

尪痹片联合洛索洛芬钠治疗类风湿关节炎的临床研究

毛建杰, 葛文杰, 蔡建平, 王庆*

无锡市中医医院 关节骨科, 江苏 无锡 214000

摘要: **目的** 观察尪痹片联合洛索洛芬钠片治疗类风湿关节炎的治疗效果。**方法** 选取无锡市中医医院 2021 年 1 月—2023 年 1 月 101 例类风湿性关节炎患者, 采用随机数字表+密封信法将所有患者分成对照组 (51 例) 和治疗组 (50 例)。对照组口服洛索洛芬钠片, 1 片/次, 3 次/d。治疗组在此基础上口服尪痹片, 4 片/次, 3 次/d。两组连续治疗 3 个月。比较两组临床疗效、关节压痛、肿胀个数、免疫指标、血清因子和血清炎症因子。**结果** 经过治疗, 治疗组患者的总有效率 (96.00%) 较对照组 (82.35%) 更高 ($P < 0.05$)。经过治疗, 两组关节压痛、肿胀个数均减少 ($P < 0.05$); 治疗组关节压痛、肿胀个数少于对照组 ($P < 0.05$)。经过治疗, 两组外周血辅助性 T 细胞 17 (Th17)、Th17/Treg 比值、红细胞沉降率 (ESR)、血清 C-反应蛋白 (CRP)、类风湿因子 (RF)、抗环瓜氨酸多肽抗体 (anti-CCP)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平均降低, 调节性 T 细胞 (Treg) 均升高 ($P < 0.05$); 治疗组外周血 Th17、Th17/Treg、ESR、血清 CRP、RF、anti-CCP、IL-6、TNF- α 水平低于对照组, Treg 高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 尪痹片联合洛索洛芬钠片治疗类风湿关节炎的效果良好, 可有效减少关节压痛和肿胀, 改善免疫功能和炎症反应。

关键词: 尪痹片; 洛索洛芬钠片; 类风湿关节炎; 辅助性 T 细胞 17; 红细胞沉降率; C-反应蛋白; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R982 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)09-2389-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.09.031

Clinical study on Wangbi Capsules combined with Loxoprofen Sodium Tablets in treatment of rheumatoid arthritis

MAO Jianjie, GE Wenjie, CAI Jianping, WANG Qing

Department of Joint orthopedics, Wuxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuxi 214000, China

Abstract: Objective To observe the therapeutic effect of Wangbi Capsules combined with Loxoprofen Sodium Tablets in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** A total of 101 patients with rheumatoid arthritis in Wuxi Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2021 to January 2023 were selected, and were divided into a control group (51 cases) and a treatment group (50 cases) using a random number table and sealed letter method. Patients of the control group orally took Loxoprofen Sodium Tablets, 1 tablets/time, 3 times daily. On this basis, patients in the treatment group orally took Wangbi Capsules, 4 tablets/time, 3 times daily. Patients of two groups were treated for 3 months. The clinical efficacy, joint tenderness, number of swelling, immune indicators, serum factors, and serum inflammatory factors were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate (96.00%) of the treatment group was higher than 82.35% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the number of joint tenderness and swelling in both groups decreased ($P < 0.05$), and the number of joint tenderness and swelling in the treatment group was less than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, peripheral blood T helper cell 17 (Th17), Th17/Treg ratio, ESR, levels of serum CRP, RF, anti-CCP, IL-6, and TNF- α in both groups were decreased, while regulatory T cells (Treg) were increased ($P < 0.05$). The peripheral blood Th17, Th17/Treg ratio, ESR, levels of serum CRP, RF, anti-CCP, IL-6, and TNF- α in the treatment group were lower than those in the control group, while Treg levels were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of Wangbi Capsules and Loxoprofen Sodium Tablets has shown good efficacy in treating rheumatoid arthritis, effectively reducing joint tenderness and swelling, and improving immune function and inflammatory response.

