

风湿马钱片联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床研究

刘 锴

南阳医学高等专科学校第一附属医院 骨科, 河南 南阳 473058

摘 要: **目的** 探讨风湿马钱片联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 1 月—2016 年 8 月在南阳医学高等专科学校第一附属医院诊治的类风湿关节炎患者 84 例, 根据治疗方案的不同分为对照组 (42 例) 和治疗组 (42 例)。对照组患者口服甲氨蝶呤片, 10 mg/次, 1 次/周。治疗组在对照组的基础上口服风湿马钱片, 4 片/次, 1 次/d, 1 周为 1 个疗程, 两个疗程间隔 3 d。两组患者均治疗 12 周。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评分和血清学指标改善情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为 71.43% 和 90.48%, 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、关节肿胀和晨僵等评分均显著下降, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者下降比对照组更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-17 (IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、环氧化酶-2 (COX-2)、肿瘤坏死因子样配体 1A (TL1A) 和血沉 (ESR) 水平均明显降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者上述血清学指标显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 风湿马钱片联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎可有效改善患者临床症状及血清细胞因子水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 风湿马钱片; 甲氨蝶呤片; 类风湿关节炎; 关节疼痛; 环氧化酶-2; 肿瘤坏死因子样配体 1A

中图分类号: R976 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)08-1552-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.08.037

Clinical study on Fengshi Maqian Tablets combined with methotrexate in treatment of rheumatoid arthritis

LIU Kai

Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang 473058, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Fengshi Maqian Tablets combined with methotrexate in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** Patients (84 cases) with rheumatoid arthritis in the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College from January 2016 to August 2016 were divided into control (42 cases) and treatment (42 cases) groups based on different treatment. Patients in the control group were *po* administered with Methotrexate Tablets, 10 mg/time, once a week. Patients in the treatment group were *po* administered with Fengshi Maqian Tablets on the basis of the control group, 4 tablets/time, once daily, 1 week for a course of treatment, and two course of treatment was 3 d apart. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, clinical efficacy was evaluated, and the clinical symptoms scores and serological indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 71.43% and 90.48%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the clinical symptoms scores of joint pain, joint swelling and stiffness in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the decreased degree in the treatment group was more significant than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the CRP, IL-17, TNF- α , COX-2, TL1A and ESR levels in two groups was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the levels of these serological indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Fengshi Maqian Tablets combined with methotrexate can significantly improve the clinical symptoms and the serum cytokine level in treatment of rheumatoid arthritis, which has a certain clinical application value.

Key words: Fengshi Maqian Tablets; Methotrexate Tablets; rheumatoid arthritis; joint pain; COX-2; TL1A

收稿日期: 2017-03-31

作者简介: 刘 锴 (1971—), 男, 硕士, 研究方向为脊柱关节方面疾病。Tel: 13803879241 E-mail: 1303210182@qq.com

类风湿关节炎属于自身免疫性疾病,临床上主要有慢性、对称性、多发性和关节病变,多发生于手、足和腕关节等处,成对称性分布,早期关节表现为肿胀、疼痛和功能障碍,晚期可导致关节畸形,具有较高的致残率,严重影响患者生活质量^[1]。因此,积极有效治疗对提高患者生活质量是极为重要的。甲氨蝶呤可抑制二氢叶酸还原酶(DHFR),阻止二氢叶酸还原为四氢叶酸(THFA),进而阻止嘌呤及嘧啶核苷酸生物合成中一碳单位的转移,最终发挥抑制 DNA 合成的作用,防止病情进展^[2]。风湿马钱片具有祛风、除湿、镇痛等功效^[3]。因此,本研究对类风湿关节炎患者采用风湿马钱片联合甲氨蝶呤进行治疗,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2016 年 1 月—2016 年 8 月在南阳医学高等专科学校第一附属医院接受诊治的 84 例类风湿关节炎患者的临床资料进行回顾性分析,所有患者均符合类风湿关节炎诊断标准^[4]。其中男 45 例,女 39 例;年龄 30~65 岁,平均年龄(41.72±1.43)岁;病程 0.5~25 年,平均病程(11.36±1.48)年。

