

通滞苏润江胶囊联合塞来昔布治疗类风湿性关节炎的临床研究

朱晶晶, 王 钰, 杨浩博, 杨 洸*

河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院) 骨与关节康复科, 河南 洛阳 471002

摘要:目的 探讨通滞苏润江胶囊联合塞来昔布治疗类风湿性关节炎的临床疗效。方法 选取 2018 年 2 月—2020 年 2 月在河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)就诊的 86 例类风湿性关节炎患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 43 例。对照组口服塞来昔布胶囊, 0.2 g/次, 2 次/d; 治疗组在对照组治疗基础上口服通滞苏润江胶囊, 7 粒/次, 2 次/d。两组均经 8 周治疗。观察两组的临床疗效, 比较两组临床症状缓解时间、相关评分和血清学因子的情况。**结果** 经治疗, 治疗组的总有效率是 97.67% 明显高于对照组 81.40% ($P < 0.05$)。经治疗, 治疗组晨僵、关节压痛、屈伸不利、关节肿胀、关节发热症状缓解时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组 HAQ 指数、DAS28 评分、VAS 评分均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 HAQ 指数、DAS28 评分、VAS 评分显著低于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组血清类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸抗体(ACCP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-37(IL-37)水平均显著降低, 但骨保护素(OPG)显著升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 RF、ACCP、IL-1 β 、IL-17、IL-37 水平显著低于对照组, 而 OPG 高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 通滞苏润江胶囊联合塞来昔布治疗类风湿性关节炎具有较好的临床疗效, 可显著改善患者相关症状和细胞因子水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 通滞苏润江胶囊; 塞来昔布胶囊; 类风湿性关节炎; 症状缓解时间; 类风湿因子; 抗环瓜氨酸抗体

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)10-1998-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.10.014

Clinical study on Tongzhi Surunjiang Capsules combined with celecoxib in treatment of rheumatoid arthritis

ZHU Jing-jing, WANG Yu, YANG Hao-bo, YANG Qi

Department of Bone and Joint Rehabilitation, Luoyang Orthopaedic Traumatological of Henan Province (Henan Orthopaedic Hospital), Luoyang 471002, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Tongzhi Surunjiang Capsules combined with celecoxib in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** A total of 86 patients with rheumatoid arthritis treated in Luoyang Orthopaedic Traumatological of Henan Province (Henan Orthopaedic Hospital) from February 2018 to February 2020 were selected and randomly divided into control group and treatment group, with 43 patients in each group. Patients in the control group were *po* administered with Celecoxib Capsules, 0.2 g/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Tongzhi Surunjiang Capsules on the basis of the control group, 7 granules/time, twice daily. Both groups were treated for 8 weeks. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the clinical symptom relief time, relevant scores and serological factors were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 97.67%, which was significantly higher than that of the control group (81.40%, $P < 0.05$). After treatment, the remission time of morning stiffness, joint tenderness, adverse flexion and extension, joint swelling and joint fever in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, HAQ index, DAS28 score and VAS score in both groups were significantly decreased compared with that before treatment ($P < 0.05$). After treatment, HAQ index, DAS28 score and VAS score in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrulline antibody (ACCP), interleukin-1 β

收稿日期: 2020-06-11

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题(20-21zy1059)

作者简介: 朱晶晶, 主治医师, 研究方向是骨科保守治疗及康复。E-mail: midixiang102@163.com

*通信作者 杨 洸

(IL-1 β), interleukin-17 (IL-17), and interleukin-37 (IL-37) were significantly decreased in both groups, but OPG was significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, RF, ACCP, IL-1 β , IL-17, IL-37 levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, while OPG levels were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Tongzhi Surunjiang Capsules combined with celecoxib has good clinical effect in treatment of rheumatoid arthritis, and can significantly improve symptoms and cytokine levels in patients, which has certain clinical application value.

Key words: Tongzhi Surunjiang Capsules; Celecoxib Capsules; rheumatoid arthritis; symptom relief time; RF; ACCP

类风湿性关节炎是以滑膜慢性炎症为主要病理改变,并逐渐侵袭关节软骨、关节囊及骨,终末阶段的患者会出现关节畸形及丧失功能^[1]。所以早期、有效的治疗措施是极为重要的。塞来昔布是非甾体类抗炎药,通过抑制环氧化酶 2 (COX-2) 抑制前列腺素生成来发挥抗炎、镇痛和退热的作用^[2]。通滞苏润江胶囊具有开通阻滞、消肿止痛的功效^[3]。因此,本研究对类风湿性关节炎患者在给予塞来昔布胶囊治疗的同时还给予通滞苏润江胶囊治疗,取得了满意效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 2 月—2020 年 2 月在河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)就诊的 86 例类风湿性关节炎患者为研究对象,所有患者都符合类风湿性关节炎的诊断标准^[4]。其中男 45 例,女 41 例;年龄 41~75 岁,平均(61.24 \pm 1.16)岁;病程 5~21 年,平均(14.37 \pm 1.38)年。

