

复方小活络丸联合托法替布治疗类风湿关节炎的临床研究

杨建磊, 李宁鑫, 魏增伯, 李基新*

天津市北辰医院 骨科, 天津 300400

摘要: **目的** 探讨复方小活络丸联合托法替布治疗类风湿关节炎的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 7 月—2023 年 7 月天津市北辰医院骨科收治的 128 例类风湿关节炎患者, 按照随机数字法分为对照组和治疗组, 每组各 64 例。对照组口服枸橼酸托法替布片, 1 片/次, 2 次/d。治疗组在对照组治疗基础口服复方小活络丸, 温开水送服 1 丸/次, 2 次/d。两组均连续治疗 7 周。观察两组的临床疗效和症状改善时间, 比较两组治疗前后视觉模拟评分法 (VAS) 评分、白细胞介素-6 (IL-6)、抗环瓜氨酸肽抗体 (anti-CCP)、B 细胞趋化因子 CXC 配体 13 (CXCL13)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 98.44%, 显著高于对照组的 84.38% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组关节疼痛、关节肿胀、关节晨僵、关节屈伸不利改善时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 VAS 疼痛评分均较同组治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 VAS 疼痛评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 IL-6、anti-CCP、CXCL13、TNF- α 水平均较同组治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 IL-6、anti-CCP、CXCL13、TNF- α 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 复方小活络丸联合托法替布治疗类风湿关节炎具有较好的临床疗效, 能缩短症状改善时间, 降低 VAS 疼痛评分和血清炎症因子水平, 值得借鉴应用。

关键词: 复方小活络丸; 枸橼酸托法替布片; 类风湿关节炎; 症状改善时间; 白细胞介素-6; 抗环瓜氨酸肽抗体; B 细胞趋化因子 CXC 配体 13; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)06-1559-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.031

Clinical study of Compound Xiaohuoluo Pills combined with tofacitinib in treatment of rheumatoid arthritis

YANG Jianlei, LI Ningxin, WEI Zengbo, LI Jixin

Department of Orthopedics, Tianjin Beichen Hospital, Tianjin 300400, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of Compound Xiaohuoluo Pills combined with tofacitinib in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** A total of 128 patients with rheumatoid arthritis admitted to the Department of Orthopedics of Tianjin Beichen Hospital from July 2021 to July 2023 were selected and divided into control group and treatment group according to random number method, with 64 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Tofacitinib Citrate Tablets, 1 tablet/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Compound Xiaohuoluo Pills on the basis of the control group, 1 pill/time with warm water, twice daily. Both groups were treated continuously for 7 weeks. The clinical efficacy and symptom improvement time of two groups were observed, and the changes of visual analogue scale (VAS) score, interleukin-6 (IL-6), anti-cyclic cititine peptide antibody (anti-CCP), B-cell chemokine CXC ligand 13 (CXCL13), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 98.44%, which was significantly higher than that of the control group (84.38%, $P < 0.05$). After treatment, the improvement time of joint pain, joint swelling, joint stiffness, and joint flexion and extension in treatment group was significantly shorter than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, VAS pain scores in both groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the VAS pain score of treatment group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of IL-6, anti-CCP, CXCL13, and TNF- α in 2 groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, anti-CCP, CXCL13, and TNF- α in treatment group were lower

收稿日期: 2023-11-02

作者简介: 杨建磊, 研究方向是骨科疾病的诊疗。E-mail: JianleiYang21@163.com

*通信作者: 李基新, 主任医师, 研究方向是关节置换及创伤骨科。

than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Xiaohuoluo Pills combined with tofacitinib has good clinical effect in treatment of rheumatoid arthritis, and can shorten the time of symptom improvement, reduce VAS pain score and serum inflammatory factor level, which is worth learning for application.

