

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.16.003

云克联合白芍总苷治疗类风湿关节炎的临床研究^{*}

李红刚¹, 刘钉宾², 晏淑梅¹, 向 洪¹, 吴 璇¹

重庆市长寿区人民医院:1. 中西医结合科;2. 检验科, 重庆 401220

摘 要:目的 观察云克(⁹⁹Tc-MDP)联合白芍总苷治疗类风湿关节炎的临床疗效及辅助检测指标的变化。方法 选取 2017 年 3 月至 2019 年 3 月该院中西医结合科住院 57 例类风湿关节炎患者随机分为观察组 30 例和对照组 27 例。观察组采用⁹⁹Tc-MDP 联合白芍总苷治疗,对照组采用甲氨蝶呤联合羟氯喹治疗。观察治疗前、后类风湿关节炎疾病活动性评分(DAS28 评分)改善程度、按美国风湿病学会(ACR)类风湿关节炎疗效标准 ACR50 和 ACR70 达标率,以及红细胞沉降率、C-反应蛋白、类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体、骨密度变化。结果 两组患者治疗后 DAS28 评分改善程度、红细胞沉降率、C-反应蛋白、类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体、骨密度均较治疗前有明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后骨密度、抗环瓜氨酸肽抗体优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后 ACR70 达标率优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后不良反应发生情况与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 ⁹⁹Tc-MDP 联合白芍总苷可明显改善类风湿关节炎临床症状和辅助检查指标,安全性高。

关键词:云克; 白芍总苷; 类风湿关节炎

中图法分类号:R593.22

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)16-2281-04

Clinical research of ⁹⁹Tc-MDP combined with total glucosides of paeony on rheumatoid arthritis^{*}

LI Honggang¹, LIU Dingbin², YAN Shumei¹, XIANG Hong¹, WU Xuan¹

1. Department of Traditional Chinese and Western Medicine; 2. Department of Clinical Laboratory, Chongqing Changshou District People's Hospital, Chongqing 401220, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of ⁹⁹Tc-MDP combined with total paeony glucosides in the treatment of rheumatoid arthritis and the changes of trauxiliary examination indexes. **Methods** From March 2017 to March 2019, 57 patients were admitted to the department of traditional Chinese and western medicine of a hospital. A total of 30 patients with rheumatoid arthritis were randomly divided into observation group (30 cases) and control group (27 cases). The observation group was treated with ⁹⁹Tc-MDP combined with total glucosides of paeony, while the control group was treated with methotrexate combined with hydroxychloroquine. The improvement of DAS28 score, according to the American College of Rheumatology (ACR) rheumatoid arthritis efficacy standard ACR50 and ACR70 standard-reaching rate, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibody and bone mineral density before and after treatment were observed. **Results** The improvement of DAS28 score, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibody and bone mineral density in the two groups after treatment were significantly improved compared with those before treatment, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, observation group bone mineral density and anti-cyclic cltrullinated peptide antibody were better than the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the ACR70 compliance rate of observation group was better than the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The occurrence of adverse reactions after treatment in the observation group was statistically significant compared with that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** ⁹⁹Tc-MDP combined with total glucosides of paeony can significantly improve the clinical symptoms and auxiliary examination indicators of rheumatoid arthritis, with high safety.

Key words: ⁹⁹Tc-MDP; total glucosides of paeony; rheumatoid arthritis

^{*} 基金项目:重庆市长寿区科技计划项目(CS2017023)。

作者简介:李红刚,男,副主任医师,主要从事中西医结合风湿免疫研究。

类风湿关节炎(RA)是一种以慢性进行性关节滑膜病变为特征的自身免疫性疾病,RA 是最常见的、可引起关节破坏和残疾的慢性炎症性关节炎。目前认为传统的抗风湿药物联合治疗和生物制剂均有肯定的疗效,但前者因不良反应多,后者因价格昂贵,从而限制了二者在临床的应用。近年来,云克(⁹⁹Tc-MDP)和白芍总苷(TGP)在治疗 RA 方面分别取得了一定疗效,且不良反应小,但临床上尚缺乏二者联合应用的相关研究。因此,研究者采用⁹⁹Tc-MDP 联合 TGP 治疗 RA 轻、中度活动患者,并设立对照组采用甲氨蝶呤(MTX)联合羟氯喹(HCQ)治疗。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月至 2019 年 3 月本院中西医结合科住院 RA 患者 57 例,其中男 14 例,女 43 例,年龄 35~75 岁,平均(57.0±11.7)岁。随机分为观察组和对照组,观察组 30 例,其中男性 8 例,女性 22 例;年龄 35~75 岁,平均(57.0±11.9)岁;病程 3 个月至 30 年,平均(6.9±1.3)年。对照组 27 例,其中男性 6 例,女性 21 例;年龄 40~75 岁,平均(56.0±11.8)岁,病程 6 个月至 18 年,平均(6.6±5.3)年。两组在性别、年龄、病程方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者诊断均符合美国风湿病协会(ACR)1987 年 RA 的分类标准,两组患者治疗前根据 RA 疾病活动性评分(DAS28 评分)系统符合轻度活动(2.6 分<DAS28≤3.2 分)或中度活动(3.2 分<DAS28≤5.1 分);治疗后采用 ACR 病情改善评估标准 ACR50 和 ACR70 达标率判断疗效。排除标准:(1)严重肝、肾、肺等疾病或活动性溃疡病;(2)严重药物过敏史;(3)孕妇或哺乳期妇女;(4)DAS28 评分为高度活动。

