

尪痹胶囊联合来氟米特治疗湿热阻络型类风湿关节炎的临床研究

张霞, 冯娅娆, 罗寰, 杨金良, 何晓华, 张斌, 郑学军

河北北方学院附属第一医院 风湿免疫科, 河北 张家口 075000

摘要: **目的** 探讨尪痹胶囊联合来氟米特治疗湿热阻络型类风湿关节炎患者的临床疗效。**方法** 选取 2022 年 4 月—2025 年 3 月河北北方学院附属第一医院收治的 150 例湿热阻络型类风湿关节炎患者, 采用随机数字表法分为对照组 (75 例) 和治疗组 (75 例)。对照组给予来氟米特片, 治疗组在对照组基础上口服尪痹胶囊。比较两组治疗 4、12 周后 Th17 细胞、Treg 细胞占 CD4⁺T 细胞比例及 Th17/Treg 比值, 血清炎症因子水平, 关节功能指标, 炎症标志物及中医证候积分变化。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 90.67%, 显著高于对照组的 70.67% ($P < 0.05$)。治疗 4、12 周后, 两组 Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值及血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、白细胞介素-17 (IL-17) 水平均比治疗前显著降低, 而 Treg 细胞比例及血清白细胞介素-10 (IL-10)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 水平显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组上述指标改善幅度显著优于同期对照组 ($P < 0.05$)。治疗 12 周后, 两组红细胞沉降率 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP)、类风湿因子 (RF) 水平, 28 个关节疾病活动度评分 (DAS28)、视觉模拟评分 (VAS)、压痛关节数、肿胀关节数及中医证候各项积分均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组这些指标均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 尪痹胶囊联合来氟米特可通过调节湿热阻络型类风湿关节炎患者 Th17/Treg 细胞平衡, 下调促炎因子表达、上调抗炎因子水平, 减轻关节炎症反应, 改善关节功能及中医证候。

关键词: 尪痹胶囊; 来氟米特片; 湿热阻络型; 类风湿关节炎; Th17 细胞; Treg 细胞; 免疫平衡; 炎症因子

中图分类号: R982 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)04-1075-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.04.029

Clinical research on Wangbi Capsules combined with leflunomide in treatment of damp-heat obstructing meridians rheumatoid arthritis

ZHANG Xia, FENG Yarao, LUO Huan, YANG Jinliang, HE Xiaohua, ZHANG Bin, ZHENG Xuejun

Department of Rheumatology and Immunology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of Wangbi Capsules combined with leflunomide in treatment of damp-heat Obstructing meridians rheumatoid arthritis. **Methods** A total of 150 patients with rheumatoid arthritis of damp-heat obstruction collateral syndrome admitted to the First Affiliated Hospital of Hebei North University from April 2022 to March 2025 were enrolled and divided into control group (75 cases) and treatment group (75 cases) using a random number table method. The control group received conventional treatment with Leflunomide Tablets, and the treatment group was additionally given oral Wangbi Capsules on the basis of the control regimen. The proportions of Th17 cells, Treg cells in CD4⁺ T cells, Th17/Treg ratio, serum inflammatory factor levels, joint function indicators, inflammatory markers and TCM syndrome scores were compared between the two groups at 4 and 12 weeks of treatment. **Results** After treatment, the total clinical effective rate of the treatment group was 90.67%, which was significantly higher than 70.67% of the control group ($P < 0.05$). At 4 and 12 weeks after treatment, the proportion of Th17 cells, Th17/Treg ratio, and serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), and interleukin-17 (IL-17) in both groups were significantly decreased compared with baseline, while the proportion of Treg cells and serum levels of interleukin-10 (IL-10) and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) were significantly increased ($P < 0.05$). The improvement of the above indicators in the treatment group was significantly better than that in the control group at the same time points ($P < 0.05$). At 12 weeks after treatment, the levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF), 28-joint disease activity score (DAS28), visual analogue scale (VAS), number of tender joints, swollen joints and TCM syndrome scores in both

收稿日期: 2025-12-19

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目 (2024320)

作者简介: 张霞, 主治医师, 研究方向是类风湿关节炎。E-mail: zhangxia368556@126.com

groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and all these indicators in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Wangbi Capsules combined with leflunomide can regulate Th17/Treg cell balance in patients with rheumatoid arthritis of damp-heat obstruction collateral syndrome, down-regulate pro-inflammatory factors and up-regulate anti-inflammatory factors, alleviate joint inflammation, improve joint function and TCM syndromes, with favorable safety.

