

论 坛

难治性类风湿关节炎的诊疗思路探讨

杨 仓 良

(宁夏秦杨风湿病医院,宁夏银川市金凤区满城南街 20 号,750011)

摘要 类风湿关节炎是一种自身免疫性疾病,部分患者较难治愈。本文中,作者以“毒邪致病证”为理论基础,结合临床实践及体会对类风湿关节炎的病因病机进行了探讨,分析了其难治的原因,并提出了从毒论治难治性类风湿关节炎的诊疗思路。

关键词 类风湿关节炎/中医药疗法;从毒论治

On Diagnosis and Treatment of Refractory Rheumatoid Arthritis

Yang Cangliang

(Ningxia Qinyang Rheumatoid Hospital, Add.: No. 20, Mancheng South Street, Jinfeng District, Yinchuan, Ningxia Province; Post code: 750011)

Abstract Rheumatoid arthritis is a type of autoimmune diseases, and difficult to recover for some patients. In present article, based on 'pathogen causing disease/syndrome' theory, the author discusses his clinical experience on pathogenesis of rheumatoid arthritis, analyzes reason for being refractory, and proposed a pathogen oriented way of diagnosis and treatment for rheumatoid arthritis.

Key Words Rheumatoid arthritis/ Chinese medical treatment; Pathogen oriented treatment

类风湿关节炎(RA)是一个累及周围关节为主的多系统炎症性的自身免疫病,其中部分 RA 患者经非甾体抗炎药和 2 种以上抗风湿慢作用药治疗 6 个月以上或 1 种抗风湿慢作用药治疗 1 年以上,病情仍处于活动状态,现将其称之为“难治性类风湿关节炎”(RRA)^[1]。中医及中西医结合治疗 RRA 能明显改善患者的症状,提高生活质量,显示了中西医结合治疗本病的优势和前景^[2]。笔者曾以“毒邪致病论”为理论基础,对 RA 的病因病机及治疗做了探讨^[3],本文则在此基础上结合临床实践及体会对 RRA 的病因、病理、病机及难治的原因做一探讨和分析,并提出了相应的诊疗思路。

1 RA 的病因病机

1.1 外感风寒湿热毒邪是 RA 发病的基本病因 中医很早就认为 RA 的发生与“毒邪”有关。如唐·孙思邈《千金方》说“夫历节风着人……此是风之毒害者也”,唐·王焘《外台秘要》亦赞同此说:“白虎病者,大都是风寒暑湿之毒,因虚所致……”历节风及白虎病的临床表现均类似于现代医学中 RA,可见中医早在几千年前已将 RA 归为“毒邪”致病的范畴,并认为风寒暑湿毒邪及虚是导致 RA 的基本病因。凡“毒邪”致病,其致病性的强弱主要取决于毒邪对生物体造成损害的能力,即毒力或毒性,毒力愈强,所导致的疾病愈重,治疗愈难;毒力愈弱,则所导致的疾病愈轻,治疗愈易。这也就是临床所见,同为 RA,有明显难治性和非难治性之分的缘故。

临床发现,RA 罹患之前多有上呼吸道感染或其他感染的历史,其缠绵难愈及反复发作,亦多与上呼吸道感染或其他感染有密切关系。有资料证实这些感染多由细菌、支原体、分枝杆菌及病毒等所致,其中 EB 病毒、逆转录病毒、巨细胞病毒、微小病毒 B19、单纯疱疹病毒、风疹病毒等的感染可能是 RA 最主要的直接病因,一种或多种病毒作为触发在宿主易感染基因的基础上而起始发病^[4-5]。

