

风湿骨痛片联合羟氯喹治疗类风湿关节炎的临床研究

王善娟¹, 朱 军²

1. 重庆市开州区人民医院 血液风湿免疫科, 重庆 405400

2. 重庆市开州区人民医院 儿科, 重庆 405400

摘要: **目的** 探讨风湿骨痛片联合羟氯喹治疗类风湿关节炎患者的临床效果。**方法** 选取2017年3月—2018年3月重庆市开州区人民医院收治的类风湿关节炎患者155例, 随机分成对照组(77例)和治疗组(78例)。对照组口服硫酸羟氯喹片, 2片/次, 2次/d; 治疗组患者在对照组基础上口服风湿骨痛片, 2片/次, 2次/d。两组患者均连续治疗3个月。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者血清类风湿因子(RF)、白介素-17(IL-17)和转化生长因子 β (TGF- β)水平及HAQ、DAS28评分、症状积分和不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组临床总有效率为85.71%, 显著低于治疗组的96.15%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清RF、IL-17、TGF- β 水平显著降低($P < 0.05$), 且治疗组患者血清RF、IL-17、TGF- β 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者HAQ评分、DAS28评分及症状积分显著降低($P < 0.05$), 且治疗组患者上述评分显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗期间, 对照组患者药物不良反应发生率为16.88%, 显著高于治疗组的5.13%($P < 0.05$)。**结论** 风湿骨痛片联合羟氯喹治疗类风湿关节炎疗效好, 安全性高, 可显著改善患者生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 风湿骨痛片; 硫酸羟氯喹片; 类风湿关节炎; 类风湿因子; 转化生长因子 β ; 不良反应

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)04-1153-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.058

Clinical study on Fengshi Gutong Tablets combined with hydroxychloroquine in treatment of rheumatoid arthritis

WANG Shan-juan¹, ZHU Jun²

1. Department of Rheumatology and Immunology, the People's Hospital of Kaizhou District, CQ, Chongqing 405400, China

2. Department of Pediatrics, the People's Hospital of Kaizhou District, CQ, Chongqing 405400, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Fengshi Gutong Tablets combined with hydroxychloroquine in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** Patients (155 cases) with rheumatoid arthritis in the People's Hospital of Kaizhou District, CQ from March 2017 to March 2018 were randomly divided into control (77 cases) and treatment (78 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Hydroxychloroquine Sulfate Tablets, 2 tablets/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Fengshi Gutong Tablets on the basis of the control group, 2 tablets/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the serum levels of RF, IL-17 and TGF- β , HAQ scores, DAS28 scores, symptom scores and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 85.71%, which was significantly lower than 96.15% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of RF, IL-17 and TGF- β in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the HAQ scores, DAS28 scores, symptom scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reactions rate in the control group was 16.88%, which was significantly higher than 5.13% in treatment the group ($P < 0.05$). **Conclusion** Fengshi Gutong Tablets combined with hydroxychloroquine has good curative effect and high safety in treatment of rheumatoid arthritis, can significantly improve the quality of life, and which has a certain clinical application value.

Key words: Fengshi Gutong Tablets; Hydroxychloroquine Sulfate Tablets; rheumatoid arthritis; RF; TGF- β ; adverse reaction

收稿日期: 2018-10-24

作者简介: 王善娟(1978—), 女, 主治医师, 主要研究方向为风湿疾病。E-mail: 6049402@qq.com

类风湿性关节炎是临床常见的一种自身免疫性疾病, 主要以对称性关节疼痛、进行性破坏为主要临床特征, 晚期可导致关节畸形、功能受损, 严重影响着患者的生活质量^[1]。目前临床上对于类风湿性关节炎的发病原因并不明确, 但大量临床研究发现类风湿性关节炎的发病可能与劳累、环境因素、遗传、感染以及雌激素水平等有关^[2]。羟氯喹是一种临床常用的内科治疗药物, 具有抑制滑膜增生、退热、抗血栓、减少类固醇激素等药理作用, 临床主要用于系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等疾病的治疗^[3]。风湿骨痛片属于一种中成药, 具有温经散寒、通络止痛的功效, 临床常用于风湿性关节炎等寒湿痹证的治疗^[4]。本研究将风湿骨痛片与羟氯喹联合应用于类风湿性关节炎的治疗, 取得了较好的临床治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2017 年 3 月—2018 年 3 月在重庆市开州区人民医院诊治的 155 例类风湿关节炎患者为研究对象, 其中男 54 例, 女 101 例, 年龄 27~68 岁, 平均年龄 (46.85 ± 8.31) 岁, 病程 1~12 年, 平均病程 (4.35 ± 1.32) 年。

