

甲氨蝶呤联合麝香乌龙丸对寒湿痹阻型类风湿关节炎患者的疗效及对炎症因子的影响

陈颖¹, 刘伟¹, 吴娟娟²

1. 铜川市人民医院药剂科, 陕西 铜川 727000

2. 铜川市人民医院中医科, 陕西 铜川 727000

摘要: 目的 研究麝香乌龙丸联合甲氨蝶呤对寒湿痹阻型类风湿关节炎患者白介素-1 (IL-1)、白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的影响。方法 选择2015年2月—2018年1月铜川市人民医院收治的寒湿痹阻型类风湿关节炎患者103例, 按入院顺序随机将其分为两组。对照组口服麝香乌龙丸, 每次3 g, 每日2次; 观察组在对照组基础上联合甲氨蝶呤片, 每次7.5 mg, 每日1次。两组均治疗60 d。比较两组患者的疗效、中医证候积分、疼痛评分及治疗前后IL-1、IL-6、TNF- α 含量的变化情况。结果 观察组的有效率96.08%明显高于对照组78.85%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的中医证候积分、疼痛评分均比治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与治疗前比较, 两组患者治疗后IL-1、IL-6、TNF- α 含量均显著下降 ($P < 0.05$); 治疗后两组患者相比, 观察组IL-1、IL-6、TNF- α 含量均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 麝香乌龙丸联合甲氨蝶呤治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎患者的疗效显著, 且该方法能够显著改善患者的IL-1、IL-6、TNF- α 水平, 临床应用效果显著。

关键词: 麝香乌龙丸; 甲氨蝶呤; 类风湿关节炎

中图分类号: R976 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 08-1609-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.08.024

Effect of Shexiang Wulong Pill combined with Methotrexate Capsules on IL-1, IL-6 and TNF- α in rheumatoid arthritis patients with cold-stagnancy

CHEN Ying¹, LIU Wei¹, WU Juanjuan²

1. Pharmacy Department, Tongchuan City People's Hospital, Tongchuan 727000, China

2. Traditional Chinese Medicine Department, Tongchuan City People's Hospital, Tongchuan 727000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Shexiang Wulong Pill combined with Methotrexate Capsules on the levels of IL-1, IL-6 and TNF- α in rheumatoid arthritis patients with cold-stagnancy. **Methods** We selected 103 cases of rheumatoid arthritis patients with cold, dampness and rheumatoid arthritis who were admitted to our hospital between February 2015 and January 2018. According to the admission order, 103 patients were randomly divided into two groups. The control group was given oral musk shexiang wulong pill, 3 g each time, twice daily; the observation group was combined with methotrexate tablets, each 7.5 mg, once daily. Both groups were treated for 60 days. The curative effect, TCM syndrome scores, pain scores, and the changes of IL-1, IL-6 and TNF- α levels before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). Before treatment, the TCM syndrome scores and pain scores of both groups were statistically different. After treatment, the above indicators of both groups were significantly lower than before treatment, and the observation group was more significant ($P < 0.05$). The levels of IL-1, IL-6 and TNF- α in the two groups were decreased after treatment, and the IL-level of the observation group was compared with that before the treatment. The levels of IL-1, IL-6 and TNF- α were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-1, IL-6 and TNF- α in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Wuxiang Pills combined with methotrexate are effective in the treatment of rheumatoid arthritis in patients with cold-stagnant and rheumatoid arthritis, and this method can

收稿日期: 2019-02-27

基金项目: 陕西省社会发展科技攻关项目(2015SF057)

第一作者: 陈颖(1978—), 女, 陕西渭南人, 本科, 主管中药师, 研究方向为中药。Tel: 18691930885 E-mail: chenying10688@163.com

significantly improve the levels of IL-1, IL-6 and TNF- α in patients with significant clinical effects.

