

复方雪莲胶囊联合托法替布治疗类风湿关节炎的临床研究

占连女, 吴淑兰, 张雷

黄山首康医院 风湿科, 安徽 黄山 245000

摘要: **目的** 探讨复方雪莲胶囊联合枸橼酸托法替布片治疗类风湿关节炎的临床疗效。**方法** 选取黄山首康医院在2022年7月—2024年6月收治的类风湿关节炎患者共68例,按随机数字表法分为对照组和治疗组,每组34例。对照组口服枸橼酸托法替布片,1片/次,2次/d。治疗组在对照组基础上口服复方雪莲胶囊,2粒/次,2次/d。两组患者总共治疗12周。比较两组的治疗效果、关节体征、疼痛程度、疾病活动度、血清指标。**结果** 与对照组的总有效率67.65%对比,治疗组的总有效率88.24%更高,组间差异显著($P < 0.05$)。治疗后,两组的关节压痛数、肿胀数、VAS评分显著降低($P < 0.05$);治疗组的关节压痛数、肿胀数、VAS评分明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组的DAS28-ESR评分均明显减小($P < 0.05$),治疗组的DAS28-ESR评分与对照组比较更小($P < 0.05$)。治疗后,两组的类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、白细胞介素(IL)-8、IL-2R、IL-1 β 均明显降低($P < 0.05$);治疗组的RF、抗CCP抗体、IL-8、IL-2R、IL-1 β 均低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 复方雪莲胶囊联合枸橼酸托法替布片可提高类风湿关节炎的治疗效果,减轻关节疼痛程度和体征,降低疾病活动度,降低炎症反应。

关键词: 复方雪莲胶囊; 枸橼酸托法替布片; 类风湿关节炎; 关节压痛数; 肿胀数; VAS评分; DAS28-ESR评分; 类风湿因子; 抗环瓜氨酸肽抗体; 白细胞介素-8; 白细胞介素-2R; 白细胞介素-1 β

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)12-3173-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.12.027

Clinical study on Compound Xuelian Capsules combined with tofacitinib in treatment of rheumatoid arthritis

ZHAN Liannü, WU Shulan, ZHANG Lei

Department of Rheumatology, Huangshan Shoukang Hospital, Huangshan 245000, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Compound Xuelian Capsules combined with Tofacitinib Citrate Tablets in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** A total of 68 patients with rheumatoid arthritis admitted by Huangshan Shoukang Hospital from July 2022 to June 2024 were selected and divided into control group and treatment group according to the random number table, with 34 cases in each group. The control group patients took Tofacitinib citrate tablets, twice daily, 1 tablets per time. On the basis of the control group, patients in the treatment group took Compound Xuelian Capsules, twice daily, 2 capsules/time. The treatment efficacy, joint signs, pain level, disease activity, and serum indicators between the two groups were compared. **Results** Compared with the control group, the total effective rate of the treatment group was higher, and the difference between the groups was significant ($P < 0.05$). The number of joint tenderness, swelling, and VAS score in both groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the number of joint tenderness, swelling, and VAS score in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The DAS28-ESR in both groups were significantly reduced ($P < 0.05$). Compared with the control group, the DAS28-ESR score in the treatment group were smaller ($P < 0.05$). The levels of RF, anti CCP antibodies, IL-8, IL-2R, and IL-1 β in both groups after treatment were significantly reduced ($P < 0.05$). The levels of RF, anti CCP antibodies, IL-8, IL-2R, and IL-1 β in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of Compound Xuelian Capsules and Tofacitinib Citrate Tablets can improve the therapeutic effect of rheumatoid arthritis, further reduce joint pain and signs, lower disease activity, and alleviate inflammatory reactions.

Key words: Compound Xuelian Capsules; Tofacitinib Citrate Tablets; rheumatoid arthritis; number of joint tenderness; number of swelling; VAS score; DAS28-ESR score; RF; anti CCP antibody; IL-8; IL-2R; IL-1 β

