

大活络丸联合艾拉莫德治疗类风湿性关节炎的临床研究

胡文文¹, 郝智慧², 覃芳³

1. 河南中医药大学第三附属医院, 河南 郑州 450000
2. 河南中医药大学第三附属医院 风湿骨病科, 河南 郑州 450000
3. 河南中医药大学第三附属医院 药学部, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨大活络丸联合艾拉莫德治疗类风湿性关节炎的临床疗效。**方法** 选取 2017 年 8 月—2019 年 8 月在河南中医药大学第三附属医院治疗的类风湿性关节炎患者 96 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 48 例。对照组患者口服艾拉莫德片, 25 mg/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上口服大活络丸, 1 丸/次, 2 次/d。两组连续治疗 14 d。观察两组临床疗效, 同时比较治疗前后两组炎性因子白细胞介素 6 (IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 C 反应蛋白 (CRP) 水平, 及类风湿因子、红细胞沉降率、类风湿 DAS28 评分和不良反应。**结果** 治疗后, 对照组总有效率为 81.25%, 明显低于治疗组的 95.83% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP 均显著降低 ($P < 0.05$), 治疗组 IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP 均低于对照组患者 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组类风湿因子、红细胞沉降率、类风湿 DAS28 评分、压痛关节数、肿胀关节数均显著降低 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组类风湿因子、红细胞沉降率指标均低于对照组 ($P < 0.05$), 治疗组患者类风湿 DAS28 评分、压痛关节数、肿胀关节数均低于对照组 ($P < 0.05$)。对照组不良反应发生率 12.00%, 明显高于治疗组的 8.33% ($P < 0.05$)。**结论** 大活络丸联合艾拉莫德治疗类风湿性关节炎临床效果明显优于艾拉莫德治疗, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 大活络丸; 艾拉莫德片; 类风湿性关节炎; 肿瘤坏死因子- α ; 类风湿因子; 红细胞沉降率

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)02-0368-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.02.033

Clinical study on Dahuoluo Pills combined with iguratimod in treatment of rheumatoid arthritis

HU Wen-wen¹, HAO Zhi-hui², TAN Fang³

1. Third Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China
2. Department of Rheumatoid Orthopedics, Third Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China
3. Department of Pharmacy, Third Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the curative effect of Dahuoluo Pills combined with iguratimod in treatment of rheumatoid arthritis.

Methods Patients (96 cases) with rheumatoid arthritis in Third Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine from August 2017 to August 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 48 cases. Patients in the control group were *po* administered with Igruratimod Tablets, 25 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Dahuoluo Pills on the basis of the control group, 1 pill/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the serum levels of IL-6, IL-8, TNF- α and CRP, the rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate, rheumatoid DAS28 score and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 81.25%, which was significantly lower than 95.83% in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, IL-6, IL-8, TNF- α and CRP in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). The serum levels of IL-6, IL-8, TNF- α and CRP in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate, rheumatoid DAS28 score, the number of painful joints and the number of swollen joints were significantly

收稿日期: 2020-09-01

作者简介: 胡文文, 女, 硕士, 研究方向为医院药学。E-mail: 3107424745@qq.com

decreased in both groups ($P < 0.05$). After treatment, the rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), the rheumatoid DAS28 score, tenderness joint number, swelling joint number in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reactions rate in the control group was 12.00%, which was significantly higher than 8.33% in treatment the group ($P < 0.05$). **Conclusion** The therapeutic effect of Dahuoluo Pills combined with iguratimod in treatment of rheumatoid arthritis is significantly better than that of single treatment of iguratimod, which has a certain clinical application value.

