

关通舒胶囊联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床疗效观察

王友强¹, 兰由玉^{2△}, 何成松² (1. 泸州医学院附属中医医院检验科, 四川泸州 646000; 2. 泸州医学院附属医院风湿免疫科, 四川泸州 646000)

【摘要】 目的 观察关通舒胶囊联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎(RA)的疗效。方法 选择 2012 年 9 月至 2013 年 2 月泸州医学院附属医院风湿免疫科收治的 RA 患者 60 例, 其中男 18 例, 女 42 例, 随机分成两组。对照组 30 例给予甲氨蝶呤 10 毫克/次, 每周 1 次; 美洛昔康 15 毫克/次, 1 日 1 次。治疗组 30 例在对照组基础上加用关通舒胶囊 0.8 克/次, 每日 3 次, 观察 12 周。结果 治疗组的显效率明显高于对照组($P < 0.05$), 但总有效率与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗 12 周时与治疗前比较, 红细胞沉降率、C 反应蛋白和抗突变型瓜氨酸波形蛋白(MCV)抗体均明显改善, 且治疗组效果明显优于对照组($P < 0.05$)。结论 关通舒胶囊联合甲氨蝶呤可提高 RA 的治疗效果, 降低疾病的活动度, 改善患者的生活质量和临床症状。抗 MCV 抗体可在一定程度上反映 RA 的疾病活动度, 为 RA 的病情评估提供更有效的实验室依据。

【关键词】 类风湿关节炎; 关通舒胶囊; 甲氨蝶呤

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.05.016 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)05-0616-02

Clinical efficacy of Guantongshu Capsules combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis WANG You-qiang¹, LAN You-yu^{2△}, HE Cheng-song² (1. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Traditional Medicine of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China)

【Abstract】 **Objective** To observe the effect of Guantongshu Capsules combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis(RA). **Methods** Sixty patients of RA were randomly divided into two groups. Thirty patients in the control group treated with methotrexate 10 mg once a week, meloxicam 15 mg once a day. Thirty patients in the treatment group received Guantongshu Capsules 0.8 g three times a day, methotrexate 10 mg once a week, meloxicam 15 mg once a day. The therapeutic course was 12 weeks. **Results** The efficiency of patients in the treatment group were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$), but the total efficiency was no significant difference between the two groups. After 12 weeks, anti-MCV, ESR and CRP of patients in two groups improved, and the effect of patients in the treatment group was better than those in the control group($P < 0.05$). **Conclusion** Guantongshu Capsules combined with methotrexate can improve the treatment of rheumatoid arthritis, reduce disease activity, improve the patient's quality of life and clinical symptoms. Anti-MCV may reflect disease activity of RA and provide more effective laboratory evidence for RA.

【Key words】 rheumatoid arthritis; guantongshu capsules; methotrexate

目前在治疗类风湿关节炎(RA)的常用药物中, 非甾体抗炎药和抗风湿药不良反应多, 患者依从性较差, 而生物制剂费用昂贵, 患者经济负担重。关通舒胶囊是草药复方制剂, 在傣族居住地广泛用于风湿病的治疗, 临床应用证实具有抗炎、镇痛疗效, 且具有较好的安全性^[1]。本研究通过比较关通舒胶囊联合甲氨蝶呤与单用甲氨蝶呤(MTX)在治疗类风湿关节炎中的疗效, 以评价关通舒胶囊治疗类风湿关节炎的有效性和安全性。同时观察抗突变型瓜氨酸波形蛋白(MCV)抗体在 RA 疾病活动评估方面的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 9 月至 2013 年 2 月泸州医学院附属医院风湿免疫科收治的 RA 患者 60 例, 其中男 18 例, 女 42 例; 年龄 20~55 岁, 平均(37.5±12.9)岁; 病程 0.25~4.5 年, 平均病程(2.2±0.8)年。将 60 例 RA 患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 30 例。患者均符合 1987 年美国风湿病学会(ACR)的 RA 分类标准和 ACR/EULAR 2009 年 RA 分类标准和评分系统。且患者的关节炎功能为 I~II 级。关节炎功能分级标准如下, I 级: 患者完成正常活动的无任何限

制; II 级: 虽有中度限制, 但仍能适应; III 级: 重度限制, 不能完成大部分的日常工作或活动; IV 级: 失去活动能力而卧床, 或仅能应用轮椅活动。同时, 需排除严重的高血压、心脏病等慢性病或合并肝、肾功能不全患者; 并排除过去 1 个月内曾使用糖皮质激素治疗的患者。

