

金骨莲胶囊联合美洛昔康治疗类风湿关节炎的临床研究

席宁¹, 孔永红¹, 王淼², 王培培¹, 张祎¹, 李鸿儒¹

1. 驻马店市中心医院 药学部, 河南 驻马店 463000

2. 驻马店市中心医院 风湿免疫科, 河南 驻马店 463000

摘要: **目的** 研究金骨莲胶囊联合美洛昔康治疗类风湿性关节炎患者的临床疗效。**方法** 选择驻马店市中心医院 2020 年 1 月—2021 年 12 月收治的 70 例类风湿性关节炎患者, 按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 35 例。对照组口服美洛昔康片, 7.5 mg/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上口服金骨莲胶囊, 2 粒/次, 3 次/d。两组患者均治疗 1 个月。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者临床症状改善情况, 以及 C 反应蛋白 (CRP)、类风湿因子 (RF)、红细胞沉降率 (ESR)、白细胞介素-17 (IL-17)、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率明显高于对照组 (91.43% vs 71.43%), 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 DAS28 评分、疼痛评分、关节压痛数和关节肿胀数比治疗前均明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组 DAS28 与疼痛评分明显低于对照组, 关节压痛数和肿胀数均少于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 ESR、CRP、RF、IL-17、IL-6 和 TNF- α 水平明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 ESR、CRP、RF、IL-17、IL-6 和 TNF- α 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 金骨莲胶囊联合美洛昔康治疗类风湿性关节炎的临床效果更好, 可改善患者的临床症状, 不增加不良反应发生率。

关键词: 金骨莲胶囊; 美洛昔康片; 类风湿关节炎; C 反应蛋白; 类风湿因子; 红细胞沉降率

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)04-0929-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.04.031

Clinical study on Jingulian Capsules combined with and meloxicam in treatment of rheumatoid arthritis

XI Ning¹, KONG Yong-hong¹, WANG Miao², WANG Pei-pei¹, ZHANG Yi¹, LI Hong-ru¹

1. Department of Pharmacy, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

2. Department of Rheumatology and Immunology, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

Abstract: Objective To study the clinical efficacy of Jingulian Capsules combined with and meloxicam in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** Patients (70 cases) with rheumatoid arthritis in Zhumadian Central Hospital from January 2020 to December 2021 were divided into control and treatment group by the random number table method, and each had 35 cases. Patients in the control group was *po* administered with Meloxicam Tablets, 7.5 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Jingulian Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 1 months. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the improvement of clinical symptom, and the levels of ESR, CRP, RF, IL-17, IL-6, and TNF- α in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total clinical effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group (91.43% vs 71.43%), and there was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, the DAS28 score, pain score, joint tenderness, and joint swelling in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the DAS28 and pain score in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and the number of joint tenderness and swelling in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the expression level of ESR, CRP, RF, IL-17, IL-6, and TNF- α were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ESR, CRP, RF, IL-17, IL-6, and TNF- α in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical effect of Jingulian Capsules combined with and meloxicam in treatment of rheumatoid arthritis is better, which can improve the clinical

收稿日期: 2022-10-13

基金项目: 中国药学会全国医药信息网项目 (CMEI2021KPYJ00145)

作者简介: 席宁, 女, 主管药师, 研究方向为临床药学与医院药学。E-mail: xningzmd@163.com

symptoms of patients without increasing the incidence of adverse reactions.

Key words: Jinglian Capsules; Meloxicam Tablets; rheumatoid arthritis; CRP; RF; ESR

