雷公藤多苷片联合双氯芬酸钠缓释片治疗类风湿性关节炎临床研究

徐敏[1]，张忆勇[2]，俞芳[1]

1. 浙江省医疗健康集团长兴医院药剂科，浙江 湖州 313117
2. 浙江省医疗健康集团长兴医院骨科，浙江 湖州 313117

［摘要］**目的：**观察雷公藤多苷片联合双氯芬酸钠缓释片治疗类风湿性关节炎的临床疗效。**方法：**按照随机数字表法将68例类风湿性关节炎患者分为对照组与治疗组各34例。对照组采取双氯芬酸钠缓释片口服治疗；治疗组在对照组的基础上联合雷公藤多苷片治疗。比较2组治疗前后症状体征改善情况、血清学指标［C-反应蛋白（CRP）、抗环瓜氨酸肽抗体（ACCP）、类风湿因子（RF）、抗链球菌溶血素O（ASO）］水平变化，并统计临床疗效及不良反应发生率。**结果：**治疗组总有效率为97.06%，对照组为79.41%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组肿胀关节数、压痛关节数、晨僵时间、疼痛视觉模拟评分法（VAS）评分均较治疗前改善（$P<0.05$），且治疗组上述各项症状体征改善均优于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组血清RF、ASO、CRP、ACCP水平均较治疗前降低，且治疗组上述各项指标均低于对照组（$P<0.05$）。治疗期间，治疗组不良反应发生率为5.88%，对照组为11.76%，2组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**雷公藤多苷片联合双氯芬酸钠缓释片治疗类风湿性关节炎效果显著，可改善患者临床症状体征与关节功能，减轻疼痛，下调节炎性因子及RF水平，且不良反应相对较少。

［关键词］类风湿性关节炎；雷公藤多苷片；双氯芬酸钠缓释片；类风湿因子；抗环瓜氨酸肽抗体
［中图分类号］R593.23 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）08-0121-04
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.08.024

Clinical Study on Tripterygium Glycosides Tablets Combined with Diclofenac Sodium Sustained-Release Tablets for Rheumatoid Arthritis

XU Min, ZHANG Yiyong, YU Fang

Abstract：Objective：To observe the clinical effect of Tripterygium Glycosides Tablets combined with Diclofenac Sodium Sustained-Release Tablets for rheumatoid arthritis. **Methods：**A total of 68 cases of rheumatoid arthritis were divided into the control group and the treatment group according to the random number table method, with 34 cases in each group. The control group was given the oral administration of Diclofenac Sodium Sustained-Release Tablets, and the treatment group was additionally treated with Tripterygium Glycosides Tablets based on the treatment of the control group. The improvement of symptoms and signs, and the changes in levels of serological indexes including C-reactive protein (CRP), anti-cyclic citrullinated peptide antibody (ACCP), rheumatoid factors (RF), and anti-streptolysin O (ASO) were compared between the two groups before and after treatment. Clinical effects and the incidence of adverse reactions were counted. **Results：**The total effective rate was 97.06% in the treatment group and 79.41% in the control group, the difference being significant between the two groups ($P<0.05$). After treatment, the number of swollen joints, the number of tenderness joints, the duration of morning

［收稿日期］2022-04-06
［修回日期］2023-01-16
［作者简介］徐敏（1983-），男，副主任药师，E-mail：yufangxumin@163.com。

stiffness，and Visual Analogue Scale (VAS) scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the above indexes of symptoms and signs in the treatment group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment，the levels of RF，ASO，CRP，and ACCP in serum in the two groups were decreased when compared with those before treatment，and the above indexes in the treatment group were lower than those in the control group ($P<0.05$). During treatment，the incidence of adverse reactions was 5.88% in the treatment group and 11.76% in the control group，there being no significance in the difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion：** Tripterygium Glycosides Tablets combined with Diclofenac Sodium Sustained– Release Tablets has a significant curative effect in the treatment of rheumatoid arthritis，and can improve clinical symptoms，signs，and joint function，relieve pain，and down–regulate the levels of inflammatory factors and RF，with fewer adverse reactions.