排除标准:(1)过敏体质者;(2)有出血性疾病者;(3)有痢疾者;(4)既往有冠状动脉旁路搭桥手术者;(5)妊娠及哺乳期女性;(6)患有心力衰竭者;(7)未取得知情同意者。

1.2 药物

通滞苏润江胶囊由黑龙江省济仁药业有限公司生产,规格 0.3 g/粒,产品批号 180104、190108;塞来昔布胶囊由 Pfizer Pharmaceuticals LLC 生产,规格 0.2 g/粒,产品批号 180115、190121。

1.3 分组和治疗方法

按照随机分组法将所有患者随机分成对照组和治疗组,每组各 43 例。其中对照组男 24 例,女 19 例;年龄 41~75 岁,平均(61.03 \pm 1.07)岁;病程 5~21 年,平均(14.24 \pm 1.17)年。治疗组男 21 例,女 22 例;年龄 41~75 岁,平均(61.12 \pm 1.25)岁;病程 5~21 年,平均(14.59 \pm 1.47)年。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服塞来昔布胶囊,0.2 g/次,2 次/d;治疗组在对照组治疗基础上口服通滞苏润江胶囊,7

粒/次,2 次/d。两组均经 8 周治疗后进行效果比较。

1.4 疗效评价标准^[5]

显效:治疗后所有症状完全消失,可以进行正常活动,相关检验指标改善 80%以上;有效:治疗后所有症状较前有所改善,可以进行一部分日常活动,相关检验指标改善 50%以上;无效:未达到上述指标。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状缓解时间 比较两组晨僵、关节压痛、屈伸不利、关节肿胀、关节发热等症状缓解时间。

1.5.2 相关评分 HAQ 指数:共有 8 项评价指标,每项分 0、1、2、3 分,分数越高就越难以完成^[6]。DAS-28 评分:用来评估患者病情的一项指标,病情缓解总分 <2.6 分,活动期总分 3.2~5.1 分,高度活动期总分 >5.1 分^[7]。VAS 评分:用于评估患者疼痛,总分 10 分,分数越高越疼^[8]。

1.5.3 血清学指标 采用 ELISA 法检测(美国 Multiskan FC 酶标仪)两组类风湿因子(RF)、骨保护素(OPG)、抗环瓜氨酸抗体(ACCP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-37(IL-37)水平。试剂盒购于上海西唐生物科技有限公司。

1.6 不良反应观察

对胃肠道不适、感染等药物相关不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件统计研究所得数据,两组症状缓解时间、有关量表评分、血清细胞因子水平用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;总有效率用百分率表示,比较采取 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效评价比较

经治疗,治疗组的总有效率是 97.67%明显高于对照组 81.40% ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组症状缓解时间比较

经治疗,治疗组患者晨僵、关节压痛、屈伸不

利、关节肿胀、关节发热症状缓解时间均显著短于对照组，见表 2。

2.3 两组相关评分比较

经治疗，两组 HAQ 指数、DAS28 评分、VAS 评分均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 HAQ 指数、DAS28 评分、VAS 评分显著低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

经治疗，两组 RF、ACCP、IL-1 β 、IL-17、IL-37 水平均显著降低，但 OPG 显著升高 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 RF、ACCP、IL-1 β 、IL-17、IL-37 显著低于对照组，而 OPG 高于对照组 ($P < 0.05$)，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。

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	43	30	5	8	81.40
治疗	43	36	6	1	97.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	症状缓解时间/d				
		晨僵	关节压痛	屈伸不利	关节肿胀	关节发热
对照	43	8.75 \pm 0.36	7.54 \pm 0.42	8.92 \pm 0.73	8.36 \pm 0.25	6.58 \pm 0.23
治疗	43	5.36 \pm 0.42*	4.25 \pm 0.27*	5.47 \pm 0.53*	4.15 \pm 0.17*	3.27 \pm 0.14*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组相关评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparisons on related scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HAQ 指数		DAS28 评分		VAS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	2.49 \pm 0.47	1.94 \pm 0.12*	4.85 \pm 0.39	2.73 \pm 0.25*	7.57 \pm 1.28	4.63 \pm 0.45*
治疗	43	2.48 \pm 0.45	0.73 \pm 0.07* \blacktriangle	4.82 \pm 0.37	1.14 \pm 0.17* \blacktriangle	7.53 \pm 1.26	2.03 \pm 0.32* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	RF/(U·mL ⁻¹)		OPG/(ng·L ⁻¹)		ACCP/(U·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	104.62 \pm 20.47	76.54 \pm 9.64*	596.75 \pm 43.57	764.34 \pm 51.24*	364.61 \pm 24.19	73.54 \pm 1.42*
治疗	43	104.57 \pm 21.43	43.63 \pm 9.58* \blacktriangle	596.73 \pm 43.54	892.52 \pm 51.46* \blacktriangle	364.57 \pm 24.16	12.32 \pm 1.37* \blacktriangle

