

强筋壮骨丸联合甲氨蝶呤片治疗类风湿关节炎的疗效观察[△]

王志军^{1*}, 关玉波¹, 杜 帅¹, 杨金成¹, 于 涛^{2#} (1. 齐齐哈尔市中医医院骨伤一科, 黑龙江 齐齐哈尔 161000; 2. 牡丹江医学院附属第二医院骨外科, 黑龙江 牡丹江 157000)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)10-1218-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.10.014



摘要 目的:探讨强筋壮骨丸联合甲氨蝶呤片治疗类风湿关节炎(RA)的疗效。方法:按照随机数字表法,将2020年4月至2022年3月齐齐哈尔市中医医院收治的118例RA患者分为对照组(甲氨蝶呤片治疗, $n=59$)和观察组(强筋壮骨丸联合甲氨蝶呤片治疗, $n=59$)。观察两组患者的疗效、血清细胞因子、骨代谢相关指标、临床症状指标和不良反应发生率。结果:观察组患者的临床总有效率为94.92%(56/59),高于对照组的76.27%(45/59),差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比,观察组患者治疗12周后的C反应蛋白、环氧化酶-2、类风湿因子、抗环瓜氨酸多肽抗体、 β -胶原降解产物水平和红细胞沉降率更低,骨钙素N端中分子、总I型胶原氨基端延长肽水平更高,关节肿胀数、关节压痛数更少,晨僵时间更短,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组、对照组患者不良反应发生率分别为8.47%(5/59)、6.78%(4/59),差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:强筋壮骨丸联合甲氨蝶呤片治疗RA患者,可减轻其临床症状,阻碍骨侵蚀状况发生,改善骨代谢,提高临床治疗效果。

关键词 强筋壮骨丸; 甲氨蝶呤片; 类风湿关节炎; 疗效; 不良反应

Observation on Efficacy of Qiangjin Zhuanggu Pills Combined with Methotrexate Tablets in the Treatment of Rheumatoid Arthritis[△]

WANG Zhijun¹, GUAN Yubo¹, DU Shuai¹, YANG Jincheng¹, YU Tao² (1. Dept. of Orthopedics, Hospital of Traditional Chinese Medicine of Qiqihar, Heilongjiang Qiqihar 161000, China; 2. Dept. of Orthopedic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Mudanjiang Medical University, Heilongjiang Mudanjiang 157000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy of Qiangjin Zhuanggu pills combined with Methotrexate tablets in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). **METHODS:** Totally 118 patients with RA admitted into Hospital of Traditional Chinese Medicine of Qiqihar from Apr. 2020 to Mar. 2022 were selected to be divided into control group (treated with Methotrexate tablets, 59 cases) and observation group (treated with Qiangjin Zhuanggu pills, 59 cases) with random number table method. The efficacy, serum cytokines, bone metabolism related indicators, clinical symptoms indicators and incidences of adverse drug reactions of both groups were observed. **RESULTS:** The clinical total effective rate of the observation group was 94.92% (56/59), which was higher than that of the control group (76.27%, 45/59), with statistically significant difference ($P<0.05$). Compared with the control group, the C-reactive protein, epoxidase-2, rheumatoid factors, anti cyclic citrulline peptide antibody, β -collagen degradation products and erythrocyte sedimentation rate of the observation group after 12-week treatment were lower, the N-terminal molecule of osteocalci and total type I collagen amino terminal extension peptide of the observation group were higher, the joint swelling and joint tenderness were less, and the morning stiffness was shorter in the observation group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The incidences of adverse drug reactions of observation group and control group were 8.47% (5/59) and 6.78% (4/59), respectively, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Qiangjin Zhuanggu pills combined with Methotrexate tablets in the treatment of RA can relieve clinical symptoms, prevent bone erosion, improve bone metabolism and promote clinical therapeutic effect.

KEYWORDS Qiangjin Zhuanggu pills; Methotrexate tablets; Rheumatoid arthritis; Efficacy; Adverse drug reactions

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是风湿免疫病中

最常见的疾病之一,表现为对称性、侵蚀性多关节炎的全身性、慢性自身免疫病,若得不到有效控制,后期会出现关节骨和软骨的破坏,使得患者关节活动受限;此外,RA还可诱发心血管不良事件,危及患者生命安全^[1]。调查研究结果指出,我国RA的患病率为0.42%^[2]。现阶段,RA的治疗尚无统一方案,多以预防关节畸形发生、改善疾病预后为主。甲氨蝶呤片

△ 基金项目:黑龙江省卫生健康委科研项目(No. 2020-397)