Keywords： Rheumatoid arthritis；Tripterygium Glycosides Tablets；Diclofenac Sodium Sustained–Release Tablets；Rheumatoid factors；Anti–cyclic citrullinated peptide antibody

类风湿性关节炎属于慢性人体自身免疫性疾病[1]，一般表现为患病关节及周围组织破坏、关节功能障碍等，且好发于中老年人[2]。Smolen JS[3]研究发现，类风湿性关节炎发病率逐年呈上升趋势，且发病缓慢，易反复发作。目前，临床上多采用对症治疗类风湿性关节炎，如双氯芬酸钠为非选择性非甾体类抗炎药，其解热镇痛、抗炎效果确切，但长期使用易产生一定的耐药性。雷公藤多苷片是一种具有免疫调节、抗炎效应的中药制剂，临床治疗本病有一定疗效。对类风湿性关节炎应用雷公藤多苷片与双氯芬酸钠联合治疗是否可提高治疗效果，目前临床尚无统一结论[4]。本研究观察雷公藤多苷片联合双氯芬酸钠缓释片治疗类风湿性关节炎的临床疗效，及其对炎症因子、类风湿因子(RF)水平的影响，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照中华医学会风湿病学分会《类风湿性关节炎诊断及治疗指南》[5]中相关诊断标准。经过X线检查、临床RF测定确诊为类风湿性关节炎。

1.2 辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》[6]中类风湿性关节炎寒湿痹阻证标准。症见关节疼痛、肿胀、畏冷、晨僵、肢体沉重，舌淡、苔白，脉弦紧。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；依从性较好，且能积极配合完成治疗；无语言交流障碍；签署知情同意书。

1.4 排除标准 既往有相关药物过敏史；合并心、肝、肾等脏器功能障碍；晚期关节畸形、肢体缺失、无劳动能力；妊娠或哺乳期妇女。

1.5 一般资料 选取2020年6月—2021年12月浙江省医疗健康集团长兴医院收治的68例类风湿性关节炎患者，按照随机数字表法分为对照组与治疗组各34例。对照组男18例，女16例；年龄35～75岁，平均(59.31±6.37)岁；病程1～8年，平均(3.72±1.02)年；平均体质量指数(BMI)24.86±2.08。治疗组男18例，女16例；年龄34～78岁，平均(59.28±6.24)岁；病程2～9年，平均(3.70±0.98)年；平均BMI 24.91±2.13。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究经浙江省医疗健康集团长兴医院伦理委员会批准同意执行(伦审编号2020031)。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予双氯芬酸钠缓释片(国药集团致君深圳坪山制药有限公司，国药准字H10970209)口服，每次0.1 g，每天1次。

2.2 治疗组 在对照组基础上加用雷公藤多苷片(远大医药黄石飞云制药有限公司，国药准字Z42021212)口服，剂量为每天1～1.5 mg/kg，分3次饭后服用。

2组均连续治疗1个月。

3　观察指标与统计学方法

3.1　观察指标　①症状体征。包括肿胀关节数、压痛关节数、晨僵时间、疼痛程度。疼痛评估采用视觉模拟评分法(VAS)评分，无疼痛为0分；轻微疼痛在承受范围内1～3分；疼痛加重影响睡眠4～6分；疼痛剧烈超过承受范围7～10分。②相关类风湿血清因子水平。采集患者空腹肘正中静脉血5 mL，采用免疫比浊法测定血清RF、抗链球菌溶血素O(ASO)、C-反应蛋白(CRP)水平；采用酶联免疫吸附法测定血清抗环瓜氨酸肽抗体(ACCP)水平。③不良反应发生率。观察治疗过程中出现消化道反应、皮疹瘙痒、头痛、乏力等发生情况。

3.2　统计学方法　采用IBM公司统计学软件SPSS23.0分析所有数据。年龄、病程、体质量指数、症状体征指标和血清因子指标等符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述，采用两独立样本t检验或配对t检验进行分析；性别、疗效、不良反应等计数资料以百分比(%)描述，采用χ^2检验进行分析。双侧检验水准α=0.05，$P<0.05$提示差异有统计学意义。

