

类风湿关节炎寒热属性分类及其对中西药疗效的影响^{*}

★ 查青林¹ 何羿婷² 吕爱平^{3**} (1. 江西中医学院 南昌 330006; 2. 广州中医药大学第二附属医院 广州 510120; 3. 中国中医研究院临床基础研究所 北京 100700)

摘要:目的:探讨类风湿关节炎(RA)患者寒热属性分类规律及其对中、西药疗效的影响。方法:397例来自多中心的RA随机对照临床研究病例,随机分为中药组203例和西药组194例,西药治疗方案包括非甾体抗炎药和慢作用药,中药治疗包括基础治疗和辨证用药。按ACR20标准评价治疗3个月和6个月的疗效。观察患者初诊时寒热相关症状和舌象13项,采用因子分析方法将患者分为寒证和热证,分类结果与中医师辨证结果进行对比分析,并比较寒、热证患者的疗效差异。结果:因子分析分类结果与医生辨证的结果一致。西药组3个月疗效中寒证患者有效率51.67%,热证为29.09%;6个月疗效中寒证有效率为88.52%,热证为55.36%,寒证疗效均高于热证,差异有显著性($P<0.05$)。结论:依据中医理论对疾病再分类有利于提高治疗方案的针对性。

关键词:证候;因子分析;类风湿关节炎

中图分类号:R 593.22 **文献标识码:**A

Cold and Hot Pattern Differentiation and Its Influence on the Efficacy of Chinese Medicine and Western Medicine in Rheumatoid Arthritis

ZHA Qing-lin¹, HE Yi-ting², LU Ai-ping³

1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006

2. Guangdong Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangzhou 510120

3. Institute of Basic Research In Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700

Abstract: Objective: To explore the cold and hot pattern differentiation of rheumatoid arthritis's (RA) patients and its influence on the efficacy of Chinese and western medicine. Methods: Three hundred and ninety seven patients were included in the clinical trial from nine clinical centers. They were randomly divided into Western medicine (WM) treated group, 194 cases; and traditional herbal medicine (CM) treated group, 203 cases. The WM therapy included voltaren extended action tablet, methotrexate and sulfasalazine. The CM therapy included Glucosidum Tripterygll Totorum tablet and Yishen Juanbi Tablet. The curative effects were evaluated with ACR20 criterion after treating 3 and 6 months. Thirteen symptoms and pictures of tongue related with cold and hot attributes in CM were observed in preliminary diagnosis, and the patients were classified into cold and hot type with factor analysis. All data were analyzed in SAS 8.2 package. Results: The classifications from factor analysis were conformed to the differentiation in CM. In WM, the effective rate after treatment for 3 months was 51.67% and 29.09% in the cases with cold pattern and hot pattern respectively, and after treatment for 6 months, the effective rate was 88.52% and 55.36% in the cases with cold pattern and hot pattern respectively. The difference in the efficacy of WM in the cases with cold and hot pattern was significant ($P<0.05$). Conclusions: Patient stratification based on CM could contribute more for understanding the specific effects of therapeutic regimens.

^{*} 基金项目:国家十五攻关计划(2001BA701A17),国家自然科学基金项目(3042121)

^{**} 通讯作者:吕爱平,电话:010-64067611, E-mail: lap64067611@126.com

Key words: factor analysis; Pattern differentiation; rheumatoid arthritis

既往研究中,采用 Logistic 回归^[1]、决策树分析^[2]和神经网络^[3]等对类风湿关节炎(RA)患者症状与疗效的相关性进行了分析,发现不同症状组合的患者对同一治疗方案的疗效反应不同,某些症状组合的疗效较高,这对临床个体化治疗和提高临床疗效具有重要意义。考虑到上述分析结果中的症状组合方案较多,临床医生较难掌握,其分析结论难以在临床普及。为此,我们按寒热属性对疾病症状分类进行简化,以有利于在临床推广应用。

《素问·阴阳应象大论》记载:“善诊者,察色按脉,先别阴阳。”本研究通过对 RA 患者进行寒热属性分类后,比较不同分类患者的疗效差异,以评价 RA 寒热分类的临床指导价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

病例收集时间为 2002 年 6 月~2003 年 12 月,所有 RA 病例来自全国 9 个临床中心(北京中日友好医院、成都中医药大学附属医院、广东省中医院、湖北省中医药研究院、江苏省中医院、南通市良春中医药临床研究所、上海中医药大学附属龙华医院、天津中医学院第一附属医院、中国中医研究院广安门医院),按多中心分层随机的原则分为中药治疗组和西药治疗组。中药组 203 例,男 34 例,女 169 例,年龄(50.01 ± 11.74)岁,病程(73.56 ± 71.38)个月;西药组 194 例,男 31 例,女 163 例,年龄(46.38 ± 12.08)岁,病程(54.45 ± 52.77)个月。

