

尪痹片联合托法替布治疗类风湿关节炎的临床研究

潘童¹, 李霞¹, 郭菲¹, 李云¹, 朱安礼^{2*}, 夏天³, 张贵志⁴

1. 聊城市第二人民医院 (山东第一医科大学附属聊城二院) 风湿免疫科, 山东 聊城 252600

2. 聊城市第二人民医院 (山东第一医科大学附属聊城二院) 骨科, 山东 聊城 252600

3. 聊城市第二人民医院 (山东第一医科大学附属聊城二院) 药学部, 山东 聊城 252600

4. 聊城市第二人民医院 (山东第一医科大学附属聊城二院) 消化科, 山东 聊城 252600

摘要:目的 探讨尪痹片联合托法替布治疗类风湿关节炎的临床疗效。方法 选取 2022 年 9 月—2023 年 8 月聊城市第二人民医院收治的 116 例类风湿关节炎患者, 使用 SPSS 27.0 统计软件包生成随机数字表, 按照 1:1 进行随机分组, 分为对照组 58 例和治疗组 58 例。对照组患者口服枸橼酸托法替布片, 5 mg/次, 2 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服尪痹片, 4 片/次, 3 次/d。两组疗程 12 周。观察两组治疗 4、8、12 周后的临床疗效, 比较两组治疗前后各项临床表现评分、28 个关节疾病活动度 (DAS28-CRP 和 DAS28-ESR) 评分、类风湿关节炎自我效能量表 (RASE) 评分、36 项健康调查简表 (SF-36) 评分及全血中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR) 和血清 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素 (IL)-6、 γ 干扰素 (IFN- γ)、IL-10 水平变化。结果 治疗组治疗 4、8 周后的总有效率分别为 72.41%、86.21%, 与对照组的 67.24%、75.86% 比较差异无统计学意义; 治疗 12 周后治疗组的总有效率是 94.83%, 显著高于对照组的 82.76% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组关节疼痛评分、肿胀评分、屈伸不利评分、晨僵评分、关节压痛评分均较同组治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组临床表现评分显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 DAS28-CRP 评分、DAS28-ESR 评分显著降低, 而 RASE 评分和 SF-36 评分均显著增加 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 DAS28 评分、RASE 评分和 SF-36 评分改善优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 NLR、CRP、IL-6、IFN- γ 、IL-10 均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组炎症指标低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 尪痹片联合托法替布治疗类风湿关节炎的效果确切, 能有效促进临床表现和疾病活动度减轻, 并能进一步缓解机体炎症损伤, 改善患者自我效能和生活质量。

关键词: 尪痹片; 枸橼酸托法替布片; 类风湿关节炎; 36 项健康调查简表评分; 全血中性粒细胞与淋巴细胞比值; C 反应蛋白; 白细胞介素-6; 干扰素- γ

中图分类号: R982 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)09-2371-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.09.028

Clinical study of Wangbi Tablets combined with tofacitinib in treatment of rheumatoid arthritis

PAN Tong¹, LI Xia¹, GUO Fei¹, LI Yun¹, ZHU Anli², XIA Tian³, ZHANG Guizhi⁴

1. Department of Rheumatology and Immunology, The Second People's Hospital of Liaocheng, The Second Hospital of Liaocheng Affiliated to Shandong First Medical University, Liaocheng 252600, China

2. Department of Orthopedics, The Second People's Hospital of Liaocheng, The Second Hospital of Liaocheng Affiliated to Shandong First Medical University, Liaocheng 252600, China

3. Department of Pharmacy, The Second People's Hospital of Liaocheng, The Second Hospital of Liaocheng Affiliated to Shandong First Medical University, Liaocheng 252600, China

4. Department of Gastroenterology, The Second People's Hospital of Liaocheng, The Second Hospital of Liaocheng Affiliated to Shandong First Medical University, Liaocheng 252600, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Wangbi Tablets combined with tofacitinib in treatment of rheumatoid arthritis.

