

胸腺肽肠溶片联合复方硫酸软骨素治疗类风湿性关节炎的临床研究

樊颖¹, 陈庆云², 庞浩³

1. 南阳市骨科医院 药械科, 河南 南阳 473000
2. 南阳市第二人民医院 肾病科, 河南 南阳 473000
3. 南阳市骨科医院 疼痛康复科, 河南 南阳 473000

摘要: **目的** 探讨胸腺肽肠溶片联合复方硫酸软骨素治疗类风湿性关节炎的临床疗效。**方法** 选取2015年5月—2016年5月南阳市骨科医院收治的类风湿性关节炎患者90例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各45例。对照组口服复方硫酸软骨素片, 4片/次, 3次/d。治疗组在对照组的基础上口服胸腺肽肠溶片, 2片/次, 3次/d。两组患者治疗时间均为3个月。评价两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者临床症状、关节炎相关指标和免疫球蛋白水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为80.00%和93.33%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组肿胀关节数、压痛关节数和晨僵时间均出现明显下降, 握力则明显升高, 同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。且治疗组这些临床症状则明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者类风湿因子(RF)、血沉(ESR)和C反应蛋白(CRP)水平均显著降低($P < 0.05$)。且治疗组上述关节炎相关指标均明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者IgG、IgA及IgM均明显降低($P < 0.05$); 且治疗组上述指标含量明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 胸腺肽肠溶片联合复方硫酸软骨素治疗类风湿性关节炎临床疗效确切, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 复方硫酸软骨素片; 胸腺肽肠溶片; 类风湿性关节炎; 晨僵时间; 类风湿因子; 免疫球蛋白

中图分类号: R976 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)08-1547-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.08.036

Clinical study on Thymopdypeptide Enteric-Coated Tablets combined with compound chondroitin sulfate in treatment of rheumatoid arthritis

FAN Ying¹, CHEN Qing-yun², PANG Hao³

1. Department of Drug and Device Division, Nanyang Orthopedic Hospital, Nanyang 473000, China
2. Department of Nephropathy, Nanyang Second General Hospital, Nanyang 473000, China
3. Department of Pain Rehabilitation, Nanyang Orthopedic Hospital, Nanyang 473000, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical effects of Thymopdypeptide Enteric-Coated Tablets combined with compound chondroitin sulfate in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** Patients (90 cases) with rheumatoid arthritis in Nanyang Orthopedic Hospital from May 2015 to May 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 45 cases. Patients in the control group were *po* administered with Compound Chondroitin Sulfate Tablets, 4 tablets/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Thymopdypeptide Enteric-Coated Tablets on the basis of the control group, 2 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, clinical efficacy was evaluated, and the clinical symptoms, arthritis indexes, and immunoglobulin content in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 80.00% and 93.33%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the tender and swollen joints, and morning stiffness time in two groups were significantly decreased, but the gripping force was significantly increased, the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these clinical symptoms in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the RF, ESR and CRP levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And these arthritis indexes in the treatment group were obviously lower than those in the

收稿日期: 2017-05-11

作者简介: 樊颖(1973—), 女, 本科, 主管药师, 主要从事药理学方向研究。Tel: 15937773707 E-mail: 709231684@qq.com

control group ($P < 0.05$). After treatment, the IgG, IgA, and IgM in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the immunoglobulin content in the treatment group was obviously lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Thymopdyptide Enteric-Coated Tablets combined with compound chondroitin sulfate has a good clinical curative effect in treatment of rheumatoid arthritis, which has a certain clinical application value.

Key words: Compound Chondroitin Sulfate Tablets; Thymopdyptide Enteric-Coated Tablets; rheumatoid arthritis; morning stiffness time; rheumatoid factor; immunoglobulin

类风湿性关节炎是风湿免疫科的常见疾病,临床对于其具体发病机制尚未研究清楚。目前普遍认为该疾病是一种慢性自身免疫性疾病,主要表现为外周关节处的非特异性炎症^[1-2]。由于患者病灶及其周围组织可出现进行性破坏,故可能导致患者受损的关节发生功能性损伤,若治疗不当可最终造成关节畸形,严重威胁患者的生命健康^[3-4]。目前临床对于类风湿性关节炎的药物治疗以甲氨蝶呤、非甾体类抗炎药和糖皮质激素为主,然而还存在着少数患者症状缓解不明显等缺点,仍需对其进行深入的研究^[5]。胸腺肽为临床常用的免疫调节药,具有调节人体细胞免疫功能的作用,对于多种自身免疫性疾病具有较好的治疗效果^[6]。复方硫酸软骨素片为硫酸软骨素、附子浸膏、白芍浸膏和甘草浸膏所组成的复方制剂,主要用于风湿、类风湿性关节炎等疾病的治疗^[7]。本研究采用胸腺肽肠溶片联合复方硫酸软骨素治疗类风湿性关节炎,疗效确切。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2015年5月—2016年5月南阳市骨科医院风湿科收治的90例类风湿性关节炎患者作为研究对象,其中男23例,女67例;年龄29~75岁,平均年龄 (49.5 ± 8.8) 岁;病程1~11年,平均病程 (5.5 ± 1.2) 年;疾病活动性(DAS28)评分4.6~7.2分,平均评分 (6.4 ± 1.2) 分。

