



## 常见风湿病中西医结合诊疗指南(草案)

中国中西医结合学会风湿病专业委员会

吴启富 范永中 叶志中

### 前言

风湿病涉及的范围很广,目前国际风湿病学界将之分为 10 大类 100 余个病种,包括结缔组织病、退行性代谢性骨关节病以及感染性关节炎等;不少其他系统的疾病也有风湿病的临床表现,患者常根据自己的临床表现分别到内科、儿科、皮肤科、骨科等科室就诊的现象屡见不鲜。因此,风湿病成为"跨系统"、"跨学科"的一类疾病。由于风湿病包含了许多新知识,因此,不要说一般的医务人员,就是有些专家对其诊治也感到非常棘手。为了临床需要和能给风湿病专业医师提供较恰当的、个体化的治疗方案,笔者不揣浅陋而编写此书。

近 30 年来,免疫学的飞速发展,不仅对许多风湿病逐步阐明了发病机制,而且给临床医师提供了大量的诊治手段。随着近 40 多年来中、西医学者的学术交流,中西医结合的诊疗思路,尤其是在中医药理论指导下的辨证治疗风湿病的优势越来越明显,中西医优势互补性越来越被临床医师所重视和认同,同时也被广大患者所接受。所以,本书从中西医结合的角度进行撰写,以供临床医师参考。

风湿病的有关专著、文献汗牛充栋,本书参阅、学习了吴东海等专家主编的《临床风湿病学》、姜玉铃等专家主编的《中国风湿病学》、王承德等专家主编的《实用中医风湿病学》、中华医学会风湿病学分会出版的《常见风湿病诊疗指南》(草案)等和大量的文献资料,并结合笔者的临床体会编写而成。本书共选编了 27 种常见的风湿病的中西医结合诊疗方案,期望能为风湿病临床专科医师、其他相关科室的医师、研究生等提供一本实用参考书。风湿病学作为一门独立的学科,其发展日新月异,特别是中西医结合领域里的发展更加迅速,笔者深知本书难免存在缺陷和疏漏,希望同道批评指正。

### 类风湿关节炎中西医结合诊疗指南

#### 一 概述

(一) 西医对类风湿关节炎的认识 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种病因不明的自身免疫性疾病,多见于中年女性,我国患病率约为 0.32%~0.36%。主要表现为对称性、慢性、进行性多关节炎。关节滑膜的慢性炎症、增生,形成血管翳,侵犯关节软骨、软骨下骨、韧带和肌腱等,造成关节软骨、骨关节囊破坏,最终导致关节畸形和功能丧失。

(二) 中医学对类风湿关节炎的认识 RA 属中医"痹证"范畴。早在《内经》即有"风寒湿三气杂至,合而为痹"的论述。历代医家又有称为"历节病"、"鹤膝风"、"痛风",也有很多学者认为属"骨痹"、"顽痹"。因本病可侵犯多系统,故近年来又统属于"痹病"范畴。焦树德教授把痹病中,表现为经久不愈,发生关节肿大、僵直、畸形、骨质改变,筋缩肉卷,肢体不能屈伸等症状者,统称为"尪痹"。本病病因病机多为先天禀赋不足,正气亏虚,腠理不密,或病后、产后机体防御能力低下,腠理空虚,卫外不固,风寒湿热之邪乘虚而入,痹阻于肌肉、骨节、经络之间,使气血运行不畅导致痹证;日久痰瘀互结,阻闭经络,深入骨髓发为尪痹。本虚标实是本病的病机特点,本虚为气血、阴阳、脏腑亏损,标实为外受风寒湿热之邪,内生痰浊瘀血之患。

#### 二 临床表现

(一) 症状和体征 病情和病程有个体差异,从短暂、轻微的少关节炎到急剧进行性多关节炎。受累关节以近端指间关节、掌

指关节、腕、肘、肩、膝和足趾关节最为多见;颈椎、颞颌关节、胸锁和肩锁关节也可受累,并伴活动受限;髋关节受累少见。关节炎常表现为对称性、持续性肿胀和压痛,晨僵常长达 1h 以上。最为常见的关节畸形是腕和肘关节强直、掌指关节的半脱位、手指向尺侧偏斜和呈"天鹅颈"样及钮孔花样表现。重症患者关节呈纤维性或骨性强直,并因关节周围肌肉萎缩、痉挛失去关节功能,致使生活不能自理。除关节症状外,还可出现关节外或内脏损害,如类风湿结节、心、肺、肾、周围神经及眼等病变。

(二) 实验室检查 多数活动期患者有轻~中度正细胞低色素性贫血,白细胞数大多正常,有时可见嗜酸性粒细胞和血小板增多,血清免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA 可升高,血清补体水平多数正常或轻度升高,60%~80% 的患者有高水平类风湿因子(RF),但 RF 阳性也见于慢性感染(肝炎、结核等)、其他结缔组织病和正常老年人。其他如抗角蛋白抗体(AKA)、抗核周因子(APF)和抗环瓜氨酸多肽(CCP)等自身抗体对 RA 的诊断有较高的诊断特异性,但敏感性仅在 30% 左右。

(三) X 线检查 为明确本病的诊断、病期和发展情况,在病初应摄包括双腕关节和手及(或)双足 X 线片,以及其他受累关节的 X 线片。RA 的 X 线片早期表现为关节周围软组织肿胀,关节附近轻度骨质疏松,继之出现关节间隙狭窄,关节破坏,关节脱位或融合。根据关节破坏程度将 X 线改变分为 4 期(见表 3)及关节功能分为 4 级(见表 4)

