

# 补肾通督胶囊治疗早期类风湿性关节炎的疗效 及对血清炎症因子的影响

祁学萍

(青海大学附属医院疼痛科, 西宁, 810001)

**摘要** 目的:探讨补肾通督胶囊治疗早期类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)的疗效及其对患者血清炎症因子的影响。方法:选取2016年7月至2017年7月青海大学附属医院收治的早期RA患者70例,随机分为观察组和对照组,每组35例。对照组给予甲氨蝶呤片和来氟米特片治疗,观察组在对照组的基础上给予补肾通督胶囊治疗,2组均连续治疗6个月。统计2组临床疗效,观察2组中医症候及28个关节疾病活动度评分(DAS28)变化情况,比较2组血清C-反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)水平及红细胞沉降率(ESR)和血清炎症因子水平变化。结果:治疗后观察组总有效率为88.57%,显著高于对照组的68.57% ( $P < 0.05$ );与治疗前比较,治疗后2组中医证候积分及DAS28评分均显著降低,且观察组显著低于对照组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );与治疗前比较,治疗后2组患者ESR水平及血清CRP、RF水平均显著下降,且观察组显著低于对照组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );与治疗前比较,治疗后2组患者血清IL-17水平显著下降,且观察组显著低于对照组 ( $P < 0.01$ ),血清IL-10和TGF- $\beta_1$ 水平显著升高,且观察组显著高于对照组 ( $P < 0.01$ )。结论:补肾通督胶囊联合抗风湿药物治疗可调节早期RA患者血清炎症因子水平,抑制其自身免疫炎症反应,显著改善患者临床症状,疗效确切。

**关键词** 补肾通督胶囊;类风湿性关节炎;炎症因子;疗效

## Therapeutic Effects of Bushen Tongdu Capsule on Early Rheumatoid Arthritis and its Effects on Serum Inflammatory Factors

Qi Xueping

(Pain Department, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining 810001, China)

**Abstract Objective:** To explore the therapeutic effects of Bushen Tongdu capsule on early rheumatoid arthritis (RA) and its effects on serum inflammatory factors. **Methods:** A total of 70 patients with early RA were selected and randomly divided into observation group and control group, with 35 cases in each group. The control group was treated with methotrexate tablets and leflunomide tablets, and the observation group was treated with Bushen Tongdu capsule on the basis of control group. Both groups were treated continuously for 6 months. The clinical efficacy of 2 groups were evaluated. The changes of TCM symptoms and 28 joint disease activity scores (DAS28) in the 2 groups were observed. The changes of serum C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF) and erythrocyte sedimentation rate (ESR), and serum inflammatory factor in the 2 groups were compared. **Results:** The total effective rate of observation group was 88.57%, which was significantly higher than 68.57% of control group ( $P < 0.05$ ); Compared with that before treatment, the TCM symptoms integral and the DAS28 score after treatment were significantly decreased in the 2 groups, and observation group was significantly lower than control group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ); Compared with that before treatment, the levels of ESR and serum CRP and RF after treatment were significantly decreased in the 2 groups. And the observation group was significantly lower than control group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ); Compared with that before treatment, the level of serum IL-17 after treatment was significantly decreased in the 2 groups, and observation group was significantly lower than control group ( $P < 0.01$ ). The levels of serum IL-10 and TGF- $\beta_1$  in the 2 groups were significantly increased, and observation group was significantly higher than control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Bushen Tongdu capsule with anti-rheumatic drugs can regulate the levels of serum inflammatory factors in patients with early RA, inhibit its autoimmune inflammatory response, and significantly improve the clinical symptoms of patients, with significant curative effects.

