

· 临床报道 ·

祛湿通痹汤联合 MTX 对 RA 患者临床症状缓解、血清细胞因子的影响研究

张婉

【摘要】 目的 探讨祛湿通痹汤联合甲氨蝶呤(MTX)对类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者临床症状缓解、血清细胞因子的影响。**方法** 选取2014年1月至2016年1月于湖北省武汉市第一医院风湿免疫科收治的90例RA患者,采用前瞻性随机研究分为试验组(祛湿通痹汤联合MTX)和对照组(MTX)各45例,连续治疗12周,对比两组临床症状缓解情况、血清炎症细胞因子的变化。**结果** 治疗12周后,试验组患者的红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)、疾病活动性评分(disease activity score in 28 joints, DAS 28)均低于对照组($P<0.05$), IL-10水平高于对照组($P<0.05$);试验组患者的关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、四肢麻木评分、疲倦乏力评分均低于对照组($P<0.05$);治疗12周后,试验组患者的ACR 20、ACR 50、ACR 70有效率分别为82.22%、64.44%、46.67%,对照组分别为71.11%、51.11%、26.67%,试验组的ACR 70疗效率高于对照组($P<0.05$)。**结论** 祛湿通痹汤联合MTX对RA患者的临床症状缓解作用显著,同时改善患者的血清炎症细胞因子水平,提高临床治疗效果。

【关键词】 祛湿通痹汤; 甲氨蝶呤; 类风湿性关节炎; 细胞因子

【中图分类号】 R593.22 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.09.030

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是临床常见的炎性关节病,常发于中老年人群,以关节肿胀、晨僵、疼痛、畸形、功能障碍为主要临床病症,且反复发作,对患者的生活质量造成严重影响^[1]。临床常采用甲氨蝶呤(MTX)治疗,该药物是一种叶酸类似物,能够有效抑制二氢叶酸还原酶阻断DNA合成,减少骨破坏进展,但单独使用该药物的远期疗效有限。祛湿通痹汤作为中药汤剂,具有独特的中药药理,发挥祛湿清热、行气通络止痛之功效,利于改善关节的血液循环,促进关节功能康复^[2]。本研究对湖北省武汉市第一医院风湿免疫科收治的90例类风湿性关节炎患者分别采用MTX与联合祛湿通痹汤治疗,并对比其临床症状缓解情况、血清炎症细胞因子变化状况,为临床选择最佳的治疗方案。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2014年1月至2016年1月于湖北省武汉市第一医院风湿免疫科收治的90例RA患者,采用前瞻性随机研究分为试验组和对照组各45例。

试验组45例,男11例、女34例,年龄39~69岁,平均

(52.3 \pm 9.9)岁,病程(5.1 \pm 2.4)年,疾病活动性评分(disease activity score in 28 joints, DAS 28)(4.1 \pm 0.9)分。对照组45例,男10例、女35例,年龄41~69岁,平均(54.0 \pm 10.9)岁,病程(5.1 \pm 2.7)年, DAS 28评分(3.9 \pm 0.8)分。两组患者的年龄、性别、DAS 28评分、病程差异不具有统计学意义($P>0.05$)。本研究获得患者的知情同意及医院医学伦理委员会的批准。

1.2 纳入排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) RA患者的诊断参考1987年美国风湿病协会指定的类风湿性关节炎诊断及分类标准^[3]; (2) 患者既往未服用药物治疗或者停药时间超过2个月; (3) 患者年龄范围18~69岁; (4) 患者病情处于活动期、DAS 28评分^[4]3.2~5.1分。

1.2.2 排除标准 (1) 合并全身感染性疾病、恶性肿瘤、免疫缺陷病毒感染、合并其他结缔组织疾病(系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎等)等; (2) 病情已经达到晚期,患者关节严重畸形,难以进行疗效判定; (3) 合并严重的肝功能损害、消化道活动性出血疾病; (4) 对治疗药物具有过敏反应; (5) 妊娠及哺乳期妇女。

