

通痹胶囊联合酮洛芬治疗类风湿性关节炎的临床研究

刘小龙¹, 生钦钢¹, 孙海军², 杨彩虹^{3*}

1. 东营市东营区人民医院 骨外科, 山东 东营 257000

2. 东营市人民医院 手足外科, 山东 东营 257000

3. 东营市东营区人民医院 药剂科, 山东 东营 257000

摘要: **目的** 探讨通痹胶囊联合酮洛芬治疗类风湿性关节炎的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 10 月—2022 年 7 月东营市东营区人民医院收治的 128 例类风湿性关节炎患者, 按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 64 例。对照组口服酮洛芬肠溶片, 50 mg/次, 3 次/d, 饭后整片吞服。治疗组在对照组基础上口服通痹胶囊, 1 粒/次, 3 次/d, 饭后口服。两组治疗疗程均为 12 周。观察两组的临床疗效, 比较治疗前后两组主要临床表现、中医症状积分、28 个关节疾病活动度 (DAS28)-C 反应蛋白 (CRP)、关节炎生活质量量表 2-短卷 (AIMS2-SF) 总分以及血浆 D-二聚体 (D-D)、纤维蛋白原 (FIB) 水平和血清 CRP、Nod 样受体蛋白 3 (NLRP3)、白细胞介素 (IL)-1 β 、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3) 水平。并统计两组不良反应情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 93.75%, 较对照组的 81.25% 显著提高 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组关节压痛数、肿胀数、关节疼痛 VAS 评分均显著降低, 晨僵时间显著缩短 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组主要临床表现改善优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组中医症状积分、DAS28-CRP 均显著下降, 而 AIMS2-SF 总分均显著升高 ($P < 0.05$); 以治疗组改善更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血浆 D-D、FIB 水平均显著下降 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组 D-D、FIB 显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 CRP、NLRP3、IL-1 β 、MMP-3 水平均显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组血清 CRP、NLRP3、IL-1 β 、MMP-3 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组和对照组不良反应发生率分别是 6.25%、4.69%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。**结论** 通痹胶囊联合酮洛芬治疗类风湿性关节炎有确切疗效, 在改善患者主要临床表现、降低疾病活动度以及提高生活质量方面的效果满意, 并可进一步纠正机体凝血功能障碍、减轻炎症损伤, 且具有较好的安全性。

关键词: 通痹胶囊; 酮洛芬肠溶片; 类风湿性关节炎; 凝血功能; 炎症反应; Nod 样受体蛋白 3

中图分类号: R982 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)05-1181-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.05.026

Clinical study of Tongbi Capsules combined with ketoprofen in treatment of rheumatoid arthritis

LIU Xiao-long¹, SHENG Qin-gang¹, SUN Hai-jun², YANG Cai-hong³

1. Orthopaedic Surgery, Dongying People's Hospital of Dongying, Dongying 257000, China

2. The Brotherhood of Surgical, Dongying District People's Hospital of Dongying, Dongying 257000, China

3. Department of Pharmacy, Dongying District People's Hospital of Dongying, Dongying 257000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Tongbi Capsules combined with ketoprofen in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** A total of 128 patients with rheumatoid arthritis admitted to Dongying District People's Hospital of Dongying from October 2019 to July 2022 were selected and divided into control group and treatment group according to random number table method, with 64 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Ketoprofen Enteric-coated Tablets, and swallowed tablets whole after meals, 50 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Tongbi Capsules on the basis of the control group, 1 capsule/time, 3 times daily, orally after meals. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, the main clinical manifestations, TCM symptom scores, 28 joint disease activity (DAS28)-C-reactive protein (CRP), total

收稿日期: 2022-10-14

基金项目: 山东省东营市卫生和计划生育委员会基金项目 (2017HW252)