1.2 药物 关通舒胶囊(云南本善制药有限公司生产, 主要成分: 功劳木、飞龙掌血、血满草、豨莶草、海桐皮、倒扣草、火把花根, 规格: 0.4 g×24 粒); 甲氨蝶呤片(上海信谊药厂有限公司生产, 规格: 2.5 mg×100 片); 美洛昔康(江苏亚邦爱普森药业有限公司生产, 规格: 7.5 mg×12 片)。

1.3 实验室及辅助检查项目 红细胞沉降率(ESR)采用 ALIFAX TEST1 全自动血沉仪检测, 正常值: 男性小于或等于 15 mm/h, 女性小于或等于 20 mm/h。免疫散射比浊法测定 C 反应蛋白(CRP), 正常值: 小于或等于 3 mg/L。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清抗 MCV 抗体, 正常值: 小于或等于 50 U/mL。

1.4 方法 两组患者入组前均已口服非甾体抗炎药(美洛昔康 15 毫克/次, 口服, 每日 1 次), 试验过程中均继续原剂量服

用。对照组给予甲氨蝶呤 10 毫克/次,口服,每周 1 次;治疗组在此基础上加用关通舒胶囊 0.8 克/次,口服,每日 3 次。治疗时间为 12 周。

1.5 疗效评价 采用美国风湿病学会所制定的 ACR20/ACR70 标准。ACR20/ACR70 定义为患者压痛及肿胀关节数为 20%/70% 的改善以及下列 5 项中至少 3 项有 20%/70% 的改善:(1)休息痛;(2)日常生活能力;(3)疾病总体状况的医生评价;(4)疾病总体状况的患者评价;(5)CRP 或 ESR。显效:改善大于 70%;有效:改善在 20%~70%;无效:改善小于 20%。实验室指标:ESR、CRP、抗 MCV 抗体。在 0 和 12 周时对患者进行评估并检测 ESR、CRP 和抗 MCV 抗体。

1.6 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件进行分析,治疗效果采用“率”表示并进行 χ^2 检验,治疗前后的实验室指标采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组之间各指标比较和治疗前后各指标的比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较 治疗类风湿关节炎第 12 周时,治疗组的显效率明显高于对照组 ($P < 0.05$),但总有效率与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组的治疗结果比较 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
对照组	30	12(40.00)	15(50.00)	3(10.00)	27(90.00)
治疗组	30	25(83.33) ^a	4(13.33)	1(3.33)	29(96.67)

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$ 。

2.2 两组实验室指标 MCV、ESR、CRP 的改善情况 两组治疗后的 MCV、ESR 和 CRP 水平均明显低于治疗前 ($P < 0.01$);治疗组治疗后的 MCV、ESR 和 CRP 水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组 MCV、ESR、CRP 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		MCV(U/mL)	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)
对照组	治疗前	457.94±268.44	50.07±19.39	41.37±18.74
	治疗后	363.34±236.31 ^a	24.17±6.07 ^a	14.70±6.74 ^a
治疗组	治疗前	461.59±261.22	49.50±16.76	44.40±18.07
	治疗后	246.97±171.57 ^{ab}	18.33±4.45 ^{ac}	7.60±4.21 ^{ac}

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.01$;与对照组对治疗后比较:^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$ 。

2.3 安全性评价 两组患者均完成临床试验,且均无严重不良反应,均未发现肝、肾功能损害和骨髓抑制。

3 讨论

RA 是以关节滑膜炎为特点的慢性系统性自身免疫性疾病,它可以导致骨侵蚀和关节的破坏,最终导致关节畸形和功能丧失。目前治疗 RA 的药物,如来氟米特等不良反应较大,生物制剂价格昂贵,不能长期使用。MTX 具有免疫抑制和抗炎作用,被广泛应用于类风湿关节炎的治疗。关通舒胶囊是傣族草药复方制剂,由功劳木、飞龙掌血、血满草等 7 味药物组成,具有祛风除湿,散寒通络之功效,在傣族居住地广泛用于风湿病的治疗。临床研究发现,关通舒胶囊具有抗风湿、抗炎、镇痛的作用,而且具有较好的安全性。

ESR 是一种非特异性急性时相反应蛋白,用于检测感染等疾病的活动程度^[2],是目前应用最为广泛的急性时相反应蛋白^[3],在炎症和损伤早期水平会增高。抗瓜氨酸蛋白抗体