1.3 治疗方法

对照组45例患者采用MTX治疗,口服甲氨蝶呤片(批准文号:国药准字H31020644,生产企业:上海信谊药厂有限公司),15 mg/次,1次/周。

试验组45例患者在对照组基础上联合祛湿通痹汤,该

作者单位:430022 湖北省武汉市第一医院风湿免疫科

作者简介:张婉(1980-),女,本科,护师。研究方向:风湿病。

E-mail:372077951@qq.com

方剂含有黄芪 20 g、牛膝 20 g、苍术 15 g、穿山龙 15 g、冬凌草 15 g、当归 15 g、独活 10 g、羌活 10 g、桂枝 10 g,所有药物混合煎煮取汁 200 mL,早晚各温服一剂。两组患者共接受 12 周治疗。

1.4 观察指标及疗效评价

检测并比较两组患者治疗前、治疗 12 周后的血沉 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、IL-10、DAS 28 评分的变化。

检测并对比两组患者治疗前、治疗 12 周后的关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、四肢麻木评分^[5] (正常:0 分;偶感手足麻木:1 分;经常感到四肢麻木,但可以忍受,不影响生活:2 分;四肢麻木,难以忍受,影响生活:3 分)、疲倦乏力评分 (正常:0 分;偶感疲倦,不耐劳累:1 分;一般活动即感到乏力,间歇性出现,勉强维持日常生活:2 分;休息也感到乏力、困倦,不能维持日常活动:3 分)的差异。

ACR 对比两组患者在治疗 12 周后达到 ACR 20、ACR 50 及 ACR 70 的患者比例,ACR 20 改善定义^[6]:患者压痛关节数及肿胀关节数均达到 20% 以上改善,且下面的 5 项指标中至少有 3 项获得 20% 以上改善:(1)患者评估的疼痛 VAS 评分;(2)患者评估的疾病总体状况 VAS 评分;(3)医生评估的疾病总体状况 VAS 评分;(4)健康评估问卷 HAQ;(5)ESR 或 CRP。ACR 50、ACR 70 参考上述标准。

1.5 统计学处理

数据统计分析采用 SPSS 16.0 进行处理,ESR、CRP、TNF- α 、IL-1、IL-10、DAS 28 评分、关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、四肢麻木评分、疲倦乏力评分测量数据均符合正

态分布,采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 进行统计描述,两组数据方差齐,上述指标组间比较采用两组独立样本 t 检验,治疗前后组内比较采用配对 t 检验;临床效果评估采用百分比进行描述,两组间比较采用 χ^2 检验; P 值 <0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的实验室指标及 DAS 28 评分变化

治疗前,两组患者的 ESR、CRP、TNF- α 、IL-1、IL-10、DAS 28 评分差异不具有统计学意义 ($P>0.05$);治疗 12 周后,试验组患者的 ESR、CRP、TNF- α 、IL-10、DAS 28 评分均低于对照组 ($P<0.05$),IL-10 水平高于对照组 ($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后的临床症状变化

治疗前,两组患者的关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、四肢麻木评分、疲倦乏力评分差异不具有统计学意义 ($P>0.05$);治疗 12 周后,试验组患者的关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、四肢麻木评分、疲倦乏力评分均低于对照组 ($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者临床效果评估

治疗 12 周后,试验组患者的 ACR 20、ACR 50、ACR 70 有效率分别为 82.22%、64.44%、46.67%,对照组分别为 71.11%、51.11%、26.67%,试验组的 ACR 70 有效率高于对照组 ($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者临床效果评估[例数(%)]

| 组别 | 例数 | ACR 20 | ACR 50 | ACR 70 |
|-----|----|------------|------------|------------|
| 试验组 | 45 | 37 (82.22) | 29 (64.44) | 21 (46.67) |
| 对照组 | 45 | 32 (71.11) | 23 (51.11) | 12 (26.67) |