作者简介: 刘小龙, 主治医师, 主要从事药物治疗骨关节炎方面的研究。E-mail: lxlvector@163.com

*通信作者: 杨彩虹, 主要从事药物治疗骨关节炎方面的研究。E-mail: ych130546729662021@163.com

score of Arthritis Life Quality Scale 2-Short Scale (AIMS2-SF) and plasma dimer (*D*-D), fibrinogen (FIB) levels and serum CRP, Nod-like receptor protein 3 (NLRP3), interleukin (IL)-1 β , matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) levels in two groups before and after treatment were compared. The adverse reactions of the two groups were analyzed. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 93.75%, which was significantly higher than that of the control group (81.25%) ($P < 0.05$). After treatment, the number of joint tenderness, swelling and joint pain VAS score were significantly decreased in both groups, and the time of morning stiffness was significantly shortened ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of main clinical manifestations in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, TCM symptom scores and DAS28-CRP were significantly decreased in both groups, while AIMS2-SF total scores were significantly increased ($P < 0.05$). The improvement was more significant in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, plasma *D*-D and FIB levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, *D*-D and FIB in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum CRP, NLRP3, IL-1 β and MMP-3 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, serum CRP, NLRP3, IL-1 β and MMP-3 levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the treatment group and the control group were 6.25% and 4.69%, respectively, and there was no statistical significance in the incidence of adverse reactions between the two groups. **Conclusion** Tongbi Capsules combined with ketoprofen has definite curative effect in treatment of rheumatoid arthritis, and the effect is satisfactory in improving the main clinical manifestations, reducing the disease activity and improving the quality of life, and can further correct the coagulation dysfunction and reduce the inflammatory injury, which has better security.

Key words: Tongbi Capsules; Ketoprofen Enteric-coated Tablets; rheumatoid arthritis; coagulation function; inflammatory response; nod-like receptor protein 3

类风湿性关节炎是一种慢性、病因未明、以关节滑膜炎为特征、发病年龄广泛、致残率高（5~10 年病程可达 43.5%）的自身免疫性疾病，在我国患病率为 0.42%，女性好发（为男性的 3~4 倍）^[1-2]。该病病程与病情具有异质性，典型表现为关节炎（疼痛肿胀、活动受限）、关节畸形，控制不佳者还可累及内脏器官，表现为皮肤溃疡及心脏、眼部、神经系统病变等，甚至引起骨折、心血管疾病、恶性肿瘤等合并症，造成患者身体机能、生活质量下降及经济负担加重。目前类风湿性关节炎的治疗主要依赖药物，早期治疗和达标治疗[即 28 个关节疾病活动度（DAS28）-C 反应蛋白（CRP） ≤ 2.6]是最重要的治疗策略，其中改善关节肿痛症状、获得临床缓解为首要目标^[3]。酮洛芬属于非甾体抗炎药，有抑制炎性介质、减轻疼痛等作用，是治疗类风湿性关节炎的非特异性对症药^[4]。同时，改变疾病进程、降低致残率、改善生活质量亦是该风湿性疾病治疗的重要目标，中医药在此方面有着显著优势。通痹胶囊是中药制剂，有祛风胜湿、散寒止痛、活血通络、调补气血之功效，主治类风湿性关节炎等痹病^[5]。故而本研究将通痹胶囊联合酮洛芬治疗类风湿性关节炎，取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 10 月—2022 年 7 月山东省东营市

东营区人民医院收治的 128 例类风湿性关节炎患者，其中男 36 例，女 92 例；X 线分期：I 期 41 例，II 期 55 例，III 期 32 例；年龄 44~71 岁，平均年龄（55.26 $\pm$ 10.85）岁；病程 6 个月~9 年，平均病程（4.43 $\pm$ 1.36）年。

纳入标准：（1）年龄 18~75 岁；（2）满足类风湿性关节炎诊断标准^[6]；（3）既往无其他关节病变或外伤史；（4）自愿签订知情同意书；（5）DAS28-CRP > 2.6 ；（6）近 4 周内无相关中医药、消炎镇痛药等治疗史。

排除标准：（1）确诊为骨关节炎、银屑病关节炎等其他关节病变；（2）伴有严重关节外表现（如胸腔积液、心瓣膜纤维化或神经系统病变等）；（3）合并重要脏器功能不全、免疫缺陷或未控制的感染；（4）确诊为难治性类风湿性关节炎；（5）孕妇或哺乳期女性；（6）对通痹胶囊中任何成分过敏；（7）存在非甾体抗炎药使用禁忌证。

1.2 药物

通痹胶囊由烟台渤海制药集团有限公司生产，规格 0.31 g/粒，产品批号 1909054、2010118、2112279；酮洛芬肠溶片由江苏黄河药业股份有限公司生产，规格 50 mg/片，产品批号 20190811、20201123、20220106。

