

飞金止痛胶囊联合甲氨蝶呤和雷公藤多苷治疗类风湿关节炎的临床观察^Δ

杨通宇^{1*}, 胡 鲲¹, 刘照时^{2#}, 李 溥¹, 陆耀宇¹, 甘龙飞¹, 胡建山¹(1.贵州省黔南布依族苗族自治州中医医院骨伤一科, 贵州 都匀 558000; 2.贵州省黔南布依族苗族自治州中医医院针灸科, 贵州 都匀 558000)

中图分类号 R593.22 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)23-3218-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.17

摘要 目的:探讨飞金止痛胶囊联合甲氨蝶呤和雷公藤多苷治疗类风湿关节炎的临床疗效及安全性。方法:70例类风湿关节炎患者按随机数字表法分为对照组(34例)与观察组(36例)。对照组患者给予注射用甲氨蝶呤静脉滴注,每次10 mg,每周1次;同时给予雷公藤多苷片口服,每次10 mg, bid。观察组患者在对照组治疗基础上给予飞金止痛胶囊口服,每次3粒, bid。两组疗程均为6个月。观察两组患者的临床疗效,治疗前后症状、体征、红细胞沉降率(ESR)和类风湿因子(RF)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平,并记录不良反应发生情况。结果:观察组患者的有效率为85.71%,显著高于对照组的70.59%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的晨僵时间、关节疼痛指数、关节肿胀指数、关节压痛指数、ESR、RF、CRP、IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 均显著低于治疗前,且观察组均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:飞金止痛胶囊联合甲氨蝶呤和雷公藤多苷治疗类风湿关节炎的疗效和安全性均好,可降低炎症指标水平,改善患者的症状、体征。

关键词 飞金止痛胶囊;甲氨蝶呤;雷公藤多苷;类风湿关节炎;疗效;安全性

Clinical Observation of Feijin Zhitong Capsule Combined with Methotrexate and Tripterygium Glycosides in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

YANG Tongyu¹, HU Kun¹, LIU Zhaoshi², LI Pu¹, LU Yaoyu¹, GAN Longfei¹, HU Jianshan¹(1. Division 1 of Dept. of Orthopedics, the Hospital of Traditional Chinese Medicine of Guizhou Qiannan Buyi and Miao Autonomous Prefecture, Guizhou Duyun 558000, China; 2. Dept. of Acupuncture, the Hospital of Traditional Chinese Medicine of Guizhou Qiannan Buyi and Miao Autonomous Prefecture, Guizhou Duyun 558000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of Feijin zhitong capsule combined with methotrexate and tripterygium glycosides in the treatment of rheumatoid arthritis. METHODS: 70 patients with rheumatoid arthritis were randomly divided into control group (34 cases) and observation group (36 cases). Control group received Methotrexate for injection by intravenous infusion, 10 mg every times, once a week; and also Tripterygium glycosides tablet, 10 mg every times, bid, po. Observation group additionally received Feijin zhitong capsule, 3 capsules every times, bid, po. The treatment course for both groups was 6 months. The clinical efficacy, symptoms and signs, erythrocyte sedimentation rate (ESR), rheumatoid factor (RF), C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8 and TNF- α levels before and after treatment in 2 groups were observed, and the incidence of adverse reactions was recorded. RESULTS: The effective rate in observation group was 85.71%, which was significantly higher than control group (70.59%), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, duration of morning stiffness, joint pain index, joint swelling index, joint tenderness index, ESR, RF, CRP, IL-1, IL-6, IL-8 and TNF- α in 2 groups were significantly lower than before, and observation group was lower than control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). And there was no significant difference in the adverse reactions in 2 groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Feijin zhitong capsule combined with methotrexate and tripterygium glycosides has good efficacy and safety in the treatment of rheumatoid arthritis, it can reduce the inflammatory index level, improve symptom and sign.

