

独活寄生汤联合甲氨蝶呤片治疗类风湿关节炎的临床疗效

郭乃亮 王 伟

(河南省信阳市中心医院中医科, 信阳, 464000)

摘要 目的:观察独活寄生汤联合甲氨蝶呤片治疗类风湿关节炎的临床疗效及其对血清类风湿因子(RF)、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6、IL-1 水平的影响。方法:选取 2014 年 9 月至 2017 年 10 月信阳市中心医院收治的类风湿关节炎患者 92 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,每组 46 例。对照组给予甲氨蝶呤片和双氯芬酸钠胶囊口服,观察组在对照组治疗的基础上加用独活寄生汤,2 组患者均连续治疗 12 周。观察 2 组患者的临床疗效、临床症状评分、血清 RF、ESR、CRP、TNF- α 、IL-6、IL-1 水平变化情况。结果:与对照组治疗后比较,观察组治疗后肿胀指数、晨僵时间、20 m 步行时间、压痛指数、HAQ 评分明显降低,双手握力明显增加,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后血清 RF、ESR、CRP、TNF- α 、IL-6、IL-1 水平均低于对照组治疗后水平($P < 0.05$);观察组治疗后总有效率为 91.30%,对照组治疗后总有效率为 73.91%,观察组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:独活寄生汤联合甲氨蝶呤片可通过提高临床症状评分,降低血清 CRP、ESR、RF、TNF- α 、IL-6、IL-1 指标,从而提高类风湿关节炎患者临床疗效。

关键词 独活寄生汤;双氯芬酸钠胶囊;甲氨蝶呤片;类风湿关节炎;临床疗效;临床症状评分;类风湿因子;红细胞沉降率

Clinical Efficacy of Duhuo Jisheng Decoction Combined with Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

Guo Nailiang, Wang Wei

(Department of Chinese Medicine, Henan Xinyang Central Hospital, Xinyang 464000, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effect of Duhuo Jisheng Decoction combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) and the effects on the serum RF, ESR, CRP, TNF- α , IL-6, IL-1. **Methods:** A total of 92 cases with RA from Sep 2014 to Oct 2017 in Henan Xinyang Central Hospital were divided into the observation group and the control group according to random number table method, with 46 cases in each group. The control group was given methotrexate and diclofenac sodium, while the observation group was given Duhuo Jisheng Decoction based on the treatment of the control group. The course of treatment was 12 weeks. The clinical effect, the score of clinical symptom, the level of serum RF, ESR, CRP, TNF- α , IL-6, IL-1 of the two groups were observed. **Results:** Compared with the control group after treatment, the swelling index, morning stiffness time, 20 m walking time, pressure index, HAQ scores were decreased obviously, and the both hands grip was increased significantly. There were statistically significant differences two groups ($P < 0.05$). The levels of serum RF, ESR, CRP, TNF- α , IL-6, IL-1 of observation group were lower than the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the control group and the observation group were 73.91% and 91.30% respectively, and there were statistically significant of two groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** Duhuo Jisheng Decoction combined with methotrexate can improve the score of clinical symptom, reduce the level of serum CRP, ESR, RF, TNF- α , IL-6, IL-1, thus improve the clinical curative effect of rheumatoid arthritis. It is worthy of the clinical using.

Key Words Duhuo Jisheng Decoction; Methotrexate; Diclofenac sodium; Rheumatoid arthritis; Clinical symptom; Clinical effect; RF; ESR

中图分类号:R289.4;R593.2

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.06.023

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种慢性的以关节滑膜炎为主要特征的自身免疫性疾病,其临床症状表现为对称性、慢性多关节晨僵、关节肿痛,关节畸形,关节功能障碍等^[1]。其病理特征为软骨组织破坏、血管翳形成、组织渗液等^[2]。随着 RA 病情的进展,可累及全身多个器官,甚至致残,严重影响患者的生命质量。RA 发病机制复杂,

诱发因素不明确,因此至今尚无药物可彻底治愈此病。目前临床上多采用非甾体抗炎药、改变病情抗风湿药、糖皮质激素控制病情进展,这些药物在控制病情的同时,也会产生一些不良反应^[3]。近年来,中药在治疗 RA 方面取得了一些进展。独活寄生汤来源于《备急千金要方》,可祛风湿,为止痹痛名方^[4]。因此,本研究拟探讨独活寄生汤联合双氯芬酸钠胶

