

虫类药对治疗
类风湿关节炎
的有效性及安全性





主讲：胡维珊，颜伽耘

类风湿关节炎 RA



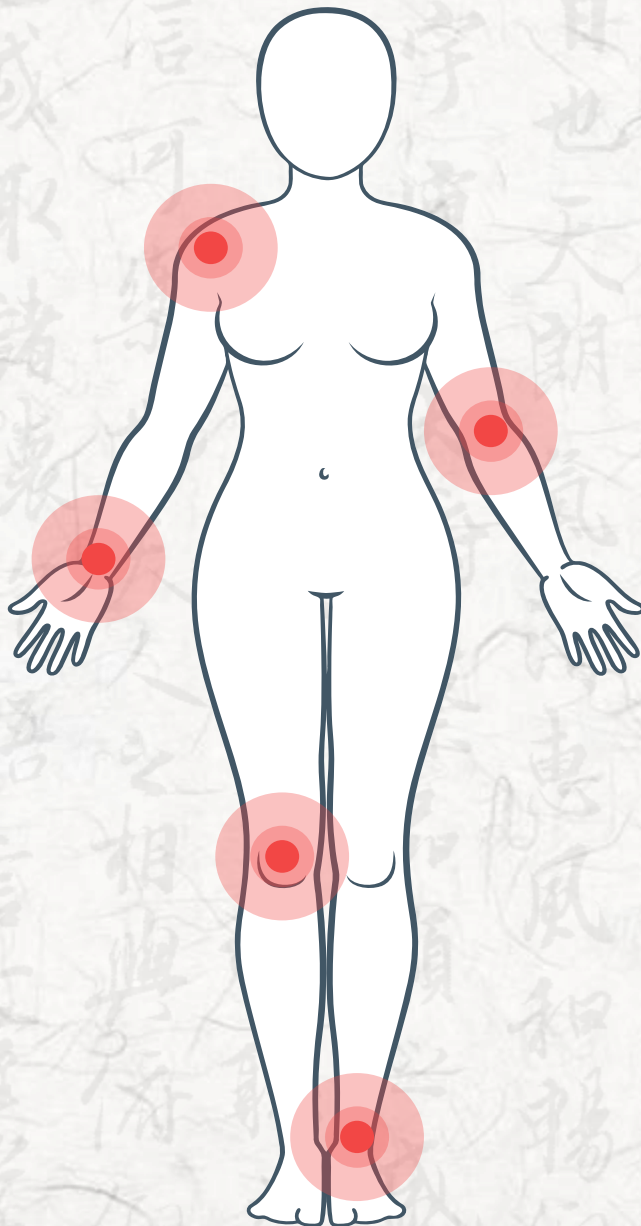
免疫系统疾病

风险因素

- 家族史 
- 环境因素 

任何年龄，25 - 40岁

女 > 男 3: 1



全球发病率0.5%~1%

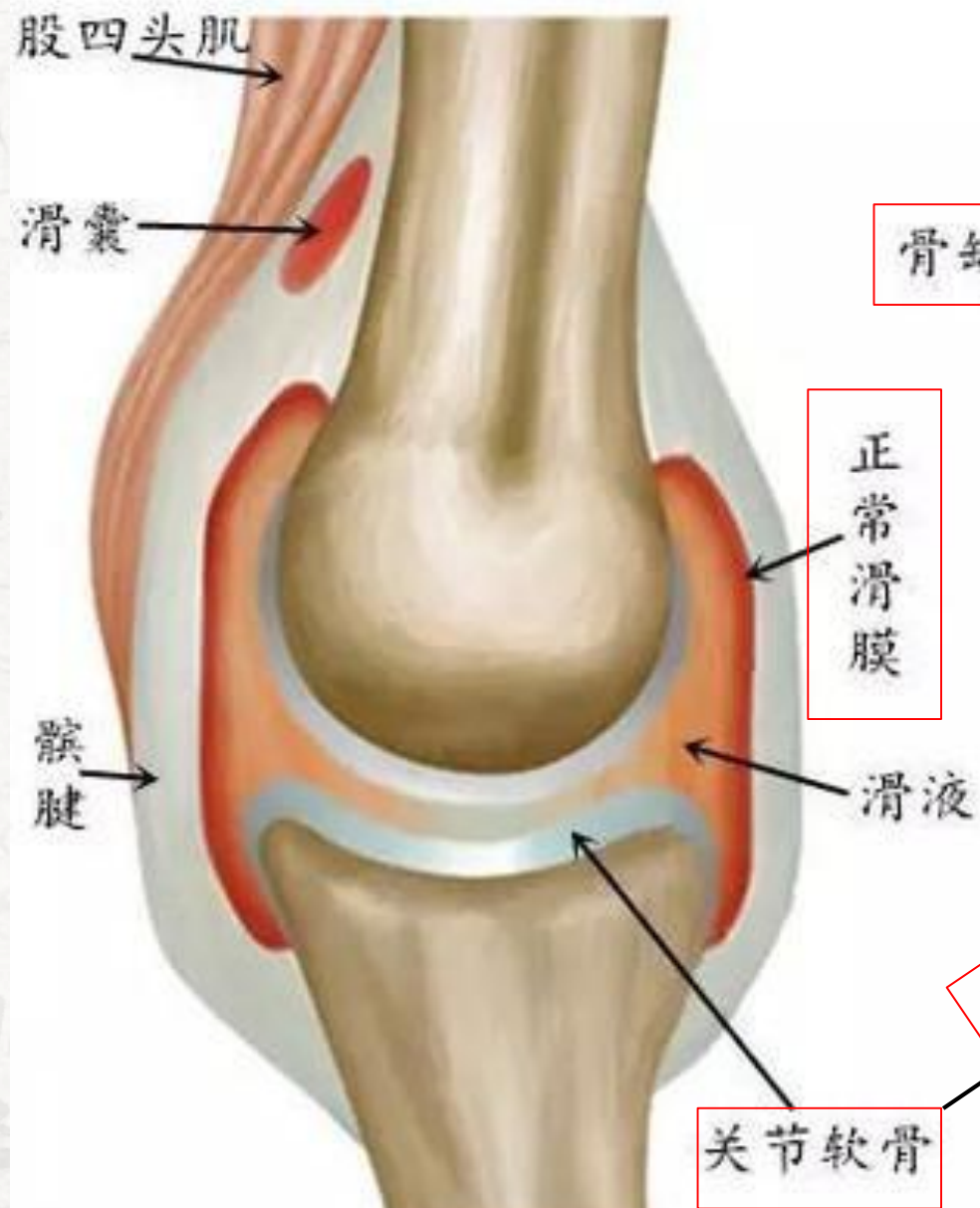


新加坡发病率1%= ~45,000 人
(最常见的风湿免疫病)