(ACPA)包括抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、抗 MCV 抗体、抗角蛋白抗体(AKA)等。ACPA 是公认的具有较好敏感性和较高特异性的实验室诊断指标^[4],其中以抗 CCP 抗体临床应用较广泛。抗 MCV 抗体为 RA 较新的诊断指标,在临床还未广泛应用。有研究显示,抗 MCV 抗体在 RA 诊断中同样具有较高的敏感性和特异性^[5]。同时 Bang 等^[5]研究还显示,抗 MCV 抗体与 RA 疾病活动度呈正相关。陈凯等^[6]研究结果也显示,抗 MCV 抗体与 RA 疾病活动度指标 DAS28 积分及 CRP、肿胀关节数间均有明显相关性,与 Ursum 等^[7]研究结果一致,均提示抗 MCV 抗体滴度水平能在一定程度上反映 RA 患者的疾病活动度,提示 RA 病情活动,需要及时治疗。因此本研究通过观察比较关通舒胶囊联合 MTX 与单用 MTX 在治疗 RA 中的疗效,以评价关通舒胶囊在治疗 RA 的有效性和安全性。同时,可进一步观察抗 MCV 抗体在 RA 疾病活动评估方面的临床价值。

本研究发现,关通舒胶囊联合 MTX 治疗 RA,显效率明显高于单用 MTX,从而表明两者联合用药可以提高治疗 RA 的效果,原因可能为关通舒胶囊的 7 种中药成分的抗风湿、抗炎、镇痛作用,其中飞龙掌血具有抗感染、镇痛作用,较长时间给药对肝脏无损伤作用;火把花根可直接抑制炎症,降低炎症过程中毛细血管的通透性,减少炎性渗出物和水肿,功劳木具有清热燥湿、泻火解毒之功效;血满草、豨莶草和海桐皮具有祛风、通络、止痛等功效;倒扣草具有活血化淤、清热解表之功效^[8]。因此,联合应用可提高 MTX 的治疗效果。但对于关通舒胶囊在 RA 的远期疗效和控制疾病进展方面的研究还有待进一步的临床观察。

此外,本研究结果还显示,关通舒胶囊联合 MTX 治疗 RA 第 12 周时达到 ACR70 的患者比例为 83.33%,而对照组仅为 40.00%。同时,实验室指标抗 MCV 抗体、ESR 和 CRP 治疗组较对照组明显下降,且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者均完成了临床试验,且均未发现严重不良反应,亦未发现肝、肾功能损害和骨髓抑制。由此可见,关通舒胶囊可提高 MTX 抗炎和改善症状的效果,其不良反应较少,具有较好的安全性,可减少 MTX 的用量,从而减轻大剂量使用 MTX 造成的肝、肾损害和骨髓抑制等不良反应。同时,也进一步证实了抗 MCV 抗体可在一定程度上反映 RA 的疾病活动度,为 RA 的病情评估提供更有价值的实验室依据。但抗 MCV 抗体在 RA 病情进展和疾病预后方面的作用还有待进一步的研究。

综上所述,关通舒胶囊联合 MTX 可提高 RA 的治疗效果,降低疾病的活动度,改善患者的生活质量和临床症状。同时,也进一步证实了抗 MCV 抗体可在一定程度上反映 RA 的疾病活动度,为 RA 的病情评估提供更有价值的实验室依据。

参考文献

- [1] 李洪毓. 关通舒胶囊治疗膝骨关节炎疗效和安全性研究 [J]. 山东医药, 2010, 50(44): 64.
- [2] Piva E, Fassina P, Plebani M. Determination of the length of sedimentation reaction in nonanti-coagulated blood with the microtest [J]. Clin Chem Lab Med, 2002, 40(7): 713-717.
- [3] 姚珏明. C 反应蛋白在感染性疾病中的诊断价值 [J]. 内蒙古医学杂志, 2001, 33(5): 458-459.
- [4] Raza K. The michael mason prize; early rheumatoid arthritis-the window narrows [J]. Rheumatology (Oxford), 2010, 49(3): 406-410.

的试管收集全血并分离血清,所得 MMP-9 浓度各不相同,可能亦为研究结果不一致的原因之一。以上分析提示临床做类似研究时对血标本的处理应采用统一规范的方法进一步避免误差的产生。

虽然既有文献对 SLE 患者血清 MMP-9 浓度变化结果并不一致,但关于活动期 SLE 患者与非活动期相比的研究均认为活动期患者血清 MMP-9 浓度降低。SLE 患者 PBMCs 分泌 MMP-9 增加,而血小板是 SLE 患者 MMPs 的来源之一,但 SLE 患者多存在血液系统损害,白细胞及血小板常有不同程度的减少,为病情活动的表现之一,可能为活动期 SLE 患者血清 MMP-9 浓度减低的原因之一;其次,病情活动时多出现不同程度的脏器受累,而多项研究表明,SLE 受累脏器局部出现 MMP-9 的沉积,亦可使得活动期 SLE 患者血清 MMP-9 浓度减低。

