

舒筋活络丸联合硫酸羟氯喹治疗类风湿性关节炎的临床研究

孙青¹, 郭建中¹, 刘丽娟²

1. 聊城市第二人民医院 中医针灸科, 山东 聊城 252600

2. 聊城市第二人民医院 重症医学科, 山东 聊城 252600

摘要: **目的** 探讨舒筋活络丸联合硫酸羟氯喹片治疗类风湿性关节炎的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 3 月—2022 年 3 月在聊城市第二人民医院诊治的 90 例类风湿性关节炎患者, 依据用药区别分为对照组和治疗组, 每组各 45 例。对照组口服硫酸羟氯喹片, 0.1 g/次, 4 次/d; 治疗组在对照组的基础上口服舒筋活络丸, 2 丸/次, 2 次/d。两组患者治疗 4 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状改善时间, DAS-28 评分、HAQ 指数、VAS 评分和 HSS 评分, 及血清肽聚糖识别蛋白-1 (PGLYRP-1)、抗环瓜氨酸多肽抗体 (ACCP)、胰岛素样生长因子结合蛋白-6 (IGFBP-6)、中粒细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、白细胞介素-17 (IL-17) 和金属蛋白酶-3 (MMP-3) 水平。**结果** 经治疗, 治疗组有效率为 97.78%, 明显高于对照组 (82.22%, $P < 0.05$)。经治疗, 治疗组症状改善时间均早于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组患者 DAS-28 评分、HAQ 指数、VAS 评分均明显降低, 而 HSS 评分明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组评分较对照组改善更明显 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组患者血清 PGLYRP-1、ACCP、IGFBP-6、GM-CSF、IL-17、MMP-3 水平均明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组患者比对照组降低更明显 ($P < 0.05$)。**结论** 舒筋活络丸联合硫酸羟氯喹片治疗类风湿性关节炎可有效改善患者症状, 减轻患者疼痛, 促进细胞因子水平改善。

关键词: 舒筋活络丸; 硫酸羟氯喹片; 类风湿性关节炎; 肽聚糖识别蛋白-1; 抗环瓜氨酸多肽抗体; 金属蛋白酶-3

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2023)02 - 0423 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.02.031

Clinical study on Shujin Huoluo Pills combined with hydroxychloroquine sulfate in treatment of rheumatoid arthritis

SUN Qing¹, GUO Jian-zhong¹, LIU Li-juan²

1. Department of Acupuncture, Liaocheng Second People's Hospital, Liaocheng 252600, China

2. Department of Critical Care Medicine, Liaocheng Second People's Hospital, Liaocheng 252600, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Shujin Huoluo Pills combined with hydroxychloroquine sulfate in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** Patients (90 cases) with rheumatoid arthritis in Liaocheng Second People's Hospital from March 2020 to March 2022 were divided into control and treatment group based on different treatments, and each group had 45 cases. Patients in the control group were *po* administered with Hydroxychloroquine Sulfate Tablets, 0.1 g/time, four times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Shujin Huoluo Pills on the basis of the control group, 2 pills/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the improvement time of symptom, DAS-28 scores, HAQ indexes, VAS, and HSS scores, the levels of serum PGLYRP-1, ACCP, IGFBP-6, GM-CSF, IL-17 and MMP-3 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the effective rate of the treatment group was 97.78%, which was significantly higher than that of the control group (82.22%, $P < 0.05$). After treatment, the time of symptom improvement in the treatment group was earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the DAS-28 score, HAQ index and VAS score of the two groups were significantly decreased, while the HSS score was significantly increased ($P < 0.05$), and the score of the treatment group improved most significantly ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum PGLYRP-1, ACCP, IGFBP-6, GM-CSF, IL-17 and MMP-3 were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), and the decrease in the treatment group was more obvious than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Shujin Huoluo Pills combined with hydroxychloroquine sulfate tablets can effectively improve the symptoms of RA, alleviate the pain of patients, and promote the improvement of cytokine levels.