## 三 诊断要点

(一) 诊断标准 RA 的诊断主要依靠临床表现、自身抗体及 X 线改变。典型的病例按 1987 年美国风湿病学会分类标准(表 1) 及 2010 年 ACR/EULAR 新的诊断分类标准(表 2) 诊断并不困难,但以单关节炎为首发症状的某些不典型、早期 RA,

常被误诊或漏诊。对这些患者,除了血、尿常规、血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、RF 等检查外,还可做核磁共振显像(MRI),以求早期诊断。对可疑 RA 患者要定期复查、密切随访。

## (二) 1987 年美国风湿病学会(ARA) 分类标准

表 1 1987 年美国风湿病学会(ARA) RA 分类标准

| 定义                       | 注释                                                                                         |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| (1) 晨僵                   | 关节及其周围僵硬感至少持续 1 h. (病程 $\geq 6$ 周)                                                         |
| (2) 3 个或 3 个以上区域关节部位的关节炎 | 医生观察到下列 14 个区域(左侧或右侧的近端指间关节、掌指关节、腕、肘、膝、踝及跖趾关节) 中累及 3 个,且同时软组织肿胀或积液(不是单纯骨隆起)(病程 $\geq 6$ 周) |
| (3) 关节炎                  | 腕、掌指或近端指间关节炎中,至少有一个关节肿胀(病程 $\geq 6$ 周)                                                     |
| (4) 对称性关节炎               | 两侧关节同时受累(双侧近端指间关节、掌指关节及跖趾关节受累时,不一定绝对对称)(病程 $\geq 6$ 周)                                     |
| (5) 类风湿结节                | 医生观察到在骨突部位、伸肌表面或关节周围有皮下结节                                                                  |
| (6) 类风湿因子阳性              | 任何检测方法证明血清类风湿因子含量异常,而该方法在正常人群中的阳性率小于 5%                                                    |
| (7) 放射学改变                | 在手和腕的后前位相上有典型的 RA 放射学改变: 必须包括骨质侵蚀或受累关节及其邻近部位有明确的骨质脱钙                                       |

以上 7 条满足 4 条或 4 条以上并排除其他关节炎即可诊断 RA。

## (三) 2010 年 ACR/EULAR 分类标准

表 2 2010 年 ACR/EULAR 关于 RA 的诊断(分类) 标准

| 项目                         | 分值 |
|----------------------------|----|
| (1) 关节受累(0~5)              |    |
| ① 1 个大关节                   | 0  |
| ② 2~10 小关节                 | 1  |
| ③ 1~3 个小关节(伴或不伴大关节受累)      | 2  |
| ④ 4~10 个小关节(伴或不伴大关节受累)     | 3  |
| ⑤ >10 个关节(至少一个小关节受累)       | 5  |
| (2) 血清学[确诊至少需要一条(0~3)]     |    |
| ① RF 和 ACPA 均为阴性           | 0  |
| ② RF 和/或 ACPA 低滴度阳性        | 2  |
| ③ RF 和/或 ACPA 高滴度阳性        | 3  |
| (3) 急性时相反应物[确诊至少需要一条(0~1)] |    |
| ① CRP 和 ESR 均正常            | 0  |
| ② CRP 和 ESR 异常             | 1  |
| (4) 症状持续时间(0~1)            |    |
| ① <6 周                     | 0  |
| ② $\geq 6$ 周               | 1  |

①适用人群: 至少有一关节明确表现为滑膜炎(肿胀),滑膜炎无法用其他疾病解释; ② $\geq 6$  分可诊断为 RA。

表 3 RA X 线进展的分期

|                                   |
|-----------------------------------|
| I 期(早期)                           |
| (1) X 线检查无关节骨质破坏性改变               |
| (2) 可见骨质疏松                        |
| II 期(中期)                          |
| (1) 骨质疏松,可有轻度的软骨破坏,有或没有轻度的软骨下骨质破坏 |
| (2) 可见关节活动受限,但无关节畸形               |
| (3) 邻近肌肉萎缩                        |
| (4) 有关节外软组织病损,如结节和腱鞘炎             |
| III 期(严重期)                        |

(1) 骨质疏松加软骨或骨质破坏

(2) 关节畸形,如半脱位、尺侧偏斜、无纤维性或骨性强直

(3) 广泛的肌萎缩

(4) 有关节外软组织病损,如结节或腱鞘炎

IV 期(末期)

(1) 纤维性或骨性强直

(2) III 期标准内各条均见

自理活动包括穿衣、吃饭、洗澡、饲养和上厕所; 职业活动包括工作、上学和做家务; 业务活动包括休闲和(或)娱乐。

表 4 类风湿关节炎的关节功能分级

|       |                              |
|-------|------------------------------|
| I 期   | 功能状态完好,能完成平常任务(包括日常、职业和业余活动) |
| II 期  | 能从事自理和职业活动,但业余活动有受限          |
| III 期 | 能从事自理活动,但职业活动和业余活动均有受限       |
| IV 期  | 不能从事自理、职业和业余活动               |

自理活动包括穿衣、吃饭、洗澡、饲养和上厕所; 职业活动包括工作、上学和做家务; 业余活动

(四) 活动性判断 判断 RA 活动性的项目包括疲劳的严重性、晨僵持续的时间、关节疼痛和肿胀的程度、关节压痛和肿胀的数目、关节功能受限程度,以及急性炎症指标(如 ESR、CRP 和血小板)等。

