

白芍总苷胶囊联合依那西普治疗幼年特发性关节炎的临床研究

厉洪江, 刘翠华, 田明, 吴丽娟, 张书锋, 曹广海, 张雪丽

郑州儿童医院 肾脏风湿科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 观察白芍总苷胶囊联合依那西普治疗幼年特发性关节炎的临床疗效。**方法** 将2013年7月—2016年6月郑州儿童医院收治的56例患儿随机分为对照组和治疗组, 每组各28例。两组患儿均给予常规治疗, 对照组皮下注射注射用依那西普, 每次0.4 mg/kg, 2次/周; 治疗组在对照组的基础上口服白芍总苷胶囊, 30 mg/(kg·d), 3次/d。两组患儿均治疗12周。治疗后, 观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者临床症状、血液指标、炎症因子水平及不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为71.43%、85.71%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者晨僵时间、关节压痛数、关节压痛指数、关节肿胀数和关节肿胀指数均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组患者临床症状改善情况显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者血沉、C反应蛋白、类风湿因子水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组患者上述血液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TNF- α 、IL-1和IL-17水平均显著下降, 同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组患儿TNF- α 、IL-1和IL-17水平改善情况明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组均无明显不良反应发生。**结论** 白芍总苷胶囊联合依那西普治疗幼年特发性关节炎疗效确切, 临床症状改善明显, 血液指标及炎症因子降低明显, 不良反应较轻, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 白芍总苷胶囊; 注射用依那西普; 幼年特发性关节炎; 临床症状; 血液指标; 炎症因子

中图分类号: R982 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)06-1043-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.06.019

Clinical study of Total Glucosides of Paeony Capsules combined with etanercept in treatment of juvenile idiopathic arthritis

LI Hong-jiang, LIU Cui-hua, TIAN Ming, WU Li-juan, ZHANG Shu-feng, CAO Guang-hai, ZHANG Xue-li

Department of Renal Rheumatism, Children's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect of Total Glucosides of Paeony Capsules combined with etanercept in treatment of juvenile idiopathic arthritis. **Methods** Patients (56 cases) with juvenile idiopathic arthritis in Children's Hospital of Zhengzhou from July 2013 to June 2016 were randomly divided into control group and treatment group, and each group had 28 cases. Patients in two groups were given conventional therapy. Patients in the control group were administered with Etanercept for injection, 0.4 mg/kg per time, twice weekly. Patients in the treatment group were administered with Total Glucosides of Paeony Capsules on the basis of the control group, 30 mg/(kg·d), three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and clinical symptoms, blood indexes, inflammatory factor levels, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 71.43% and 85.71% respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, morning stiffness time, tender joint count, tender articular index, swollen joint count, and swollen joint count index significantly decreased, the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the improvement of clinical symptoms in the treatment group was significantly better than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, and rheumatoid factor levels in two groups significantly decreased, the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the blood indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment,

收稿日期: 2017-03-08

作者简介: 厉洪江 (1970—), 男, 副主任医师, 研究方向为肾脏风湿。Tel: 13937134955 E-mail: m_lihongjiang@126.com

TNF- α , IL-1, and IL-17 levels in two groups significantly decreased, the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the improvement of those indexes in the treatment group was significantly better than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). There were no adverse reactions in two groups. **Conclusion** Total Glucosides of Paeony Capsules combined with etanercept has curative effect in treatment of juvenile idiopathic arthritis, can significantly improve clinical symptoms, and can significantly decrease blood index and inflammatory factors with mild adverse reactions, which has a certain clinical application value.

Key words: Total Glucosides of Paeony Capsules; Etanercept for injection; juvenile idiopathic arthritis; clinical symptoms; blood indexes; inflammatory factors

