

双氯芬酸钠缓释胶囊联合柳氮磺吡啶治疗类风湿性关节炎的临床研究

朱科达, 刘风云

张家港市中医医院 风湿科, 江苏 张家港 215600

摘要: **目的** 观察双氯芬酸钠联合柳氮磺吡啶治疗类风湿性关节炎的临床疗效。**方法** 选取2011年10月—2014年10月张家港市中医医院收治的类风湿性关节炎患者114例,随机分为对照组和治疗组,每组各57例。对照组口服柳氮磺吡啶肠溶片,初始剂量4片/次,3次/d,若患者无明显不适可渐增加剂量,6片/次,3次/d,患者症状好转后可减量,2片/次,3次/d。治疗组在对照组的治療基础上口服双氯芬酸钠缓释胶囊,1粒/次,2次/d。两组均连续治疗6个月。观察两组的临床疗效,同时比较两组症状体征、关节功能分级和X线分级的改善程度。比较两组治疗前后血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)、免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)的变化情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为75.44%、92.98%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组关节疼痛评分、关节压痛评分、关节肿胀评分、活动障碍评分均显著降低,晨僵时间明显缩短,同组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗组的改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组ESR、CRP、IgA、IgG、IgM显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗组的下降程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组关节功能分级、X线分级有明显改善,治疗组的改善情况明显优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 双氯芬酸钠联合柳氮磺吡啶治疗类风湿性关节炎具有较好的临床疗效,可显著改善患者的症状体征,调节患者免疫力,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 双氯芬酸钠缓释胶囊;柳氮磺吡啶肠溶片;类风湿性关节炎;晨僵时间;C反应蛋白

中图分类号: R976

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2015)11-1358-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.11.013

Clinical study on Diclofenac Sodium Sustained Release Capsules combined with Sulfasalazine in treatment of rheumatoid arthritis

ZHU Ke-da, LIU Feng-yun

Department of Rheumatology, Zhangjiagang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhangjiagang 215600, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of Diclofenac Sodium Sustained Release Capsules combined with Sulfasalazine in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** Patients (114 cases) with rheumatoid arthritis in Zhangjiagang Hospital of Traditional Chinese Medicine from October 2011 to in October 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 57 cases. The patients in the control group were *po* administered with Sulfasalazine Enteric-coated Tablets, with initial dosage of 4 tablets/time, three times daily. If the patient had no obvious discomfort, the dosage could be gradually increased to 6 tablets/time, three times daily. If symptoms could be improved, the dosage was reduced, 2 tablets/time, three times daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Diclofenac Sodium Sustained Release Capsules on the basis of the control group, 1 grain/time, twice daily. The patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the efficacy was evaluated, and the improvement degree of signs and symptoms, joints functional grading and X-ray classification in two groups were compared. The changes of ESR, CRP, IgA, IgG, and IgM in two groups were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 75.44% and 92.98%, respectively, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, scores of joint pain, joint tenderness, joint swelling, and activity obstacle were significantly lowered, and morning stiffness time was significantly shortened, and the difference was statistically significant in the same group ($P<0.05$). These observational indexes in treatment group were better than those in control group, with significant difference between two groups ($P<0.05$). After treatment, ESR, CRP, IgA, IgG, and IgM in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group

收稿日期: 2015-06-23

作者简介: 朱科达(1978—),男,主治医师,研究方向是风湿免疫疾病的诊疗。Tel: 13962223147

($P < 0.05$). These observational indexes in treatment group were better than those in control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, joints functional grading and X-ray classification in two groups had significantly improved, and the improvement degree of the treatment group was obviously better than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Diclofenac Sodium Sustained Release Capsules combined with Sulfasalazine has clinical curative effect in treatment of rheumatoid arthritis, and can significantly improve the symptoms and signs, and can adjust the immunity of patients, which has a certain clinical application value.

