

寒痹停片辅助治疗类风湿性关节炎的临床观察

丁召兴, 魏铭*

(滨州医学院附属医院, 山东滨州 256600)

[摘要] **目的:**观察寒痹停片辅助治疗类风湿关节炎(RA)寒湿痹阻证的临床疗效以及对关节液和血清白细胞介素-17(IL-17)和前列腺素 E₂(PGE₂)的影响。**方法:**采用随机按数字表法将 114 例 RA 寒湿痹阻证患者分为对照组和治疗组各 57 例。两组患者均参照《类风湿关节炎诊断及治疗指南》采取非药物治疗;对照组口服甲氨喋呤片,10 mg/次,1 次/周,和扶他林片,75 mg/次,1 次/d,晚餐后口服。治疗组在对照组治疗的基础上口服寒痹停片,3 片/次,3 次/d。两组均观察 12 周。比较两组治疗前后中医症状积分,采取中文版健康调查简表(SF-36)评估两组患者生活质量,分析两组治疗后临床疗效,检测两组治疗前后关节液和血清 IL-17 及 PGE₂ 水平。**结果:**治疗组治疗后中医症状各项指标积分均明显低于对照组($P < 0.01$);治疗组治疗后临床总有效率为 96.49%,优于对照组的 82.46%,比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组治疗后 SF-36 量表各项评分均明显高于对照组($P < 0.01$);治疗后治疗组血清和关节液中 IL-17 及 PGE₂ 水平明显低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论:**寒痹停片辅助治疗 RA 寒湿痹阻证患者可明显改善临床症状,提高患者生活质量,提高临床疗效,其降低关节液和血清 IL-17 及 PGE₂ 水平可能是发挥上述作用的机制之一。

[关键词] 寒痹停片; 类风湿性关节炎; 寒湿痹阻证; 白细胞介素-17; 前列腺素 E₂

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)02-0160-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016020160

Clinical Observation of Adjunctive Therapy of Hanbiting Tablet in Treatment of Rheumatoid Arthritis

DING Zhao-xing, WEI Ming*

(Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou 256600, China)

[Abstract] **Objective:** To observe clinical efficacy of Hanbiting tablet as an additional therapy for rheumatoid arthritis (RA) patients with cold dampness arthralgia spasm syndrome (CDASS) and its influence on levels of interleukin-17 (IL-17) and prostaglandin E₂ (PGE₂) in synovial fluid and serum. **Method:** One hundred and fourteen RA patients of CDASS were randomly divided into control group and treatment group (57 cases each) by random number table. Two groups were given non-drug treatment on the basis of the Diagnosis and Treatment Guidelines of RA. Patients of control group were given methotrexate tablets (10 mg/time, 1 time/week) and emulgel tablets (75 mg/time, *qd*, oral administration after dinner). Besides the therapy of control group, patients in treatment group were additionally treated with Hanbiting tablets with oral administration (3 tablets/time, *tid*). The course of treatment lasted for 12 weeks for both groups. Scores of traditional Chinese medicine clinical symptoms were compared to evaluated quality of life of patients in two groups by using the Chinese Version of Health Survey Questionnaire Shot Form (SF-36) before and after treatment. The clinical efficacy of both groups were analyzed after treatment, and levels of IL-17 and PGE₂ in synovial fluid and serum were detected before and after treatment. **Result:** Scores of traditional Chinese medicine clinical symptoms in treatment group were all evidently lower than these of control group after treatment ($P < 0.01$). The clinical effective rate of control group

[收稿日期] 20150615(185)

[基金项目] 山东省高校青年教师基金项目(20140146A)

[第一作者] 丁召兴,副主任药师,从事药事管理与医院药学工作,Tel:15966375009,E-mail:byfyzyk@126.com

[通讯作者] *魏铭,教授,从事风湿病临床教学及科研工作,Tel:15563023769,E-mail:byfyzyk@126.com

was 96.49%, which was superior to 82.46% of treatment group with statistical difference ($P < 0.05$). The scores of SF-36 of treatment group were obviously higher than these of control group after treatment ($P < 0.01$). The levels of IL-17 and PGE₂ in the synovial fluid and serum in treatment group were obviously lower than control group with statistical difference ($P < 0.01$). **Conclusion:** Hanbiting tablet, as an additional therapy for RA patients with CDASS, could remarkably relieve clinical symptoms and improve the quality of life and clinical efficacy. And its mechanism may be related with reducing levels of IL-17 and PGE₂ in synovial fluid and serum.

