

# 中医中药与生物制剂在风湿病治疗中的应用

杨德才 尹谢添

【关键词】 中医中药 生物制剂 联合用药

对于风湿病的治疗,中医中药与西药已经深入人心,通过查阅在我科门诊随诊的400位患者的病历,我们发现几乎所有的患者都在或多或少的使用中药中成药及西药。这说明两种药物联合起来使用有其独特的优势,并受到广大医疗同仁的认可。同时说明我们应该合理规范的使用中药中成药及西药。

现代风湿病在中医多属“痹证”范畴。中医认为痹证是人体正气不足或脏腑功能失调,风寒湿热燥火等外邪侵袭人体,造成经脉气血不通不荣,出现以肢体关节肌肉疼痛、重着、麻木、肿胀、屈伸不利等,甚则关节变形或累及脏腑为特征的一类疾病的总称。

早在秦汉时期,《黄帝内经》中就对其病名、病因病机、分型、治则治法有较详尽的论述,到后世历代医家又对其进行了补充和完善,李忠梓在《医宗必读·痹》中提出的“治风先治血,血行风自灭”成为现代治疗风湿病的总纲,张仲景所创的桂枝芍药知母汤和乌头汤仍沿用至今,叶天士对痹久不愈,邪入于络,用活血化瘀法治疗,并重用虫类药剔络搜风,对临床有较大的指导意义。

现代医学中,类风湿关节炎、强直性脊柱炎、反应性关节炎多属此类疾病范畴,多指影响骨、关节及周围软组织,如肌肉、滑囊、肌腱、筋膜、神经的一组疾病。因其病因病机不清,现代医学对其治疗多以缓解症状及控制病情为主,药物治疗包括非甾体抗炎药、改善病情的抗风湿药、糖皮质激素、生物制剂等。其中,生物制剂是在疾病基础研究以及相应的生物技术飞速发展的背景下产生的,是风湿病治疗的新手段。

## 1 中医中药治疗风湿病的优势与不足

中医中药治疗风湿病历史悠久且疗效显著,中医治疗疾病的最大特点是辨证论治、整体调节。根据病人的主要临床表现,辨别其虚实寒热,分别采

用疏风祛湿、温经散寒、温寒祛湿、清热凉血、活血通络、补肾壮骨等不同治法辨证治疗,保证了长期服用中药安全有效。现代药理学研究中草药可以通过双向调节人体的免疫功能,能有效地缓解病情,还能改善体质,起到有助于祛邪外出或抑御外邪的再度侵袭的作用。同时,部分中草药如甘草、人参、黄芪、巴戟天、淫羊藿、知母、女贞子,益母草等都有类激素的作用,能够更好的改善症状和控制病情。同时在合用西药过程中能根据已发生或可能发生的副作用,通过辨证治疗,调整全身气血阴阳的盛衰,减轻西药的毒副作用。传统医学在我国已经有几千年的历史,在现代医学传入我国之前,中医在国人的繁衍生息中起到了举足轻重的作用,在中医应用的数千年中,其无明显的副作用发生,在现代应用中,病人易于接受。但中医中药治疗风湿病也有其不足之处。首先对于疾病的辨证分型目前缺乏统一标准,具体的药物有效成分、作用环节和靶点尚不明确,疗效结果可重复性差,缺少深入的具有前瞻性的对比性研究。在临床研究中缺乏大样本的,严格的随机、对照、盲法的实验数据,科学性不足。其次中草药的疗程较长,起效较慢,不易为患者所坚持。再次少数江湖游医打着中医药的幌子,采用不规范的手段治疗风湿病,给患者带来了一定的损失,败坏了中医药在人们心目中的形象。