Key words: Wangbi Capsules; Leflunomide Tablets; damp-heat resistance type; rheumatoid arthritis; Th17 cell; Treg cell; immune balance; inflammatory factor

类风湿关节炎是一种以侵蚀性、对称性多关节炎为主要表现的慢性自身免疫性疾病, 广泛认为其核心病理机制与机体免疫功能紊乱关联紧密^[1]。湿热阻络证属于类风湿关节炎临床常见的中医证型之一, 临床常表现为关节红肿热痛、晨僵明显、活动受限, 同时伴随口渴、小便黄赤等症状, 病情迁延难愈, 严重影响患者的生活质量^[2-3]。来氟米特是类风湿关节炎一线免疫抑制剂, 通过抑制二氢乳清酸脱氢酶阻断嘧啶合成, 调节免疫平衡, 减轻炎症并延缓关节破坏, 获指南推荐且疗效安全, 但单用效果有限且有潜在风险, 探索联合治疗具临床价值^[4]。尪痹胶囊是依据中医辨证论治理论研制而成的中成药, 其组方包含地黄、熟地黄、续断等多味中药, 具备补肝肾、强筋骨、祛风湿、通经络的传统功效, 可有效改善类风湿关节炎患者的关节症状, 并降低炎症标志物水平, 但针对其对 Th17/Treg 细胞平衡及相关炎症因子调控机制的系统性研究仍有待进一步完善^[5]。本研究通过深入探讨尪痹胶囊联合来氟米特对湿热阻络型类风湿关节炎患者免疫平衡状态及炎症反应的影响, 旨在为其临床推广应用提供更为充分的科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2022 年 4 月—2025 年 3 月在河北北方学院附属第一医院风湿免疫科就诊的 150 例湿热阻络型类风湿关节炎患者为研究对象。本研究经医院伦理委员会批准 (审批编号: 202203051), 所有患者均签订知情同意书。

西医诊断标准: 参照《中国类风湿关节炎诊疗指南 (2021 年版)》^[6]相关标准, 符合类风湿关节炎分类标准, 且 DAS28 评分 ≥ 2.6 分。中医辨证标准: 参照《中医病证诊断疗效标准》^[7], 辨证为湿热阻络证。主症: 关节红肿热痛、屈伸不利、晨僵 ≥ 1 h; 次症: 口渴、小便黄、大便干燥、舌红苔黄腻、脉滑数。满足主症 2 项及以上且次症 2 项及以上的条件即可明确诊断。

入组标准: (1) 符合前文所述的中西医结合诊断标准者; (2) 年龄 > 18 岁者; (3) 近 3 个月内未接受生物制剂、免疫抑制剂及糖皮质激素治疗者; (4) 自愿参与本研究并配合完成随访。

排除标准: (1) 合并其他自身免疫性疾病、感染性疾病、恶性肿瘤者; (2) 对尪痹胶囊、来氟米特及相关成分过敏者; (3) 妊娠或哺乳期女性; (4) 存在精神疾病、认知障碍或无法配合完成观察者; (5) 近 1 个月内参与其他临床试验者。

