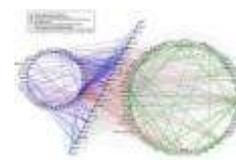
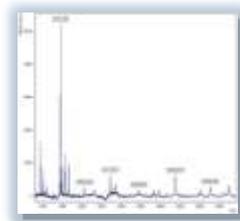




中醫治療類風濕性關節炎

劉良

澳門科技大學校長、講座教授



疾病特點

- 以全身小關節爲主的非感染性炎症及關節破壞甚至變形爲特徵
- 關節功能退化或喪失，生活質素下降
- 發病機制複雜，病原（或抗原）不明
- 全身系統性免疫功能失調，需全身治療
- 40歲左右高發，病程長，反復發作，需長程及反復治療，社會與家庭負擔沉重
- 世界人群發病率約0.5%，逾3000萬人患病；中國人群發病率較低，以0.35%計，約450萬病者

- **中醫治療類風濕性關節炎約兩千年歷史**
 - 屬“痺證”範疇，又稱“頑痺”、“尪痺”、“鶴膝風”、“厲節風”等
 - 《黃帝內經》： 風寒濕三氣雜至，合而成痺
 - 《神農本草經》： 附子治“寒濕踈躄，拘攣膝痛，不能行步。”



在歐洲，RA記載至少可追朔至17世紀



Box 1 Figure Example of RA-like findings in Dutch art. Little evidence of RA-like disease was noted in art or skeletal remains before the 17th century in Europe and Northern Africa. Findings suggestive of RA appear in 17th century Dutch art. Detail from *La Familia de Jordaens en un Jardín*



by Jacob Jordaens (c. 1630) is shown. Note swelling of the metacarpal-phalangeal and proximal interphalangeal joints (arrows). (Image courtesy of the Museo del Prado, Madrid.)

主要臨床表現

1. 關節症狀

◆ 早期表現

- **對稱性多關節紅腫熱痛**：常見於四肢小關節。指間近端關節呈梭形腫脹；掌指（足蹠趾）、腕、膝、肘、踝、顳頷關節，以及喉部環狀關節均有出現腫痛
- **晨僵**：晨間關節僵硬，午後逐漸減輕，為本病之主要特徵。晨僵程度可作為評估病情變化及風濕活動程度的指標，晨僵時間越長，則病情愈重；晨僵時間縮短，則病情好轉
- **關節活動障礙**：早期由於關節腫痛所緻，重則不能握筷及扣鈕、洗面，甚則全身僵硬感，病癒後可恢復

主要臨床表現

◆ 中晚期表現

- **關節變形或畸形**：由於病情纏綿不愈，導致關節滑膜增殖性炎症及肉芽病變，損害關節囊及關節軟骨，甚則骨質破壞
- **關節活動障礙或功能喪失**
- **晨僵**：後期晨僵較輕，因以關節變形為主；早期或中期則以風濕活動、關節腫痛為主

主要臨床表現

2. 關節外症狀

- ◆ **皮膚病變**：約20%RA出現類風濕結節（皮下結節），多發於受壓或受摩擦部位，如鷹嘴滑囊內、肘部、頭枕部等。結節可呈移動性或固定性，無痛或輕壓痛，呈圓形或橢圓形，質地堅韌，直徑約0.2-3cm大小不等；結節出現多為風濕活動的表現。

主要臨床表現

- ◆ **眼部病變：**鞏膜或角膜的周圍深層血管充血，致視物模糊
- ◆ **類風濕血管炎：**可見指、趾坏疽，甲床瘀斑，皮膚紫癍或潰瘍，對稱性多發性神經炎等
- ◆ **貧血及體重下降：**輕度貧血，以女性多見
- ◆ **其他：**可併發彌漫性間質性肺炎、類風濕性胸膜炎、心包炎或心肌炎，但並不多見

主要臨床表現

2. 實驗室檢查

- ◆ **類風濕因子 (RF)**：約70–80%RA患者出現陽性，滴度達到或超過1:80者方具診斷意義
- ◆ **抗環瓜氨酸肽抗體 (抗CCP抗體)**：約60–70%RA患者出現陽性
- ◆ **血沉 (ESR)**：活動期明顯增快，隨著病情好轉則下降，故可作為判定風濕活動程度的可靠指標，但無診斷RA之特異性
- ◆ **C-反應蛋白 (C-RP)**：活動期升高，與風濕活動相關

主要臨床表現

- ◆ **抗核抗體 (ANA)**：約10–20%病人出現陽性，提示病情可能較重
- ◆ **血象**：輕度血紅蛋白下降，紅細胞數減少；
- ◆ **X綫檢查**：早期骨質變化不明顯；中期可見關節面破壞，關節間隙狹窄，甚至關節軟骨破壞；晚期關節半脫位或骨性強直

中醫病因病機

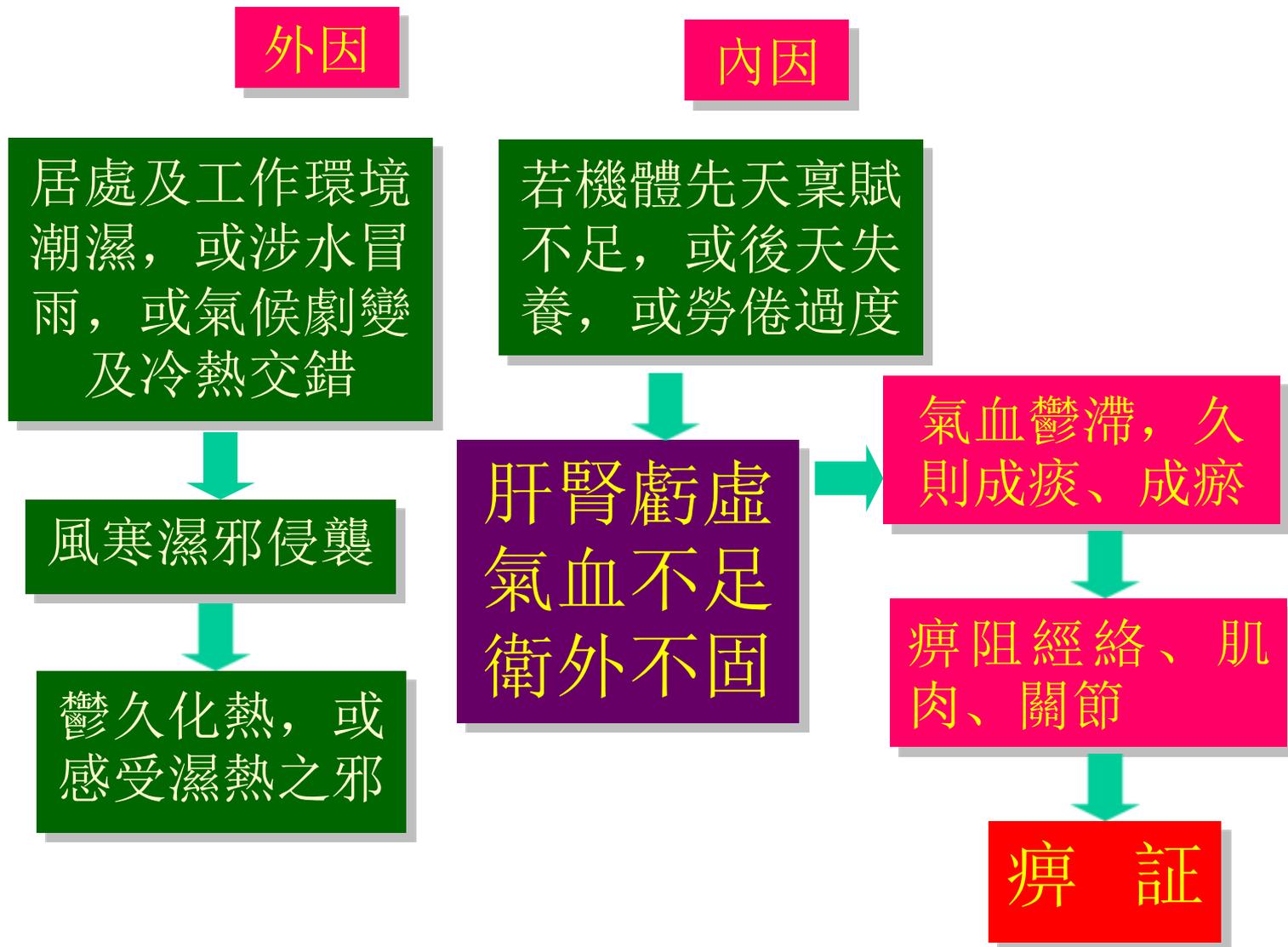
◆ 风寒湿邪：

《黃帝內經》：“所謂痺者，各以其時，重感於風寒濕之氣也”；“風寒濕三氣雜至，合而成痺”；“其風氣勝者為行痺，寒氣勝者為痛痺，濕氣勝者為着痺也”