Key words: Dahuoluo Pills; Iguratimod Tablets; rheumatoid arthritis; TNF- α ; rheumatoid factor; erythrocyte sedimentation rate

类风湿性关节炎是关节发生慢性炎症, 造成关节滑膜炎的产生, 病情迁延不愈, 以关节破坏为主的自身免疫性疾病, 近些年发病率呈上升趋势。类风湿性关节炎临床表现多样, 主要以小关节为基础, 多关节受累为主, 多呈对称性, 好发部位有指间关节、掌指关节、腕、膝、足趾关节等^[1]。各关节常发生压痛、肿胀, 随着疾病逐渐发展加重, 导致晨僵或畸形等病变发生, 以往药物在治疗上只是缓解, 不能达到阻止病情的发展, 不良反应相对较大^[2]。目前抗风湿药有多种, 其中艾拉莫德是新一代的治疗类风湿性关节炎的药物, 对抗类风湿性关节炎病情具有较好的改善作用, 其主要作用机制是通过抑制炎症组织细胞因子生成, 降低炎症因子激发关节破骨细胞, 增加促进骨的形成^[3]。中医学认为“类风湿性关节炎”属于痹症的范畴, 主要病因是由于感受外邪、肝肾亏虚、血瘀、痰湿所致, 大活络丸具有温补肾阳、散寒祛湿、逐瘀止痛的功效^[4]。两者单一使用作用往往较弱, 起效慢, 且两者联合使用在临床治疗上未见报道, 因此本研究目的是探讨大活络丸联合艾拉莫德治疗类风湿性关节炎的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2017 年 8 月—2019 年 8 月在河南中医药大学第三附属医院风湿科住院治疗的类风湿性关节炎患者 96 例为研究对象, 其中男 58 例, 女 38 例; 年龄为 46~79 岁, 平均年龄 (65.59 \pm 4.52) 岁; 病程 2~8 年, 平均病程 (5.2 \pm 1.23) 年。

纳入标准: (1) 符合《美国风湿病协会 2012 年类风湿性关节炎治疗推荐意见解读》^[5]诊断标准和《类风湿性关节炎中医证候》^[6]诊断标准; (2) 本研究已通过患者本人及家属同意, 并签订知情同意书; (3) 入院之前未经过任何治疗; (4) 所有患者均伴有 5 个以上关节受累。

排除标准: (1) 心肺肝肾等器官严重疾病的患者; (2) 患有血液性疾病及严重性免疫系统疾病者; (3) 对药物过敏者; (4) 精神系统异常患者。

1.2 药物

艾拉莫德片由海南先声药业有限公司生产, 规格 25 mg/片, 产品批号 201612023、201810004。大活络丸由江西药都樟树制药有限公司生产, 规格 3 g/粒, 产品批号 201605012、201809025。

1.3 分组和治疗方法

随机将 96 例患者分成对照组 (48 例) 和治疗组 (48 例), 其中对照组男 31 例, 女 17 例; 年龄为 46~68 岁, 平均年龄 (53.47 \pm 4.29) 岁; 病程 2~6 年, 平均病程 (4.13 \pm 1.22) 年。治疗组男 27 例, 女 21 例; 年龄为 50~79 岁, 平均年龄 (64.22 \pm 1.31) 岁; 病程 3~8 年, 平均病程 (5.63 \pm 1.14) 年。两组患者临床资料对比均无显著性差异, 具有可比性。

所有患者均采用相同的一般治疗, 包括饮食清淡、温水洗手、忌凉性食物等。对照组患者口服艾拉莫德片, 25 mg/次, 2 次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服大活络丸, 1 丸/次, 2 次/d。两组均连续治疗 14 d。

1.4 疗效判定标准^[7]

显效: 关节肿胀和疼痛情况基本消除, 相关实验室指标改善显著。有效: 关节肿胀和疼痛情况有所好转, 相关实验室指标微有改善。无效: 关节肿胀和疼痛症状及实验室指标均无改善甚至恶化。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血样标本采集 所有患者均清晨空腹抽取上肢肘部静脉血 10 mL, 置入内含肝素抗凝剂的玻璃试管中, 送检。3 000 r/min 离心 10 min 后, 分离出血清, 保存在 -40 °C 冰箱中待检。