幼年特发性关节炎是以疼痛、肿胀和活动受限为主要临床表现的一种儿科临床常见的慢性疾病。目前对于该病的发病机制仍不完全清楚,可能与环境污染、基因遗传或病毒感染等有关。病理表现以持续性关节炎,伴有多脏器损害为特征^[1]。目前对于该病主要采用药物治疗,包括非甾体抗炎药、抗风湿药、糖皮质激素、免疫抑制剂和生物制剂,上述治疗虽有一定疗效,但疗效不持久,远期效果差,患儿耐受性差,且不良反应多。因此,探索安全有效的治疗方法仍是临床工作迫切需求。依那西普是重组融合人肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白,可以降低肿瘤坏死因子活性,用于治疗各类关节炎具有较好的疗效^[2]。白芍总苷是从白芍中提取的一组单萜糖苷类有效成分,除了具有抗炎、镇痛、保肝以及抑制自身免疫反应等作用外,还对多种关节炎具有较好疗效^[3]。本研究采用白芍总苷联合依那西普治疗幼年特发性关节炎,具有较好的临床疗效,不良反应较少。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取郑州儿童医院 2013 年 7 月—2016 年 6 月接诊的 56 例患儿,其中男 34 例,女 22 例;年龄 4~16 岁,平均年龄(10.24 ± 4.36)岁;病程 1~4 年,平均病程(2.5 ± 0.4)年。

1.2 纳入标准

(1)全部病例均符合国际风湿病学联盟(ILAR)制定的幼年特发性关节炎诊断标准^[4];(2)所有患儿均有关节疼痛、晨僵、活动受限等临床表现;(3)所有患儿 X 射线均发现骨关节损害;(4)所有患儿及其监护人均表示自愿参加研究,并由患儿监护人签署知情同意书。

1.3 排除标准

(1)类风湿性关节炎等风湿免疫疾病患儿;(2)对本研究所用药物过敏患儿;(3)心肝肾等重要脏

器功能不健全患儿;(4)不愿参加研究或临床资料不全者。

1.4 药物

白芍总苷胶囊由宁波立华制药有限公司生产,规格 0.3 g/粒,产品批号 130503。注射用依那西普由 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 生产,规格 25 mg/支,产品批号 G97161。

1.5 分组及治疗方法

56 例患儿随机分为对照组和治疗组,每组各 28 例,其中对照组男 16 例,女 12 例;年龄 5~16 岁,平均年龄(10.53 ± 3.98)岁;病程 2~4 年,平均病程(2.7 ± 0.7)年。治疗组男 18 例,女 10 例;年龄 4~15 岁,平均年龄(9.94 ± 4.89)岁;病程 1~3 年,平均病程(2.4 ± 0.3)年。两组患儿一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患儿均给予包括心理疏导在内的常规疗法。对照组皮下注射注射用依那西普,每次 0.4 mg/kg,2 次/周。治疗组在对照组的基础上口服白芍总苷胶囊,30 mg/(kg·d),3 次/d。两组患儿均连续治疗 12 周。

1.6 疗效判定标准^[5-6]

临床症状体征包括晨僵时间、关节压痛数、关节肿胀数,实验室检查包括 C 反应蛋白、红细胞沉降率。

明显进步:关节疼痛肿胀全部消失,功能活动正常,实验室检查指标正常,临床症状体征平均改善率 $>75\%$;进步:关节疼痛肿胀明显减轻,关节功能基本恢复,实验室检查指标基本正常,临床症状体征平均改善率为 $50\% \sim 75\%$;改善:关节疼痛肿胀有所缓解,主要关节功能明显进步,实验室检查指标有所改变,临床症状体征平均改善百分率为 $30\% \sim 49\%$;无效:关节疼痛肿胀缓解不明显,实验室检查指标无改变,临床症状体征平均改善率 $<30\%$ 。

临床症状体征改善率=(治疗前值-治疗后值)/治疗前值

再取三者平均值得出患者的临床症状体征平均改善率。

总有效率=(明显进步+进步+改善)/总例数

1.7 观察指标

1.7.1 记录治疗前后晨僵时间、关节压痛数、关节压痛指数、关节肿胀数、关节肿胀指数^[5] 无肿胀计 0 分;轻度肿胀,轮廓微隆起计 1 分;中度肿胀,关节周围凹陷消失计 2 分;重度肿胀高出骨突计 3 分。无压痛计 0 分,按压痛计 1 分,按压痛且表情痛苦计 2 分,拒按计 3 分。

关节肿胀指数=关节肿胀程度分数×肿胀关节数

关节压痛指数=关节压痛程度分数×压痛关节数

1.7.2 观察治疗前后两组血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)改变^[5] 所有研究对象空腹 10 h 以上,于治疗前后的清晨空腹抽取肘静脉血 5 mL,取 1.28 mL 标本采用 ESR-30 全自动动态血沉仪检测血沉,其余标本及时分离血清,采用免疫浊度法检测 C 反应蛋白,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测类风湿因子。