◆ 热邪：

《金匱翼》：“熱痺者，閉熱於內也……臟腑經絡，先有蓄熱，而復遇風寒濕三氣客至，熱為寒郁，氣不得通，久之寒亦化熱。”

◆ 發病機理



◆ 病機特點

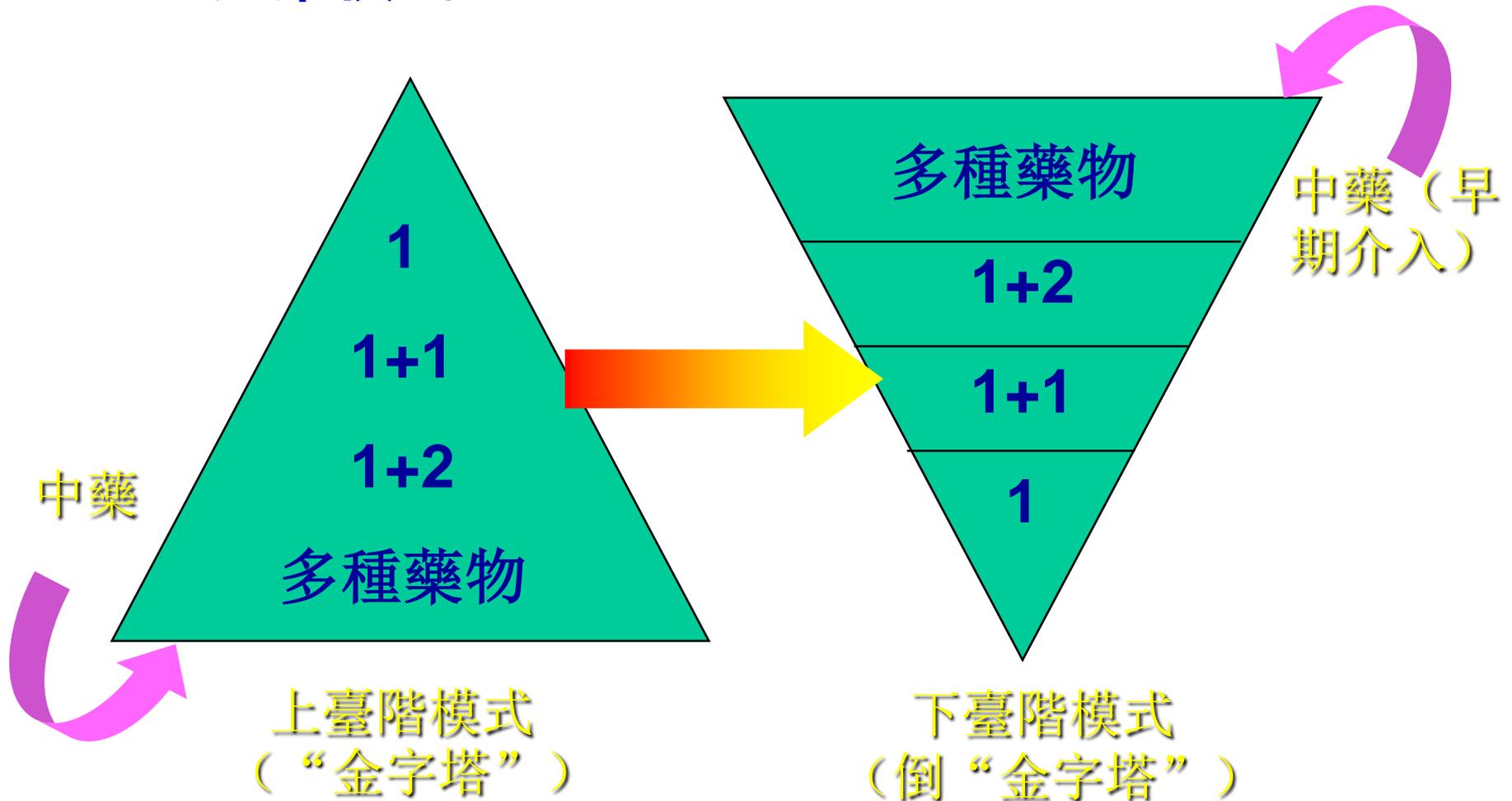
- **本虛標實：**肝腎虧虛、氣血不足是本；風寒濕邪內侵，導致氣血鬱滯，痹阻經絡、肌肉、關節，久則成瘀成痰，致痰瘀互結，令痹阻益甚，此為標
- **濕痰瘀相搏：**濕邪重濁而粘滯，並與痰瘀相搏結，留着而難去，故病情纏綿；若遇天氣驟變，風寒之邪突襲機體，則令病情復發作或加重
- **病位：**主要在肌肉、關節及筋骨，若病久不愈，可致“五臟痹”

第一部分

基於辨證論證理論運用中藥複方治療

治療策略

◆ 用藥模式



辨證論治

◆ 辨証要點

→ 辨邪氣偏勝

風邪勝：風邪性善行而數變，故見關節游走性疼痛，並惡風寒，謂之“行痹”

濕邪勝：濕邪性粘滯重著足笨重，活動不靈，肌膚不仁，謂之“着痹”

寒邪勝：寒邪其性凝滯而收引，故見肌肉關節拘急攣縮，疼痛劇烈，得熱則緩，得冷則劇，謂之“寒痹”

熱邪勝：熱邪其性炎熱而外泄，故見肢體關節疼痛，痛不可觸，焮紅而灼熱，筋脈拘急，謂之“熱痹”

臨床所見常常多種病邪兼夾成痹！

辨證論治

→ 辨虛實主次

- 新病多實，久病多虛
- 初起為風寒濕或風濕熱之邪乘虛入侵人體，阻閉經絡氣血，以邪實為主
- 久病則經絡長期為邪氣壅阻，營衛不行，濕聚成痰，運行不暢，鬱久而成瘀，致痰瘀互結，痺阻經脈，留着肌肉關節；久病氣血虧耗，肝腎虛損，而成正虛邪戀之証
- 病至後期，出現關節變形，甚則肌肉萎縮，筋脈拘緊，膝肘不得伸，或以尻代踵，以脊代頭而成廢人，謂之“尪痺”

辨證論治

→ 辨體質

- **陽虛體質：**形體虛胖，面色晄白，常惡風怕冷，神疲乏力，大便不實，舌淡體胖。
多見於寒痹或尪痹
- **陰虛體質：**形體消瘦，面黃顴赤，手足心熱，盜汗，失眠多夢，大便乾結，舌瘦質紅而苔少，脈細而數

