

附桂骨痛胶囊联合来氟米特治疗类风湿关节炎的临床研究

马 捷, 汤 洋, 陶海荣, 胡小鹏, 丁 勇, 陆雄伟*

上海交通大学医学院附属第九人民医院北部 骨科, 上海 201900

摘要: **目的** 探讨附桂骨痛胶囊联合来氟米特治疗类风湿关节炎的临床疗效。**方法** 选取2017年8月—2019年12月上海交通大学医学院附属第九人民医院北部90例类风湿关节炎患者作为研究对象,按照治疗方法分为对照组和观察组,每组各45例。对照组口服来氟米特片,10 mg/次,1次/d。观察组在对照组治疗的基础上口服附桂骨痛胶囊,4粒/次,3次/d。两组连续治疗3个月。对比两组的临床总有效率,比较两组关节肿胀数、压痛数、晨僵时间的变化。检测患者治疗前后血清C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-32(IL-32)、类风湿因子(RF)、血沉的水平及血液流变学指标。记录药物不良反应的发生情况。**结果** 治疗后,观察组患者总有效率为95.56%,对照组为82.22%,两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组关节肿胀数、压痛数、晨僵时间显著降低($P < 0.05$),以观察组降低更明显($P < 0.05$)。治疗后,两组的CRP、IL-32、RF、血沉水平均显著降低($P < 0.05$);治疗后,观察组的CRP、IL-32、RF、血沉水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组的全血黏度、血浆比黏度、红细胞压积、血小板聚集率均显著降低($P < 0.05$);治疗后,观察组的全血黏度、血浆比黏度、红细胞压积、血小板聚集率显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组药物不良反应的发生率无明显差异。**结论** 附桂骨痛胶囊联合来氟米特片治疗类风湿关节炎的疗效确切,可降低炎症反应,改善血液流变学水平,显著改善临床症状。

关键词: 附桂骨痛胶囊; 来氟米特; 类风湿关节炎; C反应蛋白; 白细胞介素-32; 类风湿因子; 血沉; 血液流变学

中图分类号: R979.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)06-1306-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.06.027

Clinical study of Fugui Gutong Capsules combined with leflunomide in treatment of rheumatoid arthritis

MA Jie, TANG Yang, TAO Hairong, HU Xiaopeng, DING Yong, LU Xiongwei

Department of Orthopedics, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 201900, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Fugui Gutong Capsules combined with leflunomide in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** Ninety patients with rheumatoid arthritis from August 2017 to December 2019 in the Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine were selected as the research subjects, and were divided into control group and observation group according to treatment methods, with 45 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Leflunomide Tablets, 10 mg/time, once daily. Patients in the observation group were *po* administered with Fugui Gutong Capsules on the basis of control group, 4 capsules/time, three times daily. The two groups were treated for 3 months. The clinical total effective rate of two groups was compared, and the changes of joint swelling number, tenderness number, and morning stiffness time were compared. Serum levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-32 (IL-32), rheumatoid factor (RF), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and hemorheology were detected before and after treatment. Record the occurrence of adverse drug reactions. **Results** After treatment, the total effective rate was 95.56% in the observation group and 82.22% in the control group, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, joint swelling number, tenderness number, and morning stiff time in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the decrease was more obvious in the observation group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CRP, IL-32, RF, and erythrocyte sedimentation rate in two groups

收稿日期: 2021-01-22

基金项目: 上海市科研计划项目(19ZR1429200)

第一作者: 马 捷(1979—),男,硕士,主治医师,研究方向为创伤骨科,关节周围骨折的微创治疗。E-mail: qwe12345620201207@163.com

*通信作者: 陆雄伟(1970—),男,硕士,副主任医师,主要从事骨关节与运动医学工作。E-mail: shyywx1983@163.com

were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CRP, IL-32, RF, and erythrocyte sedimentation rate in the observation group were significantly lower than those in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, the whole blood viscosity, plasma specific viscosity, hematocrit, and platelet aggregation rate in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the whole blood viscosity, plasma specific viscosity, hematocrit, and platelet aggregation rate in the observation group were significantly lower than those in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between two groups. **Conclusion** Fugui Gutong Capsules combined with Leflunomide Tablets has definite curative effect in treatment of rheumatoid arthritis, which can reduce inflammatory response, improve hemorheology level and significantly improve clinical symptoms.