Methods A total of 116 patients with rheumatoid arthritis admitted to the Second People's Hospital of Liaocheng from September 2022 to August 2023 were selected. SPSS 27.0 statistical software package was used to generate a random number table,

收稿日期: 2024-01-20

基金项目: 山东省中医药科技项目 (M2023272)

作者简介: 潘童, 副主任医师, 主要从事类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎、痛风等方面的研究。E-mail: pantong604604@163.com

*通信作者: 朱安礼, 副主任医师, 主要从事关节、脊柱等方面的研究。E-mail: zhuanli1006@163.com

and randomly divided into a control group (58 cases) and a treatment group (58 cases) according to 1:1. Patients in the control group were *po* administered with Tofacitinib Citrate Tablets, 5 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Wangbi Tablets on the basis of the control group, 4 tablets/time, three times daily. Both groups were treated for 12 weeks. The clinical efficacy of the two groups was observed after 4, 8 and 12 weeks of treatment. The changes of clinical manifestations, 28 joint disease activity (DAS28-CRP and DAS28-ESR) scores, rheumatoid arthritis Self-efficacy Scale (RASE) scores, 36 health survey summary Form (SF-36) scores, whole blood neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and serum C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-6, interferon- γ (IFN- γ), and IL-10 in two groups were compared before and after treatment for changed. **Results** After 4 and 8 weeks of treatment, the total effective rate of the treatment group was 72.41% and 86.21%, respectively, which had no statistical significance compared with 67.24% and 75.86% of the control group. After 12 weeks of treatment, the total effective rate of treatment group was 94.83%, which was significantly higher than that of control group (82.76%) ($P < 0.05$). After treatment, joint pain score, swelling score, adverse flexion and extension score, morning stiffness score and joint tenderness score in 2 groups were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the clinical performance score of the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, DAS28-CRP score and DAS28-ESR score were significantly decreased, but RASE score and SF-36 score were significantly increased in both groups ($P < 0.05$). After treatment, DAS28 score, RASE score and SF-36 score in the treatment group were better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, NLR, CRP, IL-6, IFN- γ and IL-10 were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$). After treatment, the inflammation index in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Wangbi Tablets combined with tofacitinib has a definite effect in treatment of rheumatoid arthritis, and can effectively promote the reduction of clinical manifestations and disease activity, further alleviate the inflammatory damage of the body, improve the self-efficacy and quality of life of patients.

Key words: Wangbi Tablets; Tofacitinib Citrate Tablets; rheumatoid arthritis; SF-36 score; NLR; CRP; IL-6; IFN- γ

类风湿关节炎为常见风湿病，主要特征是关节疼痛、肿胀、压痛、屈伸不利和晨僵等症状。该疾病发病率较高，在我国约为 0.42%，主要发生于中年女性，会严重降低患者的关节功能、活动能力及睡眠质量，给其日常生活造成很大困扰；长期慢性炎症状态还可能引发其他疾病，如心血管疾病、气道炎症、神经系统病变等，造成身体机能下降、经济负担加重；甚至出现关节畸形，使患者心理压力增加、生活质量大大降低^[1]。目前，类风湿关节炎的治疗主要是通过药物控制炎症、缓解症状和改善关节功能，药物治疗包括非甾体抗炎药、糖皮质激素和改善病情抗风湿药物 (DMARDs) 等^[2]。然而，目前的治疗方法仍存在一些不足，如药物不良反应、治疗效果不稳定等。托法替布是针对 Janus 激酶 (JAK) 信号通路的口服 DMARDs，具有抑制炎症、缓解关节破坏进程等作用，是治疗类风湿关节炎的新型小分子靶向药^[3]。尪痹片属于传统中药制剂，适用于肝肾不足、风湿阻络所致的类风湿关节炎，可起补肝肾、强筋骨、祛风通络之效^[4]。为此本研究针对类风湿关节炎给予了尪痹片联合托法替布联合治疗，取得了较好的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 9 月—2023 年 8 月聊城市第二人

民医院收治的 116 例类风湿关节炎患者，其中男 35 例，女 81 例；年龄 38~71 岁，平均 (52.36±9.07) 岁；病程 6 个月~13 年，平均 (5.75±1.83) 年；疾病活动度：中度 79 例，重度 37 例。此研究经聊城市第二人民医院伦理委员会审批通过[审批号 (2022) 医伦审第(42)号]。