辨證論治

→ 識痰瘀特徵

- 痰瘀閉阻經絡、肌肉、關節，使氣血失榮，而見疼痛、麻木不仁，腫脹，或關節變形，活動障礙，皮下結節或紅斑，肌膚甲錯，舌淡紫或有瘀斑，苔膩，脈細澀。常見于中後期患者

辨證論治

→ 治療原則

- 祛風
- 散寒
- 除濕
- 清熱
- 舒筋活絡

辨證論治

→ 分型論治

1) 行痹

- **证候特点：**肢體關節疼痛，或紅腫熱痛，游走不定，變化無常，不拘上下左右肢體，關節屈伸不利，日輕夜重，或惡風寒及發熱（多見疾病初期，風邪盛）
- **治法：**宣痹通絡，佐以疏風清熱
- **基本方藥：**防風湯加減：防風、麻黃、桂枝、葛根、海桐皮、秦艽、茯苓、羌活、忍冬藤、威靈仙、薑黃、獨活、白芍、甘草（勿過用久用，宜中病即止）

2) 痛痹：

- **証候特点：**肢體關節疼痛劇烈，痛有定處，遇寒痛甚，得溫痛減，關節皮色不紅不腫，觸之不熱，或天氣變化發作，關節屈伸不利，或肢端發涼，或關節冷痛。
- **治法：**溫經散寒，祛風祛濕
- **基本方藥：**烏頭湯加減：製烏頭（以製附子代替）、生麻黃、生黃芪、海風藤、白芍藥、薑黃、羌活、獨活、桂枝、寬筋藤、黑老虎、川芎、細辛、青風藤、甘草

2) 著痹

- **証候特点：**肢體關節重著酸脹，或關節腫脹，痛有定處，手足沉重，活動不靈，肌膚麻木不仁
- **治法：**除濕通絡，兼祛風散寒
- **基本方藥：**薏苡仁湯加減：薏苡仁、蒼術、黃柏、土茯苓、羌活、獨活、防風、青風藤、制附子、麻黃、桂枝、當歸、川芎、薑黃、川木通、甘草

4) 熱痺（風濕熱痺）

- **証候特点：**肢體關節疼痛，局部焮紅灼熱，腫脹劇烈，得冷則舒，遇熱則甚，痛不可觸，筋脉拘急，日輕夜重，多兼發熱，口渴，煩悶不安
- **治法：**清熱通絡，祛風除濕
- **基本方藥：**白虎桂枝湯合二妙散加減：生石膏、桂枝、知母、金銀花、海風藤、連翹、黃柏、蒼術、海桐皮、秦艽、白芍、薑黃、桑枝、黑老虎、忍冬藤、土茯苓、甘草

5) 痰瘀閉阻

- **証候特点：**病延日久，關節疼痛有定處，時輕時重，關節腫大，甚至強直，畸形，屈伸不利，可見結節、瘀斑，肌膚甲錯，脈絡異常，女性可伴閉經、痛經，舌淡紫，有瘀斑點
- **治法：**化痰祛瘀，搜風通絡
- **基本方藥：**桃仁飲加減：桃仁、紅花、當歸、川芎、僵蠶、製南星、白芥子、蜂房、烏梢蛇、薑黃、羌活、澤蘭、海桐皮、海風藤、甘草

6) 尪痺

- **証候特点：**肢體關節疼痛，屈伸不利，關節腫大、僵硬、變形，甚則肌肉萎縮，筋脈拘緊，膝肘不得伸，或以尻代踵，以脊代頭而成廢人，舌質暗紅，脈細澀（見於疾病後期）。
- **治法：**補腎祛寒，佐以活血通絡
- **基本方藥：**尪痺湯加減：川續斷、補骨脂、製附子、熟地、骨碎補、淫羊藿、桂枝、獨活、威靈仙、白芍、烏梢蛇、伸筋草、金狗脊、甘草

辨證論治治療體會

1. 早期及合理應用中藥治療

- 早期應用中藥阻止病情發展，不能待西藥療效不佳時再試中藥
- 應用多種藥材配伍“複方”治療，能從多環節及多途徑發揮綜合治療作用，與西醫“聯合用藥”的治療策略是不謀而合的

辨證論治治療體會

2. 中醫藥治療的特點

- 因人，因時，因地制宜而治之。中醫注重個體化治療，強調“變”；西醫注重治療不同病者個體的共性病理，強調“常”
- 在RA不同疾病階段，辨證及處方用藥有所不同
- 作用緩慢、溫和、持久、副作用少，病者耐受性好，適宜於長程治療
- 缺點：服用及攜帶不便

辨證論治治療體會

3. 醫患合作，堅持治療

- 一般來講，需要連續用藥1-2月後才會較明顯生效，故需病者理解和配合
- 西藥需待中藥明顯起效後方可逐步減量或減藥，甚至停用
- 中藥與西藥可分隔3小時以上分別服用，而中藥治療明顯控制病情，常需半年或以上。

辨證論治治療體會

4. 用藥注意

- 首辨寒熱，“寒者熱之，熱者寒之”，但對任何RA病者均可輔以祛風除濕，舒筋活絡，通經止痛之品
- RA病位外在肌膚、經絡、關節，但內涉臟腑與氣血，故當內外兼顧而治之

辨證論治治療體會

4. 用藥注意

- **慎用毒性或烈性藥材：**雷公藤類藥材藥效強，但毒性大，故需特別謹慎使用。
- **慎用烏頭類藥材：**溫經散寒，通經止痛力強，為常用的治痛痹之藥。但不用生品，僅用制川烏、制草烏、制附子，宜從小量開始，并以久煎入藥，及配伍白芍、甘草減毒增效
- **善用藤類藥材：**常用青風藤，寬筋藤，海風藤，忍冬藤，絡石藤，鷄血藤等

辨證論治治療體會

4. 用藥注意

- **慎用蟲類藥物：**痹證日久，邪氣久羈，深入筋骨，氣血凝滯不行，變生痰濕瘀濁，經絡及關節閉阻不通，非草木之品所能通達，必借蟲類之品搜剔竄透，方能增強療效。對**抽掣疼痛，拘急攣縮**，常配全蝎、蜈蚣、白花蛇、烏梢蛇、蜂房、土鳖蟲等搜風通絡，除痹止痛
- 不宜大量及久服，以防中毒
- 蟲類藥物含异性蛋白，過敏体质者慎用

辨證論治治療體會

4. 用藥注意

- 特別注意顧護胃氣，以增進病者服藥的耐受性
- 避免食用過于辛溫燥熱及生冷海鮮之品
- 胃部不適者，避免食用酸性過高食物及芋頭、糯米之品，以防引發胃病
- 慎防風寒及潮濕，氣候突變易致本病加重或復發，故應適寒溫，尤其是關節保暖

第二部分

青藤碱製劑治療類風濕性關節炎研究

青風藤藥材及飲片



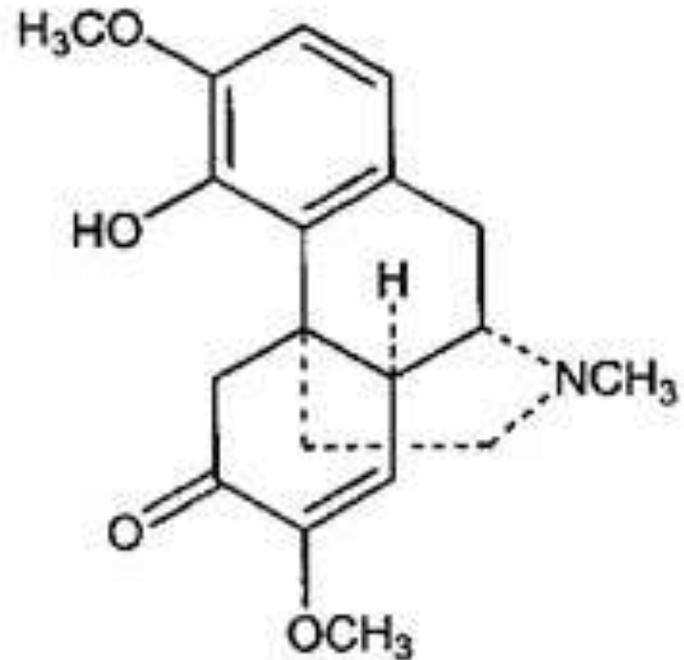
防己科植物青藤及毛青藤



臨床處方青風藤飲片

青風藤的主要活性成分：青藤碱

- 屬生物鹼，結構類似嗎啡
- 具免疫抑制作用，可用於治療類風濕性關節炎等自身免疫性疾病
- 小白鼠口服半數致死量： $580 \pm 51 \text{mg/kg}$