Key words: Shujin Huoluo Pills; Hydroxychloroquine Sulfate Tablets; rheumatoid arthritis; PGLYRP-1; ACCP; MMP-3

收稿日期: 2022-08-10

基金项目: 山东省中医药科技项目 (2021M030)

作者简介: 孙青, 女, 主治医师, 研究方向为针灸推拿学。E-mail: 601020462@qq.com

类风湿性关节炎是一种全身性自身免疫疾病，其特征为对称性、侵蚀性关节炎，发病因素极为复杂，具有病情迁延难愈、易反复发作的特点，常以关节疼痛、肿胀及关节功能减退为主要表现^[1]，对患者生活有着严重影响。西医对其治疗主要给以非甾体抗炎药、激素等，虽可缓解症状，但不良反应比较多^[2]。而在中医，类风湿性关节炎属于“骨痹”“白虎历节”等范畴，其发病同饮食不节、脏腑虚弱、过度劳累、卫气不足及外邪入侵有关^[3]，由内外因共同导致痰瘀阻络而发病，最常见的为风寒湿合所致，也就是寒湿痹阻型，在治疗上以除湿散寒、化痰通络为主^[4-5]。硫酸羟氯喹片可抑制前列腺素合成等，进而减少炎症渗出，缓解症状^[6]。舒筋活络丸具有驱风祛湿、舒筋活络等功效^[7]。因此，本研究采用舒筋活络丸联合硫酸羟氯喹片治疗类风湿性关节炎，取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2020 年 3 月—2022 年 3 月在聊城市第二人民医院诊治的 90 例类风湿性关节炎患者为研究对象，均符合 RA 诊断标准^[8]。其中男 43 例，女 47 例；年龄 37~71 岁，平均年龄 (57.68±1.29) 岁；病程 4~19 年，平均病程 (11.34±1.25) 年。

排除标准：(1) 过敏者；(2) 合并慢性肾病患者；(3) 伴有视网膜病变者；(4) 孕妇及哺乳期妇女；(5) 存在精神障碍者；(6) 伴有糖尿病者；(7) 患有高血压及心脏病者；(8) 未取得知情同意者。

1.2 药物

硫酸羟氯喹片由上海上药中西制药有限公司生产，规格 0.1 g/片，产品批号 200107；舒筋活络丸由葫芦岛国帝药业有限责任公司生产，规格 6 g/丸，产品批号 200217。

1.3 分组及治疗方法

依据用药区别将患者分为对照组和治疗组，每组各 45 例。对照组男 21 例，女 24 例；年龄 37~71 岁，平均年龄 (57.37±1.04) 岁；病程 4~19 年，平均病程 (11.02±1.09) 年。治疗组男 22 例，女 23 例；年龄 37~71 岁，平均年龄 (57.91±1.47) 岁；病程 4~19 年，平均病程 (11.48±1.51) 年。两组患者性别、年龄一般资料比较差异没有统计学意义，具有可比性。

两组均给予针灸等基础治疗。对照组口服硫酸羟氯喹片，0.1 g/次，4 次/d；此外治疗组在对照组

基础上口服舒筋活络丸，2 丸/次，2 次/d，两组患者均经 4 周治疗比较临床效果。

1.4 疗效评价标准^[9]

显效：症状全部消失，能正常活动，有关检验指标改善 > 80%；有效：症状有所改善，能进行一部分日常活动，有关检验指标改善 > 50%；无效：没有达到上述标准。

有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状 比较两组晨僵、关节肿胀、关节压痛及屈伸不利等症状改善时间。

1.5.2 量表评分 比较两组 DAS-28 评分：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：> 5.1 分为病情活动性就越高，< 3.2 分为病情活动性低，< 2.6 分为病情缓解^[10]。HSS 评分：评价膝关节功能，包括疼痛、活动度、功能、稳定性、屈曲畸形等，共 100 分，分数越高代表膝关节功能更佳^[11]。HAQ 指数：HAQ 量表共有 4 个维度，分别是残疾、不舒服、药物副作用和花费情况，本研究采用残疾问卷中 8 个方面 20 个条目，用于评估类风湿关节炎患者治疗前后的日常生活完成情况，每项分 0、1、2、3 分，将每个条目得分相加后除以条目数得出 HAQ 指数，总分 0~3 分，分数越高就越难以完成^[12]；VAS 评分：分值 0~10 分，分数越高表明疼痛越明显^[13]。

1.5.3 细胞因子 采用 ELISA 法检测两组血清肽聚糖识别蛋白-1 (PGLYRP-1)、抗环瓜氨酸多肽抗体 (ACCP)、胰岛素样生长因子结合蛋白-6 (IGFBP-6)、中粒细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、白细胞介素-17 (IL-17)、金属蛋白酶-3 (MMP-3) 水平，试剂盒购于上海西唐生物科技有限公司，严格按照说明书进行操作。

1.6 不良反应观察

观察治疗期间两组发生不良反应情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件，临床症状改善时间、细胞因子水平、量表评分的对比行 *t* 检验，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