1.5.2 血清炎症因子指标 患者治疗前后通过使用酶联免疫吸附法 (ELISA), 测定血清中白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 8 (IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、C 反应蛋白 (CRP) 水平, 所有操作严格按照试剂盒 (上海酶联生物科技有限公司) 标准执行。

1.5.3 类风湿因子、红细胞沉降率指标 患者治疗

前后通过使用 DK-1200 全自动生化仪(山东博科科学仪器有限公司),测定类风湿因子、红细胞沉降率。

1.5.4 类风湿关节炎病情(DAS28)^[8] 采用 DAS28 评价类风湿关节炎病情,标准范围分数 0~10 分,以 28 个关节计算,包括关节压痛数、肿胀数、红细胞沉降率(ESR)。DAS28 评价标准:大于 5.1 为病情活动性就越高,小于 3.2 为病情活动性低,小于 2.6 为病情缓解。

$$DAS28=[0.56 \times \text{压痛关节数} + 0.28 \times \text{肿胀关节数} + 0.7 \times \text{LN(ESR)}] \times 1.08 + 0.16$$

1.6 不良反应观察

观察治疗期间两组患者服用药物出现的不良反应发生情况。

1.7 统计学分析

所有数据均采用 SPSS 22.0 软件进行处理,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验,计量资料行 t 检验,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率为 95.83%,明显高于对照组总有效率的 81.25% ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组血清炎症因子水平比较

治疗后,两组 IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP 水平均显著降低 ($P < 0.05$),治疗后治疗组血清炎症因子水平均低于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者类风湿因子、红细胞沉降率比较

治疗后,两组类风湿因子、红细胞沉降率均显著降低 ($P < 0.05$),治疗后治疗组类风湿因子、红细胞沉降率均低于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组类风湿 DAS28 评分比较

治疗后,两组类风湿 DAS28 评分、压痛关节数、肿胀关节数均显著降低 ($P < 0.05$);治疗后治疗组患者类风湿 DAS28 评分、压痛关节数、肿胀关节数均低于对照组 ($P < 0.05$),见表 4。

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	48	17	22	9	81.25
治疗	48	33	13	2	95.83*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on serum inflammatory factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-8/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	48	治疗前	6.73 \pm 1.03	151.34 \pm 22.16	9.33 \pm 1.14	72.87 \pm 6.28
		治疗后	4.67 \pm 0.86*	110.46 \pm 16.28*	7.38 \pm 1.21*	27.49 \pm 4.31*
治疗	48	治疗前	6.69 \pm 0.97	150.87 \pm 23.11	9.47 \pm 1.33	73.66 \pm 6.32
		治疗后	2.31 \pm 0.42* [▲]	83.56 \pm 15.79* [▲]	5.24 \pm 1.12* [▲]	13.27 \pm 3.15* [▲]

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 两组类风湿因子、红细胞沉降率指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on rheumatoid factor and erythrocyte sedimentation rate between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	类风湿因子/(U·mL ⁻¹)		红细胞沉降率/(mm·h ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	165.38 \pm 16.42	61.32 \pm 7.66*	62.17 \pm 8.69	36.27 \pm 4.25*
治疗	48	165.12 \pm 16.57	32.47 \pm 5.18* [▲]	62.32 \pm 8.24	21.41 \pm 3.16* [▲]

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4 两组 DAS28 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on rheumatoid DAS28 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	DAS28 评分	压痛关节数/个	肿胀关节数/个
对照	48	治疗前	6.28±0.73	15.46±7.39	9.73±5.43
		治疗后	4.41±0.45*	9.35±5.37*	7.32±3.67*
治疗	48	治疗前	6.21±0.84	15.24±7.41	9.59±5.62
		治疗后	2.21±0.33* [▲]	7.13±4.72* [▲]	3.27±3.52* [▲]