Key words: Wangbi Capsules; Loxoprofen Sodium Tablets; rheumatoid arthritis; Th17; ESR; CRP; TNF- α

收稿日期: 2024-05-27

基金项目: 无锡市卫生健康委科研项目 (Q201916)

作者简介: 毛建杰, 男, 副主任中医师, 硕士, 主要研究方向为骨伤科。E-mail: maojianjiejimmy@163.com

*通信作者: 王庆, 主任医师, 主要研究方向为骨伤科。E-mail: zyy2232@163.com

类风湿关节炎是一种以侵蚀性关节炎为主要特征的自身免疫疾病,多表现为关节僵硬、肿胀、疼痛等^[1]。随着病程的推进,患者出现永久性关节畸形、功能丧失,严重影响患者的生活质量。目前类风湿关节炎在临床仍无根治之法,多采用以洛索洛芬钠片为代表的非甾体抗炎药进行治疗,主要目的是减轻炎症反应来缓解临床症状^[2]。由于病情缠绵,需长期服药治疗,患者治疗依从性一般,且易产生腹痛、恶心呕吐等不良反应,影响治疗获益。尪痹片具有强筋健骨、祛风除湿、通经活络的功效,主治类风湿性关节炎等^[3]。因此本研究使用尪痹片联合洛索洛芬钠片对类风湿关节炎进行治疗,总结临床经验。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取无锡市中医医院 2021 年 1 月—2023 年 1 月 101 例类风湿性关节炎患者。其中男 27 例,女 74 例;年龄 20~45 岁,平均 (35.25 ± 4.81) 岁;病程 14~34 个月,平均 (22.58 ± 3.83) 个月;关节功能分级:Ⅰ级 38 例,Ⅱ级 34 例,Ⅲ级 29 例;关节 X 射线分期:Ⅰ期 35 例,Ⅱ期 39 例,Ⅲ期 27 例;28 处关节疾病活动度评估得分(DAS28)评分 3.6~4.2 分,平均 (3.91 ± 0.11) 分。本研究经无锡市中医医院医学伦理委员会批准通过实施,伦理申请编号 2020033102。

纳入标准:(1)西医诊断参照《2018 中国类风湿关节炎诊疗指南》^[4]中诊断标准,且经特异性、影像学检查确诊疾病;(2)中医证型符合《中药新药临床研究指导原则》^[5]中肝肾阴虚证,主症:关节肿胀、酸痛或疼痛,关节屈伸难利,晨起僵硬;次症:腰膝酸软,头晕目眩,咽干,潮热,五心烦闷;舌质红、苔少,脉沉且细弦;(3)首次接受治疗;(4)美国风湿病学会关节功能分级Ⅰ~Ⅲ级;(5)关节 X 射线分期Ⅰ~Ⅲ期;(6)DAS28 评分 2.6~5.1 分;(7)患者及家属签订对研究的知情同意书。

排除标准:(1)多器官功能衰竭;(2)既往接受冠状动脉旁路移植术;(3)使用非甾体类抗炎药后诱发严重过敏反应患者;(4)合并恶性肿瘤;(5)合并活动性消化性溃疡、出血以及其他胃肠道疾病;(6)合并血压异常;(7)合并呼吸系统疾病;(8)合并妊娠期或哺乳期女性;(9)长期服用糖皮质激素;(10)合并血液系统疾病;(11)合并其他类型免疫系统疾病;(12)先天性关节畸形;(13)合并

其他影响关节外部形态、关节活动度疾病;(14)合并认知功能障碍、精神异常。

脱落标准:(1)未严格遵照试验计划治疗者;(2)未完成后续随访、复诊者;(3)因个人原因申请退出研究者。

1.2 药物

尪痹片生产厂家为辽宁上药好护士药业(集团)有限公司,规格 0.5 g/片,产品批号 20201206、20210611、20221104、20221204。洛索洛芬钠片由湖南九典制药股份有限公司生产,规格 60 mg/片,产品批号 20120620、20210514、20221004、20220904。

1.3 分组与治疗方法

采用随机数字表+密封信法将所有患者分成对照组(51 例)和治疗组(50 例)。对照组男 14 例,女 37 例;年龄 22~45 岁,平均 (35.00 ± 4.81) 岁;病程 14~34 个月,平均 (22.49 ± 3.49) 个月;关节功能分级:Ⅰ级 23 例,Ⅱ级 16 例,Ⅲ级 12 例;关节 X 射线分期:Ⅰ期 20 例,Ⅱ期 19 例,Ⅲ期 12 例;DAS28 评分 3.6~4.2 分,平均 (3.91 ± 0.12) 分。治疗组男 13 例,女 37 例;年龄 21~42 岁,平均 (35.50 ± 4.85) 岁;病程 13~34 个月,平均病程 (22.68 ± 4.18) 个月;关节功能分级:Ⅰ级 15 例,Ⅱ级 18 例,Ⅲ级 17 例;关节 X 射线分期:Ⅰ期 15 例,Ⅱ期 20 例,Ⅲ期 15 例;DAS28 评分 3.6~4.2 分,平均 (3.91 ± 0.11) 分。两组的一般资料比较差异不显著,具有可对比性。

