

祛风止痛胶囊联合硫酸羟氯喹治疗类风湿性关节炎的临床研究

张磊^{1,2}, 王海腾³, 严红武², 韩露², 李华南^{3*}

1. 天津中医药大学第二附属医院 消化科, 天津 300162
2. 天津市河东区东新街社区卫生服务中心 中医科, 天津 300162
3. 天津中医药大学第一附属医院 推拿科, 天津 300193

摘要: **目的** 探讨祛风止痛胶囊联合硫酸羟氯喹治疗类风湿性关节炎的临床疗效。**方法** 选取2022年1月—2022年12月天津中医药大学第二附属医院收治的80例类风湿性关节炎患者,按随机数字表法分为对照组(40例)和治疗组(40例)。对照组患者口服硫酸羟氯喹片,0.2 g/次,2次/d。在对照组的基础上,治疗组口服祛风止痛胶囊,6粒/次,2次/d。两组服药14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,关节疼痛和生活质量评分,及红细胞沉降率(ESR)、血清类风湿因子(RF)、白细胞介素-6(IL-6)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体水平。**结果** 治疗后,治疗组患者总有效率(97.51%)明显高于对照组(80.03%, $P<0.05$)。治疗后,治疗组关节晨僵、肿胀、疼痛、活动受限缓解时间均短于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组患者疼痛视觉模拟疼痛(VAS)评分明显降低,而生活质量评分量表(SF-36)评分明显升高($P<0.05$),且治疗组VAS和SF-36评分明显好于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组IL-6、ESR、RF、抗CCP抗体水平均明显降低($P<0.05$),且治疗组明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 祛风止痛胶囊联合硫酸羟氯喹治疗类风湿性关节炎效果确切,对关节晨僵肿胀等症缓解有效,并能降低关节炎症反应,减弱类风湿关节疼痛状态,患者生活质量较好。

关键词: 祛风止痛胶囊; 硫酸羟氯喹片; 类风湿性关节炎; 生活质量评分; 红细胞沉降率; 类风湿因子; 抗环瓜氨酸肽抗体
中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)08-2046-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.038

Clinical study on Qufeng Zhitong Capsules combined with hydroxychloroquine sulfate in treatment of rheumatoid arthritis

ZHANG Lei^{1,2}, WANG Hai-teng³, YAN Hong-wu², HAN Lu², LI Hua-nan³

1. Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300162, China
2. Department of TCM, Tianjin Hedong District Dongxin Street Community Health Service Center, Tianjin 300193, China
3. Department of Massage, First Affiliated Hospital of Tianjin University of traditional Chinese Medicine, Tianjin 300162, China

Abstract: Objective To investigate the curative effect of Qufeng Zhitong Capsules combined with hydroxychloroquine sulfate in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** Patients (80 cases) with rheumatoid arthritis in Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM from January 2022 to December 2022 were divided into control (40 cases) and treatment (40 cases) group according to random number table method. Patients in the control group were *po* administered with Hydroxychloroquine Sulfate Tablets, 0.2 g/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Qufeng Zhitong Capsules on the basis of the control group, 6 grains/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 14 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the improvement time of symptom, the scores of oint pain and quality of life, and the levels of IL-6, ESR, RF, and anti-CCP antibody in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group (97.51%) was significantly higher than that of the control group (80.03%, $P < 0.05$). After treatment, the relief time of morning stiffness, swelling, pain and movement restriction in the treatment group was shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the VAS score was significantly decreased, while the SF-36 score was significantly increased in two groups ($P < 0.05$), and the scores of VAS, and SF-36 in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2023-02-27

基金项目: 天津市卫生健康委员会、天津市中医药管理局中医中西医结合科研课题(2021024)

作者简介: 张磊, 本科, 研究方向为中医科。E-mail: zhanglei_doctor@163.com

*通信作者: 李华南

After treatment, the levels of IL-6, ESR, RF, and anti-CCP antibodies in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group was significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Qufeng Zhitong Capsules combined with hydroxychloroquine sulfate is effective in treatment of rheumatoid arthritis, can relieve symptoms such as morning stiffness and swelling, and can reduce joint inflammatory reaction and rheumatoid joint pain, and the quality of life of patients is better.

