

雷公藤联合白芍总苷治疗类风湿关节炎临床观察

王健

东阳市人民医院风湿科, 浙江 东阳 322100

[摘要] **目的:** 探讨雷公藤 (TWP) 联合白芍总苷 (TGP) 治疗对类风湿关节炎 (RA) 免疫功能的影响, 并综合评估临床疗效。**方法:** 纳入本院收治的 RA 患者 78 例, 根据入院顺序分为 2 组各 39 例。对照组给予单独 TGP 治疗, 观察组给予 TWP+TGP 方案治疗, 均持续治疗 3 月。观察 2 组治疗前后相关免疫指标表达变化和症状改善情况, 并综合评估治疗效果和不良反应情况。**结果:** 本研究无中途退出或脱落病例。2 组治疗后 CD3⁺、CD8⁺ 有明显升高, CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 显著降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组治疗后比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组治疗后晨僵时间、关节肿胀和压痛指数均有显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后组间比较, 观察组上述指标降低更为显著 ($P < 0.05$)。观察组治疗总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组治疗期间用药较为平稳, 均未出现严重不良反应。**结论:** TWP 联合 TGP 可有效改善 RA 患者免疫功能和症状体征, 治疗效果和安全性均较好。

[关键词] 类风湿关节炎 (RA); 雷公藤; 白芍总苷; 免疫功能

[中图分类号] R593.22 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 06-0118-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.06.032

Clinical Observation of Tripterygium Wilfordii Polyglycosidum Combined with Total Glucosides of Paeony for Rheumatoid Arthritis

WANG Jian

Abstract: **Objective:** To discuss the effect of tripterygium wilfordii polyglycosidum (TWP) combined with total glucosides of paeony (TGP) on rheumatoid arthritis (RA), and comprehensively evaluated its clinical effect. **Methods:** Selected 78 cases of RA patients admitted and treated in our hospital, and divided them into two groups according to the order of hospitalization, 39 cases in each group. The control group was given the simple TGP for treatment, while the observation group was given the protocol of TWP combined with TGP for treatment. The treatment for both groups lasted for 3 months continuously. Observed the changes of relevant immune indexes and the improvement of symptoms in both groups before and after treatment, and comprehensively evaluated the clinical effect and adverse reactions. **Results:** No cases withdrew halfway or dropped out in this research. After treatment, CD3⁺ and CD8⁺ in both groups were significantly increased, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were significantly decreased, differences being significant ($P < 0.05$); when comparing in-between the two groups after treatment, there was significant difference being found ($P < 0.05$). After treatment, the indexes of morning stiffness, joint swelling and tenderness in both groups were all significantly decreased ($P < 0.05$); when comparing in-between the two groups after treatment, each index above in the observation group was reduced more evidently ($P < 0.05$). The total effective rate in the observation group was higher than that in the control group, difference being significant ($P < 0.05$). During the treatment, the medication administration in both groups was quite stable, and no severe adverse reactions occurred. **Conclusion:** TWP combined with TGP can effectively improve the immune function, symptoms and signs of RA patients with good clinical effect and safety.

Keywords: Rheumatoid arthritis (RA); Tripterygium wilfordii polyglycosidum; Total glucosides of paeony; Immune function

类风湿关节炎 (RA) 的具体病因尚未完全明确, 目前多认为是一种人体自身免疫性疾病, 患者临床多表现为对称性和持续

性的关节疼痛、僵硬、肿胀等症状, 随病情进展可导致关节畸形甚至永久性残疾, 严重影响患者的生活质量^[1]。目前临床治

[收稿日期] 2018-04-02

[作者简介] 王健 (1975-), 女, 副主任医师, 研究方向: 免疫相关性不孕不育, 风湿病的慢性病管理。

疗 RA 的方法和药物种类较多,如西医采用非甾体抗炎药、抗风湿类药物、糖皮质激素等治疗,但症状缓解效果难以令人满意,且治疗不良反应较为明显^[2]。近年来中医药如白芍总苷(TGP)在 RA 的临床应用价值逐渐显现,对缓解晨僵、关节肿痛等症状效果较好,且服药安全性较高。而雷公藤(TWP)对帮助 RA 患者祛风除湿、消肿止痛效果较好,应用潜力显著^[3]。但笔者查阅文献发现目前关于 TWP 联合 TGP 治疗的临床报道较少,其治疗效果以及对患者免疫功能的影响尚需进一步评估。笔者基于上述背景开展本研究,旨在深入探讨二者联合治疗 RA 的临床效果,具体报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入 2017 年 2—12 月期间来本院接受治疗 RA 患者 78 例,入院时依次编号 1~78,根据入院顺序将其分为 2 组各 39 例。对照组男 25 例,女 14 例;年龄 33~68 岁,平均(48.2±7.3)岁;病程 1~7 年,平均(3.1±1.1)年;关节功能分级(ACR): I 级 13 例, II 级 20 例, III 级 6 例。观察组男 27 例,女 12 例;年龄 31~69 岁,平均(48.4±7.2)岁;病程 2~7 年,平均(3.2±1.0)年; ACR 分级: I 级 14 例, II 级 18 例, III 级 7 例。本研究经院伦理委员会审核批准,2 组患者性别、年龄、病程及 ACR 分级方面经统计学处理,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 均严格按照中华医学会风湿病学分会制定的第 2 版《类风湿关节炎诊断及治疗指南》^[4]标准确诊;年龄 30~70 岁;入院前 1 月内未使用过糖皮质激素药物;患者精神意识正常,对本次研究知情且签署知情同意书。