Key words: Shexiang wulong Pill; methotrexate; rheumatoid arthritis

类风湿关节炎是一种临床上较为常见的慢性、进行性自身免疫性疾病,其主要临床症状包括晨僵、对称性小关节肿胀疼痛、活动障碍等,严重者可出现骨质破坏、关节畸形等不良后果^[1-2]。类风湿关节炎是系统自身免疫疾病,在中医学中属于“痹证”,古籍记载为“风湿”、“历节病”、“鹤膝风”等^[3-4]。临床上虽然已有关于麝香乌龙丸和甲氨蝶呤使用治疗类风湿关节炎的研究报道,但尚未见有关其联合使用对患者白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响的研究^[5]。本文通过选择2015年2月—2018年1月铜川市人民医院收治的寒湿痹阻型类风湿关节炎患者103例为研究对象,旨在探讨麝香乌龙丸联合甲氨蝶呤对寒湿痹阻型类风湿关节炎患者IL-1、IL-6、TNF- α 含量的影响,以期探讨其可能的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年2月—2018年1月铜川市人民医院收治的103例寒湿痹阻型类风湿关节炎患者,按照随机数字表法将其分为对照组和观察组,对照组52人,男11例,女41例,平均年龄(53.45±9.32)岁,平均病程(17.84±12.04)月;观察组51人,男11例,女40例,平均年龄(54.61±8.56)岁,平均病程(18.11±10.98)月,两组患者一般资料分布均衡,具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组口服麝香乌龙丸(冀药制字Z20051581,陕西省铜川市人民医院研制,规格100 mg/粒,生产批号:20141015、20150622、20160311、20170205、20180102),每次3 g,每日2次;观察组联合甲氨蝶呤片(国药准字H31020644,上海上药信谊药厂有限公司,规格2.5 mg,生产批号:150110、160513、171022、180102),每次7.5 mg,每日1次。两组均治疗60 d。

1.3 检测指标

1.3.1 疗效对比 痊愈:患者的中医临床症状及体征基本消失,症候积分减少≥95%;显效:患者的中医临床症状及体征出现明显好转,95%≥症候积分减少≥70%;有效:患者的中医临床症状及体征均有改善,70%≥症候积分减少≥30%;无效:未达到上述标准者。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/本组例数

1.3.2 疼痛评分和中医证候评分 采用VAS评分系统对两组患者治疗前后的疼痛程度进行评分,同时,将患者的关节肿胀、疼痛、压痛、晨僵、屈伸不利等主要临床症状根据无、轻、中、重分别计0、2、4、6分,口渴、关节酸胀、倦怠乏力、畏恶风寒等次要临床症状根据0、1、2、3分进行评分,并计算中医证候积分的总分。

1.3.3 炎症因子 所有患者治疗前后均进行患膝关节腔穿刺抽取滑液,采用酶联免疫吸附测定检测其关节液中IL-1、IL-6、TNF- α 的含量,IL-1、IL-6和TNF- α 均采用ELISA试剂盒,IL-1、IL-6和TNF- α 均购于上海酶联生物科技有限公司。严格按照说明书操作。

1.4 统计学分析

采用SPSS19.0统计学软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对比用 t 检验,计数资料以百分比表示,对比经 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

观察组的有效率96.08%明显高于对照组78.85%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效对比

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	52	18	23	11	78.85
观察	51	22	27	2	96.08*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组患者的中医证候积分和疼痛评分对比

治疗前,两组患者的中医证候积分、疼痛评分均无统计学差异;治疗后,两组患者的中医证候积分、疼痛评分均比治疗前显著降低($P < 0.05$);且观察组显著低于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患者IL-1、IL-6和TNF- α 含量比较

与治疗前比较,两组患者治疗后IL-1、IL-6、TNF- α 含量均显著下降($P < 0.05$);治疗后两组患者相比,观察组IL-1、IL-6、TNF- α 含量均显著低于对照组($P < 0.05$),见表3。