Key words: Fugui Gutong Capsules; leflunomide; rheumatoid arthritis; CRP; IL-32; RF; ESR; hemorheology

类风湿关节炎是以炎症性滑膜炎为主要病理特征的系统性病变,可累及手、足小关节、外器官等,通常血清类风湿因子(RF)呈阳性^[1]。目前,类风湿关节炎的病因尚未完全明了,西医治疗以减轻临床症状,缓解关节损伤进程为主^[2]。来氟米特是种异噁唑类免疫抑制剂,具有显著的抗炎作用,抗组织增殖活性,适用于类风湿关节炎的治疗^[3]。附桂骨痛胶囊是由制附子、炒白芍、制川乌、党参、肉桂等药物组成的中药制剂,能温阳驱寒、消肿止痛、活血益气,适用于阳虚寒湿引起的局部关节疼痛、肿胀、屈伸不利等病症^[4]。本研究对90例类风湿关节炎患者采用附桂骨痛胶囊联合来氟米特片治疗,探讨其临床疗效及作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年8月—2019年12月在上海交通大学医学院附属第九人民医院就诊的90例类风湿关节炎患者作为研究对象,其中男性21例,女性69例;年龄42~71岁,平均 (56.32 ± 6.10) 岁;病程2~9年,平均 (5.10 ± 1.42) 年;X线结果分为I期52例,II期38例;体质量指数 $(22.10 \pm 1.59) \text{ kg/m}^2$;关节功能分为II级33例,III级57例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)满足类风湿关节炎的诊断标准^[5];(2)近1个月内未进行激素、免疫抑制剂、抗炎等相关治疗;(3)自愿参与本试验,签订知情同意书。

排除标准:(1)伴有心、脑、肺、肾等相关治疗;(2)伴有高血糖、红斑狼疮等其他内分泌、自身免疫系统病变;(3)依从性差,不能完成整个研究;(4)对本研究选用的药物有明确过敏史;(5)创伤性骨关节炎、骨折、骨肿瘤、骨结核等其他骨科病变;(6)参与多个临床研究;(7)精神异常,无法正常沟通交流;(8)既往关节其他病变;(9)关节畸形,完全丧失生活自理能力。

1.3 治疗方法

对照组口服来氟米特片(苏州长征-欣凯制药有限公司,规格:10 mg,批准文号:国药准字H20000550,生产批号:20170702、20180630、20190501),10 mg/次,1次/d。观察组在对照组治疗的基础上口服附桂骨痛胶囊(哈药集团世一堂制药厂,规格:0.33 g/粒,批准文号:国药准字Z19991093,生产批号:20170623、20180712、20190610),4粒/次,3次/d。两组连续治疗3个月。

1.4 疗效标准

参考《中药新药临床研究指导原则》中疾病疗效判断标准拟定^[6]。显效:症状、体征完全改善 $\geq 75\%$,C反应蛋白(CRP)、血沉恢复正常或接近正常;进步:症状、体征完全改善 $\geq 50\%$,CRP、血沉有改善;有效:症状、体征完全改善 $\geq 30\%$,CRP、血沉或有改善;无效:症状、体征完全改善 $< 30\%$,CRP、血沉无改变。

总有效率=(显效+进步+有效)/总例数

1.5 观察指标

记录两组患者治疗前后,临床主要体征的变化情况,包括关节肿胀数、压痛数、晨僵时间等。在治疗前后,采集患者晨起后的空腹肘正中5 mL外周静脉血,在全自动生化分析仪(博科BIOBASE型)上测定血清指标的水平,以酶联免疫吸附试验测定CRP、白细胞介素-32(IL-32)水平;以免疫比浊法测定RF水平;以魏氏法测定血沉水平;试剂盒由上海信裕生物生产。运用血液流变仪(海力孚HL-5000型)测定患者的血液流变学指标,包括全血黏度、血浆比黏度、红细胞压积、血小板聚集率。记录患者治疗期间,药物相关不良反应的发生情况,主要包括瘙痒、呕吐、腹泻、脱发等。

1.6 统计学处理

数据运用SPSS 23.0分析,计数资料以 χ^2 检验进行组间比较,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以独立 t 检验进行组间比较,以配对 t 检验进行组内比较。