纳入标准：(1) 符合类风湿关节炎诊断标准^[5]；(2) 近 4 周末接受过相关抗风湿治疗；(3) 年龄 18~75 岁；(4) 对一种或多种肿瘤坏死因子 (TNF) 阻滞剂疗效不足或对其无法耐受的中度至重度活动性类风湿关节炎患者；(5) 自愿签订知情同意书；(6) 28 个关节疾病活动度 (DAS28) ≥ 3.2 ；(7) 无精神及认知障碍。

排除标准：(1) 由其他关节疾病引起的关节疼痛、肿胀、僵硬症状，如痛风性关节炎、骨性关节炎等；(2) 孕期、哺乳期女性或 1 年内有生育要求；(3) 存在其他自身免疫病；(4) 关节严重畸形或伴有严重关节外表现；(5) 合并心肝肾等重要脏器功能不全；(6) 对尪痹片中任何成分过敏；(7) 合并感染性或血液系统疾病；(8) 存在中性粒细胞绝对计数 ≤ 1000 个/mm³、淋巴细胞绝对计数 ≤ 500 个/mm³、血红蛋白水平 ≤ 9 g/dL 等托法替布使用禁忌证。

1.2 药物

尪痹片由辽宁上药好护士药业 (集团) 有限公

司生产,规格 0.5 g/片,产品批号 2203056、2301019;枸橼酸托法替布片由先声药业有限公司生产,规格 5 mg/片,产品批号 20220517、20230209。

1.3 分组和治疗方法

使用 SPSS 27.0 统计软件包生成随机数字表,按照 1:1 进行随机分组,分为对照组 58 例和治疗组 58 例。其中对照组男 16 例,女 42 例;年龄 38~69 岁,平均(51.67±8.89)岁;病程 6 个月~13 年,平均(5.91±1.92)年;疾病活动度:中度 42 例,重度 16 例。治疗组男 19 例,女 39 例;年龄 40~71 岁,平均(53.02±9.34)岁;病程 6 个月~13 年,平均(5.59±1.71)年;疾病活动度:中度 37 例,重度 21 例。两组基线资料比较无明显差异,具有可比性。

所有患者均接受相应的非药物治疗,包括积极戒烟、关节保护、心理干预、加强营养、功能锻炼等。对照组患者口服枸橼酸托法替布片,5 mg/次,2 次/d。治疗组在此基础上口服尥痹片,4 片/次,3 次/d。两组疗程 12 周。

1.4 疗效判定标准^[6]

分别观察两组治疗 4、8、12 周后的临床疗效,以实验室指标[包含 C 反应蛋白(CRP)和血沉(ESR)]变化及主要症状、体征的整体改善率为评定标准;整体改善率为治疗前后差值/治疗前值。显效:实验室指标接近正常或明显改善,主要症状、体征整体改善率≥75%;进步:实验室指标改善,50%≤主要症状、体征整体改善率<75%;有效:30%≤主要症状、体征整体改善率<50%;无效:实验室指标未好转,主要症状、体征整体改善率<30%。

总有效率=(显效例数+进步例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床表现量化标准 关节疼痛:无(0分)、疼痛轻且不影响工作(2分)、疼痛较重且影响工作和休息(4分)、疼痛难忍需使用止痛药物(6分);关节肿胀:无(0分)、皮肤纹理变浅而骨标志仍明显(2分)、皮肤纹理基本消失且骨标志不明显(4分)、皮肤紧且骨标志消失(6分);关节屈伸不利:无(0分)、活动范围减少<1/3(1分)、活动范围减少≥1/3(2分)、活动范围减少≥1/2(3分);晨僵:无(0分)、<1 h(1分)、<2 h且≥1 h(2分)、≥2 h(3分);关节压痛:无(0分)、患者称有痛(1分)、皱眉不适但尚能忍受(2分)、痛不可触(3分)^[7]。

1.5.2 DAS28 评分 DAS28-CRP 以“ $0.56 \times \sqrt{\text{压痛关节数}} + 0.28 \times \sqrt{\text{肿胀关节数}} + 0.36 \times \ln(\text{CRP} + 1) + 0.014 \times \text{整体健康评分} + 0.96$ ”进行计算,DAS28-ESR 以“ $0.56 \times \sqrt{\text{压痛关节数}} + 0.28 \times \sqrt{\text{肿胀关节数}} + 0.7 \times \ln(\text{ESR}) + 0.014 \times \text{整体健康评分}$ ”进行计算;得分越高则疾病活动度越高^[8]。