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)》[6]评定治疗效果。显效：患者治疗后日常生活不受影响，无关节疼痛或晨僵，且CRP等生化指标无异常；有效：疗效症状有显著改善，生化指标有明显好转；无效：疗效症状无改善，生化指标无好转或甚至加重。

4.2　2组临床疗效比较　见表1。治疗组总有效率为97.06%，对照组为79.41%，2组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1　2组临床疗效比较　例(%)

组　别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	34	14(41.18)	13(38.23)	7(20.59)	27(79.41)
治疗组	34	27(79.41)	6(17.65)	1(2.94)	33(97.06)
χ^2值					5.100
P值					0.024

4.3　2组治疗前后症状体征比较　见表2。治疗前，2组肿胀关节数、压痛关节数、晨僵时间、疼痛VAS评分比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组上述各项症状体征均较治疗前改善($P<0.05$)，且治疗组各项症状体征改善优于对照组($P<0.05$)。

表2　2组治疗前后症状体征比较($\bar{x}\pm s$)

症状体征	对照组(例数=34)		治疗组(例数=34)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
肿胀关节数(个)	10.48±2.86	5.76±1.50①	10.63±2.90	4.61±1.23①②
压痛关节数(个)	10.10±2.06	5.62±1.83①	10.06±2.03	4.17±1.15①②
晨僵时间(min)	93.03±22.76	53.38±13.82①	93.67±22.85	41.62±10.85①②
VAS评分(分)	6.30±1.18	4.05±1.02①	6.41±1.06	3.04±0.75①②

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组治疗前后类风湿血清因子水平比较　见表3。治疗前，2组血清RF、ASO、CRP、ACCP水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组上述各项血清因子水平均较治疗前降低($P<0.05$)，且治疗组上述各项指标均低于对照组($P<0.05$)。

表3　2组治疗前后类风湿血清因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

症状体征	对照组(例数=34)		治疗组(例数=34)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
RF(RU/mL)	72.68±18.21	63.76±12.98①	73.52±18.06	49.08±11.85①②
ASO(U/mL)	206.22±56.79	159.27±34.82①	209.43±57.06	128.53±31.14①②
CRP(mg/L)	21.33±6.35	18.12±4.68①	21.42±6.48	14.63±3.51①②
ACCP(RU/mL)	94.02±20.91	53.08±12.52①	94.76±21.13	41.80±11.01①②

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组不良反应发生率比较　治疗期间，治疗组发生皮疹瘙痒、乏力各1例，不良反应发生率为5.88%。对照组发生消化道反应2例，皮疹瘙痒、头痛各1例，不良反应发生率为11.76%。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义(χ^2=0.731，P=0.393)。

5　讨论

遗传、感染、性激素均是可引起类风湿性关节炎的致病因素，类风湿性关节炎表现为关节剧烈疼痛，轻者关节功能障碍，重者残疾[7]。目前，该病病因尚不十分明确，临床多采用抗风湿药、非甾类抗炎药、糖皮质激素等药物对症治疗。如双氯芬酸钠是非选择性非甾体类抗炎药，该药能抑制脂氧酶，减少白三烯、缓激肽等产物生成，具有解热镇痛及抗炎功效[8]。但该药长期服用可使耐药性逐渐增强，