[Key words] Hanbiting tablet; rheumatoid arthritis; cold dampness arthralgia spasm syndrome; interleukin-17; prostaglandin E₂

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 作为慢性自身免疫性疾病的一种,为临床常见病;以对称性和多关节性的滑膜炎为其主要病理变化,异常增生的滑膜异常增生形成毛状突入关节腔内,进行性侵蚀关节软骨、韧带、软骨下骨和肌腱等组织,导致关节畸形及其功能障碍,对人类的健康和生存质量构成严重威胁^[1]。

目前,西医临床治疗 RA 以免疫抑制药为主,如美国风湿病学会将甲氨蝶呤片等应用以控制病情发展,取得一定疗效^[2]。近年来,中医药治疗 RA 已被证实具有较好疗效,具有多层次、多环节和多靶点综合作用的特点,且不良反应小,适合于 RA 疗程长等特点^[3]。以往研究发现,寒痹停片治疗 RA 可降低血沉和超敏 C 反应蛋白,改善 RA 引起的关节功能障碍,提高临床疗效^[4]。在本研究中,笔者根据患者寒湿痹阻证的病机特点,应用寒痹停片治疗,在改善关节临床症状和生活质量中取得了较好效果;同时探讨了寒痹停片对患者关节液和血清白细胞介素-17(IL-17)及前列腺素 E₂(PGE₂)的影响,以进一步探讨其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 114 例 RA 患者均来自 2013 年 12 月—2014 年 12 月滨州医学院附属医院风湿科。将患者采用随机按数字表法分为治疗组和对照组各 57 例。对照组男性 21 例,女性 36 例;年龄 41~70 岁,平均(58.4±7.2)岁;病程 4.5~10.3 年,平均(6.85±1.75)年;X 射线分期:Ⅰ期 14 例,Ⅱ期 39 例,Ⅲ期 4 例;关节功能分级:Ⅰ级 9 例,Ⅱ级 43 例,Ⅲ级 5 例。治疗组男性 19 例,女性 38 例;年龄 40~68 岁,平均(60.1±7.5)岁;病程 5.1~9.7 年,平均(6.72±1.82)年;X 射线分期:Ⅰ期 12 例,Ⅱ期 40 例,Ⅲ期 5 例;节功能分级:Ⅰ级 10 例,Ⅱ级 41 例,Ⅲ级 6 例。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义,均具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 RA 诊断标准 参照《类风湿关节炎诊断及治疗指南》^[5]进行诊断,关节功能分级标准,X 射线分期标准均参照指南标准进行。

1.2.2 寒湿痹阻证诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。①主证:关节冷痛而肿,遇寒痛增,得热痛减,关节屈伸不利、畸形,晨僵;②次证:口淡不渴,恶风寒,阴雨天加重,肢体沉重;③舌脉:舌质淡,苔白,脉弦紧。

1.3 纳入标准 ①符合西医诊断标准;②符合寒湿痹阻证诊断标准;③年龄 40~70 岁;④功能分级^[5]均为Ⅰ~Ⅲ级,X 射线分期^[5]均为Ⅰ~Ⅲ期;⑤患者签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①功能分级为Ⅳ级,X 射线分期为Ⅳ期;②合并其余自身免疫性疾病,如强直性脊柱炎,系统性红斑狼疮,干燥综合征者;③合并心脑、肝肾、造血系统等严重原发性疾病以及精神病;④妊娠及哺乳期妇女;⑤过敏体质或对本治疗方案过敏者;⑥依从性差者。

1.5 治疗方法 基础治疗参照《类风湿关节炎诊断及治疗指南》^[5]采取非药物治疗,包括对整体和规范治疗理念进行宣传教育,适当休息和理疗,进行关节活动和肌肉锻炼。

对照组口服甲氨蝶呤片(上海信谊药厂有限公司,国药准字 H31020644),10 mg/次,1 次/周;和扶他林片(北京诺华制药有限公司,国药准字 078910H29),75 mg(1 片)/次,晚餐后服用。治疗组在对照组治疗的基础上口服寒痹停片(河南百年康鑫药业有限公司,国药准字 Z20023008),3 片/次,3 次/d。两组疗效均观察 12 周。

1.6 观察指标 ①两组中医症状积分,参照《中药新药临床研究指导原则》标准进行。①评价指标包括关节疼痛、关节肿胀、关节屈伸不利、关节作冷、晨僵和畏恶风寒 6 个方面,均按 4 级计分;无(0 分),轻度(1 分),中度(2 分)和重度(4 分)。②两组治

疗前后生存质量比较,参照简明健康状况调查表(SF-36)^[6]进行评估,评价指标包括躯体功能、生理职能、躯体疼痛、活力、社会功能、情感职能和精神健康 7 个方面,各方面均采用百分制积分,分值越高代表生活质量越好。③两组患者关节液和血清 IL-17, PGE₂ 水平测定,检测均采用酶联免疫吸附(ELISA)法,IL-17 试剂盒由妙通(上海)生物科技有限公司提供,批号 MTHE180;PGE₂ 试剂盒上海江莱生物科技有限公司提供,批号 A21322。

