

## 通络开痹片联合依那西普治疗类风湿关节炎的临床研究

赵先岭<sup>1</sup>, 于洋<sup>2</sup>

1. 天津市蓟州区人民医院 静脉药物配制中心, 天津 301900

2. 天津市蓟州区人民医院 骨科, 天津 301900

**摘要:** **目的** 探讨通络开痹片联合依那西普治疗类风湿关节炎的临床疗效。**方法** 选择2017年4月—2018年4月在天津市蓟州区人民医院治疗的类风湿关节炎患者94例, 根据住院的先后顺序分为对照组(47例)和治疗组(47例)。对照组皮下注射注射用依那西普, 25 mg/次, 2次/周; 治疗组在对照组基础上口服通络开痹片, 0.3 g/次, 3次/d。两组患者均治疗8周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者症状改善情况、DAS-28、WOMAC、HAQ和VAS评分, 及血清C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-17(IL-17)、IL-37、环氧化酶-2(COX-2)、类风湿因子(RF)、肿瘤坏死因子样配体1A(TL1A)水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为80.85%和97.87%, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者关节疼痛指数、关节压痛指数、肿胀指数、20 m步行时间均显著减少( $P < 0.05$ ), 且治疗后治疗组患者症状明显好于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组DAS-28、WOMAC、HAQ和VAS评分均显著降低( $P < 0.05$ ), 且治疗组这些评分明显低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者血清CRP、IL-17、IL-37、COX-2、RF、TL1A水平均显著下降( $P < 0.05$ ), 且治疗组患者这些血清学指标明显低于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 通络开痹片联合注射用依那西普治疗类风湿关节炎可有效改善患者临床症状, 可缓解患者疼痛和提高患者生活质量, 促进机体炎症因子水平下降。

**关键词:** 通络开痹片; 注射用依那西普; 类风湿关节炎; C反应蛋白; 环氧化酶-2; 肿瘤坏死因子样配体1A

**中图分类号:** R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)11-3338-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.11.031

## Clinical study on Tongluo Kaibi Tablets combined with etanercept in treatment of rheumatoid arthritis

ZHAO Xian-ling<sup>1</sup>, YU Yang<sup>2</sup>

1. Pharmacy Intravenous Admixture Service, Tianjin Jizhou District People's Hospital, Tianjin 301900, China

2. Department of Orthopedics, Tianjin Jizhou District People's Hospital, Tianjin 301900, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical efficacy of Tongluo Kaibi Tablets combined with etanercept in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** Patients (92 cases) with rheumatoid arthritis in Tianjin Jizhou District People's Hospital from April 2017 to April 2018 were divided into control (51 cases) and treatment (51 cases) groups according to hospitalization order. Patients in the control group were subcutaneous injection administered with Etanercept for injection, 25 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Tongluo Kaibi Tablets on the basis of the control group, 0.3 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the symptoms, DAS-28, WOMAC, HAQ, and VAS scores, and serum levels of CRP, IL-17, IL-37, COX-2, RF, and TL1A in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 80.85% and 97.87% respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the indexes of joint pain, tenderness, swelling, and the time of walking 20 m in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and these indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the DAS-28, WOMAC, HAQ, and VAS scores in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and these scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum CRP, IL-17, IL-37, COX-2, RF, and TL1A levels in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and these serological indicators in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Tongluo Kaibi Tablets combined with etanercept in treatment of rheumatoid arthritis can effectively improve the clinical symptoms, can relieve

收稿日期: 2019-04-02

作者简介: 赵先岭, 主要从事医院药学工作。E-mail: 1078652088@qq.com

pain and improve the quality of life, and promote the decline of inflammatory factors.