2 结果

2.1 两组基线资料

按照治疗方法将所有患者分为对照组,每组各45例。对照组男性9例,女性36例;年龄43~71岁,平均 (56.10 ± 6.14) 岁;病程3~9年,平均 (5.02 ± 1.41) 年;X线结果分为I期29例,II期16例;体质量指数 $(22.02 \pm 1.51) \text{ kg/m}^2$;关节功能分为II级18例,III级27例。观察组中男性12例,女性33例;年龄42~70岁,平均 (56.67 ± 6.28) 岁;病程2~8年,平均 (5.24 ± 1.48) 年;X线结果分为I期23例,II期22例;体质量指数 $(22.37 \pm 1.65) \text{ kg/m}^2$;关节功能分为II级15例,III级30例。两组的分期、关节功能、体质量指数、X线结果、病程、年龄、性别等资料无明显差异,具有可比性。

2.2 两组临床疗效比较

治疗后,观察组患者总有效率为95.56%,对照组为82.22%,两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.3 两组主要症状体征比较

治疗后,两组关节肿胀数、压痛数、晨僵时间显著降低($P < 0.05$),以观察组降低更明显($P < 0.05$),见表2。

2.4 两组理化指标比较

治疗后,两组的CRP、IL-32、RF、血沉水平均显著降低($P < 0.05$);治疗后,观察组的CRP、IL-32、RF、血沉水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.5 两组血液流变学比较

治疗后,两组的全血黏度、血浆比黏度、红细胞压积、血小板聚集率均显著降低($P < 0.05$);治疗后,观察组的全血黏度、血浆比黏度、红细胞压积、血小板聚集率显著低于对照组低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

2.6 两组的药物不良反应比较

两组药物不良反应的发生率无明显差异,见表5。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of curative effect 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	45	10	17	10	8	82.22
观察	45	13	21	9	2	95.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组关节肿胀数、压痛数、晨僵时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of joint swelling, tenderness and morning stiffness between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	关节肿胀数/个	压痛数/个	晨僵时间/min
对照	45	治疗前	8.21±2.16	10.18±2.01	73.02±15.88
		治疗后	5.60±1.72*	7.35±1.60*	55.35±11.23*
观察	45	治疗前	8.27±2.04	10.21±2.07	73.89±16.04
		治疗后	4.10±1.35**	6.10±1.24**	42.10±9.97**

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CRP、IL-32、RF、血沉水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of levels of CRP, IL-32, RF, and ESR between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	观察时间	n/例	CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-32/(pg·mL ⁻¹)	RF/(U·mL ⁻¹)	血沉/(mm·h ⁻¹)
对照	治疗前	45	13.73±3.62	151.87±22.13	207.35±59.02	35.11±6.30
	治疗后		6.80±1.71*	130.72±16.17*	141.20±43.81*	29.26±6.07*
观察	治疗前	45	13.82±3.90	152.32±21.09	209.42±57.30	35.19±6.28
	治疗后		5.11±1.35**	115.60±14.51**	106.17±30.61**	24.03±5.45**

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 两组全血黏度、血浆比黏度、红细胞压积、血小板聚集率比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of whole blood viscosity, plasma specific viscosity, hematocrit and platelet aggregation rate between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	全血黏度/(mPa·s)	血浆比黏度/(mPa·s)	红细胞压积/%	血小板聚集率/%
对照	45	治疗前	15.81±2.16	1.79±0.36	50.14±4.23	79.20±12.99
		治疗后	13.35±2.03*	1.45±0.24*	45.27±4.10*	64.56±11.13*
观察	45	治疗前	15.92±2.35	1.81±0.34	50.21±4.10	79.24±13.50
		治疗后	11.80±1.74*#	1.27±0.20*#	41.36±3.08*#	54.13±9.76*#

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5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	n/例	瘙痒/例	呕吐/例	腹泻/例	脱发/例	发生率/%
对照	45	1	2	1	1	11.11
观察	45	2	1	2	2	15.56