且应用单一药物治疗效果欠佳，故寻找合适的联合治疗方案具有重要的临床意义。

中医学将类风湿性关节炎归属于风湿、痹证等范畴，病机为肝肾亏虚，正气不足，风寒湿邪侵袭关节，寒凝气滞，气血瘀阻，脉络不畅，筋骨失于濡养而发病[9]。治疗以祛风除湿、活血化瘀、舒筋活络为原则。本研究在西药的基础上联合雷公藤多甙片治疗类风湿性关节炎，收到较好疗效。雷公藤多甙片由雷公藤提取物精制而成，有祛风止痛、活血化瘀、清热解毒之功效。现代药理学研究表明，雷公藤多甙可降低血浆中前列腺素 E_2 水平，减少关节液，诱导肾上腺释放肾上腺皮质激素，从而达到抗炎目的；并可通过有效抑制 T 细胞和单核巨噬细胞等，减轻炎性反应[10]。龙洁等[11]研究发现，雷公藤多苷片联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的总有效率、VAS 评分、压痛关节数、肿胀关节数、晨僵时间、相关生化指标、ACCP 指标改善均优于单纯口服甲氨蝶呤治疗。本研究结果显示治疗组总有效率高于对照组，提示雷公藤多苷片联合双氯芬酸钠缓释片治疗类风湿性关节炎效果更显著。治疗后治疗组肿胀关节数、压痛关节数、晨僵时间、VAS 评分均少于对照组，提示雷公藤多苷片能改善类风湿性关节炎患者关节功能，减轻疼痛。治疗过程中，2 组不良反应发生率差异无统计学意义，提示雷公藤多苷片联合双氯芬酸钠缓释片应用无明显增加药物的毒副作用。

RF 属于类风湿性关节炎的主要诊断因子，诊断敏感度可达 85%以上。ASO 与类风湿性关节炎病情严重程度呈正相关。CRP 属于炎症反应特异性标志物，能准确反映炎症程度。ACCP 具有较高特异性和敏感性，主要用于类风湿性关节炎的早期诊断和疗效判断[12]。治疗后治疗组 RF、ASO、CRP、ACCP 水平低于对照组，提示雷公藤多苷片能调节类风湿血清因子，有助于控制类风湿性关节炎病情发展，对提高临床疗效和改善预后具有积极意义。

综上所述，雷公藤多苷片联合双氯芬酸钠缓释片治疗类风湿性关节炎疗效显著，可改善患者临床症状体征及关节功能，减轻疼痛，调节相关类风湿因子水平，且安全性较高，值得临床推广应用。

[参考文献]

[1] MOLLARD E, MICHAUD K. Mobile Apps for Rheumatoid Arthritis: Opportunities and Challenges[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2019, 45(2): 197-209.

[2] 尚磊，李映雪. 补肾通痹汤联合雷公藤多苷治疗老年类风湿性关节炎疗效研究[J]. 陕西中医，2019，40(11)：1552-1554.

[3] SMOLEN J S. Rheumatoid arthritis Primer- behind the scenes[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 23(1): 32-34.

[4] 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性关节炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志，2020，29(1)：11-14.

[5] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿性关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志，2010，14(4)：265-270.

[6] 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，2002：115-119.

[7] 朱光昭，王翰洲，杨豫正，等. CYP3A4基因多态性与雷公藤多苷片治疗类风湿性关节炎疗效个体差异的关系[J]. 北京中医药，2021，40(4)：338-341.

[8] 李良，孙银娣，李亚峰，等. 四妙二藤汤联合双氯芬酸钠对类风湿性关节炎患者关节情况，炎症指标和复发率的影响[J]. 陕西中医，2019，40(10)：1397-1399.

[9] 孙艳秋，刘健，黄旦，等. 不同雷公藤制剂对类风湿性关节炎贫血患者的疗效及其机制[J]. 中国免疫学杂志，2020，36(3)：360-364.

[10] 丁蓓蓓，李悦悦，陆世凯. 白芍总苷联合雷公藤多苷治疗类风湿性关节炎的疗效观察及对炎性因子和生活质量的影响[J]. 中国中医药科技，2021，28(5)：758-760.

[11] 龙洁，王涛，曲晨，等. 雷公藤多苷片联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的效果[J]. 中国医药导报，2019，16(7)：77-81.

[12] 陈士军，朱卫民，田培军. 小剂量雷公藤总苷联合甲氨蝶呤对类风湿性关节炎患者临床症状，炎性因子及关节功能的影响[J]. 临床误诊误治，2020，33(3)：58-62.

(责任编辑：冯天保，邓乔丹)