纳入标准: (1) 患者均符合中华医学会风湿病学分会制订的《类风湿关节炎诊断及治疗指南》中对类风湿关节炎的诊断^[5]; (2) 患者年龄 25~70 岁; (3) 通过重庆市开州区人民医院伦理委员会的审查, 并自愿签订知情同意书。

排除标准: (1) 患者合并有严重心、肝、肾等器质性疾病; (2) 合并有其他自身免疫性疾病; (3) 不愿配合临床医师进行研究者。

1.2 药物

硫酸羟氯喹片由上海上药中西制药有限公司生产, 规格 0.1 g/片, 产品批号 160807; 风湿骨痛片由安徽美欣制药有限公司生产, 规格 0.36 g/片, 产品批号 160916。

1.3 分组及治疗方案

155 例类风湿关节炎患者随机分成对照组 (77 例) 和治疗组 (78 例), 其中对照组患者男 26 例, 女 51 例, 年龄 27~67 岁, 平均年龄 (46.71 ± 8.55) 岁, 病程 1~12 年, 平均病程 (4.46 ± 1.125) 年; 治疗组患者男 28 例, 女 50 例, 年龄 28~68 岁, 平均年龄 (46.94 ± 7.97) 岁, 病程 1~11 年, 平均病程 (4.17 ± 1.46) 年。两组患者在性别、年龄、病程

等一般临床资料方面比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者口服硫酸羟氯喹片, 2 片/次, 2 次/d; 治疗组患者在对照组的基础上口服风湿骨痛片, 2 片/次, 2 次/d。两组患者均连续治疗 3 个月后对各项临床指标进行评价。

1.4 疗效评价标准^[6]

临床痊愈: 患者关节疼痛、压痛等临床症状基本消失, 症状积分较治疗前减少 95% 以上; 显效: 患者关节疼痛、压痛等临床症状明显改善, 症状积分较治疗前减少 70% 以上; 有效: 患者关节疼痛、压痛等临床症状有所好转, 症状积分较治疗前减少 30% 以上; 无效: 患者关节疼痛、压痛等临床症状无明显改善甚至加重, 症状积分较治疗前减少不足 30%。

总有效率 = (临床痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血清类风湿因子 (RF)、白介素-17 (IL-17)、转化生长因子 β (TGF- β) 水平 分别相应的试剂盒对患者治疗前后血清 RF、IL-17、TGF- β 水平进行检测, 检测方式为酶联免疫吸附法, 操作按照试剂盒说明书进行。

1.5.2 HAQ 评分^[7] 分别于治疗前后采用 HAQ 健康评估问卷对患者关节功能和生活质量进行评价, 总分 0~3 分, 分数越高表明患者生活质量越差。

1.5.3 DAS28 评分^[8] 分别于治疗前后采用 DAS28 评分量表进行评价, 总分 < 2.6 表明患者病情处于缓解期、总分 > 3.2 表明患者病情处于活动期、总分 > 5.1 表明患者病情处于高度活动期。

1.5.4 症状积分^[6] 分别于治疗前后对患者关节疼痛、关节肿胀、发热、关节压痛、屈伸不利、关节发热、关节作冷、口渴、汗出、畏恶风寒、肢冷不温、腰膝酸软、晨僵 13 个临床症状进行评价, 每项分无、轻度、中度和重度 4 级, 分别对应 0~3 分, 分数越高表明患者临床症状越严重。