收稿日期: 2024-09-19

作者简介: 占连女(1989—),女,主治医师,本科,研究方向为风湿免疫。E-mail: zlv438722931@sina.com

类风湿关节炎的主要病理改变包括血管翳、滑膜炎,可造成关节软组织损伤、软骨破坏,属于全身性免疫疾病^[1]。目前临床上治疗类风湿关节炎的药物主要包括生物制剂、糖皮质激素、抗风湿药、非甾体抗炎药等^[2]。托法替布能显著抑制免疫反应,减轻关节软骨炎性损伤,阻断细胞内炎症信号传递,显著减轻关节疼痛和肿胀,减轻类风湿关节炎的临床症状^[3]。复方雪莲胶囊是由羌活、独活、延胡索等组成,能祛风除湿、温经散寒、消肿祛瘀、舒筋活络,临床可用于关节疼痛、类风湿关节炎的治疗^[4]。为提高类风湿关节炎的治疗效果,本研究使用复方雪莲胶囊联合枸橼酸托法替布片治疗,观察临床结果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取黄山首康医院在 2022 年 7 月—2024 年 6 月收治的类风湿关节炎患者共 68 例,其中男 16 例,女 52 例;年龄 34~80 岁,平均 (59.29 ± 9.562) 岁;病程 0.5~20 年,平均 (7.71 ± 2.23) 年;病情活动度中度 42 例、重度 26 例;关节功能分级 II 级 19 例、III 级 36 例、IV 级 13 例。本研究通过黄山首康医院伦理委员会批准(编号 202205071)。

纳入标准:(1)符合类风湿关节炎的临床诊断标准^[5];(2)签订书面知情同意书;(3)未伴有药物禁忌证;(4)近 1 个月内未进行非甾体抗炎药、抗风湿药、激素等相关治疗。

排除标准:(1)对复方雪莲胶囊、托法替布明确过敏;(2)其他部位有疼痛症状;(3)其他骨科、免疫系统、内分泌系统、造血系统、凝血系统、感染性疾病;(4)精神疾病;(5)主要器官严重病变;(6)关节畸形;(7)胃肠道疾病影响药物吸收。

1.2 药物

复方雪莲胶囊,规格 0.3 g/粒,国药集团新疆制药有限公司,批号 20220513、20230307、20240115。枸橼酸托法替布片,规格 5 mg/片, Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH,批号 20220604、20230207、20231101。

1.3 分组与治疗方法

68 例患者按随机数字表法分为对照组和治疗组,每组 34 例。对照组中男 8 例,女 26 例;年龄 34~80 岁,平均 (58.82 ± 9.96) 岁;病程 0.5~20 年,平均 (7.60 ± 2.37) 年;病情活动度中度 20 例、重度 14 例;关节功能分级 II 级 10 例、III 级 17 例、

IV 级 7 例。治疗组中男 8 例,女 26 例;年龄 42~78 岁,平均 (59.76 ± 9.28) 岁;病程 0.5~18 年,平均 (7.82 ± 2.09) 年;病情活动度中度 22 例、重度 12 例;关节功能分级 II 级 9 例、III 级 19 例、IV 级 6 例。两组患者的一般资料未见明显差异,存在临床可比性。

全部患者进行饮食和运动指导。对照组口服枸橼酸托法替布片,1 片/次,2 次/d。治疗组在对照组基础上口服复方雪莲胶囊,2 粒/次,2 次/d。两组患者总共治疗 12 周。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

显效:体征整体降低不低于 75%,C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)接近正常或明显改善;进步:体征整体降低不低于 50%,CRP、ESR 明显改善;有效:体征整体降低不低于 30%,CRP、ESR 改善;无效:体征整体降低低于 30%,CRP、ESR 未改善。

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 关节体征 由主治医师统计患者治疗前后关节压痛数、肿胀数的变化,患者在进行体查时进行记录。

1.5.2 疼痛程度 患者的自身主观疼痛程度使用视觉模拟评分法(VAS)评估,以 0~10 分 11 个数字表示,分值越小则疼痛越轻^[7]。

1.5.3 疾病活动度 使用疾病活动性评分标准(DAS28-ESR)评估所有患者的疾病活动度,根据公式 $DAS28-ESR = 0.56 \times \text{压痛数} + 0.28 \times \text{肿胀数} + 0.70 \times ESR + 0.014 \times VAS$ 进行计算^[5]。

1.5.4 血清指标 在治疗前后,患者完成外周血标本的采集,经 1 500 r/min 离心 20 min,获得血清待测,在深圳迈瑞 BS-350S 型全自动生化分析仪上进行指标分析,采用魏氏法测定血清中 ESR 的水平,采用酶联免疫法测定血清中类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、白细胞介素(IL)-8、IL-2R、IL-1 β 的水平,使用的试剂盒均由深圳迈瑞公司生产。

1.6 不良反应观察

分析并记录两组患者轻度感染、肝肾损伤、恶心呕吐、腹胀腹痛、头痛、皮肤瘙痒等不良反应的发生情况。

1.7 统计学处理

使用 SPSS 29.0 处理和分析数据,使用 χ^2 检验

进行计数资料的比较，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组内数据比较行配对 t 检验，组间同期数据比较行独立 t 检验。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

由表 1 可知，与对照组的总有效率 67.65% 对比，治疗组的总有效率 88.24% 更高，组间差异显著 ($P < 0.05$)。

2.2 两组关节体征和疼痛程度比较

由表 2 可知，治疗后，两组的关节压痛数、肿胀数、VAS 评分显著降低 ($P < 0.05$)；治疗组患者的关节压痛数、肿胀数、VAS 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

