

昆仙胶囊联合硫酸羟氯喹治疗类风湿关节炎的临床研究

全 瑛¹, 王 菊^{2*}

1. 西安市第五医院 风湿免疫三病区, 陕西 西安 710082

2. 西安市第五医院 医保办, 陕西 西安 710082

摘要: **目的** 探讨昆仙胶囊联合硫酸羟氯喹治疗类风湿性关节炎的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 2 月—2017 年 8 月在西安市第五医院就诊的类风湿关节炎患者 156 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 78 例。对照组口服硫酸羟氯喹片, 0.2 g/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上饭后口服昆仙胶囊, 0.3~0.6 g/次, 3 次/d。两组患者治疗 24 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者关节疼痛评分、关节肿胀和 20 m 步行时间及血沉 (ESR)、C-反应蛋白 (CRP)、类风湿因子 (RF) 和抗环瓜氨酸多肽抗体 (An-CCPA) 水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 80.77% 和 94.87%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者关节疼痛评分、关节肿胀分级和 20 m 步行时间均明显减少, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述观察指标明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 ESR、CRP、RF 和 An-CCPA 水平显著降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 ESR、CRP、RF 和 An-CCPA 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 昆仙胶囊联合硫酸羟氯喹治疗类风湿关节炎临床效果好, 不良反应轻微, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 昆仙胶囊; 硫酸羟氯喹片; 类风湿性关节炎; 临床疗效; 关节疼痛评分; 血沉; 类风湿因子; 抗环瓜氨酸多肽抗体
中图分类号: R976 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)10-2638-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.037

Clinical study on Kunxian Capsules combined with hydroxychloroquine sulfate in treatment of rheumatoid srthritis

QUAN Ying¹, WANG Ju²

1. Third Ward of Rheumatic Immunity, Xi'an NO.5 Hospital, Xi'an 710082, China

2. Medical Insurance Office, Xi'an NO.5 Hospital, Xi'an 710082, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Kunxian Capsules combined with hydroxychloroquine sulfate in treatment of rheumatoid srthritis. **Methods** Patients (156 cases) with rheumatoid srthritis in Xi'an NO.5 Hospital from February 2016 to August 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 78 cases. Patients in the control group were *po* administered with Hydroxychloroquine Sulfate Tablets, 0.2 g/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Kunxian Capsules on the basis of the control group, 0.3 — 0.6 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 24 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the joint pain scores, joint swelling, 20 m walking time, ESR, CRP, RF and An-CCPA levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 80.77% and 94.87% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the joint pain scores, joint swelling, and 20 m walking time in two groups was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the ESR, CRP, RF, and An-CCPA levels in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the ESR, CRP, RF, and An-CCPA levels in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Kunxian Capsules combined with hydroxychloroquine sulfate in treatment of rheumatoid srthritis has significant clinical effect with less adverse reaction, which has a certain clinical application value.

Key words: Kunxian capsule; Hydroxychloroquine Sulfate Tablets; rheumatoid arthritis; clinical efficacy; joint pain score; ESR; RF; An-CCPA

收稿日期: 2018-05-07

作者简介: 全 瑛 (1978—), 副主任医师, 硕士, 研究方向为风湿免疫。E-mail: zp770215@163.com

*通信作者 王 菊 (1980—), 本科, 研究方向为风湿免疫。E-mail: 917871523@qq.com

类风湿关节炎主要是指累及周围关节的全身炎症自身免疫疾病,以中老年居多,临床表现为关节畸形、关节功能受损,严重者可累及心、肺、肾等其它重要器官受损^[1]。目前类风湿关节炎的治疗方法包括非甾体抗炎药、糖皮质激素、免疫抑制剂、基因治疗等。昆仙胶囊作为中药制剂,具有下调趋化因子、抗炎镇痛的作用,同时具有全程干预的免疫抑制作用^[2]。羟氯喹为缓解病情的抗风湿药,能减少病变的炎性渗出,防止关节挛缩,减轻病变关节的临床症状^[3]。本研究采用昆仙胶囊联合硫酸羟氯喹治疗类风湿关节炎,取得了较好临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2016年2月—2017年8月在西安市第五医院门诊和住院就诊的156例类风湿关节炎患者为研究对象,均符合中华医学会风湿病学分会《类风湿关节炎诊治指南》中对类风湿关节炎的诊断^[4],其中年龄38~74岁,平均年龄(55.78±11.27)岁;病程0.6年~10.2年,平均病程(5.62±4.24)年。