1.2 方法 两组患者观察周期均为 9 个月,分为治疗前(试验开始前)和治疗后(试验结束后)两个观察节点。观察组予以⁹⁹Tc-MDP(成都云克药业有限责

任公司出品;国药准字 H20000218)A 剂(水剂)和 B 剂(粉剂)各 4 支(共 22 mg)摇匀,室温放置 5 min 加生理盐水 250 mL 静脉滴注,1 次/日,每个疗程 10 次,前 3 个月每月 1 个疗程,之后 6 个月每隔 1 个月 1 个疗程,直至研究结束。同时口服 TGP(宁波立华制药有限公司,批准文号:国药准字 H20055058),每次 600 mg,2 次/日。对照组口服 MTX,每次 10 mg,1 次/周,HCQ 每次 200 mg,2 次/日,直至研究结束。如疼痛难以忍受可给予醋氯芬酸肠溶片,每日不能超过 200 mg,但须严格记录用量并在病例观察表上进行相关信息记录。

1.3 观察指标 每例患者用药前及停药后 2 周检查,检测项目包括休息时压痛关节数目、肿胀关节数目、患者对健康状况或疾病的总体评价、患者对疼痛的自我评价、医生的整体评估、患者日常生活能力评估,以及骨密度、红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体等指标检测。

1.4 疗效判断标准 主要疗效评价指标为治疗后 DAS28 评分改善程度、ACR50 和 ACR70 达标率;治疗后 DAS28 评分改善程度判断标准:治疗后 DAS28 评分—治疗前 DAS28 评分>1.2 分为显效,0.6~≤1.2 分为有效,≤0.6 分为无效。次要疗效评价指标为 ESR、CRP、RF、抗 CCP 抗体、骨密度。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前、后疗效评价指标参数比较 研究结束,两组 ESR、CRP、RF、抗 CCP 抗体、骨密度均较治疗前有明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后抗 CCP 抗体、骨密度优于对照组治疗后,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组治疗前、后疗效评价指标参数比较

指标	观察组($n=30$)		对照组($n=27$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ESR($\bar{x} \pm s$, mm/h)	40.9±11.8	19.8±8.3 ^a	39.8±12.3	20.6±7.3 ^a
CRP($\bar{x} \pm s$, mg/L)	26.9±11.0	9.0±8.8 ^a	26.7±10.0	9.3±8.7 ^a
RF($\bar{x} \pm s$, IU/mL)	113.0±44.2	74.3±43.4 ^a	111.5±42.5	79.1±40.0 ^a
抗 CCP 抗体($\bar{x} \pm s$, RU/mL)	76.0±24.6	27.9±25.6 ^{ab}	77.3±24.7	48.5±27.3 ^a
骨密度($\bar{x} \pm s$, g/cm ³)	-2.5±0.8	-0.8±1.6 ^{ab}	-2.3±0.8	-1.4±1.1 ^a

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

2.2 两组治疗后 ACR50、ACR70 达标率比较 两组治疗后 ACR50 达标率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);但观察组治疗后 ACR70 达标率与对照组治疗后 ACR70 达标率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组治疗后 DAS28 评分改善程度比较 显效:观察组 11 例,对照组 8 例,差异无统计学意义($P>0.05$);有效:观察组和对照组均为 15 例,差异无统计学意义($P>0.05$);无效:观察组和对照组均为 4 例,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 两组治疗后不良反应发生情况比较 观察组治疗后有 2 例(6.7%)发生腹泻不良反应,经减量或改善饮食结构治疗后,腹泻不良反应发生情况均自行消失;对照组治疗后有 9 例(33.3%)发生白细胞减少、皮疹、视力障碍等不良反应,经过升白细胞、药物减量、抗过敏等处理后,上述不良反应减轻或消失。两组治疗后不良反应发生情况比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 两组治疗后 ACR50 和 ACR70 达标率比较[n(%)]			
组别	n	ACR50	ACR70
观察组	30	11(36.7)	10(33.3) ^a
对照组	27	10(37.0)	3(11.1)

