

# 益肾蠲痹丸治疗类风湿性关节炎作用

李素蘋 胡小明 金珍木

益肾蠲痹丸有显著的补肾化痰作用,能调节免疫功能并修复因类风湿性关节炎(RA)引起的骨质破坏。现将本院临床应用该药的结果报告如下。

## 1 临床资料

1.1 一般资料 收集 2006 年 1 月至 2007 年 8 月在本科就诊的 RA 患者 110 例,均符合 1987 年美国风湿病学会修订的类风湿性关节炎诊断标准<sup>[1]</sup>;(1)晨僵至少 1 h;(2)3 个以上关节肿胀;(3)腕、掌指关节或近端指间关节肿;(4)对称性关节肿;(5)类风湿结节;(6)X 线特征改变;(7)类风湿因子阳性。以上 7 条中须具备 4 条以上,且前 4 条须持续 6 周以上。随机分为两组。益肾蠲痹丸组(治疗组)58 例,男 11 例,女 47 例,年龄(55.28 ± 12.82)岁,病程(18.83 ± 22.07)个月;西乐葆组(对照组)52 例,男 11 例,女 41 例,年龄(52.33 ± 13.80)岁,病程(25.2 ± 25.14)个月。两组患者基本情况差异无显著性( $P > 0.05$ )。

1.2 观察指标 于治疗 0、4、8 周进行病情的评估。临床指标:晨僵、关节肿胀数(SJC)、关节压痛数(TJC)、疼痛的 VAS

评分、患者对疾病的总体评价、医生对疾病的总体评价、健康评估问卷(HAQ)。实验室指标:血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、血常规、肝肾功能、心电图。

1.3 用药及疗程 治疗组口服益肾蠲痹丸每次 8 g,3 次/d。对照组口服西乐葆每次 0.2 g,2 次/d。两组均同时予以来氟米特 50mg,1 次/d,连续 3d 后改 20mg,1 次/d,加(或不加)口服甲氨喋呤 10mg,每周 1 次。疗程 8 周。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 12.0 统计软件,统计检验采用双侧检验,与筛选期基线值比较采用配对  $t$  检验,治疗前后比较采用成组  $t$  检验。

## 2 结果

2.1 两组疗效比较 两组患者基线时疾病状况比较差异无显著性(表 1)。两组治疗后自身对照显示所有观察指标与治疗前相比差异有显著性( $P < 0.05$ )。两组血沉、类风湿因子、晨僵、关节肿胀数、关节压痛数、疼痛 VAS 评分、健康评估问卷(HAQ)差异均无显著性,治疗组在改善 C-反应蛋白方面明显优于对照组( $P < 0.01$ ),见表 2。

表 1 两组患者基线时疾病状况( $\bar{x} \pm s$ )

	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)	RF (u/ml)	晨僵持续 时间(min)	SJC (个)	TJC (个)	疼痛 VAS (分)	总体评估 患者(分)	总体评估 医生(分)	HAQ (分)
治疗组	55.12 ± 27.36	44.63 ± 33.62	316.55 ± 287.57	157.7 ± 108.2	13.2 ± 5.4	15.2 ± 5.8	61.8 ± 13.6	63.5 ± 8.9	58.7 ± 7.8	15.8 ± 8.1
对照组	60.81 ± 23.44	51.34 ± 36.55	313.85 ± 333.69	160.6 ± 99.4	11.8 ± 5.3	15.1 ± 5.4	54.0 ± 14.3	61.8 ± 14.2	57.8 ± 11.9	16.3 ± 6.4
$P$ 值	0.891	0.075	0.12	0.316	0.163	0.972	0.886	0.449	0.700	0.006

表 2 两组治疗后观察指标变化

时间	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)	RF (u/ml)	晨僵持续 时间(min)	SJC (个)	TJC (个)	疼痛 VAS (分)	总体评估 患者(分)	总体评估 医生(分)	HAQ (分)
治疗组 4 周	45.59 ± 21.80	26.85 ± 18.28	277.24 ± 267.84	129.48 ± 94.95	10.76 ± 4.79	13.03 ± 5.67	58.56 ± 12.32	60.96 ± 8.89	56.19 ± 8.21	13.81 ± 5.75
8 周	38.48 ± 17.86	18.54 ± 16.63	247.52 ± 245.73	104.74 ± 76.59	9.14 ± 4.42	11.05 ± 5.09	54.93 ± 11.88	58.69 ± 8.51	53.93 ± 7.78	12.57 ± 5.84
对照组 4 周	52.56 ± 19.64	39.09 ± 27.38	273.68 ± 258.65	140.00 ± 88.98	9.75 ± 4.51	12.92 ± 4.73	49.31 ± 13.24	57.98 ± 14.02	54.17 ± 11.6	14.46 ± 7.26
8 周	43.42 ± 16.98	23.64 ± 25.29	217.52 ± 197.42	124.33 ± 81.13	8.50 ± 3.98	11.25 ± 4.12	45.19 ± 13.68	55.40 ± 14.40	51.52 ± 11.88	12.15 ± 6.26
$P$ 值 4 周	0.257	0.001	0.542	0.870	0.728	0.085	0.653	0.004	0.008	0.238
8 周	0.928	0.000	0.915	0.559	0.663	0.091	0.269	0.002	0.002	0.905