◆ 與湖南正清製藥集團合作，成功研發正清風痛寧抗關節炎系列產品

- 以青藤城為原料
- 研製系列產品：正清風痛寧片、注射劑、緩釋片
- 是我國治療類風濕性關節炎等風濕病的主導性中成藥之一，全國30個省市各大醫院銷售，年產值逾2億元人民幣



◆ 率先研發全國第一個中藥緩釋劑 --- 正清風痛寧緩釋片

- ◆ 關鍵技術：特殊緩釋輔料全粉壓片技術
- ◆ 技術難點：選擇適合於青藤城定時與定速釋放的輔料構建藥物緩釋骨架
- ◆ 主要技術參數：藥效成份青藤城在4小時內緩釋50%，12小時內完全釋放（普通片：1.5小時內釋放96.6%）
- ◆ 緩釋特點：藥效成份定時、定速釋放，給藥次數少、峰穀血藥濃度波動小、胃腸道刺激輕、療效穩定、安全性好



“青藤城緩釋劑及其製備方法”，於2001年12月獲中國專利授權

◆ 建立五項新的國家質量標準

◆ 正清風痛寧片

- 中華人民共和國衛生部部標準【WS-272(Z-067)-98】
- 部頒標準中藥成方製劑第十八冊【WS3-B-3389-98】
- 2010年版中國藥典第一部

◆ 正清風痛寧注射液

- 部頒標準中藥成方製劑第十七冊【WS3-B-3171-98】

◆ 正清風痛寧緩釋片

- 國家藥品監督管理局標準【YBZ00872003】



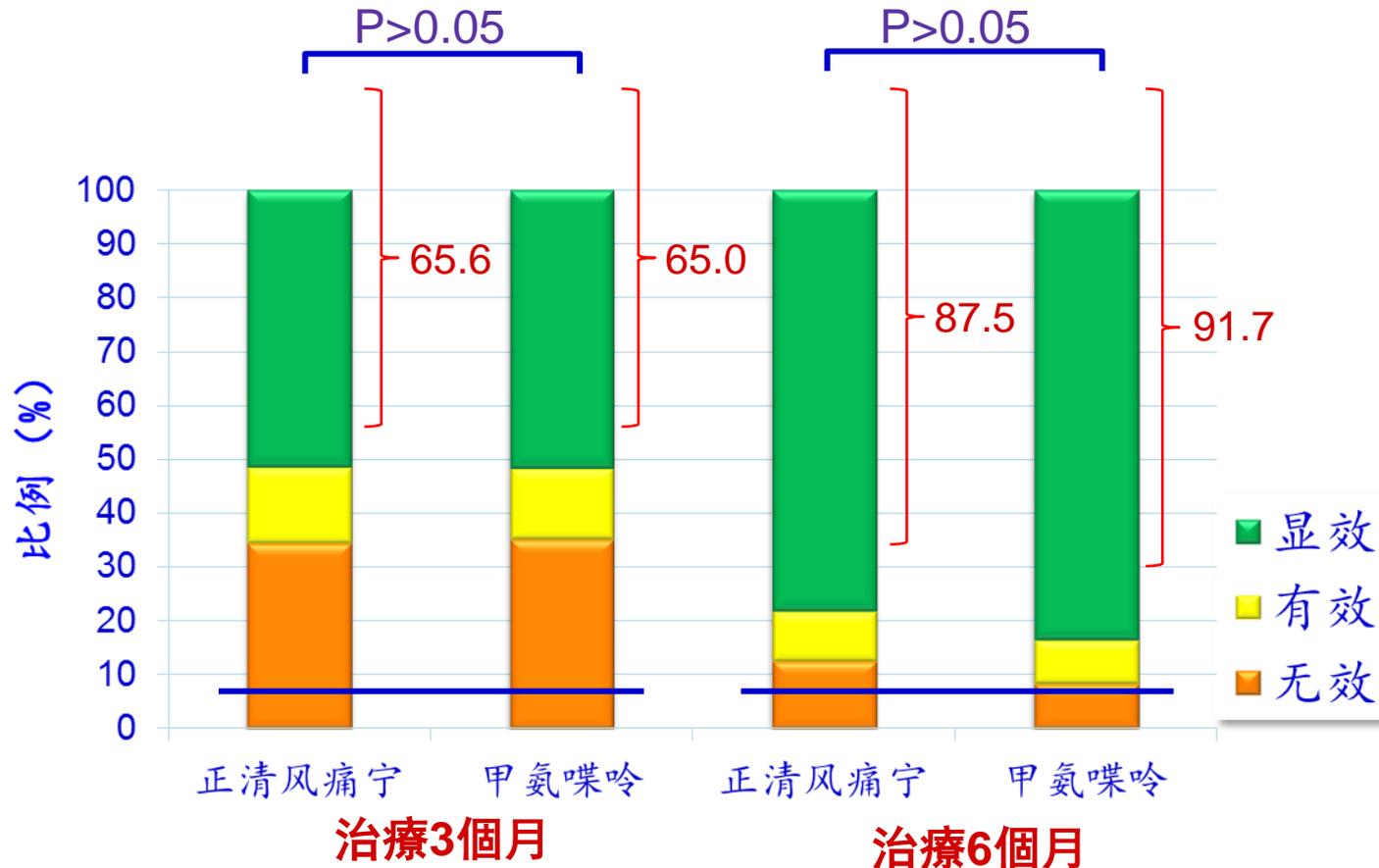
◆ 獲得新藥證書兩個和藥品生產批件五個

- ◆ 正清風痛寧片【(98)衛藥證字Z-133】
- ◆ 正清風痛寧緩釋片(國藥證字Z20000056)
- ◆ 正清風痛寧片(國藥准字Z10980043、國藥准字Z43020278)
- ◆ 正清風痛寧注射液(國藥准字Z43020279)
- ◆ 正清風痛寧緩釋片(國藥准字Z20000087、國藥准字Z20010174)