1.3 排除标准 患有严重的心、肝、肾等器质性病变或合并其他恶性肿瘤者;合并骨关节外伤或近期手术者;哺乳期、妊娠期妇女;对本次所用药物严重过敏者。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予单独 TGP[白芍总苷胶囊(帕夫林),宁波立华制药有限公司生产,国药准字 H20055058]治疗,口服,每次 0.6 g,每天 2~3 次。

2.2 观察组 给予 TWP+TGP 治疗方案,TGP 药物使用同对照组,TWP(雷公藤片,三九黄石制药厂生产,国药准字 Z42021534)口服,每次 1~2 片,每天 2~3 次。

2 组服药情况均遵医嘱,根据病情症状缓解程度酌情调整,均持续治疗 3 月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 分别于治疗前后检测 2 组 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 表达变化。检测方法:均于晨起抽取空腹肘静脉血 3 μL,常规乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝。T 标记的试管中加入 20 μL 的组合抗体后涡旋振荡混匀,在恒温下避光孵育 15~20 min;加入 400 μL 红细胞裂解液后振荡均匀,恒温下避光 10 min;加入 2 mL PBS 后振荡混匀。常规 1 500 r/min 离心 5 min,取适量受检血清样本。检查仪器采用

美国 BD 公司生产的 BD FACSCanto™ II 流式细胞仪,严格按照说明书操作。观察 2 组治疗前后晨僵时间、关节肿胀和压痛指数情况。晨僵时间:晨起僵硬至消退的时间;关节肿胀/压痛指数:28 个关节肿胀和压痛总数。统计 2 组治疗期间的不良反应情况。

3.2 统计学方法 选用统计学软件 SPSS20.0 分析,计数资料用(%)表示,组间比较行 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,当满足正态分布和方差齐性后,组间比较行独立样本 t 检验,对不满足正态分布的计量资料,采用中位数和四分位数[M(Q1~Q3)]表示。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 严格按照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]中 RA 相关疗效标准。显效:症状体征消失或改善幅度 $\geq 85\%$;有效:症状体征均有改善,40% \leq 改善幅度 $< 85\%$;无效:未达到显效、有效标准,症状体征无可见好转甚至加重。总有效率=(显效+有效)/总数 $\times 100\%$ 。

4.2 2 组免疫指标表达比较 见表 1。本研究无中途退出或脱落病例。2 组治疗后 CD3⁺、CD8⁺ 有明显升高,CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 显著降低,差异均具有统计学意义($P<0.05$);观察组上述指标改善优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

组别	n	时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	%
对照组	39	治疗前	64.3±3.8	53.1±4.1	21.2±2.8	2.6±0.8	
	39	治疗后	67.4±3.5 ^①	49.7±3.6 ^①	24.6±3.2 ^①	2.1±1.2 ^①	
观察组	39	治疗前	64.5±4.0	52.8±3.8	20.9±3.0	2.5±1.1	
	39	治疗后	69.6±3.2 ^{①②}	45.4±4.0 ^{①②}	27.2±2.7 ^{①②}	1.8±0.9 ^{①②}	

与本组治疗前比较,① $P<0.05$;与对照组同时点比较,② $P<0.05$

4.3 2 组症状体征改善情况比较 见表 2。2 组治疗后晨僵时间、关节肿胀和压痛指数均有显著降低($P<0.05$);治疗后组间比较,观察组上述指标降低更为显著($P<0.05$)。

组别	n	时间	晨僵时间(min)	关节肿胀指数	关节压痛指数
对照组	39	治疗前	108.5±31.2	6.3±2.6	10.1±3.7
	39	治疗后	47.6±15.8 ^①	2.4±1.2 ^①	3.8±1.5 ^①
观察组	39	治疗前	112.3±30.7	6.2±2.8	10.3±3.5
	39	治疗后	41.6±13.5 ^{①②}	2.1±0.9 ^{①②}	3.4±1.7 ^{①②}

与本组治疗前比较,① $P<0.05$;与对照组比较,② $P<0.05$

4.4 2 组临床疗效比较 见表 3。观察组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

4.5 2 组不良反应比较 2 组治疗期间用药较为平稳,均未出现严重不良反应。观察组联合用药并未增加不良反应,仅有少

量轻度肠胃不适、恶心等症状,均简单处理好转或自行好转,并未影响治疗。

表3 2组临床疗效比较 例(%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	39	12(30.77)	18(46.15)	9(23.08)	30(76.92)
观察组	39	15(38.46)	22(56.41)	2(5.13)	37(94.87) ^①