(五) 缓解标准 RA 临床缓解标准有: ①晨僵时间低于 15min; ②无疲劳感; ③无关节痛; ④活动时无关节痛或关节无压痛; ⑤无关节或腱鞘肿胀; ⑥ESR(魏氏法) 女性 <30mm/1h, 男性 20 < mm/1h。

符合 5 条或 5 条以上并至少连续 2 个月者考虑为临床缓解; 有活动性血管炎、心包炎、胸膜炎、肌炎和近期无原因的体重下降或发热,则不能认为缓解。

(六) 鉴别诊断 在 RA 的诊断过程中,应注意与骨关节炎、痛风性关节炎、反应性关节炎、银屑病关节炎和其他结缔组织病(系

统性红斑狼疮、干燥综合征、硬皮病等) 所致的关节炎相鉴别。

1. 骨关节炎: 该病为退行性骨关节病, 发病年龄多在 40 岁以上, 主要累及膝、脊柱等负重关节。活动时关节痛加重, 可有 关节肿胀、积液。手指骨关节炎常被误诊为 RA, 尤其在远端指 间关节出现赫伯登( Heberden) 结节和近端指关节出现布夏尔 ( Bouchard) 结节时易被视为滑膜炎。骨关节炎通常无游走性疼 痛, 大多数患者血沉正常, 类风湿因子阴性或低滴度增高改变。 X 线示关节间隙狭窄、关节边缘呈唇样增生或骨疣形成。

2. 痛风: 慢性痛风性关节炎有时与 RA 相似, 痛风性关 节炎多见于中老年男性, 常呈反复发作, 好发部位为单侧第一跖 趾关节或附关节、也可侵犯膝、踝、肘、腕及手关节, 急性发作时 通常血尿酸水平增高, 慢性痛风性关节炎可在关节和耳廓等部 位出现痛风石。

3. 银屑病关节炎: 银屑病关节炎以手指或足趾远端关节受 累为主, 也可出现关节畸形, 但 RF 阴性, 且伴有银屑病的皮肤 或指甲病变。

4. 强直性脊柱炎: 本病主要侵犯脊柱, 但周围关节也可受 累, 特别是以膝、踝、髋关节为首发症状者, 需与 RA 相鉴别。该 病有以下特点: ①青年男性多见; ②主要侵犯骶髂关节及脊柱, 外周关节受累多以下肢不对称关节受累为主, 常有肌腱端炎; ③90% ~ 95% 患者 HLA-B27 阳性; ④RF 阴性; ⑤骶髂关节及脊 柱的 X 线改变对诊断极有帮助。

5. 结缔组织病所致的关节炎: 干燥综合征、系统性红斑狼

表 5 常用于治疗 RA 的 NSAIDs

| 分类     | 半衰期<br>( h) | 每日总剂量<br>( mg) | 每次剂量<br>( mg) | 次/日   |
|--------|-------------|----------------|---------------|-------|
| 丙酸衍生物  |             |                |               |       |
| 布洛芬    | 2           | 1200 ~ 300     | 400 ~ 600     | 3 ~ 4 |
| 萘普生    | 14          | 500 ~ 1000     | 250 ~ 500     | 2     |
| 苯酰胺衍生物 |             |                |               |       |
| 双氯芬酸   | 2           | 75 ~ 150       | 25 ~ 50       | 3 ~ 4 |
| 吲哚酰胺类  |             |                |               |       |
| 吲哚美辛   | 3 ~ 11      | 75             | 25            | 3     |
| 舒林酸    | 18          | 400            | 200           | 2     |
| 吡喃羧酸类  |             |                |               |       |
| 依托度酸   | 8. 3        | 400 ~ 1000     | 400 ~ 1000    | 1     |
| 非酸性类   |             |                |               |       |
| 萘丁美酮   | 24          | 1000 ~ 2000    | 1000          | 1 ~ 2 |
| 昔康类    |             |                |               |       |
| 炎痛昔康   | 30 ~ 86     | 20             | 20            | 1     |
| 烯醇酸类   |             |                |               |       |
| 美洛昔康   | 20          | 15             | 7. 5 ~ 15     | 1     |
| 磺酰苯胺类  |             |                |               |       |
| 尼美舒利   | 2 ~ 5       | 400            | 100 ~ 200     | 2     |
| 昔布类    |             |                |               |       |
| 塞来昔布   | 11          | 200 ~ 400      | 100 ~ 200     | 1 ~ 2 |

表 6 RA 常用的 DMARDs

| 药物    | 起效时间<br>个月 | 常用剂量<br>mg      | 给药途径         | 毒性反应                                                 |
|-------|------------|-----------------|--------------|------------------------------------------------------|
| 甲氨蝶呤  | 1 ~ 2      | 7. 5-15 每周      | 口服、肌肉注射、静脉滴注 | 胃肠道症状、口腔炎、皮疹、脱发, 偶有骨髓抑制、肝脏毒性, 肺间质病 变( 罕见但严重, 可能危及生命) |
| 柳氮磺吡啶 | 1 ~ 2      | 1000 每日 2-3 次   | 口服           | 皮疹, 偶有骨髓抑制、胃肠道不耐受。对磺胺过敏者不宜服用腹泻、 瘙痒、可逆性转氨酶升高, 脱发、皮疹   |
| 来氟米特  | 1 ~ 2      | 10 ~ 20 每日 1 次  | 口服           | 腹泻、瘙痒、可逆性转氨酶升高, 脱发、皮疹                                |
| 羟氯喹   | 2 ~ 4      | 200 每日 1 ~ 2 次  | 口服           | 偶有皮疹、腹泻, 罕有视网膜毒性, 禁用于窦房结功能不全, 传导阻滞者                  |
| 硫唑嘌呤  | 2 ~ 3      | 50 ~ 150 每日 1 次 | 口服           | 骨髓抑制、偶有肝毒性、早期流感样症状( 如发热、胃肠道症状、肝功 能异常)                |