两组患者均实施戒烟、抗感染、减轻劳动强度、局部理疗等常规治疗。对照组口服洛索洛芬钠片,1 片/次,3 次/d。治疗组在此基础上口服尪痹片,4 片/次,3 次/d。两组连续治疗 3 个月。

1.4 临床疗效判定标准^[5]

主症根据症状严重程度分为无(0 分)、轻(2 分)、中(4 分)、重(6 分);次症根据症状严重程度分为无(0 分)、轻(1 分)、中(2 分)、重(3 分)。舌、脉不计分。治疗前后计算中医证候积分减少率。

证候积分减少率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分

临床痊愈:中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$;无效:中医症状、体征均无明显改善,甚或加重,症

候积分减少不足 30%。

总有效率 = (临床痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 关节压痛、肿胀个数 统计患者治疗前后关节压痛、肿胀个数。

1.5.2 免疫指标 治疗前后采集患者空腹静脉血 5 mL，使用 NL-CLCB14 流式细胞分析仪（无锡厦泰生物科技有限公司）检测辅助性 T 细胞 17（Th17）、调节性 T 细胞（Treg），同时计算 Th17/Treg 比值。

1.5.3 血清因子 治疗前后采集患者 2 管 5 mL 空腹静脉血，其中 1 管常规离心 15 min，转速 3 000 r/min，离心半径 8 cm，提取上层清液，采用乳胶凝集试验法检测血清类风湿因子（RF），散射比浊法检测血清 C-反应蛋白（CRP），采用酶联免疫吸附法检测血清抗环瓜氨酸多肽抗体（anti-CCP）；另使用 ESR-2050 动态血沉分析仪（重庆天海医疗设备有限公司）检测患者红细胞沉降率（ESR）。

1.5.4 血清炎症因子 治疗前后检测患者血清肿瘤

坏死因子- α （TNF- α ）、白细胞介素-6（IL-6）水平，均采用酶联免疫吸附法检测，所有试剂盒均购自广州万孚生物技术股份有限公司。

1.6 不良反应观察

记录治疗过程中两组患者的食欲减退、腹痛、恶心呕吐等不良反应发生情况。

1.7 统计学分析

使用 SPSS 25.0 软件分析数据，经 Shapiro-Wilk 检验后符合正态分布的关节压痛、肿胀个数类计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，样本用 t 检验；计数资料以率表示，行 χ^2 检验；临床疗效用秩和检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

经过治疗，治疗组患者的总有效率（96.00%）较对照组（82.35%）更高（ $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组关节压痛、肿胀个数比较

经过治疗，两组关节压痛、肿胀个数均减少（ $P < 0.05$ ）；治疗组关节压痛、肿胀个数少于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 2。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	51	11	12	19	9	82.35
治疗	50	21	14	13	2	96.00*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组关节压痛、肿胀个数比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on number of joint tenderness and swelling between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	观察时间	关节压痛个数/个	关节肿胀个数/个
对照	51	治疗前	18.71 $\pm$ 2.50	21.90 $\pm$ 2.21
		治疗后	12.84 $\pm$ 1.93*	15.25 $\pm$ 1.16*
治疗	50	治疗前	19.80 $\pm$ 3.10	21.26 $\pm$ 2.04
		治疗后	10.36 $\pm$ 2.05*▲	12.36 $\pm$ 1.52*▲

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.

2.3 两组免疫指标比较

经过治疗，两组外周血 Th17、Th17/Treg 均降低，Treg 均升高（ $P < 0.05$ ）；治疗组外周血 Th17、Th17/Treg 低于对照组，Treg 高于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组血清指标比较

经过治疗，两组患者 ESR、血清 CRP、RF、anti-CCP 均降低（ $P < 0.05$ ）；治疗组患者 ESR、血清 CRP、RF、anti-CCP 低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 4。

表 3 两组免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	Th17/%	Treg/%	Th17/Treg
对照	51	治疗前	2.88±0.11	0.33±0.05	9.00±1.11
		治疗后	1.78±0.19*	0.71±0.04*	2.51±0.98*
治疗	50	治疗前	2.89±0.13	0.33±0.04	8.76±0.91
		治疗后	1.53±0.21*▲	0.89±0.03*▲	1.73±1.11*▲

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.