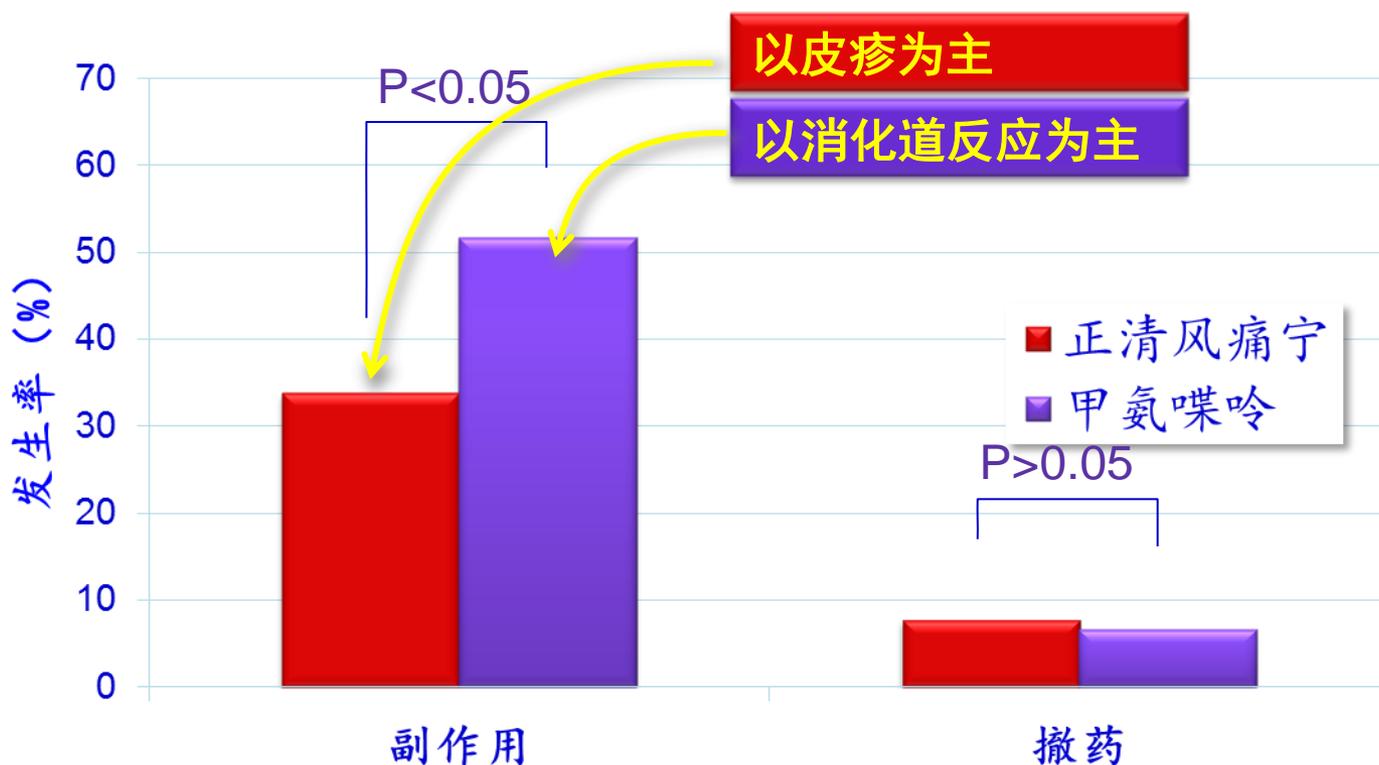
正清風痛寧口服治療類風濕關節炎臨床研究

對患者的晨僵、握力、關節腫脹和壓痛指數、血沉和類風濕因子的改善程度，與甲氨喋呤比較無顯著性差異，治療6個月總有效率分別為87.5%和91.0%



口服正清風痛寧治療類風濕關節炎安全性研究

→ 副作用發生率低，以組織胺釋放反應為主，連續服用可耐受



正清風痛寧系列產品與同類中成藥產品比較

产品名称	药物来源	药效成份	质量控制	疗效	毒副作用
正清风痛宁	青藤碱 (单体化合物)	清楚	容易	确切，起效 較快	小，人群 较普适
雷公藤多苷	部位提取物	部份清楚	较容易	确切，起效 快	较大，不 适合育龄 期患者
帕扶林	部位提取物 (白芍)	部份清楚	较容易	较确切，起 效缓慢	小，人群 较普适

青藤碱抗大鼠佐剂性关节炎 (AIA) 作用



Induction of arthritis by s.c. injection of *Mycobacterium tuberculosis* (MT)



Normal paw

Arthritic paws

The End



Drug administration:

Sinomenine was given to rats right after the injection of MT on day 0 until day 36

■ Measurements

- Incidence of arthritis
- Arthritic score and paw volume
- Erythrocyte sedimentation rate (ESR)
- Leucocyte count

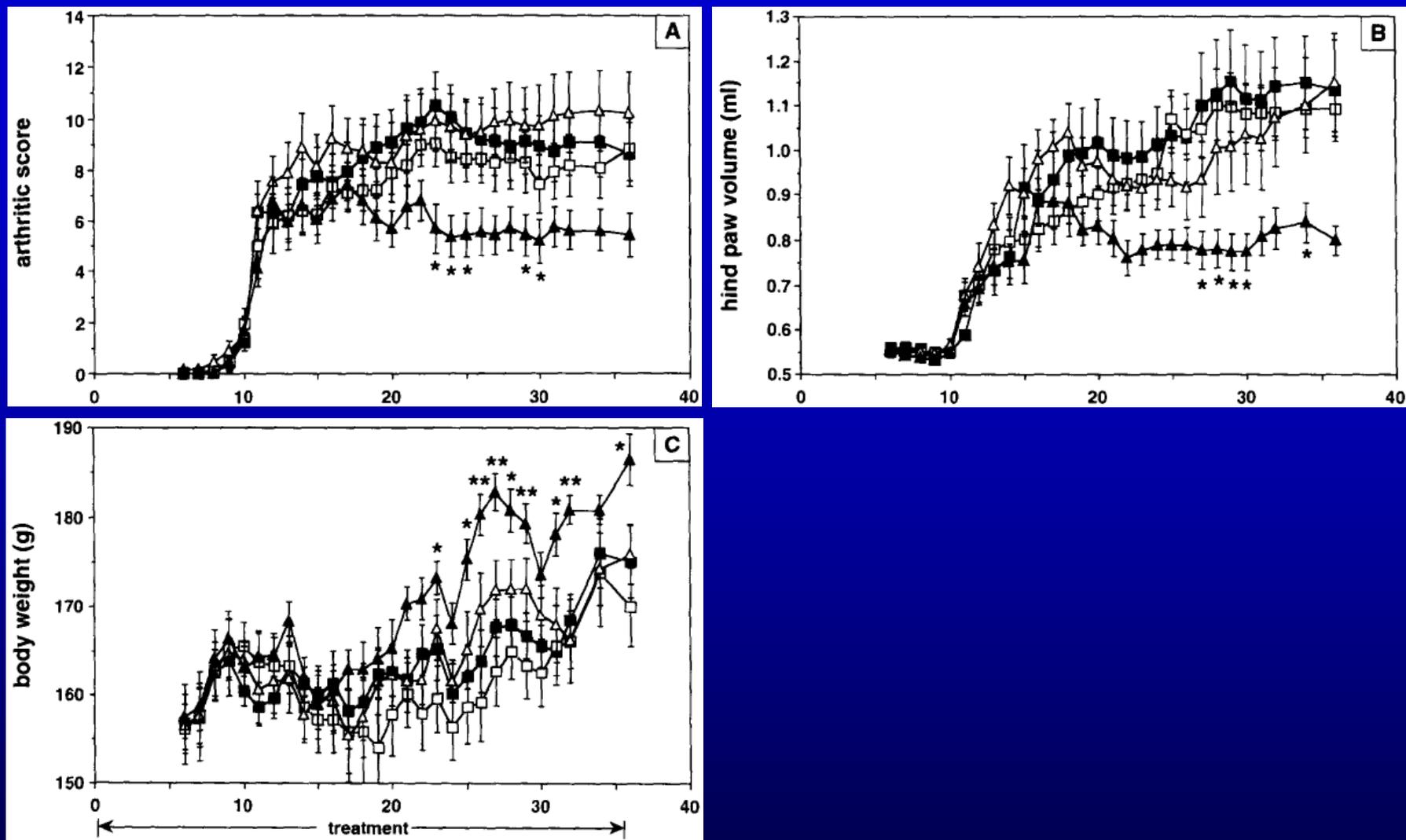


Fig. 1. Effects of different doses of sinomenine on clinical parameters of AA. Rats were treated i.p. daily with 15 mg (□, $n = 9$), 50 mg (△, $n = 9$), or 150 mg/kg (▲, $n = 8$), respectively, from the day of the induction of arthritis (day 0) until day 36. The effects of each dose on arthritic score (A), hind paw volume (B), and body weight (C), were compared to those of treatment of AA with vehicle (■, $n = 9$). Significant amelioration of arthritic score, hind paw volume and body weight were observed with the highest dose starting from day 23 (A), 27 (B) and 23 (C), respectively. Data are means \pm S.E.M.; * $P \leq 0.05$; ** $P \leq 0.01$ in comparison to vehicle-treated AA rats.