1.2 纳入标准

(1)采用美国风湿协会相关诊断标准^[8],确诊为活动期类风湿性关节炎的患者,该标准主要评价项目包括:晨僵时间 ≥ 1 h,休息时伴有中等程度的疼痛,压痛关节数 ≥ 5 ,肿胀关节数 ≥ 3 个,血沉(ESR) ≥ 28 mm/h。(2)南阳市骨科医院伦理委员会批准,患者及家属均同意参与本研究,且签署知情同意书。

1.3 排除标准

(1)同时患有严重的心血管疾病、肝肾损伤和精神病的患者;(2)同时患有其他风湿性疾病的患

者;(3)已出现了关节畸形,且无法正常生活的晚期类风湿性关节炎患者;(4)药物过敏患者。

1.4 药物

复方硫酸软骨素片由江苏普华克胜药业有限公司生产,规格为每片含硫酸软骨素75 mg、甘草浸膏20 mg、附子浸膏250 mg及白芍浸膏40 mg,产品批号2015031109、2015110932;胸腺肽肠溶片由西安迪赛生物药业有限责任公司生产,规格5 mg/片,产品批号2014121621。

1.5 分组及治疗方法

随机将90例患者分为对照组和治疗组,每组各45例。其中对照组男12例,女33例;年龄31~74岁,平均年龄 (49.6 ± 8.9) 岁;病程1~11年,平均病程 (5.6 ± 1.3) 年;DAS28评分4.6~7.1分,平均评分 (6.4 ± 1.2) 分。治疗组男11例,女34例;年龄29~75岁,平均年龄 (49.3 ± 8.7) 岁;病程1~10年,平均病程 (5.2 ± 1.1) 年;DAS28评分4.8~7.2分,平均评分 (6.5 ± 1.3) 分。两组患者性别、年龄、病程及DAS28评分等一般临床情况比较差异均无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予补充叶酸及钙剂等常规治疗。对照组口服复方硫酸软骨素片,4片/次,3次/d。治疗组在对照组的基础上口服胸腺肽肠溶片,2片/次,3次/d。两组患者治疗时间均为3个月。

1.6 疗效评价标准^[9]

显效:患者关节压痛和肿胀等症状均基本消失,能够进行正常工作,且ESR等实验室指标改善程度均 $\geq 80\%$;有效:患者关节压痛和肿胀等症状部分消失或出现一定程度的改善,能够进行部分工作,且ESR等实验室指标改善程度为50%~80%;无效:患者正常工作及生活仍难以自理,各项症状未出现改善,且ESR等实验室指标改善程度 $\leq 50\%$ 。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.7 观察指标

观察两组患者治疗前后症状发生情况,如肿胀关节数、压痛关节数、晨僵时间及握力等。采用酶

联免疫法检测患者血清中 C 反应蛋白 (CRP)、血沉 (ESR) 和类风湿因子 (RF) 等关节炎相关指标含量, 采用单向琼脂扩散法检测患者血清中 IgG、IgA 和 IgM 免疫球蛋白含量。

1.8 不良反应

治疗期间严密监测患者肝肾功能、心电图及血尿常规, 观察两组患者的不良反应发生情况。

1.9 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件对本研究数据进行统计学分析, 以百分率表示计数资料, 采用 χ^2 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效制 24 例, 有效 12 例, 无效 9 例, 总有效率为 80.00%; 治疗组患者显效 31 例, 有效 11 例, 无效 3 例, 总有效率为 93.33%, 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, 两组肿胀关节数、压痛关节数和晨僵时间均出现明显下降, 握力则明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。且治疗后治疗组肿胀关节数、压痛关节数及晨僵时间均明显低于对照组, 而其握力水平明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组关节炎相关指标比较

治疗后, 两组 RF、ESR 和 CRP 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。且治疗后治疗组上述关节炎相关指标均明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组免疫球蛋白水平比较

治疗后, 两组 IgG、IgA 及 IgM 等血清免疫球蛋白水平均出现明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述指标含量均明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