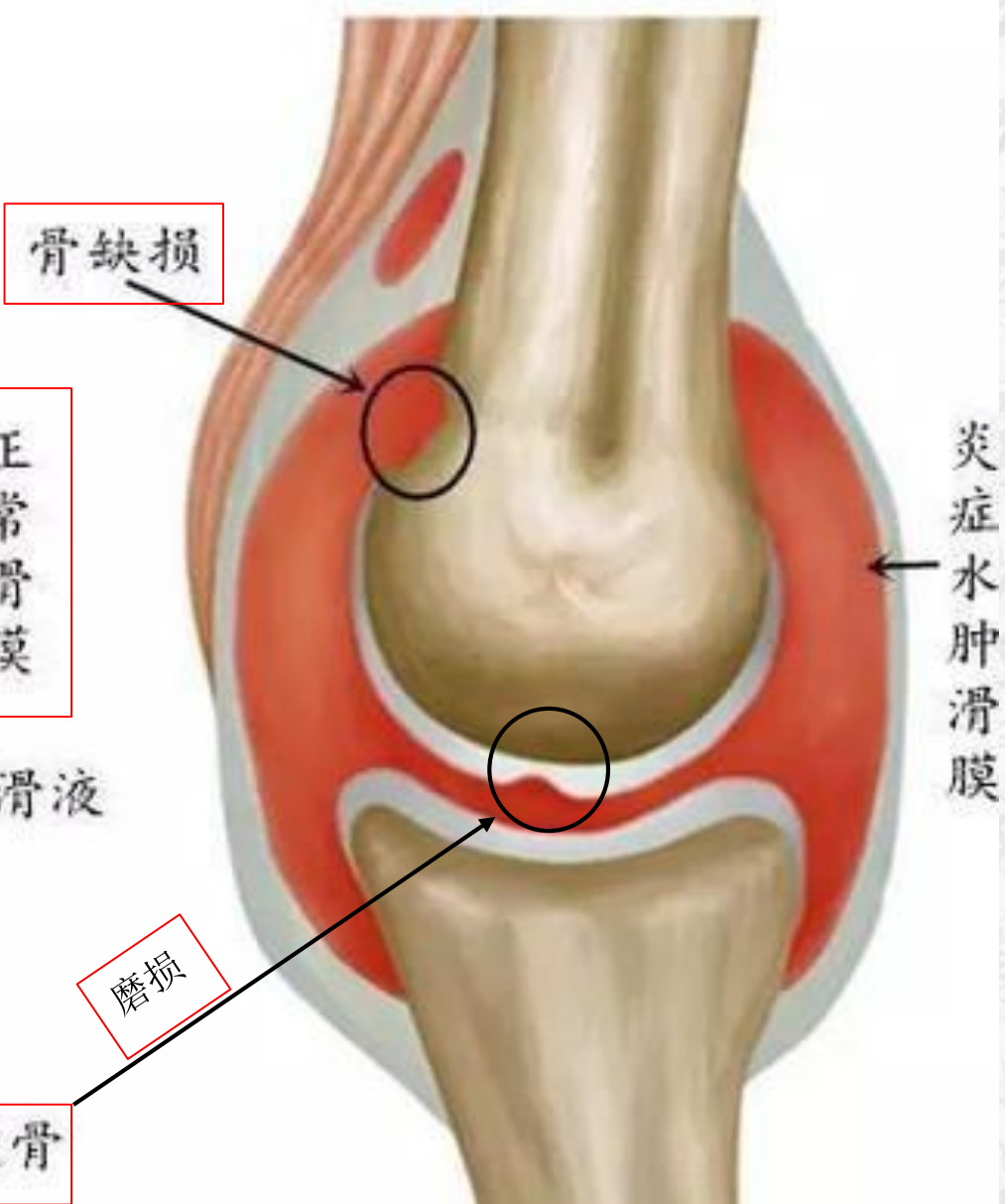
影响多个关节

- 手的小关节、手腕、手肘、肩膀
- 膝盖、足踝、足趾

正常膝关节



类风湿性关节炎



类风湿关节炎的病程

自身免疫系统攻击关节及其周围组织（滑膜为主）

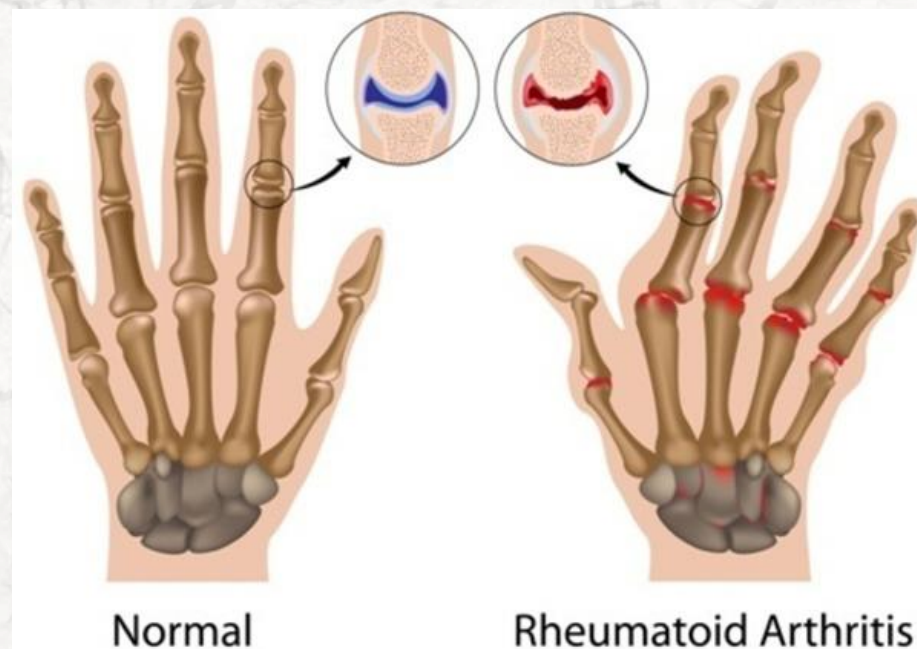
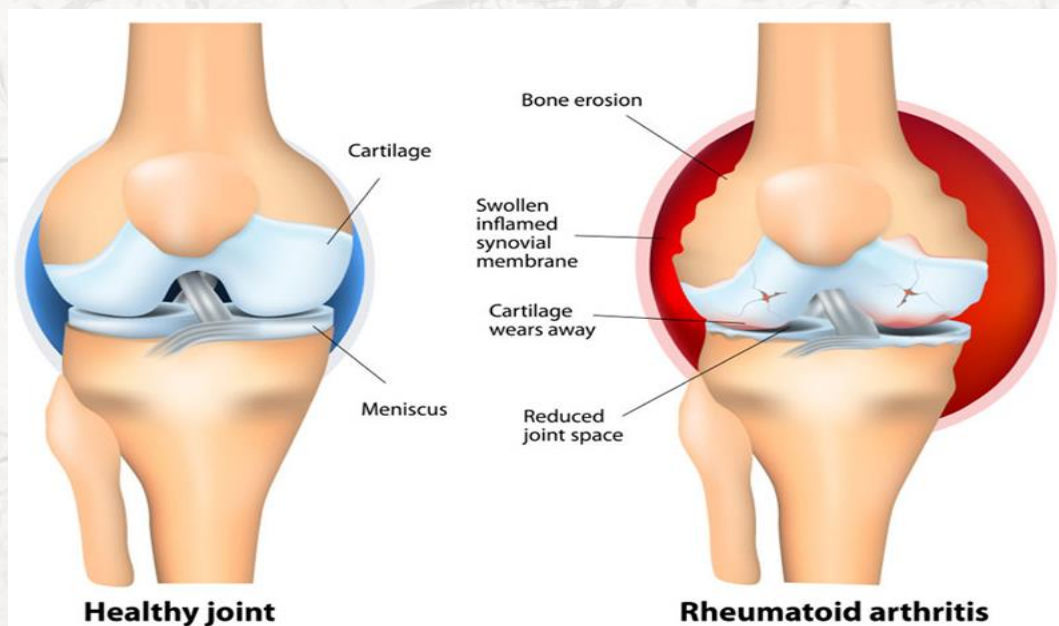
- 晨起关节疼痛、肿胀、僵硬（晨僵）
- 对称性
- 持续数小时

反复发炎

- 全天关节温热、触痛、疼痛
- 全身僵硬

损坏关节骨头、软骨

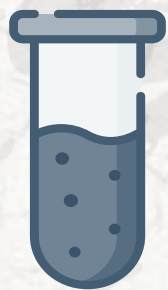
- 关节变形
- 丧失活动
- 可伴低热、疲倦、食欲与体重下降



类风湿关节炎的西医诊断



- 病史
- 家族史
- 发炎症状
 - 红肿热痛
 - 关节僵硬
 - 关节活动度



- 血液检查/验血
 - 类风湿因子 (RF)、抗环瓜氨酸肽抗体 (Anti-CCP): 助于确认类风湿的诊断, 但并不具有绝对性
 - 红细胞沉降率 (ESR)、C-反应蛋白 (CRP): 炎症标志物, 在类风湿中升高
 - 全血细胞计数 (FBC): 帮助评估贫血 (在类风湿中常见)



- X光检查: 骨侵蚀、畸形
- 超声检查: 滑膜炎症
- 磁共振 MRI: 滑膜炎症



- 针穿活检
 - 从受影响的关节抽取液体
 - 区分传染性、退化性或炎性

类风湿关节炎的西医治疗



药物

- 抗风湿类药物（**DMARDs**） e.g. 甲氨蝶呤（**methotrexate**）、羟氯喹（hydroxychloroquine）、柳氮磺胺吡啶（sulfasalazine）和 来氟米特（leflunomide）
- 非类固醇抗炎药物（**NSAIDs**） e.g. 双氯芬酸（diclofenacacid）
- 环氧化酶-2抑制剂（**COX-2 inhibitors**）
- 低剂量类固醇注射
- 生物制剂（**Biologics**）* = 新的注射药物，当以上药物不能有效控制RA的症状等原因时能考虑使用，但价钱昂贵而且不是每个人适合使用



运动、物理治疗

- 重建因关节炎而变弱的肌肉和韧带，帮助稳定关节
- ◆ 增加关节负荷的运动不宜多做，不要在关节肿胀或疼痛时运动
- 辅助性设备 e.g. 夹板、支架：防止对疼痛的关节产生压力



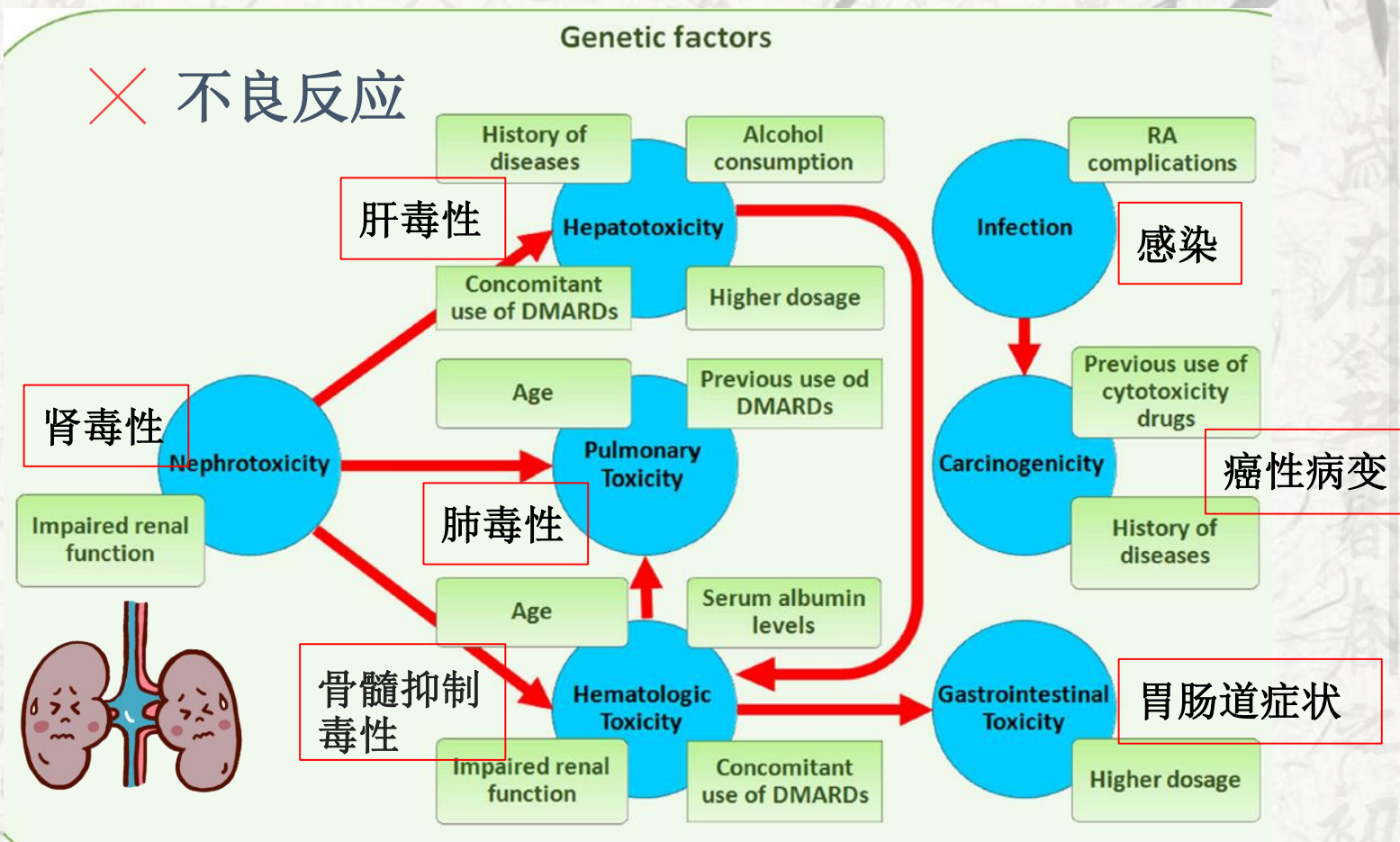
手术

矫正变形关节或置换彻底受损的关节

类风湿关节炎的首选治疗

西医首选治疗——甲氨蝶呤（methotrexate）

- ✓ 疗效确凿
- ✓ 价格低廉



中医对类风湿关节炎的认识



类风湿关节炎的中医病名与定义

痹证 历节

《素问·痹论》：“风寒湿三气杂至，合而为痹也”

历节：

《金匱要略·中风历节病脉证并治》：“历节疼不可屈伸”，“独足肿大”，“痛历节，不可屈伸，疼痛”

《圣济总录》卷十：“所历之节，悉皆疼痛，故为历节风也。痛甚则使人短气汗出，肢节不可屈伸。”

尪 wāng 痹：1950s 提出的病名，就是具有关节变形、骨质受损的痹病

尪：指足跛不能行，胫曲不能伸，骨质受损，身体羸弱的废疾而言。

《金匱要略·中风历节病脉证并治》：“诸肢节疼痛，身体尪羸，脚肿如脱，头眩短气，温温欲吐，桂枝芍药知母汤主之。”

《辞源》注解：“骨骼弯曲症。胫、背、胸弯曲都叫尪”