研究发现环氧化酶有两种同功异构体, 即环氧化酶-1

和环氧化酶-2( COX-2)。选择性 COX-2 抑制剂( 如昔

布) 均可有关节症状, 且部分患者 RF 阳性, 但它们都有相应的特 征性临床表现和自身抗体。

6. 其他: 对不典型的以单个或少关节起病的 RA 要与感染 性关节炎( 包括结核感染)、反应性关节炎和风湿热相鉴别。

( 七) 治疗药物 目前 RA 的治疗包括药物治疗、外科治疗和心 理康复治疗等。药物治疗多种多样。当前应用的化学药物, 以 及植物药均不能完全控制( 仅有部分病情进展能得到控制) 和 阻止关节破坏, 关节破坏, 而只能缓解疼痛、减轻或延缓炎症的 发展。

1. 西药与方法 治疗 RA 常用的西药可分为四大类, 即非甾体 抗炎药( NSAIDs)、改善病情的抗风湿药( DMARDs)、糖皮质激 素和生物制剂。

( 1) NSAIDs: NSAIDs 通过抑制环氧化酶活性, 减少前列 腺素合成而具有抗炎、止痛、退热、消肿作用。由于 NSAIDs 使 前列腺素的合成减少, 故可出现相应的不良反应, 如胃肠道不 良反应: 恶心、呕吐、腹痛、腹泻、腹胀、食欲不佳, 严重者有消 化性溃疡、出血、穿孔等; 肾脏不良反应: 肾灌注量减少, 出现水 钠潴留、高血钾、血尿、蛋白尿、间质性肾炎, 严重者发生肾坏死致 肾功能不全。NSAIDs 还可引起外周血细胞减少、凝血功能障 碍、再生障碍性贫血、肝功能损害等, 少数患者发生过敏反应 ( 皮疹、哮喘), 以及耳鸣、听力下降, 无菌性脑膜炎等。治疗 RA 的常用 NSAIDs 见表 5。

布) 均可有关节症状, 且部分患者 RF 阳性, 但它们都有相应的特 征性临床表现和自身抗体。

布类)与非选择性的传统 NSAIDs 相比,能明显减少严重胃肠道不良反应。必须指出的是无论选择何种 NSAIDs,剂量都应个体化;只有在一种 NSAIDs 足量使用 1~2 周无效后才更改用另一种;避免两种或两种以上 NSAIDs 同时服用,因其疗效不叠加,而不良反应却增多;老年人宜选用半衰期短的 NSAIDs 药物,对有溃疡病史的老年人,宜服用选择性 COX-2 抑制剂以减少胃肠道的不良反应。NSAIDs 虽能减轻 RA 的症状,不能改变病程和预防关节破坏,故不要单用、长期用 NSAIDs 治疗 RA,最佳选择是与 DMARDs 联合应用。

2. DMARDs: 该类药物较 NSAIDs 发挥作用慢,临床症状的明显改善大约需 1~6 个月,故又称慢作用药。它虽不具备即刻止痛和抗炎作用,但有改善和延缓病情进展的作用。目前尚不清楚 RA 的治疗首选何种 DMARDs。从疗效和费用等考虑,一般首选甲氨蝶呤,并将它作为联合治疗的基本药物。常用于 RA 的 DMARDs 见表 6。

(1) 甲氨蝶呤(methotrexate, MTX): 口服、肌肉注射或静脉滴注均有效。口服 60% 吸收,每日给药可导致明显的骨髓抑制和毒性作用,故多采用每周 1 次给药。常用剂量为 7.5~25mg/周,个别重症患者可以酌情加大剂量。常见的不良反应有恶心、口炎、腹泻、脱发、皮疹,少数出现骨髓抑制,听力损害和肺间质变。也可引起流产、畸胎和影响生育能力。服药期间,应定期查血常规和肝功能。

(2) 柳氮磺吡啶(salicylazosulfapyridine, SASP): 一般服用 4~8 周后起效。从小剂量逐渐加量有助于减少不良反应,使用方法:每日 250~500mg 开始,之后每向增加 500mg,直至每日 2.0g,如疗效不明显可增至每日 3.0g,如 4 个月内无明显疗效二应改变治疗方案。主要不良反应有恶心、呕吐、厌食、消化不良、腹痛、腹泻、皮疹、无症状性转氨酶增高和可逆性精子减少,偶有白细胞、血小板减少,对磺胺过敏者禁用。服药期间应定期查血常规和肝功能。

(3) 来氟米特(leflunomide, LEF): 剂量为 10~20mg/d 治疗。主要不良反应有腹泻、瘙痒、高血压、肝酶增高、皮疹、脱发和一过性白细胞下降等,服药初期应定期查肝功能和白胆。因有致畸作用,故孕妇禁用。由于来氟米特和 MTX 两种药是通过不同环节抑制细胞增生,故二者合用有协同作用。服药期间应定期查血常规和肝功能。