纳入标准:(1)≥6 个关节出现压痛;(2)血沉(ESR)>20 mm/h;(3)≥3 个关节出现肿胀;(4)签署知情同意书者。

排除标准:(1)对本研究药物过敏者;(2)伴有严重肝肾功能障碍者;(3)伴有严重关节畸形及恶性肿瘤者;(4)伴有精神疾病者;(5)近期应用作用相似药物的治疗者;(6)妊娠及哺乳期妇女。

1.2 药物

甲氨蝶呤片由上海上药信谊药厂有限公司生产,规格 2.5 mg/片,产品批号 151107;风湿马钱片由太极集团四川绵阳制药有限公司生产,规格 0.17 g/片,产品批号 151203。

1.3 分组及治疗方法

根据治疗方案的不同分为对照组(42 例)和治疗组(42 例)。其中对照组男 22 例,女 20 例;年龄 32~65 岁,平均年龄(41.69±1.38)岁;病程 1~25 年,平均病程(11.31±1.45)年。治疗组男 23 例,女 19 例;年龄 30~65 岁,平均年龄(41.67±1.37)岁;病程 0.5~25 年,平均病程(11.28±1.42)年。两组一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服甲氨蝶呤片,10 mg/次,1 次/周。治疗组在对照组基础上口服风湿马钱片,4 片/

次,1 次/d,1 周为 1 个疗程,两个疗程间隔 3 d。两组患者均治疗 12 周。

1.4 疗效评价标准^[5]

临床控制:治疗后患者临床症状体征较治疗前改善≥75%;显效:治疗后,50%≤患者临床症状体征较治疗前改善<75%;有效:治疗后,30%≤患者临床症状体征较治疗前改善<50%;无效:治疗后,患者临床症状体征较前改善<30%。

临床症状改善率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分

总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

对两组治疗前后下腰背疼痛、关节疼痛、肿胀、晨僵等临床症状进行评分比较^[6],该评分包含无、轻度、中度及重度 4 级,分别对应 0、1、2、3 分,得分越高症状越重。

采用免疫比浊法测定血清 C 反应蛋白(CRP)水平,酶联免疫吸附法检测白细胞介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、环氧化酶-2(COX-2)、肿瘤坏死因子样配体 1A(TL1A)水平,采用魏氏法检测 ESR 水平。

1.6 不良反应

对两组可能出现的皮疹、胃肠道反应、头痛及转氨酶升高等药物不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件分析所得数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者临床控制 10 例,显效 16 例,有效 4 例,总有效率为 71.43%;治疗组患者临床控制 17 例,显效 12 例,有效 9 例,总有效率为 90.48%,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 两组患者临床症状评分比较

治疗后,两组患者关节疼痛评分、关节肿胀评分和晨僵评分均显著下降,同组比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组患者下降比对照组更明显,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后,两组患者血清 CRP、IL-17、TNF-α、COX-2、TL1A 及 ESR 水平均较同组治疗前明显降

低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者上述血清学指标水平显著低于

对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	10	16	4	2	71.43
治疗	42	17	12	9	4	90.48*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者临床症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on clinical symptoms scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	关节疼痛评分/分		关节肿胀评分/分		晨僵评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	30.12 ± 3.74	10.23 ± 2.45*	18.79 ± 4.82	6.86 ± 1.25*	12.76 ± 1.25	7.21 ± 1.16*
治疗	42	28.42 ± 3.58	8.61 ± 1.25*▲	18.74 ± 4.76	3.52 ± 1.13*▲	12.73 ± 1.22	3.15 ± 1.13*▲

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 两组患者血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

组别	观察时间	CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-17/(pg·mL ⁻¹)	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)	COX-2/(pg·mL ⁻¹)	TL1A/(pg·mL ⁻¹)	ESR/(mm·h ⁻¹)
对照	治疗前	76.65 ± 16.45	6.53 ± 1.42	76.15 ± 6.23	27.19 ± 7.47	1 026.53 ± 233.42	63.52 ± 11.57
	治疗后	17.64 ± 1.37*	4.43 ± 0.96*	13.23 ± 2.48*	18.53 ± 4.62*	487.47 ± 72.94*	27.66 ± 4.31*
治疗	治疗前	76.67 ± 16.42	6.47 ± 1.38	75.87 ± 6.32	27.16 ± 7.45	1 025.47 ± 232.38	63.45 ± 11.53
	治疗后	7.46 ± 1.28*▲	2.14 ± 0.75*▲	8.74 ± 2.35*▲	14.63 ± 4.58*▲	312.84 ± 79.75*▲	16.73 ± 4.27*▲