**Key Words** Bushen Tongdu capsule; Rheumatoid arthritis; Inflammatory factor; Clinical efficacy

中图分类号: R274 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.10.026

类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)属于自身免疫性疾病,患者的手、足小关节出现对称性、侵袭性及持续性滑膜炎性反应,进而导致滑膜血管水肿、滑膜细胞增生,形成血管翳,破坏关节软骨、软骨下骨及韧带等纤维结缔组织,导致关节错位、融合,甚至完全骨化消失<sup>[1-2]</sup>。目前西医治疗多采用非甾体抗炎药、抗风湿药等尽量控制患者炎性反应,延缓RA病程进展<sup>[3]</sup>。RA属中医“痹症”“厉节”等范畴,认为机体正气虚损复感外邪而致RA病发<sup>[4]</sup>。补肾通督胶囊由阳和汤化裁而来,能够温阳补血、通络祛邪。本研究探讨补肾通督胶囊治疗早期RA的疗效及其对患者血清炎性因子的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年7月至2017年7月本院收治的RA患者70例,随机分为对照组和观察组,每组35例。对照组中男13例,女22例;年龄42~65岁,平均年龄(52.41±5.66)岁;病程6个月至5年,平均病程(3.24±1.04)年;X线分期:I期18例,II期17例。观察组男11例,女24例;年龄43~63岁,平均年龄(53.32±5.54)岁;病程8个月至4年,平均病程(3.31±1.08)年;X线分期:I期19例,II期16例。本研究经本院医学伦理委员会讨论通过,且2组性别、年龄、病程及X线分期等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),可进行组间比较研究。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参考中华医学会风湿病学分会制定的《类风湿关节炎诊断及治疗指南》<sup>[5]</sup>。中医辨证分型标准参考《中医证候鉴别诊断学》<sup>[6]</sup>。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准者;年龄18~65岁;伴晨僵、畏寒、舌胖、苔白、脉沉细等属肾虚寒凝症型;依从性好;患者及其家属均知情同意。

1.4 排除标准 对本研究所用药物过敏者;长期服用激素类药物,且近1个月内未停药者;关节功能严重受损者,X线分期为III~V期;伴有活动性消化道出血者;合并其他自身免疫性疾病者;合并心、肝、肺、肾等脏器疾病者;妊娠及哺乳期妇女。

1.5 脱落与剔除标准 未按研究方案治疗者;中途因个人主观原因退出者;治疗期间因严重并发症或其他严重疾病而退出治疗者。

1.6 治疗方法 对照组给予甲氨蝶呤片7.5 mg/次,1次/周;来氟米特片10 mg/次,1次/d。观察组在对照组治疗基础上给予补肾通督胶囊0.9 g/次,3次/d。2组均连续治疗6个月。

1.7 观察指标 1)统计2组临床疗效。2)采集2组患者晨起空腹静脉血A、B 2管,A管分离血清后,采用散射免疫比浊法测定血清C-反应蛋白(CRP)和类风湿因子(RF)水平,采用酶联免疫双抗夹心法检测血清白细胞介素-10(IL-10)、IL-17及转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )等炎性因子水平;B管经抗凝处理,采用魏氏法测定红细胞沉降(ESR)。3)比较治疗前后2组中医症候积分和28个关节疾病活动度评分(DAS28)变化。中医症候主要观察关节疼痛、肿胀、晨僵、畏寒、神疲乏力、肢体麻木、手足发凉等主症,并按无、轻、中、重程度分别计0-3分,计算总中医症候积分;记录2组患者双手近端指间关节、掌指关节、腕关节、肘关节、肩关节和膝关节共28处关节中肿胀关节数(SJC)和压痛关节数(TJC),按照 $(0.56 \times \sqrt{TJC} + 0.28 \times \sqrt{SJC} + 0.7 \times \ln ESR) \times 1.08 + 0.16$ 计算DAS28,分值越高,患者症状越严重。

1.8 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup>评定2组临床疗效。痊愈:中医症状、体征基本消失,症候积分减少>95%;显效:中医症状、体征明显改善,症候积分减少70%~95%;有效:中医症状、体征有所改善,证候积分减少30%~70%;无效:中医症状、体征无改善甚或加重,证候积分减少<30%。总有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数×100%。

1.9 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件分析上述指标数据,计量资料以均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组临床疗效比较 治疗后观察组总有效率为88.57%,显著高于对照组的68.57%( $P<0.05$ )。见表1。

