

白芍总苷胶囊辅助西药治疗难治性类风湿关节炎临床研究

钟钊¹, 洪淦¹, 谢志敏²

1. 浙江中医药大学附属宁波中医院风湿科, 浙江 宁波 315010

2. 浙江中医药大学附属第二医院风湿科, 浙江 杭州 310005

[摘要] 目的: 观察白芍总苷胶囊辅助西药治疗难治性类风湿关节炎的临床疗效及对血清炎症因子的影响。方法: 将 76 例难治性类风湿关节炎患者按随机数字表法分为对照组与观察组各 38 例, 对照组口服甲氨蝶呤片, 观察组在对照组基础上口服白芍总苷胶囊。比较 2 组临床疗效, 比较 2 组治疗前后视觉模拟评分法 (VAS) 评分、病情活动度量表 (DAS28) 评分、炎症因子水平及中医证候积分。结果: 观察组治疗总有效率 92.10%, 高于对照组 71.05% ($P < 0.05$)。治疗前, 2 组 VAS、DAS28 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组 VAS、DAS28 评分均降低 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前, 2 组血清 C-反应蛋白 (CRP)、类风湿因子 (RF)、红细胞沉降率 (ESR)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8 (IL-8) 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组血清 CRP、RF、ESR、TNF- α 、IL-8 水平均降低 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前, 2 组晨僵、关节疼痛、关节压痛、关节屈伸不利中医证候积分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组以上各中医证候积分均降低 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。结论: 白芍总苷胶囊辅助西药治疗难治性类风湿关节炎可有效降低患者炎症反应, 改善临床症状, 降低中医证候积分, 减少疼痛, 提高临床疗效。

[关键词] 难治性类风湿关节炎; 白芍总苷胶囊; 炎症因子; 中医证候积分; 视觉模拟评分法评分; 病情活动度量表评分

[中图分类号] R593.22 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2023) 03-0108-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.03.023

Clinical Study on Total Glucosides of Paeony Capsules Assisting Western Medicine for Refractory Rheumatoid Arthritis

ZHONG Zhao, HONG Lu, XIE Zhimin

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Total Glucosides of Paeony Capsules assisting western medicine for refractory rheumatoid arthritis and its effect on inflammatory factors in serum. **Methods:** A total of 76 cases of patients with refractory rheumatoid arthritis were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 38 cases in each group. The control group was given oral administration of Methotrexate Tablets, and the observation group was additionally given oral administration of Total Glucosides of Paeony Capsules based on the treatment of the control group. The clinical effects in the two groups were compared. Before and after treatment, the Visual Analogue Scale (VAS) scores, scores of Disease Activity Score 28 (DAS28), levels of inflammatory factors and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores were compared between the two groups. **Results:** The total clinical effective rate was 92.10% in the observation group, higher than that of 71.05%

[收稿日期] 2021-06-26

[修回日期] 2022-11-17

[作者简介] 钟钊 (1986-), 女, 主治中医师, E-mail: burrying000@163.com。

in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of scores of VAS and DAS28 between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the scores of VAS and DAS28 in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the scores in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of levels of C-reactive protein(CRP), rheumatoid factor(RF), erythrocyte sedimentation rate(ESR), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-8(IL-8) in serum between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of CRP, RF, ESR, TNF- α and IL-8 in serum in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the levels in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of TCM syndrome scores including morning stiffness, joint pain, tender joint, and difficulty in extension and flexion in joint between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the above TCM syndrome scores in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the scores in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Total Glucosides of Paeony Capsules assisting western medicine for refractory rheumatoid arthritis can effectively reduce inflammatory responses, TCM syndrome scores and pain, and improve clinical symptoms and clinical effects.