纳入标准:患者年龄≥18岁,按照DAS28评分可归为活动期的类风湿关节炎患者,1个月内未使用其他免疫抑制剂,不包括口服小剂量糖皮质激素者。

排除标准:有心、肺、肝、肾等器官功能不全、活动性胃溃疡或严重其他疾病患者;对试验药物有过敏史;3个月内使用过生物制剂、其他中成药或改善病情抗风湿药者。

1.2 药物

昆仙胶囊由广州白云山陈李济药厂有限公司生产,规格0.3 g/粒,国药准字20150907;硫酸羟氯喹片由Sanofi-Aventis SA生产,规格0.2 g/片,国药准字6R069。

1.3 分组及治疗方法

156例患者随机分为对照组和治疗组两组,每组78例,其中对照组患者年龄42~74岁,平均年龄(56.04±11.42)岁,病程0.6年~10.2年,平均病程(5.57±4.27)年;治疗组患者年龄38~71岁,平均年龄(54.29±11.08)岁;病程0.6年~9.2年,平均病程(5.70±4.31)年。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服硫酸羟氯喹片,0.2 g/次,2次/d。治疗组在对照组基础上饭后口服昆仙胶囊,0.3~0.6 g/次,3次/d。两组患者治疗24周。

1.4 疗效评价标准^[5]

显效:治疗后患者关节晨僵、疼痛以及肿胀等各项临床体征完全消失;有效:治疗后患者关节晨僵、疼痛以及肿胀等各项临床体征较治疗前显著缓解;无效:治疗后患者关节晨僵、疼痛以及肿胀等各项临床体征较治疗前无改善甚至加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数。

1.5 观察指标

采用VAS评定关节疼痛评分^[6],分值0~10分,分数越高表明疼痛越明显。关节肿胀分级^[7]是根据患者关节有无肿胀以及肿胀程度进行分级,其中0级为无肿胀、1级为关节饱满、2级为关节增粗、3级为关节肿胀明显。于治疗前后测试患者行走20 m距离所需时间。治疗前后采用魏氏法检测血沉(ESR)、胶乳增强免疫比浊法测定C-反应蛋白(CRP)、免疫散射比浊法测定类风湿因子(RF)、定量ELISA法测定抗环瓜氨酸多肽抗体(An-CCPA)。

1.6 不良反应

观察两组用药期间发生的与药物相关的不良反应如胃肠道不适、肝功能受损、皮疹、头晕乏力等。

1.7 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行处理。正态计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组正态计量数据的组间比较采用 t 检验;对计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组显效42例,有效21例,无效15例,总有效率为80.77%;治疗组显效46例,有效28例,无效4例,总有效率为94.87%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组关节疼痛评分、关节肿胀和20 m步行时间比较

治疗后,两组患者关节疼痛评分、关节肿胀分级和20 m步行时间均比治疗前明显减少,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组上述观察指标明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组ESR、CRP、RF和An-CCPA水平比较

治疗后,两组患者ESR、CRP、RF和An-CCPA水平显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组ESR、CRP、RF和An-CCPA水平明显低于对照组,两组比较差异具