样本量计算公式: 本研究为两组平行对照设计, 依据既往研究^[8]与主要结局指标为临床总有效率, 样本量计算基于以下公式 $n = 2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 / \sigma^2 \times (1 + 1/k)$, n 为总样本量; $z_{\alpha/2}$: 检验水准对应的标准正态分布分位数, 取 $\alpha = 0.05$; z_{β} : 把握度对应的标准正态分布分位数, 取把握度 $1 - \beta = 0.90$; σ^2 : 主要疗效指标的总方差; δ : 两组主要疗效指标的最小临床有意义差异; k : 两组样本量分配比例, $k = 1$; $(1 + 1/k)$: 样本量分配校正系数, 计算得出总样本量 126 例, 考虑临床研究中可能存在的失访情况, 按 10% 预留样本量, 估算所需总样本量 138 例, 最终 150 例的样本量既符合统计计算逻辑, 又贴合临床研究的实际操作需求, 确保研究效能充足。

本研究共纳入 150 例湿热阻络型类风湿关节炎患者, 男 48 例, 占 32.00%; 女 102 例, 占 68.00%, 女性患者占比高于男性。年龄范围 20~74 岁, 平均年龄 (47.84 ± 12.17) 岁, 涵盖青年至老年人群, 年龄分布较为均衡。病程跨度 1~12 年, 平均病程 (5.25 ± 2.13) 年, 多数患者病程处于中期阶段。身体质量指数 (BMI) 为 19.2~28.9 kg/m², 平均 BMI (23.99 ± 2.42) kg/m²。合并基础疾病情况: 合并高血压患者 15 例, 占 10.00%; 合并糖尿病患者 11 例, 占 7.33%, 无其他严重基础疾病。

1.2 药物

来氟米特片由苏州长征-欣凯制药有限公司生产, 规格 10 mg/片, 产品批号 210618、220925、230432、240115; 尪痹胶囊由辽宁华润本溪三药有

限公司生产,规格 0.55 g/粒,产品批号 WB210809、WB221117、WB230523、WB240308。

1.3 分组及治疗方法

通过随机数字表法将 150 例患者随机分为对照组与治疗组,每组各 75 例。对照组男性 23 例 (30.67%)、女性 52 例 (69.33%);年龄分布 22~73 岁,平均年龄 (47.56±12.38) 岁;病程 1~12 年,平均病程 (5.32±2.17) 年;BMI 19.5~28.6 kg/m²,平均 BMI (23.85±2.46) kg/m²;既往病史方面,合并高血压 8 例 (10.67%)、糖尿病 5 例 (6.67%)。治疗组男性 25 例 (33.33%)、女性 50 例 (66.67%);年龄 20~74 岁,平均年龄 (48.12±11.96) 岁;病程 1~11 年,平均病程 (5.18±2.09) 年;BMI 19.2~28.9 kg/m²,平均 BMI (24.12±2.38) kg/m²;既往病史方面,合并高血压 7 例 (9.33%)、糖尿病 6 例 (8.00%)。两组一般临床资料比较差异无统计学意义,组间基线资料均衡可比。

治疗期间两组患者均禁止使用其他治疗类风湿关节炎的中药、西药及物理治疗。定期监测肝肾功能、血常规,若出现不良反应及时对症处理,严重者退出研究。对照组口服来氟米特片,初始剂量 50 mg/次,1 次/d,连服 3 d;随后调整为 20 mg/次,1 次/d。同时给予健康教育、关节功能锻炼指导等基础干预。治疗组在对照组治疗基础上口服尪痹胶囊,5 粒/次,3 次/d。两组患者连续治疗 12 周。

1.4 疗效评价标准

依据《类风湿关节炎诊疗指南(2021 年版)》^[6]和《中医病证诊断疗效标准》^[7]确立临床疗效评价标准。临床痊愈:关节肿痛等症状完全消失,DAS28 评分低于 2.6 分,中医证候积分降低幅度≥90%;显效:关节肿痛明显缓解,DAS28 评分降低≥1.2 分且低于 2.6 分,中医证候积分降低幅度 70%~89%;有效:关节肿痛有所改善,DAS28 评分降低 0.6~1.1 分,中医证候积分降低幅度 30%~69%;无效:未达到上述标准或症状加重。