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨 论

⁹⁹Tc-MDP 是我国首个用于 RA 临床治疗的核素药物,能通过特殊的免疫调节机制,降低多种标志细胞因子水平,从而发挥抗炎镇痛和免疫调节作用^[1]。其次,⁹⁹Tc-MDP 具有抑制骨吸收和调节骨代谢,从而发挥抗骨质疏松作用^[2]。有研究认为 RA 关节炎反复发作与其体内自由基长期过量产生相关,而⁹⁹Tc-MDP 中所含的锝不仅是一种长期的自由基清除剂,而且在人体内半衰期长,这就从根本上起到长期控制病情,抑制复发的作用^[3]。TGP 是从中药白芍干燥根中提取的芍药苷等成分的混合物,可下调肿瘤坏死因子-α 等细胞因子表达,从而发挥抗炎和免疫调节作用,是 RA 治疗中具有独特价值的一种免疫调节药。⁹⁹Tc-MDP 和 TGP 各自在治疗 RA 方面都已取得一定疗效^[1-3],但国内鲜有二者联合应用治疗 RA 的研究。本研究发现,⁹⁹Tc-MDP 联合 TGP 在 RA 患者 DAS28 评分改善程度、ESR、CRP、RF 与传统改变病情的抗风湿药(DMARDs)MTX 和 HCQ 联合治疗比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明总体疗效相当。不过,观察组在改善骨密度、抗 CCP 抗体、ACR70 达标率上明显优于对照组,证明⁹⁹Tc-MDP 联

合 TGP 是一种疗效确切的抗风湿病疗法,且对 RA 的长期预后很可能优于 MTX 和 HCQ 等传统 DMARDs 药物。

本研究中观察组骨密度改善情况明显优于对照组,这可能与⁹⁹Tc-MDP 和 TGP 均具有抑制骨破坏作用相关。有研究发现 RA 骨质破坏与基质金属蛋白酶-3(MMP-3)密切相关,而⁹⁹Tc-MDP 和 TGP 均可下调 RA 患者 MMP-3 表达,从而抑制骨破坏^[4]。说明二者对 RA 同一作用靶点 MMP-3 具有作用,联合应用后很可能起到了增效作用。其次,观察组在改善抗 CCP 抗体也优于对照组,抗 CCP 抗体滴度与骨密度呈明显负相关^[5],而抗 CCP 抗体滴度与 RA 后期关节畸形密切相关。说明⁹⁹Tc-MDP 和 TGP 具有降低 RA 抗 CCP 抗体表达作用,且可能是其抑制骨破坏机制之一。

观察组治疗后 ACR70 达标率明显优于对照组,原因如下:(1)⁹⁹Tc-MDP 可提高骨密度和有效缓解原发性骨质疏松患者的疼痛,从而提高患者的生活质量,而 TGP 可调节 T 细胞介导的细胞免疫和 B 细胞介导的体液免疫,增强 RA 患者的正常免疫功能,改善整体预后^[6];(2)两组治疗前、后不良反应发生情况比较,差异有统计学意义($P<0.05$),本研究中观察组治疗后有 2 例(6.7%)发生腹泻不良反应,而对照组治疗后有 9 例(33.3%)发生不良反应。MTX 长期应用有导致间质性肺疾病风险,约 30%患者因不能耐受 MTX 不良反应而停止治疗^[7]。HCQ 使用后相关性皮疹发生率高达 20.7%,而且 HCQ 长期使用还具有导致视网膜不可逆性病变的风险^[8]。这与其他研究报道⁹⁹Tc-MDP 和 TGP 临床应用不良反应少、安全可靠相一致^[1,9]。

有报道约 20%患者因惧怕药物说明书上的不良反应而自行停药,最后导致疾病复发或加重^[10]。因此,寻找一种既有效又安全的 RA 治疗方法,已成为当下风湿科医师最关注的问题之一。而本研究发现⁹⁹Tc-MDP 联合 TGP 治疗 RA 不但疗效确切,更难能可贵的是不良反应小,依从性好。在 RA 患者针对传统 DMARDs 和生物制剂使用禁忌时,⁹⁹Tc-MDP 联合 TGP 不失为一种新选择,值得在临床推广。不过,远期疗效还有待进一步观察,且二者联合治疗机制尚需进一步研究。

参考文献

[1] XU Y,ZHONG Y,ZHAO M,et al. Effects and safety of ⁹⁹Tc-MDP in patients with refractory ankylosing spondylitis:a 2-stage (30-week follow-up) clinical(下转第 2288 页)