表1 2组临床疗效比较[例(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组( $n=35$ )	2(5.71)	12(34.29)	10(28.57)	11(31.43)	24(68.57)
观察组( $n=35$ )	5(14.29)	16(45.71)	10(28.57)	4(11.43)	33(88.57)*

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

2.2 2组中医症候积分和DAS28评分变化 与治疗前比较,治疗后2组中医证候积分及DAS28评分均显著降低,且观察组显著低于对照组( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。见表2。

2.3 2组治疗前后ESR、CRP及RF水平变化 与治疗前比较,治疗后2组ESR水平及血清CRP、RF

水平均显著下降,且观察组显著低于对照组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。见表3。

表2 2组中医证候积分和 DAS28 评分变化( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	中医证候积分	DAS28
对照组( $n=35$ )		
治疗前	19.18 ± 4.87	5.25 ± 1.01
治疗后	16.88 ± 4.55 <sup>△</sup>	4.71 ± 1.02 <sup>△</sup>
观察组( $n=35$ )		
治疗前	19.40 ± 4.91	5.21 ± 1.07
治疗后	14.03 ± 4.17 <sup>**△△</sup>	4.19 ± 1.00 <sup>**△△</sup>

注:与对照组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ ;与治疗前比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ,<sup>△△</sup> $P < 0.01$

表3 2组治疗前后 ESR、CRP 及 RF 水平变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	RF(IU/mL)
对照组( $n=35$ )			
治疗前	51.01 ± 20.26	31.70 ± 7.40	210.59 ± 60.07
治疗后	35.24 ± 14.29 <sup>△△</sup>	17.92 ± 4.48 <sup>△△</sup>	117.64 ± 32.19 <sup>△△</sup>
观察组( $n=35$ )			
治疗前	50.71 ± 21.42	32.05 ± 7.83	213.10 ± 63.51
治疗后	27.49 ± 12.32 <sup>**△△</sup>	10.15 ± 2.50 <sup>**△△</sup>	97.60 ± 26.45 <sup>**△△</sup>

注:与对照组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ ;与治疗前比较,<sup>△</sup> $P < 0.01$

2.4 2组治疗前后血清炎性因子水平比较 与治疗前比较,治疗后2组血清 IL-17 水平显著下降,且观察组显著低于对照组( $P < 0.01$ ),血清 IL-10 和 TGF- $\beta_1$  水平显著升高,且观察组显著高于对照组( $P < 0.01$ )。见表4。

表4 2组治疗前后血清炎性因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,ng/L)

组别	IL-10	IL-17	TGF- $\beta_1$
对照组( $n=35$ )			
治疗前	10.51 ± 3.07	46.87 ± 8.64	15.09 ± 4.54
治疗后	15.42 ± 4.81 <sup>△△</sup>	35.45 ± 6.95 <sup>△△</sup>	18.85 ± 6.03 <sup>△△</sup>
观察组( $n=35$ )			
治疗前	10.56 ± 2.98	47.43 ± 8.31	15.12 ± 4.60
治疗后	19.88 ± 5.75 <sup>**△△</sup>	21.77 ± 4.84 <sup>**△△</sup>	22.39 ± 6.87 <sup>**△△</sup>

注:与对照组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ ;与治疗前比较,<sup>△</sup> $P < 0.01$

### 3 讨论

RA 是一种慢性、侵袭性疾病,以患者全身关节呈进行性破坏为突出表现,若不及时控制病情,患者生命质量将受严重影响,甚至发生残疾<sup>[8]</sup>。目前临床治疗 RA 尚无特效药物,但选择合适药物及时控制病情对维持 RA 患者关节功能仍具有重要意义,甲氨蝶呤和来氟米特是临床治疗 RA 的常用药,二者联合治疗 RA 可发挥不同的免疫抑制作用,协同抑制 RA 患者的自身免疫反应,延缓其病情进展<sup>[9]</sup>,但长期服用易引发多种药物不良反应,有学者指出中西医结合的用药策略可起到减毒增效的目的<sup>[10]</sup>。