组别	n/例	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)		IL-17/(pg·mL ⁻¹)		IL-37/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	64.67 \pm 7.43	29.53 \pm 3.35*	6.78 \pm 1.27	4.34 \pm 0.26*	51.86 \pm 2.38	32.74 \pm 1.25*
治疗	43	64.62 \pm 7.38	23.25 \pm 3.24* \blacktriangle	6.74 \pm 1.23	2.01 \pm 0.14* \blacktriangle	51.83 \pm 2.35	19.46 \pm 1.17* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

迄今为止,对类风湿性关节炎的病因与发病机制仍没有完全明确,但一系列研究显示该病的发生与细胞因子的参与有着密切关系^[9]。这些细胞因子可促进滑膜细胞增生,形成复杂的网络,最终使得机体免疫发生失衡及滑膜增生^[10]。然而,JAK 激酶同其下游的效应器、信号转导和 STATs 组成了重要的细胞因子信号传导途径 JAK-STAT 通路,这个通路参与了细胞的增殖、分化、凋亡和血管生成及免疫调节过程。有研究指出,在类风湿性关节炎患者的滑膜组织中 JAK-STAT 呈现高表达状态,这一通路已成为类风湿性关节炎治疗的新靶点^[11]。

塞来昔布是非甾体类抗炎药,通过抑制 COX-2 抑制前列腺素生成来发挥抗炎、镇痛和退热的药理作用^[2]。类风湿性关节炎在中医上属于“顽痹”“久痹”的范畴,是因气血虚弱、外感风寒湿邪及筋脉关节痹阻所发病,治疗上多给予祛风除湿、清热解毒^[12]。通滞苏润江胶囊是由番泻叶、巴旦仁、司卡摩尼亚脂、诃子肉、西红花、秋水仙及盒果藤制成的中成药,具有开通阻滞、消肿止痛的功效^[3]。因此,本文对类风湿性关节炎患者采用通滞苏润江胶囊联合塞来昔布胶囊治疗,取得了满意效果。

RF 是诊断类风湿性关节炎常用的一个指标,随着病情进展其水平逐渐增高^[13]。OPG 作为骨代谢的一个检测指标,其水平的增高可防止骨吸收^[14]。ACCP 对类风湿性关节炎诊断有着很高的敏感性及特异性^[13]。IL-17 作为炎症因子尚没有作为类风湿性关节炎的诊断指标,研究发现类风湿性关节炎患者血清中该因子同类风湿关节活动评分呈正比^[15]。IL-37 是近年来发现的一种细胞因子,参与固有免疫及适应性免疫,在维持机体免疫平衡中有着重要意义^[16]。本研究结果显示,经治疗,两组血清 RF、OPG、ACCP、IL-1 β 、IL-17、IL-37 水平均较治疗前显著改善,治疗组更显著 ($P < 0.05$),说明类风湿性关节炎在给予塞来昔布胶囊治疗的同时还给予通滞苏润江胶囊可有效改善机体细胞因子水平。此外,在治疗患者总有效率上治疗组也显著高于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗,治疗组晨僵、关节压痛、屈伸不利、关节肿胀、关节发热症状缓解时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗,两组 HAQ 指数、DAS-28 评分、VAS 评分均显著降低,且以治疗组降低更显著 ($P < 0.05$),说明类风湿性关节炎

采用通滞苏润江胶囊联合塞来昔布胶囊效果显著。

总之,通滞苏润江胶囊联合塞来昔布治疗类风湿性关节炎具有较好的临床疗效,可显著改善患者相关症状和细胞因子水平,具有一定的临床推广应用价值。

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] 吕双丛, 曹瑞丽. 塞来昔布治疗风湿性关节炎和骨关节炎的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(10): 1296-1299.
- [3] 阿里甫·恩提, 艾尔肯·米吉提. 通滞苏润江胶囊治疗类风湿性关节炎临床疗效观察 [J]. 新疆中医药, 2009, 27(3): 31-32.
- [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: 498-490.
- [6] 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.
- [7] Leeb B F, Andel I, Sautner J, et al. The DAS28 in rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients [J]. *Rheumatology*, 2004, 43(12): 1504-1507.
- [8] 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.
- [9] 王梁谦, 唐杨, 李修洋, 等. 血清中炎症细胞因子在类风湿关节炎患者中的检测及临床意义 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(8): 762-764.
- [10] McInnes I B, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2017, 389(10086): 2328-2337.
- [11] Bannwarth B, Kostin M, Poursac N. A pharmacokinetic and clinical assessment of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, 9(6): 753-761.
- [12] 娄玉铃, 高峰. 娄多峰论治风湿病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 216-218.
- [13] 冯念, 卢沈华, 潘少华. 血清类风湿因子和抗环瓜氨酸肽抗体联合检测在类风湿性关节炎诊断中的意义 [J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(16): 2004-2006.
- [14] 李涛. 类风湿性关节炎患者 IL-6、IL-17、OPG、RANKL 水平检测及临床意义 [J]. 数理医药学杂志, 2014, 27(3): 277-279.
- [15] 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.
- [16] 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 Mark*, 2015, 6(10): 1-6.