KEYWORDS Feijin zhitong capsule; Methotrexate; Tripterygium glycosides; Rheumatoid arthritis; Efficacy; Safety

类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是以对称性、多关节炎为特征的慢性自身免疫性疾病,临床主要表现为关节肿胀、晨僵、疼痛、畸形和功能障碍,其致残率高,严重影响患者的

生活质量^[1]。RA的病因与发病机制至今尚不完全清楚,且缺乏特效疗法。甲氨蝶呤是治疗RA的经典的免疫抑制药物^[2]。雷公藤多苷具有调节免疫功能、抑制组胺释放、改善患者微循环等作用^[3]。飞金止痛胶囊是我院院内制剂,具有温经散寒、通

本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

^Δ基金项目:国家中医药管理局苗医苗药治疗慢性疼痛重点研究室课题(No.ZDYJSA201102)

*副主任医师,硕士。研究方向:骨伤科疾病的基础与临床。电话:0854-8223213。E-mail:dyyangtongyu@163.com

#通信作者:副主任医师。研究方向:骨伤科疾病的基础与临床。电话:0854-8225787。E-mail:dyliuzhaoshi@163.com

络止痛之功效。本研究采用前瞻性对照研究方法,观察飞金止痛胶囊联合甲氨蝶呤和雷公藤多苷治疗RA的临床疗效及安全性,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与脱落标准

纳入标准:(1)符合1987年美国风湿病学会有关RA诊断标准^[4],并伴有下列4项或4项以上症状者:①晨僵;②有3个或3个以上关节部位的软组织肿胀;③压痛及活动时痛,间歇或持续至少3周;④有关节肿胀的历史或所见;⑤皮下类风湿结节;⑥X线片显示手和/或腕关节软骨面呈糜烂样和/或关节周围骨质稀疏改变;⑦类风湿因子阳性。(2)年龄18~75岁,男女不限;(3)未使用免疫抑制剂或使用免疫抑制剂治疗时间在3个月以前;(4)知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)哺乳或妊娠期妇女;(2)存在其他免疫系统疾病者;(3)合并有肝、肾、心血管、肺、造血系统等严重疾病者;(4)严重关节外表现,如高热不退、中枢神经系统疾病等的患者;(5)应用免疫抑制剂治疗时间在近3个月内者;(6)过敏体质或对本研究中某些药物成分过敏者;(7)正在接受其他临床研究或正在进行其他疾病治疗者。

脱落标准:(1)依从性差,影响临床疗效研究者;(2)自行应用本研究以外的药物者;(3)因某些原因不适合继续参加本研究者;(4)自动退出、失访、死亡的患者。

1.2 研究对象

选取2011年1月—2015年4月收治的70例类风湿关节炎患者作为研究对象,其中男性39例、女性31例;年龄45~70岁,平均年龄(53.91±7.07)岁;病程5个月~18年,平均病程(3.89±2.77)年。将70例入选患者按随机数字表法分成对照组(34例)和观察组(36例)。两组患者的性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general data between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别,例		年龄,岁	病程,年
		男	女		
观察组	36	19	17	53.16±6.34	3.95±2.56
对照组	34	20	14	54.21±7.79	3.83±2.97

1.3 医学伦理要求

本研究遵循《世界医学协会赫尔辛基宣言》和我国有关临床研究法规、规范进行,研究方案通过我院医学伦理委员会审批。每位患者入组前,由研究人员以书面的形式全面介绍本研究的目的、意义、程序、风险,患者均签署知情同意后书后进行研究。

1.4 治疗方法

对照组患者给予注射用甲氨蝶呤(广东岭南制药有限公司,批准文号:国药准字H20074246,规格:5 mg)静脉滴注,每次10 mg,每周1次;同时给予雷公藤多苷片(浙江得恩德制药有限公司,批准文号:国药准字Z33020422,规格:10 mg)口服,每次10 mg, bid。观察组患者在对照组治疗基础上给予飞金止痛胶囊(我院制剂中心提供,批准文号:黔药制字Z20110030,规格:每粒含非浸出物0.5 g)口服,每次3粒, bid。两组疗程均为6个月。

1.5 观察指标

观察两组患者的临床疗效,治疗前后晨僵时间、关节疼痛指数、关节肿胀度指数、关节压痛指数、红细胞沉降率(Erythro-

cyte sedimentation rate, ESR)、类风湿因子(Rheumatoid factor, RF)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素(Interleukin, IL)1、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α),并记录不良反应发生情况。

1.6 疗效判定标准^[4]

临床治愈:症状体征积分减少 $>95\%$;显效:症状、体征积分减少70%~95%;有效:症状、体征积分减少30%~69%;无效:症状、体征积分减少 $<30\%$ 。总有效率=(临床治愈例数+显效例数+有效例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.7 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脱落情况