Key words: Qufeng Zhitong Capsules; Hydroxychloroquine Sulfate Tablets; rheumatoid arthritis; quality of life score; ESR; RF; anti-CCP antibody

类风湿性关节炎为自身免疫性疾病,是慢性侵袭性关节炎,以关节损伤及功能障碍表现为主^[1]。特征多以关节滑膜处的炎性细胞浸润、关节滑膜增生、滑膜血管生成、关节软骨和骨侵蚀为主要因素^[2]。该病可致关节畸形、工作能力障碍,还可累及心、肺和神经系统,严重者最终导致关节残疾,对患者的身心健康及生活质量有较大影响^[3]。中医学认为该病归属“骨痹”范畴,病变部位在全身关节,与肝脾肾三脏有密切关系^[4]。该病主要因正气亏虚、外邪气(风、寒、湿、热)侵犯阻络,致使肝、脾、肾等脏器正气虚损,引发营卫气血失衡所致发病^[5]。祛风止痛胶囊具有祛风止痛、舒筋活络、活血除湿的功效,并能改善关节周围微循环,减轻滑膜组织的异常增生,缓解病情症状^[6]。羟氯喹能调节机体免疫功能,抑制炎性细胞表达增殖反应,并降低关节痉挛的发生^[7]。因此,本研究采用祛风止痛胶囊与硫酸羟氯喹联合治疗类风湿性关节炎。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年1月—2022年12月天津中医药大学第二附属医院收治的80例类风湿性关节炎患者为研究对象,其中男47例,女33例;年龄40~85岁,平均年龄(62.51±1.38)岁;病程2.5~9.4年,平均病程(5.95±0.37)年;病变部位:手脚关节43例,膝关节21例,肩关节16例。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《(2018)中国类风湿性关节炎诊疗指南》^[8]诊断标准;(2)检验室类风湿检测阳性;(3)患者本人同意签订知情书。排除标准:(1)合并伴有心、肾病较严重者;(2)药物过敏史;(3)近1个月服用过激素治疗;(4)患有严重的免疫系统疾病者;(5)内分泌及精神性疾病。

1.3 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0.1g/片,产品批号202111003、202205027。祛风止痛胶囊由陕西步长制药有限公司生产,规格

0.3g/粒,产品批号202110026、202208023。

1.4 分组和治疗方法

随机数字法分为对照组(40例)和治疗组(40例),其中对照组男24例,女16例;年龄40~81岁,平均年龄(61.77±1.46)岁;病程2.5~8.7年,平均病程(5.90±0.33)年;病变部位:手脚关节22例,膝关节11例,肩关节7例。治疗组男23例,女17例;年龄43~85岁,平均年龄(62.34±1.48)岁;病程3.1~9.4年,平均病程(5.87±1.39)年;病变部位:手脚关节21例,膝关节10例,肩关节9例。两组年龄、性别、病程、病变部位比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服硫酸羟氯喹片,0.2g/次,2次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服祛风止痛胶囊,6粒/次,2次/d。两组服药14周观察治疗效果。

1.5 疗效评价标准^[9]

显效:患者关节症状(疼痛、肿胀、晨僵等)缓解显著;有效:关节(疼痛、肿胀、晨僵等)症状有一定好转;无效:症状及体征未见改变或关节加重。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 症状缓解时间 治疗期间,患者出现的关节晨僵、肿胀、疼痛、活动受限等临床症状缓解情况进行分析。

1.6.2 关节疼痛程度 所有受试者的关节疼痛程度,均采用视觉模拟疼痛(VAS)评分法进行评估,内容是将疼痛程度用0~10个数字表。0分:无痛;2~4分:轻度;5~7分:中度;8~10分:重度,评分数越高为关节疼痛严重^[10]。

1.6.3 生活质量评价 在治疗前后,所有患者进行生活质量评估,采用生活质量评分量表(SF-36)评价,其内容包含8个维度(精神健康、生理及心理职能、躯体功能、整体健康、心理健康、生理健康、社会功能),评分0~100分,生活质量越高评分数越高^[11]。

1.6.4 血清炎性因子 抽取次日早晨受试者空腹静脉血 5 mL, 使用离心机离心 10 min (3 000 r/min) 左右, 血清保存于 -50 °C 冰箱内。采用酶联免疫吸附法进行检测, 对红细胞沉降率 (ESR)、血清类风湿因子 (RF)、白细胞介素-6 (IL-6)、抗环瓜氨酸肽 (CCP) 抗体水平测定, 按照试剂盒说明操作。

1.7 不良反应

治疗期间, 分析患者服药产生的不良反应。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理, 计数资料以百分数表示, 用 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率 (97.51%) 明显高于

对照组 (80.03%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状缓解时间比较

治疗后, 治疗组关节晨僵、肿胀、疼痛、活动受限缓解时间均短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组关节疼痛和生活质量评分比较

治疗后, 两组患者疼痛 VAS 评分明显降低, 而 SF-36 评分明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组疼痛 VAS 评分低于对照组, SF-36 评分高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清标志物水平比较