1.5.3 类风湿关节炎自我效能量表(RASE)评分 包含放松、功能、活动、说明、社交支持等 8 个因子共 28 个条目,每条计 1~5 分,总分(28~140 分)越高则自我效能感越强^[9]。

1.5.4 36 项健康调查简表(SF-36)评分 从生理机能、精力、精神健康、社会功能等 8 个方面对患者生活质量进行评价,分值(0~100 分)越高则生活质量越佳^[10]。

1.5.5 炎症指标 治疗前后抽取患者清晨 5 mL 空腹肘静脉血,其中 2 mL 用于血常规检查,以 XFA6000 型血液细胞分析仪(南京普朗医疗设备有限公司)检查并计算中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)。另 3 mL 离心取血清标本;运用免疫比浊法(试剂盒购自武汉明德生物科技股份有限公司),以 CM800 型生化分析仪(南京基蛋生物科技股份有限公司)测定血清 CRP 水平;使用酶联免疫法(试剂盒购自上海钰博生物科技有限公司),以 PR 4100 型酶标仪(美国 BIO-RAD 公司)检测血清白细胞介素(IL)-6、 γ 干扰素(IFN- γ)、IL-10 水平,操作均按说明书进行。

1.6 不良反应观察

记录患者药物不良反应,如上呼吸道感染、皮疹、鼻咽炎、腹泻等。

1.7 统计学分析

使用 SPSS 27.0 统计软件包处理数据,计量资料、计数资料分别以 $\bar{x} \pm s$ 、百分比表示,分别行 t 、 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗 4、8、12 周后的临床疗效比较

治疗组治疗 4、8 周后的总有效率分别为 72.41%、86.21%,与对照组的 67.24%、75.86% 比较差异无统计学意义;治疗 12 周后治疗组的总有效率是 94.83%,显著高于对照组的 82.76% ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组临床表现评分比较

治疗后,两组关节疼痛评分、关节肿胀评分、关节屈伸不利评分、晨僵评分、关节压痛评分均较

同组治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组临床表现评分显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 DAS28、RASE 和 SF-36 评分比较

治疗后, 两组 DAS28-CRP 评分、DAS28-ESR 评分显著降低, 而 RASE 评分和 SF-36 评分均显著增加 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 DAS28 评分、

RASE 评分和 SF-36 评分改善优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组炎症指标比较

治疗后, 两组 NLR、CRP、IL-6、IFN- γ 、IL-10 均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组炎症指标低于对照组 ($P < 0.05$), 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	治疗 4 周				
		显效/例	进步/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	58	8	16	15	19	67.24
治疗	58	9	17	16	16	72.41
组别	n/例	治疗 8 周				
		显效/例	进步/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	58	11	20	13	14	75.86
治疗	58	13	22	15	8	86.21
组别	n/例	治疗 12 周				
		显效/例	进步/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	58	13	23	12	10	82.76
治疗	58	16	24	15	3	94.83*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	临床表现评分				
			关节疼痛	关节肿胀	关节屈伸不利	晨僵	关节压痛
对照	58	治疗前	4.88 \pm 0.96	4.15 \pm 0.82	2.03 \pm 0.49	2.01 \pm 0.50	2.10 \pm 0.63
		治疗后	2.15 \pm 0.67*	2.03 \pm 0.61*	1.15 \pm 0.32*	1.27 \pm 0.38*	1.03 \pm 0.27*
治疗	58	治疗前	4.83 \pm 1.01	4.20 \pm 0.85	1.99 \pm 0.44	2.05 \pm 0.52	2.06 \pm 0.58
		治疗后	1.64 \pm 0.48* \blacktriangle	1.55 \pm 0.42* \blacktriangle	1.02 \pm 0.29* \blacktriangle	1.11 \pm 0.25* \blacktriangle	0.78 \pm 0.22* \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 3 两组 DAS28、RASE 和 SF-36 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on DAS28, RASE, and SF-36 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	DAS28-CRP 评分	DAS28-ESR 评分	RASE 评分	SF-36 评分
对照	58	治疗前	5.28 \pm 1.13	5.45 \pm 1.09	72.25 \pm 11.08	61.33 \pm 8.11
		治疗后	2.55 \pm 0.69*	2.63 \pm 0.73*	91.53 \pm 13.35*	72.45 \pm 8.34*
治疗	58	治疗前	5.32 \pm 1.18	5.41 \pm 1.02	70.89 \pm 10.74	59.97 \pm 6.89
		治疗后	2.27 \pm 0.45* \blacktriangle	2.40 \pm 0.48* \blacktriangle	102.77 \pm 14.11* \blacktriangle	78.86 \pm 7.55* \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 两组炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on inflammatory indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NLR	CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IFN- γ /(pg·mL ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)
对照	58	治疗前	4.19±0.68	20.04±5.23	41.74±8.37	202.36±41.23	6.85±1.97
		治疗后	2.85±0.41*	7.93±2.39*	24.18±5.21*	61.30±18.89*	4.41±1.24*
治疗	58	治疗前	4.24±0.70	19.88±5.16	43.06±8.92	199.75±37.76	6.93±1.28
		治疗后	2.16±0.33* [▲]	4.85±1.34* [▲]	18.59±3.45* [▲]	36.61±11.41* [▲]	3.08±0.76* [▲]