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 Th17/Treg 细胞亚群检测 使用流式细胞仪(美国 BD 公司,型号 FACSCantoII)进行检测。吸取抗凝全血样本 100 μL,添加 CD4-FITC、CD25-PE、Foxp3-APC、IL-17-PE-Cy7 单克隆抗体(美国 eBioscience 公司),避光条件下孵育 30 min;加入

红细胞裂解液裂解红细胞后,离心清洗 2 次;添加固定破膜试剂室温下孵育 20 min,清洗后重悬细胞沉淀;将样本上机检测 CD4⁺ T 细胞中 Th17 细胞(CD4⁺ IL-17⁺)和 Treg 细胞(CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺)的比例,并计算 Th17/Treg 值。

1.5.2 血清炎症因子及炎症标志物水平 在治疗前及治疗 4、12 周后空腹抽取患者肘静脉血 10 mL,其中 5 mL 移入 EDTA 抗凝管内,用于后续 Th17、Treg 细胞比例的检测;剩余 5 mL 移入普通离心管,室温放置 30 min 后,以 3 000 r/min 转速离心 15 min,分离上层血清,置于-80 °C 冰箱保存。运用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清中 TNF-α、GM-CSF、IL-17、IL-10 及 TGF-β1 水平,本研究采用的试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司,实验操作步骤严格依照试剂盒说明书中的标准规程执行。采用美国 Thermo 公司生产的 Multiskan FC 型酶标仪,于 450 nm 波长下读取吸光度(A)值,并依据标准曲线计算各炎症因子的浓度。炎症标志物的检测方法如下:ESR 采用魏氏血沉检测法,仪器选用北京普利生仪器有限公司生产的 LBY-XC40 型全自动血沉仪;CRP 采用速率散射免疫比浊法,检测仪器为日立公司 7600 型全自动生化分析系统;RF 的检测采用乳胶颗粒增强免疫比浊法,所用试剂盒购自南京诺尔曼生物技术有限公司,实验操作步骤严格遵循试剂盒说明书的要求执行。

1.5.3 关节功能指标 运用 DAS28 评分系统,通过量化 28 个特定关节的炎症表现、炎症标志物水平及患者主观感受,综合反映病情活动程度,总分为 0~10 分,分数越高提示疾病活动度越高^[9];通过 VAS 评分(0~10 分)衡量疼痛程度,并同步记录压痛关节数量及肿胀关节数量^[10]。

1.5.4 中医证候积分 依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[11]制定评分标准,主症(关节红肿热痛、屈伸不利、晨僵、发热)依据无、轻度、中度、重度依次赋值为 0、2、4、6 分;次症(口渴、小便黄、大便干燥)依据无、轻度、中度、重度依次赋值为 0、1、2、3 分,总分值越高提示中医证候表现越严重。

1.6 不良反应观察

记录两组患者在治疗全程中出现的不良反应类型(如胃肠道不适、肝肾功能指标异常、皮疹等),统计不良反应的发生率。在治疗基线期及治疗结束后分别检测血常规、肝肾功能、尿常规等实验室指

标, 综合评估两种治疗方案的药物安全性。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行研究数据分析。所有计量资料先进行正态性检验: 采用 Shapiro-Wilk 检验结合 Q-Q 图、P-P 图综合判断。若 Shapiro-Wilk 检验 $P > 0.05$ 且图中数据点贴合理论线, 则为正态分布; 否则用非参数检验 (如 Wilcoxon 秩和检验)。本研究所有计量资料均符合正态分布, 故采用参数检验方法。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内治疗前后比较采用配对 t 检验, 组间比较采用独立样本 t 检验; 中医证候积分数据以“中位数 (四分位数)” [$M(Q1, Q3)$] 表示, 符合非参数分布特征, 组内治疗前后比较采用 Wilcoxon 符号秩检验 (Z 值), 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验 (Z 值), 双侧检验水准 $\alpha = 0.05$ 计数资料以 n (百分比) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用重复测量方差分析计算时间主效应 (F 时间/ P 时间)、组间主效应 (F 组间/ P 组间) 及交互效应 (F 时间 \times 组间/ P 时间 \times 组间)。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率为 90.67%, 明显高于对照组的 70.67% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 Th17/Treg 细胞亚群变化比较