治疗后, 两组 IL-6、ESR、RF、抗 CCP 抗体水平平均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 IL-6、ESR、RF、抗 CCP 抗体水平平均明显低于对照组 ($P < 0.05$), 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	40	21	11	8	80.03
治疗	40	32	7	1	97.51*

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 relief time of symptom between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	关节晨僵时间/周	关节肿胀时间/周	关节疼痛时间/周	关节活动受限时间/周
对照	40	11.34 ± 1.27	9.73 ± 1.54	9.41 ± 1.16	11.68 ± 1.49
治疗	40	9.25 ± 1.63*	8.03 ± 1.29*	7.35 ± 1.27*	9.81 ± 1.06*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组 VAS 评分和 SF-36 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on VAS score and SF-6 score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VAS 评分		SF-36 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	4.67 ± 0.79	2.13 ± 0.41*	68.37 ± 2.44	75.26 ± 2.19*
治疗	40	4.72 ± 0.68	0.95 ± 0.12*▲	68.43 ± 2.51	87.47 ± 2.08*▲

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 血清 IL-6、ESR、RF 和抗 CCP 抗体水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum IL-6, ESR, RF and anti-CCP antibody levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	ESR/(mm·h ⁻¹)	RF/(IU·mL ⁻¹)	抗 CCP 抗体/(U·mL ⁻¹)
对照	40	治疗前	50.83 ± 5.78	39.42 ± 4.43	76.48 ± 7.03	87.35 ± 8.24
		治疗后	39.52 ± 4.72*	27.08 ± 3.62*	53.29 ± 5.59*	59.57 ± 6.19*
治疗	40	治疗前	50.74 ± 5.81	39.38 ± 4.36	76.36 ± 7.11	87.42 ± 8.31
		治疗后	27.61 ± 3.49*▲	18.45 ± 2.77*▲	33.24 ± 4.67*▲	31.46 ± 4.11*▲

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 两组不良反应比较

治疗后, 对照组恶心呕吐 2 例, 耳鸣 1 例, 皮疹 1 例, 不良反应发生率 10.00%; 治疗组恶心呕吐

1 例, 头昏 1 例, 皮疹 1 例, 不良反应发生率 7.50%, 两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 5。

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	头昏/例	耳鸣/例	皮疹/例	发生率/%
对照	50	2	0	1	1	10.00
治疗	50	1	1	0	1	7.50

3 讨论

类风湿性关节炎属于慢性侵犯关节为主的疾病, 其以持续性滑膜炎、系统性炎症和自身抗体为特点^[12]。病因尚不明确, 好发于手、腕、足等小关节, 常反复发作, 主要认为与感染、免疫、内分泌、环境、遗传等因素有关, 认为细胞因子在发病机制中起了很重要的作用^[13]。关节腔内的细胞炎性因子刺激滑膜组织, 致使新生血管形成, 诱发滑膜细胞、巨噬细胞加重浸润, 同时又反作用于免疫细胞, 引发了病理性自身免疫反应, 导致其特征性滑膜改变而发病^[14]。中医学对该病认为归“行痹”“痛痹”等范畴, 《素问·痹论》中记载:“风寒湿三气杂至, 合而为痹也”^[15]。外感风、寒、湿三大邪气, 入侵人体肌骨筋肉, 或热、痰、瘀等邪气内生, 或夹杂合病, 导致筋骨经络闭塞不通, 不通则痛而致痹病的发生^[16]。祛风止痛胶囊由老鹳草、寄生、续断、威灵仙、独活、草乌、红花共计 7 味中药材组成, 诸药合用能调节机体免疫功能, 使骨关节软骨功能的衰退延缓, 并减轻关节的疼痛感^[17]。硫酸羟氯喹属 4-氨基喹诺酮类药, 能抑制炎性细胞因子的释放, 减少滑膜炎性细胞渗出, 延缓患者骨损伤状态, 使病情得到控制^[18]。

本研究结果显示, 与对照组比较, 治疗组治疗后的关节晨僵、肿胀、疼痛、活动受限等症状缓解时间均较短。说明祛风止痛胶囊与硫酸羟氯喹协同治疗, 能有效改善关节肿胀、晨僵、活动受限情况, 患者患侧关节血液微循环得以改善有效, 使病情恢复加快。

本研究结果显示, 与对照组比较, 治疗后治疗组的 SF-36 评分升高, VAS 评分、IL-6、ESR、RF、抗 CCP 抗体水平均降低。说明中西药物祛风止痛胶囊与硫酸羟氯喹联合治疗, 可抑制关节滑膜细胞的炎性反应, 促使机体免疫能力增强, 并进一步缓解关