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

治疗过程中, 对照组发生上呼吸道感染 2 例, 腹痛 1 例, 皮疹 1 例, 鼻咽炎 1 例, 恶心呕吐 1 例, 不良反应发生率是 10.34%; 治疗组发生上呼吸道感染 2 例, 头痛 1 例, 鼻咽炎 1 例, 恶心呕吐 1 例, 腹泻 2 例, 不良反应发生率是 12.07%。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

相关资料显示, 类风湿关节炎患者的致残率随着病程延长而逐渐增加, 病程 ≥ 15 年者可达 60% 以上^[11]。作为慢性、进展性自身免疫性疾病, 类风湿关节炎易反复发作, 难以治愈, 但通过规范治疗达到控制疾病活动、尽可能减少症状和体征、抑制关节破坏和身体功能恶化的治疗目的, 对改善患者生活质量具有重要意义。该病以滑膜慢性炎症为主要病理基础, 其发病目前认为由多种因素共同作用所致。首先, 遗传因素在类风湿关节炎的发生中起着重要作用, 人类白细胞抗原 (HLA) 及其等位基因位点等许多与免疫和炎症反应相关基因与类风湿关节炎的易感性有关; 其次, 环境因素也被认为是本病的重要起病因素, 如感染、吸烟、体质等; 此外, 其发病还与免疫功能异常有关, 主要是免疫系统对自身组织产生异常反应, 导致炎症反应的发生和持续, 最终引起骨及软骨侵蚀, 致使关节遭到破坏^[12]。作为 JAK 抑制剂, 托法替布通过抑制 JAK1 和 JAK3 激酶的活性, 干扰 JAK/信号转导与转录激活因子 (STAT) 信号通路, 进而阻断肿瘤坏死因子和白细胞介素等细胞因子的信号传导, 达到降低免疫系统过度激活和炎症反应、减轻关节炎症状、延缓关节破坏进程的治疗效果^[13]。一项 Meta 分析显示, 对于传统 DMARDs 反应不佳的类风湿关节炎患者而言, 托法替布是一种有效的药物选择^[14]。

