

骨龙胶囊联合塞来昔布治疗类风湿性关节炎的临床研究

任少琳¹, 彭磊², 蒋翠芸¹

1. 海南医学院第一附属医院 药学部, 海南 海口 570102

2. 海南医学院第一附属医院 创伤医学中心, 海南 海口 570102

摘要: **目的** 探索骨龙胶囊联合塞来昔布治疗类风湿性关节炎的临床效果。**方法** 选取2016年7月—2018年7月在海南医学院第一附属医院就诊的患者134例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各67例。对照组患者口服塞来昔布胶囊, 0.1 g/次, 2次/d; 治疗组在对照组基础上口服骨康胶囊, 4粒/次, 3次/d; 两组患者均治疗14 d。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者症状改善情况、血沉状态、C-反应蛋白和类风湿因子水平。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为65.67%, 显著低于治疗组的79.10%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者临床症状较治疗前均显著改善($P < 0.05$), 治疗组患者关节肿胀情况及晨僵时改善情况明显优于对照组($P < 0.05$), 且治疗后治疗组症状改善情况明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组血沉、C-反应蛋白和类风湿因子水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组生化因子水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 骨龙胶囊联合塞来昔布治疗类风湿性关节炎可获得较好的临床效果, 且未增加不良事件发生情况。

关键词: 骨康胶囊; 塞来昔布胶囊; 类风湿性关节炎; 非甾体抗炎药; 血沉状态; 类风湿因子

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)08-2468-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.08.048

Clinical study on Gulong Capsules combined with celecoxib in treatment of rheumatoid arthritis

REN Shao-lin¹, PENG Lei², JIANG Cui-yun¹

1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, 570102, China

2. Traumatic Medical Center, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Gulong Capsules combined with celecoxib in treatment of rheumatoid arthritis.

Methods Patients (134 cases) with rheumatoid arthritis in the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College from July 2016 to July 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 67 cases. Patients in the control group were administered with Celecoxib Capsules, 0.1 g/time, twice daily. Patients in the treatment group were administered with Gulong Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the improvement of clinical symptoms, erythrocyte sedimentation status, C-reactive protein and rheumatoid factor levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 65.67%, which was significantly lower than 79.10% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, clinical symptoms in two groups were significantly improved ($P < 0.05$), the improvement of joint swelling and morning stiffness in the treatment group was significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the erythrocyte sedimentation status and C-reactive protein in control group were significantly improved ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly improved and better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Gulong Capsules combined with celecoxib in treatment of rheumatoid arthritis can be used for the treatments of RA without increasing the incidence of adverse events.

Key words: Gulong Capsules; Celecoxib Capsules; rheumatoid arthritis; erythrocyte sedimentation status; rheumatoid factor

收稿日期: 2019-03-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81460339)

作者简介: 任少琳, 副主任药师, 主要从事医院药学、药事管理工作。E-mail: rshaolin@163.com

类风湿性关节炎是一种慢性自身免疫疾病,在疾病的早期以滑膜炎及血管翳的形成成为其主要病理学特点,随着疾病的进展则会逐渐出现关节骨破坏,最终导致关节畸形和相应功能的丧失^[1]。由于类风湿性关节炎目前尚不能完全治愈,只能通过长期治疗来改善症状患者延缓疾病的发展,因而不但在生理上给患者造成损害,也在心理上给患者带来沉重精神负担和经济负担。塞来昔布是一种临床常用的新型非甾体类抗炎药,具有高效的抗炎镇痛的效果,常用于骨关节炎、类风湿性关节炎等疾病的治疗^[2]。骨龙胶囊是一种中成药制剂,具有散寒镇痛、活血祛风、强筋壮骨的功效^[3]。为了更好的改善类风湿性关节炎患者的生活质量,帮助其对抗疾病,本研究探索了骨龙胶囊联合塞来昔布对类风湿性关节炎的治疗效果,希望能为类风湿性关节炎患者提供更多用药方案。

1 资料及方法

1.1 一般资料

选取2016年7月—2018年7月在海南医学院第一附属医院门诊就诊的134例患者进行研究,其中男38例,女96例,年龄43~74岁,平均年龄 (59.8 ± 7.4) 岁;涉及的受累关节包括手掌部46例,足趾部43例,腕部、膝部及踝部36例,肩、肘、颈椎等其他部位9例;最短病程0.6年,最长病程14年,平均病程 (4.39 ± 1.82) 年。