* 副主任医师。研究方向:关节炎的阶梯治疗。E-mail: wangzhijun7022@163.com

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:骨科疾病。E-mail: 274375004@qq.com

是 RA 中使用范围最广的药物之一,具有抗炎及免疫抑制作用,可在一定程度上控制 RA 的病情进展^[3-4]。但在临床实践中,由于甲氨蝶呤起效慢,且不良反应大,只有约 1/3 的患者使用甲氨蝶呤单药治疗,多数患者选择辅助其他药物联合治疗。强筋壮骨丸为齐齐哈尔市中医医院(以下简称“我院”)根据“肾主骨生髓,多虚多瘀”理论配置而成的方剂,其主要成分有制马前子、生地黄、鹿角胶、全蝎、穿山龙、蜈蚣、白芍、鹿蹄筋草、白花蛇、川牛膝、海马和生甘草。本研究对我院收治的部分 RA 患者予以强筋壮骨丸联合甲氨蝶呤片治疗,观察其疗效,以期为 RA 的治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择 2020 年 4 月至 2022 年 3 月于我院接受治疗的 118 例 RA 患者。纳入标准:RA 诊断标准参考《中国类风湿关节炎诊疗指南》^[5],晨僵时间>45 min,肿胀关节数>3 个,压痛关节数>5 个,C 反应蛋白(CRP)>1.5 倍正常值上限,红细胞沉降率(ESR)>30 mm/h;年龄为 18~75 岁,性别不限;签署同意书。排除标准:罹患其他系统疾病影响骨代谢者;合并心、肝、肾等脏器疾病者;伴有其他自身免疫性疾病者;存在药物过敏症者,或不合适用药者(如妊娠或哺乳期妇女等);合并精神疾病者。按照随机数字表法分为观察组($n=59$)、对照组($n=59$)。对照组患者病程 1~4 年,平均(2.16±0.48)年;女性 21 例,男性 38 例;体重指数 21~28 kg/m²,平均(24.56±0.79) kg/m²;年龄 43~75 岁,平均(56.81±4.73)岁。观察组患者病程 1~5 年,平均(2.19±0.53)年;女性 23 例,男性 36 例;体重指数 21~27 kg/m²,平均(24.43±0.68) kg/m²;年龄 45~76 岁,平均(56.15±5.39)岁。两组患者一般资料相似,具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会审核通过(编号:20200116001)。

1.2 方法

对照组患者口服甲氨蝶呤片(规格:2.5 mg),1 次 5~10 mg,1 日 1 次,每周 1~2 次,1 个疗程安全量位 50~100 mg。研究组患者在对照组基础上加用强筋壮骨丸(由我院药剂科制剂室制备),组方:生地黄 120 g,白芍 120 g,鹿角胶 60 g,海马 60 g,穿山龙 120 g,川牛膝 120 g,鹿蹄筋草 120 g,蜈蚣 4 g,全蝎 30 g,白花蛇 10 条,制马前子 27 g,生甘草 60 g,以上诸药共为细末,炼蜜为丸,每丸重 6 g;口服,1 次 6 g,1 日 3 次。两组患者均治疗 12 周。

1.3 观察指标

(1)抽取患者治疗前(T_0)、治疗 12 周后(T_1)清晨空腹静脉血 4 mL,检测 CRP、ESR、抗环瓜氨酸多肽(CCP)抗体、类风湿因子(RF)、环氧化酶-2(COX-2)、β-胶原降解产物(β-CTX)、

骨钙素 N 端中分子(N-MID)和总 I 型胶原氨基端延长肽(TP I NP)水平。(2) T_0 、 T_1 时分别记录两组患者关节肿胀数、晨僵时间、关节压痛数。(3)记录两组患者的用药安全性。

1.4 疗效评定标准

临床治愈:临床症状消失,各项化验指标检查正常;显效:工作、生活能自理,部分症状消失或减轻,各项化验指标接近正常值;有效:各项化验指标有所好转,各种症状有所减轻;无效:各种症状较治疗前没有改善,化验指标无好转^[6]。总有效率=有效率+显效率+临床治愈率。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计学软件处理数据,计数资料如疗效、不良反应等以率(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料如血清细胞因子、骨代谢相关指标等用 $\bar{x}\pm s$ 描述,采用 t 检验; $\alpha=0.05$ 设置为检验标准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

观察组患者的临床总有效率为 94.92%(56/59),高于对照组的 76.27%(45/59),差异有统计学意义($\chi^2=8.316, P=0.004$),见表 1。

表 1 两组患者疗效比较[例(%)]
Tab 1 Comparison of efficacy between two groups [cases (%)]