类风湿关节炎采取中医药治疗具有多种优势, 包括多成分多靶向作用、与西药的协同作用、良好

的耐受性和安全性, 以及个体化治疗需求。类风湿关节炎属中医“痹病”等范畴, 其病因病机总体与正气不足、肝肾亏损及外感六淫之邪有关。肝主筋脉, 肾主骨, 精血的生化转化和运行有赖于肝肾的相互配合, 肝肾不足则导致精血虚损, 不能充分滋养筋脉骨髓, 使关节易受外邪侵袭; 六淫中风湿相兼较为常见, 可导致气血运行不畅, 关节和经络受阻, 从而引发关节疼痛、肿胀、屈伸不利等症状。故治疗上应遵循“补益肝肾, 祛风除湿, 蠲痹通络”的原则。尪痹片属于扶正祛湿类中药复方制剂, 由地黄、独活、桂枝、淫羊藿、狗脊、知母等 17 味药材精制而成, 具有补肾强骨、滋阴养肝、益精填髓、祛风解表、胜湿止痛、调补气血、活血通络、温经散寒、消肿排毒等多重功效, 高度契合肝肾不足、风湿阻络型类风湿关节炎之核心病机要点, 在风湿性疾病治疗中应用广泛。现代药理学研究表明, 尪痹片中含有槲木素、豆甾醇、木犀草素等有效成分, 具有抑制中性粒细胞活性、下调炎症因子、拮抗成纤维样滑膜细胞活化而减少滑膜新生血管形成、调节免疫、抑制氧化应激反应、减轻关节软骨基质降解和骨破坏、促进骨分化等多靶点作用^[15]。动物实验显示, 尪痹片可通过降低实验性类风湿关节炎大鼠关节滑膜血管内皮生长因子水平, 对关节炎反应和滑膜新生血管形成起到有效的抑制效果^[16]。一项 Meta 分析显示, 尪痹片单用或联合西药治疗类风湿关节炎疗效佳、不良反应减少^[17]。本研究中, 治疗组类风湿关节炎患者在托法替布基础上联合尪痹片治疗, 治疗 12 周后总有效率由单用托法替布的 82.76% 提高至 94.83%, 治疗后各项临床表现 (关节疼痛、关节肿胀、晨僵等) 评分均显著低于对照组, 且 DAS28-CRP、DAS28-ESR、RASE 和 SF-36 评分的改善也均较对照组更优; 提示尪痹片联合托法替布能进一步提高类风湿关节炎的治疗效果, 减轻疼痛、晨僵等症状, 降低疾病活动度, 提高患者

自我效能及生活质量。另外, 两组不良反应发生率无明显差异, 显示该用药方案较好的安全性。

炎症反应参与了类风湿关节炎的发病过程。作为以中性粒细胞与淋巴细胞数目比值来反映机体炎症状态的指标, NLR 在类风湿关节炎患者中呈现增高趋势, 这与疾病活动度和临床表现的恶化密切相关, 其中中性粒细胞增加代表了炎症反应的激活, 而淋巴细胞减少则可能反映了免疫功能的异常, 故 NLR 升高体现了炎症状态加重和免疫功能紊乱^[18]。CRP 为急性期蛋白, 一方面在大量炎性因子和细胞因子的刺激下其合成增加, 另一方面, CRP 可通过与免疫复合物结合并激活经典途径的补体系统, 介导和参与炎症反应的调节, 进而加剧关节炎的程度^[19]。类风湿关节炎的发病与自身免疫系统紊乱密切相关, T 淋巴细胞及其产生的细胞因子异常表达影响着疾病发展。IL-6 属于重要的炎症介质, 在类风湿关节炎患者机体中表达上升与免疫系统失调及炎症介质刺激有关, 其可通过激活炎症信号通路、诱导炎症细胞浸润和炎性因子释放、促进破骨细胞及血管生成等途径, 进一步加重关节破坏程度^[20]。IFN- γ 、IL-10 分别属于辅助性 T 细胞 (Th) 1 和 Th2 型细胞因子, 其中前者是能激活巨噬细胞并增强其杀细胞状态的糖蛋白, 由 T 细胞、自然杀伤细胞产生, 其在类风湿关节炎患者机体中呈现高表达, 可介导机体细胞免疫应答, 发挥其促炎功能; 后者则可通过抑制 Th1、下调单核巨噬细胞的抗原提呈功能、减少致病性促炎因子、增加内源性抗炎物质等途径, 发挥免疫抑制和抗炎作用^[21-22]。类风湿关节炎患者机体处于免疫系统失调状态, 体内 IFN- γ 及 IL-10 表达上升, 但 IFN- γ 上升幅度大于 IL-10, 致使 Th1/Th2 平衡向 Th1 偏移, 从而形成利于炎症反应持续的环境, 导致病情发展。本研究中, 治疗后治疗组上述炎症指标均明显低于对照组; 提示在托法替布基础上联合应用尪痹片, 在控制类风湿关节炎患者体内炎症状态方面更有优势。

综上所述, 尪痹片联合托法替布治疗类风湿关节炎的效果确切, 能有效促进临床表现和疾病活动度减轻, 并能进一步缓解机体炎症损伤, 改善患者自我效能和生活质量, 值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 曾小峰, 朱松林, 谭爱春, 等. 我国类风湿关节炎疾病

负担和生存质量研究的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(3): 300-307.