节疼痛程度, 改善其生命质量。IL-6 属多肽细胞因子, 机体炎性反应增加时水平随之升高, 会引发疾病加重。ESR 是临床诊断常用指标, 其水平提高可反映机体炎症正处于感染状态程度, 并促进炎症因子分泌增多, 加重病情^[19]。RF 是一种变性 IgG 的自身抗体, 其表达水平升高可反映出关节的炎性细胞浸润及滑膜增生严重程度。血清抗 CCP 抗体是 B 淋巴细胞分泌的免疫蛋白, 其水平升高与关节骨和软骨的侵蚀和破坏反复发作有关, 是关键的早期诊断标志^[20]。

综上所述, 祛风止痛胶囊联合硫酸羟氯喹治疗类风湿性关节炎效果确切, 对关节晨僵肿胀等症状缓解有效, 并能降低关节炎性反应, 减弱类风湿关节炎疼痛状态, 患者生活质量恢复较好, 且安全有效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 朱丽芳, 俸一然, 许东云. 类风湿关节炎患者生存质量的研究进展 [J]. 风湿病与关节炎, 2018, 7(4): 76-80.
- [2] 陈慕芝, 吕蕾, 照日格图. 老年类风湿关节炎 56 例临床特点分析 [J]. 风湿病与关节炎, 2018, 7(7): 36-38.
- [3] 余志谋. 类风湿性关节炎的临床诊断及药物治疗进展 [J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(5): 704-705.
- [4] 王海瑜, 宋陈惠, 李方凯, 等. 中医治疗类风湿关节炎焦虑抑郁探讨 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(1): 113-115.
- [5] 李瑞昌, 郭艳艳, 陈伟伦. 不同中医证候类风湿关节炎患者疾病活动度和实验室指标的对比分析 [J]. 慢性病学杂志, 2021, 11(7): 504-508.
- [6] 李晓强, 贾春颖, 辛宁. 祛风止痛胶囊辅助治疗类风湿性关节炎的临床分析 [J]. 中国实用医药, 2010, 5(7): 137-138.
- [7] 林永鸿. 硫酸羟氯喹治疗类风湿性关节炎的临床效果评价 [J]. 中国继续医学教育, 2015(12): 169.
- [8] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊

- 疗指南 [J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 10-12.
- [9] 胥少汀, 葛宝丰, 徐印坎. 实用骨科 [M]. 第 3 版. 人民军医出版社, 2015: 462-470.
- [10] 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.
- [11] 陈勇, 陈志伟, 黄华, 等. SF-36 量表用于类风湿关节炎患者生命质量的研究 [J]. 苏州大学学报: 医学版, 2005, 25(3): 443-445.
- [12] Feldman M, Ginsburg I. A novel hypothetical approach to explain the mechanisms of pathogenicity of rheumatic arthritis [J]. *Mediterr J Rheumatol*, 2021, 32(2): 112-117.
- [13] 徐慧敏, 黄传兵, 毛古燧, 等. 类风湿关节炎患者血清骨代谢标志物水平及炎症因子变化研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(2): 152-155.
- [14] 王雨来, 汪洋, 纪保超, 等. 血清炎症指标及关节液分析在类风湿关节炎假体周围感染诊断中的应用 [J]. 中华骨科杂志, 2021, 41(14): 911-915.
- [15] 林雅琪. 中医治疗类风湿关节炎风寒湿痹证的研究进展 [J]. 大众科技, 2022, 24(8): 120-122
- [16] 党鹏, 田杰祥, 王钢, 等. 中医药对类风湿关节炎滑膜炎的作用机制 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(14): 731-734.
- [17] 付风先, 刘昌英. 祛风止痛胶囊治疗类风湿性关节炎 67 例效果观察(摘要) [J]. 齐鲁医学杂志, 2002, 17(1)3
- [18] 张矿军, 唐子惠, 吴金玉. 独活寄生汤联合硫酸羟氯喹治疗类风湿关节炎 67 例疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(7): 107-108.
- [19] 李霞, 经海凤, 阮圣斐. 类风湿关节炎膝关节病变及关节积液患者超声表现与 ESR、CRP、IL-6、TNF- α 关系研究 [J]. 国际医药卫生导报, 2021, 25(23): 475-479.
- [20] 顾福荣, 张义东, 施锦杰. 抗 CCP 抗体、抗 RA33 抗体、抗 Sa 抗体和 RF 联合检测对类风湿性关节炎诊断的意义 [J]. 实验与检验医学, 2020, 25(1): 624-628.

[责任编辑 金玉洁]