**Key words:** Tongluo Kaibi Tablets; Etanercept for injection; rheumatoid arthritis; CRP; COX-2; TL1A

类风湿关节炎是一种自身免疫性疾病,临床以疼痛、关节肿胀、畸形及功能障碍等为主要表现,呈慢性、多发性、对称性及关节处发病,常发生于手、足和腕关节等处,有着反复发作和难以治愈的特点,严重者可致残,对患者日常工作及活动具有严重影响<sup>[1]</sup>。依那西普可同肿瘤坏死因子(TNF)受体竞争,抑制TNF的活性,进而阻断TNF介导的免疫反应,降低机体炎症反应,改善临床症状<sup>[2]</sup>。通络开痹片有祛风通络、活血散结的功效<sup>[3]</sup>。因此,本研究对类风湿关节炎患者采用通络开痹片联合依那西普进行治疗,获得了满意效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选择2017年4月—2018年4月在天津市蓟州区人民医院进行治疗的94例类风湿关节炎患者为研究对象,均符合类风湿关节炎诊断标准<sup>[4]</sup>。其中男31例,女63例;年龄42~75岁,平均年龄(62.37±1.58)岁;病程2~25年,平均病程(11.26±1.72)年。

排除标准:(1)正在接受其他治疗方案者;(2)伴有脓毒血症者;(3)伴有严重肝肾功能异常者;(4)伴有严重活动性感染者;(5)对研究药物过敏者;(6)伴有恶性肿瘤者;(7)其他类型关节炎者;(8)中途退出治疗者;(9)伴有精神疾病者;(10)没有取得知情同意者。

### 1.2 药物

注射用依那西普由Pfizer Manufacturing Belgium NV生产,规格25 mg/支,产品批号170209;通络开痹片由河北通络药业有限公司生产,规格0.3 g/片,产品批号170305。

### 1.3 分组及治疗方法

根据住院的先后顺序分为对照组(47例)和治疗组(47例),其中对照组男15例,女32例;年龄42~74岁,平均年龄(62.24±1.46)岁;病程2~23年,平均病程(11.12±1.63)年。治疗组男16例,女31例;年龄42~75岁,平均年龄(62.45±1.63)岁;病程2~25年,平均病程(11.37±1.85)年。两组患者一般资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组患者皮下注射注射用依那西普,25 mg/次,2次/周;治疗组在对照组的基础上口服通络开痹片,

0.3 g/次,3次/d。两组患者均治疗8周。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[5]</sup>

显效:经治疗,患者有关症状全部消失,正常活动不受影响,有关化验指标较前改善≥80%;有效:经治疗,患者有关症状较前有所改善,可进行一部分日常活动,50%≤有关化验指标较前改善<80%;无效:未达到上述标准。

有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 症状改善情况** 比较关节疼痛指数、关节压痛指数、肿胀指数、20 m步行时间。

**1.5.2 DAS-28 评分<sup>[6]</sup>** 采用类风湿性关节炎患者病情评价量表对患者治疗前后的病情进行评分,当患者总分<2.6表明病情得到缓解,患者总分3.2~5.1分表明疾病处于活动期,患者总分>5.1分表明疾病处于高度活动期。

**1.5.3 WOMAC 评分<sup>[7]</sup>** 对患者治疗前后的疼痛、僵硬和日常活动难度3大方面24条进行评分,每条0~10分,总分小于80分表示骨关节炎程度较轻、总分80~120分表示有中度骨关节炎、总分大于120分表示骨关节炎程度严重。

**1.5.4 HAQ 评分<sup>[8]</sup>** 包括穿衣和梳理、起身、进食、行走、个人卫生、触物、握物、活动8项,每项0~3分,0分毫无困难,1分有些困难,2分很困难或需要协助,3分无法完成。

**1.5.5 VAS 评分<sup>[9]</sup>** 总分为0~10分,分数越高表明疼痛越明显。

**1.5.6 血清学指标** 两组C反应蛋白(CRP,上海康朗生物科技有限公司)、白细胞介素-17(IL-17,武汉博士康生物工程有限公司)、白细胞介素-37(IL-37,武汉博士康生物工程有限公司)、环氧化酶-2(COX-2,上海西唐生物科技有限公司)、类风湿因子(RF,上海格敏生物科技有限公司)、肿瘤坏死因子样配体1A(TL1A,上海钰博生物科技有限公司)采用ELISA法检测,所有操作均按说明书进行。