经治疗，治疗组的总有效率为 97.78%，明显高于对照组 (82.22%， $P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组症状改善时间比较

经治疗, 治疗组在晨僵、关节肿胀、关节压痛及屈伸不利等症状改善时间均早于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组相关评分比较

经治疗, 两组患者 DAS-28 评分、HAQ 指数、VAS 评分均明显降低, 而 HSS 评分明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组这些评分改善最明显 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清细胞因子比较

经治疗, 两组血清 PGLYRP-1、ACCP、IGFBP-6、GM-CSF、IL-17、MMP-3 水平均明显下降 ($P < 0.05$), 但治疗组降低最明显 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组治疗期间均无不良反应发生。

3 讨论

调查显示, 我国 RA 的发病率为 0.2%~0.4%, 发病是因关节滑膜持续性炎性增生, 致使巨噬样

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	45	31	6	8	82.22
治疗	45	37	7	1	97.78*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	晨僵改善时间/d	关节压痛改善时间/d	屈伸不利改善时间/d	关节肿胀改善时间/d
对照	45	8.56 ± 0.43	7.49 ± 0.32	8.86 ± 0.62	8.27 ± 0.34
治疗	45	5.27 ± 0.31*	4.13 ± 0.14*	5.32 ± 0.45*	4.03 ± 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 Comparison on related scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	DAS28 评分	HSS 评分	HAQ 指数	VAS 评分
对照	45	治疗前	4.96 ± 0.29	49.42 ± 5.19	1.96 ± 0.39	7.89 ± 1.36
		治疗后	2.69 ± 0.18*	70.36 ± 2.25*	1.17 ± 0.11*	4.78 ± 0.38*
治疗	45	治疗前	4.93 ± 0.27	50.13 ± 5.28	2.12 ± 0.37	7.84 ± 1.37
		治疗后	1.11 ± 0.12*▲	92.39 ± 6.15*▲	0.85 ± 0.04*▲	2.01 ± 0.23*▲

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 两组血清细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

Table 4 Comparison on serum cytokines levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	观察时间	PGLYRP-1/(ng·L ⁻¹)	ACCP/(U·mL ⁻¹)	IGFBP-6/(μg·L ⁻¹)	GM-CSF/(ng·L ⁻¹)	IL-17/(ng·L ⁻¹)	MMP-3/(μg·L ⁻¹)
对照	治疗前	134.75 ± 34.49	354.83 ± 22.43	398.56 ± 19.63	164.72 ± 8.41	6.89 ± 1.37	63.76 ± 5.68
	治疗后	86.39 ± 8.37*	72.14 ± 1.57*	212.35 ± 20.31*	73.83 ± 5.72*	4.29 ± 0.25*	46.34 ± 1.75*
治疗	治疗前	134.67 ± 34.45	354.72 ± 22.39	398.68 ± 19.54	164.67 ± 8.34	6.85 ± 1.34	63.73 ± 5.65
	治疗后	64.53 ± 7.28*▲	11.76 ± 1.24*▲	175.38 ± 21.52*▲	37.45 ± 3.54*▲	2.02 ± 0.13*▲	34.86 ± 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

膜细胞活化, 导致炎症因子产生, 进而破坏关节, 导致关节畸形, 严重者可致残^[14]。治疗类风湿性关节炎的主要原则为早期诊断、早期治疗、个体化治疗及宣传教育等。

硫酸羟氯喹片是一种抗疟药物, 主要通过干扰一些酶的活性、DNA 的合成、抑制前列腺素的形成、稳定溶酶体膜等作用来改善类风湿性关节炎的症状, 且不良反应小, 在临床上普遍用于类风湿性关节炎的治疗^[5]。舒筋活络丸是由五加皮、独活、豨莶草、牛膝、威灵仙、木瓜、胆南星、地枫皮、桂枝、羌活、当归及川芎等制成的中成药, 具有驱风祛湿、舒筋活络等功效^[6]。因此, 本研究对类风湿性关节炎患者在给予针灸治疗的同时还给以舒筋活络丸联合硫酸羟氯喹片治疗, 取得了满意效果。