类风湿关节炎为一种慢性自身免疫性疾病,是指因持续性关节滑膜炎、全身炎症与自身类风湿因子抗体产生等导致的破坏性、对称性的关节病变,类风湿关节炎伴随疼痛、麻木、肿胀、畸形等^[1-2]。由于类风湿关节炎的存在,患者的生活与工作均受到严重影响,严重降低患者的生活质量,且类风湿关节炎致残率较高,在致残性疾病中居于首位^[3]。有研究提出,类风湿关节炎所有的病理机制均与持续性滑膜炎相关,促炎症因子是引起滑膜炎的关键性因素^[4-5]。美洛昔康为一种非甾体抗炎药,肾脏毒性低,在改善关节疼痛、肿胀等临床症状中具有一定效果,在类风湿关节炎治疗中广泛应用^[6-7]。但有临床研究发现,美洛昔康可能造成胃肠道、血液系统、呼吸道、皮肤、泌尿生殖系统等多种不良反应症状,且禁忌征较多,临床应用限制多^[8]。随着中医药理论在临床中的不断渗透,类风湿关节炎的治疗已经逐渐转向中西医结合治疗方案。类风湿关节炎在中医学领域属于“痹症”范畴中,《黄帝内经·素问》中提出:“风寒湿三气杂至,合而为痹也”,因此治疗类风湿关节炎需以祛风除湿为原则。金骨莲胶囊可祛风除湿、消肿止痛,与类风湿关节炎之病因病机契合。有研究指出,金骨莲胶囊能够通过降低炎症因子的释放而治疗大鼠类风湿性关节炎^[9]。因此本研究将金骨莲胶囊与美洛昔康联用以治疗类风湿关节炎。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

纳入驻马店市中心医院 2020 年 1 月—2021 年 12 月收治的 70 例类风湿性关节炎患者为研究对象,其中男性 31 例,女性 39 例;年龄 49~67 岁,平均年龄 (54.45 ± 4.47) 岁;患病时间 1~3 年,平均病程 (1.31 ± 0.50) 年;单侧膝关节疼痛 27 例,双侧膝关节疼痛 43 例;X 线检查:骨质增生 34 例,软骨下硬化 36 例。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)符合类风湿关节炎的临床诊断标准^[10];(2)意识清楚,自愿参与研究,依从性好。

排除标准:(1)存在本研究用药过敏史;(2)合并消化性溃疡、肝肾功能不全等美洛昔康禁忌征;(3)合并精神疾病、肿瘤等情况;(4)近期存在重

大手术史或创伤史;(5)依从性差,不能按照医嘱要求服药。

1.3 药物

美洛昔康片由江苏飞马药业有限公司生产,规格 7.5 mg/粒,产品批号 20190016;金骨莲胶囊由贵州益佰制药股份有限公司生产,规格 0.25 g/粒,产品批号 190315。

1.4 分组和治疗方法

采取数字表法随机将患者分为对照组和治疗组,每组各 35 例。对照组男 16 例,女 19 例;年龄 49~65 岁,平均年龄 (54.31 ± 4.42) 岁;患病时间 1~3 年,平均病程 (1.24 ± 0.49) 年;单侧膝关节疼痛 15 例,双侧膝关节疼痛 20 例;X 线检查:骨质增生 16 例,软骨下硬化 19 例。治疗组男 15 例,女 20 例;年龄 49~67 岁,平均年龄 (54.26 ± 4.39) 岁;患病时间 1~3 年,平均病程 (1.27 ± 0.51) 年;单侧膝关节疼痛 12 例,双侧膝关节疼痛 23 例;X 线检查:骨质增生 18 例,软骨下硬化 17 例。两组患者临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服美洛昔康片,7.5 mg/次,2 次/d。治疗组在对照组基础上口服金骨莲胶囊,2 粒/次,3 次/d。两组患者均连续服药 1 个月后比较临床治疗效果。

1.5 临床疗效标准^[11]

显效:患者临床症状显著改善,疾病体征基本消失,关节功能明显改善,C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、红细胞沉降率(ESR)指标下降大于 75%;有效:临床症状与体征明显改善,关节功能与 CRP、RF、ESR 指标下降 30%~75%;无效:未达到上述标准或病情加重,CRP、RF、ESR 指标下降<30%。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 临床症状改善情况 记录关节压痛数和肿胀数量。治疗前后分别使用 28 关节疾病活动评分(DAS28ESR)评价关节活动度,包括 5 部分,第 1 部分是血沉或 CRP 的水平;第 2 部分是肿胀关节数;第 3 部分是压痛的关节数;第 4 部分是患者对病情的总体评估;第 5 部分是医生对病情的总体评估。DAS28 评分小于 2.6 分,说明类风湿病情是缓解的;2.6~3.2 分说明是病情低度活动;3.2~5.1 分