1.7.3 对比两组患儿治疗前后肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-17(IL-17)指标水平 具体标本采集与检测方法为:

所有研究对象空腹 10 h 以上,于治疗前后的清晨空腹抽取肘静脉血 15 mL,及时分离血清,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血浆 TNF- α 、IL-1、IL-17。

1.8 不良反应

观察并记录两组患儿出现恶心呕吐、肝功异常(ALT 增高)、肾功异常(血肌酐增高)等不良反应的例数以及发生率。

1.9 统计学方法

运用 SPSS 13.0 统计软件进行统计数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 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,对照组患者明显进步 2 例,进步 6 例,改善 12 例,总有效率为 71.43%;治疗组患者明显进步 6 例,进步 10 例,改善 8 例,总有效率为 85.71%,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 两组临床症状比较

治疗后,两组晨僵时间、关节压痛数、关节压痛指数、关节肿胀数和关节肿胀指数均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患者临床症状改善情况显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	明显进步/例	进步/例	改善/例	无效/例	总有效率/%
对照	28	2	6	12	8	71.43
治疗	28	6	10	8	4	85.71*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 28$)

Table 2 Comparison on the improvement of clinical symptom between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 28$)

组别	观察时间	晨僵时间/min	关节压痛数/个	关节压痛指数	关节肿胀数/个	关节肿胀指数
对照	治疗前	80.45 $\pm$ 16.86	13.7 $\pm$ 4.4	13.96 $\pm$ 4.34	12.79 $\pm$ 7.88	8.36 $\pm$ 1.34
	治疗后	48.44 $\pm$ 14.13*	10.2 $\pm$ 3.6*	5.67 $\pm$ 2.73*	6.45 $\pm$ 4.67*	4.69 $\pm$ 0.85*
治疗	治疗前	82.35 $\pm$ 13.74	13.5 $\pm$ 3.1	12.89 $\pm$ 3.87	12.36 $\pm$ 6.19	8.18 $\pm$ 1.12
	治疗后	31.52 $\pm$ 10.88*▲	5.1 $\pm$ 2.7*▲	2.41 $\pm$ 1.79*▲	3.31 $\pm$ 3.04*▲	2.99 $\pm$ 0.72*▲

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

2.3 两组血液指标比较

治疗后, 两组患者血沉、C 反应蛋白、类风湿因子水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者上述血液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 3。

2.4 两组炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者 TNF- α 、IL-1 和 IL-17 水平均显著下降, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患儿 TNF- α 、IL-1 和 IL-17 水平改善情况明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 两组血液指标改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on the improvement of blood index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	血沉/(mm·h ⁻¹)		C 反应蛋白/(mg·L ⁻¹)		类风湿因子/(U·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	28	47.62 ± 13.11	27.39 ± 7.04*	34.85 ± 6.87	15.51 ± 6.44*	85.21 ± 5.97	41.32 ± 4.87*
治疗	28	48.31 ± 12.92	18.74 ± 6.88*▲	35.13 ± 5.15	8.12 ± 4.81*▲	86.37 ± 6.39	24.70 ± 4.08*▲

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 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on inflammatory factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)		IL-1/(pg·mL ⁻¹)		IL-17/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	28	269.25 ± 21.88	146.99 ± 16.33*	55.28 ± 18.50	21.28 ± 7.48*	20.01 ± 4.83	11.41 ± 1.87*
治疗	28	282.39 ± 18.42	101.45 ± 13.18*▲	53.72 ± 16.09	14.01 ± 8.65*▲	19.33 ± 5.11	8.17 ± 2.45*▲

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

2.5 两组不良反应比较

两组患儿均无明显不良反应发生。

3 讨论

幼年特发性关节炎是儿科临床常见的风湿免疫系统疾病, 其临床表现主要有关节肿胀、疼痛, 甚至畸形、活动障碍, 伴有全身多脏器功能受损, 其发病机制虽尚未明确, 但多数学者普遍认为与遗传因素、环境因素、感染等有关^[7]。目前临床上尚无特效性治疗方法, 仍以药物治疗为主, 包括非甾体抗炎药、抗风湿药、糖皮质激素、免疫抑制剂以及生物制剂等。在生物制剂出现之前, 上述方法临床疗效较短, 远期疗效不满意, 且不良反应较多, 患儿难以长期耐受, 因而临床治疗收效甚微。生物制剂的出现使该病的临床治疗满意度越来越高, 但国内尚无大规模临床验证, 因此目前临床仍需探讨其安全性和有效性^[8]。