尪 痹

病位：初在肌表经络，久则深入筋骨，病及五脏

“痹证”、“尪痹”、“历节”等的病因病机

病因病机

- 《素问·痹论》：“风寒湿三气杂至，合而为痹也。其风胜者为行痹、寒气胜者为痛痹、湿气胜者为着痹也”，“不与风寒湿气合，故不为痹” → 奠定了中医论治痹证的理论基础
- 《类证治裁·痹症》：“正气为邪所阻，不能宣行，因而留滞，气血凝涩久而成痹” → 瘀血既是痹证的病理产物又是其发病基础
- 叶天士《临证指南医案》：“痹者，闭而不通之谓，正气为邪所阻，脏腑经络不能畅达，皆由气血亏损，腠理疏豁，风寒湿三气得乘虚外袭，留滞于内，致湿痰浊血，留注凝涩而得之” → 气血亏损是风寒湿邪外袭形成痹证的前提
- 董西园《医级·杂病》：“痹非三气，患在痰瘀” → 痰瘀阻滞经络是形成痹证的主因
- 《圣济总录》卷十：“历节风者，由血气衰弱，为风寒所侵，血气凝涩，不得流通关节，诸筋无以滋养，真邪相搏，所历之节，悉皆疼痛，故为历节风也” → 多由气血虚弱，肝肾不足而感受风寒湿邪，入侵关节，积久化热，气血郁滞所致

→ 气血亏虚，肝肾不足是本病的发病基础，风寒湿邪外袭是导致本病的重要外因。
→ 久病入络、久病多瘀多虚，久而形成痰瘀阻络，形成痹证。

“痹证”、“尪痹”、“历节”等的临床表现

临床表现

- 《金匱要略方论·中风历节病脉证并治》：诸肢节疼痛，身体魁羸，脚肿如脱，头眩短气，温温欲吐
- 十三五教材：主症为肢体关节、肌肉疼痛、屈伸不利，或疼痛游走不定，甚则关节剧痛、肿大、强硬、变形等

湿热痹阻证（热痹）

- 关节肿热疼痛，关节触之热感或自觉热感。

急性期

瘀血阻络证

- 关节肿痛日久不消，关节局部肤色晦暗，或有皮下结节。

风湿痹阻证（着痹）

- 关节疼痛、肿胀，游走不定，时发时止。

慢性期

痰瘀痹阻证

- 关节刺痛，疼痛部位固定不移，疼痛夜甚。

缓解期

寒湿痹阻证（痛痹）

- 关节冷痛，触之不温，皮色不红，疼痛遇寒加重，得热痛减。

肝肾不足证

- 关节疼痛，肿大或僵硬变形，腰膝酸软或腰背酸痛。

分期治疗类风湿关节炎

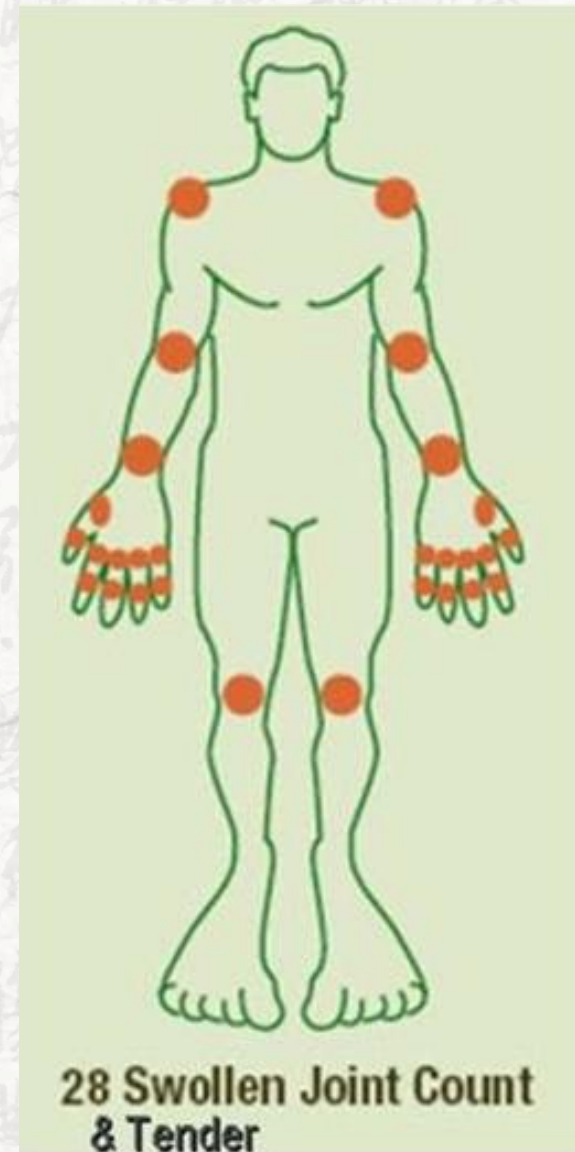
疾病活动指数 **DAS-28**: 判断类风湿关节炎疾病活动度与治疗的效果

	疾病活动指数 DAS-28
类风湿关节炎 缓解期	$DAS-28 \leq 2.6$
类风湿关节炎 低度 活动期	$2.6 < DAS-28 \leq 3.2$
类风湿关节炎 中度 活动期	$3.2 < DAS-28 \leq 5.1$
类风湿关节炎 高度 活动期	$DAS-28 > 5.1$

$$0.56 * \sqrt{28TJC} + 0.28 * \sqrt{28SJC} + 0.70 * \ln(ESR) + 0.014 * pt \text{ global VAS}$$

28TJC: 28 Tender joint count

28SJC: 28 Swollen joint count



分期治疗类风湿关节炎

活动期 / DAS-28	病机、主症	方药
类风湿低度活动期 ($2.6 < \text{DAS-28} \leq 3.2$)	湿浊困阻、瘀热内蕴 - 关节疼痛、肿胀、晨僵	羌活胜湿汤 - 祛风除湿，通络止痛
类风湿中高度活动期 ($\text{DAS-28} > 3.2$)	湿热炽盛、瘀阻筋脉 - 关节触热、红肿、疼痛	四妙丸，当归拈痛汤 - 清热除湿，活血通络
类风湿缓解期 ($\text{DAS-28} \leq 2.6$)	湿阻气机、气滞血阻 - 关节肿胀、晨僵	二妙散、蠲痹汤 - 行气活血止痛
类风湿骨破坏期	痰瘀痹阻 - 关节肿胀、畸形	双合汤、尪痹片、益肾蠲痹丸 - 补益肝肾，化痰通络，活血行瘀

“痹证”、“尪痹”、“历节”等的治法

治法

- 《类证治裁·痹症》：“治法总以补助真元，**宣通脉络**，使气血流畅，则痹自己。”
- 叶天士《临证指南医案·痹》：“风寒湿三气合而为痹，经年累月，外邪留著，气血俱伤，化为败瘀凝痰，混处经络，须用虫类搜剔，以动药使**血无凝著**，**气可宣通**”
- 十三五课本：**祛邪通络**

→ 扶正祛邪，宣通脉络。

国医大师朱良春：“痹证日久，气久羸，深入经隧骨骱，气血凝滞不行，湿痰瘀浊胶固，经络闭塞不通，**非草木之品所能宣透**，**必借虫蚁之类搜剔窜透**，方能使浊去凝开，经行络畅，邪除正复。”

治疗类风湿关节炎常用中药

表1 方格里的数值表示频数

当归 73	桂枝 71	黄芪 66	附子 56	防风 51	牛膝 49	独活 47
白术 46	薏苡仁 46	秦艽 43	川芎 42	防己 42	细辛 41	白芍 40
茯苓 38	羌活 37	杜仲 32	麻黄 30	知母 30	川乌 29	桑寄生 29
红花 29	黄柏 28	生地黄 27	肉桂 26	威灵仙 25	石膏 25	鸡血藤 25
续断 25	全蝎 24	木瓜 23	乌梢蛇 23	蜈蚣 23	人参 23	地龙 22
苍术 21	没药 21	赤芍 20	熟地黄 20	丹参 19	桑枝 19	乳香 19
忍冬藤 19	姜黄 18	生姜 18	牡丹皮 17	淫羊藿 17	青风藤 17	白芥子 16
草乌 16	党参 16	海风藤 16	桃仁 16			

TABLE 1: Top 15 herbs in Mr. Ji-Ren Li's antirheumatoid arthritis herbal prescriptions.

Chinese name	Latin name	Property	Frequency	Normalized frequency
Ji Xue Teng	<i>Millettia reticulata</i> Benth	Warm	503	5.10%
Huo Xue Teng	<i>Sargentodoxa cuneata</i>	Neutral	499	5.06%
Huang Qi	<i>Astragalus membranaceus</i> (Fisch.) Bunge.	Warm	481	4.87%
Dang Gui	<i>Radix Angelicae sinensis</i>	Warm	430	4.36%
Quan Xie	<i>Scorpio</i>	Neutral	399	4.04%
Qing Feng Teng	<i>Caulis Sinomenii</i>	Neutral	396	4.01%
Ku Shen	<i>Radix Sophorae flavescens</i>	Cold	323	3.27%
Wu Tou	<i>Aconitum carmichaeli</i> Debx.	Hot	306	3.10%
Wu Gong	<i>Scolopendra</i>	Warm	287	2.91%
Huang Bai	<i>Cortex Phellodendri</i>	Cold	283	2.87%
Bi Xie	<i>Rhizoma Dioscoreae Hypoglaucae</i>	Neutral	280	2.84%
Ren Dong Teng	<i>Caulis Lonicerae</i>	Cool	257	2.60%
Qin Jiao	<i>Radix Gentianae macrophyllae</i>	Cold	254	2.57%
Wu Shao She	<i>Zaocys dhumnades</i>	Neutral	235	2.38%
Pu Gong Ying	<i>Taraxacum mongolicum</i> Hand.-Mazz.	Cold	227	2.30%

治疗类风湿关节炎的常用中药（黄秋明）

Herb Network Analysis for a Famous TCM Doctor's Prescriptions on Treatment of Rheumatoid Arthritis (Yan Li et al.)

Li Y, Li R, Ouyang Z, Li S. Herb Network Analysis for a Famous TCM Doctor's Prescriptions on Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:451319. doi: 10.1155/2015/451319. Epub 2015 Apr 23. PMID: 25983850; PMCID: PMC4423032.

治疗类风湿关节炎常用中药

表 1 在这 152 味中药中使用频率排前 30 位的中药

序号	中药名	使用频次 (次)	使用频率 (%)	序号	中药名	使用频次 (次)	使用频率 (%)
1	甘草	156	53.98	16	黄柏	52	17.99
2	桂枝	148	51.21	17	杜仲	48	16.61
3	白芍	135	46.71	18	茯苓	41	14.19
4	当归	124	42.91	19	桂枝	37	12.8
5	桑枝	115	39.79	20	细辛	34	11.76
6	羌活	112	38.75	21	地龙	31	10.73
7	独活	108	37.37	22	白术	28	9.69
8	黄芪	100	34.6	23	鸡血藤	25	8.65
9	川乌	98	33.91	24	防己	21	7.27
10	川芎	95	32.87	25	海风藤	19	6.57
11	熟地	89	30.9	26	忍冬藤	16	5.54
12	薏苡仁	78	26.99	27	桑枝	14	4.84
13	全蝎	67	23.18	28	乌梢蛇	11	3.81
14	牛膝	65	22.49	29	麻黄	9	3.11
15	威灵仙	59	20.42	30	赤芍	8	2.77

注：使用频率 = 每味药物的使用频次 / 289 (治疗类风湿关节炎的中药方数量)。

中药治疗类风湿关节炎的用药规律研究 (周夏妃)

虫类药的运用与安全性

	全蝎	蜈蚣	乌梢蛇	地龙	蕲蛇	土鳖虫	僵蚕
性味	辛；平	辛；温	甘；平	咸；寒	甘、咸；温	咸；寒	咸、辛；平
功效	息风镇痉、 通络止痛、 攻毒散结	息风镇痉、 通络止痛、 攻毒散结	祛风、通络、 止痉	清热定惊、 通络	祛风、通络、 止痉	破血逐瘀、 续筋接骨	息风止痉、 祛风止痛、 化痰散结
用量	煎服 3-6g 研末 0.5-1g/次	煎服 3-5g 研末 0.5-1g/次	煎服 6-12g 研末 2-3g /次	煎服 5-10g	煎服 3-9g 研末 1-1.5g /次	煎服 3-10g	煎服 5-10g
毒性	有毒	有毒	无毒	无毒	有毒	小毒	无毒

Misdiagnosed centipede and scorpion poisoning characterized by delayed hypersensitivity reaction: A case report

38岁，女，咳嗽、发烧 39.6°C > 10天就诊西医

- 脏器功能均无异常，**抗感染治疗无效**，继续发烧 > 3周
- 第18天出现四肢、胸背部和颈部皮肤红疹，无瘙痒
- 第21天皮肤红疹更密集，高于皮肤，按之褪色，瘙痒明显，炎性指标均正常

全蝎+蜈蚣

She ground about 20 intact centipedes and 50 intact scorpions into powder and took 3 to 5 grams a day. She has difficulty in opening mouth, and felt numbness and swelling of extremities on the second day after taking centipedes and scorpions. However, these symptoms disappeared spontaneously on the fourth day so that the patient neglected these symptoms.