表 1 两组患者治疗前后的实验室指标及 DAS 28 评分变化($\bar{x}\pm s$)

| 时间 | ESR (mm/h) | CRP (mg/L) | TNF- α (ng/mL) | IL-1 (pg/mL) | IL-10 (pg/mL) | DAS 28 (分) |
|---------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| 治疗前 | | | | | | |
| 试验组 | 83.6 \pm 22.0 | 41.9 \pm 12.7 | 50.8 \pm 14.7 | 54.2 \pm 14.9 | 1.93 \pm 0.14 | 4.1 \pm 0.9 |
| 对照组 | 81.2 \pm 24.1 | 43.0 \pm 13.8 | 48.2 \pm 15.1 | 52.6 \pm 15.4 | 1.89 \pm 0.16 | 3.9 \pm 0.8 |
| 治疗 12 周 | | | | | | |
| 试验组 | 13.2 \pm 4.7 ^{ab} | 9.4 \pm 3.1 ^{ab} | 11.6 \pm 5.2 ^{ab} | 17.3 \pm 8.5 ^{ab} | 2.41 \pm 0.13 ^{ab} | 2.4 \pm 0.7 ^{ab} |
| 对照组 | 19.6 \pm 5.3 ^a | 13.0 \pm 3.9 ^a | 18.1 \pm 7.0 ^a | 24.6 \pm 10.2 ^a | 2.18 \pm 0.13 ^a | 2.9 \pm 0.8 ^a |

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后的临床症状变化($\bar{x}\pm s$,分)

| 时间 | 关节压痛数(个) | 关节肿胀数(个) | 晨僵时间(个) | 四肢麻木(分) | 疲倦乏力(分) |
|---------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 治疗前 | | | | | |
| 试验组 | 15.4 \pm 3.2 | 11.4 \pm 2.8 | 110.5 \pm 29.6 | 1.96 \pm 0.24 | 1.74 \pm 0.32 |
| 对照组 | 16.0 \pm 3.4 | 12.0 \pm 3.1 | 104.2 \pm 25.1 | 1.87 \pm 0.26 | 1.69 \pm 0.35 |
| 治疗 12 周 | | | | | |
| 试验组 | 5.2 \pm 2.4 ^{ab} | 3.0 \pm 1.3 ^{ab} | 41.4 \pm 13.0 ^{ab} | 0.81 \pm 0.18 ^{ab} | 0.70 \pm 0.25 ^{ab} |
| 对照组 | 7.8 \pm 2.7 ^a | 4.6 \pm 1.7 ^a | 56.2 \pm 19.3 ^a | 0.97 \pm 0.20 ^a | 0.98 \pm 0.29 ^a |

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨论

3.1 背景介绍

RA 是一种全身性自身免疫疾病,其发病机制与感染、性激素异常、遗传相关,常发病于滑膜及关节软骨、韧带、肌腱,诱发关节肿痛,对患者的日常生活、工作造成严重影响^[7]。中医认为 RA 是虚实夹杂为主要特征的虚损性疾病,属于“骨痹”“历节风”“鹤膝风”等范畴,肾脏不足、气血两虚为本,气滞血瘀为主,风寒湿邪为诱,导致气血壅滞不通、痹阻脉络^[8]。MTX 作为临床治疗 RA 患者的常规用药,属于二氢叶酸还原酶抑制剂,通过阻碍嘌呤核苷酸与嘧啶核苷酸的生物合成,抑制胸腺嘧啶形成,减少炎症细胞因子释放,延缓骨质破坏,改善关节功能^[9]。但临床发现,单独使用 MTX 的治疗时间较长,远期疗效不理想^[10]。因此,本研究在此基础上联合祛湿通痹汤,以提高其临床疗效。

3.2 比较两组患者的临床疗效、临床病症

中医以 RA 病理特征为切入点,结合中医辨证施治与现代免疫学,为临床治疗 RA 提供了新思路。祛湿通痹汤中黄芪益气固表、升阳通痹;牛膝,活血通经、强筋壮骨;苍术,健脾渗湿、温补阳气;穿山龙,祛风除湿、养血活血;冬凌草,活血祛瘀、散寒除湿;当归,活血通络、消肿止痛;独活、羌活,祛风通络、益气活血;桂枝,温经散寒、活血散瘀;诸药配伍,标本兼治,固本祛邪,共奏祛湿清热、行气通络止痛之功效^[11]。现代药理学指出,祛湿通痹汤能够减少中性粒细胞趋化作用,抑制炎症因子释放,调节患者机体免疫力,改善血液循环,促进关节组织修复^[12]。