Keywords: Refractory rheumatoid arthritis; Total Glucosides of Paeony Capsules; Inflammatory factors; Traditional Chinese medicine syndrome scores; Scores of Visual Analogue Scale; Scores of Disease Activity Score 28

类风湿关节炎(RA)为自身免疫性疾病,患者大量微血管、炎性细胞浸润,关节滑膜病理性增生,出现手足慢性、对称性、侵袭性、多关节滑膜炎症,导致滑膜关节肿痛、关节畸形、功能障碍、损伤关节外器官,伴发多种系统性并发症^[1]。难治性RA指经 ≥ 2 种改善病情抗风湿药(DMARDs)联合治疗至少6个月后,病情仍未缓解者^[2]。难治性RA治疗难度较大,患者出现骨质侵蚀、关节畸形的概率较高,需引起临床高度重视。西医主要采用非甾体抗炎药、糖皮质激素、免疫抑制剂、抗风湿药、生物制剂等药物缓解症状,但总体疗效不佳,易反复^[3]。RA归属于中医痛风、历节病范畴,体虚导致邪气入侵,痰湿、血瘀导致经脉不通,发而为痹,毒蕴、血瘀互结,致关节阻滞,气机不畅,此为病情缠绵难愈的根源,治疗原则以温经散寒、祛湿通络、活血化瘀为主^[4]。白芍总苷胶囊由经典祛风除湿药白芍制成,兼具养血活血之效,既往将白芍总苷胶囊应用于风、湿、热相合浸淫肌肤引起的皮炎湿疹,可有效缓解患者临床症状^[5]。本研究拟应用白芍总苷胶

囊联合西药治疗难治性RA患者,观察其临床疗效及对血清炎性因子的影响,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合2010年美国风湿病学会(ACR)/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)发布的类风湿关节炎分类标准中的诊断标准。多发性和游走性关节疼痛、胀痛、酸痛、肿胀,局部畏寒、发热;实验室检查显示风湿3项结果阳性,血沉 ≥ 30 mm/1 h;X线片显示骨质未改变^[6]。

1.2 辨证标准 符合《实用中医风湿病学》^[7]、《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]中寒湿痹阻、湿热痹阻证的辨证标准。寒湿痹阻证:主症为关节肿胀、冷痛,关节屈伸不利、晨僵,关节畸形;次症为口淡不渴,肢体沉重,恶风寒,阴雨天加重;舌脉象为舌质淡红,舌苔白,脉象紧。湿热痹阻证:主症为关节肿痛、发热,关节屈伸不利,晨僵,关节畸形;次症为口渴、出汗,小便黄,大便干;舌脉象为舌质红,舌苔厚、黄,脉滑数或弦数。

1.3 纳入标准 符合以上诊断及辨证标准;非甾体

抗炎药、DMARDs 治疗 6 个月以上, 仍为活动期; 视觉模拟评分法(VAS)评分 3~6 分; 晨僵时间 ≥ 60 min; 关节肿胀 ≥ 3 个, 关节压痛 ≥ 8 个; 治疗前 2 周内未服用其他治疗药物; 患者/家属签署知情同意书。

1.4 排除标准 出现严重器质性心脑血管肾功能疾病; 血液系统疾病患者; 妊娠或哺乳期妇女; 骨关节严重变形需手术治疗者; 对本次研究应用药物过敏或有药物禁忌证者。

1.5 一般资料 选取 2019 年 12 月—2020 年 12 月于浙江中医药大学附属宁波中医院就诊的 76 例难治性 RA 患者为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组与观察组各 38 例。对照组男 21 例, 女 17 例; 年龄 20~68 岁, 平均(47.41 $\pm$ 5.76)岁; 病程 2~10 年, 平均(5.28 $\pm$ 1.39)年。观察组男 20 例, 女 18 例; 年龄 19~70 岁, 平均(47.61 $\pm$ 5.64)岁; 病程 2~9 年, 平均(5.39 $\pm$ 1.23)年。2 组一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 口服甲氨蝶呤(MTX)片(湖南正清制药有限公司, 国药准字 H19983205, 规格: 2.5 mg $\times$ 16 片), 每次 4~5 片, 每周 1 次。