研末1天3-5g

张口困难，麻痹，四肢肿胀等中毒现象

In China, taking centipede and scorpion under the guidance of doctors has few adverse reactions caused by oral administration. Oral administration of centipedes and scorpions has been reported to cause progressive masseter myotonic spasm, neurotoxicity and anaphylactic shock,^[8,9] but no rash has been described. In this case, the patient decided to take centipedes and scorpions without medical guidance. We think that there are 2 reasons to explain the fever and rash in this patient: Generally, patient take the liquids after centipedes and scorpions been decocted in hot water in order to retain medicinal ingredients and destroy toxic ingredients. However, centipedes and scorpions powders were orally taken in this case, as a result, the toxicity of non-decocted centipedes and scorpions powder increased remarkably. According to the standard process of TCM treatment, centipede and scorpion can be ground into pills for oral administration, but the dosage is very low. The dose taken by this patient has exceeded the safe dose by more than 10 times.

在中国，在中医的指导下服用全蝎和蜈蚣的中毒现象很少见

研末安全剂量：
全蝎：0.5-1g/次
蜈蚣：0.5-1g/次

↑
超过安全剂量>10倍

没经过正确的炮制或煎煮

Generalised involuntary limb twitching after ingestion of *Mesobuthus martensii* Karsch (Quanxie) powder

63岁，男。吞服一茶匙全蝎粉末15分钟后出现胸口痛、头晕、出汗，以及全身肢体出现不自主的抽搐。

Seven sheets of CHM prescription formula were subsequently traced back by the patient's son 3 hours after admission. The Hong Kong Poison Information Centre was consulted for opinion. Multiple ingredients, including Quanxie (全蝎 *Mesobuthus martensii* Karsch), were prescribed according to the formula. However, the patient had remained free of side-effects in the previous month when he took the herbal decoctions as instructed. Further questioning revealed that the patient had found his pain control unsatisfactory even after taking the herbal decoctions. After receiving verbal advice from his Chinese medicine doctor, he took a few pieces of scorpion from the herb package and put them into a food blender. He took a teaspoon of the powder directly with water; this was the first time he took the herb in this form and fashion. He developed symptoms soon after ingestion.

常规煎煮后服汤药1个月，
没有出现不良反应。

研末安全剂量：
全蝎：0.5-1g/次

研末1茶匙 (~5-6g)
饮水吞服

超过安全剂量

With a standard teaspoon, the patient could have taken 5 to 6 g of the powder, which is higher than the recommended dose. Failure to boil before ingestion might also have contributed to his clinical toxicities.

没有经过煎煮

15分钟后见胸口痛，头晕，出汗和全身肢体出现不自主抽动。

虫类药的运用与安全性



蜈蚣

中毒表现：恶心呕吐、腹痛腹泻、不省人事、心跳缓慢、呼吸困难、体温下降、血压下降等

溶血反应：尿呈酱油色、排黑便、伴溶血性贫血症状（寒战、发热、黄疸，等）

过敏反应：全身皮肤出现红色粟粒样皮疹，瘙痒难忍，目赤肿痛，羞明流泪，眼睑可见粟粒样脓点，伴发热、胸闷、纳差等；严重者可出现过敏性休克

另有服用蜈蚣致肝功能损害及急性肾功能衰竭者

中毒原因：一是用量过大，二是过敏体质者出现过敏反应。故应严格掌握剂量，过敏体质者忌用。



全蝎

中毒表现：头痛头昏、血压升高、心慌心悸、烦躁不安；严重者血压突然下降、呼吸困难、发绀、昏迷，最后多因呼吸麻痹而死亡

过敏反应：全身性红色皮疹及风团、发热、全身剥脱性皮炎等

另外还可引起蛋白尿、神经中毒（表现为面部咬肌强直性痉挛）

中毒原因：一是用量过大，二是过敏体质者出现过敏反应。故应严格掌握剂量，过敏体质者忌用

虫类药的运用与安全性



土鳖虫

过敏反应：全身瘙痒，皮肤鲜红色皮损或密集细小的丘疹，甚至引起剥脱性皮炎



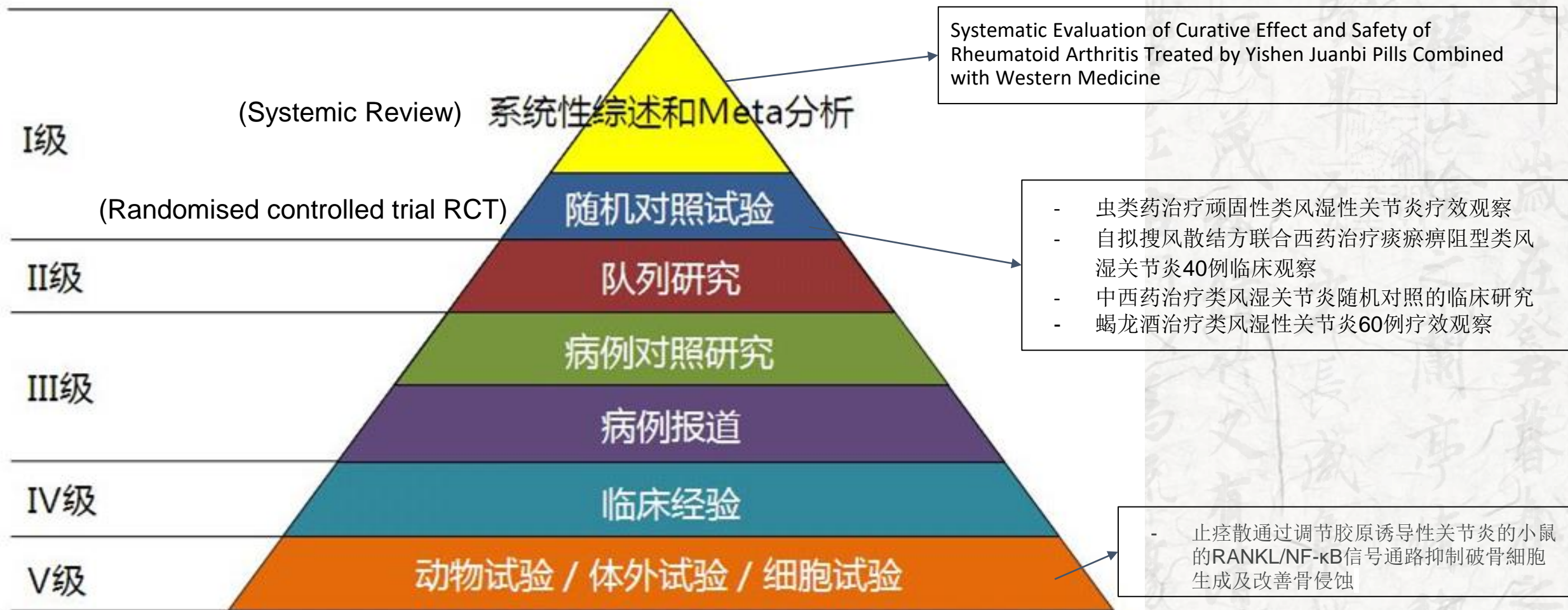
蕲蛇

中毒表现：麻痹、呼吸衰竭，导致死亡

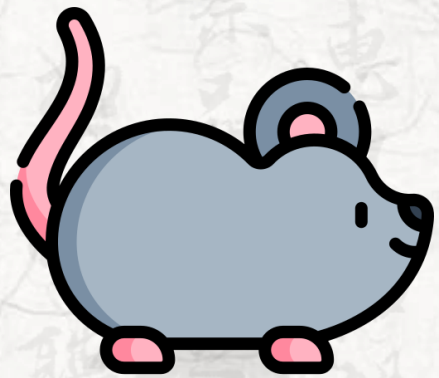
可引起过敏反应

⚠️ 遵守安全剂量，正确炮制与服用药，出现中毒反应立刻就诊西医

临床医学的循证等级



动 物 实 验

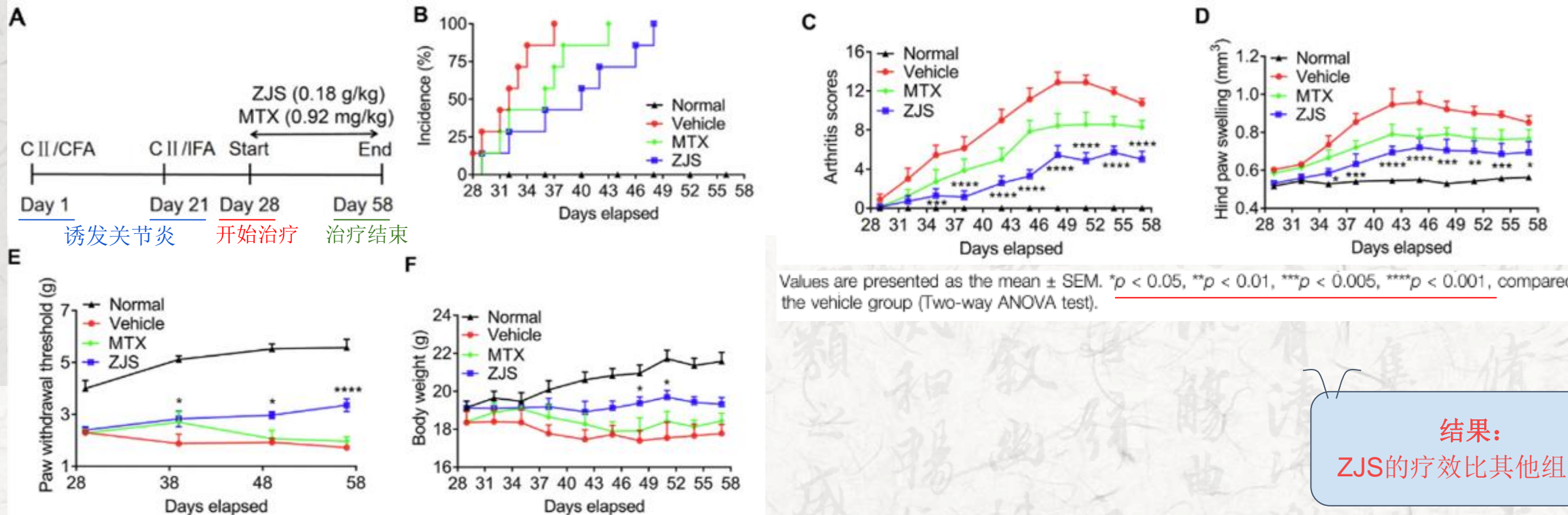


止痉散通过调节胶原诱导性关节炎的小鼠的RANKL/NF- κ B信号通路抑制破骨细胞生成及改善骨侵蚀

ZhiJingSan (ZJS) : 蜈蚣颗粒 + 全蝎颗粒 = 1 : 1, 每天服用1g

甲氨蝶呤 (**MTX**) : 5mg, 1周服用2次

4组: Normal (无关节炎), **Vehicle** (关节炎), **MTX** (关节炎 + 甲氨蝶呤), **ZJS** (关节炎 + ZJS)