2.3 两组疾病活动度比较

由表 3 可知，治疗后，两组的 DAS28-ESR 评分均明显减小 ($P < 0.05$)，治疗组的 DAS28-ESR 评分与对照组比较更小 ($P < 0.05$)。

2.4 两组血清指标比较

由表 4 可知，治疗后，两组的 RF、抗 CCP 抗体、IL-8、IL-2R、IL-1 β 均明显降低 ($P < 0.05$)；治疗组的 RF、抗 CCP 抗体、IL-8、IL-2R、IL-1 β 均低于对照组 ($P < 0.05$)。

2.5 两组不良反应比较

由表 5 可知，两组在治疗期间不良反应发生率无明显差异。

3 讨论

类风湿关节炎的发病率较高，表现为多个关节压痛、肿胀或僵硬，具有较高的致残率，若病情控制不良，可导致关节畸形，同时会累及心脑血管、神经、血液、肝肾等多个器官，严重影响患者身心健康^[8]。类风湿关节炎的发病机制复杂，与遗传、感染、环境等多种因素有关，多种原因造成关节滑膜细胞增殖失衡或异常凋亡，病程漫长，迁延难愈，临床极易复发^[9]。

表 1 两组治疗效果比较

Table 1 Comparison on treatment effects between two groups

组别	n/例	显效/例	进步/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	34	6	10	7	11	67.65
治疗	34	9	13	8	4	88.24*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组的关节压痛数、肿胀数、VAS 比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	压痛数/个	肿胀数/个	VAS 评分
对照	34	治疗前	8.51 $\pm$ 2.14	8.29 $\pm$ 2.63	5.77 $\pm$ 1.53
		治疗后	5.25 $\pm$ 1.31*	5.58 $\pm$ 1.71*	3.82 $\pm$ 1.04*
治疗	34	治疗前	8.63 $\pm$ 2.07	8.41 $\pm$ 2.28	5.83 $\pm$ 1.49
		治疗后	4.16 $\pm$ 0.98*▲	4.05 $\pm$ 1.25*▲	2.79 $\pm$ 0.81*▲

相较于本组治疗前：* $P < 0.05$ ；相较于对照组治疗后：▲ $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 3 两组 DAS28-ESR 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of DAS28-ESR score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	DAS28-ESR 评分
对照	34	治疗前	4.59 $\pm$ 1.46
		治疗后	3.63 $\pm$ 1.05*
治疗	34	治疗前	4.74 $\pm$ 1.35
		治疗后	2.80 $\pm$ 0.71*▲

相较于本组治疗前：* $P < 0.05$ ；相较于对照组治疗后：▲ $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 4 两组 RF、抗 CCP 抗体、IL-8、IL-2R、IL-1 β 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on RF, Anti CCP Antibodies, IL-8, IL-2R, and IL-1 β between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	RF/(IU·mL ⁻¹)	抗 CCP 抗体/(RU·mL ⁻¹)	IL-8/(pg·mL ⁻¹)	IL-2R/(U·mL ⁻¹)	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)
对照	34	治疗前	132.95 $\pm$ 25.57	104.38 $\pm$ 38.14	94.33 $\pm$ 16.24	580.47 $\pm$ 128.37	31.09 $\pm$ 9.36
		治疗后	97.01 $\pm$ 16.66*	57.29 $\pm$ 15.03*	71.24 $\pm$ 13.07*	280.15 $\pm$ 83.25*	18.77 $\pm$ 5.12*
治疗	34	治疗前	134.82 $\pm$ 24.91	108.95 $\pm$ 36.38	94.72 $\pm$ 15.31	583.01 $\pm$ 125.46	31.55 $\pm$ 9.06
		治疗后	81.57 $\pm$ 13.88* $\blacktriangle$	42.41 $\pm$ 12.67* $\blacktriangle$	60.15 $\pm$ 9.83* $\blacktriangle$	204.32 $\pm$ 61.04* $\blacktriangle$	13.68 $\pm$ 4.03* $\blacktriangle$

相较于本组治疗前: * $P < 0.05$; 相较于对照组治疗后: $\blacktriangle P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 5 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	轻度感染/例	肝肾损伤/例	恶心呕吐/例	腹胀腹痛/例	头痛/例	皮肤瘙痒/例	发生率/%
对照	34	1	1	1	1	0	1	14.71
治疗	34	1	1	2	0	1	1	17.65