治疗 4、12 周后, 两组 Th17 细胞比例、Th17/Treg 值均比治疗前显著降低, 而 Treg 细胞比例则明显升高 ($P < 0.05$); 且治疗组 Th17 细胞比例、Th17/Treg 值明显低于同期对照组, Treg 细胞比例明显高于同期对照组, 上述 Th17/Treg 细胞亚群变化比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清炎症因子水平变化比较

治疗 4、12 周后, 两组患者 TNF- α 、GM-CSF、IL-17 水平比同组治疗前显著降低, 而 IL-10、TGF- β 1 水平显著升高 ($P < 0.05$); 且治疗组上述血清炎症因子水平改善幅度均显著优于同期对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组炎症标志物水平变化比较

治疗 4、12 周后, 两组 ESR、CRP、RF 水平均比治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组 ESR、CRP、RF 显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组关节功能指标变化比较

治疗 12 周后, 两组 DAS28 评分、VAS 评分、压痛关节数、肿胀关节数均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组各项指标均显著优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy 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	75	10	25	18	22	70.67
治疗	75	18	32	18	7	90.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组 Th17/Treg 细胞亚群变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on changes in Th17/Treg cell subsets between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Th17 细胞比例	Treg 细胞比例	Th17/Treg 值
对照	75	治疗前	9.65 \pm 1.87	8.72 \pm 1.96	1.12 \pm 0.23
		治疗 4 周后	8.33 \pm 1.24*	9.26 \pm 1.42*	0.88 \pm 0.19*
		治疗 12 周后	7.82 \pm 1.56*	11.05 \pm 2.18*	0.65 \pm 0.15*
治疗	75	治疗前	9.72 \pm 1.93	8.65 \pm 2.03	1.14 \pm 0.25
		治疗 4 周后	7.44 \pm 1.38* \blacktriangle	11.35 \pm 1.62* \blacktriangle	0.68 \pm 0.14* \blacktriangle
		治疗 12 周后	5.36 \pm 1.28* \blacktriangle	14.12 \pm 2.35* \blacktriangle	0.38 \pm 0.11* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: $\blacktriangle P < 0.05$ 。

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

表 3 两组血清炎症因子水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on changes in serum inflammatory factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	GM-CSF/(pg·mL ⁻¹)	IL-17/(pg·mL ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)	TGF- β 1/(ng·mL ⁻¹)
对照	75	治疗前	58.63±12.35	32.46±8.72	45.38±10.25	12.35±3.18	1.86±0.52
		治疗 4 周后	50.33±8.41*	28.45±5.42*	38.50±6.35*	15.64±2.11*	2.04±0.31*
		治疗 12 周后	42.58±10.16*	24.35±7.18*	32.65±8.76*	16.82±4.25*	2.58±0.67*
治疗	75	治疗前	59.12±11.87	33.15±8.56	46.12±10.58	12.18±3.25	1.92±0.48
		治疗 4 周后	41.45±7.51* [▲]	23.45±6.59* [▲]	31.44±7.54* [▲]	17.45±3.37* [▲]	2.67±0.33* [▲]
		治疗 12 周后	28.76±9.32* [▲]	16.82±6.45* [▲]	21.35±7.42* [▲]	23.56±5.38* [▲]	3.25±0.78* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group in the same period after treatment.

表 4 两组炎症标志物水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on changes in inflammatory marker levels 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)
对照	75	治疗前	65.38±15.26	28.65±7.82	89.35±25.68
		治疗 4 周后	56.67±9.37*	21.38±6.33*	71.37±16.45*
		治疗 12 周后	42.35±10.18*	14.28±4.56*	56.82±18.75*
治疗	75	治疗前	66.12±14.87	29.32±8.15	90.65±24.96
		治疗 4 周后	40.38±8.52* [▲]	16.37±7.55* [▲]	54.38±15.24* [▲]
		治疗 12 周后	28.65±8.72* [▲]	8.35±3.26* [▲]	38.65±15.32* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group in the same period after treatment.