囊和甲氨蝶呤片治疗 RA 的临床疗效及其对血清类风湿因子(RF)、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6、IL-1 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 9 月至 2017 年 10 月在信阳市中心医院中医科进行住院治疗的 RA 患者 92 例作为研究对象。按随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组 46 例。对照组:男 17 例,女 29 例;年龄 23 ~ 68 岁,平均年龄(43.7 $\pm$ 4.9)岁;观察组:男 15 例,女 31 例;年龄 25 ~ 69 岁,平均年龄(44.8 $\pm$ 5.2)岁。2 组在性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究符合医学伦理学要求,经伦理委员会批准(伦理批件号:20170612),所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 诊断标准 符合 1987 年美国风湿病学会(ACR)分类诊断标准^[5]:1)关节僵硬感至少持续 1 h,病程 ≥ 6 周;2)3 个或 3 个以上关节区的关节炎(病程 ≥ 6 周);3)腕、掌指或近端指间关节区域,至少有 1 个关节区肿胀(病程 ≥ 6 周);4)对称性关节炎;5)类风湿结节;6)类风湿因子阳性;7)放射学改变:在手和腕的后前位相上有典型的 RA 放射学改变,必须包括骨质侵蚀或受累关节及其邻近部位有明显的骨质脱钙。以上 7 条满足 4 条及以上即可诊断 RA。或符合 ACR/EULAR 2009 年 RA 新的分类诊断标准^[6]:1)受累关节数(0 ~ 5):1 个中大关节 0 分,2 ~ 10 个中大关节 1 分,1 ~ 3 个小关节 2 分,4 ~ 10 个小关节 3 分,大于 10 个,至少 1 个为小关节 5 分;2)血清学抗体检测(0 ~ 3 分):类风湿因子(RF)或抗环瓜氨酸肽抗体(CCP)均阴性 0 分,RF 或 CCP 至少 1 项低滴度阳性 2 分,RF 或 CCP 至少 1 项高滴度阳性 3 分;3)滑膜炎持续时间(0 ~ 1 分): < 6 周 0 分, > 6 周 1 分;4)急性期反应物(0 ~ 1 分):CRP 及 ESR 均正常 0 分,CRP 或 ESR 增高 1 分。

1.3 纳入标准 1)符合上述诊断标准;2)年龄 18 ~ 70 岁;3)患者知情同意,符合医学伦理学要求,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)对研究药物过敏者;2)合并免疫系统疾病并连续服用激素 3 个月以上者;3)合并心、肝、肾等功能异常者;4)合并恶性肿瘤或精神疾病者;5)妊娠或哺乳期妇女。

1.5 脱落与剔除标准 1)未按规定实施干预措施,

无法判定疗效者;2)资料不全无法判定疗效、安全性者;3)严重不良反应、并发症,特殊生理变化等,难以继续治疗者;4)使用影响疗效药物者。退出/脱落病例按退出/脱落时疗效纳入疗效判定。

1.6 治疗方法 对照组给予双氯芬酸钠胶囊(德国 Temmler Werke GmbH,注册证号:H20140548),1 次/d,75 mg/次;并给予甲氨蝶呤片(上海信谊药厂有限公司,国药准字 H31020644),1 次/周,10 mg/次;观察组在对照组治疗的基础上加減独活寄生汤,中药方组成:独活 15 g、桑寄生 15 g、秦艽 10 g、杜仲 15 g、牛膝 10 g、细辛 3 g、茯苓 15 g、肉桂 10 g、防风 10 g、川芎 15 g、党参 10 g、甘草 5 g、白芍 10 g、当归 10 g、熟地黄 10 g、昆明山海棠 15 g。若风邪甚者加威灵仙、羌活;湿邪甚者加苍术、薏苡仁;关节红肿热痛者去肉桂,加石膏、桂枝;痹症疼痛较剧者,可酌情加白花蛇舌草、制川乌等以助活血止痛;寒邪偏盛者,酌情加干姜、附子以温阳散寒;水煎服,1 剂/d,分早晚 2 次温服,取汁 400 mL。2 组患者均连续治疗 12 周。