本文对有关活动期、非活动期 SLE 患者血清 MMP-9 浓度研究的 Meta 分析显示活动期 SLE 患者血清 MMP-9 浓度低于非活动期患者。但由于其纳入研究例数仅为 2 例,活动期患者共计 43 例,非活动期患者共计 34 例,标本量偏小,且血清 MMP-9 浓度受患者白细胞数目、血小板数目和脏器受累情况影响较大,可为低白细胞血症、低血小板血症、狼疮肾炎、狼疮脑病的伴发现象。

此外,MMP-9 常以酶原形式存在,特定条件下被激活成活化状态方起生物学作用,既往研究多是使用 ELISA 检测总 MMP-9 的浓度,不足以表明 MMP-9 的功能状态;提示以后的研究可使用明胶酶谱分析法检测 MMP-9 的活性变化。

近年关于 MMP-9 的研究又有新突破,Cauwe 等^[10]研究表明 MMP-9 可通过清除具有免疫原性底物的自身表位来抑制系统性自身抗体介导的自体免疫,在抑制淋巴细胞增殖和系统性自身免疫发展中起到保护作用,推翻了长期以来将 MMP 抑制剂应用于自身免疫性淋巴细胞增殖症及 SLE 中的观念,提示 MMP-9 在 SLE 等自身免疫性疾病中作用复杂,机制未明,以后的研究可侧重于其功能状态、在自身免疫炎症发生发展中的具体作用及调控因素等方面。

综上所述,血清 MMP-9 浓度不能用于协助诊断 SLE,在临床上作为病情活动及疗效判断指标应用价值十分有限。

参考文献

- [1] 洪华,张玲英,王智斌,等. 系统性红斑狼疮患者血清 MMP-9、TIMP-1 及 TNF- α 水平测定及意义[J]. 四川医学,2009,30(1):127-129.
- [2] Chang YH, Lin IL, Tsay GJ, et al. Elevated circulatory MMP-2 and MMP-9 levels and activities in patients with

rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus [J]. Clin Biochem,2008,41(12):955-959.

- [3] Hou C, Zhang Y. Expression of reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus; links to disease activity, damage accrual and matrix metalloproteinase 9 secretion[J]. J Int Med Res, 2008,36(4):704-713.
- [4] Robak E, Wierzbowska A, Chmiela M, et al. Circulating total and active metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Mediators Inflamm,2006,(1):17898.
- [5] Ainiala H, Hietaharju A, Dastidar P, et al. Increased serum matrix metalloproteinase 9 levels in systemic lupus erythematosus patients with neuropsychiatric manifestations and brain magnetic resonance imaging abnormalities[J]. Arthritis Rheum,2004,50(3):858-865.
- [6] Liu Y, Zheng M, Yin WH, et al. Relationship of serum levels of HGF and MMP-9 with disease activity of patients with systemic lupus erythematosus[J]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban,2004,33(4):340-343.
- [7] Fujimoto N, Hosokawa N, Iwata K, et al. A one-step sandwich enzyme immunoassay for human matrix metalloproteinase 9 using monoclonal antibodies[J]. Clin Chim Acta, 1994, 231(1):79-88.
- [8] Sekiuchi M, Kudo A, Nakabayashi K, et al. Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases 2 and 1 in the glomeruli of human glomerular diseases; the results of studies using immunofluorescence, in situ hybridization, and immunoelectron microscopy[J]. Clin Exp Nephrol,2012,16(6):863-874.
- [9] Jung K. Careful attention to blood sampling as a preanalytical determinant of circulating matrix metalloproteinase 9 to avoid misinterpretations; comment on the article by Ainiala et al[J]. Arthritis Rheum,2005,52(2):673-678.
- [10] Cauwe B, Martens E, Sagaert X, et al. Deficiency of gelatinase B/MMP-9 aggravates lpr-induced lymphoproliferation and lupus-like systemic autoimmune disease [J]. J Autoimmun,2011,36(3/4):239-252.

(收稿日期:2013-08-17 修回日期:2013-10-20)

(上接第 617 页)

- [5] Bang H, Egerer K, Gauliard A, et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum,2007,56(8):2503-2511.
- [6] 陈凯,吴丹,张学军. 血清抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体在类风湿关节炎诊断中的价值[J]. 山东医药,2012,52(23):28-30.
- [7] Ursum J, Nielen MM, van Schaardenburg D, et al. Anti-

bodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis; a cohort study[J]. Arthritis Res Ther,2008,10(1):R12-R17.

- [8] 李宗兴. 透明质酸注射液联合关通舒胶囊治疗肩峰下滑囊炎的疗效比较[J]. 中国医药指南,2012,10(23):485-486.

(收稿日期:2013-09-02 修回日期:2013-10-30)