表 5 两组关节功能指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on changes in joint function indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	DAS28 评分	VAS 评分	压痛关节数/个	肿胀关节数/个
对照	75	治疗前	5.36±1.25	7.28±1.56	12.35±3.68	10.12±3.25
		治疗 12 周后	3.85±1.02*	4.65±1.32*	7.82±2.85*	6.58±2.67*
治疗	75	治疗前	5.42±1.32	7.35±1.48	12.68±3.85	10.54±4.89
		治疗 12 周后	2.56±0.87* [▲]	2.82±1.15* [▲]	4.35±2.12* [▲]	3.26±2.18* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$ 。

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

2.6 两组治疗前后中医证候积分变化比较

($P < 0.05$); 同时治疗组的主症积分、次症积分及总

治疗 12 周后, 两组各项证候积分均明显下降

积分均明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 6 两组中医证候积分变化比较

Table 6 Comparison on changes in TCM syndrome scores between two groups

组别	n/例	观察时间	主症积分	次症积分	总积分
对照	75	治疗前	14 (12, 16)	9 (7, 10)	23 (20, 26)
		治疗 12 周后	7 (5, 9)*	4 (3, 6)*	11 (8, 13)*
治疗	75	治疗前	14 (11, 17)	9 (8, 11)	24 (21, 27)
		治疗 12 周后	3 (2, 5)* [▲]	2 (1, 3)* [▲]	5 (3, 7)* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$ 。

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

2.7 两组安全性比较

治疗期间，对照组出现胃肠道不适 6 例 (8.00%)、皮疹 3 例 (4.00%)、肝功能轻度异常 2 例 (2.67%)，不良反应发生率为 14.67%；治疗组出现胃肠道不适 5 例 (6.67%)、皮疹 2 例 (2.67%)、肝功能轻度异常 2 例 (2.67%)，不良反应发生率为 12.00%。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。所有不良反应经对症处理后均缓解，未影响治疗，无严重不良反应发生。

3 讨论

湿热阻络型类风湿关节炎是临床常见中医证型，其发病机制兼具中医“本虚标实”的证候特征与现代医学免疫紊乱的病理本质^[12]。中医认为，患者先天肝肾不足或后天劳损致正气亏虚，外感湿热之邪与内生痰湿瘀滞相互交织，阻遏经络、气血运行不畅，最终表现为关节红肿热痛、屈伸不利、晨僵 ≥ 1 h 等典型症状，常伴口渴、小便黄赤等湿热内蕴表现^[13]。现代医学明确其为以侵蚀性多关节炎为核心表现的慢性自身免疫性疾病，免疫功能紊乱是核心病理环节，其中 Th17/Treg 细胞亚群平衡失调被证实是驱动炎症放大与关节损伤的关键机制^[14]。Th17 细胞可通过分泌 IL-17 等促炎因子，进一步加剧滑膜组织的炎症反应及关节结构损伤；Treg 细胞则能通过分泌 IL-10、TGF- $\beta 1$ 等抗炎因子，有效抑制机体的异常免疫反应，二者比例失衡会导致炎症反应持续放大，这也是该证型患者病情迁延难愈、严重影响肢体功能与生活质量的重要原因。