组别	治愈	好转	无效	总有效
观察组($n=59$)	22 (37.29)	34 (57.63)	3 (5.08)	56 (94.92)
对照组($n=59$)	17 (28.81)	28 (47.46)	14 (23.73)	45 (76.27)

2.2 两组患者血清细胞因子水平比较

两组患者 T_0 时的 CRP、ESR、RF、抗 CCP 抗体和 COX-2 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者 T_1 时的 CRP、ESR、RF、抗 CCP 抗体和 COX-2 水平均较 T_0 时降低,且观察组患者低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者骨代谢相关指标水平比较

两组患者 T_0 时的 β-CTX、N-MID 和 TPINP 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者 T_1 时的 N-MID、TPINP 水平较 T_0 时升高,β-CTX 水平较 T_0 时降低,且观察组患者变化程度大于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者临床症状指标比较

两组患者 T_0 时的关节肿胀数、晨僵时间和关节压痛数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者 T_1 时的关节压痛数、关节肿胀数均较 T_0 时降低,晨僵时间较 T_0 时缩短;且观察组患者关节压痛数、关节肿胀数低于对照组,晨僵时间短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 2 两组患者治疗前后血清细胞因子水平比较($\bar{x}\pm s$)
Tab 2 Comparison of serum cytokines between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	CRP/(mg/L)		ESR/(mm/h)		RF/(U/mL)		抗 CCP 抗体/(U/mL)		COX-2/(pg/mL)	
	T_0	T_1	T_0	T_1	T_0	T_1	T_0	T_1	T_0	T_1
观察组($n=59$)	31.58±6.57	14.73±3.51 *	39.13±5.38	22.17±3.28 *	122.79±18.35	76.92±10.48 *	245.38±24.38	152.95±21.34 *	2 029.23±183.24	1 024.74±242.16 *
对照组($n=59$)	31.22±4.76	22.98±5.62 *	38.99±4.31	29.84±4.29 *	123.85±15.49	95.13±11.36 *	246.27±25.42	194.82±22.37 *	2 028.15±192.27	1 468.37±215.64 *
t	-0.341	9.564	-0.156	10.910	0.339	9.050	0.194	10.403	-0.031	10.509
P	0.743	0.000	0.876	0.000	0.735	0.000	0.846	0.000	0.975	0.000

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。
Note:rs. before treatment, * $P<0.05$.

表3 两组患者治疗前后骨代谢相关指标水平比较($\bar{x}\pm s$)Tab 3 Comparison of bone metabolism related indicators between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	β -CTX/(pg/mL)		N-MID/(ng/mL)		TP I NP/(ng/mL)	
	T_0	T_1	T_0	T_1	T_0	T_1
观察组($n=59$)	0.92 $\pm$ 0.09	0.45 $\pm$ 0.08 *	16.16 $\pm$ 3.75	30.48 $\pm$ 5.42 *	33.86 $\pm$ 5.59	59.58 $\pm$ 6.96 *
对照组($n=59$)	0.93 $\pm$ 0.08	0.69 $\pm$ 0.07 *	16.13 $\pm$ 2.44	24.27 $\pm$ 4.35 *	34.52 $\pm$ 4.38	42.84 $\pm$ 5.47 *
t	0.638	17.342	-0.052	-6.864	0.714	-14.525
P	0.525	0.000	0.659	0.000	0.477	0.000

注:与治疗前比较, * $P<0.05$ 。Note: vs. before treatment, * $P<0.05$.表4 两组患者治疗前后临床症状指标比较($\bar{x}\pm s$)Tab 4 Comparison of clinical symptom indicators between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	关节肿胀数/个		晨僵时间/h		关节压痛数/个	
	T_0	T_1	T_0	T_1	T_0	T_1
观察组($n=59$)	13.13 $\pm$ 2.35	4.10 $\pm$ 0.88 *	1.79 $\pm$ 0.36	1.15 $\pm$ 0.32 *	11.39 $\pm$ 2.97	5.06 $\pm$ 1.35 *
对照组($n=59$)	12.96 $\pm$ 2.47	7.93 $\pm$ 1.49 *	1.83 $\pm$ 0.45	1.46 $\pm$ 0.38 *	11.24 $\pm$ 2.76	7.49 $\pm$ 1.89 *
t	-0.388	17.001	0.533	4.793	-0.284	8.036
P	0.702	0.000	0.595	0.000	0.777	0.000

注:与治疗前比较, * $P<0.05$ 。Note: vs. before treatment, * $P<0.05$.