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 两组患者不良反应比较

对照组患者发生恶心 2 例, 呕吐 2 例, 头痛 3 例, 腹泻 5 例, 不良反应发生率为 12.00%; 治疗组

患者发生恶心 1 例, 呕吐 1 例, 头痛 1 例, 腹泻 1 例, 不良反应发生率为 8.33%; 治疗组不良发应总发生率低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表5 两组药物不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心/例	呕吐/例	头痛/例	腹泻/例	总发生率/%
对照	48	2	2	3	5	12.00
治疗	48	1	1	1	1	8.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

类风湿关节炎是最常见的炎性关节病, 以免疫介导的病因与基质组织失调有关, 共同导致慢性炎症和关节破坏, 其特点是多关节对称性疼痛、早晨发生僵硬及严重时关节畸形的发生, 随着病程的发展, 会出现多个关节受累^[9]。目前类风湿关节炎确切的病因仍不明确, 其发病可能与关节滑膜细胞发生异常改变有关, 由于滑膜细胞分泌并刺激炎症因子的大量释放到血液及滑液中, 使关节软骨细胞产生破坏因子的增加, 破坏关节软骨组织, 进而导致机体关节炎的发病^[10]。中医认为类风湿关节炎是由风、寒、湿、热之邪致病, 多因卫气虚弱, 不能抵抗外部邪气, 使外邪乘虚而入, 致使经脉闭阻不通, 气血循环运行不畅, 气血滞流而发生血瘀, 致使痹症的产生^[11]。在众多的中成药制剂中, 其中大活络丹功效能舒筋活络、祛风除湿, 诸药联合使用可以增强全身及脑血流量, 具有降压、扩张血管的功效, 对抑制血小板聚集, 兴奋骨骼肌及抗炎作用明显^[12]。西医认为类风湿关节炎属于一种慢性炎性关节疾病, 其表现为关节内部的滑膜发生炎症反应, 在炎症刺激的情况下, 滑膜下层的小血管发生扩张, 内皮细胞长期处于水肿状态, 进而使滑膜表层增厚, 形成大小不等的绒毛样突起, 侵入关节腔及软骨骨

质, 逐渐加重最终造成关节的畸形及功能的障碍^[13]。艾拉莫德可以有效抑制胶原性关节炎所引起的骨关节肿胀情况; 并能降低骨质组织的破坏, 从而可以减少致残率与致畸率的发生^[14-15]。当患者发现病症时, 疾病已发展到晚期后, 患者的关节功能已发生障碍, 致使患者丧失劳动能力的几率加大, 故类风湿关节炎需尽早诊断和治疗, 阻止炎症因子对滑膜组织的破坏, 降低致残率的发生, 使患者的生活质量得到提升^[16]。

本研究结果表明, 治疗后, 对照组患者 IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP 水平均高于治疗组患者, 提示类风湿关节炎是一种致炎因子 IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP 介导的炎性病变, 致使关节腔中滑膜炎反复的发作。其中 IL-6、IL-8 是 B 细胞分化细胞因子, 在关节炎患者血液及关节腔组织中表达水平升高, 致使关节炎的增加, TNF- α 可通过多种途径调控类风湿性关节炎相关炎症因子的生成, 故能介导骨损伤和破坏; 骨与软骨组织损伤或感染, 直接导致 CRP 的浓度升高, 可以有效判断病情活动性及有无并发症情况^[17]。樊有龙等^[18]研究表明, IL-6、IL-8 诱导活化的淋巴细胞, 最终分化为成熟的能够分泌免疫球蛋白的浆细胞, 影响关节部位易感性重要作用。罗心静等^[19]研究表明, 血清和滑液中 TNF- α 水

平与类风湿关节炎患者的关节活动程度具有较高的相关性。本研究结果表明, 治疗后对照组类风湿因子、红细胞沉降率指标均高于治疗组患者, 提示类风湿因子、红细胞沉降率与关节炎病情的严重程度及骨关节侵蚀程度具有较高的相关性^[20]。穆荣等^[21]研究表明, 类风湿因子、红细胞沉降率指标可以动态观察病情变化, 及时反映患者关节炎性的严重程度情况。