## 2 生物制剂的分类和作用机制

生物制剂区别于传统的小分子化合物药物,是通过生物工程方法制造的生物大分子,是选择性地以参与免疫反应或炎症过程的分子或受体为靶目标的单克隆抗体或天然抑制分子的重组产物,能起到靶向性地阻断疾病的发生和发展进程的功。目前,在风湿病领域应用的生物制剂主要有以下几类:①抗炎症细胞因子生物制剂,如肿瘤坏死因子(TNF)拮抗剂(依那西普、英夫利西单抗和阿达木单抗)、白介素-1受体拮抗剂和抗白介素-6受体的单克隆抗体;②抗B细胞的特异性抑制剂,如抗

CD20 单克隆抗体(利妥昔单抗)、抗 B 细胞刺激因子的单克隆抗体和抗 CD40 配体的单克隆抗体;③抗 T 细胞特异性抑制剂,如细胞毒性 T 细胞相关抗原 4-免疫球蛋白(阿巴西普)。

TNF-拮抗剂依那西普和英夫利西单抗是目前临床应用最多的生物制剂。TNF- $\alpha$  主要由滑膜层里层的滑膜巨噬细胞产生,作用的靶点是包括 TNF- $\alpha$  受体在内的一些抗 TNF- $\alpha$  成分,参与调节炎性细胞的聚集和激活、滑膜细胞的增殖、骨与软骨的破坏等。

### 3 生物制剂治疗风湿病的优势与不足

生物制剂自 2003 年后便逐渐在国内外广泛应用,其可以快速改善症状,减轻患者痛苦,同时可以减缓放射学上的进展。TNF 拮抗剂能过特异性的抑制肿瘤坏死因子,能够明显地减轻炎症反应和阻止关节的破坏。研究显示 TNF 拮抗剂单独使用的疗效至少不逊色于单独使用甲氨蝶呤(MTX),而与 MTX 的联合使用可以显著性地控制病情活动。但其也具有明显的不足,首先其价格昂贵,不易为大多患者所接受,会给患者及社会带来严重的负担。据估计,美国每年 RA 带来的直接医疗成本和间接成本为 260 ~ 320 亿美元(1998 年美元价格)。生物制剂作为治疗风湿病的新手段,与传统症状缓解性抗风湿药(DMARDs)相比,疗效是毋庸置疑的,其成本也较高。据估计,平均一个 RA 病人每年的传统 DMARDs 治疗成本达到 3000 美元,而采用生物制剂治疗成本大约在 16000 ~ 20000 美元之间。生物制剂经常与 MTX 联合用药,联合生物制剂治疗比没有生物制剂治疗的效果更好,但是成本也更高。其次其具有明显的不良反应,如感染、注射部位静注反应、肿瘤、神经系疾病、充血性心力衰竭、肝酶升高等。

①感染:感染是较常见而重要的不良反应。类风湿关节炎患者易患结核病,而用肿瘤坏死因子拮抗剂可使结核病患病率进一步增加。因此,使用肿瘤坏死因子拮抗剂应常规做抗结核菌素试验和拍胸片进行筛选。另外,少数患者有诱发感染加重的危险性,对于有严重感染或机会性感染者,不应开始或继续用这类药,但感染控制后可恢复治疗。使用这类药的少数患者,乙型肝炎的症状和病毒血症加重,故这类药物不用于乙肝感染者。

②注射部位静注反应:皮下给药的阿达木单抗和依那西普引起注射部位的反应较多。静脉给药的英夫利西引起输注反应少见,即使有,也多为轻

中度。

③肿瘤:高度活动性类风湿关节炎或强直性脊柱炎患者本身的淋巴瘤发病率增加,与使用肿瘤坏死因子抑制剂的关系不大,而可能主要与 B 细胞在慢性炎症的长期刺激下发生突变有关。

④神经系疾病:仅有脱髓鞘样综合征、视神经炎、横断性脊髓炎、多发性硬化及帕金森病的个案报道。有脱髓鞘病或视神经炎的患者不应接受肿瘤坏死因子抑制剂治疗。

⑤充血性心力衰竭:大剂量英夫利昔似乎与充血性心衰和死亡相对危险高有关,尤其在心功能很差的类风湿关节炎患者中。因此建议肿瘤坏死因子拮抗剂应尽量避免或慎用于充血性心力衰竭控制不好的类风湿性关节炎患者。