(4) 抗疟药(antimalarials): 有氯喹(250 mg/片)和羟氯喹(100 mg/片)两种。该药起效慢,服用后 3.4 个月疗效达高峰,至少连服 6 个月后才宣布无效,有效后可减量维持。用法为:氯喹 250mg/d,羟氯喹 200~400mg/d。本药有蓄积作用,易沉淀于视网膜的色素上皮细胞,引起视网膜变性而致失明,服药半年左右应查眼底。另外,为防止心肌损害,用药前后应查心电图,有窦房结功能不全,心率缓慢,传导阻滞等心脏病患者应禁用。其他不良反应有头晕、头痛、皮疹、瘙痒和耳鸣等。

(5) 硫唑嘌呤(azathioprine, AZA): 口服后 50% 吸收。常用剂量 1~2mg/kg。一般 100mg/d,维持量为 50mg/d。不良反应有脱发、皮疹、骨髓抑制(包括血小板减少、贫血),胃肠反应有恶心、呕吐,可有肝损害、胰腺炎,对精子、卵子有一定损伤,出现致畸,长期应用致癌。服药期间应定期查血常规和肝功能等。

环孢素(cyclosporin, Cs): 与其他免疫抑制剂相比, Cs 的主要优点为无骨髓抑制作用,用于重症 RA。常用剂量 3~5mg/kg,维持量是 2~3mg/kg。Cs 的主要不良反应有高血压、肝肾毒

性、神经系统损害、继发感染、肿瘤以及胃肠道反应、齿龈增生、多毛等。不良反应的严重程度、持续时间均与剂量和血药浓度有关。服药期间应查血常规、血肌酐和血压等。

(6) 糖皮质激素: 能迅速减轻关节疼痛、肿胀,在关节炎急性发作、或伴有心、肺、眼和神经系统等器官受累的重症患者,可给予短效激素,其剂量依病情严重程度而调整。小剂量糖皮质激素(每日泼尼松 10mg 或等效其他激素)可缓解多数患者的症状,并作为 DMARDs 起效前的“桥梁”作用或 NSAIDs 疗效不满意时的短期措施,必须纠正单用激素治疗 RA 的倾向,用激素时应同时服用 DMARDs。激素治疗 RA 的原则是:不需大剂量时则用小剂量;能短期使用者,不长期使用;并在治疗过程中,注意补充钙剂和维生素以防止骨质疏松。关节腔注射激素有利于减轻关节炎症,改善关节功能。但 1 年内不宜超过 3 次。过多的关节腔穿刺除了并发感染外,还可发生类固醇晶体性关节炎。

(7) 生物制剂(biologic agents): 是近年来新出现的抗风湿病制剂,大量的动物实验和临床试验资料都显示生物制剂可以很好地控制 RA 和其他自身免疫病的症状,有改善病情的功效。生物制剂的出现是 RA 等风湿病发病机制的深入研究,以及免疫学、生物技术迅速发展的结果。生物制剂治疗的特点是选择性地针对免疫反应中的某一致病因素进行靶向治疗,而不产生全身性的免疫抑制作用。目前对生物制剂的研究多集中在 RA 动物模型 RA 或患者的临床应用上。

RA 的发病机制相当复杂,涉及到一系列的免疫反应:抗原进入关节腔后,诱导巨噬细胞和树突状细胞等抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APCs)释放细胞因子和趋化性细胞因子,并上调黏附分子在外周免疫细胞和滑膜上皮细胞上的表达,招募炎症细胞向关节腔内聚集。抗原、MHC-II 分子和 T 细胞受体结合形成的三分子复合物(MHC II-Ag-TcR)激活 T 细胞,加上黏附分子和协同刺激分子表达的上调,导致细胞因子的进一步释放。这些促炎症细胞因子刺激滑膜纤维母细胞、巨噬细胞、软骨细胞增生,又反过来产生基质金属蛋白酶,最终导致软骨和骨的降解。

生物制剂治疗即是针对上述在滑膜发生并导致关节损害的病理过程而进行的。按照作用部位的不同,目前已上市或尚在研制中的生物制剂主要有以下几类:①针对炎症细胞招募过程的生物制剂;②针对 T 细胞功能的生物制剂;③针对细胞因子的生物制剂;④针对滑膜细胞增殖和功能的生物制剂。

## 2. 中药

中药治疗 RA 具有悠久的历史,临床效果良好。近 30 多年来,对治疗 RA 有效的中药,无论是单味药物或复方制剂(中成药),对其作用机理、作用靶点,都进行了较系统和深入的研究。

(1) 单味中药的研究: 早期对凡具有祛风、止痛、消肿、疏筋、健骨作用的药进行研究,如一叶萩、七叶通、山慈菇、马钱子、桑寄生、牛膝、丹参、水牛角、地龙、元胡、杜仲、苍术、补骨脂、附子、川乌、青风藤、虎杖、昆明山海棠、知母、细辛、草乌、威灵仙、祖师麻、秦艽、桂枝、徐长卿、臭梧桐、黄柏、雪上一枝蒿、淫羊藿、雷公藤、稀莪草,进行较系统的实验研究。还有对补气、补血、滋阴、温阳药进行了系统研究。

研究结果发现,①以多糖成分为主,具有“补气血、调阴阳”功效的中药如:黄芪、灵芝、甘草、人参、山药、黄精及复方中药四君子汤、黄芪建中汤、补中益气汤,其免疫调节作用明显。

②以苷类、生物碱类成分为主,具有“通利关节、疏经活络、

解痉止痛"功效的中药如忍冬藤、防风、秦艽、威灵仙、牛膝、独活、鸡血藤、羌活、青风藤、南蛇藤、马钱子、雷公藤、昆明山海棠、白芍、丹参、川乌、虎杖等;独活寄生汤、羌活胜湿汤、大秦艽汤、防风汤等,具有良好的抗炎、止痛、抗凝和免疫调节作用;主要通过 ILs、TNF、MMP 等细胞因子的调节以及改善血液流变学指标、活血化瘀、改善微循环等发挥作用。