Key words: Compound Xiaohuoluo Pills; Tofacitinib Citrate Tablets; rheumatoid arthritis; symptom improvement time; IL-6; anti-CCP; CXCL13; TNF- α

类风湿关节炎是一种以关节受累为主, 常伴关节外其他脏器损害的慢性风湿病^[1]。病理表现为滑膜成纤维细胞增生, 自身抗体过度产生, 并逐渐导致关节原始结构破坏, 其确切病因和发病机制仍不明确^[2]。类风湿关节炎致残率高, 若错过最佳治疗时期, 将延误病情, 最终可致关节破坏、变形, 严重影响患者日常生活^[3]。中医学认为该病属“痹证”“鹤膝风”等范畴, 该病初期多在肌表, 致病因素主要是风寒湿热病邪, 病机多以经络痹阻不通为主^[4]。因气血津液流通受阻, 可见局部皮肤瘀斑, 关节肿大, 屈伸不利, 日久络脉失养, 筋骨失润, 进而关节麻木疼痛、活动障碍^[5]。复方小活络丸具有祛风活络、除湿通痹的功效, 能缓解关节炎的疼痛, 延缓关节进一步损伤的发生^[6]。托法替布能阻断炎性细胞信号传导, 降低促炎细胞因子释放量, 从而减弱关节破坏的严重程度^[7]。为此, 本研究采用小活络丸联合托法替布治疗类风湿关节炎, 取得了较好的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取 2021 年 7 月—2023 年 7 月天津市北辰医院骨科收治的 128 例类风湿关节炎患者, 其中男 69 例, 女 59 例; 年龄 25~69 岁, 平均 (47.05 ± 1.38) 岁; 病程 6~30 个月, 平均 (18.23 ± 1.61) 个月。

纳入标准: 符合《2018 中国类风湿关节炎诊疗指南》^[8]诊断标准; 患者签订知情同意书。

排除标准: 合并有严重神经、精神疾病史且无法配合者; 药物过敏史者; 近半年来连续使用糖皮质激素类药物者; 患有免疫性疾病及血液性疾病者; 关节严重变形者及患精神性疾病者。

1.2 药物

复方小活络丸由北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂生产, 规格 3 g/丸, 产品批号 202104011、202302019; 枸橼酸托法替布片由 Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH 生产, 规格 5 mg/片, 产品批号 202106029、202305028。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字法将所有患者分对照组 (64 例) 和治疗组 (64 例)。其中对照组男 35 例, 女 29 例;

年龄 25~66 岁, 平均 (47.18 ± 1.33) 岁; 病程 6~27 个月, 平均 (18.51 ± 1.59) 个月。治疗组男 34 例, 女 30 例; 年龄 28~69 岁, 平均 (47.11 ± 1.35) 岁; 病程 8~30 个月, 平均 (18.49 ± 1.63) 个月。两组性别组成、年龄、病程比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者口服枸橼酸托法替布片, 1 片/次, 2 次/d。治疗组在对照组治疗基础口服复方小活络丸, 温开水送服 1 丸/次, 2 次/d。两组均治疗 7 周。

1.4 临床疗效评价标准^[9]

显效: 关节炎症状及关节疼痛恢复正常; 有效: 症状及关节活动有所好转, 疼痛有所缓解; 无效: 关节炎未见改变, 有患者疼痛加重。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状改善时间 治疗期间, 记录患者关节疼痛、关节肿胀、关节晨僵、关节屈伸不利改善时间。

1.5.2 关节疼痛评分 治疗前后对所有类风湿关节炎患者采用视觉模拟评分法 (VAS) 评估疼痛程度, 评分 0~10 分, 其中无痛 0 分, 轻度 1~3 分, 中度 4~6 分, 重度 7~10 分, 评分越高表示疼痛越重^[10]。

1.5.3 血清炎性因子水平 抽取清晨患者空腹静脉血 5 mL, 使用杭州瑞诚 393 型离心机分离血清, 采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-6 (IL-6)、抗环瓜氨酸肽抗体 (anti-CCP)、B 细胞趋化因子 CXC 配体 13 (CXCL13)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平, 操作按试剂盒标准执行。

1.6 不良反应观察

药物治疗过程中, 观察并记录患者出现恶心呕吐、腹痛、消化不良、皮疹等不良反应发生情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理研究所得数据, 计数资料用 χ^2 检验, 以百分比表示; 计量资料用 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率是 98.44%, 显著高于对照组的 84.38% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状改善时间比较

治疗后, 治疗组患者关节疼痛、关节肿胀、关节晨僵、关节屈伸不利改善时间均显著短于对照组 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组 VAS 疼痛评分比较

治疗后, 两组 VAS 疼痛评分均较同组治疗前显著降低 ($P<0.05$); 治疗后, 治疗组 VAS 疼痛评分低于对照组 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清因子水平比较