纳入标准:按1987年ACR(美国风湿病学会)分类标准或2010年ACR/EULAR(欧洲风湿病防治联合会)分类标准诊断为类风湿性关节炎者^[4];愿意接受研究所提供的治疗方案者。

排除标准:合并其他感染者;心功能及肝肾功能不全者、既往有消化道溃疡及出血倾向风险者;长期使用糖皮质激素者;妊娠期或哺乳期妇女;恶性肿瘤中晚期患者。

1.2 药物

骨龙胶囊由山东东阿阿胶股份有限公司生产,规格0.5 g/粒,产品批号1603004、1610003、1612006、1708001;塞来昔布胶囊由Pfizer Pharmaceuticals LLC生产,规格0.2 g/粒,产品批号N07165、N59324、S15588、T94877、W91290。

1.3 分组和治疗方法

将患者随机分为对照组和治疗组,每组各67例。其中对照组男18例,女49例,平均年龄 (60.1 ± 7.1) 岁,手掌部22例,足趾部23例,腕部、膝部及踝

部17例,肩、肘、颈椎等其他部位5例,平均病程 (4.41 ± 1.84) 年;治疗组男20例,女47例,平均年龄 (59.7 ± 7.6) 岁,手掌部24例,足趾部20例,腕部、膝部及踝部19例,肩、肘、颈椎等其他部位4例,平均病程 (4.38 ± 1.83) 年。两组患者在年龄、性别及患病部位间比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服塞来昔布胶囊,0.1 g/次,2次/d;治疗组在对照组的基础上口服骨康胶囊,4粒/次,3次/d;两组给药方案持续时间均为14 d。

1.4 疗效评价标准^[5]

治愈:治疗后患者临床症状及活动功能均恢复,实验室检查结果恢复正常;好转:治疗后患者关节疼痛减轻,功能基本恢复,血沉正常或略偏高,类风湿因子转阴;无效:经过治疗后症状改善未达到好转评价标准者。

有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状指标 分别对治疗前后两组患者关节触痛数目、关节肿胀数目以及晨僵时间进行统计。

1.5.2 疼痛程度 分别于治疗前后采用视觉模拟评分法对治疗前后的疼痛程度进行评价,在纸上划一段100 mm直线,一端表示无痛,另一端表示剧痛,让患者自己判断最能代表患者疼痛程度的位置^[6]。

1.5.3 生化因子水平 分别于治疗前后采用血沉动态分析仪对患者血沉进行检测,另外采用C反应蛋白检测试剂盒、类风湿因子检测试剂盒对患者治疗前后血清水平进行检测,具体检测方法为酶联免疫吸附法,具体步骤按照检测试剂盒说明书进行。

1.6 不良反应观察

对治疗期间两组患者出现的药物不良反应进行观察并统计分析。

1.7 统计学分析

采用SPSS 21.0对所得到的数据进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验;计数资料用例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者治愈3例,好转41例,无效23例,临床有效率为65.67%;治疗组患者治愈9例,好转44例,无效14例,临床有效率为79.10%,两组临床有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组症状改善情况比较

治疗后,两组患者关节触痛、关节肿胀、晨僵时间及疼痛程度等症状均较治疗前显著改善,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组患者这些症状改善情况明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组生化因子水平比较

治疗后,两组血沉、C-反应蛋白和类风湿因子水平较均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计

学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组生化因子水平明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间,对照组出现胃肠不适19例,皮疹瘙痒3例,肝功能异常1例,肢体水肿1例,眩晕1例,发生率为37.31%;治疗组出现胃肠不适17例,皮疹瘙痒5例,肝功能异常2例,肢体水肿1例,眩晕1例,发生率为38.81%,两组不良反应发生率比较差异均无统计学意义,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	治愈/例	好转/例	无效/例	有效率/%
对照	67	3	41	23	65.67
治疗	67	9	44	14	79.10*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组症状改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	关节触痛/处	关节肿胀/处	晨僵时间/min	疼痛程度/min
对照	67	治疗前	11.36 $\pm$ 4.28	7.82 $\pm$ 3.74	98.43 $\pm$ 58.94	63.37 $\pm$ 28.73
		治疗后	3.72 $\pm$ 2.86*	4.54 $\pm$ 2.68*	61.43 $\pm$ 26.88*	12.37 $\pm$ 7.54*
治疗	67	治疗前	12.04 $\pm$ 4.09	8.03 $\pm$ 3.68	99.28 $\pm$ 58.78	64.28 $\pm$ 29.02
		治疗后	2.19 $\pm$ 2.61* [▲]	2.67 $\pm$ 1.36* [▲]	38.28 $\pm$ 15.27* [▲]	11.92 $\pm$ 2.78* [▲]