有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较

治疗期间, 对照组出现胃肠道不适 4 例, 肝功能损害 2 例, 乏力头晕 1 例, 不良反应发生率为

8.97%; 治疗组发生胃肠道不适 5 例, 肝功能损害 2 例, 皮疹 1 例, 乏力头晕 1 例, 不良反应发生率为 11.54%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	78	42	21	15	80.77
治疗	78	46	28	4	94.87*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组关节疼痛评分、关节肿胀和 20 m 步行时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on joint pain scores, joint swelling and 20 m walking time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	关节疼痛评分		关节肿胀分级		20 m 步行时间/s	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	78	8.29 ± 3.81	4.83 ± 1.25*	2.79 ± 0.76	1.3 ± 0.12*	31.35 ± 6.20	19.22 ± 4.57*
治疗	78	8.35 ± 3.45	2.35 ± 0.43*▲	2.84 ± 0.80	0.78 ± 0.13*▲	31.27 ± 6.45	14.82 ± 3.87*▲

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 ESR、CRP、RF 和 An-CCPA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on ESR, CRP, RF and An-CCPA levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ESR/(mm·h ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	RF/(IU·mL ⁻¹)	An-CCP/(RU·mL ⁻¹)
对照	78	治疗前	50.73 ± 27.52	27.58 ± 14.13	115.49 ± 74.56	76.24 ± 46.54
		治疗后	38.67 ± 21.39*	13.62 ± 4.92*	86.73 ± 37.27*	49.31 ± 18.15*
治疗	78	治疗前	51.24 ± 28.31	27.29 ± 14.29	117.34 ± 74.38	75.68 ± 48.29
		治疗后	25.38 ± 16.29*▲	7.45 ± 3.81*▲	65.26 ± 36.52*▲	37.43 ± 19.36*▲

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 4 两组不良反应比较

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠不适/例	肝功能损害/例	皮疹/例	乏力、头晕/例	发生率/%
对照	78	4	2	0	1	8.97
治疗	78	5	2	1	1	11.54

3 讨论

流行病学数据统计发现我国类风湿关节炎的发病率为 0.2%~0.4%^[8], 主要观点认为类风湿关节炎的病因是关节滑膜的持续性炎性增殖, 诱发巨噬样滑膜细胞活化, 产生炎性因子导致关节破坏、畸形, 严重影响患者生活质量甚至致残。目前类风湿关节炎治疗原则主要包括早诊断、早期规范治疗、联合用药治疗、个体化治疗和宣传教育。2008 年美国类风

湿关节炎推荐意见指出, 一旦明确诊断类风湿关节炎, 应尽早使用改善病情的抗风湿药^[9], 包括抗风湿药、免疫抑制剂、抗疟药、生物制剂、植物提取物等。

羟氯喹是治疗疟疾药物之一, 主要是通过抑制白细胞活力和 DNA 及抗体的合成, 改善类风湿关节炎的临床症状。另外该药副作用少、安全性较高, 是目前临床上广泛认可的一种抗风湿药物^[10]。还有

研究认为硫酸羟氯喹可以抑制 T 淋巴细胞活性,降低体内 B 细胞水平,减少抗原巨噬细胞的产生进而抑制成纤维细胞增殖来改善类风湿关节炎的临床症状和关节畸形。国内多项临床研究结果证实,羟氯喹治疗类风湿关节炎的临床疗效较好^[11]。类风湿关节炎在中医学属于“痹病”范畴,中医认为补肝肾,祛风湿是治疗该病的关键^[12]。昆仙胶囊是雷公藤种属药物,其主要有效成分为昆明山海棠,具有免疫抑制和抗炎作用,并可抑制免疫细胞的分泌功能,及抑制外周血单核细胞、IL-6 mRNA、IL-8 mRNA 表达,使细胞间黏附分子、TNF- α 及 IL 等炎症因子释放减少。昆仙胶囊药物成分中加入淫羊藿、菟丝子、枸杞子,使成方制剂具有保护肝肾、增强体质免疫的作用。目前昆仙胶囊临床主要用于类风湿关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、肾病综合征、肿瘤等^[13]。