表2 两组患者的中医证候积分和疼痛评分对比

Table 2 Comparison on TCM syndrome scores and pain scores between two groups of patients

组别	n/例	中医证候积分		疼痛评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	52	33.0±5.3	21.3±3.6 [*]	7.5±2.1	4.8±1.1 [*]
观察	51	33.2±5.1	11.5±2.4 ^{*#}	7.6±2.3	2.8±0.6 ^{*#}

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IL-1、IL-6、TNF- α 水平对比

Table 3 Comparison on IL-1, IL-6 and TNF- α contents between two groups

组别	n/例	IL-1/(pg·mL ⁻¹)		IL-6/(pg·mL ⁻¹)		TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	52	1 084.4±9.6	884.5±9.4 [*]	104.6±5.5	81.7±5.9 [*]	27.8±4.1	18.7±5.9 [*]
观察	51	1 106.2±10.2	417.8±8.8 ^{*#}	109.2±4.9	35.2±7.4 ^{*#}	26.2±5.7	12.6±6.9 ^{*#}

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

类风湿关节炎频发于手、足、腕等小关节,是一种慢性炎症性疾病,表现为关节滑膜炎和关节组织非化脓性炎症,病理研究发现类风湿关节炎患者急性期滑膜肿胀,粒细胞浸润;慢性期滑膜增生,持续反复出现,造成关节内骨质破坏,丧失关节功能^[6-7]。类风湿关节炎诱发因素有遗传因素、环境因素、患者体内免疫学变化及中医学外感或内生风、寒、湿、热邪等,但尚不确定其病因和发病机制^[8]。寒湿痹阻型类风湿关节炎属于中医对类风湿关节炎分类的一种,另有湿热痹阻型、瘀血阻络型等,其中寒湿痹阻型最为常见。

麝香乌龙丸是一种由人工麝香、制川乌、地龙、全蝎、黑豆等药物组成的纯中药制剂,方中麝香为君药,具有活血通络、消肿止痛的功效,制川乌为臣药,可祛风除湿,温经止痛;地龙具有通经活络的作用;全蝎可息风解痉、止痛;黑豆有滋肾健脾、治风湿痹痛之效,诸药联合具有温经散寒、舒筋活络、行血祛瘀、消肿止痛之功效,临床上常用于治疗寒湿痹阻型关节病。据报道显示,麝香乌龙丸通过调节炎症细胞因子减轻炎症反应^[9];甲氨蝶呤通过抑制叶酸代谢抑制炎症反应,成为治疗类风湿关节炎首选的并且是最常用的药物^[10]。本文研究结果显示,观察组的有效率(96.08%)明显高于对照组(78.85%)($P < 0.05$);治疗前,两组患者的中医证候积分、疼痛评分均无统计学差异;治疗后,两组患者的中医证候积分、疼痛评分均比治疗前显著降低,且观察组更为显著($P < 0.05$)。表明,麝香乌龙

丸联合甲氨蝶呤治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎患者的效果较好。

近年来,治疗类风湿关节炎取得显著成果,临床上普遍认为炎症细胞因子参与关节破坏过程,而IL-1、IL-6及TNF- α 含量与炎症相关^[11]。在寒湿痹阻型类风湿关节炎患者体内,IL-1可促进滑膜细胞、淋巴细胞的增殖和分化、促进滑膜细胞和软骨细胞合成并释放前列腺素E2和胶原酶,引发滑膜的炎症反应和软骨基质的崩解,从而使关节出现损伤^[12]。IL-6作为一种细胞因子,在炎症细胞因子网络和免疫调节网络具有关键性作用,同时,IL-6能够诱导破骨细胞前体分化成真正的破骨细胞,与类风湿关节炎患者软骨破坏和骨质疏松有关^[13]。据报道,实验证实TNF- α 与类风湿关节炎密切相关,TNF- α 在活动性类风湿关节炎中能提高血小板的活性和聚集,促进成纤维细胞释放黏附分子(ICAM-1)^[14],有研究证明ICAM-1在类风湿关节炎的发病中起着重要的作用^[15],从而间接影响类风湿关节炎患者。本文研究结果显示,类风湿关节炎患者治疗组治疗前与治疗后相比IL-1、IL-6和TNF- α 含量有所降低,但观察组治疗前与治疗后相比IL-1、IL-6和TNF- α 含量显著降低($P < 0.05$),治疗后与对照组相比观察组的IL-1、IL-6、TNF- α 含量显著降低($P < 0.05$),差异有统计学意义。表明,麝香乌龙丸联合甲氨蝶呤可有效改善寒湿痹阻型类风湿关节炎患者的炎症因子水平。