1.3 分组和治疗方法

按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗

组, 每组各 64 例。其中对照组男 20 例, 女 44 例; X 线分期: I 期 20 例, II 期 27 例, III 期 17 例; 年龄 47~71 岁, 平均年龄 (55.92 ± 11.26) 岁; 病程 6 个月~9 年, 平均病程 (4.57 ± 1.43) 年。治疗组男 16 例, 女 48 例; X 线分期: I 期 21 例, II 期 28 例, III 期 15 例; 年龄 44~70 岁, 平均年龄 (54.40 ± 10.53) 岁; 病程 6 个月~9 年, 平均病程 (4.32 ± 1.19) 年。两组一般资料相比差异无统计学意义, 具有可比性。

所有患者均接受相同的非药物干预 (包括控制体质量、禁烟、心理指导、合理饮食等) 及抗风湿治疗。对照组口服酮洛芬肠溶片, 50 mg/次, 3 次/d, 饭后整片吞服。治疗组在对照组基础上口服通痹胶囊, 1 粒/次, 3 次/d, 饭后口服。两组治疗疗程均为 12 周。

1.4 疗效判定标准^[7]

以关节主要症状体征 (肿痛、屈伸不利、压痛等 5 项) 积分的改善率 (简记为 “N”) 和相关理化检查 (CRP、血沉) 结果作为判定依据。显效: $N \geq 70\%$, 理化检查结果正常 (或接近正常) 或明显改善; 进步: $N \geq 50\%$, 理化检查结果有改善; 有效: $N \geq 30\%$; 无效: $N < 30\%$, 且理化检查结果未改善。

总有效率 = (显效例数 + 进步例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 主要临床表现 治疗前后统计两组关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间。

1.5.2 相关评分 视觉模拟量表 (VAS): 该量表评分范围为 0 分 (即无痛) ~10 分 (即难以忍受的剧痛), 分数越高则关节疼痛越强烈^[8]。中医症状积分标准: 均依据严重程度 (无、轻、中、重) 对试验对象关节疼痛和关节肿胀 2 项症状分别计 0、2、4、6 分, 并对关节压痛、关节屈伸不利、晨僵 3 项症状分别计 0、1、2、3 分, 中医症状积分范围为 0~21 分, 得分越高则中医症状越严重^[9]。DAS28-CRP: 以公式 $\text{DAS28-CRP} = 0.56 \times \sqrt{\text{TJC28}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC28}} + 0.36 \times \ln(\text{CRP} + 1) + 0.014 \times \text{GH} + 0.96$ 计

算 DAS28-CRP, 其中 TJC28: 关节压痛数, SJC28: 关节肿胀数, GH: 总体健康评价; DAS28-CRP 数值越高则疾病活动度越强^[9]。关节炎生活质量量表 2-短卷 (AIMS2-SF): 涵盖躯体、社交、症状、工作、情感 5 个维度共 26 个条目, 每个条目计 1~5 分, 评分转换为标准分, AIMS2-SF 满分 100 分, 总分越高则生活质量越好^[10]。

1.5.3 血清学因子指标 治疗前后分别抽取两组患者 6 mL 空腹静脉血, 其中 2 mL 制备血浆, 余下 4 mL 制备血清; 运用 XL-1000s 型凝血分析仪 (武汉景川诊断技术股份有限公司) 测定血浆 D-二聚体 (D-D)、纤维蛋白原 (FIB) 水平, D-D、FIB 测定方法分别为免疫比浊法、凝固法, 试剂盒均由杭州联科生物提供; 选用 BX-4000 型生化分析仪 (日本希森美康公司) 检测血清 CRP 水平, 试剂盒 (免疫比浊法) 均购自南京信帆生物; 使用 PNXD-M96 型酶标仪 (北京普诺信达公司) 检测血清 Nod 样受体蛋白 3 (NLRP3)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3) 水平, 试剂盒 (酶联免疫法) 均购自上海康朗生物; 所有操作均按说明书进行。

1.6 不良反应观察

记录患者在治疗过程中发生的不良反应情况。

1.7 统计学分析

使用 SPSS 25.0 统计软件包处理数据, 计量资料、计数资料分别以 $\bar{x} \pm s$ 、百分比表示, 分别行 t 、 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率是 93.75%, 较对照组的 81.25% 显著提高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组主要临床表现比较

治疗后, 两组关节压痛数、肿胀数、关节疼痛 VAS 评分均显著降低, 晨僵时间显著缩短 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组主要临床表现改善优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

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	进步/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	64	9	20	23	12	81.25
治疗	64	15	23	22	4	93.75*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组中医症状积分、DAS28-CRP、AIMS2 总分比较