Key words: Diclofenac Sodium Sustained Release Capsules; Sulfasalazine Enteric-coated Tablets; rheumatoid arthritis; morning stiffness time; CRP

类风湿性关节炎属系统性疾病, 临床表现以慢性、炎性滑膜炎为主, 目前病因尚不明确, 有研究指出其病发可能与遗传、感染、性激素等相关^[1]。类风湿性关节炎临床治疗的关键在于减轻炎症反应, 保护关节及肌肉功能, 最大限度地抑制病情发展, 逐步减轻病情。轻度类风湿性关节炎适当休息或功能锻炼即可缓解关节症状, 根据患者病情可适当给予理疗、外用药物或内服药进行治疗。理疗可逐步恢复关节功能, 而药物治疗能快速缓解关节功能失调引发的疼痛、僵硬等病症。

柳氮磺吡啶属磺胺类抗菌药, 其作为偶氮化合物具有抗炎、调节免疫力、抗叶酸代谢作用, 在风湿病治疗中具有显著的疗效^[2]。双氯芬酸钠属非甾体类抗炎药, 具有镇痛、解热、抗炎等功效, 多用于类风湿性关节炎、各种神经痛的治疗^[3]。这两种药物均为类风湿性关节炎的常用临床药物。但单一用药仅能在一方面发挥功效, 如柳氮磺吡啶调节免疫力、抗炎, 但镇痛效果略差。双氯芬酸钠镇痛、抗炎效果显著, 但免疫力调节作用略差。基于此, 为进一步提升类风湿性关节炎的临床疗效, 张家港市中医医院近年来结合该病病因及临床表现, 采用双氯芬酸钠联合柳氮磺吡啶治疗, 在调节免疫力、抗炎、镇痛中取得了显著的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 10 月—2014 年 10 月张家港市中医医院收治的类风湿性关节炎患者 114 例, 所有患者均符合中华医学会儿科学分会风湿性关节病的分类标准^[4], 且治疗前均未使用过肾上腺皮质激素、柳氮磺胺吡啶等药物, 并排除严重心脑血管、肝肾等脏器损伤、意识障碍、药物过敏、精神病等患者。114 例患者中, 男 15 例, 女 99 例; 年龄 30~69 岁, 平均年龄 (48.5 ± 9.3) 岁; 病程 1.8~2.7 年, 平均病程 (3.7 ± 1.1) 年。所有患者均签署知情同意书。

1.2 药物

双氯芬酸钠缓释胶囊由南京长澳制药有限公司生产, 规格 50 mg/粒, 产品批号 110823; 柳氮磺吡啶肠溶片由上海福达制药有限公司生产, 规格 0.25 g/片, 产品批号 110915。

1.3 分组和治疗方法

根据就诊单双号将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 57 例。其中对照组男性 7 例, 女性 50 例; 年龄 30~68 岁, 平均年龄为 (47.5 ± 9.2) 岁; 病程 1.8~2.5 年, 平均病程为 (3.6 ± 0.8) 年。治疗组男性 8 例, 女性 49 例; 年龄 31~69 岁, 平均年龄为 (48.2 ± 9.1) 岁; 病程 1.9~2.7 年, 平均病程为 (3.8 ± 0.9) 年。两组性别组成、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义, 符合对照研究指标, 具有可比性。

对照组患者口服柳氮磺吡啶肠溶片, 初始剂量 4 片/次, 3 次/d, 若患者无明显不适可增加剂量, 6 片/次, 3 次/d, 患者症状好转后可减量, 2 片/次, 3 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服双氯芬酸钠缓释胶囊, 1 粒/次, 2 次/d。两组均连续治疗 6 个月。

1.4 临床疗效判定标准

根据文献^[7]拟定疗效评价标准。显效: 临床症状、体征改善超过 75%, 实验室检查血沉及 C 反应蛋白 (CRP) 接近正常或正常; 进步: 临床症状、体征改善超过 50%~75%, 实验室检查血沉及 CRP 明显改善; 有效: 临床症状、体征改善 30%~50%, 实验室检查血沉及 CRP 无改善或改善不明显; 无效: 临床症状、体征改善 <30%, 实验室检查血沉及 CRP 无改善。

总有效率 = (显效 + 进步 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状体征观察及评价 包括关节疼痛评分、关节压痛评分、关节肿胀评分、活动障碍评分、晨僵时间。

1.5.2 实验室检查 血沉 (ESR)、CRP、免疫球蛋白

白包括 IgA、IgG、IgM, 其中 ESR 采用魏氏法测定, CRP 采用酶联吸附法测定, 免疫球蛋白采用免疫比浊法测定, 均于清晨空腹状态下抽取静脉血液 5 mL 检测。

1.5.3 关节功能分级 根据文献^[5]拟定, I 级: 日常活动正常, 不受限; II 级: 中等强度关节活动受限, 但能满足日常生活需; III 级: 活动明显受限, 需旁人照顾且大多职业无法从事; IV 级: 活动能力丧失, 只能卧床或依靠轮椅。