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

观察组患者出现呕吐2例,恶心2例,腹痛1例。对照组患者出现呕吐2例,恶心1例,腹痛1例。观察组、对照组患者不良反应发生率比较(8.47% vs. 6.78%),差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

RA的主要特征是炎症性滑膜炎,可导致局部骨侵蚀和全身性骨质疏松症。同时,炎症导致的骨代谢异常使骨质疏松发病率明显升高^[7]。因此,在疾病早期,需要缓解RA的临床症状,改善骨代谢,防止骨丢失,有利于阻止关节破坏,改善RA患者预后。甲氨蝶呤片既往被广泛推荐作为RA患者初始治疗的基础用药,治疗目标是使得疾病达到较低的疾病活动度或临床缓解^[8]。既往的研究结果证实,甲氨蝶呤片可通过抑制免疫球蛋白型RF的产生,达到免疫抑制作用^[9]。也有研究结果发现,甲氨蝶呤片可通过抑制中性粒细胞对内皮细胞的黏附作用来减少炎症介质分泌^[10]。尽管甲氨蝶呤片治疗RA的效果不错,但也有不少研究结果发现联合治疗的效果优于单药治疗^[11-12]。具体与甲氨蝶呤片联合应用的药物尚未统一,仍需进一步探索。

强筋壮骨丸组方中以鹿角胶温阳补肾、益精填髓为君;穿山龙、川牛膝、蜈蚣、全蝎平肝潜阳、强筋壮骨为臣;佐以生地、白芍、海马、鹿蹄筋草、白花蛇、制马前子滋阴养血、补肝益肾;生甘草为使。全方具有益肾补肝健脾、活血化痰通络之功,使肾精得充,筋脉濡养,瘀血化生。本研究结果显示,强筋壮骨丸联合甲氨蝶呤片治疗RA,可减少关节肿胀数、关节压痛数,缩短晨僵时间,提高临床总有效率,提示强筋壮骨丸联合甲氨蝶呤片在RA中的应用具有一定的临床价值。深入分析实验室指标可知,强筋壮骨丸联合甲氨蝶呤片治疗RA,可有效改善类风湿相关指标和骨代谢因子。CRP为急性时相反应蛋白,慢性、急性炎症反应时CRP水平升高^[13-14]。ESR为非特异性急性时相反应蛋白,常用于监测RA的病情活动度^[15]。RF能够增强机体的炎症反应,与疾病呈正相关^[16]。抗CCP抗体

为早期诊断RA的常见判断指标,具有高度特异性^[17]。COX-2是诱导酶,功能主要为激活巨噬细胞或其他细胞,充斥于炎症组织,其水平高表达会导致骨细胞组织受到破坏,巨噬细胞浸润,对心功能造成一定影响,加重RA患者的临床症状^[18]。本研究结果显示,强筋壮骨丸联合甲氨蝶呤片治疗RA,可有效控制疾病进展。考虑可能与强筋壮骨丸补肾滋肝、强筋壮骨、活络止痛,从而缓解RA症状有关。N-MID、TP I NP水平降低提示患者炎症部位的骨质矿化基质能力较弱,严重影响成骨细胞的功能^[19]。 β -CTX的高表达使机体成骨受到抑制,破骨得到加强,形成骨侵蚀的状况^[20]。本研究结果显示,强筋壮骨丸联合甲氨蝶呤片治疗可有效改善RA患者的骨代谢。药理学研究结果显示,地黄的有效成分地黄多糖能通过Wnt通路有效调节骨代谢^[21]。白芍总苷、川牛膝有延缓骨关节炎进程、促进软骨细胞增殖活性的作用^[22-23]。同时,本研究结果发现,强筋壮骨丸联合甲氨蝶呤片治疗RA,不会增加不良反应发生,具有较好的安全性。

综上所述,强筋壮骨丸联合甲氨蝶呤片治疗RA患者,可减轻其临床症状,阻碍骨侵蚀状况发生,改善骨代谢,提高临床治疗效果。

参考文献

- [1] 宋洋,俞越,张宁. 类风湿关节炎患者伴发心血管疾病的危险因素[J]. 中国医科大学学报, 2022, 51(11): 1044-1047.
- [2] 杨琴,杨进锋,杨玉涛,等. 类风湿关节炎药物及手术治疗的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(1): 133-136.
- [3] 秦卫红,廖香,卜一芝,等. 益赛普联合甲氨蝶呤片治疗老年类风湿关节炎患者的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(5): 1123-1126.
- [4] 薛宏伟,赵合意,马国驹. 益肾蠲痹丸联合甲氨蝶呤片治疗类风湿关节炎的临床效果[J]. 中国医药导报, 2022, 19(12): 92-95.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 2018中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.

(下转第1226页)