治疗后, 两组中医症状积分、DAS28-CRP 均显著下降, 而 AIMS2-SF 总分均显著升高 ($P < 0.05$); 以治疗组改善更显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组凝血功能指标比较

治疗后, 两组血浆 D-D、FIB 水平均显著下降 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组 D-D、FIB 显著低于对照

组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清 CRP、NLRP3、IL-1 β 、MMP-3 水平比较

治疗后, 两组患者血清 CRP、NLRP3、IL-1 β 、MMP-3 水平均显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组血清 CRP、NLRP3、IL-1 β 、MMP-3 水平均显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 2 两组主要临床表现比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on the main clinical manifestations of two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	关节压痛数/个	关节肿胀数/个	晨僵时间/min	关节疼痛 VAS 评分
对照	64	治疗前	15.28 $\pm$ 3.59	7.92 $\pm$ 2.03	82.07 $\pm$ 18.12	7.13 $\pm$ 1.52
		治疗后	5.11 $\pm$ 1.24*	3.65 $\pm$ 1.06*	44.11 $\pm$ 11.06*	3.65 $\pm$ 1.01*
治疗	64	治疗前	15.16 $\pm$ 3.66	8.01 $\pm$ 1.98	79.98 $\pm$ 17.44	7.17 $\pm$ 1.45
		治疗后	4.59 $\pm$ 1.02* Δ	2.77 $\pm$ 0.80* Δ	36.85 $\pm$ 8.95* Δ	2.84 $\pm$ 0.73* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组中医症状积分、DAS28-CRP、AIMS2 总分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on TCM symptom scores, DAS28-CRP, and AIMS2 total scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	中医症状积分		DAS28-CRP		AIMS2-SF 总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	64	13.87 $\pm$ 3.41	6.20 $\pm$ 1.94*	5.12 $\pm$ 1.14	2.58 $\pm$ 0.53*	54.23 $\pm$ 8.42	70.41 $\pm$ 7.33*
治疗	64	14.02 $\pm$ 3.55	4.58 $\pm$ 1.21* Δ	5.08 $\pm$ 1.21	2.20 $\pm$ 0.41* Δ	55.86 $\pm$ 7.55	78.95 $\pm$ 6.80* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on coagulation function indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	D-D/(mg·L ⁻¹)		FIB/(g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	64	1.40 $\pm$ 0.29	0.51 $\pm$ 0.10*	4.88 $\pm$ 1.02	3.72 $\pm$ 0.75*
治疗	64	1.45 $\pm$ 0.33	0.42 $\pm$ 0.08* Δ	4.91 $\pm$ 1.06	2.94 $\pm$ 0.53* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组血清 CRP、NLRP3、IL-1 β 、MMP-3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on serum CRP, NLRP3, IL-1 β and MMP-3 levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CRP/(mg·L ⁻¹)	NLRP3/(ng·mL ⁻¹)	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)	MMP-3/(ng·mL ⁻¹)
对照	64	治疗前	17.25 $\pm$ 4.31	45.89 $\pm$ 12.73	58.63 $\pm$ 14.10	185.69 $\pm$ 37.91
		治疗后	7.12 $\pm$ 2.09* Δ	24.78 $\pm$ 6.44*	31.79 $\pm$ 10.05*	110.54 $\pm$ 24.48*
治疗	64	治疗前	18.30 $\pm$ 4.56	43.20 $\pm$ 11.98	62.55 $\pm$ 14.42	190.47 $\pm$ 41.26
		治疗后	4.66 $\pm$ 1.21* Δ	16.35 $\pm$ 4.17* Δ	25.30 $\pm$ 8.13* Δ	83.21 $\pm$ 17.07* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

2.6 两组不良反应比较

对照组发生胃部疼痛、恶心、食欲减退各 1 例，不良反应发生率是 4.69%；治疗组发生恶心 2 例，腹部胀气、腹泻各 1 例，不良反应发生率是 6.25%，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