1.5.4 X 线分期: 根据文献^[6]拟定, I 级: X 线片能清晰可见关节周围软组织肿胀影, 关节端骨质疏松; II 级: X 线片显示关节间隙因软骨破坏而变得狭窄; III 级: X 线片显示关节面出现虫凿样破坏性改变; IV 级: X 线片显示关节半脱位和关节破坏后的纤维性和骨性强直。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无头痛、腹痛、便秘、腹泻、胃烧灼感、恶心、消化不良等胃肠道反应, 过敏性皮疹等不良反应发生。

1.7 统计学方法

本研究所有数据均采用 SPSS 11.0 统计软件进行分析, 所有计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 经 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 3 例, 进步 20 例, 有效

20 例, 无效 14 例, 总有效率为 75.44%; 治疗组显效 8 例, 进步 29 例, 有效 16 例, 无效 4 例, 总有效率为 92.98%, 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 两组症状体征改善情况比较

治疗后, 两组患者关节疼痛评分、关节压痛评分、关节肿胀评分、活动障碍评分均显著降低, 晨僵时间明显缩短, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组实验室检查结果比较

治疗后, 两组 ESR、CRP、IgA、IgG、IgM 显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组的下降程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组关节功能分级和 X 线分级比较

治疗前两组患者关节功能分级和 X 线分级比较差异无统计学意义, 治疗后, 两组关节功能分级、X 线分级有明显改善, 治疗组的改善情况明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间两组均无头痛、腹痛、便秘、腹泻、胃烧灼感、恶心、消化不良等胃肠道反应, 过敏性皮疹等不良反应发生。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies 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	57	3	20	20	14	75.44
治疗	57	8	29	16	4	92.98*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状体征改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 57$)

Table 2 Comparison on improvement degree of signs and symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 57$)

组别	观察时间	关节疼痛/分	关节压痛/分	关节肿胀/分	晨僵时间/min	活动障碍/分
对照	治疗前	11.41 $\pm$ 5.62	7.57 $\pm$ 3.21	9.41 $\pm$ 3.16	48.86 $\pm$ 13.04	1.84 $\pm$ 0.19
	治疗后	6.93 $\pm$ 4.72*	5.93 $\pm$ 2.42*	6.13 $\pm$ 1.55*	31.18 $\pm$ 11.34*	1.42 $\pm$ 0.18*
治疗	治疗前	11.37 $\pm$ 5.82	7.62 $\pm$ 3.12	9.14 $\pm$ 3.61	48.49 $\pm$ 13.32	1.83 $\pm$ 0.22
	治疗后	4.47 $\pm$ 2.75*▲	4.61 $\pm$ 2.52*▲	4.02 $\pm$ 2.09*▲	11.57 $\pm$ 8.10*▲	1.21 $\pm$ 0.21*▲

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 两组实验室检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 57$)Table 3 Comparison on results of laboratory examination between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 57$)

组别	观察时间	ESR/(mm·h ⁻¹)	CRP/(mg·mL ⁻¹)	IgA/(mg·L ⁻¹)	IgG/(mg·L ⁻¹)	IgM/(mg·L ⁻¹)
对照	治疗前	59.61 ± 17.46	46.61 ± 12.56	3.79 ± 0.32	21.45 ± 4.6	2.02 ± 0.61
	治疗后	27.24 ± 13.45*	13.44 ± 9.53*	2.32 ± 0.20*	18.56 ± 2.6*	1.70 ± 0.55*
治疗	治疗前	58.42 ± 16.54	45.82 ± 13.83	3.81 ± 0.21	20.32 ± 3.03	2.13 ± 0.53
	治疗后	19.32 ± 11.93*▲	9.25 ± 5.66*▲	1.98 ± 0.11*▲	15.23 ± 2.48*▲	1.32 ± 0.64*▲

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 两组关节功能分级及X线分级比较

Table 4 Comparison on functional grading and X-ray classification between two groups

组别	观察时间	关节功能分级				X线分级			
		I级/例	II级/例	III级/例	IV级/例	I级/例	II级/例	III级/例	IV级/例
对照	治疗前	5	12	16	24	1	11	18	27
	治疗后	5	20*	16	16*	1	20*	18	18*
治疗	治疗前	4	11	18	24	5	12	16	24
	治疗后	9*▲	29*▲	16	3*▲	11*▲	27*▲	18	1*▲