⑥其他:有些妇女在用这类药物过程中妊娠,但她们在正常分娩、流产和终止妊娠率方面与正常人群无差别,为以防万一,一旦发现妊娠应停用这类药物。

### 4 对 TNF- $\alpha$ 有影响的中药

近年来,国内医学工作者开展了中药(单味中药提取物、复方制剂、中药针剂等)对 RA 治疗的动物实验和临床研究,从不同角度研究中药对 TNF- $\alpha$  的影响,进一步探讨中药治疗 RA 的作用机理。已为风湿病专家熟知的雷公藤、青风藤、白芍、马钱子制剂等对 TNF- $\alpha$  均具有不同程度的影响,因而在临床上呈现较好的治疗效果,现将近年来部分研究结果摘要介绍如下。

痛痹康(青风藤、黄芪等)大、中、小剂量组对小鼠伴刀豆蛋白 A(ConA)诱导的脾脏 T 淋巴细胞增殖均有显著抑制作用,其作用强度与强的松相似;可抑制小鼠腹腔巨噬细胞分泌 TNF- $\alpha$  等炎症细胞因子,并有剂量-效应关系。

和血祛风冲剂(当归、川芎、生黄芪、三七等)与寒湿痹冲剂(对照组)对弗氏完全佐剂性关节炎大鼠 TNF- $\alpha$  有降低作用。

痹证停合剂(雷公藤、赤芍、防风等)可将佐剂性关节炎大鼠过高的 TNF- $\alpha$  降低到正常水平;对继发性关节肿胀具有明显的预防、治疗作用,且对继发性反应的全身症状也有明显的改善作用,具有明显的剂量依赖关系。

痹肿消汤(白花蛇舌草、肿节风、丹参、络石藤、骨碎补、薏苡仁等)与甲氨蝶呤均能下调实验性关节炎大鼠血浆 TNF- $\alpha$  水平,但痹肿消汤的作用优于甲氨蝶呤。该汤还能减少胶原诱导性关节炎大鼠

中 TNF- $\alpha$ mRNA 的表达。

桑桂通痹剂(桑枝、桂枝、路路通、炒白芍等)可使 CIA 大鼠血清较正常组明显升高的 TNF- $\alpha$  含量水平降低。

益气清络方(黄芪、赤芍、白芍、知母、防己、徐长卿)用药 8 天后能减轻 II 型胶原免疫 SD 大鼠关节炎的足肿胀,且降低大鼠血清 TNF- $\alpha$  的水平。

热痹颗粒剂(秦艽、地龙、路路通等)小、中、大剂量组在镇痛、抗炎疗效及降低血清 TNF- $\alpha$  等方面显著优于生理盐水组,疗效与雷公藤多苷片相当。

痹康饮合剂(雷公藤、青风藤、羌活等)可明显抑制胶原性关节炎大鼠关节肿胀、明显降低关节炎指数,使放射学、病理学的改变得到改善,给药 6 周后,明显降低异常增高的 TNF- $\alpha$  水平。

问荆合剂(白毛藤、蒲公英、菝葜、两面针、木贼草等)能显著减轻 II 型胶原诱导大鼠关节炎关节肿胀指数、显著降低外周血 TNF- $\alpha$ 、减轻关节滑膜病理改变、抑制滑膜细胞的增殖。