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	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	24	12	9	80.00
治疗	45	31	11	3	93.33*

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 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	肿胀关节数/个	压痛关节数/个	晨僵时间/min	握力/kPa
对照	45	治疗前	12.52 \pm 2.29	16.52 \pm 3.62	119.95 \pm 14.97	8.13 \pm 1.72
		治疗后	4.98 \pm 0.91*	6.74 \pm 1.40*	49.26 \pm 5.01*	11.27 \pm 2.01*
治疗	45	治疗前	12.67 \pm 2.34	16.33 \pm 3.51	123.87 \pm 15.31	8.02 \pm 1.67
		治疗后	4.11 \pm 0.72* [▲]	5.02 \pm 0.97* [▲]	32.67 \pm 3.57* [▲]	13.78 \pm 2.16* [▲]

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 两组关节炎指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on arthritis indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	RF/(U·mL ⁻¹)	ESR/(mm·h ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	45	治疗前	162.35 \pm 13.69	81.98 \pm 7.72	32.97 \pm 4.09
		治疗后	101.35 \pm 9.21*	43.91 \pm 5.21*	20.16 \pm 2.02*
治疗	45	治疗前	169.21 \pm 14.25	82.27 \pm 7.69	33.58 \pm 4.18
		治疗后	61.38 \pm 7.11* [▲]	31.62 \pm 4.17* [▲]	14.72 \pm 1.64* [▲]

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 两组免疫球蛋白含量比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on immunoglobulin content between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IgG/(g·L ⁻¹)	IgA/(g·L ⁻¹)	IgM/(g·L ⁻¹)
对照	45	治疗前	14.71 ± 1.59	2.52 ± 0.41	3.21 ± 0.50
		治疗后	8.14 ± 1.06*	1.59 ± 0.29*	1.76 ± 0.33*
治疗	45	治疗前	14.12 ± 1.56	2.46 ± 0.37	3.12 ± 0.46
		治疗后	6.23 ± 0.87* [▲]	1.19 ± 0.21* [▲]	1.43 ± 0.27* [▲]

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

治疗期间, 所有患者均未发生严重过敏、致死及永久性器官损伤等严重不良反应。治疗组出现白细胞降低2例、头晕头痛2例及肝功能异常1例, 总不良反应发生率为11.1%; 对照组出现白细胞降低1例、头晕头痛1例及肝功能异常2例, 总不良反应发生率为8.9%; 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 且上述不良反应发生后, 患者均未停药得到自行恢复。

3 讨论

类风湿性关节炎是一种侵蚀性慢性骨关节病, 常发于30~50岁人群, 且女性一般多于男性, 不及时有效治疗最终可导致关节畸形及关节功能丧失, 严重威胁患者生命健康^[10]。临床针对该疾病的治疗原则主要是及早诊断与治疗, 保护患者关节功能, 防止关节被破坏, 提高患者生活质量等^[11-12]。药物治疗则多以甲氨蝶呤为主, 同时联合糖皮质激素、非甾体抗炎药, 然而仍存在着少数患者疗效不明显等不足^[13]。与此同时, 长期大量使用甲氨蝶呤和糖皮质激素类药物还可造成一系列不良反应, 患者的耐受性差, 故临床还需要对类风湿性关节炎进行优化治疗。

胸腺肽是一种具有强大免疫调节作用的药物, 能够有效增强自体淋巴细胞与异体的反应, 并可通过调整机体体液免疫中的免疫球蛋白含量来促进紊乱的免疫功能恢复正常, 常用于治疗各种自身免疫性疾病、原发性T细胞缺陷性疾病及细胞免疫功能低下相关疾病^[14]。复方硫酸软骨素片常用于类风湿性关节炎、类关节炎及肩周炎等疾病的治疗, 其主要组分包括硫酸软骨素、附子浸膏、甘草浸膏和白芍浸膏, 其中硫酸软骨素是从动物软骨中提取的酸性粘多糖, 可有效增加成骨细胞的脱氧核糖核酸及信使核糖核酸的合成, 已达到促进骨细胞代谢的药理作用^[15]。此外, 附子具有散寒除湿之功效, 白芍

则可养血敛阴^[16]。

研究结果表明, 类风湿性关节炎本质上是一种自身免疫性疾病, 主要是由于IgG、IgA及IgM等免疫指标的高表达而造成机体关节处出现损伤, 故通过有效的治疗方法, 抑制上述免疫球蛋白的分泌对于控制疾病的发展具有重要意义^[17]。RF、ESR及CRP则均是机体常见的一类炎性因子, 类风湿性关节炎发病过程中, 中粒性细胞大量介导并分泌CRP, 该蛋白进一步刺激机体炎性级联反应, 并引起RF及ESR表现异常, 加剧机体炎症损伤^[18]。因此, 观察类风湿性关节炎患者血清IgG、IgA及IgM等免疫指标, RF、ESR及CRP等炎症指标水平具有一定的意义。