③补气血中药:具有免疫调节作用,主要影响巨噬细胞系统及影响抗原生成。通过增强肾上腺皮质功能,增强 T<sub>s</sub> 细胞对 B 细胞的增殖调控,促进 ILs、IFNs 等免疫调节因子调节免疫细胞功能。

④滋阴药:生地、熟地、麦冬、沙参、玄参、玉竹、天冬、石斛、枸杞、山萸肉、女贞子、旱莲草、鳖甲及经方六味地黄丸、二至丸等,可调节下丘脑-垂体-肾上腺轴功能作用,减轻糖皮质激素的副作用。六味地黄丸促进淋巴细胞转化;生地、熟地对 CTX、MTX 引起的动物白细胞减少有显著的抑制。⑤温阳补肾药:附子、肉桂、干姜、巴戟、淫羊藿、补骨脂、杜仲、虫草、肉苁蓉、蛤蚧、菟丝子、仙茅、锁阳及经方肾气丸、右归丸等,这一类药物主要是促进激素分泌;虫草多糖可对抗 CTX 和激素对体液免疫的抑制;肾气丸可抑制激素所致动物胸腺萎缩退化。

(2) 中成药:对治疗风湿病的中成药的研究有:

①昆仙胶囊:昆仙胶囊是以昆明山海棠为主药的治疗 RA 的复方制剂,由昆明山海棠、淫羊藿、枸杞子、菟丝子四味中药材提取物组成。采用大孔树脂分离纯化技术等现代化制药工艺,去除了药材中 95% 以上的无效或高毒成份(鞣质、多糖等),保留了 5% 以下的有效成份,使其质量更为稳定。

研究结果显示其抗炎镇痛作用主要是通过抑制免疫细胞和滑膜过度分泌 TNF、IL-1、IL-2、L-6、IL-8 等细胞因子、抑制 MMPs,促进 TIMP 的产生和抑制 COX-2 及 NO 的产生。

其免疫调节作用是通过抑制细胞因子 TNF、IL-1、IL-2、L-6、IL-8 的过度产生、抑制免疫细胞增殖和 T 细胞亚群分布和抗体产生、诱导滑膜细胞、淋巴细胞凋亡而发挥作用。研究还提示其对关节软骨有保护作用,对佐剂性关节大鼠关节损伤有保护作用较为明显,表现在减轻滑膜炎、修复关节软骨的损伤。

经过近二十年来的临床应用,治疗 RA 临床效果满意。近年来,全国 9 家三甲医院风湿科又进行了治疗 RA IV 期临床研究,结果显示昆仙胶囊单独使用治疗 RA 疗效良好。昆仙胶囊与 MTX 联合使用,具有协同作用,疗效优于单用 MTX 或昆仙胶囊。

②痹祺胶囊:痹祺胶囊是以马钱子为主药组成的复方制剂,由马钱子(调制粉)、地龙、党参、茯苓、白术、甘草、川芎、丹参、三七、牛膝组成。具有益气养血、祛风除湿、活血止痛功效。痹祺胶囊的处方来源于汉代名医华佗的"一粒仙丹",由华佗弟子吴普的 23 代传人安徽省著名老中医吴香山先生献方,经华佗弟子吴普的 23 代传人安徽省著名老中医吴香山先生献方,经科研人员历时八年精心研制而成的纯中药制剂。用于气血不足,风湿瘀阻,肌肉关节酸痛,关节肿大、僵硬变形或肌肉萎缩,气短乏力 RA 的治疗,临床效果良好。

痹祺胶囊高、低剂量组均能增加免疫体血流作用,还能改善 RA 患者全血粘度、血浆粘度等血液流变学指标、降低血循环外周阻力作用。

研究显示痹祺胶囊还具有显著的免疫调节作用:明显升高 IL-4 水平,抑制 Th1 分泌及活化,促进 Th2 产生,纠正 Th1/Th2

失衡。

痹祺胶囊能抑制促炎因子 IL- $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  而发挥抗炎镇痛作用,抑制 MMP-F1、MMP-13、减轻关节滑膜增生而保护关节功能。

③尪痹片:尪痹片的基础方是已故著名中医大家焦树德树教授治疗风湿病临床经验,并在 1983 年 9 月汇集了全国 26 个省、市医疗、科研单位的专家教授,在召开全国第一痹病学术研讨会时进行了论证,经认真修改,最终形成了尪痹片处方。该方由熟地、生地、淫羊藿、知母、续断、骨碎补、羊骨、狗脊、附子、独活、防风、威灵仙、皂刺、桂枝、白芍、伸筋草、红花组成,具有补益肝肾、壮腰健骨、祛风除湿、温经散寒、疏通经络、活血止痛功效。

研究发现:尪痹片可抑制小鼠脾淋巴细胞的增殖,对 CDA + 细胞和 CD8 + 细胞均有明显的抑制作用,维持 CD4 + /CD8 + 比值动态平衡,纠正 T 细胞亚群分布上紊乱。研究中还显示, MMP-1、MMP-3mRNA 在 AA 模型大鼠滑膜组织中的阳性表达明显比正常组增多,尪痹片能够抑制 MMP-1、MMP-3mRNA 在大鼠滑膜组织的表达,提示尪痹片对 MMP 的抑制作用是保护关节、治疗 RA 的作用机制之一,体现了复方药物作用具有多层次、多靶点疗效的特点。