观察组患者脱落1例,对照组无脱落病例,总体脱落率为1.43%。最终纳入统计的合格病例数为69例,其中观察组35例、对照组34例。

2.2 两组患者临床疗效比较

治疗6个月后,观察组患者的总有效率为85.71%,显著高于对照组的70.59%,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者临床疗效比较见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	临床治愈	显效	有效	无效	总有效率, %
观察组	35	2(5.72)	15(42.85)	13(37.14)	5(14.29)	85.71
对照组	34	0	8(23.53)	16(47.06)	10(29.41)	70.59
χ^2						2.324
P						0.023

2.3 两组患者治疗前后症状、体征比较

治疗前,两组患者的晨僵时间、关节疼痛指数、关节肿胀度指数和关节压痛指数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的上述指标均显著低于治疗前,且观察组患者显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组患者治疗前后症状、体征比较见表3。

表3 两组患者治疗前后症状、体征比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of symptoms and signs between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	晨僵时间, h	关节疼痛指数	关节肿胀度指数	关节压痛指数
观察组	35	治疗前	1.97±0.65	22.32±7.68	13.76±9.63	15.97±7.59
		治疗后	0.58±0.23***	7.91±3.24**	5.03±4.37**	6.02±2.36**
对照组	34	治疗前	2.01±0.59	22.49±8.03	13.94±9.85	15.81±7.46
		治疗后	0.97±0.33*	9.94±4.09*	7.67±4.79*	7.29±2.14*

注:与治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$,** $P<0.01$

Note: vs. before treatment, * $P<0.01$; vs. control group after treatment, # $P<0.05$, ** $P<0.01$

2.4 两组患者治疗前后ESR、RF和CRP比较

治疗前,两组患者的ESR、RF和CRP比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的ESR、RF和CRP均显著低于治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后ESR、RF和CRP比较见表4。

表4 两组患者治疗前后ESR、RF、CRP比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of ESR, RF and CRP between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	ESR,mm/h	RF,滴度	CRP,mg/L
观察组	35	治疗前	59.37±11.47	2.82±0.79	16.96±7.23
		治疗后	30.69±9.73**	0.86±0.54***	7.28±3.12**
对照组	34	治疗前	58.84±11.69	2.85±0.81	16.85±7.67
		治疗后	35.91±9.86*	1.61±0.36*	9.23±4.15*

注:与治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$,** $P<0.01$

Note: vs. before treatment, * $P<0.01$; vs. control group after treatment, # $P<0.05$, ** $P<0.01$

2.5 两组患者治疗前后IL-1、IL-6、IL-8和TNF- α 比较

治疗前,两组患者的IL-1、IL-6、IL-8和TNF- α 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的IL-1、IL-6、IL-8和TNF- α 均显著低于治疗前,且观察组患者显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组患者治疗前后IL-1、IL-6、IL-8和TNF- α 比较见表5。

表5 两组患者治疗前后IL-1、IL-6、IL-8和TNF- α 比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Comparison of IL-1, IL-6, IL-8 and TNF- α between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	IL-1,ng/L	IL-6,ng/L	IL-8, μ g/L	TNF- α , μ g/L
观察组	35	治疗前	347.72±29.69	187.94±27.58	1.06±0.37	2.59±0.57
		治疗后	203.87±19.96***	124.58±22.97***	0.59±0.22***	1.38±0.39***
对照组	34	治疗前	350.53±31.73	188.53±31.29	1.03±0.45	2.57±0.63
		治疗后	257.81±23.65**	154.81±24.17**	0.83±0.34*	1.79±0.46**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,# $P<0.01$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; vs. control group after treatment, # $P<0.01$

2.6 不良反应

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表6。

表6 两组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between 2 groups(case)

组别	n	胃肠道反应	白细胞减少	血小板下降	发热	腹泻	皮肤反应	总发生率,%
观察组	35	1	1	1	1	1	2	20.00
对照组	34	1	1	2	1	0	1	17.65
χ^2								0.060
P								0.967