1.7 观察指标 1)观察 2 组患者治疗前后类风湿因子(RF)、红细胞沉降率(ESR)及 C 反应蛋白(CRP)变化情况;2)观察 2 组患者治疗前后肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-1 变化情况;3)观察 2 组患者治疗 3 个月后临床疗效。

1.8 疗效判定标准 显效:患者治疗后主要症状、体征改善率 $\geq 70\%$,实验室检测指标明显改善或接近正常;有效:主要症状、体征改善率 $\geq 50\%$,实验室检测指标有所改善;无效:主要症状、体征改善率 $< 50\%$,实验室检测指标无改善^[7]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件处理数据,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行 t 检验;计数资料采用率表示,进行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 观察组治疗后总有效率为 91.30%,对照组治疗后总有效率为 73.91%,观察组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者临床疗效比较

组别	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
对照组($n=46$)	15	19	12	34(73.91)
观察组($n=46$)	18	24	4	42(91.30)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表2 2组患者临床症状比较($\bar{x} \pm s$)

组别	肿胀指数	晨僵时间(min)	20 m 步行时间(s)	压痛指数	双手握力(mmHg)	HAQ(分)
对照组($n=46$)						
治疗前	10.5±2.7	117.2±27.4	26.1±5.8	19.7±5.8	45.7±12.6	2.1±0.5
治疗后	4.6±1.8*	54.2±6.9*	16.3±2.6*	11.4±2.4*	65.8±8.7*	1.3±0.3*
观察组($n=46$)						
治疗前	10.8±2.9	118.0±25.3	25.7±5.3	20.1±4.6	46.2±11.8	2.1±0.6
治疗后	1.9±0.2* [△]	31.8±4.6* [△]	12.6±2.1* [△]	7.6±1.5* [△]	84.5±9.5* [△]	0.7±0.2* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

2.2 2组患者临床症状比较 治疗前,2组患者肿胀指数、晨僵时间、20 m 步行时间、压痛指数、双手握力、健康状况问卷(HAQ)比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组患者肿胀指数、晨僵时间、20 m 步行时间、压痛指数、HAQ 评分均较治疗前明显降低($P<0.05$),双手握力较治疗前增加($P<0.05$);与对照组治疗后比较,观察组治疗后肿胀指数、晨僵时间、20 m 步行时间、压痛指数、HAQ 评分明显降低,双手握力明显增加,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 2组患者 CRP、ESR、RF 水平比较 2组患者治疗前 CRP、ESR、RF 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);经过治疗后,观察组 CRP、ESR、RF 水平下降程度高于对照组,2组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 2组患者 CRP、ESR、RF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)	RF(U/mL)
对照组($n=46$)			
治疗前	37.6±8.4	76.81±3.7	378.9±87.3
治疗后	24.1±5.4*	45.8±8.6*	145.3±45.2*
观察组($n=46$)			
治疗前	38.1±7.3	75.91±2.8	372.7±85.4
治疗后	16.5±3.9* [△]	37.9±6.2* [△]	78.4±27.9* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

表4 2组患者 TNF-α、IL-6、IL-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF-α(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-1(μg/L)
对照组($n=46$)			
治疗前	257.8±34.6	19.5±6.7	0.64±0.18
治疗后	198.3±28.4*	12.3±4.6*	0.38±0.14*
观察组($n=46$)			
治疗前	253.2±45.9	19.1±5.9	0.62±0.22
治疗后	132.6±21.6* [△]	7.5±1.8* [△]	0.17±0.08* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

2.4 2组患者 TNF-α、IL-6、IL-1 水平比较 2组治疗后 TNF-α、IL-6、IL-1 水平均较治疗前显著降低($P<0.05$);观察组治疗后上述指标均低于对照组治