治疗后, 两组血清 IL-6、anti-CCP、CXCL13、

TNF- α 水平均较同组治疗前显著降低 ($P<0.05$); 治疗后, 治疗组 IL-6、anti-CCP、CXCL13、TNF- α 水平均低于对照组 ($P<0.05$), 见表 4。

2.5 两组药物不良反应比较

治疗过程中, 对照组患者发生恶心呕吐 2 例, 腹痛 2 例, 消化不良 1 例, 皮疹 2 例, 不良反应发生率是 10.94%; 治疗组患者发生恶心呕吐 1 例, 腹痛 1 例, 消化不良 1 例, 皮疹 1 例, 不良反应发生率是 6.25%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

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	64	38	16	10	84.38
治疗	64	54	9	1	98.44*

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

组别	n/例	症状改善时间/周			
		关节疼痛	关节肿胀	关节晨僵	关节屈伸不利
对照	64	3.61 $\pm$ 0.83	5.61 $\pm$ 1.14	3.84 $\pm$ 0.46	4.71 $\pm$ 0.53
治疗	64	1.87 $\pm$ 0.71*	3.52 $\pm$ 1.06*	2.43 $\pm$ 0.32*	3.14 $\pm$ 0.33*

与对照组比较: * $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs control group.

表 3 两组 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	VAS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	64	6.65 $\pm$ 0.94	5.04 $\pm$ 0.52*
治疗	64	6.58 $\pm$ 0.86	2.21 $\pm$ 0.32* [▲]

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 两组血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	anti-CCP/(U·mL ⁻¹)	CXCL13/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
对照	64	治疗前	48.09 $\pm$ 7.34	36.49 $\pm$ 4.28	108.53 $\pm$ 37.28	45.82 $\pm$ 6.53
		治疗后	39.26 $\pm$ 5.56*	24.41 $\pm$ 3.19*	73.21 $\pm$ 9.26*	36.08 $\pm$ 4.27*
治疗	64	治疗前	48.11 $\pm$ 7.25	36.57 $\pm$ 4.35	108.62 $\pm$ 37.14	45.76 $\pm$ 6.44
		治疗后	27.76 $\pm$ 3.21* [▲]	11.20 $\pm$ 2.17* [▲]	42.34 $\pm$ 7.52* [▲]	22.35 $\pm$ 2.70* [▲]

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.

3 讨论

类风湿关节炎是常见的慢性炎症性关节疾病，其特征是滑膜的慢性增生、软骨及骨质破坏、炎症性骨吸收，导致关节畸形及功能障碍^[11]。其诱发原因（潮湿、炎症、免疫等）较多，当多种因素相互作用时，患者机体的免疫反应会变得异常活跃^[12]。进而对正常的关节组织发起攻击，致使韧带、软骨、滑膜等出现炎症反应，关节骨质和软骨细胞被破坏，出现疼痛、畸形等症状，严重影响正常的关节功能^[13]。中医学认为该病归“骨痹”“历节”等范畴，《素问·痿论》中记载：“阳明主润宗筋，宗筋纵则带脉不引，故足痿不用也”^[14]。该病因风寒湿热之邪侵袭机体，痹阻气血经络，阻碍气血运行，气机不畅，瘀血阻滞，津液输布障碍，环流不利，形成水湿痰饮，湿热内结于筋脉关节，不通则痛^[15]。有研究证实，类风湿疾病发展至晚期，宿邪继续阻滞于筋骨关节，痰瘀胶浊难化，病邪深入骨骱，破蚀骨质而致关节畸形，缠绵难愈，延及终生^[16]。复方小活络丹由胆南星、制川乌、制草乌、地龙、乳香、没药共计 6 味中药组成，诸药合用具有温经活络、祛风寒、痰湿、瘀血之功，并能有效抑制关节肉芽组织增生，使关节功能恢复明显^[17]。托法替布是小分子非受体酪氨酸激酶活性抑制剂，可抑制炎症因子释放，减缓红细胞沉降，推动关节功能的恢复，提高治疗效果^[18]。本研究结果显示，治疗后与对照组比较，治疗组出现关节疼痛、关节肿胀、关节晨僵、关节屈伸不利等改善时间均较短；治疗组的 VAS 疼痛评分均较低，说明复方小活络丸与托法替布一同治疗，关节肿胀、晨僵、屈伸不利等症状明显缓解，患者关节疼痛评分显著降低，整体机能得到改善。