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

2.4 两组不良反应比较

两组患者均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

类风湿关节炎是一种以关节疼痛、肿胀、晨僵、功能障碍及畸形为主要表现的自身免疫性疾病, 具有反复发作、迁延难愈等特点^[7]。我国类风湿关节炎的发生率约为 0.34%, 具有很高的致残率, 对患者工作及生活具有严重影响, 因此, 积极有效治疗对提高患者生活质量是极为重要的。

甲氨蝶呤可抑制 DHFR, 进而阻止二氢叶酸还原为 THFA, 阻止嘌呤及嘧啶核苷酸生物合成中的一碳单位的转移, 最终发挥抑制 DNA 合成的作用, 进而防止病情进展^[2]。在中医上, 类风湿关节炎属于“痹症”范畴, 多认为寒湿痹阻证, 即肢体或经络被风寒湿邪所闭, 导致经络痹阻, 气血不通所致^[8]。风湿马钱片是由马钱子、苍术、没药、麻黄、僵蚕

乳香、全蝎、牛膝及甘草等合成的中药制剂, 具有祛风、除湿、镇痛等功效^[3]。因此, 本研究对类风湿关节炎患者采用风湿马钱片与甲氨蝶呤联合进行治疗, 取得了满意效果。

CRP 是评价机体炎症反应常用的一个指标^[9]。IL-17 广泛参与机体免疫细胞和炎症反应过程, 在感染性疾病及自身免疫性疾病等发生与发展中有着重要作用^[10]。TNF-α 属于促炎症因子, 可引起促炎细胞聚集及活化, 使得炎症反应加重^[11]。COX-2 是同疼痛和炎症反应密切相关的一个因子^[12]。TL1A 可与 DR3 相结合, 进而促进炎症介质释放, 使得炎症反应加重^[13]。

本研究中, 治疗组的总有效率为 90.48%, 显著高于对照组的 71.43%。治疗后两组临床症状积分均显著减低, 且治疗组减低更明显 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者血清 CRP、IL-17、TNF-α、COX-2、TL1A

及 ESR 水平均较同组治疗前明显改善,且治疗组改善更明显 ($P<0.05$)。说明风湿马钱片联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎效果确切。

综上所述,风湿马钱片联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎可有效改善患者临床症状及血清细胞因子水平,具有良好的应用价值。

参考文献

- [1] 张奉春. 风湿病学新进展 [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005: 5.
- [2] 赵霞, 方勇飞. 多聚谷氨酸化甲氨蝶呤—甲氨蝶呤细胞内代谢物研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(13): 1118-1120.
- [3] 尹清茹, 苗明三. 风湿马钱片抗炎作用研究 [J]. 中华实用中西医杂志, 2004, 4(17): 3720-3721.
- [4] 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.
- [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: 490-498.
- [6] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-270.
- [7] 陈灏珠, 林果为, 姜林娣, 等. 实用内科学 [M]. 第 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 2708-2716.
- [8] 唐先平, 胡荫奇. “痰瘀相关”与类风湿关节炎 [J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(3): 173-176.
- [9] 刘发河, 曾海莲, 郑小江, 等. 抗 CCP、RF、CRP、ASO 对类风湿关节炎的诊断意义 [J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(8): 583-585.
- [10] 陆翔, 王小超, 陆玉敏. IL-17 与类风湿关节炎关系的研究进展 [J]. 广西医学, 2012, 34(2): 237-239.
- [11] 谢希, 陈进伟, 彭佑铭, 等. 抗肿瘤坏死因子- α 治疗类风湿关节炎致感染风险的 Meta 分析 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2013, 38(7): 722-736.
- [12] 王创明, 郑洵, 陈海波. 依那西普、甲氨蝶呤联合治疗对类风湿关节炎患者血清 IL-1、COX-2、TNF- α 的影响 [J]. 北方药学, 2016, 13(4): 117-118.
- [13] Obry A, Hardouin J, Lequerré T, *et al.* Identification of 7 proteins in sera of RA patients with potential to predict ETA/MTX treatment response [J]. *Theranostics*, 2015, 5(11): 1214-1224.