2.2 观察组 在对照组基础上口服白芍总苷胶囊(宁波立华制药有限公司, 国药准字 H20055058, 规格: 0.3 g $\times$ 36 粒), 每次 2 粒, 每天 2~3 次。

2 组均连续治疗 3 个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②VAS 评分。评估 2 组治疗前后关节疼痛度, 总分 10 分, 分数越高患者越疼痛。③病情活动度量表(DAS28)评分。于 2 组治疗前后评价, DAS28 评分 >5.1 分为高度活动期, 3.3 分 $<$ DAS28 评分 ≤ 5.1 分为中度活动期, 2.6 分 $<$ DAS28 评分 ≤ 3.3 分为低度活动期, DAS28 评分 ≤ 2.6 分为病情缓解期。④血清指标。于治疗前后抽取 2 组清晨空腹静脉血 5 mL, 3 500 $\times g$ 离心, 取上层清液, 保存于 -20°C 冰箱中。采用酶联免疫吸附法检测血清 C-反应蛋白(CRP)水平, 采用免疫比浊法检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8(IL-8)、类风湿因子(RF)水平, 采用魏氏法测定 2 组红细胞沉降率(ESR)。⑤中医证候积分。包括晨僵、关节疼痛、关节压痛、关节屈伸不利等证候,

按无、轻、中、重度分别计 0、2、4、6 分, 分数越高则症状越严重^[8]。

3.2 统计学方法 采用 SPSS21.0 统计学软件分析数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间比较用独立样本 t 检验, 组内治疗前后比较用配对样本 t 检验; 计数资料用百分比(%)表示, 采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]拟定。显效: 患者体征/症状彻底消失, 晨僵 <15 min, 无乏力、关节痛、肿胀, 活动时无关节压痛; 有效: 患者体征/症状显著改善, ESR <30 mm/1 h; 无效: 患者体征/症状无改善甚至加重, 各实验室指标水平无好转。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。观察组治疗总有效率 92.10%, 高于对照组 71.05%($P<0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率[例(%)]
对照组	38	15	12	11	27(71.05)
观察组	38	20	15	3	35(92.10) ^①

注: ①与对照组比较, $P<0.05$

4.3 2 组治疗前后 VAS、DAS28 评分比较 见表 2。治疗前, 2 组 VAS、DAS28 评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 2 组 VAS、DAS28 评分均降低($P<0.05$), 且观察组低于对照组($P<0.05$)。

表 2 2 组治疗前后 VAS、DAS28 评分比较($\bar{x}\pm s$) 分

组别	时间	例数	VAS 评分	DAS28 评分
观察组	治疗前	38	7.28 $\pm$ 1.56	4.34 $\pm$ 1.24
	治疗后	38	2.24 $\pm$ 0.12 ^{①②}	1.76 $\pm$ 0.13 ^{①②}
对照组	治疗前	38	7.46 $\pm$ 1.23	4.35 $\pm$ 1.45
	治疗后	38	4.24 $\pm$ 0.89 ^①	2.12 $\pm$ 0.65 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P<0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

4.4 2 组治疗前后血清 CRP、RF、ESR、TNF- α 、IL-8 水平比较 见表 3。治疗前, 2 组血清 CRP、RF、ESR、TNF- α 、IL-8 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 2 组血清 CRP、RF、ESR、TNF- α 、IL-8 水平均降低($P<0.05$), 且观察组低于对照组($P<0.05$)。