综上所述, 大活络丸联合艾拉莫德在临床治疗类风湿关节炎的疗效明显, 对患者的体征和症状及实验室指标改善显著, 二者联合使用比单一药物治疗效果更加明显, 减少不良反应的发生, 对临床治疗具有参考价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张 鹏, 岳 野, 成文翔, 等. 类风湿性关节炎病因学概述 [J]. 中国当代医学, 2012, 19(5): 11-12.
- [2] 池里群, 周 彬, 高文远, 等. 治疗类风湿性关节炎常用药物的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(15): 2851-2858.
- [3] 刘小军, 魏 琴, 冯艳广, 等. 艾拉莫德治疗类风湿性关节炎的临床研究 [J]. 中国药物与临床, 2013, 13(11): 1453-1454.
- [4] 陈 晶. 大活络丸治疗类风湿性关节炎的临床观察 [J]. 光明中医, 2013, 28(8): 1625-1626.
- [5] 肖卫国. 美国风湿病协会 2012 年类风湿性关节炎治疗推荐意见解读 [J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(1): 38-41.
- [6] 白云静, 陈 竹, 申洪波, 等. 类风湿性关节炎中医证候诊断标准研究 [J]. 世界中医药, 2017, 12(3): 210-212.
- [7] 杨欣悦. 中西医结合治疗类风湿性关节炎的疗效及 CRP、RF 的影响研究 [J]. 云南中医中药杂志, 2017, 38(2): 24-25.
- [8] 雷 玲, 赵 钺, 米存东. 类风湿性关节炎病情活动指标与 DAS28 的相关性研究 [J]. 广西医科大学学报, 2008, 25(6): 893-895.
- [9] 杨怡坤, 胡荫奇. 类风湿性关节炎的发病机理探讨 [J]. 中国骨伤, 2000, 13(5): 278-280.
- [10] 鄢 怡, 胡朝英, 钱 柳, 等. 类风湿性关节炎免疫学研究进展 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2011, 31(7): 1035-1040.
- [11] 郭 齐, 白 晶, 王 蕊, 等. 类风湿性关节炎中医治法探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 14(3): 418-420.
- [12] 金礼兴, 金巧兰. 理疗加大活络丹治疗风湿症 [J]. 吉林中医药, 1987, 11(3): 362-364.
- [13] 王 鑫, 赵 琴, 邓肇达, 等. 老年类风湿性关节炎治疗进展 [J]. 中国骨伤, 2017, 30(6): 576-580.
- [14] 曹志良. 艾拉莫德片 (T-614) 治疗类风湿性关节炎的临床分析 [J]. 医学信息, 2015, 13(1): 37-38.
- [15] 莫守崎, 许百洁, 李依蓝, 等. 艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎临床研究 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(7): 1288-1291.
- [16] 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.
- [17] 梁秀云. 类风湿性关节炎患者血清 IL-6、TNF- α 、CRP 的水平变化及意义 [J]. 海南医学, 2012, 7(4): 85-87.
- [18] 樊有龙, 徐建民, 王外梅. 类风湿关节炎患者 PTM、TNF α 、IL-6、IL-8 的检测分析 [J]. 实验与检验医学, 2004, 22(5): 406-407.
- [19] 罗心静, 莫选荣, 周玲玲. TNF- α 诱导类风湿关节炎滑膜细胞 NF- κ B 信号通路活化的探讨 [J]. 免疫学杂志, 2012, 28(4): 321-323.
- [20] 孙晓茹. 类风湿性关节炎血清 RF 与抗-CCP 抗体浓度检测及其意义 [J]. 实用糖尿病杂志, 2018, 14(3): 54-55.
- [21] 穆 荣, 孙晓云, 栗占国. 类风湿因子和抗环瓜氨酸多肽抗体联合检测在类风湿性关节炎诊断中的意义 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2005, 37(5): 498-500.

[责任编辑 金玉洁]