1.2 先天禀赋不足及虚毒内生是 RA 发病之病理基础 中医认为,所有疾病的发生,均是“正”与“邪”相争的结果,都存在“正气虚”与“邪气盛”的病理机制,RA 的发生亦不例外。如《灵枢·百病始生》提出:“风雨寒热不得虚,邪不能独伤人。”《诸病源候论》曰:“此由血气虚弱,受风寒湿毒气,与血并行于肤腠,邪气盛,正气少,故血气涩,涩则痹,虚则弱,故令痹弱也。”可见痹症的发生均是在正虚的基础上而发病。从现代研究来看,RA 的发病与基因 HLA-DR4 有密切关系,HLA-DR4 阳性者,患 RA 的相对危险性是阴性者的 5~7 倍。DR4 被认为是 RA 的另一个重要标志性基因^[3]。研究还发现抗原递呈细胞 MHCII 类分子结构异常与 RA 的易感性和炎性密切相关;这些易感基因为 RA 发病的重要遗传标志,提示先天禀赋不足是 RA 发病的内在病理基础。

1.3 内生痰、瘀毒邪是 RA 最基本的发病机制 中医认为,外来毒邪进入人体后,如留恋日久未去,必对肌体造成进一步伤害。如风寒日久,内合于肺,影响肺之

气化,使肺气郁闭,肺津不布,凝而为痰;热邪侵袭日久,煎熬津液,凝炼为痰;湿邪侵袭日久,殃及中焦,困遏脾阳,影响水液运化,水湿停蓄,聚而成痰,如林佩琴《类证治裁·痹证》曰:“痹者,必有湿痰败血瘀滞经络。”可见痰浊瘀血既是病因,又是病理产物,也是痹证的必然结果。

从 RRA 的实验室检查所见,常有不同程度的血液异常改变,此即中医所谓内生之毒。如血沉增快,大于 65mm/h,并有各种自身抗原及自身抗体的产生,这些抗原及抗体,均应属于内生毒邪。外来毒邪(抗原)通过内生毒邪(抗体)在先天禀赋(遗传)不足基础上引起自身免疫应答反应造成本病的发生。

2 RA 难治原因的分析

2.1 慢病毒感染是 RA 难治的首要原因 感染因素是导致 RA 发病的直接原因已逐渐被医学界所认同,其中 EB 病毒感染可能是 RA 发病的主要病原体,已有较多证据支持。笔者统计我院 136 例住院 RRA 患者,其中 86 例(86/136,占 63.24%)发病前有上呼吸道感染或其他感染的历史;110 例(110/136,占 80.73%)发病期间有病毒性发热特征(即逐渐发热、逐渐退热);国外亦有人认为慢病毒感染可能是 RA 难治的原因之一^[6]。既属病毒感染,病毒本身所具有的细胞内寄生和变异性的特征,必然影响对其的有效治疗,加之目前尚无对病毒有特效的药物,而且 RA 的病毒感染多为多种而非单种,这些因素均会影响对其的治疗,造成难治。

2.2 使用糖皮质激素误治是 RA 难治的又一重要原因 既然感染因素可能是 RA 发病的直接因素,那么,抗感染理应成为本病因性治疗的首要措施,可遗憾的是,目前人们并未将抗感染作为常规措施,相反有些医生或患者为了取得暂时性效果,大剂量或长期使用糖皮质激素类药物。而糖皮质激素能明显影响机体对病毒的抵抗力,故使用后会适得其反。同时,由于糖皮质激素与免疫细胞结合后,对机体的免疫系统起抑制作用,可使免疫细胞凋亡,胸腺、淋巴结萎缩,免疫活性细胞功能几乎全部处于被抑制状态,这种结果对细菌或病毒的繁殖和扩散有利,而对病情不利;同时细菌或病毒还会产生耐药性,因而使病情更加缠绵难愈。笔者统计我院自 2006 年以来 RA 住院患者,其中符合难治性 RA 诊断标准的患者有 136 例,经对病史询问,有 110 例患者肯定使用过激素,10 例患者可能使用过激素,16 例患者尚不能确定是否使用过激素。其中部分患者病初血沉并不高,但使用糖皮质激素后血沉逐渐增高,且达到 100mm/h 以上。而血沉是判断 RA 活动