类风湿性关节炎是全球范围内导致失能的主要原因之一，为常见的侵袭性关节炎性疾病，在我国患病基数大、人群结构复杂，对患者健康、医疗及经济负担造成持续的影响。该病发病机制非常复杂，目前推测可能与免疫细胞（包括 T 细胞、中性粒细胞等）、遗传和环境因素、基质金属蛋白酶（MMPs）、自身抗原、炎症因子等有关，从而引起滑膜慢性炎症反应、形成侵袭性血管翳，最终导致关节破坏以及多系统损伤^[11]。早期诊断、规范治疗和定期监测是本病的临床治疗原则，对达到减轻疼痛和滑膜炎、防止关节损伤和身体功能恶化的治疗目标以及改善预后具有重要意义。酮洛芬是治疗类风湿性关节炎常用的一线基础药物，其抗炎、镇痛机制主要与抑制环氧合酶（COXs）、脂氧化酶或促炎肽活性，从而使致炎物质（白三烯、前列腺素、血栓素等）合成及缓激肽释放减少有关；此外，抑制 IL-8 诱导的嗜中性粒细胞的趋化性及中性粒细胞呼吸爆发等非 COXs 机制也可能在一定程度上增强了本品的抗炎活性^[12]。然而此类药物虽能有效缓解炎症引起的关节症状与体征，但无法有效遏制类风湿性关节炎病情的进展，且对胃肠道刺激大，长期服用毒副作用明显。

中医药治疗类风湿性关节炎在缓解病情和改善生活质量方面有着独特的效果，且联合西药可减少西药长期使用的剂量以及不良反应。中医将类风湿性关节炎归为“尪痹病”“鹤膝风”等范畴，认为内伤和风寒湿三邪是其发病的主要因素，多因气血虚弱，又感外界邪气致使经脉闭塞不通，痰湿瘀阻于脉络，搏结于关节，进而引发痹证。故治疗上应以“益气养血、温经散寒、祛湿通络、活血化瘀”为原则。通痹胶囊是复方中成药，由马钱子、地龙、天麻、人参等 41 味中药材经现代制药工艺精制而成的胶囊剂，有祛风除湿、散寒通络、补血活血、通痹止痛、补益气血等功效，高度契合气血两虚、寒湿闭阻、瘀血阻络所致类风湿性关节炎之核心病机要点。动物实验研究表明，通痹胶囊可通过减少肿瘤坏死因子- α 、IL-1 等炎症因子含量，在类风湿性

关节炎治疗中发挥抑制关节滑膜上皮增生、炎性细胞浸润、关节纤维组织增生以及减轻关节肿胀和软骨损害等药理作用^[13]。此外，田昱平等^[14]报道显示，在常规西药基础上联合通痹胶囊治疗类风湿性关节炎能有效缓解患者疼痛并减轻机体炎症程度，控制病情发展，且未增加药物不良反应。本研究中，较之对照组（81.25%），治疗组总有效率（93.75%）显著提高，且治疗后主要临床表现（关节压痛、肿胀等）以及相关评分（中医症状积分、DAS28-CRP、AIMS2-SF 总分）的改善效果均显著优于对照组；同时治疗组不良反应率（6.25%）比对照组（4.69%）无明显差异，说明通痹胶囊联合酮洛芬治疗类风湿性关节炎是安全、有效的。

类风湿性关节炎患者体内普遍存在凝血-纤溶系统异常，表现为血液高凝状态。D-D 是纤溶亢进的敏感指标，类风湿性关节炎机体与血管炎有关的纤维蛋白沉积以及微血栓形成均可引起 D-D 含量增加，其作为特异性继发性纤溶标志物，能有效反映凝血-纤溶系统的微小变化^[15]。FIB 是凝血过程中的主要蛋白质，关节炎症可诱导其进入关节腔并在多种促炎因子刺激下持续表达，引发凝血反应并扩展至关节外，致使凝血-纤溶系统异常激活。炎症反应是类风湿性关节炎的主要病理机制，贯穿整个疾病的发生发展过程^[16]。CRP 是反映由各种原因引发的炎症与组织损伤的敏感指标，活动性类风湿性关节炎患者血清 CRP 水平明显增高，其受年龄、性别等因素的影响程度较小，与疾病活动度呈正相关，可用于反映疾病活动度^[17]。NLRP3 是存在于细胞胞浆的多蛋白复合物，其随着炎性介质的积累和滑膜组织损伤而被激活，通过活化胱天蛋白酶 1，诱导 IL-18、IL-1 β 等炎症因子分泌和释放，在软骨与骨组织的持续性损伤中扮演重要角色^[18]。IL-1 β 作为重要的促炎细胞因子，主要通过刺激淋巴细胞产生细胞因子以及诱导软骨细胞和滑膜细胞释放聚蛋白多糖酶、MMPs 等致病介质，加重炎症反应，促进软骨降解和骨吸收、抑制骨修复，在类风湿性关节炎的病情进展及骨组织破坏中起关键作用^[19]。MMP-3 是可降解细胞外基质的炎症标志物，可分解 IX 型胶原、基质黏附蛋白、聚集蛋白聚糖等多种基质，并诱导其它 MMPs 激活，从而加重炎症反应、促进血管翳形成及关节损害^[20]。本研究中，治疗后治疗组血浆 D-D、FIB 以及血清 CRP、NLRP3、IL-1 β 、MMP-3 水平均显著低于对照组；提示类风湿性