IL-6 是促炎症细胞因子，其水平升高可促进类风湿因子的生成，加速炎症反应进程，使关节软骨组织病变加重。TNF- α 水平升高能够激活关节内皮细胞聚集促炎细胞，参与关节炎的发病，并加快关节炎的损伤过程^[19]。anti-CCP 属瓜氨酸链之一，是类风湿关节炎诊断的重要指标，其水平升高可直接加重关节炎性反应，使关节病变加重^[20]。CXCL13 属于 CXC 亚家族趋化因子，与自身免疫性疾病的发病密切相关，表达水平升高可过多分泌关节局部炎症因子，加重该病进程^[21]。本研究结果显示，治疗后，两组血清 IL-6、anti-CCP、CXCL13、TNF- α 水平均较同组治疗前显著降低（ $P < 0.05$ ）；治疗后，

治疗组 IL-6、anti-CCP、CXCL13、TNF- α 水平均低于对照组（ $P < 0.05$ ），说明复方小活络丸联合托法替布治疗类风湿关节炎能缓解炎症反应，减轻炎症因子对关节的破坏作用，降低病情活动情况，从而达到治疗关节炎的目的。

综上所述，复方小活络丸联合托法替布治疗类风湿关节炎具有较好的临床疗效，能缩短症状改善时间，降低 VAS 疼痛评分和血清炎症因子水平，值得借鉴应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张义滨, 刘志敏, 熊凌霜. 类风湿关节炎发病机制及其治疗方法研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2020, 21(13): 88-90.
- [2] 陈曦, 张成义. 类风湿关节炎的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 26(3): 239-243.
- [3] 古洁若. 类风湿关节炎研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2020, 19(15): 1367-1369.
- [4] 田佳星, 廖江铨, 袁立霞. 中医治疗类风湿关节炎临床研究进展 [J]. 山东中医药大学学报, 2021, 10(3): 341-346.
- [5] 纪维峰, 高明利. 中医治疗类风湿关节炎研究概要 [J]. 实用中医内科杂志, 2021, 25(5): 225-228.
- [6] 黎潭辉, 罗淑芳, 杨少勇. 小活络丹治疗类风湿性关节炎 58 例 [J]. 河南中医, 2022, 32(4): 489-490.
- [7] 张娟, 余雅坤, 田晶晶, 等. 托法替布治疗难治性类风湿关节炎的分析 [J]. 实用医学杂志, 2022, 38(8): 297-302.
- [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): 208-211.
- [9] 姜玉铃. 中国风湿病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 416-421.
- [10] 孙兵, 车晓明. 视觉模拟评分法(VAS) [J]. 中华神经外科杂志, 2020, 28(6): 361-365.
- [11] 温博, 曾升平. 类风湿关节炎的研究进展 [J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 9(4): 435-439.
- [12] Schmukler J, Block J A, Pincus T, et al. Functional status measures and indices in rheumatoid arthritis: Comment on the articles by barber et al and England et al [J]. Arthritis Care Res, 2020, 72(8): 1002-1011.
- [13] Edwards S W, Hughes V, Barlow J, et al. Immunological detection of myeloperoxidase in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis [J]. Biochem, 2019, 25(1): 1081-1088.
- [14] 黄举斌. 中医治疗类风湿关节炎的临床观察 [J]. 中国民族民间医药, 2020, 19(20): 536-538.

- [15] 梁永林, 柳春, 任真. 中医治疗类风湿关节炎用药规律研究 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 28(12): 425-427.
- [16] 张乃峥. 对类风湿关节炎的新探讨 [J]. 新医学, 2021, 29(1): 410-411.
- [17] 曾立清. 小活络丸加减治疗类风湿性关节炎临床观察 [J]. 中医临床研究, 2021, 17(4): 307-312.
- [18] 郭霞, 李俏, 蒋盛芝, 等. 托法替布治疗中重度类风湿关节炎疗效分析 [J]. 重庆医学, 2022, 23(8): 604-608.
- [19] 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, 2022, 38(4): 385-389.
- [20] 牛诗琼, 邓绍团, 张姹慧, 等. 类风湿性关节炎患者 anti-Sa, anti-CCP 抗体浓度检测及其与炎症及骨关节损伤严重程度的相关关系 [J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(1): 428-431.
- [21] 安乐美, 楚天舒, 刘谓, 等. 血清 CXCL13 在类风湿关节炎中的表达及意义 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 32(3): 643-647.

[责任编辑 金玉洁]