3 讨论

类风湿关节炎可发生于任何年龄,女性明显高于男性,主要症状体征包括受累关节疼痛、肿胀、晨僵等,给患者的日常生活和工作造成严重影响^[7]。类风湿关节炎可能的病因包括遗传、性激素、感染、内分泌等,其主要病理变化为骨膜衬里细胞增殖、大量炎性细胞浸润、微血管形成、软骨组织破坏等,若不及时有效的诊治,可引起关节畸形或关节功能障碍^[8]。来氟米特是临床治疗类风湿关节炎的常用药物,可通过抑制二氢乳清酸脱氢酶的活性,影响淋巴细胞嘧啶的合成,阻止B细胞、淋巴细胞的增殖,抑制核因子 κB 的表达和抗体的分泌,发挥有效的抗炎作用,可作为免疫抑制剂用于类风湿关节炎的治疗^[9]。

中医将类风湿关节炎归为“痹症”的范畴,其主要病机为正气亏虚,外感风寒湿邪,三者合为痹,导致气血痹阻不通,寒性凝滞,寒盛则痛,血气受寒,气滞血瘀,运行不畅,湿性黏滞,缠绵日久,湿凝成痰,痰湿内阻,筋脉痹阻,血滞成瘀,不同则痛,发挥此症^[10]。附桂骨痛胶囊的主要组份包括制附子、炒白芍、制川乌、党参、肉桂、淫羊藿、制乳香、当归等,能温阳散寒、止痛消肿、活血益气、通络祛湿等,符合类风湿关节炎的病机^[11]。本研究结果发现,观察组的总有效率比对照组高,关节肿胀数、压痛数、晨僵时间比对照组低。结果表明附桂骨痛胶囊联合来氟米特片可提高类风湿关节炎的疗效,有效减轻患者的临床症状。

免疫应激反应是类风湿关节炎最主要的病理

进程,参与整个疾病的发生、发展,CRP是免疫反应的特异性标志物,能增强吞噬细胞功能,调节免疫,在炎性损伤中呈高表达^[12]。IL-32是种新型的促炎因子,能与细胞内核苷酸寡聚化结构域的病原体识别受体向结合,会发固有性免疫发育,通过Caspase-1信号通路促进IL-6、IL-1 β 等因子的分泌,诱导多种促炎因子和趋化因子的产生,放大炎症反应^[13]。本研究结果发现,观察组治疗后的CRP、IL-32、RF水平低于对照组。结果表明,附桂骨痛胶囊联合来氟米特片可进一步降低类风湿关节炎患者的炎症反应。

类风湿关节炎患者机体中纤维蛋白原增高,可进一步导致红细胞变形能力下降^[14]。在高纤维蛋白原水平的刺激下,红细胞的黏连性可显著提高,促进血液黏度明显增多,导致血沉增大^[15]。类风湿关节炎患者致炎细胞因子表达增强,可引起血小板计数增高,促使血小板功能激活,血小板聚集率显著升高^[16]。本研究结果发现,观察组的全血黏度、血浆比黏度、红细胞压积、血小板聚集率比对照组低。结果表明附桂骨痛胶囊联合来氟米特片可进一步改善类风湿关节炎患者的血液流变学水平。本研究还发现,两组的药物不良反应发生率无明显差异。结果提示,附桂骨痛胶囊治疗类风湿关节炎,未明显增加不良反应的风险。