3 讨论

RA是一种以炎性滑膜炎为主的慢性疾病,其病变可累及患者的滑膜、关节软骨及全身组织,出现关节晨僵、疼痛、肿胀及屈伸不便等症状,晚期会造成关节畸形、功能活动障碍^[6]。目前对RA的治疗仍然以达到疾病缓解或低水平活动为目标,常用的糖皮质激素、抗风湿药物(DMARDs)、非甾体抗炎药(NSAIDs)虽然能达到治疗目标,但控制RA病情需要长期服药,随着病情的延长,易导致并发症的发生,而中医药为RA患者提供了可选择的治疗途径^[7]。

中医学中RA属“痹症”范畴,主要病机为体虚感邪,风寒湿入侵,内外相因,痹阻经络,不通则痛。其病机特点是本虚标实,正气亏虚为病之本,风寒湿热痰瘀为病之标;不通为其病机要则。治当以疏通经脉、祛除痹痛。飞金止痛胶囊由苗药飞龙掌血、黑骨藤等10味药组成,方中飞龙掌血温阳散寒、

祛湿止痛;黑骨藤活血通络、除湿止痛。全方温经通络,可解散阴凝之寒湿,使阴散阳回、寒消湿化,具有散寒除湿、活血化痰、化痰通络的功效,与病机合拍。

本研究结果显示,飞金止痛胶囊联合甲氨蝶呤和雷公藤多苷治疗RA,能提高临床疗效,减少患者关节疼痛、肿胀、压痛的发生几率,改善关节功能,并降低患者的ESR、RF、CRP、IL-1、IL-6、IL-8和TNF- α 的水平。其机制可能与甲氨蝶呤的免疫抑制和抗炎作用^[8],雷公藤多苷下调IL-1、IL-6、IL-8及TNF- α 的表达作用^[9-10],以及飞金止痛胶囊的镇痛、抗炎、抗类风湿、抗氧化、免疫抑制及神经修复作用^[11-13]有关。三药联合,可抑制RA的炎症反应,改善患者临床症状,且不良反应发生率。但该联合用药方法在临床应用较短,其长期疗效和安全性还需要进一步观察;同时,由于本研究纳入样本量较小,所得结果需要更大的样本进行验证,其治疗的作用机制也有待深入探讨。

参考文献

[1] 赵钟文,吴宽裕,郭燕芬,等.联合雷公藤合剂治疗湿热痹阻型类风湿性关节炎的临床疗效评价[J].风湿病与关节炎,2012,1(2):19.

[2] 左川,杨南萍,王忠明.来氟米特与甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的临床对照研究[J].临床内科杂志,2004,21(3):210.

[3] 曹学梅.雷公藤多苷对类风湿关节炎患者血清细胞因子水平的影响[J].中国药业,2013,22(7):21.

[4] 赵金霞,王志敏,栗占国.以抗环瓜氨酸肽抗体改进对1987年美国风湿病学会关于类风湿关节炎分类标准的探讨[J].中华风湿病学杂志,2009,13(4):236.

[5] 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,2002:115.

[6] Lin B,Zhao Y,Han P,et al. Anti-arthritis activity of Xanthium strumarium L. extract on complete Freund's adjuvant-induced arthritis in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155(1):248.

[7] 刘儒曦,杨娉婷,方芳.肿瘤坏死因子- α 拮抗剂治疗类风湿性关节炎并发性疾病性贫血疗效研究[J].中国实用内科杂志,2013,33(1):44.

[8] 杨媛.甲氨蝶呤在治疗类风湿性关节炎的应用[J].天津药学,2009,21(4):58.

[9] 张俊贞.雷公藤多苷治疗儿童紫癜性肾炎的研究进展[J].中国药房,2012,23(48):4596.

[10] 冯欣.雷公藤多苷联合百合令胶囊治疗慢性肾小球肾炎的临床观察[J].中国药房,2011,22(28):2629.

[11] 王秋静,路航,吕文伟.飞龙掌血水提物镇痛抗炎作用的实验研究[J].中国实验方剂学杂志,2007,13(5):35.

[12] 黄明进,罗春丽,郭刚,等.黑骨藤抗类风湿性关节炎作用及其分子机制[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(12):174.

[13] 陆墨娣,张宏,刘刚,等.复方黑骨藤提取物对佐剂性关节炎大鼠滑膜组织中TNF- α 、MMP-9和TIMP-1的影响[J].时珍国医国药,2011,22(11):2593.

(收稿日期:2015-11-26 修回日期:2016-03-18)

(编辑:胡晓霖)