ESR 可作为反映红细胞聚集力的指标,临床上常用于机体活动期炎症的诊断,如类风湿性关节炎、肺炎。当组织存在损伤或炎症时,可导致 CRP 血浆水平显著上升,CRP 是检测机体炎症、感染最灵敏指标^[14]。RF 是从动物或人 IgG 分子 Fc 片段抗原决定簇中分离的抗体,类风湿性关节炎患者体内 RF 水平可随着症状加重而显著升高,因此对类风湿性关节炎的诊断、疗效评价均有重要意义。An-CCP 是由类风湿性关节炎患者 B 淋巴细胞分泌,具有高度的特异性,因此对于诊断和评价类风湿性关节炎均有显著意义^[15]。本研究表明昆仙胶囊联合羟氯喹能显著改善类风湿关节炎患者关节疼痛评分、关节肿胀分级、20 m 步行时间。同样,治疗组在降低病情活动度炎症指标 ESR、CRP 及病情活动度及预后的指标 RF、An-CCP 更明显。昆仙胶囊联合羟氯喹治疗的治疗组患者临床总有效率要明显高于羟氯喹单独治疗的对照组。总之,昆仙胶囊与硫酸羟氯喹联合治疗具有较好的协同作用,在症状、疾病体征和实验室指标方面改善更为明显,总体疗效优于硫酸羟氯喹单一治疗。文献报道羟氯喹不良反应发生率约为 5%^[14]。本研究发现,两组主要的不良反应为胃肠道相关的不适,其次为肝功能受损,但均较轻微,经相应处理,不适症状改善,肝功能恢复正常。

综上所述,昆仙胶囊联合硫酸羟氯喹治疗类风

湿关节炎患者,临床效果满意,显著改善临床和实验室指标,不良反应轻微,患者耐受性好,值得临床进一步研究。

参考文献

- [1] 吴 瑛,曹景全,薛景贤. 类风湿性关节炎的常见诊疗误区及其临床对策 [J]. 中国全科医学, 2005, 8(16): 1349-1350.
- [2] 林昌松,杨岫岩,戴 冽,等. 昆仙胶囊治疗类风湿关节炎多中心临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(6): 769-774.
- [3] 夏光涛,许 菁,付 敏,等. 硫酸羟氯喹治疗风湿病的疗效评价 [J]. 世界临床药物, 2010, 31(8): 466-468.
- [4] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊治指南 [J]. 现代实用医学, 2004, 16(3): 184-188.
- [5] 孙 明,王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 498-490.
- [6] 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): 34.
- [7] Caplan L, Davis L A, Bright C M, *et al*. Body mass index and the rheumatoid arthritis swollen joint count: An observational study [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65(1): 101-106.
- [8] 叶伟胜,张铁良. 类风湿关节炎流行病学进展 [J]. 国际骨科学杂志, 2009, 30(3): 144-147.
- [9] 史占军,吕厚山,许建中,等. 类风湿关节炎的诊断与治疗骨科专家共识 [J]. 中华骨科杂志, 2013, 32(12): 1184-1185.
- [10] 张江林,黄 烽. 羟氯喹的药理作用及在风湿性疾病中的应用 [J]. 解放军药学报, 2000, 16(2): 85-88.
- [11] 林永鸿. 硫酸羟氯喹治疗类风湿关节炎的临床效果评价 [J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(12): 169.
- [12] 商宪敏,席 宁. 类风湿关节炎的中医证治 [J]. 中国临床医生杂志, 2000, 12(4): 10-12.
- [13] 田 艺. 昆仙胶囊治疗活动性类风湿关节炎的临床研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2014.
- [14] 于 峰. C 反应蛋白与血沉在类风湿性关节炎中的应用价值 [J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(1): 67-68.
- [15] 童丹红,王永丽,朱 平,等. 抗环瓜氨酸肽抗体与类风湿因子联合检测对类风湿性关节炎诊断价值 [J]. 中国现代医生, 2012, 50(34): 59-60.
- [16] 张萨丽,王秀茹,李 春,等. 我国类风湿关节炎患者羟氯喹使用的现状调查 [J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17(9): 585-590.