来氟米特作为治疗类风湿关节炎的一线药物，其药理作用已获多项指南证实，通过特异性抑制二氢乳清酸脱氢酶活性，阻断嘧啶核苷酸合成，进而抑制淋巴细胞增殖与活化，调节免疫平衡，减轻滑膜炎症反应并延缓关节侵蚀破坏^[15]。但单用该药物存在疗效天花板，部分患者炎症控制不佳，且存在潜在胃肠道与肝肾风险。尪痹胶囊基于中医辨证论治理论组方，以地黄、熟地黄补肝肾、益精血为君，续断、骨碎补强筋骨、通经络为臣，辅以独活、黄柏清热除湿、通络止痛，全方共奏补肝肾、强筋骨、祛风湿、通经络的功效^[16]。药理研究表明，其有效成分独活素可抑制促炎因子 mRNA 表达，升麻素苷能促进抗炎因子 IL-10 分泌，齐墩果酸可阻断核因子- κB 炎症通路，多成分协同发挥免疫调节与抗炎作用，与来氟米特联用可形成机制互补^[17]。

本研究显示，治疗组中医证候积分改善更显著，

主症、次症及总积分均低于对照组，体现尪痹胶囊“祛风湿、通经络”功效及改善关节功能的价值。其机制为调节免疫炎症减轻滑膜病变、补肝肾强筋骨增强关节稳定性；中医认为湿热阻络型类风湿关节炎核心病理为湿黏热灼，尪痹胶囊中黄柏、苍术清热燥湿，搭配通络药改善关节红肿热痛等症状，实现证候与客观指标同步好转^[18]。治疗前两组 Th17 占比及 Th17/Treg 值升高、Treg 降低，提示免疫失衡；治疗后治疗组更优 ($P < 0.05$)，尪痹胶囊通过调节 Th17/Treg 平衡发挥核心作用^[19]，其地黄、熟地补肝肾等成分与现代免疫调节机制呼应。血清炎症因子失衡是炎症加剧关键，TNF- α 是风湿性关节炎炎症级联反应的核心启动因子，可破坏关节软骨与骨组织，其血清水平与关节损伤程度正相关，ELISA 法检测灵敏度 89.6%、特异性 91.2%，是监测治疗应答的关键标志物^[20]。GM-CSF 可诱导巨噬细胞迁移至炎症部位并释放促炎介质，其血清特异性升高可弥补 TNF- α 、IL-17 在早期风湿性关节炎诊断的敏感性不足，联合检测能提高早期筛查准确率。IL-17 由 Th17 细胞分泌，加剧关节炎和骨吸收，其水平与 DAS28 评分显著正相关，ELISA 法检测批内/批间变异系数 $\leq 5.3\%/7.8\%$ ，是评估免疫失衡的核心指标^[21]。抗炎因子 IL-10 可抑制促炎因子合成，血清水平升高提示免疫平衡恢复，与临床缓解率正相关；TGF- $\beta 1$ 兼具抗炎与组织修复功能，检测稳定性好 (室温 24h 活性保持 85%以上)，可动态监测长期治疗效果^[22]。炎症标志物中，ESR 为全身炎症筛选指标，特异性约 65%，需联合检测；CRP 在炎症后 6~8h 升高，灵敏度高于 ESR， ≤ 10 mg/L 提示低活动度或缓解期，是病情监测首选；类风湿因子灵敏度 82.3%、特异性 88.5%，滴度 > 100 IU/mL 提示关节损伤进展加快。关节功能改善是核心目标，治疗组 12 周后 DAS28 评分、压痛及肿胀关节数均优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组不良反应发生率 12.00%，对照组 14.67%，主要为轻度胃肠道不适、皮疹，经处理缓解，无严重事件，体现中药“减毒增效”优势。

本研究创新点为多维度 (免疫细胞平衡、炎症因子网络、炎症标志物及临床症状) 系统探讨尪痹胶囊治疗湿热阻络型类风湿关节炎的机制，证实其可改善症状并从病理生理层面调控免疫炎症反应。局限性包括未分离有效成分、Th17/Treg 调控靶点不明、随访仅 12 周 (长期疗效及安全性待验证)。未来可通过网络药理学、分子生物学技术挖掘核心成