疗后水平($P<0.05$)。见表4。

3 讨论

RA 是一种累及四肢小关节,好发于冬、春季,女性患者约为男性的3倍^[8]。该病具有遗传倾向。RA 致病过程中伴多种免疫细胞因子及活性细胞活化、炎性反应递质的共同参与,而其中炎性反应递质为类风湿性关节炎关节损伤以及病情活动的重要介质。IL-1、IL-6、TNF-α 是 RA 发病过程中最常见的炎性反应递质,IL-1 被认为是 RA 滑膜炎发生中最为重要的细胞因子之一,在 RA 患者中 IL-1 水平明显升高^[9]。IL-6 是 B 细胞分化因子,在 RA 患者血清和滑液中水平升高。研究显示,RA 患者活动期关节滑液中的 IL-6 水平是血清内的1 000 倍^[10]。TNF-α 的水平与关节炎的严重程度正相关,抑制 TNF-α 的表达,能有效阻止炎性反应的发生^[11]。RF 主要存在于 RA 患者的血清或关节液中,研究发现,约 80% 的 RA 患者的血清中可以检测到类风湿因子(RF)^[12]。RF 对 RA 患者诊断的敏感度 75%~85%,ESR 与 CRP 是临床上经常用到的辅助检测项目。患者因病变(炎性反应、感染及癌症等)体内的 ESR 会升高,若患者出现病变(感染、心肌梗死、组织损伤等)会使 CRP 升高。本研究中使用的双氯芬酸钠胶囊是治疗 RA 的常用药物,具有缓解炎性反应导致的关节肿胀与关节疼痛症状,且具有较高的耐受性与安全性^[13]。甲氨蝶呤片可以抑制二氢叶酸还原酶,使嘌呤核苷酸以及嘧啶核苷酸生物合成过程中的一碳基团转移作用受阻,从而发挥抗炎作用^[14]。

近年来中药疗法因为具有成本低、不良反应小等优势,正越来越多地被应用于 RA 的临床治疗,有效的改善了患者的临床症状,缓解了患者的身心痛苦。但单纯服用中药又具有见效慢的缺陷,因此,选择高效低毒的西药与之联合用药成为临床治疗 RA 的趋势。RA 亦归属于中医痹症范畴,由风、寒、湿、热毒、劳伤、产后及七情失调等邪气闭阻经络,影响

气血运行,导致肢体筋骨、关节、肌肉等处发生症状的一种疾病^[15]。独活寄生汤具有益气活血,养血柔肝,补益肝肾之功效,方中重用独活为君药,善治伏风,除久痹,并且性善下行,以祛下焦与筋骨间的风寒湿邪;防风、秦艽祛风胜湿;肉桂温里祛寒,通利血脉;细辛辛温发散,祛寒止痛,均为臣药;本方配伍特点是以祛风寒湿药为主,辅以补肝肾、养气血之品,邪正兼顾,有祛邪不伤正,扶正不碍邪之义^[16-17]。药理学研究表明,低剂量独活可显著抑制蛋清所致大鼠足肿胀,具有良好的抗炎作用,且可显著减少醋酸所致的小鼠扭体次数,镇痛率可达76.8%^[18]。防风提取物色原酮能够明显抑制巴豆油涂耳致炎实验中小鼠耳的肿胀,降低大鼠关节炎积分和发病率^[19]。本研究探究独活寄生汤联合西药治疗RA的临床疗效及其对血清炎性反应递质、类风湿因子、红细胞沉降率等指标的影响,具有一定的临床意义,但缺少对RA相关基因及免疫功能的研究,RA是一种免疫系统疾病,探究其相关基因的改变及其药物对基因表达的影响,将有利于临床从分子角度治疗此病。

本研究结果显示,独活寄生汤联合西药可显著降低RA患者的CRP、ESR、RF、TNF- α 、IL-6、IL-1水平。结果表明,与对照组治疗后比较,观察组治疗后肿胀指数、晨僵时间、20 m步行时间、压痛指数、HAQ评分明显降低,双手握力明显增加,观察组的总有效率明显高于对照组,表明独活寄生汤联合西药治疗RA临床疗效显著,可改善RA患者临床症状。研究表明,独活寄生汤联合针灸治疗RA较单独应用美洛昔康更能够提高临床治疗效果,并降低血清炎性反应递质水平,表明独活寄生汤抗炎效果佳,优于西药治疗^[20]。亦有研究表明,独活寄生汤联合中药熏蒸较单独应用来氟米特可以更明显的改善患者临床症状^[21]。因此,独活寄生汤在治疗RA疾病方面疗效显著,其作用机制主要为降低血清炎性反应递质及类风湿因子水平,至于其对RA患者免疫功能的影响尚有待进一步研究。