试验组患者治疗 12 周后,临床治疗 ACR 70 有效率高于对照组患者,且关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、四肢麻木评分、疲倦乏力评分均低于对照组患者,差异存在统计学意义($P<0.05$),这提示 RA 患者应用 MTX 联合祛湿通痹汤的临床效果优于单独使用 MTX,能够有效解除局部病灶免疫细胞的激活状态,抑制滑膜成纤维细胞的增生,增强膝关节稳定性,修复受损关节以缓解疼痛,提高机体免疫力。

3.3 对比两组患者实验室指标、DAS 28 评分变化

CRP、TNF- α 、ESR、IL-1、IL-10 是患者机体刺激多核细胞、结缔组织细胞形成的小分子炎症介质,加重病情发展^[13]。DAS 28 评分作为评判类风湿关节炎疾病活动的重要工具,能够有效评价患者的病情、预后,指导临床治疗^[14]。

为进一步分析中西药联合的治疗效果,本研究对患者实验室指标、DAS 28 评分进行对比得出,治疗 12 周后,试验组患者的 ESR、CRP、TNF- α 、IL-1、DAS 28 评分均低于对照组($P<0.05$),IL-10 水平高于对照组($P<0.05$),由此得出,祛湿通痹汤联合 MTX 具有协同性,能够有效清除关节受损组织炎症介质,减轻滑膜细胞炎症,改善软骨细胞纤维变性,改善局部循环,增强关节活动力,促进患者膝关节屈伸能力恢复。

与以往文献^[15]相比,本研究创新性在于以甲氨蝶呤为对照,通过临床病症、临床疗效、血清炎症细胞因子等多方面

证实了祛湿通痹汤的显著疗效,能够有效改善类风湿性关节炎患者的临床病症,改善患者血清炎症细胞因子水平,促进机体早日康复。但治疗后患者的复发率、生活质量仍是本课题组未来的研究方向。

参 考 文 献

- [1] Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, 73(8):1470-1476.
- [2] 缪心朗. 祛湿通痹汤联合 MTX 治疗类风湿性关节炎患者血清中 IL-1 及 TNF- α 表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 32(4):1015-1016.
- [3] 李晓晨, 张杰. 活动期类风湿关节炎的中医病机分析[J]. *环球中医药*, 2016, 9(11):1412-1413.
- [4] 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, 31(4):511-513.
- [5] 薛智丰, 韦尼, 王华新, 等. 溯源疗法治疗类风湿性关节炎膝关节病变患者 44 例[J]. *环球中医药*, 2016, 9(9):1122-1124.
- [6] 兰瑛, 胡蝶, 宋海宁, 等. 甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎有效性与安全性的系统评价[J]. *中国药房*, 2016, 27(21):2928-2933.
- [7] Weinblatt M E, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: Findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, 73(1):86-94.
- [8] 钱鑫, 孙志岭, 魏刚, 等. 自拟中药汤剂联合西药治疗类风湿关节炎临床疗效及安全性观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 26(12):2371-2373.
- [9] 陈晓俊, 王健英, 金素安, 等. 中药影响类风湿性关节炎信号通路的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(7):1735-1739.
- [10] 熊云. 祛风除湿通痹汤配合针灸治疗寒湿痹阻型膝骨性关节炎的疗效观察[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2015, 38(9):1138-1139.
- [11] 周志航, 郭涓, 扈腾腾, 等. 活血通痹汤联合阶段性运动疗法对早中期膝骨性关节炎的近期疗效研究[J]. *中国全科医学*, 2015, 17(31):3868-3871.
- [12] 陈秀敏, 黄闰月, 晏菁遥, 等. 化痰通痹方联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(11):1326-1330.
- [13] 马进, 陈岷, 李获, 等. 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]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(5):192-196.
- [14] 唐宇, 吴金玉. 独活寄生汤与归脾汤治疗活动期类风湿关节炎贫血的临床疗效观察[J]. *中药药理与临床*, 2015, 11(4):224-226.
- [15] 毛晓红. 当归补血汤合桂枝汤治疗类风湿性关节炎 33 例疗效观察[J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(1):294-295.

(收稿日期: 2017-01-03)

(本文编辑: 禹佳)