表 4 两组血清指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	ESR/(mm h ⁻¹)	CRP/(mg L ⁻¹)	RF/(IU mL ⁻¹)	anti-CCP/(RU mL ⁻¹)
对照	51	治疗前	61.20±15.06	31.98±4.18	298.45±22.07	7.59±0.60
		治疗后	41.25±9.84*	15.84±4.52*	250.36±24.95*	5.36±0.36*
治疗	50	治疗前	59.30±10.17	31.71±5.08	302.10±23.69	7.42±0.65
		治疗后	30.52±10.25*▲	11.85±3.95*▲	220.25±19.85*▲	5.11±0.41*▲

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 两组血清炎症因子比较

经过治疗, 两组血清 IL-6、TNF- α 水平均下降 ($P<0.05$); 治疗组血清 IL-6、TNF- α 水平低于对照组 ($P<0.05$), 见表 5。

表 5 两组血清炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on serum of inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng L ⁻¹)	TNF- α /(pg mL ⁻¹)
对照	51	治疗前	3.02±0.12	60.48±11.73
		治疗后	2.11±0.32*	31.85±7.85*
治疗	50	治疗前	3.03±0.15	59.20±10.81
		治疗后	1.52±0.25*▲	20.37±9.51*▲

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.

2.6 两组不良反应比较

对照组发生食欲减退、腹痛、恶心呕吐各 1 例, 不良反应发生率为 5.88%; 治疗组发生 2 例恶心呕吐, 腹痛、食欲减退各 1 例, 不良反应发生率为 8.00%。两组的不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

一般认为, 类风湿关节炎的发病与自身免疫异常、微生物感染等有关。临床治疗一般以非甾体类

抗炎药进行治疗。它通过抑制环氧合酶、前列腺素表达发挥抗炎、镇痛作用, 但长期服用易引起胃肠道不适、皮肤过敏等不良反应。中医学将类风湿关节炎归为“尪痹”, 病机为体感外邪, 风湿寒三毒入体, 先中经脉, 阻络气血运行, 故生痰浊、血瘀, 二者互搏, 凝聚难散, 客累肝肾, 以致亏虚, 而肝肾同源, 共养筋骨, 虚则致筋骨难满, 真气虚弱, 渐致筋挛骨松, 难得屈伸, 故生尪痹之状。因此, 肝肾孱弱为本虚, 外邪侵染为标实, 对症行补肝肾、祛风湿、通经络、强筋骨为根治之法。洛索洛芬钠是临床上常用的非甾体芳基丙酸类抗炎药, 能够通过抑制环氧合酶分泌阻断下游产物, 从而发挥镇痛、抗炎作用来治疗类风湿关节炎^[2]。尪痹片具有温补肝肾、祛风除湿、通经活络、强健筋骨的功效, 主要组分为地黄、制附子、独活、淫羊藿、防风、威灵仙、制狗脊、知母、伸筋草、皂角刺、羊骨、白芍、红花、熟地黄、续断、骨碎补、桂枝, 从温肝补肾、活血化瘀、通经活络、祛风散湿多角度治疗, 因此疗效更甚。本研究结果显示, 在洛索洛芬钠片基础上联合尪痹片能显著提高疗效。

类风湿关节炎是一种病因复杂多变且难以根治的自身免疫性疾病, 可引起多器官病理损害, 长期的炎症反应浸润导致关节腔内炎性液体渗出, 表现为关节肿胀、疼痛; 此外长期滑膜炎性因子的影响

诱导关节内滑膜异常性增生,进一步恶化关节肿胀、疼痛程度。秦桂福等^[6]报道中显示,尪痹胶囊能有效缓解风湿关节炎患者关节肿胀、压痛程度。本研究结果显示,治疗组患者关节压痛、肿胀个数明显少于单纯应用洛索洛芬钠片治疗,说明在洛索洛芬钠片基础上联合尪痹片能有效缓解患者关节压痛和肿胀。