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 两组生化因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on biochemical factors level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	血沉/(mm·h ⁻¹)		C-反应蛋白/(mg·L ⁻¹)		类风湿因子/(U·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	67	47.59 $\pm$ 23.85	18.37 $\pm$ 2.86*	26.18 $\pm$ 13.76	9.36 $\pm$ 3.61*	62.43 $\pm$ 15.17	58.72 $\pm$ 26.79
治疗	67	47.96 $\pm$ 21.61	14.62 $\pm$ 2.61* [▲]	24.97 $\pm$ 14.53	4.36 $\pm$ 2.47* [▲]	63.09 $\pm$ 15.66	42.91 $\pm$ 19.81* [▲]

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 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠不适/例	皮疹瘙痒/例	肝功能异常/例	肢体水肿/例	眩晕/例	发生率/%
对照	47	19	3	1	1	1	37.31
治疗	47	17	5	2	1	1	38.81

3 讨论

类风湿性关节炎作为一种以关节为主要受累器

官的慢性疾病,其具体致病机制尚未明确,目前仅能初步确定其发生可能与遗传、激素水平及感染引

起的免疫功能异常有关。相比于高血压、心脏病、糖尿病等慢性疾病,类风湿性关节炎的发病率相对较低,全球范围内的疾病发生率为0.5%~1%^[7],我国的发病率低于世界平均水平,为0.28%~0.42%^[8-9],因此目前我国总患病人群400~550万,其中以女性患者为主^[10]。作为一种慢性病,类风湿性关节炎在疾病早期仅表现为关节部位的疼痛不适,但随着病程的延长,约有一半的患者最终会进展至关节畸形所致的残疾^[10]。虽然目前主流认可的治疗方法有药物治疗和手术治疗两种,但主要还是以药物治疗为首选。我国指南推荐甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶及来福特等改善病情抗风湿类药物作为类风湿性关节炎患者的首选治疗药物^[1],其他可选药物还包括非甾体类抗炎药、糖皮质激素类药物及肿瘤坏死因子抑制剂等生物制剂。

塞来昔布作为一种新型非甾体类抗炎药,因能选择性抑制环氧辅酶-2(COX-2)故在维持其抗炎镇痛作用的同时能大幅度降低胃肠道等副作用^[2],正因为这一特点,目前塞来昔布被广泛的用于类风湿性关节炎和骨关节炎的抗炎、镇痛治疗。在一项以双氯芬酸钠为对照的小样本研究中,研究者发现使用塞来昔布在获得相同治疗结果的前提下,可大大减少患者发生的胃肠道不良反应发生概率^[11]。此外,另一项针对塞来昔布治疗类风湿性关节炎安全性的Meta分析也得出了相似的结论^[12]。骨龙胶囊功能主治散寒镇痛、活血祛风、强筋壮骨,可以用于改善类风湿性关节炎引起的风寒痹阻。较早的文献资料显示骨龙胶囊对类风湿性关节炎及风湿性关节炎的整体有效率为83.4%^[13],近期研究表明骨性关节炎患者在服用骨龙胶囊4周后接近50%的患者症状改善程度大于30%^[14],并且还有研究证明骨龙胶囊对风湿寒性关节痛改善效果显著优于美洛昔康^[15],其原因是骨龙胶囊能抑制类风湿性关节炎患者体内白介素与肿瘤坏死因子等炎性因子水平^[3]。