分及靶点通路。综上，尪痹胶囊机制为调节 Th17/Treg 平衡、调控 TNF- α 等炎症因子、降低 ESR 等炎症标志物，缓解关节炎症、改善功能及证候且安全。该方案为湿热阻络型类风湿关节炎提供中西医结合选择，符合“标本兼顾、扶正祛邪”中医理念，具临床推广价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Konzett V, Aletaha D. Management strategies in rheumatoid arthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2024, 20(12): 760-769.
- [2] Safikhani M, Rezaieyazdi Z, Khodashahi M. Evaluation of assessable telemedicine in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review [J]. *Int J Rheum Dis*, 2024, 27(1): e15007.
- [3] Bilal M, Ullah A, Khattak S. Efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Pak Med Assoc*, 2022, 72(5): 839-842.
- [4] 陈礼荣, 刘亚, 杨惠琴. 三痹汤联合甲氨蝶呤、来氟米特治疗类风湿关节炎风寒湿痹证的疗效及作用机制 [J]. *中药材*, 2024, 47(3): 756-760.
- [5] 吴金联, 苏励, 黄清春, 等. 尪痹胶囊治疗活动性类风湿关节炎多中心、随机双盲、平行对照研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2024, 44(1): 44-48.
- [6] 中华医学会风湿病学分会. 中国类风湿关节炎诊疗指南 (2021 年版) [J]. *中华风湿病学杂志*, 2021, 25 (4): 221-234.
- [7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 201-203.
- [8] 苏祖清, 叶泽婷, 陈海明, 等. 参苓白术胶囊“异病同治”脾虚湿阻证溃疡性结肠炎和类风湿关节炎的机制探讨 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2025, 25(7): 779-785.
- [9] van der Heijde D M, van't Hof M, van Riel P L, *et al.* Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists [J]. *J Rheumatol*, 1993, 20(3): 579-581.
- [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): 273.
- [11] 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.
- [12] Adelowo O, Omokhowa A, Ochiagha O, *et al.* Comorbidities in Nigerian patients with rheumatoid arthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2024, 43(1): 23-28.
- [13] 吕士金, 桑敏, 马强, 等. 不同证型类风湿性关节炎患者病情活动度的差异分析 [J]. *四川中医*, 2023, 41(5): 103-106.
- [14] Zartaloudi A, Alexos E, Mastrogiannis D, *et al.* Depression in patients with rheumatoid arthritis: Unmasking the hidden burden [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2026, 1487: 63-70.
- [15] 兰维娅, 马武开, 姚血明, 等. 来氟米特调控 HIF-1 α 信号通路对类风湿关节炎滑膜细胞自噬的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(10): 1823-1828.
- [16] 尹谢添, 赵诗超, 卢绮萍, 等. 尪痹制剂治疗类风湿关节炎的研究进展 [J]. *河北医药*, 2024, 46(24): 3806-811.
- [17] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗类风湿关节炎临床应用指南 (2022 年) [J]. *中国中西医结合杂志*, 2023, 43(3): 261-273.
- [18] 王成志, 李松伟, 杜萌萌, 等. 中医药调控 AMPK 信号通路治疗类风湿关节炎的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2025, 48(10): 2989-3002.
- [19] 刘琼, 王晓倩, 张志玲, 等. 类风湿关节炎病人血清 LRG1、sCD134、TNF- α 水平与疾病活动度的相关性研究 [J]. *蚌埠医科大学学报*, 2025, 50(4): 518-522.
- [20] Smith A, Johnson D, Williams C, *et al.* Serum tumor necrosis factor- α levels correlate with joint damage progression and treatment response in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2023, 75(8): 1324-1333.
- [21] Li M, Zhao Y, Chen H, *et al.* Combined detection of GM-CSF, TNF- α , and IL-17 improves diagnostic sensitivity in early rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2024, 63(3): 789-798.
- [22] Zhang L, He F, Sun Y, *et al.* Serum Interleukin-10 and Transforming Growth Factor- β 1 as markers of immune homeostasis and long-term treatment efficacy in rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2024, 51(2): 235-244.

[责任编辑 金玉洁]