本研究中, 治疗组总有效率明显高于对照组患者, 且其肿胀关节数、压痛关节数及晨僵时间均明显低于对照组, 握力明显高于对照组, 提示胸腺肽肠溶片的使用对于缓解症状与体征, 提高治疗效果具有重要意义。此外, 治疗后观察组患者RF、ESR及CRP等关节炎相关因子及IgG、IgA及IgM等血清免疫球蛋白含量均明显低于对照组, 提示胸腺肽肠溶片联合复方硫酸软骨素片能够有效抑制患者过度的免疫功能, 减轻患者炎性反应, 从而达到控制疾病的目的。有研究结果显示, 胸腺肽注射液的起效时间及疗效均优于该药物其他剂型。然而, 根据国家食品药品监督管理局相关报道显示, 其注射液可导致严重的过敏反应。故本研究从长期用药安全性等方面考虑, 采用胸腺肽肠溶片进行治疗。结果显示, 在长达3个月的治疗中, 所有患者均未出现严重过敏反应, 且两组不良反应发生率基本一致, 提示本研究治疗方法安全性较高。

综上所述, 胸腺肽肠溶片联合复方硫酸软骨素片治疗类风湿性关节炎具有较好的治疗效果, 可调节关节炎和免疫相关指标, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Frisell T, Hellgren K, Alfredsson L, *et al.* Familial aggregation of arthritis-related diseases in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: a register-based case-control study in Sweden [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(1): 183-189.
- [2] Paleolog E M. Angiogenesis in rheumatoid arthritis [J]. *Autoimmunity*, 2013, 23(4): 339.
- [3] Holden S E, Currie C J, Lennon M, *et al.* Cost of dose escalation in people with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor inhibitors across Europe [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(4): 679-684.
- [4] Shalev-Malul G, Soler D C, Ting A E, *et al.* Development of a functional biomarker for use in cell-based therapy studies in seropositive rheumatoid arthritis [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(5): 628-631.
- [5] Zheng W, Lu X, Fu Z, *et al.* Identification of candidate synovial membrane biomarkers after *Achyranthes aspera* treatment for rheumatoid arthritis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1864(3): 308-316.
- [6] Mandaliti W, Nepravishta R, Sinibaldi V P, *et al.* Thymosin $\alpha 1$ interacts with exposed phosphatidylserine in membrane models and in cells and uses serum albumin as a carrier [J]. *Biochemistry*, 2016, 55(10): 1462-1472.
- [7] 韩 晶, 郭 雄, 吴翠艳, 等. 硫酸软骨素纳米硒可抑制 T-2 毒素诱导的大骨节病软骨细胞凋亡 [J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(2): 225-229.
- [8] Scott D L, Wolfe F, Huizinga T W. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2010, 376(9746): 1094-1108.
- [9] 栗占国, 张奉春, 鲍春德. 类风湿关节炎 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 87.
- [10] Kim W U, Cho M L, Jung Y O, *et al.* Type II collagen autoimmunity in rheumatoid arthritis [J]. *Am J Med Sci*, 2004, 327(4): 202-211.
- [11] Teramachi J, Kukita A, Li Y J, *et al.* Adenosine abolishes MTX-induced suppression of osteoclastogenesis and inflammatory bone destruction in adjuvant-induced arthritis [J]. *Lab Invest*, 2011, 91(5): 719-731.
- [12] 鲍春德. 类风湿性关节炎治疗的现状及展望 [J]. 上海医学, 2003, 26(7): 449-451.
- [13] 叶 霜, 孙凌云. 类风湿关节炎药物治疗进展 [J]. 风湿病学杂志, 2000, 4(2): 111-113.
- [14] Li C, Bo L, Liu Q, *et al.* Thymosin $\alpha 1$ based immunomodulatory therapy for sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 33: 90-96.
- [15] 刘 宁, 刘雅南, 刘 涛, 等. 硫酸软骨素的制备研究及发展现状 [J]. 食品工业科技, 2014, 35(3): 392-396.
- [16] 雷载权. 中药学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1995: 73.
- [17] 刘 欢, 杨晓凌. 老年类风湿性关节炎的临床特征及血清炎症因子的改变 [J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(3): 188-190.
- [18] 戴 冽. 2002 年类风湿关节炎最新治疗指南 [J]. 广东医学, 2003, 24(2): 116-117.