中医认为 RA 的病机特点主要为本虚标实,以

“肝肾亏虚、气血不足”为本,以“风寒湿邪瘀阻经络”为标,此外中医讲究辨证施治,对 RA 患者属肾虚寒凝型者宜取“温肾益阳、散寒止痛”为主要治则,补肾通督胶囊药物组成有熟地黄、鹿角、肉桂、白芥子、制马钱子及麻黄,其中熟地黄、鹿角善滋补肝肾、补血升阳,为君药;肉桂、白芥子长于温通血脉、散寒消肿、通络止痛,为臣药;以麻黄、马钱子为佐使,可通阳开痹、祛邪外出,全药重在滋补肝肾以充盈气血,疏痹通脉以祛除诸邪,为标本兼治之良方。本研究结果显示,治疗后观察组总有效率为 88.57%,显著高于对照组的 68.57%,表明补肾通督胶囊治疗 RA 疗效确切,优于单纯抗风湿西药治疗,与相关研究<sup>[11]</sup>结果相似。DAS28 评分可准确评估 RA 疾病活动度,客观反映 RA 病情进展,对 RA 疗效评估具有重要意义<sup>[12-13]</sup>。而 ESR、CRP 和 RF 是临床常用的反映 RA 病情活动性的实验室指标,其水平升高常代表 RA 自身免疫炎症反应加重<sup>[14]</sup>,且有研究<sup>[15-16]</sup>指出 DAS28 评分与 CRP、RF 及 ESR 水平呈显著正相关。现代药理学研究<sup>[17]</sup>发现,熟地黄、鹿角中的活性成分能够抑制疾病、衰老等因素引起的骨营养流失,肉桂、白芥子和马钱子中的有效物质具有免疫调节功能,可抗炎消痛。本研究结果显示,与治疗前比较,治疗后2组中医证候积分、DAS28 评分及 ESR、血清 CRP、RF 水平均显著下降,且观察组显著低于对照组,提示补肾通督胶囊辅助抗风湿西药治疗 RA,能够抑制患者自身免疫反应,降低疾病活动度,进一步减轻患者临床症状。近年来,研究发现调节性 T 细胞(Treg)和辅助性 T 细胞 17(Th 17)在 RA 病情发展中发挥重要作用,Th 17 细胞主要分泌促炎因子 IL-17,加重滑膜炎性反应,导致骨、关节损伤,而 Treg 细胞则分泌 TGF- $\beta$  和 IL-10 等细胞因子抑制 T 细胞和抗原呈递细胞活性,减少促炎因子和抗体分泌水平<sup>[18-19]</sup>。有研究指出补肾通督胶囊能够调节 RA 患者外周血 Th 17/Treg 水平,缓解其炎症反应。本研究结果显示,与治疗前比较,治疗后2组患者血清 IL-17 水平显著下降,且观察组显著低于对照组,血清 IL-10 和 TGF- $\beta_1$  水平显著升高,且观察组显著高于对照组。提示补肾通督胶囊能够增加 RA 患者血清抑炎因子 IL-10 和 TGF- $\beta_1$  水平,降低促炎因子 IL-17 含量,从而缓解 RA 患者自身免疫炎症反应,提高治疗效果。