青藤碱對抗原誘導大鼠 (AA) 的影響

■ 關節炎誘導

- D-21 and D-14: 皮下注射2ml
mBSA/PBS+CFA (0.5mg/ml+2mg MT/ml)
- D0: 右膝關節腔內注射50 μ l mBSA/PBS
(0.1mg), 左膝對照
- Flare-up at D42: 右膝關節腔內注射50
 μ l mBSA/PBS (0.1mg), 左膝對照

Liu L. *Int. J. Immunopharmac.*, Vol. 18, No. 10, pp. 529-543, 1996

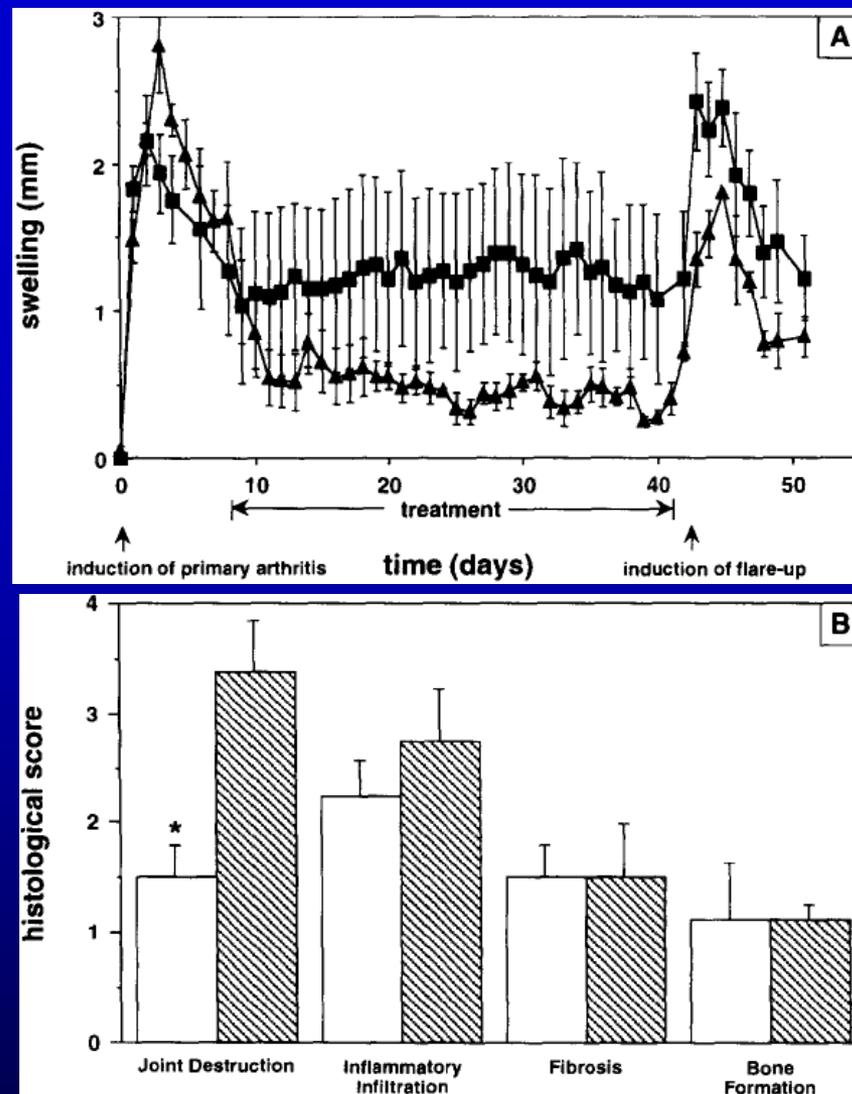


Fig. 5. Effects of *long-term* treatment with sinomenine on clinical (A) and histopathological (B) parameters of chronic AIA. Rats were treated i.p. daily with 150 mg/kg from day 8 to day 41 following induction of arthritis. On day 42 an exacerbation was induced by i.a. injection of the inducing antigen mBSA. The knee swelling of sinomenine-treated AIA rats (\blacktriangle , $n = 6$) was compared to that of vehicle-treated AIA rats (\blacksquare , $n = 6$). Improvements in chronic phase and flare-up following post-peak treatment with sinomenine (A) did not attain statistical significance due to large variability in the vehicle-treated group. There was, however, a significant counteraction of joint destruction by treatment (open bars) on day 51 of AIA (B). Data are means \pm S.E.M.; * $P \leq 0.05$ in comparison to vehicle-treated AIA rats.

青藤城抗II型胶原诱导大鼠關節炎 (CIA) 作用



Prepare CII/IFA emulsion



Prepare rats and load CII/IFA into a syringe



Intradermally injection of collagen II on day 0 and 7



Arthritic signs appeared around day 10-15

Zhou H. BBRC;376(2):352-357.