结果:
ZJS的疗效比其他组的好

A



Normal



Vehicle



MTX



ZJS

结果：
ZJS能减少关节破坏与肿胀



Normal



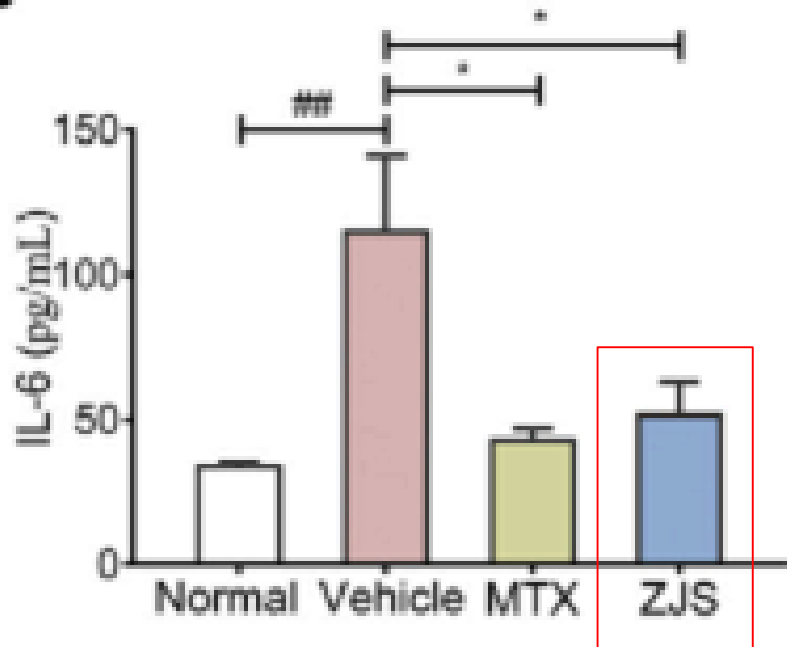
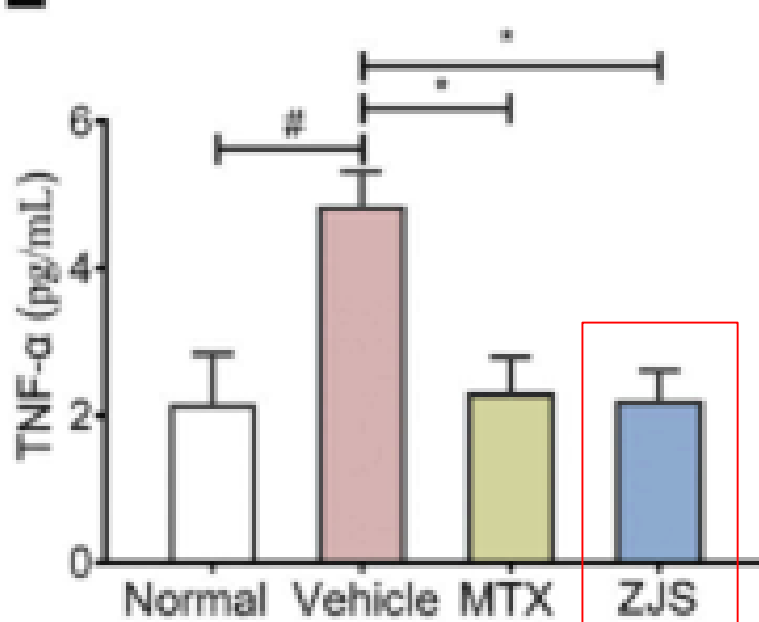
Vehicle



MTX



ZJS

D**E**

ZJS组的 IL-6 与 TNF- α 治疗后明显降低，与Vehicle组的差异有统计学意义

Values are presented as the mean \pm SEM. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, **** $p < 0.001$, compared with the normal group. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, compared with the vehicle group (One-way ANOVA test).

白血球介素-6 (IL-6)： 调节免疫和炎症反应

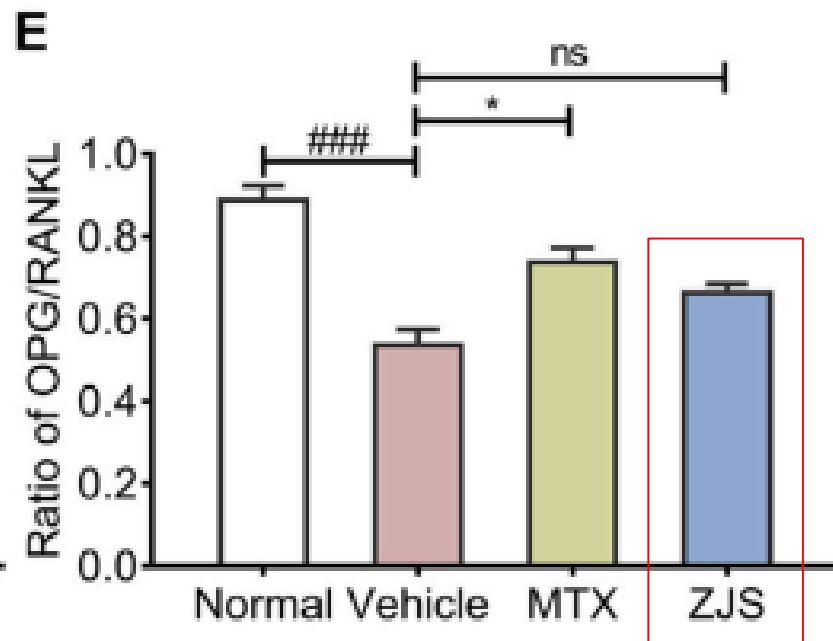
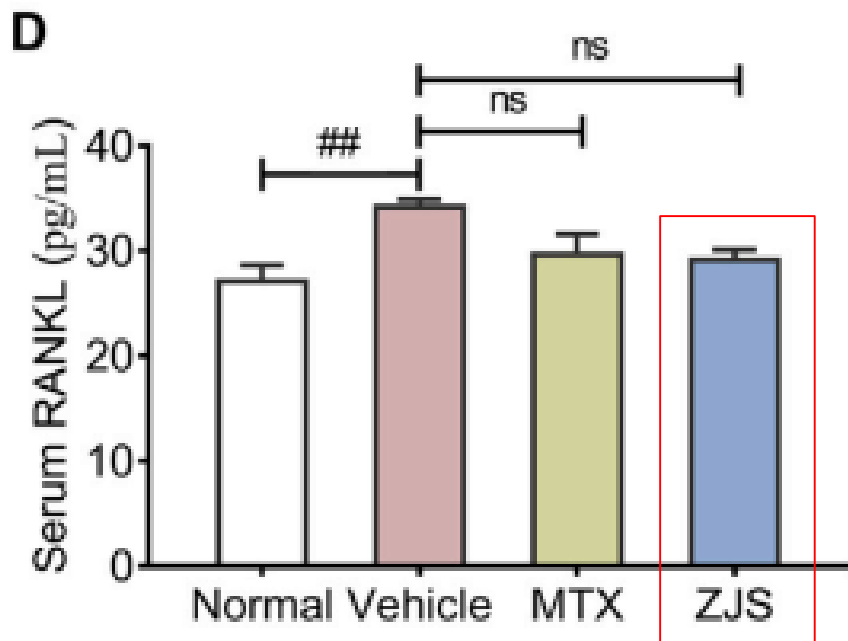
- \downarrow IL-6 \rightarrow \downarrow 炎症 \rightarrow 减轻类风湿关节炎症状

肿瘤坏死因子 α (TNF- α)：

- 抑制成骨细胞 (Osteoblast) 的活性 \rightarrow 抑制骨骼合成 (bone synthesis)
- 刺激破骨细胞 (Osteoclast) 的增值和分化 \rightarrow 促进骨骼吸收 (bone resorption)
- \downarrow TNF α \rightarrow 骨骼合成 \uparrow + 骨骼破坏 \downarrow \rightarrow 骨头侵蚀 \downarrow

结果：

ZJS可以通过降低TNF- α 和IL-6减轻骨侵蚀与临床症状



ZJS组的RANKL表达和
OPG/RANKL比值治疗后与
Vehicle组的差异无统计学意义

RANKL: 诱导破骨细胞的生成与分化, 增强破骨细胞的活性, 加速骨质破坏和吸收,

- ↓RANKL → 骨质破坏和吸收↓ → 骨头侵蚀↓

Osteoprotegerin (OPG): 诱骗受体 (decoy receptor), 与RANKL结合, 封闭RANKL与RANK结合, 抑制破骨细胞分化与成熟

- ↑OPG → 骨吸收↓ → 骨侵蚀↓

OPG/RANKL比值: OPG/RANKL↑ → 抑制破骨细胞分化与成熟 → ↓骨吸收与侵蚀

结果:
ZJS对RANK/RANKL/OPG
信号系统无影响



临 床 研 究



常用疗效指标

常用指标	正常值	代表
类风湿因子 (RF)	0 - 20 IU/ml	特异性85%，阳性不能诊断类风湿关节炎，阴性不能排除RA
抗环瓜氨酸抗体 (Anti-CCP)	< 20 units/ml	特异性95%，阳性提示类风湿关节炎，较早出现骨头关节破坏
C反应蛋白 (CRP)	< 10.0 mg/L	升高代表体内有炎症
红细胞沉降率/血沉 (ESR)	男：1 - 10 mm/hr 女 < 51岁：3 - 15 mm/hr 女 > 50岁：3 - 20 mm/hr	增快代表体内有炎症，越快疾病活动越大，病情较严重
疾病活动指数28 (DAS-28)	疾病缓解：≤ 2.6	低疾病活动期：> 2.6, ≤ 3.2 中疾病活动期：> 3.2, ≤ 5.1 高疾病活动期：> 5.1

美国风湿病学会反应率 (ACR-20/50/70)：① 关节肿胀数 (SJC)；② 关节压痛数 (TJC)；③ 患者对疾病的整体评估；④ 急性期反应物的水平 (CRP、ESR)；⑤ 医生对疾病的整体评估；⑥ 患者对躯体功能的评估；⑦ 患者对疼痛的评估

机体关节症状与体征：晨僵时间、关节压痛数、关节肿胀数、双手平均握力

虫类药治疗顽固性类风湿性关节炎疗效观察

共60例，随机分为常规组与实验组，各30例

(2组性别、年龄及病程比较，差异均无统计学意义，具有可比性)