托法替布通过影响促炎因子向核内传导炎症信号,阻止 JAK 信号转录和激活,发挥免疫抑制作用,是临床治疗类风湿关节炎的常用药物^[10]。类风湿关节炎属于中医“骨痹”病症范畴,患者通常气血亏虚,肝肾不足,外感风寒湿邪,造成气血凝滞,逐渐产生痰湿瘀浊,出现骨痹^[11]。复方雪莲胶囊由天山雪莲、延胡索(醋制)、羌活、川乌(制)、独活、草乌(制)、木瓜、香加皮组成,能祛风除湿、温阳补肾、强筋壮骨、通经止痛、解表散寒、活血祛瘀、舒筋活络,符合该病的病症病机特点^[12]。本研究结果显示,治疗组的总有效率更高,且治疗组患者关节压痛数、肿胀数、VAS 评分的降低程度也更高,提示复方雪莲胶囊联合托法替布可有效提高类风湿关节炎的治疗效果,减轻关节压痛、肿胀和疼痛程度。

DAS28-ESR 作为类风湿关节炎的疾病活动度关键指标,与疾病活动程度、组织损伤程度呈正相关,随着病情减轻其水平也随之减小^[13]。RF 是类风湿关节炎的自身抗体,是用于疾病诊断、疗效转归的重要标志物^[14]。抗 CCP 抗体具有较高的特异性和敏感性,其水平与类风湿关节炎关节破坏程度呈正相关,可作为疾病的主要标志物^[15]。本研究结果显示,治疗组的 DAS28-ESR、RF、抗 CCP 抗体更低,提示复方雪莲胶囊联合托法替布可进一步控制类风湿关节炎的病情发作,降低疾病活动度。

IL-8 能促使中性粒细胞向炎症部位聚集,加重类风湿关节炎病灶关节的炎症损伤,促进新生血管形成,增加局部血管通透性,加剧关节软骨破坏^[16]。

IL-2R 是淋巴结活化的标志物,具有较强的免疫调节功能,由于类风湿关节炎免疫系统被大量激活,导致 IL-2R 被大量释放后入血,引起血清 IL-2R 水平显著升高^[17]。IL-1 β 为典型促炎因子,能促进白细胞浸润和滑膜增生,加重类风湿关节炎的炎症反应^[18]。本研究结果显示,治疗组的血清 IL-8、IL-2R、IL-1 β 水平明显低于对照组,提示复方雪莲胶囊联合托法替布可减轻类风湿关节炎的炎症反应。

综上所述,复方雪莲胶囊联合枸橼酸托法替布片可提高类风湿关节炎的治疗效果,减轻关节疼痛程度和体征,降低疾病活动度,降低炎症反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈志伟. 类风湿关节炎诊治进展 [J]. 实用临床医药杂志, 2007, 11(7): 12-15.
- [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] 张立藩, 李敏, 孙兴, 等. 托法替布治疗类风湿关节炎的疗效预测因素研究 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32(8): 835-839.
- [4] 陈英, 倪爽爽, 姜泉. 复方雪莲胶囊治疗类风湿性关节炎(寒湿痹阻证)随机、双盲、阳性药平行对照、多中心临床研究 [J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(14): 94.
- [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 [J]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 115-119.
- [7] 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.
- [8] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊治指南(草

- 案) [J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(4): 250-254.
- [9] 叶冬青, 沈冲, 徐建华. 类风湿关节炎危险因素探索 [J]. 中国卫生统计, 2001, 18(6): 334-337.
- [10] 杨建磊, 李宁鑫, 魏增伯, 等. 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 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(6): 1559-1563.
- [11] 陈霞, 何晓芳, 郑新璐, 等. 从叶天士辛润通络法论治类风湿关节炎 [J]. 环球中医药, 2023, 16(1): 99-102.
- [12] 韩春辉, 孙利. 复方雪莲胶囊治疗类风湿关节炎 58 例临床观察 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(3): 229.
- [13] 秦晨曼, 刘升云, 张磊, 等. C 反应蛋白和红细胞沉降率计算类风湿关节炎患者 28 个关节疾病活动指数的差异 [J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(4): 255-258.
- [14] 张杨文. 类风湿性关节炎血清 RF 与抗-CCP 抗体浓度检测及其意义 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31(1): 108-109.
- [15] 张宪波, 刘月皎. 抗 MCV 抗体、抗 CCP 抗体对类风湿关节炎的诊断价值及其与疾病活动度的相关性 [J]. 广西医学, 2024, 46(1): 53-58.
- [16] 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.
- [17] 俞松山. 类风湿性关节炎患者治疗前后血清 IL-2、SIL-2R 和 TNF- α 的变化 [J]. 放射免疫学杂志, 2007, 20(3): 231-233.
- [18] 蔡辉, 张群燕, 郭郡浩, 等. 类风湿关节炎患者外周血浆中 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-10 的表达及临床意义 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(3): 519-521.

【责任编辑 解学星】