- cance of dynamic measurements of seric TNF- α , HMGB1, and NSE levels and aEEG monitoring in neonatal asphyxia[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(19):4333-4339.
- [2] PENG Q L, TAO S H, YU N, et al. Elevated levels of cerebrospinal fluid S100B are associated with brain injury and unfavorable outcomes in children with central nervous system infections[J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(1):1-9.
- [3] KANAVAKI A, SPENGOS K, MORAKI M, et al. Serum levels of S100b and NSE proteins in patients with non-transfusion-dependent thalassemia as biomarkers of brain ischemia and cerebral vasculopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12):2724-2731.
- [4] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011:39-40.
- [5] 陈光福, 栾佐. 婴幼儿脑损伤神经修复治疗专家共识[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(10):7-14.
- [6] MAISONNEUVE E, GAREL C, FRISZER S, et al. Fetal brain injury associated with parvovirus B19 congenital infection requiring intrauterine transfusion[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2018, 20(1):1-11.
- [7] PING T, GUANG H, LING H. The effects of rhEPO intervention for perinatal intrauterine herpes virus infection on preventing brain injury in preterm infants[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 15(1):271-275.
- [8] SHI L M, CHEN R J, ZHANG H, et al. Cerebrospinal fluid neuron specific enolase, interleukin-1 β and erythropoietin concentrations in children after seizures[J]. *Childs Nerv Syst*, 2017, 33(5):1-7.
- [9] MERCIER E, TARDIF P A, CAMERON P A, et al. Prognostic value of neuron-specific enolase (NSE) for prediction of post-concussion symptoms following a mild traumatic brain injury: a systematic review[J]. *Brain Injury*, 2018, 32(1):29-40.
- [10] 尉娜, 王建平, 王家勤, 等. 病毒性脑炎患儿脑脊液水通道蛋白 4、基质金属蛋白酶-9 及神经元特异性烯醇化酶水平变化[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(5):388-389.
- [11] 李晶, 刘瑞海, 单若冰. 血清 S100B 蛋白和神经元特异性烯醇化酶预测手足口病严重程度价值[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(2):182-187.
- [12] BALLESTEROS M A, RUBIOLOPEZ M I, SAN M M, et al. Serum levels of S100B from jugular bulb as a biomarker of poor prognosis in patients with severe acute brain injury[J]. *J Neurol Sci*, 2018, 385(1):109-114.
- [13] THELIN E P, NELSON D W, BELLANDER B M. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury[J]. *Acta Neurochir*, 2017, 159(2):209-225.
- [14] 刘巍, 王智新, 李茜嫻. 高迁移率族蛋白 1 和星形胶质原性蛋白与新生儿窒息后脑损伤关系的研究[J]. *重庆医学*, 2018, 47(1):107-109.
- [15] 裴艳梅, 侯洪涛, 王伟, 等. 血清髓鞘碱性蛋白、S100B 及血气分析在早产儿脑损伤早期诊断中的价值[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(8):120-123.

(收稿日期:2019-12-24 修回日期:2020-06-15)

(上接第 2283 页)

- trial[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36(3):396-404.
- [2] 刘媛, 林轶聪, 张伟, 等. 云克治疗糖皮质激素性骨质疏松模型大鼠的实验研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(8):829-833.
- [3] 胡秀芳, 史素琴, 徐涛. 云克联合中药治疗类风湿关节炎的疗效观察[J]. *四川中医*, 2005, 23(6):39-40.
- [4] ZHU L, WEI W, ZHENG Y Q, et al. Effects and mechanisms of total glucosides of paeony on joint damage in rat collagen-induced arthritis[J]. *Inflam Res*, 2005, 54(5):211-220.
- [5] WYSHAM K D, SHOBACK D M, IMBODEN J B, et al. Association of high anti-cyclic citrullinated peptide seropositivity and lean mass index with low bone mineral density in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 70(7):961-969.
- [6] 李乃谦. 探讨白芍的药理作用及现代研究进展[J]. *中医临床研究*, 2017, 9(20):137-138.
- [7] NAKAZAKI S, MURAYAMA T, KATO S. Efficacy and safety of low-dose mizoribine pulse therapy in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an insufficient response to methotrexate retrospective study[J]. *Clin Rheu Res*, 2011, 23(2):88-94.
- [8] WOLSTENCROFT P W, CASCIOLA-ROSEN L, FIORENTINO D F. Association between autoantibody phenotype and cutaneous adverse reactions to hydroxychloroquine in dermatomyositis[J]. *JAMA*, 2018, 154(10):1199-1203.
- [9] 巴哈尔古丽·力提甫, 史睿. 白芍总苷治疗类风湿关节炎疗效及安全性 Meta 分析[J]. *山东中医杂志*, 2017, 36(3):224-227.
- [10] ROGERIO P, PAULO M, FABIO B. Adverse effects of immunosuppressant drugs upon airway epithelial cell and mucociliary clearance: implications for lung transplant recipients[J]. *Drugs*, 2013, 11(1):1157-1169.

(收稿日期:2019-10-29 修回日期:2020-05-12)