

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.07.013

金乌健骨胶囊联合来氟米特治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎 38 例临床观察

徐晖, 黄颖, 王莹, 唐芳, 姚血明, 马武开*

贵州中医药大学第二附属医院, 贵州省贵阳市飞山街 32 号, 550001

摘要 目的 观察金乌健骨胶囊联合西药治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎 (RA) 患者的临床疗效及安全性。方法 将 80 例寒湿痹阻型 RA 患者随机分为治疗组和对照组各 40 例, 对照组给予来氟米特口服, 每次 20 mg, 每日 1 次; 治疗组在对照组的基础上联合金乌健骨胶囊口服, 每次 1.8 g, 每日 3 次。两组疗程均为 8 周。关节疼痛不能耐受者加用美洛昔康片, 每次 7.5 mg, 每日 2 次。观察治疗前后两组患者中医证候积分、压痛关节数、肿胀关节数、晨僵时间、28 处关节疾病活动度积分 (DAS-28 评分)、疼痛视觉模拟评分 (VAS), 检测血沉 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP)、血小板计数 (PLT)、白细胞介素 6 (IL-6)、CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺, 统计美洛昔康应用情况, 并判定中医证候疗效及安全性。结果 两组患者中医证候疗效比较, 治疗组总有效率 (92.11%) 高于对照组 (72.97%) ($P < 0.05$)。两组患者治疗后中医证候积分、压痛关节数、肿胀关节数、晨僵时间、DAS-28 评分、VAS 评分、ESR、CRP、PLT、IL-6、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 值及关节滑膜厚度、关节腔积液、滑膜血流分级均较治疗前降低, 且治疗组优于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 两组患者 CD8⁺ 均较治疗前升高, 且治疗组优于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗组患者美洛昔康的平均总用量及平均用药时间均明显少于对照组 ($P < 0.01$), 两组均未见严重不良反应。结论 金乌健骨胶囊联合来氟米特可以有效改善寒湿痹阻型 RA 患者关节和全身症状, 降低炎性指标, 优于单纯西药, 且安全性较好。

关键词 类风湿关节炎; 金乌健骨胶囊; 寒湿痹阻

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性炎症性自身免疫相关疾病^[1]。RA 全球范围发病率为 0.5% ~ 5.3%, 我国发病率为 0.32% ~ 0.36%, 女性发病率高于男性^[2]。临床表现以反复四肢多关节对称性疼痛、肿胀、功能障碍为主, 随着疾病的进展可发生关节畸形甚至残疾, 严重影响患者的生活质量。贵州环境潮湿, 易感受风寒湿邪, 寒湿痹阻型 RA 患者多见。RA 属于中医学“痹证”范畴, 是中医治疗优势病种之一。苗药金乌健骨胶囊是来源于贵州民间的经验方, 我们临床用于治疗 RA 已有 10 余年, 具有祛风除湿、活血通络之功效。本研究在常规应用西药基础上, 加用金乌健骨胶囊口服, 观察其治疗寒湿痹阻型 RA 的

临床疗效, 现总结如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准符合 2010 年美国风湿病学会 (ACR) 和欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 提出的 RA 诊断标准^[3]。活动期 RA 根据 28 处关节疾病活动度积分 (DAS-28)^[4] 判断疾病活动度。

中医诊断及寒湿痹阻型中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[5]。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断标准及中医辨证标准, $2.6 < \text{DAS-28} \leq 5.1$; 2) 年龄 18 ~ 70 岁; 3) 不伴有其他风湿性疾病者, 如系统性红斑狼疮、干燥综合征、强直性脊柱炎及严重的膝骨关节炎; 4) 近 3 个月未使用抗风湿药; 5) 入组前肝肾功能、血常规正常。

1.3 排除标准

1) 合并慢性胃病病史者或近期有消化道出

基金项目: 国家自然科学基金 (81760907); 贵州省科技计划项目 (黔科合平台人才 [2016] 5650, [2018] 5707)