与对照组比较,① $P < 0.05$

5 讨论

RA是以手、腕、足等部位关节病变为主要特征的自身免疫性疾病,亦可视为一种慢性综合征,科学有效的治疗对缓解症状体征、改善关节功能和降低畸形残疾风险具有重要意义。近些年,国内外有研究指出免疫因素如T淋巴细胞的免疫功能异常在RA的发病及进展中起到关键重要,尤其是CD4⁺/CD8⁺平衡破坏时,可引起患者关节慢性炎症的临床症状⁶⁻⁷。此外,B淋巴细胞、巨噬细胞和树突细胞均参与RA的发病进展过程。西医药物治疗虽然能直接抗炎,但联合慢作用药易引起胃肠道不适、血液系统和肝脏损伤等副反应,部分患者依从性因疗效欠佳或副反应明显而大大降低⁸。近些年RA的中医治疗进展迅速,研制开发新的植物药为RA提供更多选择。为了进一步优化临床疗效,笔者本次研究探讨TWP联合TGP方案的可行性,取得满意效果。

中医学上并无RA的病名记载,现代中医多认为RA属于痹病范畴,和骨痹、鹤膝风、顽痹等症较为相似,病机描述最早见于《素问·痹论》记载,主要是风寒湿热等外部邪气侵袭机体,闭阻经络,导致气血运行不畅而引发痹病。中医治疗RA主张由内而外,风寒湿热侵袭机体主要是因为诸虚内存、正气不足。以内为本,以外为标,内外相互影响,相互作用,导致RA病情迁延不愈。白芍是临床治疗RA的常见中药,主要成分是TGP,具有滋补养血、止汗止痛等功效。TWP作为一种具有抗炎和免疫抑制的中成药,不仅耐药性好,而且对缓解RA尤其是活动期症状体征效果较好⁹。本研究显示观察组治疗后CD3⁺、CD8⁺较对照组有明显升高,CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺显著降低($P < 0.05$),提示TWP+TGP治疗后RA患者免疫细胞功能有明显改善,这和文献[10]结论相吻合,RA患者自身免疫系统紊乱,在体液免疫功能亢进影响下,大量CD3⁺、CD8⁺被刺激释放并进入血液,引起血管通透性增加。CD4⁺可以促进T淋巴细胞的活化和信号传导,作为适应性免疫应答发生的重要效应分子,因此临床中常作为免疫功能评估和炎性损伤的观察指标。有动物研究表明,TWP提取物对1-甲基-4-苯基吡啶(MPP+)帕金森病模型大鼠具有神经保护作用,作用机制可能和抑制CX3CR1表达、改善免疫有关,提示TWP对改善免疫调节机制具有积极作用¹¹。本研究显示观察组治疗后晨僵时间、关节肿胀和压痛指数较对照组均显著降低,症状体

征缓解明显,治疗总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。同时本研究2组治疗均较为平稳,未出现肝肾功能损伤等严重不良反应,患者治疗耐受性和依从性较为满意,安全性值得肯定。

综上所述,采用TWP联合TGP治疗RA,可有效调节改善患者免疫功能和缓解症状体征,是一种疗效肯定、安全性较好的治疗方案,临床应用价值显著。

[参考文献]

- [1] Mariaselvam CM, Chaaben AB, Salah S, et al. Human leukocyte antigen-G polymorphism influences the age of onset and autoantibody status in rheumatoid arthritis [J]. Tissue Antigens: Histocompatibility and Immunogenetics, 2015, 85(3): 182-189.
- [2] 陈伟, 逮卓卉, 韦登明, 等. 老年类风湿关节炎临床特征分析及中西医结合治疗进展[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(6): 1519-1521.
- [3] 张莹, 周小莉, 戴敏, 等. 99Tc-MDP静脉滴注联合雷公藤多苷、来氟米特口服治疗类风湿关节炎效果观察[J]. 山东医药, 2017, 57(22): 88-90.
- [4] 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.
- [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.
- [6] Yu Meixing, Caverio Vanessa, Lu Qiao, et al. Follicular helper T cells in rheumatoid arthritis[J]. Clinical rheumatology, 2015, 34(9): 1489-1493.
- [7] 朱琦, 宋经略, 徐云芝, 等. 艾拉莫德对类风湿关节炎临床疗效及T辅助细胞亚群调节作用的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 13(2): 93-99.
- [8] 唐玥璐, 白浩, 尹园园, 等. 赛妥珠单抗治疗类风湿性关节炎疗效及不良反应的荟萃分析[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(2): 226-232.
- [9] 毕丹艳, 李芹, 张虹, 等. 雷公藤多苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床疗效研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(10): 880-882.
- [10] 陈晓梅, 李静, 张晓盈, 等. 不同亚型的滤泡辅助性T淋巴细胞在类风湿关节炎中的临床意义[J]. 北京大学学报: 医学版, 2016, 48(6): 958-963.
- [11] 周子懿, 高俊鹏, 向军, 等. CX3CR1参与雷公藤内酯对MPP+帕金森病大鼠多巴胺能神经元的保护作用[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 20(4): 659-663.

(责任编辑: 吴凌, 李海霞)