### 1.6 不良反应观察

对治疗期间药物相关的红斑、胃肠道反应、瘙痒、感染、咳嗽、脱发不良反应进行比较。

### 1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0软件,两组临床症状,DAS-28

评分、WOMAC 评分、HAQ 评分、VAS 评分，血清 CRP、IL-17、IL-37、COX-2、RF、TL1A 水平的比较采用 *t* 检验，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，有效率的比较采用  $\chi^2$  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 25 例，有效 13 例，无效 9 例，总有效率为 80.85%；治疗组患者显效 34 例，有效 12 例，无效 1 例，总有效率为 97.87%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 1。

2.2 两组症状改善情况比较

治疗后，两组患者关节疼痛指数、关节压痛指数、肿胀指数、20 m 步行时间均显著减少，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；且治疗后治疗组患者症状明显好于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

2.3 两组 DAS-28、WOMAC、HAQ 和 VAS 评分比较

治疗后，两组患者 DAS-28 评分、WOMAC 评分、HAQ 评分、VAS 评分均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；且治疗后治疗组患者这些评分明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

治疗后，两组患者血清 CRP、IL-17、IL-37、COX-2、RF、TL1A 水平均显著下降，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；且治疗后治疗组患者这些血清学指标明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 4。

2.5 两组不良反应对比

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

类风湿关节炎在我国的发病率约 0.34%，是一种具有反复发作、迁延难愈特征的自身免疫性疾病，

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	47	25	13	9	80.85
治疗	47	34	12	1	97.87*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组症状改善情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	观察时间	关节疼痛数	关节肿胀压痛数	关节肿胀数	20 m 步行时间/s
对照	47	治疗前	18.59 ± 1.46	18.76 ± 1.38	13.57 ± 1.75	33.56 ± 4.67
		治疗后	7.48 ± 0.27*	6.83 ± 0.25*	3.76 ± 0.23*	18.94 ± 2.52*
治疗	47	治疗前	18.56 ± 1.42	18.73 ± 1.35	13.54 ± 1.72	33.52 ± 4.63
		治疗后	2.24 ± 0.15*▲	2.32 ± 0.16*▲	1.12 ± 0.13*▲	12.26 ± 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

表 3 两组 DAS-28、WOMAC、HAQ 和 VAS 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparisons on DAS-28, WOMAC, HAQ and VAS scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	WOMAC 评分	VAS 评分	DAS28 评分	HAQ 评分
对照	47	治疗前	45.68 ± 8.43	7.49 ± 1.37	4.79 ± 0.32	23.71 ± 3.48
		治疗后	22.37 ± 1.47*	4.82 ± 0.56*	2.58 ± 0.23*	13.85 ± 1.37*
治疗	47	治疗前	45.63 ± 8.47	7.46 ± 1.35	4.76 ± 0.28	23.68 ± 3.45
		治疗后	9.85 ± 1.24*▲	2.12 ± 0.43*▲	1.23 ± 0.12*▲	10.13 ± 1.27*▲

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

表4 两组血清学指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 47$ )

Table 4 Comparison on serological indicators between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 47$ )

组别	观察时间	CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	IL-17/(pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-37/(pg·mL <sup>-1</sup> )	COX-2/(pg·mL <sup>-1</sup> )	RF/(IU·mL <sup>-1</sup> )	TL1A/(pg·mL <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	9.76 ± 1.38	6.67 ± 1.18	54.61 ± 4.19	24.67 ± 5.43	116.82 ± 22.41	1013.86 ± 227.65
	治疗后	5.83 ± 0.25*	4.14 ± 0.32*	33.54 ± 2.42*	15.53 ± 2.35*	80.26 ± 11.63*	464.83 ± 65.62*
治疗	治疗前	9.72 ± 1.35	6.63 ± 1.15	54.57 ± 4.16	24.62 ± 5.38	116.75 ± 22.37	1013.73 ± 227.52
	治疗后	3.25 ± 0.16*▲	2.02 ± 0.26*▲	20.32 ± 2.37*▲	11.25 ± 2.24*▲	45.34 ± 11.58*▲	304.52 ± 65.49*▲