1.2 西医诊断标准

参照 1987 年美国风湿病学会(American Rheumatism Association, ARA)修订的诊断标准^[4]。

1.3 中医分型诊断标准

参照 1993 年卫生部制定发布的《中药新药治疗痹病的临床研究指导原则》及 2002 年国家药品监督管理局重新修订的《中药新药治疗类风湿性关节炎的临床研究指导原则》和 1988 年全国中西医结合风湿类疾病学术会议拟订的诊断标准^[5]。

1.4 RA 的病情活动标准

采用欧洲抗风湿联盟(EULAR)制定的改良疾病活动性标准 [DAS28-3]^[6]。

1.5 纳入标准

(1)符合上述中、西医疾病诊断标准,病情活动为中等活动性或以上。(2)由受试者或其家属(监护人)签署的同意参加本试验的书面知情同意书。(3)年龄 18~70 岁。

1.6 治疗方案

1.6.1 西药治疗方案 非甾体抗炎药(Non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)和慢作用药(slow acting antirheumatic drug, SAARD)。NSAID 用扶他林缓释片(北京诺华制药有限公司生产,批号:20011202),口服,每次 75 mg,1 次/d,饭后服。当急性炎症得到有效控制后停用。SAARD 用甲氨喋呤(上海信谊药业有限公司生产,批号:20020123),

口服,每周 1 次,剂量从 5 mg 开始,每周增加 2.5 mg,一般剂量 7.5~15 mg,维持剂量 2.5~7.5 mg;柳氮磺胺吡啶(上海三维制药有限公司生产,批号:20020312),口服,开始每次 0.25 g,2 次/d,每周增加剂量 0.25 g/d,至每次 0.5~1 g,4 次/d,病情缓解后逐渐减至维持量 0.5 g,3~4 次/d。

1.6.2 中药治疗方案 基础治疗和辨证用药。基础治疗包括雷公藤多苷片(江苏泰州制药厂生产,批号:020307),口服,每次 10 mg,3 次/d,饭后温开水服用;益肾蠲痹丸(由地黄、当归、淫羊藿、仙灵脾、骨碎补、全蝎、蜈蚣、地龙、蜂房、地鳖虫等二十味药材组成,江苏清江药业有限公司生产,批号:20020418),口服,每次 8 g,3 次/d,饭后温开水服用。辨证用药包括寒湿阻络型服寒湿痹颗粒(主要成分为附子、制川乌、黄芪、桂枝、麻黄、白术、当归、白芍,辽宁华源本溪三药有限公司生产,批号:020501),每次 5 g;湿热阻络型服湿热痹颗粒(主要成分为苍术、忍冬藤、地龙、连翘、黄柏、薏苡仁、防风、川牛膝、威灵仙、桑枝等,辽宁华源本溪三药有限公司生产,批号:020501),每次 5 g;寒热错杂型服寒热痹颗粒(主要成分为麻黄、桂枝、附子、防风、白芍、知母、白术、干姜、地龙、甘草等,辽宁华源本溪三药有限公司生产,批号:020501),每次 10 g;肝肾亏损、痰瘀痹阻型服延痹颗粒(主要成份为熟地黄、续断、附子、淫羊藿、威灵仙、皂角刺、羊骨、知母、伸筋草、红花、独活、白芍等 17 味,辽宁华源本溪三药有限公司生产,批号:020501),每次 6 g。以上中药均口服,3 次/d,温开水冲服。

1.6.3 疗程 两组均治疗 6 个月后评定疗效。

1.7 观察指标

寒热证相关症状和舌象:共 13 项,包括口渴、烦闷不安、关节发热、小便黄浊、发热、畏寒、手足不温、关节怕冷、苔薄黄、舌红、舌淡红、苔薄白、舌淡。上述症状和舌象均采用“有”和“无”表示。

疗效评价参照美国风湿病学会(American college of rheumatology, ACR)发布的 ACR20 标准^[7]。关节压痛数改善程度、关节肿胀数改善程度、病人对疾病活动的总体评价、医生对疾病活动的总体评价及急性期反应物的数值(ESR)五项指标改善程度均 $\geq 20\%$ 时判断为有效,否则判为无效。各项指标的改善百分率(%)=(治疗前值-治疗后值)/治疗前值 $\times 100$ 。

1.8 分析方法

统计分析在 SAS 8.2 软件平台上进行

RA 患者的寒热属性判断:抽取寒热相关症状和舌象共 13 项,采用因子分析将 13 项症状用 2 个公因子代替,并计算各患者公因子得分。根据因子载荷大小确定公因子代表的寒热证候意义,按因子得分的大小将患者分寒、热两类。寒证和热证的疗效差异采用 χ^2 检验分析。

2 结果

2.1 寒热属性因子分析结果

症状和舌象的因子载荷见表 1。

表1 RA患者症状与舌象的因子载荷

	因子1	因子2
苔薄黄	0.62	-0.22
舌红	0.51	-0.22
口渴	0.43	
烦闷不安	0.43	0.26
关节发热	0.42	-0.20
小便黄浊	0.26	
发热	0.26	
舌淡红	-0.37	
苔薄白	-0.69	0.21
畏寒		0.65
手足不温		0.60
舌淡		0.23
关节怕冷		0.64