类风湿因子作为类风湿性关节炎诊断的传统血清学指标对类风湿性关节炎的分型和疗效观察具有重要意义^[16],因此可以将类风湿因子水平作为评估患者疾病状态的指标。许多生理和病理的改变均会导致血沉的改变,但是对类风湿性关节炎患者而言,血沉波动情况可以用来判断疾病处于何种状态^[17]。C-反应蛋白作为临床常用的炎症评估因子被广泛用于类风湿因子及系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病,并且有研究指出C-反应蛋白可以用来预测类风

湿关节炎再次发作的风险^[18]。在本研究中,从表2的数据可以发现治疗组与对照组对关节触痛及疼痛程度这两个症状的改善基本一致,这一结果应主要归咎于塞来昔布良好的消炎镇痛作用,虽然骨龙胶囊也存在一定的炎症缓解作用,但这一作用在本研究中应该是被塞来昔布所掩盖。另外两种症状在两组间的差异则表明骨龙胶囊的存在的确能对类风湿性关节炎患者起到良性的改善作用。因此,结合表3中两组患者治疗前后炎症因子水平、尤其是类风湿因子水平的变化情况,再结合穿山龙皂苷对免疫系统的调节作用,基本可以认为骨龙胶囊通过改善患者体内免疫状况发挥治疗作用,从而改善关节肿胀、晨僵等症状,并且从表4的结果可看出并没有增加患者的不良反应风险。

综上所述,骨龙胶囊联合塞来昔布对类风湿性关节炎的治疗效果要优于塞来昔布单用,并且其不良反应事件发生风险并未增加。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 姜晓红. 选择性 COX-2 抑制剂塞来昔布的研究及应用进展 [J]. 杭州师范学院学报, 2008, 28(6): 432-436.
- [3] 贾玉民, 田 方, 司银梅, 等. 骨龙胶囊治疗类风湿性关节炎大鼠的作用机制研究 [J]. 湖北中医药大学学报, 2014, 16(6): 20-23.
- [4] 史占军, 吕厚山, 许建中, 等. 类风湿关节炎的诊断与治疗骨科专家共识 [J]. 中国医学前沿杂志, 2013, 5(3): 49-52.
- [5] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 1998: 157.
- [6] 高万露, 汪小海. 视觉模拟疼痛评分研究的进展 [J]. 医学研究杂志, 2013, 42(12): 144-146.
- [7] Smolen J S, Aletaha D, McInnes I B. Rheumatoid arthritis [J] *Lancet*, 2016, 88(10055): 2023-2038.
- [8] Li R, Sun J, Ren L M, et al. Epidemiology of eight common rheumatic diseases in China: a large-scale cross-sectional survey in Beijing [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51(4): 721-729.
- [9] 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.
- [10] 周云杉, 王秀茹, 安 媛, 等. 全国多中心类风湿关节炎患者残废及多功能受限情况的调查 [J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17(8): 526-532.
- [11] 张奉春, 林 进, 宋琴芳, 等. 塞来昔布治疗类风湿关节炎和骨关节炎的临床研究 [J]. 中国新药杂志, 2001,

- 10(7): 524-527.
- [12] 孟 敏, 刘丽春, 葛 斌, 等. 塞来昔布治疗类风湿性关节炎或骨关节炎疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(5): 560-564.
- [13] 李尚玉. 骨龙胶囊治疗关节炎及类风湿性关节炎的临床观察总结 [J]. 山东医药工业, 1992, 11(4): 42-43.
- [14] 唐晓颇, 姜 泉, 刘品莉, 等. 骨龙胶囊治疗膝骨性关节炎的多中心随机对照临床研究 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(16): 1865-1871.
- [15] 武俊兴. 骨龙胶囊治疗风湿寒性关节痛的临床疗效评价 [J]. 医学前沿, 2017, 7(3): 296-297.
- [16] 穆 荣, 孙晓云, 栗占国. 类风湿因子和抗环瓜氨酸多肽抗体联合检测在类风湿关节炎诊断中的意义 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2005, 37(5): 498-500.
- [17] 罗孟兰. C 反应蛋白、红细胞沉降率及血清免疫球蛋白检测对类风湿性关节炎患者的临床价值 [J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(19): 1568-1569.
- [18] 孙 建, 刘章锁, 刘东伟. 血清 C 反应蛋白水平对难治性类风湿性关节炎的预测价值 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2012, 47(3): 382-384.