是中度活动；5.1 分以上是高度活动^[12]。视觉模拟 VAS 评分法：将疼痛分为 10 分，0 分表示无痛，10 分表示剧痛，中间部分表示不同程度的疼痛，得分越高则疼痛越明显^[13]。

1.6.2 实验室指标 治疗前后采集空腹 12 h 后静脉血 5 mL 检测，血液样本静置 1 h 后于 4 ℃、2 000 r/min 离心 10 min，取上层血清备检。使用非可替 RSR100/1I 型血沉分析仪（奥地利格雷那公司）检测患者 ESR，使用 Beckman IMAGE800 特种蛋白分析仪（贝克曼库尔特有限公司，美国）测定 RF，免疫比浊法测定 CRP，酶联免疫法测定白细胞介素-17（IL-17）、IL-6、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）水平。

1.7 不良反应观察

记录两组患者发生皮疹、恶心、头晕、头痛等不良反应情况。

1.8 统计学处理

研究所得数据均纳入 SPSS 26.0 软件进行处理，

计数资料采用例数表示，行 χ^2 检验，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示，组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后，治疗组总有效率明显高于对照组（91.43% vs 71.43%），两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组患者临床症状改善情况对比

治疗后，两组 DAS28 评分、疼痛评分、关节压痛数和关节肿胀数比治疗前均明显下降（ $P < 0.05$ ），且治疗组 DAS28 与疼痛评分明显低于对照组，关节压痛数和肿胀数均少于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组患者实验室指标水平比较

治疗后，两组患者 ESR、CRP、RF、IL-17、IL-6 和 TNF- α 表达水平明显低于治疗前（ $P < 0.05$ ），且治疗后治疗组 ESR、CRP、RF、IL-17、IL-6 和 TNF- α 水平明显低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	35	17	8	10	71.43
治疗	35	26	6	3	91.43*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者临床症状改善情况比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on improvement of clinical symptom between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	观察时间	DAS28	关节压痛数/个	关节肿胀数/个	疼痛评分
对照	35	治疗前	6.85 $\pm$ 0.49	16.34 $\pm$ 3.85	9.01 $\pm$ 1.57	5.64 $\pm$ 1.27
		治疗后	4.59 $\pm$ 0.67*	10.47 $\pm$ 2.36*	6.57 $\pm$ 1.32*	3.38 $\pm$ 0.36*
治疗	35	治疗前	6.81 $\pm$ 0.46	16.23 $\pm$ 3.74	8.94 $\pm$ 1.53	5.57 $\pm$ 1.24
		治疗后	2.61 $\pm$ 0.71* [▲]	7.21 $\pm$ 2.43* [▲]	4.13 $\pm$ 1.27* [▲]	2.19 $\pm$ 0.24* [▲]

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：[▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment；[▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组患者实验室指标水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ， $n = 35$ ）

Table 3 Comparison on laboratory index levels between two groups of patients（ $\bar{x} \pm s$ ， $n = 35$ ）

组别	观察时间	ESR/(mm·h ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	RF/(IU·mL ⁻¹)	IL-17/(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	63.85 $\pm$ 11.39	26.34 $\pm$ 7.76	405.48 $\pm$ 102.64	22.97 $\pm$ 5.42	42.51 $\pm$ 6.18	4.78 $\pm$ 0.62
	治疗后	27.79 $\pm$ 6.24*	9.89 $\pm$ 2.24*	113.43 $\pm$ 19.57*	15.64 $\pm$ 4.85*	39.84 $\pm$ 4.29*	3.03 $\pm$ 0.47*
治疗	治疗前	62.74 $\pm$ 11.24	26.16 $\pm$ 7.85	389.54 $\pm$ 103.27	23.74 $\pm$ 5.34	42.14 $\pm$ 6.21	4.73 $\pm$ 0.67
	治疗后	20.64 $\pm$ 5.47* [▲]	6.82 $\pm$ 2.71* [▲]	89.61 $\pm$ 20.34* [▲]	10.19 $\pm$ 5.01* [▲]	31.53 $\pm$ 5.24* [▲]	2.13 $\pm$ 0.52* [▲]