免疫学紊乱是导致类风湿关节炎发病的主要机制,Th17、Th17/Treg 和 Treg 是反映患者免疫功能的重要指标。Th17 能促进炎症因子聚集,激发炎症反应的同时强化自身免疫作用;Treg 具有抑制炎症反应、避免自身免疫强化过度的功能^[7]。既往已有多项研究证明 Th17 细胞分化增多和 Treg 分化过少可诱发患者免疫功能缺陷,导致胶原蛋白减少、骨膜分解增加而引发类风湿性关节炎^[8-9]。在本研究中,治疗组患者 Th17、Th17/Treg 明显低于对照组,Treg 明显高于对照组,说明相较于单一使用洛索洛芬钠片治疗,联合使用尪痹片更能改善患者的免疫功能。

CRP 是临床上用于反映炎症和组织损伤程度的敏感性指标,类风湿关节炎患者 CRP 呈明显升高状态,且其受到性别、年龄等因素的影响相对较小,能有效反映类风湿关节炎患者的病情变化^[10]。类风湿关节炎患者 ESR、RF 和 anti-CCP 呈现升高状态,且 RF、anti-CCP 与病情活动程度有关,具有一定诊断价值^[11]。本研究结果显示,治疗组 ESR、CRP、RF 和 anti-CCP 明显低于对照组,提示在洛索洛芬钠片基础上联合尪痹片能有效降低 ESR、CRP、RF 和 anti-CCP 水平,有利于控制患者病情发展。

IL-6、TNF- α 是由巨噬细胞、单核细胞等在外界因子刺激下产生的、具有广泛生物活性的促炎因子,能通过刺激滑膜炎、关节内炎症等多种途径激发炎症反应,刺激滑膜、软骨病变,诱发关节结构性损害^[12-13]。本研究结果显示,治疗组患者血清 IL-6、TNF- α 水平明显低于对照组,说明尪痹片联合洛索洛芬钠片可通过降低患者体内炎症因子水平来发挥有效治疗作用。

综上所述,尪痹片联合洛索洛芬钠片治疗类风

湿关节炎的效果良好,可有效减少关节压痛和肿胀,改善免疫功能和炎症反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 林也,廖菁,戴宗顺,等.基于"风寒湿三气杂至合而为痹"的类风湿关节炎病因病机与病证动物模型研究进展[J].中华中医药杂志,2022,37(11):6611-6615.
- [2] 马登越,葛群,李晓彤,等.痹祺胶囊联合洛索洛芬钠治疗类风湿性关节炎的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(6):1835-1838.
- [3] 刘佳钰,栗程,李映雪,等.尪痹胶囊治疗老年类风湿关节炎疗效研究[J].陕西中医,2020,41(10):1443-1445.
- [4] 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.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:115-119.
- [6] 秦桂福,李惠玲,叶志勤,等.尪痹胶囊治疗类风湿关节炎 60 例[J].中国中医骨伤科杂志,2019,27(7):54-56.
- [7] 申明.类风湿关节炎患者外周血 Th17 细胞和调节性 T 细胞及相关细胞因子水平检测及临床意义[J].中国药物与临床,2020,20(3):393-395.
- [8] Singh G, Bhatti R, Mannan R, et al. Osteole ameliorates neurogenic and inflammatory hyperalgesia by modulation of iNOS, COX-2, and inflammatory cytokines in mice[J]. *Inflammopharmacology*, 2019, 27(5): 949-960.
- [9] 李娟娟,高惠英,张婷婷,等.类风湿关节炎患者外周血 TLR7 与 Pin1、Th17/Treg 相关性分析[J].医学研究杂志,2022,51(10):75-78.
- [10] 龙欣.RF、CRP、Ig 检测在类风湿关节炎诊断中的应用及其临床价值[J].检验医学与临床,2020,17(3):394-396.
- [11] 王烈,黄金保,胡义忠.抗环瓜氨酸肽抗体、类风湿因子、红细胞沉降率在诊断类风湿关节炎中的应用价值[J].河北医药,2021,43(3):373-375.
- [12] 冷俊,林豪,周晔.类风湿关节炎患者血清 IL-6、IL-17 表达及其意义分析[J].生命科学仪器,2023,21(6):139-142.
- [13] 汪吉烽,王维维,吴颖慧,等. TNF- α 对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞自噬和增殖的影响及作用机制研究[J].浙江医学,2021,43(16):1719-1723.

[责任编辑 解学星]