常规组

99Tc- 亚甲基二膦酸盐 - 静脉滴注

- 锝 99Tc0.05 μ g
- 亚甲基二膦酸盐 5 mg
- 氯化亚锡 0.5 mg
- 250ml 生理盐水

来氟米特 - 口服

- 初始每天50mg，3天后每天20g



试验组

常规组治疗

+

虫类药方（中药颗粒剂）

组成：蜈蚣 4g，全蝎、穿山甲各6g，
白花蛇、乌梢蛇各10g，**土鳖虫 12g**，
地龙 20g

每天1剂，加入温开水 250mL 冲服，
饭后 1h 服用，疗程 3个月

共治疗3个月

虫类药治疗顽固性类风湿性关节炎疗效观察

表 1 2组临床症状改善情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	晨僵时间(min)		关节压痛数(个)		关节肿胀数(个)		双手握力(kg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	30	74.2±28.1	24.4±9.4 ^{①②}	8.2±2.7	3.4±1.3 ^{①②}	9.4±2.0	3.7±1.6 ^{①②}	19.9±5.7	24.2±4.0 ^{①②}
常规组	30	75.3±30.0	35.2±11.7 ^①	7.8±2.4	4.6±1.5 ^①	9.1±2.2	5.2±1.8 ^①	20.1±4.6	22.5±4.3 ^①

与本组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与常规组治疗后比较, ② $P < 0.05$

表 2 2组治疗前后 CRP、RF、ESR 指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)		RF(IU/mL)		ESR(mm/h)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	30	28.9±6.7	17.3±4.8 ^{①②}	78.5±20.6	41.0±18.4 ^{①②}	45.3±14.3	20.9±8.3 ^{①②}
常规组	30	29.5±7.3	21.6±5.2 ^①	80.1±24.2	53.8±20.6 ^①	47.1±16.4	29.2±10.1 ^①

与本组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与常规组治疗后比较, ② $P < 0.05$

表 3 2组临床疗效比较

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	愈显率(%)	总有效率(%)
试验组	30	5	15	7	3	66.66 ^①	90.00
常规组	30	2	9	13	6	36.67	80.00

与常规组比较, ① $P < 0.05$

- 试验组 (西药 + 虫类药)
- 常规组 (西药)

结果:
虫类药明显能够增强西药的疗效

自拟搜风散结方联合西药治疗痰瘀痹阻型类风湿关节炎40例临床观察

共**80例**中晚期痰瘀痹阻型类风湿关节炎患者

主症：关节**肿痛日久**不消，局部肤色**晦暗**，或有皮下结节

次症：关节肌肉刺痛，关节僵硬变形，面色黯黧，唇暗。

舌质紫暗或有瘀斑，苔腻，脉沉细涩或沉滑。

对照组（西药组，40例）

- 甲氨蝶呤（MTX）



观察组（中药 + 西药组，40例）

- MTX+ 搜风散结方



治疗8周

观察指标：

- 中医证候疗效变化
- 相关体征变化——关节压痛数，关节肿胀数，晨僵时间，双手平均握力
- 总体有效变化——临床指标，ESR，CRP

表1 类风湿关节炎痰瘀痹阻证证候分级量化表

症状积分	轻度 (1分)	中度 (2分)	重度 (3分)
关节疼痛	疼痛轻, 尚能忍受, 基本不影响工作	疼痛较重、工作和休息均受到影响	疼痛严重难以忍受, 严重影响休息和工作, 需配合使用止痛药物
关节肿胀	关节轻度肿、皮肤纹理变浅, 关节的骨标志仍明显	关节中度肿、关节肿胀明显, 皮肤纹理基本消失, 骨标志不明显	关节重度肿胀、关节肿胀甚、皮肤紧、骨标志消失
发热	体温 37.5 ~ 37.9 °C	体温 38 ~ 38.9 °C	体温 39 °C 以上
关节压痛	患者称有痛	病人尚能忍受, 皱眉不适等	痛不可触、压挤关节时病人很痛, 将手或肢体抽回
屈伸不利	关节活动范围减少 < 1/3	关节活动范围减少 ≥ 1/3	关节活动范围减少 ≥ 2/3, 甚或僵直
关节发热	仅关节触之热、患者无明显自觉热	关节触之热, 伴有自觉热	关节触之热, 伴自觉灼热
关节作冷	仅关节恶风寒, 触之不凉	关节恶风寒, 触之凉, 喜温	关节恶风寒明显, 常加衣保护
晨僵	晨僵 < 1 h	1 h < 晨僵 < 2 h	晨僵 > 2 h

[(治疗前积分- 治疗后积分) ÷ 治疗前基本] × 100%

显效: 中医临床症状、体征消失或基本消失, 证候积分减少 ≥ 70%

有效: 中医临床症状、体征消失或基本消失, 证候积分减少 ≥ 30%

无效: 中医临床症状、体征均无明显改善, 甚或加重, 证候积分减少不足 30%

表2 中医证候疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	40	8 (20)	10 (25)	22 (55)	18 (45)
观察组	40	10 (25)	28 (70)	2 (5)	38 (95)

表3 相关体征比较

确诊类风湿关节炎 > 30 min?

 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数	时间	关节压痛数/个	关节肿胀数/个	晨僵时间/min	双手平均握力/kPa
对照组	40	治疗前	7.16 ± 2.69	5.89 ± 2.42	3.45 ± 1.86	5.95 ± 1.61
		治疗后	4.89 ± 2.26*	4.63 ± 2.45*	2.29 ± 1.83*	7.16 ± 1.68*
观察组	40	治疗前	7.21 ± 2.57	6.05 ± 2.70	3.36 ± 2.05	6.11 ± 1.70
		治疗后	3.53 ± 1.74* ^Δ	2.95 ± 2.39* ^Δ	1.53 ± 1.12* ^Δ	8.32 ± 2.33* ^Δ

注: 与本组治疗前比较,* $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较,^Δ $P < 0.05$ 。

表4 总体疗效比较

[例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	40	9 (22.5)	11 (27.5)	20 (50)	20 (50)
观察组	40	10 (25)	29 (72.5)	1 (2.5)	29 (97.5)

显效: 关节疼痛、僵硬、肿痛等症状**明显好转**, CRP、ESR 水平接近于正常

有效: 关节疼痛、僵硬、肿痛等症状**有所改善**, CRP、ESR 水平与治疗前相比改善 > 50%

无效: 各项临床指标均**未得到控制**

- 对照组 (西药)
- 观察组 (西药 + 虫类药)

中药配合西药能更有效地改善患者的临床症状

中西药治疗类风湿关节炎随机对照的临床研究

共122例

2组一般资料比较差异无统计学意义。

西药组

- 61例，脱落9例
- 完成 **52例**
- 甲氨蝶呤片 (Methotrexate) 2.5mg + 爱若华 (Leflunomide) 10mg



中药组

- 61例，脱落8例
- 完成 **53例**
- 口服雷公藤多甙片 10mg + 益肾蠲痹丸 8g, 均每日服用3次



总治疗24周，每12周做一次评估

观察指标（24周后）

1. 临床症状：治疗前、治疗第12周及第24周

- a. 28个关节压痛关节（A）及指数（B）
- b. 28个肿胀关节数（C）及指数（D）
- c. 休息痛（E）
- d. 晨僵（F）
- e. 健康状况问卷（HAQ）
- f. 患者及医师对目前疾病状况的评估（G、H）等评分

1. 实验室检查

- a. 血沉（ESR）
- b. C反应蛋白（CRP）
- c. 类风湿因子（RF）
- d. 免疫球蛋白（IgA、IgG、IgM）
- e. 血常规
- f. 肝肾功能

3. 疗效评价

- a. ACR20, ACR50, ACR70

3. X线检查

3. 安全性

- a. 临床不良反应
- b. 实验室异常结果

表 1 治疗后 2 组临床症状及实验室检查比较 $\bar{x} \pm s$

指标	第 0 周	西药组(n=52)		中药组(n=52)	
		第 12 周	第 24 周	第 12 周	第 24 周
A(分)	10.0±5.6	4.7±3.2 [#]	3.3±2.5 [#]	5.2±2.8 [#]	3.9±2.3 [#]
B(分)	14.3±7.7	7.6±4.6 [#]	5.1±3.8 [#]	9.4±5.1 [#]	6.2±3.6 [#]
C(分)	9.7±7.6	3.2±2.2 [#]	1.7±1.3 [#]	3.9±2.7 [#]	2.0±1.5 [#]
D(分)	13.2±8.7	6.9±4.6 [#]	3.2±2.0 ^{#*}	7.6±4.6 [#]	5.3±2.4 [#]
E(分)	57.5±16.8	21.4±6.0 [#]	13.6±4.3 [#]	26.2±7.5 [#]	16.4±5.8 [#]
F(分)	52.8±18.2	40.4±13.5 [#]	23.9±10.0 ^{#*}	46.6±14.7 [#]	34.3±11.6 [#]
G(分)	60.7±20.3	31.1±24.7 [#]	24.8±21.4 [#]	35.8±26.3 [#]	27.3±23.5 [#]
H(分)	56.1±19.5	29.3±22.4 [#]	21.4±17.7 [#]	32.2±23.7 [#]	25.5±22.8 [#]
HAQ 评分	8.2±7.3	2.5±3.8 [#]	1.9±3.2 [#]	3.6±6.3 [#]	2.1±4.2 [#]
ESR (mm/h)	39.3±30.4	24.4±16.5 [#]	15.6±12.1 ^{#*}	26.5±15.9 [#]	20.6±14.6 [#]
CRP (mg/L)	23.2±26.7	12.5±14.3 [#]	5.7±8.2 ^{#△}	14.2±16.4 [#]	9.6±10.6 [#]
RF (IU/L)	172.8±297.6	116.7±252.7 [#]	74.4±167.6 ^{#△}	130.2±261.7 [#]	15.2±242.8 [#]

与治疗前比较, [#] $P < 0.01$; 与中药组比较, ^{*} $P < 0.05$, [△] $P < 0.01$

28个关节压痛、肿胀与其指数

休息痛

晨僵评分

治疗第24周时, 西药组28个肿胀关节指数、晨僵评分及ESR, CRP, RF指数均明显低于中药组。

结果:

长期治疗中, 西药减缓症状与降低ESR、CRP与RF指标的效果比中药好

表 2 治疗 12 周时临床疗效 2 组比较 例(%)

指标	治疗前	西药组(n=52)		中药组(n=52)	
		第 12 周	第 24 周	第 12 周	第 24 周
ACR20	≥20%	33(63.5)	45(86.5)*	31(58.5)	36(67.9)
	<20%	19(36.5)	7(13.5)	22(41.5)	17(32.1)
ACR50	≥50%	20(38.5)	31(59.6)*	18(34.0)	25(47.2)
	<50%	32(61.5)	21(40.4)	35(66.0)	28(62.8)
ACR70	≥70%	8(15.4)	16(30.8)	8(15.1)	14(26.4)
	<70%	44(84.6)	36(69.2)	45(84.9)	39(73.6)