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：[▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment；[▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应发生率比较

对照组发生头晕1例,皮疹1例,不良反应率5.71% (2/35),治疗组头晕1例,恶心1例,皮疹1例,不良反应率8.57% (3/35),两组相比无统计学差异。

3 讨论

类风湿关节炎为临床中常见的自身免疫性疾病之一,慢性滑膜炎为其主要临床表现,在疾病的进展过程中逐渐对滑膜及关节组织产生破坏,临床症状包括关节压痛、肿胀、活动受限等,如不能获得及时有效的治疗,可发生关节畸形,甚至导致患者残疾,对患者的生活质量影响较大。

美洛昔康为新型非甾体抗炎药,其对环氧化酶-2的生成具有抑制作用,抗炎效果良好,能够有效缓解患者的关节疼痛、肿胀等症状,与其他的非甾体抗炎药相比,安全更好^[14]。美洛昔康对炎症部位的前列腺素生物合成产生抑制作用,在类风湿关节炎的治疗中具有可靠效果。类风湿关节炎在中医学中属于“痹症”范畴,《素问》认为,风寒湿邪杂至,合而为痹。金骨莲胶囊包括透骨香、汉桃叶、大血藤、八角枫、金铁锁,全方可祛风除湿、消肿止痛,改善类风湿关节炎之关节肿痛症状,使关节屈伸得利。药理学研究发现,金骨莲胶囊中有效成分具有抗炎、镇痛效果,其作用机制可能与抑制核因子- κ B信号通路有关^[15-16]。本研究结果显示,单独使用美洛昔康时,患者的临床总有效率为71.43%,ESR、RF、CRP、IL-6、IL-17、TNF- α 实验室指标表达水平较治疗前比较明显好转。提示,美洛昔康在类风湿关节炎治疗中效果可靠。由研究结果来看,治疗组患者的DAS28得分、关节压痛数、关节肿胀数及疼痛评分状况均较对照组更好,提示金骨莲胶囊能够提升美洛昔康治疗类风湿关节炎的临床症状改善效果,且可提高临床治疗总有效率。

目前临床中多用DAS28评价类风湿关节炎的严重程度,此外关节压痛、关节肿胀与关节疼痛情况也能够较好的反应患者的病情进展情况^[17]。RF作为一种自身抗体,绝大多数类风湿关节炎患者的RF检测为阳性,但此指标特异性较差,对多种自身免疫性疾病均可升高^[18]。ESR和CRP是临床上用于诊断类风湿关节炎的重要指标,两者具有一定的相似性,二者水平的升高与类风湿关节炎活动密切相关^[19]。IL-6、IL-17可诱导血管内皮生长因子水平升高,促进血管再生,IL-6可以通过某种因素使得白

细胞在关节滑膜中聚集,其炎症水平升高,从而加重骨损伤,TNF- α 在类风湿关节炎发展中至关重要,TNF- α 水平越高,其金属蛋白酶和蛋白酶水解酶水平也随之升高,使得软组织损伤加重^[20]。本研究以上述指标为判断依据,评判金骨莲胶囊联合美洛昔康治疗类风湿关节炎的临床效果,为临床类风湿关节炎的治疗提供可靠依据。