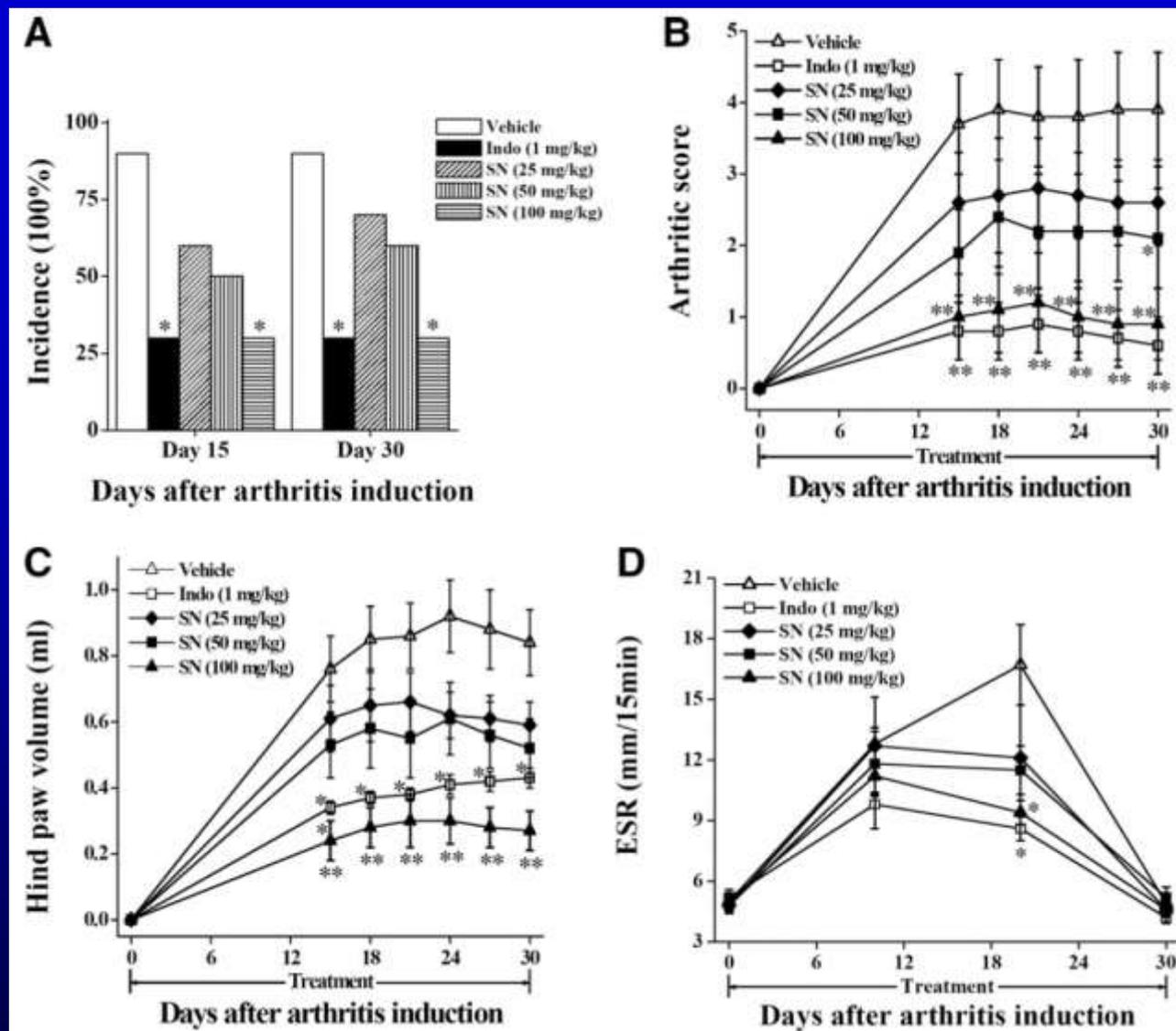


Fig. 1. Inhibition of the incidences (A), arthritic scores (B), hind paw volumes (C), and ESR (D) of CIA rats by treatment with sinomenine. Rats were treated daily either with an i.p. injection of 25, 50 or 100 mg/kg sinomenine or vehicle, or with an oral dose of 1 mg/kg indomethacin beginning on day 0 after immunization with CII/IFA until day 30. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ versus the vehicle-treated rats ($n = 10$).

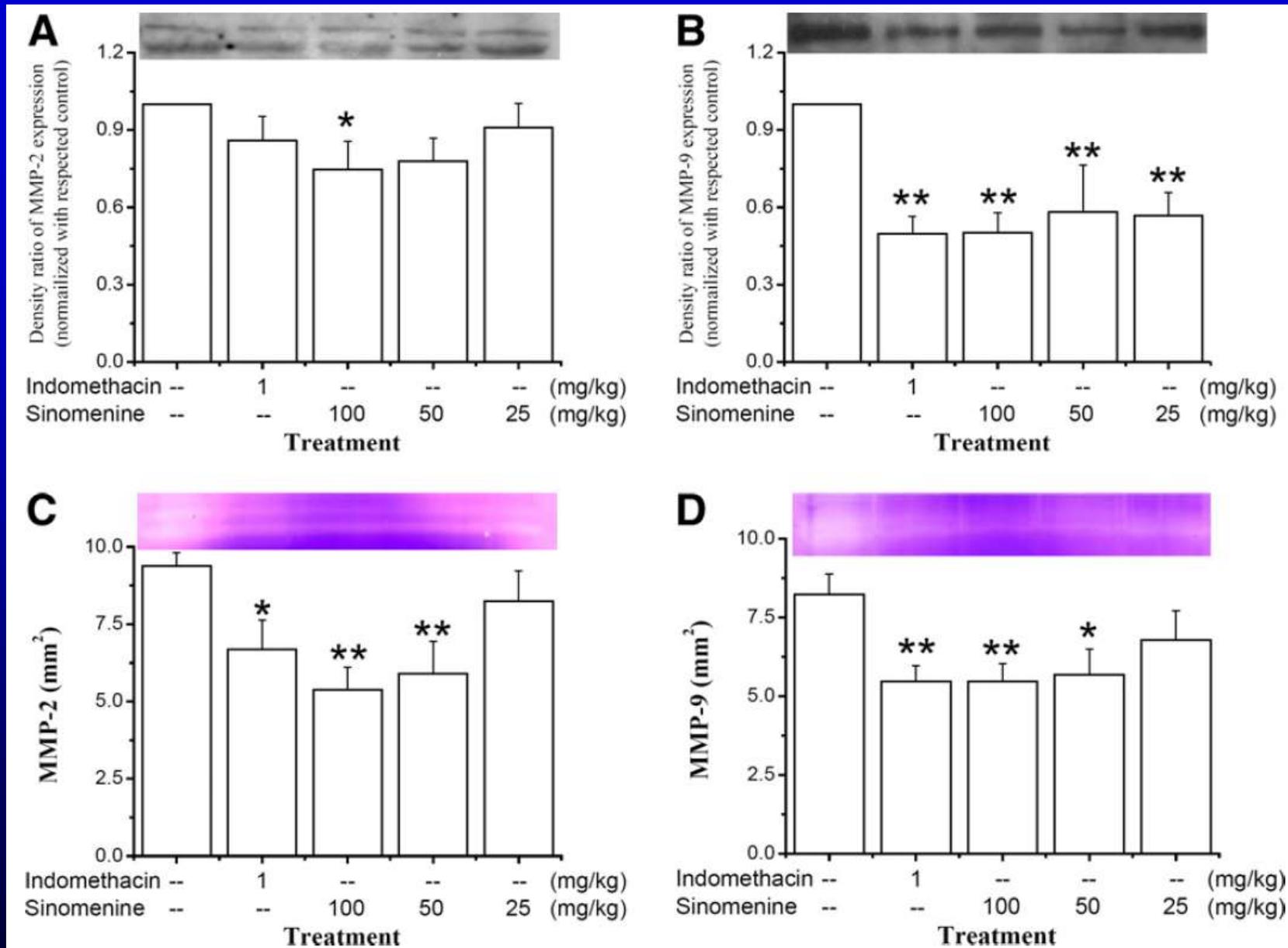


Fig. 3. Effect of sinomenine on protein expressions of MMP-2 (A) and MMP-9 (B) and on the gelatinolytic activities of MMP-2 (C) and MMP-9 (D) in the paw tissues of CIA rats after 30 days treatment. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ versus the vehicle-treated rats ($n = 7-10$).