表3 2组治疗前后血清CRP、RF、ESR、TNF- α 、IL-8水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CRP(mg/L)	RF(IU/mL)	ESR(mm/h)	TNF- α (ng/L)	IL-8(pg/mL)
观察组	治疗前	38	25.84 $\pm$ 2.49	50.35 $\pm$ 5.10	49.53 $\pm$ 5.54	60.54 $\pm$ 5.25	265.86 $\pm$ 10.55
	治疗后	38	5.39 $\pm$ 0.37 ^{①②}	25.01 $\pm$ 1.23 ^{①②}	26.33 $\pm$ 1.44 ^{①②}	32.18 $\pm$ 1.76 ^{①②}	85.74 $\pm$ 5.18 ^{①②}
对照组	治疗前	38	25.35 $\pm$ 2.34	50.36 $\pm$ 5.11	49.36 $\pm$ 5.26	60.64 $\pm$ 5.46	265.95 $\pm$ 10.56
	治疗后	38	12.40 $\pm$ 1.40 ^①	37.27 $\pm$ 2.45 ^①	39.17 $\pm$ 2.28 ^①	40.41 $\pm$ 2.49 ^①	130.36 $\pm$ 5.49 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.5 2组治疗前后中医证候积分比较 见表4。治疗前, 2组晨僵、关节疼痛、关节压痛、关节屈伸不利中医证候积分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2组晨僵、关节疼痛、关节压痛、关节屈伸不利中医证候积分均降低($P < 0.05$), 且观察组低于对照组($P < 0.05$)。

表4 2组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	时间	例数	晨僵	关节疼痛	关节压痛	关节屈伸不利
观察组	治疗前	38	4.63 $\pm$ 0.56	4.34 $\pm$ 0.19	3.28 $\pm$ 0.82	3.36 $\pm$ 0.62
	治疗后	38	1.83 $\pm$ 0.14 ^{①②}	2.39 $\pm$ 0.02 ^{①②}	1.19 $\pm$ 0.16 ^{①②}	1.89 $\pm$ 0.05 ^{①②}
对照组	治疗前	38	4.54 $\pm$ 0.36	4.43 $\pm$ 0.23	3.25 $\pm$ 0.89	3.76 $\pm$ 0.46
	治疗后	38	2.96 $\pm$ 0.26 ^①	3.28 $\pm$ 0.13 ^①	2.65 $\pm$ 0.25 ^①	2.54 $\pm$ 0.34 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

5 讨论

RA为结缔组织渗出引起的慢性炎性疾病, 致病因素为体液、细胞免疫失调, 发病机制与性激素、遗传、感染等有关, 关节滑膜衬里细胞增生、血管翳增生、损伤关节周围组织, 导致关节形态、功能异常, 出现关节炎症、骨质受损。临床通过临床症状、X线片进行诊断, 初期DMARDs可有效控制疾病, 但难治性RA病情反复、病程长, 不能有效控制病情。难治性RA患者治疗前期长期应用DMARDs, 最常用为MTX, MTX属于免疫抑制剂, 抑制二氢叶酸还原酶, 合成四氢叶酸, 减少嘌呤, 避免病情加剧, 但临床症状无法显著缓解, 血管翳侵蚀骨得不到有效抑制^[9]。

RA可归属于中医痛风、历节病, 病因为风湿、风热、血虚。RA多从热、瘀、虚辨证论治, 虚实夹杂, 本虚标实, 辨证分型为湿热痹阻型、寒湿痹阻型、痰瘀痹阻型、肝肾亏虚型。患者风寒湿热等邪气入体, 肝肾不足、筋脉失养, 外邪注于肌腠, 体内正气不足、血行不畅、抗御外邪不力, 造成局部瘀滞、脉络闭阻, 导致痹证。后期属虚痹、顽痹范

畴, 会累及脏腑, 引起脏腑痹。湿热痹阻型为热痹、湿痹范畴, 湿热蕴于经络、关节、肌肉, 闭阻不通, 治疗以清利湿热、通络止痛为主。白芍总苷胶囊为免疫调节药, 为中药白芍干燥根中提取成分的混合物, 主要成分为白芍总苷、芍药苷等, 有抗炎、双向免疫调节的作用, 可降低TNF- α 等细胞因子水平^[10-11]。