* 通讯作者: walker55@163.com, (0851) 85556970

血、溃疡者；2) 同时采用其他治疗者，或本研究开始前 3 周内接受其他治疗者；3) 准备妊娠、妊娠期、哺乳期妇女，精神病患者；4) 合并各种急慢性传染性疾病者，如乙型肝炎、结核等；5) 合并严重心血管疾病者，如心功能Ⅲ级^[8]及以上、高血压 3 级^[9]以上、严重心律失常等。

1.4 脱落标准

1) 观察中失访；2) 受试者发生并发症或特殊生理变化等不宜继续接受试验，或自行退出；3) 因发现安全问题或严重药物不良反应必须停止者。

1.5 剔除标准

1) 因疗效不佳而自行放弃试验或加用其他药物者；2) 未按规定服药或检查资料不全等影响药物安全性判断者；3) 临床及实验室检查资料不全者。

1.6 一般资料

所有病例来源于 2018 年 1—12 月贵州中医药大学第二附属医院风湿科门诊及病房。将符合纳入标准的 80 例患者按随机数字表法分为治疗组 and 对照组，每组 40 例。

治疗组中男 8 例，女 30 例；年龄 18~69 岁，平均 (53.28 ± 10.70) 岁；病程 6~58 个月，平均 (18.62 ± 10.02) 个月。对照组中男 7 例，女 30 例；年龄 18~70 岁，平均 (54.00 ± 8.19) 岁；病程 5~56 个月，平均 (19.09 ± 9.26) 个月。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组：给予来氟米特片（每片 10 mg，苏州长征-凯欣制药有限公司，批号：171030）口服，每次 20 mg，每日 1 次。

治疗组：在对照组用药基础上加用金乌健骨胶囊（药物由金毛狗脊 15 g、乌梢蛇 10 g、千年健 15 g、黑骨藤 10 g、小花青风藤 15 g、姜黄 20 g、白芍 15 g、三七 3 g、甘草 3 g 组成。每粒 0.45 g，贵州中医药大学第二附属医院药剂科，黔药制字 Z20160028，批号：170701）口服，每次 4 粒（1.8 g），每日 3 次。

两组均连续用药 8 周。对关节疼痛不能耐受者，加用美洛昔康片口服（每片 7.5 mg，扬子江药业集团有限公司，批号：170811），每次 7.5 mg，每日 2 次。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 疗效指标 记录治疗前后中医证候积分、压痛关节数、肿胀关节数、晨僵时间、DAS-28 评分^[10]、疼痛视觉模拟评分 (VAS)，检测血沉 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP)、血小板计数 (PLT)、白细胞介素 6 (IL-6)、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺。中医证候积分参照《24 个专业 92 个病种中医诊疗方案 (2017 版)》^[11]。DAS-28 = $0.56 \times (\text{压痛关节数})^{1/2} + 0.28 \times (\text{肿胀关节数})^{1/2} + 0.70 \times \ln(\text{血沉}) + 0.014 \times (\text{患者健康状况评分})$ 。

2.2.2 安全性指标 治疗前及治疗 4 周、8 周检查血常规、尿常规、大便常规、肝功能、肾功能。

2.2.3 影像学指标 分别于治疗前及治疗 4、8 周对患者腕关节行能量多普勒超声检查，记录双腕关节滑膜厚度、关节积液以及能量血流信号。采用德国 SIEMENS 公司彩色超声诊断仪 ACUSON Oxa-na1，高频探头 (8~18 Hz，型号 18L6HD)。患者取坐位检查双腕关节背侧及掌侧，分别取横断面和纵断面检查，所有检查均由同一位经专科培训的超声医生完成。滑膜厚度判定参照 Walther M 等^[12]标准：Ⅰ级，滑膜无增生，厚度 < 2 mm；Ⅱ级，滑膜轻度增生，厚度 2~5 mm；Ⅲ级，滑膜中度增生，厚度 5~9 mm；Ⅳ级，滑膜高度增生，厚度 > 9 mm。关节腔积液采用测量关节腔内液性暗区的最大深度进行判定，采用半定量法计算腕关节腔积液。滑膜内血流分级参照 Szkudlarek M 等^[13]标准进行判定，共分为 4 级：0 级为滑膜内无血流信号；1 级为滑膜内可见单一的血流信号；2 级为滑膜内可见多处血流信号，但总体 < 50% 滑膜面积；3 级为滑膜内多处血流信号 ≥ 50% 滑膜面积。