1.6 不良反应

对患者治疗期间出现的视物模糊, 头痛、头晕, 恶心、呕吐, 皮疹, 白细胞减少不良反应进行比较。

1.7 统计学处理

本研究所有数据均采用 SPSS 22.0 统计学软件进行处理, 其中计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两两比较采用 t 检验, 计数资料采用百分比表示, 两组间比较均采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者临床痊愈 33 例, 显效 19 例, 有效 14 例, 无效 11 例, 临床总有效率为 85.71%; 治疗组患者临床痊愈 36 例, 显效 23 例, 有效 16 例, 无效 3 例, 临床总有效率为 96.15%, 两组临床疗效比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血清 RF、IL-17、TGF- β 水平比较

治疗后, 两组患者血清 RF、IL-17、TGF- β 水平较治疗前均显著降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者血清 RF、IL-17、TGF- β 水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者 HAQ、DAS28 评分及症状积分比较

治疗后, 两组患者 HAQ 评分、DAS28 评分及症状积分较治疗前均显著降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者上述评分显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较

治疗期间, 对照组发生视物模糊 5 例, 头痛头晕 3 例, 恶心呕吐 3 例, 皮疹 1 例, 白细胞减少 1 例, 不良反应发生率为 16.88%; 治疗组发生视物模糊 2 例, 头痛头晕 1 例, 恶心呕吐 1 例, 不良反应发生率是 5.13%, 两组不良反应发生率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

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	77	33	19	14	11	85.71
治疗	78	36	23	16	3	96.15*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血清 RF、IL-17、TGF- β 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on serum RF, IL-17 and TGF- β levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	RF/(IU·mL ⁻¹)		IL-17/(pg·mL ⁻¹)		TGF- β /(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	77	139.87 ± 39.57	98.34 ± 25.98*	290.16 ± 45.16	213.79 ± 29.81*	1.26 ± 0.29	0.89 ± 0.23*
治疗	78	141.16 ± 38.95	65.76 ± 20.67* [▲]	287.69 ± 46.28	173.59 ± 25.84* [▲]	1.22 ± 0.32	0.62 ± 0.19* [▲]

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 3 两组 HAQ、DAS28 评分及症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on HAQ scores, DAS28 scores, and symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HAQ 评分		DAS28 评分		症状积分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	77	2.58 ± 0.63	1.27 ± 0.30*	4.82 ± 1.73	2.58 ± 1.21*	29.95 ± 3.91	19.85 ± 1.93*
治疗	78	2.63 ± 0.57	0.63 ± 0.21* [▲]	4.87 ± 1.68	1.39 ± 0.72* [▲]	30.58 ± 3.75	12.67 ± 1.47* [▲]

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

类风湿性关节炎是一种常见的关节疾病, 好发于老年女性, 其中 65 岁以上老人患病率最高, 严重影响患者的身心健康。据相关部门统计成年人类风湿性关节炎的患病率 0.2%~0.8%, 且随着我国社会老龄化的加重, 患病率有逐年上升的趋势^[9]。临床

研究表明类风湿性关节炎发病与遗传、性激素、营养、吸烟等因素显著性相关。该病可呈进行性、侵袭性进展, 若不及时治疗, 则可导致病情进展而引发关节畸形或功能的受损。目前临床上主要依靠药物治疗类风湿性关节炎, 包括非甾体抗炎药、抗风湿药、糖皮质激素、生物制剂以及中成药等,

然后在此基础上应配合功能锻炼进行治疗^[10]。

羟氯喹是一种广泛应用于疟疾、风湿性疾病治疗的药物,基于其用药效果,已被多国指南推荐用于风湿性疾病的治疗。羟氯喹不但可以通过抑制酶和改变溶酶体功能来发挥免疫抑制作用,同时还能够抑制前列腺素合成来起到抗炎之效,因此临床常用于类风湿性关节炎的治疗^[11]。风湿骨痛片是一种常用中成药,其主要组分包括红花、制川乌、木瓜、制草乌、麻黄、乌梅、甘草等,具有温经散寒、通络止痛的功效。药理研究表明风湿骨痛片具有强效的镇痛抗炎的作用,同时还能够延缓风湿性关节炎的进展、改善血液流变学特性等,因此常用于关节炎、关节软组织损伤的治疗^[4]。