及病情轻重的重要参考指标,说明使用糖皮质激素后的确可使病情加重,使非难治性 RA 转变成难治性 RA。

2.3 存在难治性基因或耐药基因 有学者发现,等位基因两条均为 DRB * D4 基因的患者 100% 出现类风湿结节,而等位基因中仅有一条 DRB * D4 表达的患者 59% 出现类风湿结节,两者对重要器官或系统的累及率分别为 65% 和 11%。这说明基因也决定着病情的轻重和预后。Gran zeven 等也观察到 GR4 阳性患者,类风湿因子阳性率高,关节破坏发生早,关节外表现多,预后差,而这些均为危险因素或称影响预后因素^[4]。此外,部分患者亦存在耐药基因,慢作用药 DMARD 的疗效与 RA 的不同亚型、个体差异明显相关,如有人研究发现我国患者 MTX 药代动力学参数个体差异较大,实行个体化给药方案可提高疗效,并能有效降低剂量依赖的药物不良反应^[7]。说明患者的耐药基因因素也是 RA 难治原因之一。

3 从毒论治 RRA 的诊疗思路

3.1 中西医结合,去“毒”为要 RRA 既属难治范畴,且多为失治、误治而来,若单用某药、某法进行治疗,往往疗效不佳,甚至会错失良机,加重或加速患者的致残及病情加重,故 RRA 的治疗,应遵循“中西医结合,诸疗法并用”的治疗原则。虽然中西医属于两个不同的认知体系,但各有优缺点,故应互补长短;以其病因而论,无论是中医之“毒邪”致病学说,还是西医之“感染”学说,其结合点应是一致的,即“毒”字。病原微生物以其“毒素”致病,毒邪以其“毒力”致病,故治疗以“祛毒”为要务。一般而言,西药抗菌、杀菌力强,见效快;而中药抗病毒作用强,疗效持久,因此在病因治疗上,主要强调中西医的抗菌、抗病毒药联合使用,以加强其协同作用。经过一阶段联合使用后,若血沉仍持续不降,病情不缓解,则适当使用甲氨喋呤、环磷酰胺、柳氮磺吡啶等;同时要发挥中医辨证论治的作用,配以调节、解毒、遏制、攻毒的药物,使毒邪得到抑制或杀灭或排出体外,使邪去病安。

3.2 狠抓早期,以防毒“变” 现代研究发现,RA 患者的骨破坏多发生在 RA 发病后的 1~2 年,而 RRA 的病程按认定标准应在半年以上,此期的病理改变多为关节滑膜、血管的改变,故一旦确诊为 RRA,就应争取时间,减少或延缓骨破坏,应毫不犹豫的进行联合用药。笔者提倡“下台阶”方案,即在一开始就应用中西医结合的联合方案。1) 首先应选择 1 种抗菌素(如青霉素、头孢类),1 种抗病毒药(如利巴韦林、阿昔洛韦等)及 1 种中成药制剂(如清开灵、穿琥宁、板蓝根注射

液等)静脉滴注或肌肉注射;2)在辨证论治原则指导下,选用解除、祛除毒邪为主的中药方剂或中成药,以抑制毒邪对机体的损害;3)根据个体化原则,在保证用药安全的前提下,适当使用甲氨喋呤、环磷酰胺、柳氮磺吡啶等抗风湿药。一般经上述方法治疗 1~2 个月,多能将病情控制。病情控制的主要观察指标应以化验“血沉”为准,即血沉降至正常,所有的抗菌素、抗病毒及慢作用抗风湿药即可停止使用,单用中药或中成药进行维持,待病情稳定,症状及体征消失半年以上未反复者即可停止药物的使用。

3.3 重视中期,遏毒为“先” 以临床研究所见,一般 RRA 在 1~2 年或以上即进入中期,此时病理改变,以关节软骨的破坏及关节软骨侵蚀为主。此期应属中医痰毒证及瘀毒证,或痰瘀互结阶段;所以,此期的治疗亦十分关键,若治疗得当,病势即可得到逆转,骨质破坏得到遏制,对预后有利。在治疗上除遵循上述对早期 RRA 治疗原则外,使用慢作用抗风湿药应增加到 2 种或 3 种,且疗程应更长一些,一般应治疗 2~3 个月,待血沉降至正常后,可以按先撤抗菌、抗病毒药,再撤慢作用抗风湿药的顺序,逐步减少药物的品种及用量,仅坚持用中成药继续维持疗程,巩固疗效即可。