[2] 谢文慧, 张卓莉. 类风湿关节炎药物治疗新进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(14): 2111-2115.

[3] 马宗伯, 李利娥, 磨红. 托法替布治疗类风湿关节炎的研究进展 [J]. 广西医学, 2023, 45(2): 206-211.

[4] 陈卫衡, 翁习生, 阎小萍, 等. 尪痹片治疗类风湿关节炎/膝骨关节炎临床应用专家共识 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(17): 4569-4574.

[5] 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): 242-251.

[6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 115-119.

[7] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局办公室关于印发中风病(脑梗死)等 92 个病种中医临床路径和中医诊疗方案(2017 年版)的通知·尪痹(类风湿关节炎)中医诊疗方案(2017 年版). [EB/OL]. (2017-03-22) [2024-01-11]. <http://www.natcm.gov.cn/yizhengsi/gongzuodongtai/2018-03-24/2651.html>.

[8] Van Gestel A M, Haagsma C J, van Riel P L. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts [J]. *Arthritis Rheum*, 1998, 41(10): 1845-1850.

[9] 李现文, 杭琤, 孙露, 等. 中文版类风湿关节炎自我效能感量表的信效度初步分析 [J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(4): 228-232.

[10] 李鲁, 王红妹, 沈毅. SF-36 健康调查量表中文版的研制及其性能测试 [J]. 中华预防医学杂志, 2002, 36(2): 109-113.

[11] Jin S, Li M, Fang Y, et al. Chinese registry of rheumatoidarthritis (CREDIT): II. prevalence and risk factors of major comorbidities in Chinese patients with rheumatoidarthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 251.

[12] 苏雨荷, 王刚, 文振华, 等. 类风湿关节炎的发病机制及药物治疗研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2021, 36(5): 857-862.

[13] 杨玉慧, 许秀丽, 张波. 治疗类风湿性关节炎新药托法替布 [J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(12): 53-56, 60.

[14] Lee Y H, Song G G. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and peficitinib in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int J Rheum Dis*, 2020, 23(7): 868-875.

[15] 迟玉秀, 张娜. 基于网络药理学探究尪痹片治疗类风湿关节炎的作用机制 [J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(11): 1333-1344.

[16] 甘丽, 吴启富, 康信忠, 等. 尪痹片对大鼠实验性类风

- 湿关节炎的防治作用 [J]. 中药材, 2009, 32(11): 1734-1736.
- [17] 李克嵩, 姜泉, 唐晓娟, 等. 尪痹片为主治疗类风湿关节炎有效性的 Meta 分析 [J]. 中医药导报, 2020, 26(10): 165-170.
- [18] 程国华, 郝晓娟, 姜敏. 类风湿关节炎患者 PLR、NLR、IL-27 水平检测及其与疾病活动度的相关性 [J]. 海南医学, 2023, 34(1): 19-21.
- [19] 张锦, 白兰, 陈思宇. RF、ESR、CRP 及 MCV 与 RA 患者病情变化的关系 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2023, 20(1): 111-113.
- [20] 汤一榕, 杨晓冬, 陈仁利, 等. 类风湿关节炎患者血清 IL-6、D-D、25(OH)D3 水平变化及临床意义 [J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(4): 88-89.
- [21] 武红梅, 何圣清, 周丹, 等. IL-37、IFN- γ 和 IL-10 在类风湿关节炎中的表达水平及其临床意义 [J]. 锦州医科大学学报, 2019, 40(3): 35-38.
- [22] 张永, 陶金辉, 李向培, 等. 类风湿关节炎患者治疗前后血清 IL-8、IL-10 的变化及其临床意义 [J]. 安徽医学, 2015, 36(4): 403-406.

[责任编辑 金玉洁]