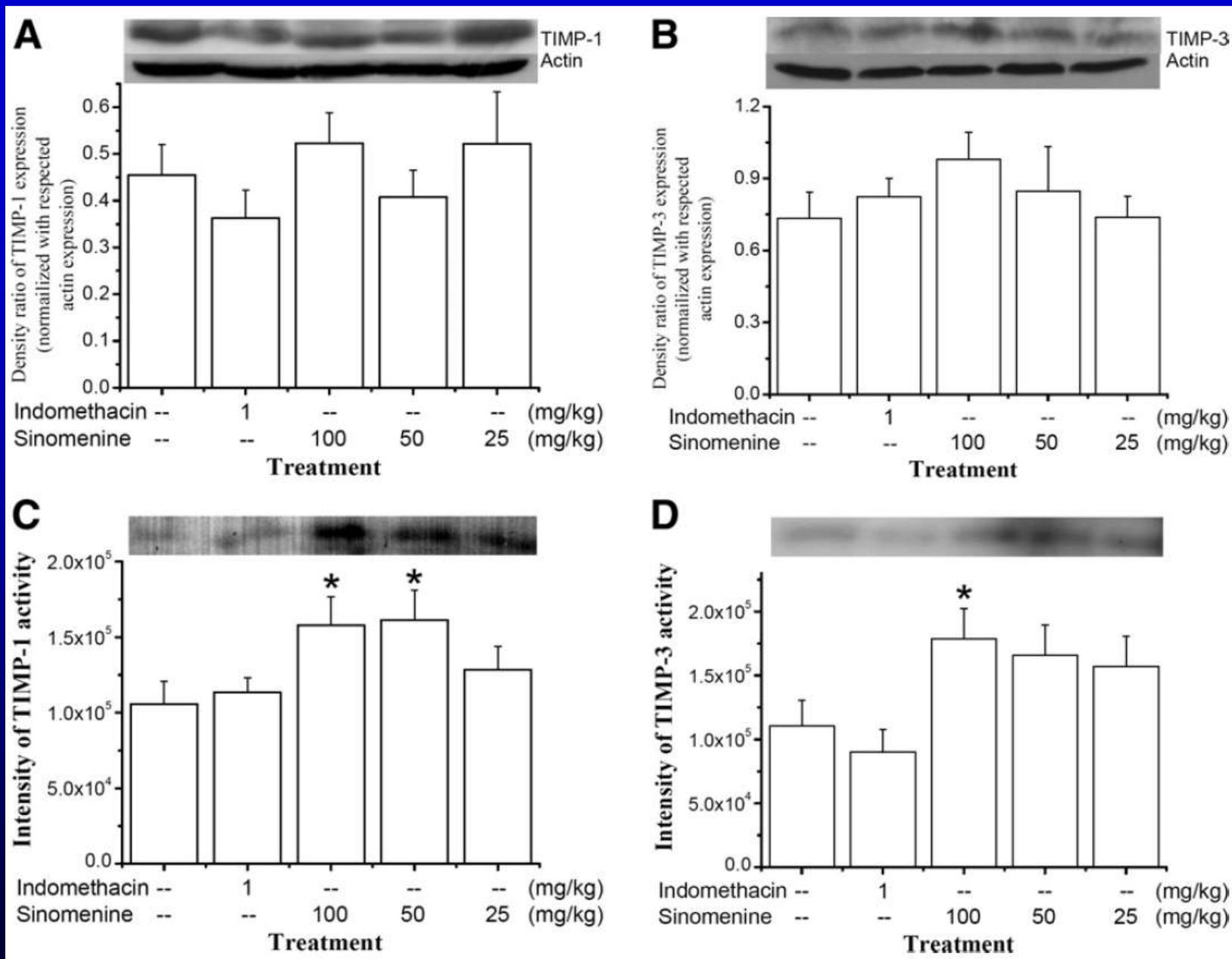


Fig. 4. Effect of sinomenine on the protein expressions of TIMP-1 (A) and TIMP-3 (B) and on the inhibitory activities of TIMP-1 (C) and TIMP-3 (D) in the paw tissues of CIA rats after 30 days treatment. * $p < 0.05$ versus the vehicle-treated arthritic rats. ($n = 7-9$).

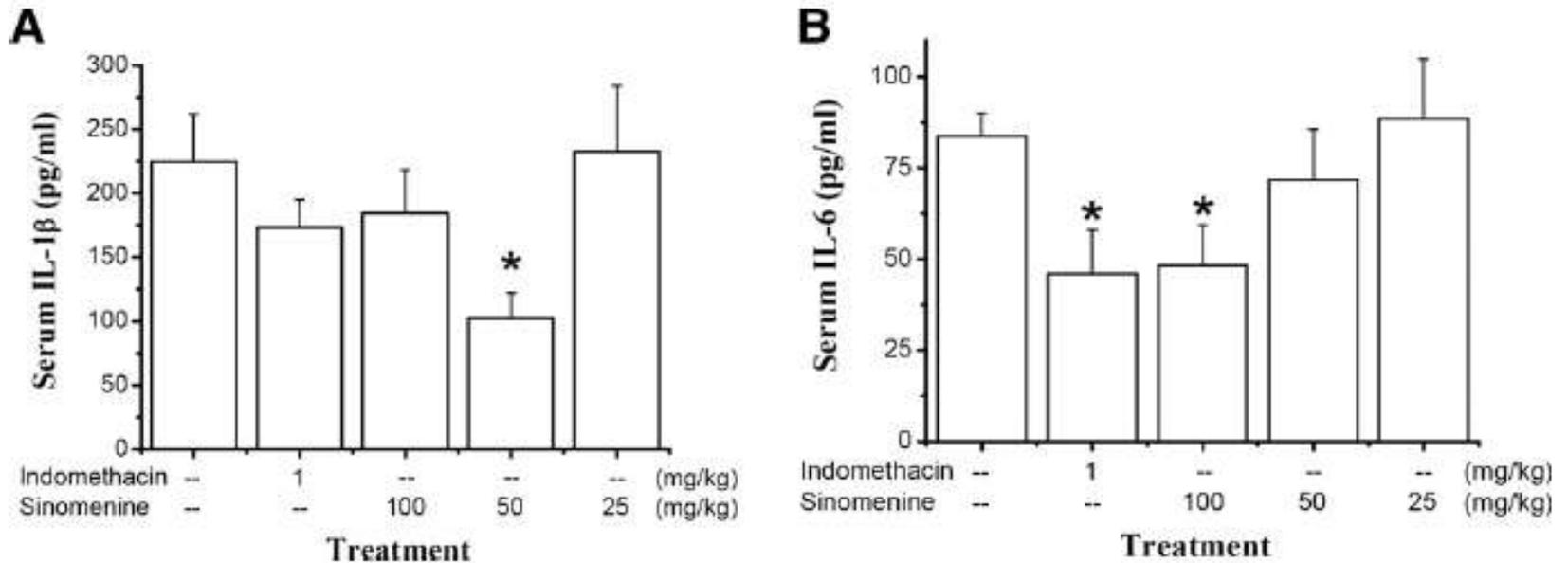


Fig. 2. Effect of sinomenine on serum IL-1 β (A) and IL-6 levels (B) of CIA rats. * $p < 0.05$ versus the vehicle-treated rats ($n = 7-10$).

青藤碱能明顯降低II型膠原抗原誘導大鼠關節炎程度，其作用機理與抑制炎症性細胞因子IL-1beta和IL-6分泌、調節金屬蛋白酶和金屬蛋白酶合成抑制因子平衡有關

◆ 青藤碱抗關節炎作用的分子機理

- 多分子靶標（RA患者）
- 調節Th1/Th2亞群間網路失衡，抑制RA患者分泌IFN- γ 水準，上調IL-4的表達
- 抑制RA患者樹突狀細胞中TLR2和TLR4表達，從而抑制TLR介導的炎症信號轉導
- 抑制趨化因數對RA患者樹突狀細胞的趨化作用，減少其趨化因數的分泌
- 抑制樹突狀細胞轉錄因數- κ B活性，阻斷其分化成熟，阻止了它在類風濕關節炎發病中的抗原提呈作用
- 抑制RA患者成纖維樣滑膜細胞的增殖，並下調MMP-3的表達，及誘導其凋亡

- **多分子靶標（動物實驗及細胞培養實驗）**

- 抑制淋巴細胞和巨噬細胞的增殖及活化
- 減少巨噬細胞分泌PGE₂、LTC₄、NO等炎症介質釋放
- 選擇性抑制COX-2的活性
- 抑制TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8的基因表達和蛋白質合成
- 維持MMPs和TIMP的平衡：既降低MMP-2和9的分泌與活性，又能增強TIMP-1和3的活性
- 抑制血管新生

於國際SCI期刊發表研究論文14篇

结 语

- ◆ 基於中醫藥傳統辨證論治理論及運用中藥複方治療類風濕性關節炎，具有中醫學個體化治療的特色與優勢，也是現今中醫治療的主要用藥方式
- ◆ 青藤城製劑——正清風痛寧系列產品的主要特點：藥效成分清楚，生產製造批間產品的質量均一性好，治療類風濕性關節炎等風濕病療效確切，毒副作用小，具有推廣應用價值

致 谢

- 國家自然科學基金
- 國家高技術產業發展基金
- 國家及湖南省火炬計畫基金
- 香港研究資助局
- 澳門科學技術發展基金
- 香港浸會大學研究基金

謝謝各位！

澳門科技大學室內體育館