2.2 不良反应 治疗组 3 例出现胃腕部不适,系服用方法有误,纠正为餐后 10min 温开水送服,症状缓解,其余病例对本药耐受性均良好,用药前后血常规、肝肾功能、心电图检查均未见明显异常。

## 3 讨论

类风湿关节炎属中医痹病范畴,中医认为肝肾亏损是导致本病发生的根本原因,外感风寒湿热之邪是引起本病的外因,而经络痹阻、气血不畅是其基本的病理特征。益肾蠲痹丸系根据著名中医专家朱良春的经验方研制的治疗 RA 国家三类新药,临床和实验研究证明,该药具有显著的补肾化痰作用,能调节免疫功能并缓解因 RA 引起的骨质破坏<sup>[2-5]</sup>。本资料显示,益肾蠲痹丸治疗 RA 58 例,总体疗效达 94%,其中显效率及有效率之和为 84%,说明益肾蠲痹丸对 RA 具有较好的疗效,多数患者的临床症状及体征有明显

的改善,关节功能提高,血沉、C-反应蛋白也有下降。该药的不良反应发生率低,治疗组 155 例患者在用药过程中 3 例出现服药后胃腕部不适,改为餐后服用即症状缓解。

类风湿关节炎用现代医学观点已公认是一种周期性、终身性、免疫性疾病,易反复发作,缠绵难愈,也会留下不同程度的骨膜、骨质、骨关节破坏而致终身残疾。故在早期常需同时加用非甾体类抗炎镇痛药或小剂量糖皮质激素以控制症状,而本资料结果显示益肾蠲痹丸具有与抗炎镇痛药相似的疗效,同时作为传统医药的处方,临床应用多年,具有良好的耐受性,不失为早期及长期应用于治疗类风湿关节炎以缓解症状的一种选择。

## 参考文献

- Arnett F C, Edworthy S, Block D A, et al. The 1987 revised ARA Criteria for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*, 1987, 30(1): 17.
- 吕爱平,王安民,曾晓莲. 益肾蠲痹丸对大鼠实验性痹证影响的病理学研究. *中医杂志*, 1988, 29(6): 49 ~ 51.
- 实存瑞,杨喜梅. 益肾蠲痹丸治疗类风湿关节炎, *中华实用中西医*

作者单位:325000 温州市第三人民医院风湿科(李素蘋 温州医学院在职研究生)

杂志, 2003, 16(3): 940.

4 孟庆良, 郑福增. 益肾竭痹丸治疗 120 例膝关节骨性关节炎的临床观察. 浙江临床医学, 2005, 7(3): 304.

5 卢毓雄, 于晔, 王珏, 等. 益肾竭痹丸与布洛芬合用治疗佐剂性关节炎模型大鼠的实验研究. 中国中医基础医学杂志, 2006, 7: 513 ~ 514.

## 替加氟栓术前化疗对结肠癌病人免疫功能的影响

张传芳 杨伟青 徐明跑 王仲伟

替加氟(Tegafur)为 5-氟尿嘧啶(5-Fu)的衍生物,其在体内活化转变为 5-Fu 而起抗肿瘤作用,术前给药能促进肿瘤细胞坏死和诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[1]</sup>。为了评估替加氟临床应用的安全性,选定 2006 年 1 月至 2007 年 2 月在本科治疗并用替加氟栓术前化疗的结肠癌病人,检测用药前后细胞免疫功能,以观察对病人细胞免疫的影响。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 2006 年 1 月至 2007 年 2 月,本院收治结肠癌病人 32 例,男 21 例,女 11 例,年龄 37 ~ 76 岁(平均 49.6 岁)。所有病人均经结肠镜及病理证实为结肠癌。于术前 7d 至手术当天,替加氟栓直肠给药(0.5g/12h,共 14 次)作为术前化疗。化疗期间不用增强或降低免疫功能的药物。

1.2 方法 于化疗前 1d 和手术当天早晨空腹静脉采血 3ml,用于检测 T 淋巴细胞亚群(CD<sub>3</sub>、CD<sub>4</sub>、CD<sub>8</sub>)的相对百分比和 NK 细胞活性(CD<sub>56</sub>)。测定采用 CD 系列单抗,小鼠抗人单抗标记,直接免疫荧光法,BD FACS Aria 流式细胞仪。

1.3 统计学处理 用 SPSS 11.0 统计软件,数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用配对 *t* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有显著性。