热痹清片(忍冬藤、生地、丹参、黄芪、制马钱子等)能显著下调佐剂性关节炎(AA)大鼠 TNF- $\alpha$ ,其作用与雷公藤多苷、甲氨喋呤相当。

宣发膜原方(常山、槟榔、青蒿、草果、知母、防风、黄芪)能减轻 CIA 大鼠的病理损伤,降低 TNF- $\alpha$  水平,调节免疫功能。

通痹宁总碱(桂枝芍药知母汤加马钱子等提取的一类总生物碱,主要成分为土的宁、马钱子碱和乌头碱等)能显著抑制大鼠 T 细胞内 TNF- $\alpha$  的表达。

青藤碱 200、1000、2000 mol · L<sup>-1</sup> 的不同浓度,能剂量依赖性的显著降低 T 细胞内 TNF- $\alpha$  的表达。青藤碱还在一定浓度范围内(30 ~ 120mg · L<sup>-1</sup>)呈

浓度依赖性抑制佐剂性关节炎(AA)大鼠滑膜 TNF- $\alpha$ mRNA 的表达。

栀子浸膏剂量依赖性抑制实验性关节炎大鼠足肿胀程度,可下调大鼠血清 TNF- $\alpha$  水平。京尼平苷(栀子重要成分之一)可以延缓 II 型胶原蛋白诱导的关节大鼠对侧肢体足肿胀发生的时间,抑制大鼠足肿胀的程度( $P < 0.01$ );用药后,中、高剂量给药组血清 TNF- $\alpha$  水平明显低于模型组( $P < 0.01$ )。

复方丹参注射液可明显下调 CIA 大鼠滑膜细胞分泌 TNF- $\alpha$  的水平,改善其关节活动功能。

商陆皂苷甲在 5 ~ 40 g · ml<sup>-1</sup> 范围内对 LPS 刺激兔滑膜细胞产生 TNF 具有明显抑制作用。

## 5 中医中药与生物制剂联合应用治疗风湿病

中医中药治疗风湿病历史悠久,疗效显著、花费相对低廉的同时也有起效缓慢等局限性。生物制剂治疗风湿病能迅速有效的缓解症状,阻止关节破坏,但可导致某些不良反应的产生,而且患者需要承担较大的经济负担。所以综合应用中草药和生物制剂能够起到取长补短,优势互补的效果。

中医药治疗风湿病是多方面,多靶位的,疗效缓慢而持久,在应用生物制剂的同时配合中医药辨证治疗,可迅速控制病情,使机体正气充足,既增强患者体质,提高其生活质量,又提高机体对各种致病因素的应激能力,防御各种外邪的入侵。在治疗过程中,由于中医药与生物制剂的综合疗效,可适当减少生物制剂的用量。

在使用生物制剂的过程中,联合应用中草药可以根据已发生或可能发生的副作用,通过辨证治疗,调整全身气血阴阳的盛衰,减轻生物制剂的毒副作用。生物制剂与中医优势互补,既提高疗效,又可减少不良反应的发生。

(上接第 342 页)映在临床、剂量、疗效、不良反应方面难以定性和定量的分析、比较和判断。雷公藤外用时的疗效有待研究以更加明确,虽有研究表明雷公藤外用时对关节的肿痛有较好的疗效,但需进一步的深入的研究,如其对类风湿关节炎的重要指标——骨关节破坏是否改善;长期使用患者的生活质量是否会提升。但由于雷公藤外用的研究较少,更没有有关长期疗效的相关的研究。

综上所述,雷公藤作为治疗类风湿关节炎首选中药,现阶段对雷公藤外用制剂的研究仍十分的缺乏,对雷公藤的外用仍主要依靠医生的临床经验,对其的安全剂量,毒副作用,使用时间,制剂类型,

疗效仍有待研究。

## 参考文献

- [1] 曹炜 焦娟 姜泉. 复方雷公藤外敷治疗活动期类风湿关节炎的临床疗效观察. 中华中医药杂志(原中国医药学报) 2007 年 7 月第 22 卷第 7 期 CJTCMP, July 2007, Vol. 22, No. 7.
- [2] 袁作武,袁有信. 复方雷公藤散治疗类风湿性关节炎膝关节肿痛 36 例. 中医外治杂志 2006 年 12 月第 15 卷第 6 期.
- [3] 张化. 中药的副作用[J]. 中医药信息, 1990, 7(5): 36.