综上所述,独活寄生汤联合甲氨蝶呤片可通过提高临床症状评分,降低血清CRP、ESR、RF、TNF- α 、IL-6、IL-1炎性反应指标,从而提高RA患者临床疗效。

参考文献

[1]廖子鸿,周志华,戴冠东,等.甲氨蝶呤加用雷公藤多甙片治疗类风湿性关节炎的临床效果探析[J].中国生化药物杂志,2016,8(5):136-138.

- [2] Kaneko Y, Takeuchi T, Cai Z, et al. Determinants of Patient's Global Assessment of Disease Activity and Physician's Global Assessment of Disease Activity in patients with rheumatoid arthritis: A post hoc analysis of overall and Japanese results from phase 3 clinical trials[J]. Mod Rheumatol, 2018; 1-8.
- [3] Ishiguro N, Dougados M, Cai Z, et al. Relationship between disease activity and patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: Post hoc analyses of overall and Japanese results from two phase 3 clinical trials[J]. Mod Rheumatol, 2018; 1-10.
- [4] 吴学文. 独活寄生汤治疗类风湿性关节炎30例临床观察[J]. 长春中医药大学学报, 2008, 24(3): 305-306.
- [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] 高惠英, 张文. 2009年欧洲风湿病联盟关于类风湿关节炎治疗的指南[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2009, 3(4): 316-317.
- [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: 115-119.
- [8] Pentony P, Duquenne L, Dutton K, et al. The initiation of autoimmunity at epithelial surfaces: a focus on rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus[J]. Discov Med, 2017, 24(133): 191-200.
- [9] Dayer JM. The pivotal role of interleukin-1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2003, 42 Suppl 2: ii3-10.
- [10] 汤荣华, 黄建军. 类风湿性关节炎患者血清GM-CSF、IL-6、IL-17和TNF- α 的水平测定及临床意义[J]. 检验医学, 2013, 28(3): 173-177.
- [11] Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group[J]. N Engl J Med, 2000, 343(22): 1594-1602.
- [12] 杨文芳, 周惠琼, 孙晓晔, 等. 血清骨代谢标记物对预测类风湿关节炎关节破坏的意义[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 6(12): 1402-1406.
- [13] 杨红, 吴群, 毛珍. 温针法治疗类风湿性关节炎的临床研究及对IL-6、TNF- α 的影响[J]. 云南中医学院学报, 2016, 39(5): 35-39.
- [14] 张春华. 甲氨蝶呤与来氟米特治疗类风湿性关节炎的临床疗效和安全性研究[J]. 重庆医学, 2015, 8(4): 511-513.
- [15] 高远, 李永吉. 类风湿性关节炎发病机制及中药靶向治疗的研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(35): 5030-5033, 5034.
- [16] 田韵. 独活寄生汤配合针灸治疗类风湿性关节炎49例[J]. 河南中医, 2014, 34(12): 2442-2443.
- [17] 徐祖耀. 独活寄生汤加减治疗风湿性、类风湿性关节炎的临床疗效[J]. 中国医药导刊, 2013, 2(11): 1836-1836, 1838.
- [18] 范莉, 李林, 何慧凤. 独活挥发油抗炎、镇痛药理作用的研究[J]. 安徽医药, 2009, 13(2): 133-134.
- [19] 刘双利, 姜程曦, 赵岩, 等. 防风化学成分及其药理作用研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(10): 2146-2152.
- [20] 刘秀琴, 郭信. 独活寄生汤加味联合中药熏蒸治疗类风湿性关节炎临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2013, 25(12): 1069-1070.
- [21] 魏淑凤, 李秀兰, 梁利娜, 等. 独活寄生汤加减联合针灸治疗类风湿性关节炎40例临床观察[J]. 中医药导报, 2012, 18(9): 67-69.