本研究结果发现治疗组患者临床有效率要显著高于对照组,同时症状积分和 DAS28 评分也要显著由于单独用药组,说明风湿骨痛片与羟氯喹的联用不但可以提升临床治疗效果,同时还能改善疾病活动度和临床症状,因此患者依从性较佳。另外从 HAQ 健康评估问卷可以看出,治疗组在生活质量方面也要优于对照组,效果显著,这可能与风湿骨痛片强效的镇痛、抗炎作用有关。本研究还对两组患者出现的临床不良反应进行了统计分析,结果发现治疗组不良反应发生率要显著低于对照组,说明风湿骨痛片能够在羟氯喹治疗类风湿性关节炎的基础上降低其药物毒副作用,安全性突出。

血清类风湿因子是一类自身抗体的总称,临床上主要通过检测 IgM 类类风湿因子来诊断类风湿性关节炎,研究发现 70%~80% 类风湿性关节炎患者 RF 的滴度较高,且与疾病严重程度有着一定的关系,可用于类风湿性关节炎的诊断与疾病程度的预估等^[12]。类风湿性关节炎的发病与 T 细胞介导的免疫异常有密切的联系,其中 IL-17 是由 T 细胞亚群分泌的促炎因子,在类风湿性关节炎血清或关节液中均明显升高^[13]。TGF- β 是一种调节细胞生长和分化的细胞因子,在抑制免疫活性细胞的增殖、保护软骨组织完整性方面具有显著作用,因此在类风湿性关节炎的评估中有一定的价值^[14]。本研究结果发现,治疗后两组患者的血清 RF、IL-17、TGF- β 水

平均明显下降,同时治疗组患者各指标的下降程度要明显优于对照组,说明风湿骨痛片与羟氯喹两种药物的联用可显著改善疾病程度,为治愈疾病打下了坚实的基础。

综上所述,风湿骨痛片联合羟氯喹治疗类风湿性关节炎疗效好,安全性高,同时还能够显著改善患者生活质量,值得临床进一步推广应用。

参考文献

- [1] 李颖,汪悦,覃仕化,等. 类风湿性关节炎的研究进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2011, 19(7): 581-584.
- [2] 磨红,马宗伯,吴成龙. 类风湿关节炎治疗研究进展 [J]. 内科, 2017, 12(3): 334-337.
- [3] 张江林,黄烽. 羟氯喹的药理作用及在风湿性疾病中的应用 [J]. 解放军药学报, 2000, 16(2): 85-88.
- [4] 侯景伦,张北北,曹子青. 风湿骨痛宁胶囊药效学实验研究 [J]. 中成药, 1995, 17(10): 27-28.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-270.
- [6] 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.
- [7] Bruce B, Fries J F. The Health Assessment Questionnaire (HAQ) [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2005, 23(5 Suppl 39): S14-S18.
- [8] Piet LCM van Riel, Fransen J. DAS28: a useful instrument to monitor infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7(5): 189-190.
- [9] 张亦军,赛佳明. 类风湿关节炎危险因素研究进展 [J]. 齐鲁医学杂志, 2007, 22(6): 556-557, 560.
- [10] 许相洋,张文州. 类风湿性关节炎的诊断及其药物治疗研究进展 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(30): 56-59.
- [11] 国家风湿病数据中心及CSTAR专家共识组. 羟氯喹治疗风湿性疾病专家共识 [J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(3): 148-150.
- [12] 代华贵. 类风湿因子检测的临床应用 [J]. 当代医药论丛, 2011, 9(2): 30.
- [13] 徐雪,吕玲. 白细胞介素-17 与类风湿关节炎 [J]. 中华风湿病学杂志, 2008, 12(10): 719-721.
- [14] 王娅南,杨林,孙天英. 转化生长因子- β 1 与类风湿性关节炎 [J]. 华北理工大学学报: 医学版, 2006, 8(4): 459-462.