④正清风痛宁:正清风痛宁,别名青藤碱(sinomenine, SN)、盐酸青藤碱,正清风痛宁为其商品名,成分为盐酸青藤碱,是从中药青藤[防己科植物青藤 *Sinomenium acutum* (Thumb) Rehd. et Wils 或毛青藤 (*S. cinereum* Rehd. et Wils) 的茎或根茎]中提取的生物碱单体,药用多为其盐酸盐。研究发现,SN 可降低血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平,通过抑制自身免疫反应发挥治疗作用;SN 能使佐剂性关节炎大鼠血清及关节液 IL-1、TNF 水平显著降低,使 IL-4 及 IL-10 水平显著增高,从而抑制细胞因子促炎效应,增强细胞因子的抗炎效应。

其免疫调节作用是优先抑制 Th1 细胞的免疫应答,抑制 CD4 + T 细胞的增殖,使细胞周期停滞在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>,阻止 T 细胞异常活化,阻断 NF- $\kappa$ B 信号通路,抑制树突状细胞激活 T 细胞。

SN 还对于 T 及 B 细胞活化有抑制作用,研究显示,对于体外培养的人 RA 滑膜细胞增殖有直接抑制作用,并通过下调突变型 P53 来抑制滑膜细胞增生和诱导细胞凋亡,减轻关节炎症。

### 3. 心理和康复治疗

关节疼痛、害怕残疾或已经面对残疾、生活不能自理、经济损失、家庭、朋友等关系改变、社交娱乐活动的停止等诸多因素不可避免的给 RA 患者带来精神压力,他们渴望治疗,却又担心药物不良反应或对药物实际作用效果信心不足,这又加重了患者的心理负担。抑郁是 RA 患者中最常见的精神症状,严重的抑郁有碍疾病的恢复。因此,在积极合理的药物治疗同时,还应注重 RA 的心理治疗。另外,在治疗方案的选择和疗效评定上亦应结合患者精神症状的改变而调理。对于急性期关节剧烈疼痛和伴有全身症状者应卧床休息,并注意休息时的体位,尽量避免关节受压,为保持关节功能位,必要时短期夹板固定(2~3 周),以防畸形。在病情允许的情况下,进行被动和主动的关节活动度训练,防止肌萎缩。对缓解期患者,在不使患者感到疲劳的前提下,多进行运动锻炼,恢复体力,并在物理康复科医师指导下进行康复治疗。

### 4. 外科治疗

RA 患者经过内科积极正规或药物治疗,病情仍不能控制,为防止关节的破坏,纠正畸形,改善生活质量可考虑手术治疗。

但手术并不能根治 RA, 故术后仍需内科药物治疗。常用的手术主要有滑膜切除术、关节形成术、软组织松解或修复手术、关节融合术。

(1) 滑膜切除术: 对早期(I 期及 II 期)患者经积极正规的内科治疗仍有关节肿胀、疼痛, 且滑膜肥厚, X 线显示关节软骨已受侵犯, 病情相对稳定, 受累关节比较局限, 为防止关节软骨进一步破坏应考虑滑膜切除术。有条件时, 应尽可能在关节镜下进行滑膜切除, 这样手术创伤小, 术后恢复快。滑膜切除术对早期类风湿病变疗效较好, 术后关节疼痛和肿胀明显减轻, 功能恢复也比较满意, 但疗效随术后时间的逐渐延长而减退, 部分残留滑膜可增生, 再次产生对关节软骨的侵蚀作用。因此, 滑膜切除术后仍需内科正规治疗。

(2) 人工关节置换术: 是一种挽救关节畸形和缓解症状的手术, 其中髋、膝关节是目前临床置换最多的关节。其术后 10 年以上的成功率达 90% 以上。该手术对减轻 RA 病变、关节疼痛、畸形、功能障碍、改善日常生活能力有着十分明确的治疗作用, 特别是对中晚期、关节严重破坏、由于疼痛、畸形、功能障碍不能正常工作和生活的病人尤为有效。肘、腕及肩关节为非负重关节, 大多数病人通过滑膜切除术或其他矫形手术, 以及其他各关节之间的运动补偿, 不一定必须采用关节置换术。

(3) 其他软组织手术: 由于 RA 除了骨性畸形和关节内粘连所造成的关节畸形外, 关节囊和周围的肌肉、肌腱的萎缩也是造成关节畸形的原因之一, 因此, 为了解除关节囊和周围肌肉、肌腱的萎缩, 从而达到矫正关节畸形的目的, 可作软组织松解术, 包括关节囊剥离术、关节囊切开术、肌腱松解或延长术, 由于这些手术常同时进行, 故可称之为关节松解术。其中肌腔手术在手臂应用最广泛, 在进行人工关节置换时, 常需要采用软组织松解的方法来矫正畸形。软组织松解术常用于镜关节内收畸形时, 切断内收肌, 以改善关节活动及矫正内收畸形, 还可用于某些幼年型 RA 病人畸形的早期矫正。腕管综合征亦常采用腕横韧带切开减压术。滑囊炎见于 RA 的肩、髋关节等处, 如经保守治疗无效, 常需手术切除腘窝囊肿, 较常见于各类膝关节炎, 尤其是 RA, 原发疾病缓解后常能自行退缩, 偶需手术治疗。类风湿结节一般见于疾病的活动期, 很少需手术切除, 只有结节较大, 有疼痛症状, 经保守治疗无效者, 需手术切除。