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

3 讨论

类风湿性关节炎属非特异性炎症,是机体结缔组织渗出而致的慢性炎症性疾病,临床主要表现为关节肿胀、肿痛,且反复无常,后期易导致关节软骨受损,纤维强直,最终畸形致残,通过观察患者临床症状及X线片即可诊断^[8]。该病临床治疗的关键在于减轻关节炎症反应,改善机体免疫力,抑制病情进展,避免骨质损伤,尽可能保护机体关节及肌肉的功能。柳氮磺吡啶属磺胺类抗菌药,其在远端小肠、结肠及肠内微生物的作用下分解为磺胺吡啶和5-氨基水杨酸进而发挥药效,从抗炎、调节免疫力、抗叶酸代谢3个方面发挥抗风湿作用,能显著减少类风湿患者的关节液及外周血TNF- α 、IL-1、IL-17、IL-6等多种促炎性因子产生^[9],还可通过抑制RANKL途径减少破骨细胞的活化,减少关节骨质的破坏^[10]。柳氮磺吡啶还可减少血管内皮细胞的趋化和增殖,减少新生血管生成^[11]。滑膜血管翳生成是类风湿性关节炎的进展特点,因此,欧洲抗风湿联盟和ACR均将柳氮磺吡啶作为主要的抗风湿药物。双氯芬酸是临床常用的强效非甾体类抗炎药,主要作用机制为抑制前列腺素、白三烯等炎症介质的产生,临床研究证实其在类风湿性关节炎等多种免疫性疾病中均具有良好的治疗效果^[12]。

本研究中,治疗组关节疼痛评分、关节压痛评

分、关节肿胀评分、晨僵时间、活动障碍评分均低于对照组;关节功能分级、X线分级改善情况也明显优于对照组。同时,治疗组总有效率92.98%明显高于对照组75.44%,这些结果表明,双氯芬酸钠联合柳氮磺吡啶能显著改善类风湿性关节炎患者的临床症状及体征,临床疗效显著。单一柳氮磺吡啶治疗虽然能显著抵抗患者体内的炎症反应,调节免疫力,但疼痛程度改善情况较差,长期疼痛情况下,患者机体承受力降低,进而使得柳氮磺吡啶药效发挥受阻。而研究结果中两组实验室指标显示,两组患者ESR、CRP、IgA、IgG、IgM值虽然均较治疗前有明显降低,但治疗组各指标值降低更为显著。进一步证实了双氯芬酸钠联合柳氮磺吡啶的疗效。

综上所述,双氯芬酸钠联合柳氮磺吡啶治疗类风湿性关节炎具有较好的临床疗效,可显著改善患者的症状体征,调节患者免疫力,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 李颖,汪悦,覃仕化. 类风湿性关节炎的研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2011(7): 60-63.
- [2] 张俊霞. 柳氮磺胺吡啶联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(26): 3306-3306.
- [3] 周文煜, 陈文莉, 黄安斌, 等. 双氯芬酸二乙胺乳胶剂

- 联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(16): 63-64.
- [4] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿性关节炎诊治指南(草案) [J]. 中华风湿病杂志, 2003, 7(4): 251-251.
- [5] 杨涛, 陈小红, 应军, 等. 新的 RA 分类标准中实验室指标对 RA 早期诊断的价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(18): 2383-2384, 2387.
- [6] 白人驹. 医学影像诊断学 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 747.
- [7] 肖征宇. 类风湿性关节炎疗效评价 [J]. 汕头大学医学院学报, 1994(1): 193.
- [8] 曹宁, 王晓东, 李林. 手及腕部类风湿性关节炎 X 线表现 [J]. 中国现代医生, 2012, 50(34): 68-69.
- [9] Danning C L, Boumpas D T. Commonly used disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of inflammatory arthritis: an update on mechanisms of action [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 1998, 16(5): 595-604.
- [10] Lee C K, Lee E Y, Chung S M, *et al*. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs and antiinflammatory cytokines on human osteoclastogenesis through interaction with receptor activator of nuclear factor kappa B, osteoprotegerin, and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(12): 3831-3843.
- [11] 左雅敏. 益赛普联合柳氮磺吡啶治疗 80 例类风湿性关节炎的临床研究 [J]. 现代预防医学, 2011(13): 200-201.
- [12] Setoguchi N, Takamura N, Fujita K, *et al*. A diclofenac suppository-nabumetone combination therapy for arthritic pain relief and a monitoring method for the diclofenac binding capacity of HSA site II in rheumatoid arthritis [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2013, 34(2): 125-136.