与中药组比较,* P<0.05

治疗第24周时，西药组 ACR20，ACR50 的例数明显多于中药组。

结果：

西药组比中药组多患者见病情进步超过20%和50%

美国风湿病学会反应率（ACR-20/50/70）

- ① 关节肿胀数（SJC）
- ② 关节压痛数（TJC）

+

- ③ 患者对疾病的整体评估；
- ④ 急性期反应物的水平（CRP、ESR）
- ⑤ 医生对疾病的整体评估
- ⑥ 患者对躯体功能的评估
- ⑦ 患者对疼痛的评估

ACR20: 与基线相比，关节肿胀数和关节压痛数改善程度在20%以上，或者其余5项中至少有3项达到了20%改善

→ 扩展至ACR50、ACR70（定义类似于ACR20），适用于评估治疗前后的效果。

表 3 治疗过程中不良反应发生率 2 组比较 例(%)

不良反应	西药组(n=52)	中药组(n=53)
转氨酶升高	9(17.3)	6(11.3)
月经不调	1(1.9)	7(13.2)
胃肠道反应	7(13.5)	2(3.8)
白细胞减少	4(7.7)	1(1.9)
急性上呼吸道感染	3(5.8)	2(3.8)
过敏反应	1(1.9)	2(3.8)
其他	4(7.7)	5(9.4)
合计	29(55.8)	25(47.2)

西药组主要表现为转氨酶升高、胃肠道反应和白细胞减少。

中药组主要表现为转氨酶升高、胃肠道反应和月经不调。

2组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

结果：
中药和西药的不良反应发生率均相同

中西药治疗类风湿关节炎随机对照的临床研究

- ✓ 单纯西药 vs 单纯中药治疗
- ✓ 治疗24周（6个月），时间和其他临床研究相对较长
- ✓ 有报道不良反应
- ✗ 不清楚不良反应是不是雷公藤引起（中药组用了益肾蠲痹丸合雷公藤片，雷公藤含有潜在的毒性成分，可导致副作用）
- ✗ 在不良反应方面，雷公藤已被证明过可造成月经失调，所以如果不把月经不调作为不良反应的观察指标，那么中药组不良反应的发生率明显低于西药组
- ✗ 不清楚如果单用益肾蠲痹丸，是否可达到同样的疗效

蝎龙酒治疗类风湿性关节炎60例疗效观察

共120例，随机分为对照组与治疗组，各60例
(2组性别、年龄、病情、病程比较，差异均无统计学意义，具有可比性)



美洛昔康片 (Meloxicam - NSAID)
- 0.75mg, 2次/天

对照组



口服蝎龙酒
组成: 全蝎、地龙、威灵仙、
当归、杜仲、桑寄生、白芍、红花等
- 每次25mL, 4次/天

治疗组

治疗60天

表 1 检查指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ESR/(mm/h)		CRP/(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	60	49.0±26.0	25.0±18.0 ^{##}	42.0±27.0	27.0±21.0 [#]
对照组	60	51.0±25.0	35.0±20.0	39.0±29.0	35.0±26.0

注:2组 t 检验比较, ^{##} $P < 0.01$, [#] $P < 0.05$ 。

表 2 2组临床疗效比较

组别	例数	显效	进步	有效	无效	总有效率/%
治疗组	60	17	23	16	3	95.0 ^{##}
对照组	60	11	22	10	15	75.0

注:2组 χ^2 检验比较, ^{##} $P < 0.01$ 。

显效: 主要症状消失、关节活动恢复、ESR及CRP正常或明显改善

进步: 主要症状基本消失、关节功能基本恢复正常、ESR及CRP有改善

有效: 主要症状减轻、关节功能有所改善、ESR及CRP无改善或者有改善

无效: 主要症状、体征没有明显改变或加重、ESR及CRP没有改善

治疗组ESR与CRP改善优于对照组, 差异有统计学意义

治疗组总有效率明显优于对照组, 差异有统计学意义

治疗组: 全部病例均无明显不良反应
 对照组: 3例出现胃肠反应、1例头晕、1例瘙痒

结果:

中药减缓类风湿关节炎症状与降低指标比西药好, 也无不良反应

中西医结合治疗类风湿关节炎疗效与安全性的系统评价

Systematic Evaluation of Curative Effect and Safety of Rheumatoid Arthritis Treated by Yishen Juanbi Pills Combined with Western Medicine

益肾蠲痹丸——骨碎补、熟地黄、当归、徐长卿、土鳖虫、僵蚕(麸炒)、蜈蚣、全蝎、蜂房(清炒)、广地龙(酒制)、乌梢蛇(酒制)、延胡索、鹿衔草、淫羊藿、寻骨风、老鹳草、鸡血藤、菖草、生地黄、虎杖等

纳入研究	例数	性别(男/女)		年龄(岁) T/C	干预措施		疗程	结局指标	失访与退出
		T	C		T	C			T/C
余慧 2016 ^[4]	37/37	14/23	15/22	65.3±8.46/64.83±8.71	益肾蠲痹丸+MTX+NSAIDs+ Elcatonin injection	MTX + NSAIDs + El- catonin injection	4个月	①②③④⑤⑥⑦	N/A
周铁 2009 ^[5]	45/45	17/28	15/30	60~70/61~70	益肾蠲痹丸+MTX+NSAIDs	MTX+NSAIDs	24周	①②③⑤⑥⑧	N/A
岳双林 2016 ^[6]	34/34	8/26	9/25	53.6±12.3/55.1±13.5	益肾蠲痹丸+MTX	MTX+SSZ+Pred	3个月	①②④	N/A
张波 2009 ^[7]	60/60	N/A	N/A	45.85±11.37	肾蠲痹丸+MTX+NSAIDs	MTX+NSAIDs	3个月	①②③④⑥⑦	N/A
方海燕 2014 ^[8]	50/50	13/37	10/40	45.3±12.53/47.54±14.82	益肾蠲痹丸+LEF	LEF+MTX	12月	①②③④⑤⑥⑦	1/3
李雪芬 2016 ^[9]	40/40	29/11	30/10	41.0±9.97/42.15±10.25	益肾蠲痹丸+LEF+NSAIDs	LEF+NSAIDs	3个月	①②③④⑤⑥⑦⑧	N/A
白明华 2017 ^[10]	60/60	21/39	19/41	49.64±5.61/52.42±4.87	益肾蠲痹丸 + MTX + LEF + NSAIDs	MTX+LEF+NSAIDs	20周	①②③④⑤⑥⑦⑧	N/A
郭进 2005 ^[11]	30/30	7/23	4/26	49±10.2/48±11.8	益肾蠲痹丸+MTX+NSAIDs	MTX+NSAIDs	24周	①②③④⑥⑧	N/A
罗敏 2017 ^[12]	58/58	35/23	38/20	28.5±5.6/28.1±5.1	益肾蠲痹丸+MTX+LEF	MTX+LEF	24周	①⑤⑥⑦	N/A

注:T 治疗组,C 对照组,N/A 未获得;MTX:甲氨蝶呤,LEF:来氟米特,SSZ:柳氮磺吡啶,Pred:醋酸泼尼松片,NSAIDs:非甾体类抗炎药,Elcatonin injection:依降钙素注射液;①总有效率;②关节压痛数;③关节肿胀数;④晨僵时间;⑤类风湿因子(RF);⑥红细胞沉降率(ESR);⑦C-反应蛋白(CRP);⑧不良反应发生率

纳入9篇文献，共有 824 例患者，其中治疗组 413 例，对照组 411 例。

治疗组： 益肾蠲痹丸口服 + 常规西药； **对照组：** 单纯使用常规西药

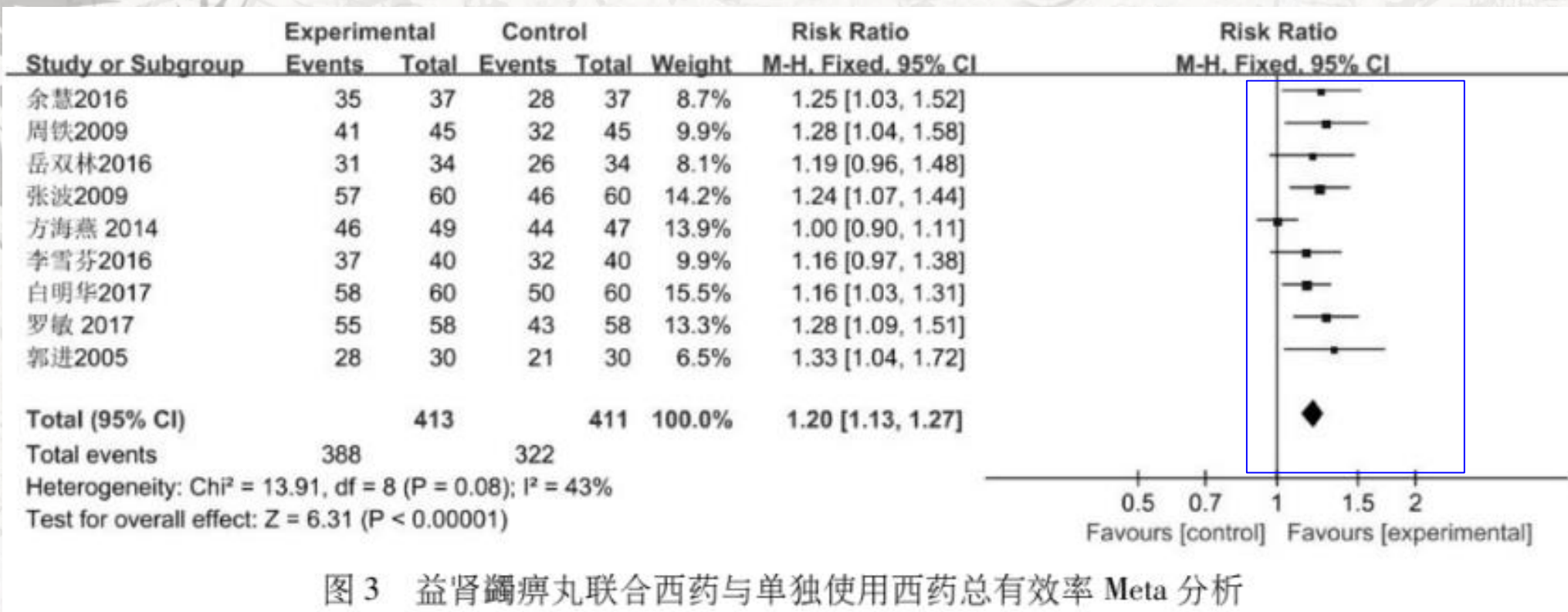


图3 益肾蠲痹丸联合西药与单独使用西药总有效率 Meta 分析

总有效率 [RR = 1.20, 95% CI(1.13,1.27), P < 0.00001],

组间差异具有统计学意义

结果:
益肾蠲痹丸配合西药的治疗
效果比单纯使用西药好

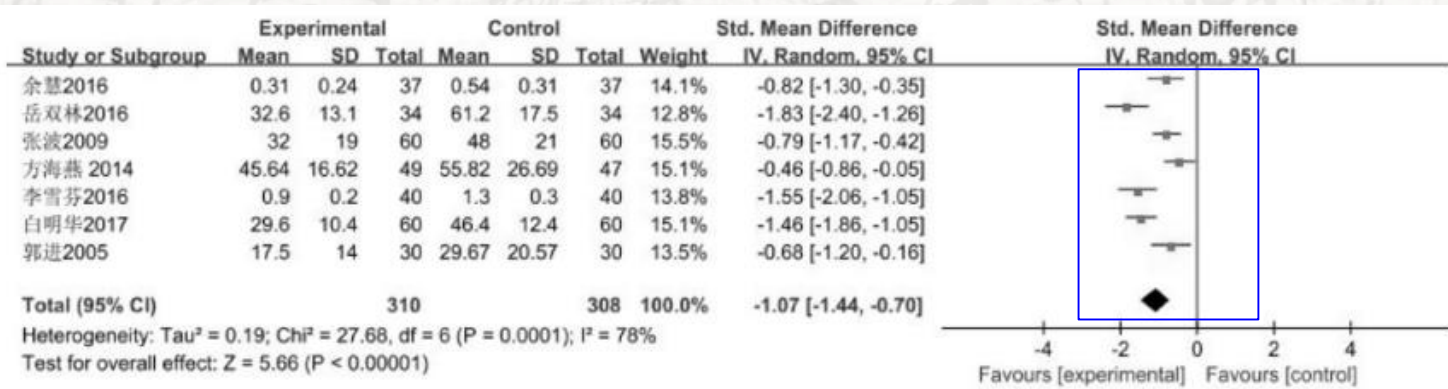


图6 益肾蠲痹丸联合西药与单独使用西药对晨僵改善情况的 Meta 分析

- 晨僵时间: [SMD = -1.07, 95% CI(-1.44,-0.70), P<0.00001]