(4) 关节融合术: 随着人工关节置换术的成功应用, 近年来, 关节融合术已很少使用, 但对于晚期关节炎患者, 关节破坏严重, 关节不稳可行关节融合术。此外, 关节融合术还可作为关节置换术后失败的挽救手术。

##### 5、治疗策略与中西医结合方案

(1) 治疗策略: 在目前, RA 不能被根治的情况下, 防止关节破坏, 保护关节功能, 最大限度地提高患者的生活质量, 使病情处于最低活动度, 是风湿科医务工作者的最高目标, 因此, 治疗时机非常重要。早期积极、合理使用 DMARDs 治疗是减少致残的关键。NSAIDs 和糖皮质激素只可以减轻症状, 尽管疼痛得以缓解, 但是关节炎和破坏仍可发生或进展。现有的 DMARDs 一般认为有可能减轻或防止关节破坏的作用。西药治疗 RA 的原则是迅速给予 NSAIDs 缓解疼痛和炎症, 尽早使用 DMARDs, 以减少或延缓骨破坏。必须指出, 药物的选择要符合安全、有效、经济和简便原则。RA 患者一经诊断即开始 DMARDs 治疗。推荐首选常用的如 MTX、SASP、羟氯喹、生物制剂。视病情可单用也可采用两种或两种以上的 DMARDs 联合治疗。一般对单

用一种 DMARDs 疗效不好, 或进展性、预后不良和难治性 RA 患者可采用机制不同的 DMARDs 联合治疗。联合用药时, 其不良反应不一定比单一用药多。联合用药时, 可适当减少其中每种药物的剂量, 如 MTX 可选用 7.5 ~ 25mg/周和 SASP 1.0 ~ 3.0g/d。目前常用的联合方案有: ① MTX + SASP; ② MTX + 羟氯喹(或氯喹); ③ MTX + 青霉胺; ④ MTX + 金诺芬; ⑤ MTX + 硫嘌呤; ⑥ SASP + 羟氯喹。如患者对 MTX 不能耐受, 可改用来氟米特或其他 DMARDs, 难治性 RA 可用 MTX + 来氟米特或多种 DMARDs 联合治疗。必须再次强调指出: 无论选用哪一种治疗方案, 在治疗前必须照双手(包括腕关节片)X 线片或受累关节的对称性 X 线片, 并于治疗后逐年复查 X 线片用以比较疗效。为避免药物不良反应, 用药过程中应严密观察血常规、肝肾功能并随时调整剂量。评价治疗反应除比较治疗前后的关节压痛、肿胀程度和关节痛数、受累关节放射学改变外, 还应包括功能状态的评价, 医生和患者对疾病活动性的总体评估。

对所有患者都应监测病情的活动性。对早期、急性期或病情持续活动的患者应当密切随访, 直至病情控制。处于缓解期的患者可以每半年随访一次, 同时根据治疗药物的要求定期化验相应指标。

应该明确, 经治疗后的症状缓解, 不等于疾病的根治, 近期有效不等于远期有效。DMARDs 可以延缓病情进展, 但亦不能治愈 RA, 基于这一点, 为防止病情复发原则上不停药, 但也可依据病情逐渐减量维持治疗, 直至最终停用。大多数 RA 患者病程迁延, RA 头 2 ~ 3 年的致残率较高, 如不及早合理治疗, 3 年内关节破坏达 70%。积极、正确的治疗可使 80% 以上的 RA 患者病情缓解, 只有少数最终致残。

目前对 RA 尚无统一准确预测预后的指标, 通常认为: 男性比女性预后好; 发病年龄晚者较发病年龄早者预后好; 起病时关节受累数多或有跖趾关节受累、或病程中累及关节数 > 20 个预后差; 持续高滴度 RF 增高、持续 ESR 增快、CCR、CRP 增高、血中嗜酸性粒细胞增多均提示预后差; 有严重周身症状(发热、贫血、乏力)和关节外表现(类风湿结节、巩膜炎、间质性肺病、心包疾病、系统性血管炎等内脏损伤)预后不良; 短期激素治疗症状难以控制或激素维持剂量不能减至 10mg/d 以下者预后差。

(2) 中西医结合治疗方案: RA 病情复杂, 临床治疗十分棘手。单用西药或单用中药均有其不足之处。近 30 年来应用中西医结合治疗方案治疗, 临床效果良好, 非常明显的提高了 RA 病情缓解率, 明显降低了 RA 的病情活动度, 提高了患者的生活和工作质量。

① RA 早期轻度常用治疗方案: 单用昆仙胶囊、正清风痛宁、痹祺胶囊 + MTX;

② 重症 RA: 关节肿胀、疼痛明显者: 以上三种中成药 + MTX + NSAIDs, 或加糖皮质激素(10mg, 1/早), 一种 NSAIDs 晚间一次, 缓解后(一个月左右), 撤除 NSAIDs, 糖皮质激素逐步减量, 以 5mg/早, 维持一个月左右, 最后以中成药 + MTX 治疗; 湿热症明显者, 加服湿热痹片, 1.5g, 一日 3 次。

③ 稳定期或晚期(非活动病情): 以祛痹片 + 益肾蠲痹丸, MTX 片仍用维持量以巩固。

④ 重症 RA 伴多系统损害者, 可用 MTX + 生物制剂, 或加 LEF、HCQ 等, 因病人及病情而异。

⑤ 系统学习过中医学, 对辨证论治、理法方药熟知的医师, 可结合辨证论治, 阶段性应用中药煎剂调理治疗。