PGLYRP-1 为循环蛋白的一种, 可激活先天免疫机制同肽聚糖结合来促进炎症反应^[15]。ACCP 为诊断类风湿性关节炎的一种特异性抗体, 在其发病的早期即可检测到, 其高表达同关节损伤有关^[16]。IGFBP-6 能够抑制骨代谢, 其高表达可促进中性粒细胞生成活性氧类及释放髓过氧化物酶, 促进免疫细胞向关节滑膜迁移^[17]。GM-CSF 在类风湿性关节炎患者血清中高表达, 可有效反映患者炎症反应程度和抗体滴度, 可作为判断类风湿性关节炎病情的 1 个指标^[18]。IL-17 是一种炎症因子, 其在类风湿性关节炎患者血清中呈高表达, 并同类风湿性关节炎活动评分呈正相关^[19]。MMP-3 在类风湿性关节炎患者血清中呈高表达, 能够降解细胞外基质, 参与机体组织损伤、修复和炎症反应等过程^[20]。本研究, 经治疗两组血清 PGLYRP-1、ACCP、IGFBP-6、GM-CSF、IL-17、MMP-3 均下降, 但治疗组患者更明显 ($P < 0.05$)。说明舒筋活络丸联合硫酸羟氯喹片治疗类风湿性关节炎可有效改善机体炎症反应。此外, 在有效率、临床症状改善时间及相关评分上治疗组均优于对照组 ($P < 0.05$)。说明舒筋活络丸联合硫酸羟氯喹片治疗类风湿性关节炎效果显著。

综上所述, 舒筋活络丸联合硫酸羟氯喹片治疗类风湿性关节炎可有效改善患者临床症状, 减轻患者疼痛, 促进细胞因子水平改善, 有很好的临床应用价值。

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] 杨丽, 刘荣华, 黄四碧, 等. 类风湿性关节炎的发病机制及治疗药物研究进展 [J]. 中国药房, 2021, 32(17): 2154-2159.
- [3] 商宪敏, 席宁. 类风湿性关节炎的中医证治 [J]. 中国临床医生杂志, 2000, 28(4): 10-12.
- [4] 张润润, 何东仪. 近十年中医外治法治疗类风湿性关节炎的研究概况 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(7): 1703-1705.
- [5] 周莹莹, 刘宇灵, 林龙飞, 等. 青藤碱及其新剂型治疗类风湿性关节炎的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(24): 7709-7717.
- [6] 张江林, 黄烽. 羟氯喹的药理作用及在风湿性疾病中的应用 [J]. 解放军药学报, 2000, 16(2): 85-88.
- [7] 陈焕昭, 陈少刚, 李长潮, 等. 舒筋活络丸的药理研究 [J]. 实用医学杂志, 1988, 4(3): 35-36.
- [8] 史占军, 吕厚山, 许建中, 等. 类风湿性关节炎的诊断与治疗骨科专家共识 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2013, 5(3): 1184-1186.
- [9] 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.
- [10] Leeb B F, Andel I, Sautner J, et al. The DAS28 in rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients [J]. *Rheumatology*: Oxford, 2004, 43(12): 1504-1507.
- [11] 周祺, 高益, 魏康, 等. 全膝关节置换治疗类风湿性关节炎: 关节功能及相关生化指标的变化 [J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(9): 1337-1341.
- [12] 刘健, 郑志坚. 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.
- [13] 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): 273.
- [14] 叶伟胜, 张铁良. 类风湿关节炎流行病学进展 [J]. 国际骨科学杂志, 2009, 30(3): 144-147.
- [15] 张卫华, 刘才楨, 田俊容, 等. 血清中 IL-7、PGLYRP-1、SOST 的表达水平对类风湿性关节炎的诊断价值 [J]. 转化医学杂志, 2021, 10(6): 362-365.
- [16] 王璐, 李汉华, 翁文浩, 等. 基质金属蛋白酶-3 与抗环瓜氨酸肽抗体联合应用在类风湿关节炎疾病诊疗中的临床意义 [J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(4): 580-583.
- [17] 冯健, 凌秀婷, 施俊柱, 等. 血清中 IGFBP-6、HIF-1 α 及 VEGF 水平与不同活动度类风湿性关节炎相关性分析 [J]. 中国骨与关节杂志, 2022, 11(7): 533-536.
- [18] 刘登海. 类风湿性关节炎患者血清 GM-CSF 含量检测及其与炎性介质、抗体水平的相关性分析 [J]. 医学理论与实践, 2022, 35(1): 122-124.
- [19] 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.
- [20] 徐连强, 李新善, 曹毅. 血清 MMP-3、RF 水平结合 MRI 对类风湿性关节炎的早期诊断价值研究 [J]. 中国医学创新, 2022, 19(1): 121-124.

[责任编辑 金玉洁]