综上所述,附桂骨痛胶囊联合来氟米特片治疗类风湿关节炎的疗效确切,可降低炎症反应,改善血液流变学水平,显著改善临床症状,且安全性较高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 侯勇, 赵岩. 类风湿关节炎的诊断和治疗进展 [J]. 实用医院临床杂志, 2011, 8(2): 8-10.
Hou Y, Zhao Y. Progress in diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis [J]. Practical J Clin Med, 2011, 8(2): 8-10.
- [2] 李茹, 栗占国. 类风湿关节炎的治疗进展 [J]. 实用医学杂志, 2005, 21(13): 1375-1376.
Li R, Li Z G. Therapeutic progress in rheumatoid arthritis [J]. J Pract Med, 2005, 21(13): 1375-1376.
- [3] 奚正德. 来氟米特和细胞因子抑制剂在类风湿性关节炎治疗中的应用进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2006, 4(3): 16-22.
Xi Z D. Advances in use of leflunomide and cytokine inhibitors in treatment of rheumatoid arthritis [J]. Clin Med J, 2006, 4(3): 16-22.
- [4] 杨平, 付凤仙, 刘昌英. 附桂骨痛胶囊治疗类风湿性关节炎 57 例疗效观察 [J]. 中华医学写作杂志, 2002, 9(7): 531.
Yang P, Fu F X, Liu C Y. Observation on the therapeutic effect of Fugui Gutong Capsule on 57 cases of rheumatoid arthritis [J]. Chin J Med Writ, 2002, 9(7): 531.
- [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.
Rheumatology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis [J]. Chin J Rheumatol, 2010, 14(4): 265-270.
- [6] 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.
Zheng X Y. Guiding Principles for Clinical Research of New Drugs of Traditional Chinese Medicine: Trial [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2002: 115-119.
- [7] 彭兴. 类风湿关节炎的诊治进展 [J]. 新医学, 2002, 33(1): 4-5.
Peng X. Progress in diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis [J]. New Chin Med, 2002, 33(1): 4-5.
- [8] 张金绪, 介焕侠. 浅谈类风湿性关节炎的病因病机与中医治疗体会 [J]. 陕西中医, 2005, 26(8): 863-864. Zhang J X, Jie H X. Discussion on etiology, pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med 2005, 26(8): 863-864.
- [9] 杨建坤, 王永丽. 来氟米特联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的疗效观察 [J]. 中国医药导报, 2011, 8(10): 74-75.
Yang J K, Wang Y L. Clinical observation of leflunomide combined with methotrexate in treatment of rheumatoid arthritis [J]. Chin Med Rep, 2011, 8(10): 74-75.
- [10] 刘晓艳, 吕明. 类风湿性关节炎中医病机特点之探析 [J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(3): 19-21.
Liu X Y, Lv M. Analysis on the pathogenesis of rheumatoid arthritis in Chinese medicine [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2011, 45(3): 19-21.
- [11] 章森桥, 朱弢, 施建辉. 附桂骨痛胶囊治疗类风湿性关节炎临床研究 [J]. 新中医, 2020, 52(12): 60-63.
Zhang S Q, Zhu Z, Shi J H. Clinical Study on Fugui Gutong Capsules for rheumatoid arthritis [J]. New Chin Med, 2020, 52(12): 60-63.
- [12] 宋月娟, 哈小琴, 冯强生, 等. 血清 CRP、Anti-CCP 及 RF 检测在类风湿关节炎诊断中的应用 [J]. 西北国防医学杂志, 2015, 36(12): 805-807.
Song Y J, Ha X Q, Feng Q S, et al. Application of combined detection of C-reaction protein (CRP), anti-cyclic citrullinated peptide antibody (CCP) and reumatoid factor (RF) in rheumatic arthritis diagnosis [J]. Med J Nat Def Force Northwest China, 2015, 36(12): 805-807.
- [13] 高利常, 安新, 徐彪. 类风湿关节炎患者血清 IL-32、hs-CRP 水平 [J]. 中国热带医学, 2017, 17(2): 188-189, 192.
Gao L C, An X, Xu B. Serum levels of IL-32 and hs CRP in patients with rheumatoid arthritis [J]. China Trop Med, 2017, 17(2): 188-189, 192.
- [14] 胡艳, 吴丽红. 类风湿性病人的血液流变学指标分析 [J]. 中国热带医学, 2007, 7(3): 359.
Hu Y, Wu L H. Analysis of hemorheological indexes in rheumatoid patients [J]. China Trop Med, 2007, 7(3): 359.
- [15] 黄焱明, 邓水明, 潘腊梅, 等. 类风湿关节炎稳定期血液流变学与中医辨证分型关系的探讨 [J]. 四川中医, 1990, 8(5): 5-6.
Huang Y M, Deng S M, Pan L M, et al. Relationship between hemorheology and TCM syndrome differentiation in stable rheumatoid arthritis [J]. Sichuan J Tradit Chin Med, 1990, 8(5): 5-6.
- [16] 应森林, 孟静岩, 欧阳斌. 类风湿性关节炎患者的血液流变学改变 [J]. 中国厂矿医学, 1996(6): 397-398.
Ying S L, Meng J Y, Ou Y B. Hemorheological changes in patients with rheumatoid arthritis [J]. Chin Med Fact Mine, 1996(6): 397-398.

[责任编辑 高源]