1.7 疗效判断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》标准进行。临床痊愈:中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ 。无效:中医临床症状、体征无明显改善,甚或

加重,证候积分减少不足 30%。

$$\text{疗效判定标准} = (\text{治疗前总积分} - \text{治疗后总积分}) / \text{治疗前总积分} \times 100\%$$

$$\text{总有效率} = \text{临床痊愈率} + \text{显效率} + \text{有效率}$$

1.8 统计学处理 应用 SPSS 15.0 软件包进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 t 检验进行组间差异比较,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后中医临床症状积分比较 两组患者治疗后中医临床症状各项指标评分均明显降低($P < 0.01$);治疗组治疗后中医临床症状各项指标积分均明显低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后中医临床症状积分比较($\bar{x} \pm s, n = 57$)

Table 1 Comparison of scores of TCM symptoms between both groups pre-post treatment ($\bar{x} \pm s, n = 57$)

组别	时间	关节疼痛	关节肿胀	关节屈伸不利	关节作冷	晨僵	畏恶风寒
对照	治疗前	3.13 ± 0.77	3.11 ± 0.73	3.14 ± 0.98	3.15 ± 0.95	3.14 ± 0.90	3.01 ± 0.91
	治疗后	1.92 ± 0.52 ¹⁾	1.89 ± 0.55 ¹⁾	1.90 ± 0.53 ¹⁾	1.97 ± 0.52 ¹⁾	1.92 ± 0.45 ¹⁾	1.91 ± 0.47 ¹⁾
治疗	治疗前	3.05 ± 0.81	3.06 ± 0.67	3.10 ± 0.87	3.13 ± 0.89	3.12 ± 0.93	3.04 ± 0.93
	治疗后	0.87 ± 0.26 ^{1,2)}	0.93 ± 0.33 ^{1,2)}	0.96 ± 0.39 ^{1,2)}	0.94 ± 0.36 ^{1,2)}	0.75 ± 0.26 ^{1,2)}	0.78 ± 0.29 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3,4 同)。

2.2 两组患者临床疗效比较 治疗组治疗后临床疗效总有效率为 96.49%,优于对照组的 82.46%,两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy for two groups post treatment

组别	临床痊愈 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
对照	9	25	13	10	82.46
治疗	16	28	11	2	96.49 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后生活质量评分比较 两组患者治疗后 SF-36 量表各项生活质量指标评分均明显提高($P < 0.01$);治疗组治疗后明显高于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

2.4 两组患者治疗前后关节液和血清 IL-17 及 PGE₂ 水平比较 两组患者治疗后血清和关节液中 IL-17 及 PGE₂ 水平明显下降($P < 0.01$);治疗后治疗组明显低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

3 讨论

RA 的病因病机较为复杂,现代医学认为,环境、遗传以及感染等因素参与其发病过程,是多种因素引起的自身免疫性疾病,抗原多肽通过抗原提呈细胞表达并激活 T 细胞,导致细胞因子的释放及其他免疫细胞的活化,并产生多种炎症介质,引起滑膜增生、软骨及骨破坏、血管炎等,从而导致 RA 发生。甲氨蝶呤片是叶酸还原酶抑制剂,具有免疫和抗炎作用;本研究中将甲氨蝶呤片合用扶他林片作为对照组患者治疗,结果与以往报道相近^[7]。

RA 在中医学属“痹证”范畴,《素问·痹论》曰:“风寒湿三气杂至,合而为痹也”;寒湿痹阻证为常见临床证型,认为风寒湿之邪乘虚侵入机体,闭阻经络,引起气血运行失畅,引起关节肿大,痛不可触,甚至关节活动受限。寒湿之邪郁久化热,出现发热,口干口苦,舌红等症状;RA 日久致瘀,痹阻经络,气阴俱虚^[8]。《证治准绳》云:“有风,有湿,有寒,有热,有闪挫,有瘀血,有滞气,有痰积,皆标也,肾虚,其本也”。寒痹停片是目前临床治疗 RA 风寒湿痹证的常用中成药。方中草乌、川乌祛寒湿、散风邪、通经络和止痹痛;乳香、没药活血化瘀、消肿止痛;马钱子

表 3 两组治疗前后生活质量评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 57$)

