水平,缓解关节疼痛;但是,顽痹清丸联合 NASIDs 及 DMARDs 在降低 ESR、IL-1 水平,缓解关节疼痛及临床疗效方面,优于白芍总苷胶囊联合 NASIDs 及 DMARDs,值得临床推广应用。

5 参考文献

- [1] 周翠英,樊冰,孙素平,等. 清热解毒法对类风湿关节炎炎症细胞因子作用的临床研究[J]. 山东中医杂志, 2004, 23(3): 137-138.
- [2] Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American college of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 1995, 38(6): 727-735.
- [3] 王兆铭. 中国中西医结合实用风湿病学[M]. 北京: 中医古籍出版社, 1997: 147-446.
- [4] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3): 315-324.
- [5] 郑筱萸. 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, 2005: 119.
- [6] Piva E, Fassina P, Plebani M. Determination of the length of sedimentation reaction (erythrocyte sedimentation rate) in non-anticoagulated blood with the microtest 1 [J]. Clin Chem Lab Med, 2002, 40(7): 713-717.
- [7] Mallya RK, de Beer FC, Berry H, et al. Correlation of clinical parameters of disease activity in rheumatoid arthritis with serum concentration of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate [J]. J Rheumatol, 1982, 9(2): 224-228.
- [8] 张义浜, 刘志敏, 熊凌霜. 类风湿关节炎发病机制及其治疗方法研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2005, 21(3): 88-90.

- [9] 高俊,丁真奇. 细胞因子在类风湿性关节炎中作用的研究现状[J]. 医学综述,2006,12(5):289-291.
- [10] Saklatvala J. Tumour necrosis factor alpha stimulates resorption and inhibits synthesis of proteoglycan in cartilage[J]. Nature,1986,322(6079):547-549.
- [11] Miyasaka N,Sato K,Goto M,et al. Augmented interleukin-1 production and HLA-DR expression in the synovium of rheumatoid arthritis patients. Possible involvement in joint destruction[J]. Arthritis Rheum,1988,31(4):480-486.
- [12] Yaron M,Shirazi I,Yaron I. Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rhein in human oosteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures[J]. Osteoarthritis Cartilage,1999,7(3):272-280.
- [13] Dayer JM. The pivotal role of interleukin-1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis [J]. Rheumatology Oxford,2003,42(2):3-10.
- [14] Dayer JM. Interleukin 1 or tumor necrosis factor-alpha; which is the real target in rheumatoid arthritis? [J]. J Rheumatol Suppl,2002,65:10-15.
- [15] 刘卫欣,卢宏伟,杜海涛,等. 地黄及其活性成分药理作用研究进展[J]. 国际药学研究杂志,2009,36(4):277-280.
- [16] 叶品良,彭娟,刘娟. 川牛膝研究概况[J]. 中医药学报,2007,35(2):51-53.
- [17] 赵雪梅,王桂玲,费洪荣,等. 紫草有效成分的提取及其抗炎作用研究[J]. 中药药理与临床研究,2008,24(4):36-38.

(2013-07-20 收稿 2013-09-28 修回)

· 作者须知 ·

论文中对数据进行统计学处理时需要注意的问题

1 对基线资料进行统计学分析 搜集资料应严密遵守随机抽样设计,保证样本从同质的总体中随机抽取,除了对比因素外,其他可能影响结果的因素应尽可能齐同或基本接近,以保证组间的齐同可比性。因此,应对样本的基线资料进行统计学分析,以证明组间的齐同可比性。

2 选择正确的统计检验方法 研究目的不同、设计方法不同、资料类型不同,选用的统计检验方法则不同。例如:2组计量资料的比较应采用 t 检验;而多组(≥ 3 组)计量资料的比较应采用方差分析(即 F 检验),如果组间差异有统计学意义,想了解差异存在于哪两组之间,再进一步做 q 检验或 $LSD-t$ 检验。许多作者对多组计量资料进行比较时采用两两组间 t 检验的方法是错误的。又如:等级资料的比较应采用 Ridit 分析或秩和检验或行平均得分差检验。许多作者对等级资料进行比较时采用卡方检验的方法是错误的。

3 假设检验的推断结论不能绝对化 假设检验的结论是一种概率性的推断,无论是拒绝 H_0 还是不拒绝 H_0 ,都有可能发生错误(I型错误和II型错误)。因此,假设检验的推断结论不能绝对化。

4 P 值的大小并不表示实际差别的大小 研究结论包括统计结论和专业结论两部分。统计结论只说明有无统计学意义,而不能说明专业上的差异大小。 P 值的大小不能说明实际效果的“显著”或“不显著”。统计结果的解释和表达,应说对比组之间的差异有(或无)统计学意义,而不能说对比组之间有(或无)显著的差异。 $P \leq 0.01$ 比 $P \leq 0.05$ 更有理由拒绝 H_0 ,并不表示 $P \leq 0.01$ 时比 $P \leq 0.05$ 时实际差异更大。只有将统计结论和专业知识有机地结合起来,才能得出恰如其分的研究结论。若统计结论与专业结论一致,则最终结论也一致;若统计结论与专业结论不一致,则最终结论需根据专业知识而定。判断被试因素的有效性时,要求在统计学上和专业上都有意义。

5 假设检验的结果表达 P 值传统采用 0.05 和 0.01 这 2 个界值,现在提倡给出 P 的具体数值和检验统计量的具体数值(小数点后保留 3 位有效数字),主要理由是:①以前未推广统计软件之前,需要通过查表估计 P 值,现在使用统计软件会自动给出具体的 P 值和检验统计量的具体值(t 值、 F 值、 χ^2 值等)。②方便根据具体情况判断问题。例如 $P=0.051$ 与 $P=0.049$ 都是小概率,不能简单地断定 $P=0.051$ 无统计学意义而 $P=0.049$ 有统计学意义。③便于对同类研究结果进行综合分析。

6 统计学符号的使用 统计学符号的使用应按照 GB3358—82《统计名词及符号》的规定,具体可参阅本刊投稿须知中的有关要求。

提交论文著作权转让书的提示

凡经本刊通知采用的稿件,请通讯作者于接到通知后 1 周内,将由全体作者签名并加盖第一作者单位公章的论文著作权转让书邮寄至本刊编辑部,并注明稿件编号及第一作者姓名。

论文著作权转让书请寄:河南省洛阳市启明南路 82 号《中医正骨》编辑部,邮政编码:471002。