本研究结果显示, 观察组治疗总有效率92.10%, 高于对照组71.05%。治疗后2组晨僵、关节疼痛、关节压痛、关节屈伸不利中医证候积分均降低, 且观察组低于对照组。说明白芍总苷胶囊辅助西药治疗难治性RA可有效提高临床疗效, 改善患者临床症状, 降低中医证候积分。本研究结果显示, 治疗后2组VAS评分、DAS28评分均降低, 且观察组低于对照组, 说明白芍总苷胶囊辅助西药治疗难治性RA, 有利于减轻疼痛、缓解病情^[12]。本研究结果显示, 治疗后2组血清CRP、RF、ESR、TNF- α 、IL-8水平均降低, 且观察组低于对照组, 说明白芍总苷胶囊辅助西药治疗难治性类风湿关节炎可有效减少炎症反应。ESR、RF、CRP水平与风湿疾病的发生、发展有关, 与自身免疫性炎症的活跃程度成正比, 可通过监测血清CRP、RF、ESR水平观察病情进展。RA患者外周血和关节腔液存在活化的CD4⁺T淋巴细胞和高水平的炎症因子, 包括TNF- α 、IL-8等促炎因子, 会刺激滑膜纤维母细胞、软骨细胞产生前列腺素E2、胶原酶, 导致滑膜炎症发展、崩解软骨基质、形成滑膜血管翳。TNF- α 由活化的巨噬/单核细胞产生, 可促进滑膜细胞的异常增殖分化, 加重炎症反应和骨质破坏。治疗以非甾体类抗炎药和TNF- α 抑制剂为主, MTX为应用最广泛的慢作用DMARDs, 疗效优于非甾体抗炎药, 可抑制二氢叶酸还原酶代谢, 阻止合成胸腺嘧啶, 减少中性粒细胞趋化和炎症细胞因子的释放, 降低TNF- α 水平, 减轻骨关节侵蚀, 缓解机体炎症反应, 改善临

床症状^[13]。

综上所述,白芍总苷胶囊辅助西药治疗难治性RA,可有效降低患者炎性反应,降低TNF- α 、IL-8水平,改善临床症状,降低中医证候积分,减少疼痛,提高临床疗效。

[参考文献]

- [1] 麻信信,朱延涛.中医药治疗类风湿关节炎研究进展[J].新中医,2020,52(19):21-23.
- [2] 李宏超,徐丽玲,苏茵.难治性类风湿关节炎诊治探讨[J].中华风湿病学杂志,2019,23(10):689-693.
- [3] 李冀,李想,高彦宇.中医药治疗类风湿性关节炎研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(12):5-8.
- [4] 李津津.白芍总苷胶囊联合泼尼松治疗类风湿关节炎的临床研究[J].现代药物与临床,2020,35(4):748-751.
- [5] 刘懿,刘雁,李星国.白芍总苷胶囊治疗皮炎湿疹的临床疗效及对外周血Th1/Th2的影响[J].世界中医药,2019,14(2):462-465.
- [6] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 2569-2581.
- [7] 路志正,焦树德,胡荫奇.实用中医风湿病学[M].北京:人民卫生出版社,1996:403.
- [8] 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,2002:120-129.
- [9] 何春辉,姚梓平,马华.化癥通痹方联合MTX治疗难治性类风湿关节炎的疗效及对RF、CRP和ESR的影响[J].四川中医,2019,37(10):138-141.
- [10] 李红刚,刘钉宾,晏淑梅,等.云克联合白芍总苷治疗类风湿关节炎的临床研究[J].检验医学与临床,2020,17(16):2281-2283,2288.
- [11] 蔡永,孟庆良.祛风通络除湿方对难治性类风湿关节炎患者血清TNF- α 与VEGF的影响[J].辽宁中医杂志,2019,46(4):769-772.
- [12] 朱晶晶,王钰,杨浩博,等.通滞苏润江胶囊联合塞来昔布治疗类风湿性关节炎的临床研究[J].现代药物与临床,2020,35(10):1998-2001.
- [13] 王志强,宫彩霞,张晓刚,等.雷公藤多苷不同时间给药联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2020,29(1):11-14,54.

(责任编辑:钟志敏)