组别	时间	躯体功能	生理功能	情感职能	活力	社会功能	躯体疼痛	精神健康
对照	治疗前	44.57 ± 5.16	52.15 ± 5.62	42.61 ± 4.93	45.68 ± 4.12	41.22 ± 4.87	40.51 ± 4.77	41.25 ± 4.80
	治疗后	66.26 ± 7.71 ¹⁾	62.14 ± 6.27 ¹⁾	53.36 ± 5.88 ¹⁾	57.25 ± 5.79 ¹⁾	58.11 ± 5.86 ¹⁾	58.45 ± 5.76 ¹⁾	58.82 ± 5.62 ¹⁾
治疗	治疗前	45.23 ± 5.09	53.02 ± 5.18	43.21 ± 4.87	46.24 ± 4.66	42.31 ± 4.90	41.12 ± 4.81	42.04 ± 4.51
	治疗后	78.56 ± 8.25 ^{1,2)}	81.28 ± 8.51 ^{1,2)}	72.44 ± 7.86 ^{1,2)}	76.34 ± 7.16 ^{1,2)}	74.56 ± 7.81 ^{1,2)}	75.13 ± 7.65 ^{1,2)}	76.88 ± 7.49 ^{1,2)}

表 4 两组血清和关节液中 IL-17 及 PGE₂ 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 57$)

组别	时间	IL-17/ng·L ⁻¹		PGE ₂ /μg·L ⁻¹	
		血清	关节液	血清	关节液
对照	治疗前	13.41 ± 2.85	14.97 ± 3.11	4.81 ± 1.15	5.31 ± 1.58
	治疗后	8.49 ± 1.95 ¹⁾	9.67 ± 2.01 ¹⁾	2.55 ± 0.61 ¹⁾	2.89 ± 0.72 ¹⁾
治疗	治疗前	13.57 ± 2.79	15.12 ± 3.23	4.79 ± 1.04	5.27 ± 1.66
	治疗后	6.21 ± 1.63 ^{1,2)}	6.88 ± 1.45 ^{1,2)}	1.26 ± 0.23 ^{1,2)}	1.26 ± 0.34 ^{1,2)}

通络止痛,散结消肿;青风藤祛风除湿、利小便;乌梢蛇祛风,通络,止痒;地黄清热凉血,养阴生津;淫羊藿补肾阳,强筋骨,祛风湿;薏苡仁健脾渗湿,除痹止泻,清热排脓。诸药共用,以治邪为主,兼顾扶正,标本同治。

本研究结果显示,在常规西医治疗基础上,寒痹停片辅助治疗可明显改善患者关节疼痛、关节肿胀、关节屈伸不利、关节作冷、晨僵和畏恶风寒等中医症状,提高躯体功能、生理职能、躯体疼痛、活力、社会功能、情感职能和精神健康等相关生活质量;疗后分析发现,其治疗效果明显优于单纯西医治疗,比较差异有统计学意义。

IL-17 是由辅助性 T 细胞 17 细胞分泌细胞因子,具有致炎作用。近年发现,机体 IL-17 的异常升高参与了 RA 的病程进展,也是其骨关节损害严重程度的重要评价指标之一^[9]。IL-17 也可刺激炎症局部产生前 PGE₂,与其他炎症因子相互协同,进而促进 RA 进一步发展;因此,机体 IL-17 含量越高,关节破坏程度越高^[10]。PGE₂ 在 RA 发生过程中由滑膜细胞释放,介导了关节滑膜组织异常增生、微血管生成以及滑膜组织的血管翳形成,对关节起到进行性破坏作用^[10]。本研究显示,与对照组常规西医治疗比较,寒痹停片辅助治疗 RA 可明显减少关节液和血清中 IL-17 和 PGE₂ 含量,比较差异有统计学意义。表明寒痹停片发挥上述作用的机制可能与其抑制关节液和血清中异常升高的 IL-17 和 PGE₂ 相关。

[参考文献]

[1] 李德平,翟华强,曹炜,等.广安门医院活动期类风湿关节炎中医处方规律分析[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(12):341-344.

[2] 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,2015,44(4):511-513.

[3] 胡长玲,林兵,郑承剑,等.抗类风湿性关节炎的天然药物及其作用机制研究进展[J].中草药,2011,42(7):1435-1440.

[4] 张剑勇,俞冰,叶志中,等.寒痹停片对类风湿关节炎患者关节功能恢复的影响[J].中国临床康复,2002,6(15):2314-2315.

[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):265-271.

[6] 李春波,何燕玲.健康状况调查问卷 SF-36 的介绍[J].国外医学:精神病学分册,2002,29(2):116-119.

[7] 杨波,梁清华,吴丹,等.四妙丸联合西药治疗活动期类风湿关节炎 20 例临床观察[J].中医杂志,2011,52(18):1566-1569.

[8] 陈剑梅,金实.金实教授运用桂枝芍药知母汤治疗活动期类风湿关节炎经验[J].中华中医药杂志,2012,27(12):3138-3140.

[9] 朱温帅,王英振,夏长所,等.血清白细胞介素-17 水平对类风湿性关节炎患者骨关节损害作用及机制[J].中华实验外科杂志,2014,31(4):894-896.

[10] Khondker L, Khan S I. Association of rheumatoid factor and uric acid with psoriatic arthritis: a review [J]. Mymensingh Med J, 2014, 23(3): 609-613.

[责任编辑 何希荣]