白芍总苷是从白芍中提取所得, 其主要成分为芍药苷、芍药花苷、羟基芍药苷、芍药内酯苷等一组单萜糖苷类物质, 具有抗炎、镇痛、调节免疫及保护肝脏等功效, 对多种关节炎均有较好疗效^[9]。

方平等^[10]报道, 白芍总苷联合甲氨蝶呤治疗幼年特发性关节炎能较好地控制病情, 改善患儿症状。大量研究表明^[11], TNF- α 可以调控炎症反应, 在免疫系统疾病的炎症过程中起着关键的作用。依那西普为重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白, 属于 TNF- α 抑制剂, 可以特异性地与肿瘤坏死因子结合, 阻断其与受体相互作用, 降低活性, 从而达到减缓炎症反应, 减轻关节损伤, 缓解症状等治疗目的^[12]。

CRP 是急性时相反应的一个极灵敏的指标, 常用于观察随访免疫系统疾病患儿病情发展情况。TNF- α 、IL-1、IL-17 均是炎症因子, 目前大多数学者均认同炎症因子与本病发生有直接关系, 换言之, 免疫系统疾病患儿机体释放大炎症因子, 从而加重免疫反应, 大量免疫复合物在关节滑膜沉积, 加重关节滑膜损伤。因此观察炎症因子水平, 能够有助于了解病情进展及预后, 对临床治疗起到积极作用。

本研究运用白芍总苷联合依那西普治疗幼年特发性关节炎, 临床观察显示, 治疗组临床症状改善

情况和临床疗效均优于对照组 ($P<0.05$), 治疗组患儿血液指标和炎症因子改善情况均优于对照组 ($P<0.05$)。

综上所述, 白芍总苷联合依那西普治疗幼年特发性关节炎, 临床症状改善明显, 疗效确切, 血液指标及炎症因子降低明显, 不良反应较轻, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 王卫平, 毛 萌, 李婷玉. 儿科学 [M]. 第 8 版 北京: 人民卫生出版社, 2013: 185-186.
- [2] 李亚琴, 曹兰芳, 薛海燕. 依那西普治疗非全身型幼年特发性关节炎的近期疗效及安全观察 [J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(1): 31-33.
- [3] 全海祥, 金东旭. 白芍总苷治疗对幼年特发性关节炎患儿血清 Leptin、IP-10 及 hs-CRP 表达的影响及意义 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21(10): 1393-1395, 1398.
- [4] 何晓琥. 幼年特发性关节炎加拿大埃得蒙顿 2001 (国际风湿病学联盟新的分类标准讨论稿)[J]. 中华风湿病学杂志, 2002, 6(1): 62-63.
- [5] 吕 芳, 李兴福. 2010 年美国风湿病学会联合欧洲抗风湿病联盟的类风湿关节炎分类标准解读 [J]. 诊断学理论与实践, 2010, 9(4): 307-310.
- [6] 卫生部药政局. 新药 (西药) 临床研究指导原则汇编 [M]. 北京: 卫生部药政局, 1993: 119-120.
- [7] 宋红梅. 幼年特发性关节炎的诊断 [J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(1): 18-21.
- [8] 叶志中, 李 博, 何伟珍. 儿童风湿病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 35-36.
- [9] 李 丹, 史艳平, 耿玲玲, 等. 白芍总苷联合海桐皮熏蒸治疗幼年特发性关节炎疗效及炎症因子变化 [J]. 陕西中医, 2016, 37(9): 1192-1194.
- [10] 方 平, 李丽华. 白芍总苷联合甲氨蝶呤治疗 45 例全身型幼年特发性关节炎的疗效观察 [J]. 医学信息, 2012, 25(1): 168-169.
- [11] 钱 钰, 周建平, 高 鹏, 等. 肿瘤坏死因子抑制剂的进展 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(2): 143-149.
- [12] 郭翼红, 俞海国, 张雅媛, 等. 依那西普治疗幼年特发性关节炎的临床疗效分析 [J]. 安徽医药, 2013, 17(1): 122-123.