综上所述,补肾通督胶囊可调节早期 RA 患者血清炎性因子水平,抑制其自身免疫炎症反应,降低 RA 疾病活动度,缓解患者临床症状,疗效显著。

## 参考文献

- [1] Singh J A, Saag K G, Jr B S, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis[J]. Arthritis Care & Research, 2016, 68(1):1.
- [2] 陈红梅, 王友莲. 破骨细胞在类风湿关节炎致骨破坏病理变化中的作用及其调控[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(9):1168-1173.
- [3] 梁燕, 邹豪. 类风湿性关节炎药物治疗研究进展[J]. 海军医学杂志, 2014, 35(4):332-333.
- [4] 辛燕莲, 袁立霞, 刘亚伟, 等. 中医药治疗类风湿性关节炎的用药规律研究[J]. 中医药信息, 2013, 30(5):14-16.
- [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] 姚乃礼. 中医证候鉴别诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002:183.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则: 试行[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002.
- [8] 陈铭扬, 梁维, 吕昭萍, 等. 类风湿关节炎患者生命质量/患者报告结局影响因素分析: QLICD-RA 的应用[J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(4):383-386, 391.
- [9] 黎志锋, 陈国强, 张红卫, 等. 来氟米特联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的疗效评价[J]. 北方药学, 2016, 13(6):25-26.
- [10] 王晓华. 中药联合抗风湿药治疗类风湿性关节炎活动期的临床观察[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(12):106-107.
- [11] 周晓莉, 刘秀峰, 王英旭, 等. 补肾通督胶囊治疗类风湿关节炎 42 例疗效观察[J]. 山西中医, 2012, 28(2):21-23.
- [12] Singh H, Kalra A, Talpatra P, et al. Evaluation of disease activity using DAS28-squeeze test in patients of rheumatoid arthritis[J]. J Assoc Physicians India, 2016, 64(1):69.
- [13] 姚血明, 马武开, 唐芳, 等. 类风湿关节炎患者 DAS28 积分与疾病活动指标的相关性分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2013, 21(1):79-81.
- [14] 宋健, 于丽, 王文华, 等. 类风湿性关节炎患者 ACCP 抗体联合风湿四项 RF、ESR、CRP、ASO 检测的临床价值[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 31(1):77-78.
- [15] 王林. 基于 DAS28、CDAI 的类风湿关节炎凝血/纤溶指标与中医证型及其疾病活动度的相关性研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2015.
- [16] 郑刚, 邵月凤, 张宁. 类风湿因子和抗环瓜氨酸肽抗体对类风湿关节炎早期诊断的意义及疾病活动的相关性[J]. 中国医药导报, 2014, 11(12):9-11, 16.
- [17] 朱阳春. 补肾通督胶囊治疗类风湿性关节炎的临床观察及改善骨破坏机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2014:1-46.
- [18] 陈瑞林, 陶怡, 邱可为, 等. 类风湿关节炎患者 Treg 细胞变化及与病情活动度的关系[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(6):886-889.
- [19] 杨金娜, 刘晓光, 李覃, 等. Th17/Treg 平衡在类风湿关节炎中作用的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(8):1045-1048.
- (2017-08-07 收稿 责任编辑:王明)
- (上接第 2374 页)
- [10] 马云凤, 范炳新, 李冲, 等. 补中益气颗粒治疗中重度慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床观察[J]. 中医药导报, 2015, 21(3):59-60.
- [11] 范良伟, 朱红波. 补中益气汤治疗稳定期重度慢性阻塞性肺疾病临床研究[J]. 中医学报, 2016, 31(223):1863-1866.
- [12] 张薇, 赵菲. 黄芪对儿童变应性鼻炎血清 Th1/Th2 的影响[J]. 中国药物与临床, 2006, 6(9):680-683.
- [13] YU X T, WANG S P. Clinical observation on treatment for postoperative gastric cancer by ginsenoside Rg3 combined with chemotherapy[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2010, 17(10):779-781.
- [14] 黄利, 李利民, 唐丽燕. 白术水煎剂对小鼠免疫功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(1):114-115.
- [15] 杨兴嫒. 炙甘草对哮喘大鼠气道炎症及 STAT-6 信号通路的影响[D]. 南京:南京中医药大学, 2014.
- [16] 刘晓斌, 高燕, 刘永仙, 等. 北柴胡提取组分对小鼠淋巴细胞活性的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2002, 18(6):600-601.
- [17] Wang LR, Li J, Dong YJ, et al. Effect of glycyrrhiza polysaccharide on growth performance and immunity function of mice[J]. Agri Sci Tech, 2008, 9(2):129-131.
- (2016-07-14 收稿 责任编辑:洪志强)