3.4 补救晚期,攻击“顽”毒 若病程达 3 年以上,骨破坏又很明显,关节已融合或脱位,此即进入 RRA 的晚期,属中医毒邪与痰、瘀及脏腑的诸虚相合阶段,且以虚虚实实为基本病机。此期患者所感受的毒邪多为

顽固耐药之邪,故治疗当以杀菌、抗毒、攻毒、调理为主,在保持抗菌、抗病毒方案不变的前提下,注重中医的辨证论治,以毒攻毒为主,可选用虫类药、蛇类药及其他动物药进行补虚攻毒,同时,由于此期多局限于大小关节,应侧重局部的理疗、外治和针灸等。由于此期多合并虚及其他并发症,所以慢作用抗风湿药则应只选一种。同时还应适当配以有修复骨质破坏的药物如露蜂房、乌贼骨等,辅西药“云克”以对损伤的骨质进行修复;同时还可适当配用胸腺肽、转移因子等生物制剂。值得强调的是,处于晚期的 RRA 患者的病情多更加复杂,合并症多,体质差,胃肠功能不好,故不能急于求成,应治疗 3~5 年或以上为宜。

参考文献

- [1]林星,蔡建华,陈平,等.难治性类风湿关节炎的治疗.现代诊断与治疗,2002,13(5):284.
- [2]杨仓良.难治性类风湿关节炎中西医结合研究概况.江西中医药,2008,(5):78-80.
- [3]杨仓良.从“毒邪”论治类风湿关节炎.中医杂志,2007,(12):1141-1142.
- [4]孟济明,邹和建.2005 结缔组织新进展[M].北京:人民卫生出版社,2005:309-311.
- [5]左晓霞,陶立坚,高洁生.凯利风湿病学,下卷[M].北京:人民卫生出版社,2006:856-857.
- [6]LorijA. Infectionandrheumatoidarthritis. Guiltbyassociation. JRheum,2000,27(3):564-565.
- [7]冉国侠,李红健,李江伟,等.类风湿关节炎患者 MTX 的群体药代动力学.中国临床药理学杂志,2001,17(2):125-128.

(2009-04-01 收稿)

我国药企首家“转化医学研究中心”落户广药集团

记者从 2 月 20 日在北京召开的“首届国家基本药物(中成药)转化医学高峰论坛”获悉,旨在加速新药研发速度、提高药物综合临床价值的“转化医学研究中心”正式落户广药集团。据悉,这是迄今为止我国医药行业中首家成立的“转化医学研究中心”。

“首届国家基本药物(中成药)转化医学高峰论坛”是由中国中西医结合学会、中国中药协会、广州医药集团有限公司共同举办,国家卫生部、科技部、医药卫生主管部门领导、国内知名院士专家、行业协会、企业代表等齐聚一堂,共同探讨如何以转化医学研究,来提高中成药基本药物的综合临床价值。在论坛上,我国以药企为主体联合全国 10 多家医疗单位和科研机构成立的首家“转化医学研究中心”正式落户广药集团。

在本次论坛上,广药集团还宣布开展针对旗下 12 个大品种的转化医学研究,这些品种包括白云山板蓝

根颗粒、白云山消炎利胆片、中一消渴丸、中一安宫牛黄丸、奇星华佗再造丸、明兴清开灵系列、星群安神补脑液、光华小柴胡颗粒、敬修堂清热消炎宁、潘高寿蛇胆川贝液、王老吉小儿七星茶、陈李济补脾益肠丸。而其中白云山板蓝根颗粒、中一消渴丸在有关转化医学研究方面已经初显成果,引起与会专家的高度关注和称赞。广药集团李楚源总经理介绍,率先启动国家基本药物循证医学、药物经济学等研究,高度重视 12 个大品种的转化医学研究,一方面体现了集团积极落实国家基本药物制度的社会责任感,另一方面中成药多来自于临床的经验方,这种研发模式在转化医学研究方面有很大先天优势。我们将充分利用现代医学的先进方法,比如基因组学、代谢组学、分子分型技术等,将中国的民族传统医药发扬光大。

(广州中一药业有限公司市场部 茅思咏)