综上所述,麝香乌龙丸联合甲氨蝶呤治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎患者的疗效显著,且该方法能

够显著改善患者的IL-1、IL-6、TNF- α 的含量,临床应用效果显著。

参考文献

- [1] 金明兰,郑国峰,金良怡. 类风湿关节炎发病机制及其治疗方法研究进展 [J]. 中华现代临床医学杂志, 2007, 5(2): 119-121.
- [2] 李学勇,喻建平. 中医药治疗类风湿性关节炎研究进展 [J]. 实用中西医结合临床, 2007, 7(1): 87-89.
- [3] 王志中,方勇飞,罗彦,等. 332例湿热痹阻型及寒湿痹阻型类风湿关节炎中医证型的客观化研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(4): 466-670.
- [4] 陈守中,袁强,张爱国,等. 麝香乌龙丸对佐剂性关节炎大鼠滑膜组织病理形态及TNF- α 、IL-6表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 234-236.
- [5] 马亚,曾学军. 甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的新思考 [J]. 基础医学与临床, 2012, 32(3): 354-357.
- [6] 周广宇,王茜,毕黎琦. 类风湿关节炎的发病机理 [J]. 中国社区医师, 2002, 18(17): 14-15.
- [7] 梁伟,送笃焜,劳建英. 类风湿关节炎患者血清中细胞因子的检测及临床意义 [J]. 河北医学, 2009, 15(3): 272-275.
- [8] 张婷,唐福林. 类风湿关节炎病因与发病机制研究进展 [J]. 中华医学杂志, 2008, 88(13): 929-931.
- [9] Jeong J G. Effect of IL-1 β on gene expression in human rheumatoid synovial fibroblasts [J]. Biochem Biophys Res Comm, 2004, 324(3-7): 435-460.
- [10] Vuolteenaho K, Moilanen T, Hamalainen M, et al. Regulation of nitric oxide production in osteoarthritic and rheumatoid cartilage: Role of endogenous IL-1 inhibitors [J]. Scand Rheumatol, 2003, 32(1):19-24.
- [11] Norihiro Nishim. Cytokine signal regulation and autoimmune disorders [J]. Autoimmunity, 2005, 38(5): 359-367.
- [12] 周广宇,郭嘉隆,毕黎琦,等. 关节炎患者血清及关节液白细胞介素6表达水平分析 [J]. 吉林大学学报:医学版, 2004, 30(5): 772.
- [13] Lianos M C, Soto S L, Sabugo S F, et al. The influence of-238 and 308 TNF alpha polymorphisms on the pathogenesis and response to treatment in rheumatoid arthritis [J]. Rev Med Chil, 2005, 133(9): 1089-1095.
- [14] Wahid S, Blades MC. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) enhances lymphocyte migration into rheumatoid synovial tissue transplanted into severe combined immunodeficient (SCID) mice [J]. Clin Exp Immunol, 2000, 122(1): 133-142.
- [15] 刘德芳,郭明阳,呼永河,等. 类风湿关节炎湿热痹阻型患者血清和关节液IL-1, IL-6, TNF- α 的表达研究 [J]. 免疫学杂志, 2014, 30(5): 447-451.