综上所述,金骨莲胶囊联合美洛昔康治疗类风湿关节炎的临床效果更好,可更好地改善患者的临床症状,并不增加不良反应发生率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Navidad-Fuentes M, Ramírez de la Torre M, Quirosa-Flores S. Effectiveness of rituximab in a case of pleuropulmonary fibroelastosis in a patient with rheumatoid arthritis [J]. *Med Clin (Barc)*, 2022, 158(11): e6-e7.
- [2] Park D W, Kim Y J, Sung Y K, et al. Impact of latent tuberculosis treatment on the risk of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) in seropositive rheumatoid arthritis initiating TNF inhibitors in an MTB endemic area [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(12): 5872-5874.
- [3] 田新平,李梦涛,曾小峰.我国类风湿关节炎诊治现状与挑战:来自中国类风湿关节炎2019年年度报告[J].中华内科杂志,2021,60(7):593-598.
- [4] 王妍华,罗静,冯秀媛,等.临床缓解类风湿关节炎患者亚临床滑膜炎的评估及特征分析[J].西安交通大学学报:医学版,2021,42(1):93-98.
- [5] 孙晓莹,邓雪蓉,李光韬,等.类风湿关节炎亚临床滑膜炎转录组学特点[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2021,15(5):513-520.
- [6] Yuan S, Chen J, Feng S, et al. Combination anesthetic therapy: Co-delivery of ropivacaine and meloxicam using transcriptional transactivator peptide modified nanostructured lipid carriers *in vitro* and *in vivo* [J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 263-269.
- [7] 费熙,曹磊,夏同林,等.罗浮山风湿膏药联合美洛昔康治疗骨关节炎的临床研究[J].现代药物与临床,2022,37(6):1305-1309.
- [8] 谢昊,李若菲,丁紫嫣,等.基于FAERS数据库的美洛昔康不良反应信号挖掘研究[J].中南药学,2021,19(8):1711-1716.
- [9] 方兴刚,陈汉玉,陈曾凤,等.金骨莲胶囊治疗大鼠类风湿性关节炎的作用及其机制研究[J].临床和实验医学杂志,2020,19(2):132-136.
- [10] 耿研,谢希,王昱,等.类风湿关节炎诊疗规范[J].中

- 华内科杂志, 2022, 61(1): 51-59.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 115-119.
- [12] 王雷宇, 徐胜前, 肖会, 等. 不同疾病活动性指标在类风湿关节炎疾病活动性判断中的应用比较 [J]. 国际免疫学杂志, 2018, 41(3): 265-270.
- [13] 李广宇. 疼痛程度评估: 视觉模拟评分法 [N]. 医药经济报, 2011-08-22(D03).
- [14] 杨雅麟, 邱少彬, 黄筱瑛, 等. 美洛昔康联合三黄散外敷治疗痛风性关节炎急性期 35 例临床观察 [J]. 风湿病与关节炎, 2022, 11(1): 5-7.
- [15] 付志丽, 蒲健, 李龚路, 等. 金骨莲胶囊对炎症模型大鼠的抗炎作用及机制研究 [J]. 中国药房, 2021, 32(9): 1077-1082.
- [16] 刘慧, 肖金超, 张庆捷, 等. 金骨莲胶囊 HPLC 指纹图谱及化学模式识别研究 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4185-4192.
- [17] 陈光耀, 罗静, 郑思思, 等. 类风湿关节炎患者采用体格检查与超声评估的 28 关节疾病活动评分比较研究 [J]. 中国全科医学, 2018, 21(14): 1727-1729.
- [18] 胡芳, 尚小玲, 戴海英, 等. 抗 CCP 抗体、RF 与 CRP 联合检测在类风湿关节炎诊断中的意义 [J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(7): 1124-1125.
- [19] 高学祥, 汪六庆. 血清抗 CCP 抗体、RF、CRP、ESR 水平联合检测在类风湿性关节炎患者早期诊断中的应用价值 [J]. 检验医学与临床, 2018, 15(14): 2156-2159.
- [20] 张婷婷, 张程, 牛广华. IL-4、IL-6、IL-17、TNF- α 在不同证型类风湿关节炎诊断中的应用 [J]. 国际医药卫生导报, 2022, 28(17): 2438-2442.

【责任编辑 金玉洁】