关节炎采用通痹胶囊联合酮洛芬治疗能更有效地改善患者凝血功能、减轻炎症反应，从而利于控制患者病情。

综上所述，通痹胶囊联合酮洛芬治疗类风湿性关节炎有确切疗效，在改善患者主要临床表现、降低疾病活动度以及提高生活质量方面的效果满意，并可进一步纠正机体凝血功能障碍、减轻炎症损伤，且具有较好的安全性，值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 周云杉, 王秀茹, 安媛, 等. 全国多中心类风湿关节炎患者残疾及功能受限情况的调查 [J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17(8): 526-532.
- [2] Jin S, Li M, Fang Y, et al. Chinese registry of rheumatoidarthritis (CREDIT): II . Prevalence and risk factors of major comorbidities in Chinese patients with rheumatoidarthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 251.
- [3] 葛高月, 郑新春. 类风湿关节炎中西医结合治疗进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(2): 84-89.
- [4] 赵先岭. 酮洛芬药剂学研究进展 [J]. 中国处方药, 2020, 18(8): 10-11.
- [5] 彭成, 黄正明. 中国临床药物大辞典: 中药成方制剂卷 (下卷) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018: 2092-2093.
- [6] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南 [J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.
- [7] 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.
- [8] 严广斌. 视觉模拟评分法 [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2014, 8(2): 273.
- [9] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局办公室关于印发中风病(脑梗死)等 92 个病种中医临床路径和中医诊疗方案(2017 年版)的通知 • 祛痹(类风湿关节炎)中医诊疗方案(2017 年版). [EB/OL]. (2017-03-22) [2022-09-17]. <http://yzs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2018-03-24/2651.html>.
- [10] 朱建林, 章亚萍, 庞连智, 等. 关节炎生活质量测量量表 2-短卷的信度与效度研究 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2006, 14(2): 75-77.
- [11] 苏雨荷, 王刚, 文振华, 等. 类风湿关节炎的发病机制及药物治疗研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2021, 36(5): 857-862.
- [12] 石开云, 余清宝. 酮洛芬药理研究进展 [J]. 中国药业, 2015, 24(23): 1-6.
- [13] 曹庆勇, 王培源, 王巧云, 等. 通痹胶囊对类风湿性关节炎模型兔关节病变的影响 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(5): 1034-1041.
- [14] 田昱平, 彭飞, 白洁. 通痹胶囊联合 JAK 抑制剂托法替布对 RA 患者 VAS 评分、MMP-3 及 ESR 的影响 [J]. 现代免疫学, 2019, 39(6): 465-469.
- [15] 伍伟, 何东初. D-二聚体在类风湿关节炎中的临床意义 [J]. 临床内科杂志, 2020, 37(2): 106-108.
- [16] 高金栋, 刘健, 忻凌, 等. 类风湿关节炎患者凝血指标变化及相关性分析 [J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(7): 7-10.
- [17] 龙欣. RF、CRP、Ig 检测在类风湿关节炎诊断中的应用及其临床价值 [J]. 检验医学与临床, 2020, 17(3): 394-396.
- [18] 陆光辉, 褚志华, 曾守逵, 等. 类风湿性关节炎患者外周血 Nod 样受体蛋白 3 炎症小体和白细胞介素 1 β 表达 [J]. 贵阳医学院学报, 2019, 44(6): 725-729.
- [19] Alturaiki W, Alhamad A, Alturaiky M, et al. Assessment of IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8, and CCL 5 levels in newly diagnosed Saudi patients with rheumatoid arthritis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2022, 25(9): 1013-1019.
- [20] 王璐, 李汉华, 翁文浩, 等. 基质金属蛋白酶-3 与抗环瓜氨酸肽抗体联合应用在类风湿关节炎疾病诊疗中的临床意义 [J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(4): 580-594.

[责任编辑 金玉洁]