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

其致残率非常高。在祖国医学上属于“痹症”范畴，为寒湿痹阻证所致，治疗上多给予祛风通络<sup>[10]</sup>。类风湿关节炎的病理改变多由前炎性分子介导，多种分子都由 TNF 控制的网络相联系，TNF 为类风湿关节炎炎症反应中一种重要的细胞因子，注射用依那西普可同 TNF 受体竞争，抑制 TNF 的活性，进而使得 TNF 介导免疫反应受到阻断，降低机体炎症反应，改善临床症状<sup>[2]</sup>。通络开痹片是由马钱子粉、红花、防风、当归、木瓜、川牛膝、全蝎、荆芥等制成的中药制剂，具有祛风通络、活血散结的功效<sup>[3]</sup>。

CRP 是评价机体炎症反应的重要时向蛋白<sup>[11]</sup>。IL-17 为一种促炎因子，对炎症反应有着进一步加重的作用<sup>[12]</sup>。IL-37 在炎症组织中具有高表达性，可同 IL-18BP 结合，增强抑制 IL-18 生产的 IFN-γ 能力<sup>[13]</sup>。COX-2 与炎症和疼痛都有者密切关系<sup>[14]</sup>。RF 在类风湿关节炎中有着很高的检出率，其同病情呈正相关性<sup>[11]</sup>。TL1A 能够结合死亡受体 3，进而促进机体炎症因子的生产和释放，促进机体炎症反应<sup>[15]</sup>。本研究中，经治疗治疗组患者血清 CRP、IL-17、IL-37、COX-2、RF、TL1A 水平均明显低于对照组，说明类风湿关节炎患者采用通络开痹片联合注射用依那西普治疗可有效降低机体炎症反应。此外，经治疗，对照组有效率为 80.85%，显著低于治疗组的 97.87%。经治疗，治疗组关节疼痛指数、关节压痛指数、肿胀指数、20 m 步行时间均明显小于对照组，治疗组 DAS-28 评分、WOMAC 评分、HAQ 评分、VAS 评分明显低于对照组，说明类风湿关节炎采用通络开痹片联合注射用依那西普治疗效果显著。

综上所述，通络开痹片联合注射用依那西普治疗类风湿关节炎可有效改善患者临床症状，有利于缓解患者疼痛和提高患者生活质量，促进机体炎症因子水平下降，有着良好临床应用价值。

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] 敖亮, 刘瑞, 李静. 依那西普联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床疗效及安全性 [J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(24): 51-52.
- [3] 陈永辉, 丁利伟, 王迪. 通络开痹片辅助治疗类风湿关节炎疗效及对患者 ACPA、CRT、MyD88 蛋白表达水平的影响 [J]. 陕西中医, 2018, 39(7): 931-934.
- [4] 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.
- [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: 498-499.
- [6] Leeb B F, Anzel I, Sautner J, et al. The DAS28 in rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients [J]. *Rheumatology*, 2004, 43(12): 1504-1507.
- [7] Bellamy N, Buchanan W W, Goldsmith C H, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee [J]. *J Rheumatol*, 1988, 15(12): 1833-1840.
- [8] 刘键. 类风湿性关节炎中西医结合治疗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 66-75.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 张新春, 王丽, 胡华丽, 等. 类风湿性关节炎检测 CRP 和 IL-17 的临床价值 [J]. 中国实用医药, 2011,

- 6(26): 123.
- [13] Xia T, Zheng X, Qian B, *et al.* Plasma interleukin-37 is elevated in patients with rheumatoid arthritis: its correlation with disease activity and Th1/Th2 /Th17-related cytokines [J]. *Dis Markers*, 2015, 6(10): 1-6.
- [14] 姚航平, 李敏伟, 张立煌, 等. 滑膜成纤维细胞环氧氧化酶-2 和诱导型一氧化氮合酶在类风湿性关节炎中的表达 [J]. *中华检验医学杂志*, 2002, 25(6): 345-348.
- [15] 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.