- 关节压痛数: [SMD = -1.36 95% CI(- 1.92,-0.79), P<0.00001]

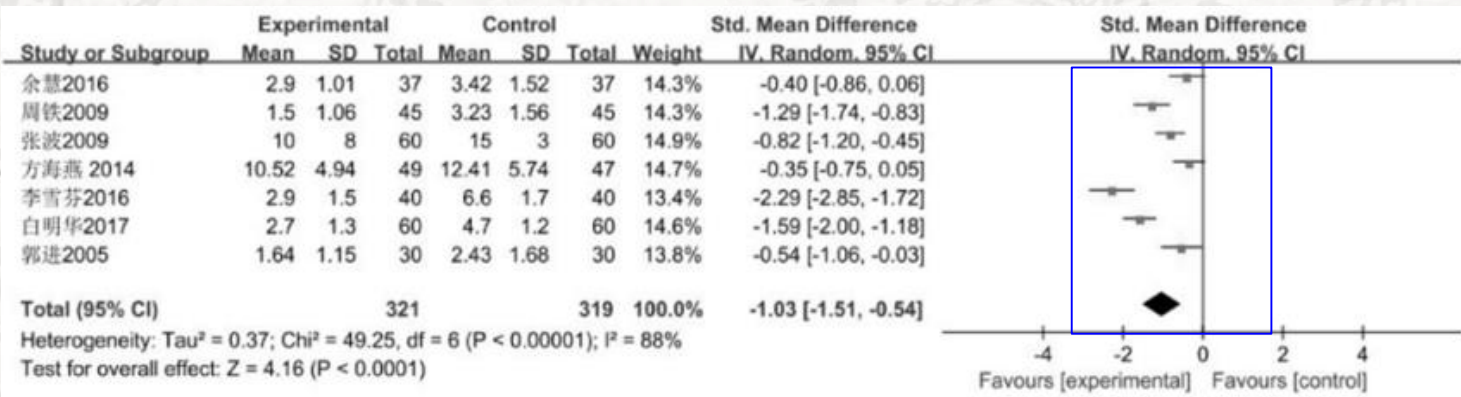


图4 益肾蠲痹丸联合西药与单独使用西药对关节肿胀数改善情况的 Meta 分析

- 关节肿胀数: [SMD = -1.03 95% CI(- 1.51,-0.54), P<0.0001]

- 益肾蠲痹丸联合西药与单纯使用西药相比,在改善RA患者关节肿胀数均具有优势

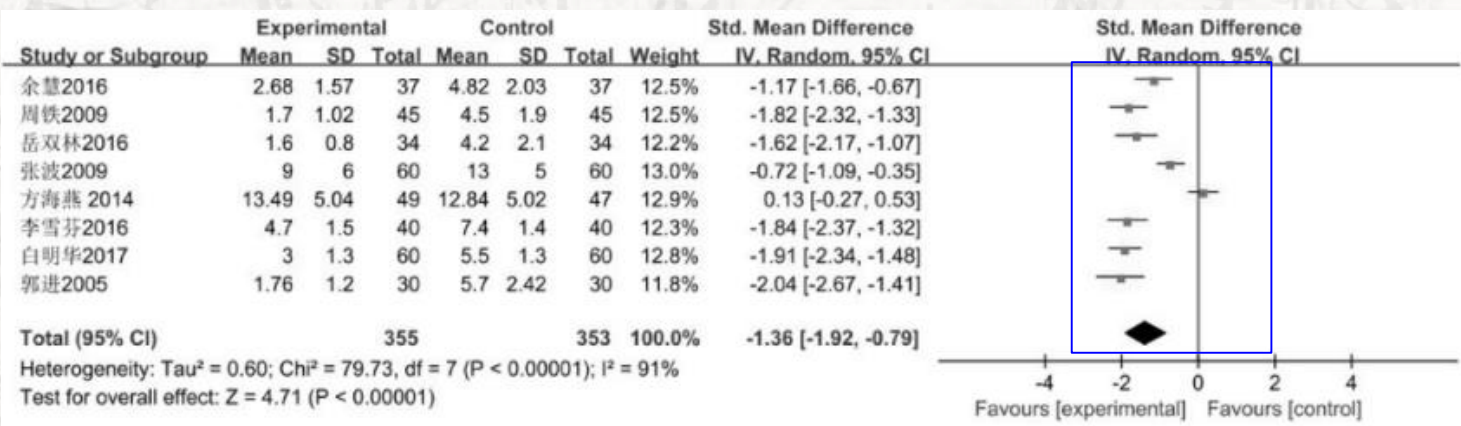


图5 益肾蠲痹丸联合西药与单独使用西药对关节压痛数改善情况的 Meta 分析

- 组间差异具有统计学意义

结果:
益肾蠲痹丸配合西药能较有效地减缓关节炎的症状



图 10 益肾蠲痹丸联合西药与单独使用西药不良反应发生率的 Meta 分析

不良反应

- 结果显示益肾蠲痹丸联合西药与单独使用西药相比并不会增加不良反应的发生，组间差异无统计学意义
- 1 篇提到治疗组主要表现为食欲下降、恶心和轻度腹泻，对照组主要为乏力、恶心及白细胞减少
- 2 篇提到不良反应及其处理情况，治疗组主要表现为胃肠不适、肝功能损害、脱发、皮疹瘙痒，对照组主要表现为肝功能损害、白细胞减少、脱发、皮疹、呼吸道感染，经对症处理后均得到缓解

结果：

益肾蠲痹丸不增加
也不降低不良反应

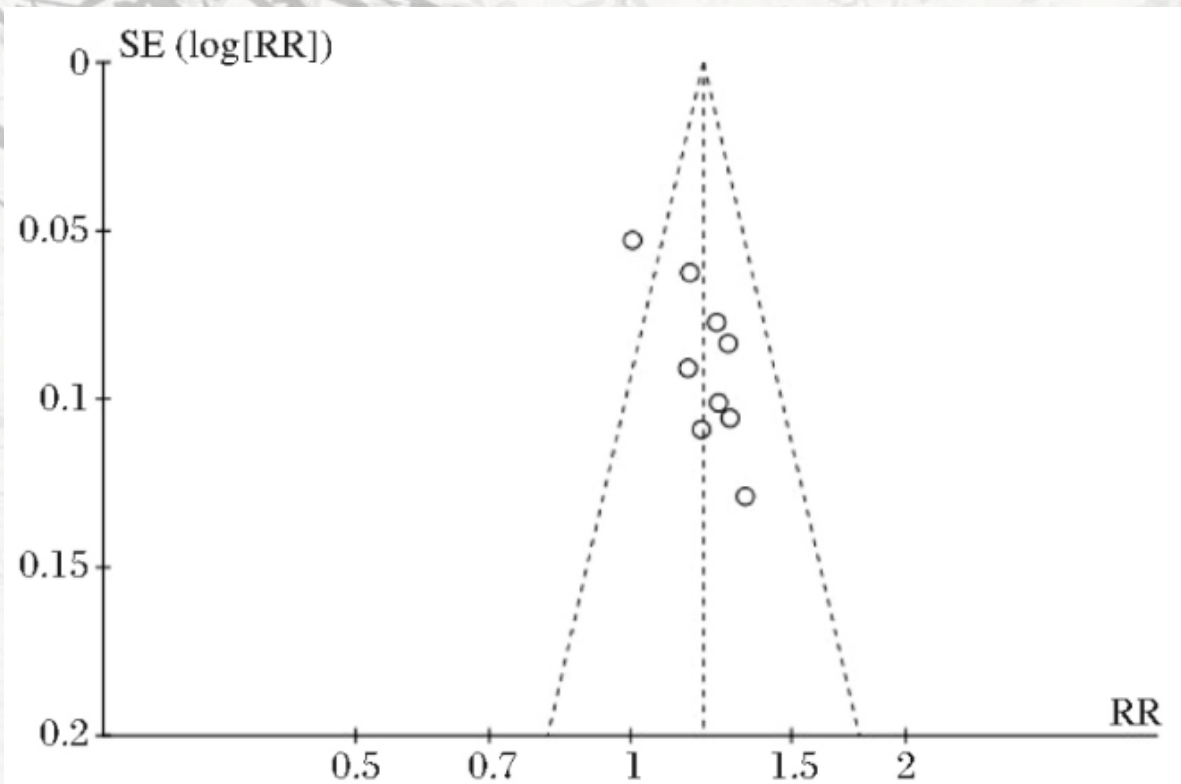


图 11 发表性偏倚漏斗图

结果显示漏斗图不完全对称，提示纳入文献存在一定发表偏倚

可能没包括足够的文献、也没有外国的文献

可能有偏倚!

安全运用虫类药

1. 交替使用几种虫类药 → 减少药物毒性累积 e.g. 全蝎换蜈蚣、乌梢蛇换蕲蛇，蝉蜕换僵蚕

1. 配伍用药 → 减少毒副作用

- 正虚体弱：+ 黄芪、白术、党参、当归 = 补益气血
- 辛温燥烈虫药：+ 生地黄、石斛、麦冬 = 滋阴养血
- 咸寒虫药：+ 桂枝、当归 = 辛温药
- 介壳鳞片药：+ 刺猬皮、木蝴蝶 = 保护胃粘膜

1. 药味药量调整 → 正虚体弱之人宜药味少、药量小、多配伍补益药

1. 定期复查肝肾功能

1. 用药时间 → 研究中最长的疗程为6个月

总结

- 虫类药搜风通络，可达筋骨关节，对治疗类风湿关节炎有一定的疗效。
- 西医研究也证明虫类药能够**减缓症状与降低指标**。
- **研究局限性**
 - 这些文章的用药都是**短期**的，如2个月、3个月，最长6个月，而毒性可能需要更长时间累积然后造成不良反应的表现。
 - 临床研究一般在治疗停止后终止，治疗后疗效是否有**持续性**有待更多研究。
 - 很多研究方向都由**中药+西药**作为研究组 **VS** 西药为对照组。
 - 少见**单用中药****VS**西药。更少见单用**虫类中药**治疗类风湿关节炎。

謝
謝