### 2 结果

32 例结肠癌病人经替加氟栓术前化疗 7d,化疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群变化及 NK 细胞活性无明显降低(*P* 均 > 0.05),结果见表 1。

表 1 化疗前后外周血 T 细胞亚群变化和 NK 细胞活性(% ,  $\bar{x} \pm s$ )

	<i>n</i>	化疗前	化疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
CD <sub>3</sub>	32	66.33 ± 4.82	66.27 ± 5.06	0.2131	0.8341
CD <sub>4</sub>	32	35.15 ± 4.64	35.13 ± 4.58	0.1403	0.8889
CD <sub>8</sub>	32	28.67 ± 2.74	28.57 ± 2.80	1.1682	0.2764
CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub>	32	1.42 ± 1.71	1.40 ± 1.72	0.7965	0.4487
NK(CD <sub>56</sub> )	32	8.43 ± 1.70	8.38 ± 1.67	0.7034	0.5018

### 3 讨论

5-Fu 应用于结肠癌治疗已有数十年。替加氟是 5-Fu 的衍生物,化疗指数是 5-Fu 的 2 倍,毒性较 5-Fu 轻<sup>[2]</sup>。作者以往的研究中发现,替加氟可以通过诱导肿瘤细胞凋亡和促使肿瘤细胞坏死两个途径产生治疗效果<sup>[1]</sup>。替加氟经肛、直肠吸收后,不仅直接作用于结肠肿瘤部位,在局部药物能达到有效高浓度,而且经门静脉、肝脏至全身循环,和结肠癌转移途径也相同。所以,其栓剂直肠给药比口服更具有针对性,效果更明显。

近年来,肿瘤与免疫的关系越来越引起临床重视。肿瘤病人的免疫功能状况不仅与肿瘤的发生和发展密切相关,而且对判断治疗效果和评估预后有重要的参考价值<sup>[3,4]</sup>。化疗在肿瘤的综合治疗中占有重要的地位,但常规化疗药物均为细胞毒性药物,可杀伤机体正常增殖和分化的细胞,从而抑制病人的免疫功能,削弱机体免疫细胞抗肿瘤的能力。因此,在化疗的同时,应尽量减少或避免药物对病人免疫功能的影响,这对病人的预后特别是抗肿瘤能力有重要意义。

机体抗肿瘤的免疫效应机制包括细胞免疫和体液免疫两个方面,其中细胞免疫发挥着更强的作用。最有代表性的细胞免疫指标是 T 淋巴细胞亚群(CD<sub>4</sub>、CD<sub>8</sub>)、NK 细胞等。NK 细胞具有非特异地杀伤靶细胞的功能,被认为是机体第一道抗肿瘤防线。T 细胞各亚群间数量比例适当,才能发挥正常的抗肿瘤作用。在使用 5-Fu 类药物化疗时,淋巴细胞表面 CD<sub>4</sub> 阳性抗原明显减少,抑制性 T 细胞增多引起 CD<sub>8</sub> 阳性细胞增高,从而造成 CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 比值的明显失衡<sup>[5]</sup>。检测 T 淋巴细胞分化和 NK 细胞活性,可以客观地反映肿瘤病人的免疫功能状态。所以,为了评估替加氟栓剂的免疫抑制作用,以更安全地应用,作者以 T 淋巴细胞亚群(CD<sub>3</sub>、CD<sub>4</sub>、CD<sub>8</sub>)、NK 细胞来检测替加氟栓剂对细胞人体免疫功能的影响。结果表明,术前 7d 替加氟栓剂的应用未对人体细胞免疫功能造成显著的影响。作者分析,替加氟栓术前 7d 化疗对病人的免疫功能影响轻微,可能有两个原因:(1)药物替加氟本身的毒性较低;(2)直肠给药后药物经肝脏首过消除后进入全身循环的量已很小。所以,作者认为,在临床上应用替加氟栓作为结肠癌病人的术前化疗是比较安全的方案。

### 参考文献

- 1 杨伟青,徐贤绸,吴玉海,等. 结肠癌术前替加氟栓剂给药的疗效观察. 临床医学, 2006, 26(6): 49.
- 2 周际昌编. 实用肿瘤内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 268.
- 3 Zhang XY, Chan WY, Whitney BM, et al. T cell receptor V beta repertoire expression reflects gastric carcinoma progression. Clin Immunol, 2001, 101(1): 3.
- 4 Saji S, Kunieda K, Sugiyama Y, et al. Immunotherapy for cancer patients of the stomach cancer therapy keeping with good host-immunocompetency. Nippon Rinsho, 2001, 59(4): 420.
- 5 池沛冬,李丽,范艳,等. IL-12 恢复并促进氟尿嘧啶抑制的 T 细胞免疫功能. 癌症, 2007, 26(8): 801.

作者单位: 325405 浙江省平阳县第二人民医院(张传芳 徐明跑 王仲伟)

325400 浙江省平阳县人民医院(杨伟青)