从表1可知,因子1主要反映与“热证”相关的症状和舌象变化,如苔薄黄、舌红、口渴、烦闷不安、关节发热、小便黄浊、发热;因子2主要反映与“寒证”相关的症状和舌象变化,如畏寒、手足不温、舌淡、关节怕冷。

2.2 因子分析 RA 患者寒热属性分类及其与传统辨证结果比较

根据因子载荷得分,取因子1载荷 >0 且因子2载荷 <0 的患者为“热证”,因子1载荷 <0 且因子2载荷 >0 的患者为“寒证”,不符合上述条件的视为寒热属性不明显。

将因子分析得到的患者寒热属性与临床医生辨证的结果进行对比,结果见表2。

表2 因子分析寒热属性分类结果与医生辨证结果比较

医生辨证结果	因子分析结果		合计
	寒证	热证	
寒湿	86	8	94
湿热	0	75	75
寒热错杂	13	34	47
肝肾亏损	56	24	80
合计	155	141	296

从表2可知,医生辨证结果中94例寒湿证患者有86例因子分析归类为寒证,只有8例被分为热证,一致率达到91.5%;75例湿热证患者因子分析均归类为寒证,一致率为100%。由此可见,因子分析是寒、热证分类较为可靠归类方法。

此外,从表2还可了解到,寒热错杂证、肝肾亏损证患者采用因子分析分类,仍有较多患者有寒热的倾向性。

2.3 寒热属性分类后疗效差异比较

结果见表3。

表3 RA寒热证患者中西药治疗疗效差异对比

		因子分析分类		有效	无效	有效率(%)	卡方值	P值
中药组	3个月	寒证		28	33	45.90	1.55	0.210
		热证		19	36	34.55		
	6个月	寒证		40	23	63.49	0.15	0.700
		热证		33	22	60.00		
西药组	3个月	寒证		31	29	51.67	6.05	0.014
		热证		16	39	29.09		
	6个月	寒证		54	7	88.52	16.16	<0.0001
		热证		31	25	55.36		

从表3可知,中药组在因子寒热属性分类后疗效比较无显著性差异,但西药组在治疗3个月和6个月的疗效均以因子分析的寒证组为高, P 均 <0.05 。

3 讨论

既往研究提示因子分析能较好地对RA患者症状进行分类,分类结果与中医辨证理论一致^[8],本文选择与寒热证候相关的症状和舌象,仍采用因子分析对患者进行分类,将患者分为寒证和热证,分类结果与医生辨证结果基本一致,进一步显示了因子分析处理中医四诊信息的可靠性和实用性,也说明了采用中医四诊信息对患者进行分类是有其统计学依据的,中医四诊信息的分布具有规律性。

因子分析分类的结果与疗效有一定相关关系^[9]。本研究因因子分析得到的寒证和热证患者对同一治疗方案疗效对比显示:西药组存在寒证患者疗效高于热证患者的现象,其差异均具显著性($P<0.05$)。不同证型对同一治疗方案疗效的差异正是中医辨证论治选择治疗方案的理论基础,但从本文结果来看,西药治疗方案对不同中医辨证类型的患者也具有不同疗效。提示:中医辨证理论对患者进行分类应当具有内在的生物学基础,它也可用于指导西药个体化治疗,从而提高其治疗效果。

综上,中医四诊信息在RA寒热分类中具有规律性,同时这种规律对RA的进一步分类和预测治疗效果方面起重要作用。

参考文献

- [1]吕爱平,何羿婷,查青林,等.类风湿性关节炎症状与疗效关系的回归分析[J].中西医结合学报,2005,3(6):432-437.
- [2]查青林,何羿婷,闫小萍,等.基于决策树分析方法探索类风湿关节炎诊断信息与疗效的相关关系[J].中国中西医结合杂志,2006,26(10):871-876.
- [3]查青林,何羿婷,闫小萍,等.基于神经网络分析方法探索类风湿关节炎证病信息对疗效的预测作用[J].中西医结合学报,2007,5(1):32-38.
- [4]Armet FC, Eoworthy SM, Block BA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3):315-319.
- [5]王兆铭,白人骁.“风湿四病”的中西医结合诊疗标准[J].中西医结合杂志,1989,9(1):52-53.
- [6]Fransen J, Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. Clin Exp Rheumatol 2005; 23 (Suppl. 39): S93-S99.
- [7]Felson DT, Aderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 1995, 38:727-35.
- [8]查青林,林色奇,何羿婷,等.从主观症状因子分析的结果看中医辨证的数学逻辑——附469例RA多中心临床病例分析[J].江西中医学院学报,2005;17(1):75-77.
- [9]何羿婷,查青林,闫小萍,等.类风湿性关节炎症状因子分析及其与疗效的关系[J].中国中西医结合杂志,2005,25(12):1077-1081.

(收稿日期:2007-10-23)