2.2.4 美洛昔康片使用情况 治疗结束后统计两组患者美洛昔康片用量及用药时间。

2.3 中医证候疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[14]，分为以下 4 个等级。临床痊愈：中医临床症状、体征明显消失或基本消失，证候积分减少 ≥ 95%；显效：中医临床症状、体征明显改善，证候积分减少 ≥ 70% 但 < 95%；有效：中医临床症状、体征有所好转，证候积分减少 ≥ 30% 但 < 70%；无效：中医临床症状、体征无明显改善，甚或加重，证候积分减少 < 30%。证候积分减少 = $[(\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分})] / \text{治疗前积分} \times 100\%$ 。

2.4 安全性评价

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8], 1 级: 未出现不良反应; 2 级: 轻微不良反应, 无需任何处理, 可继续进行试验; 3 级: 中度不良反应, 需经对症处理后症状缓解, 可继续进行试验; 4 级: 严重不良反应, 需终止观察, 并给与相应处理。

2.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料均符合正态分布, 以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组内比较用配对 t 检验, 组间比较用独立样本 t 检验; 等级资料采用秩和检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

研究过程中两组均无脱落病例。治疗组剔除 2 例(1 例患者签署知情同意后担心药物副作用未用药, 1 例入组后常规筛查时查出结核分枝杆菌试验阳性), 完成治疗 38 例。对照组剔除 3 例(2 例患者签署知情同意后担心药物副作用未用药, 1 例入组后常规筛查时血糖过高), 完成 37 例。

3.1 两组患者中医证候疗效比较

治疗组 38 例, 治疗第 4 周临床痊愈 0 例, 显效 9 例, 有效 24 例, 无效 5 例, 总有效率 86.84%; 治疗第 8 周临床痊愈 3 例, 显效 11 例, 有效 21 例, 无效 3 例, 总有效率 92.11%。

对照组 37 例, 治疗第 4 周临床痊愈 0 例, 显效 8 例, 有效 17 例, 无效 12 例, 总有效率 67.57%; 治疗第 8 周临床痊愈 1 例, 显效 11 例, 有效 15 例, 无效 10 例, 总有效率 72.97%。

两组中医证候疗效比较, 治疗第 4 周 ($Z = 3.793, P = 0.046$) 及治疗第 8 周 ($Z = 4.789, P = 0.029$) 差异均有统计学意义, 治疗组优于对照组。

3.2 两组患者治疗前后不同时间 VAS 评分、DAS-28 评分、肿胀关节数、压痛关节数、晨僵时间及中医证候积分比较

表 1 示, 两组患者治疗第 4、8 周与本组治疗前比较, VAS 评分、DAS-28 评分、肿胀关节数、压痛关节数、晨僵时间及中医证候积分均明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 治疗组治疗第 4、8 周 VAS 评分、DAS-28 评分、肿胀关节数、压痛关节数、晨僵时间及中医证候积分较对照组同时降低更为明显 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.3 两组患者治疗前后不同时间 ESR、CRP、PLT、IL-6 及 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比较

表 2 示, 两组患者治疗前 ESR、CRP、PLT、IL-6 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗第 4、8 周两组患者 ESR、CRP、PLT、IL-6 均较本组治疗前降低 ($P < 0.01$), 且治疗组 ESR、CRP、PLT、IL-6 降低更为明显 ($P < 0.05$)。两组患者治疗前 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比较差异无统计学意义。

表 1 两组寒湿痹阻型类风湿关节炎患者治疗前后不同时间 VAS 评分、DAS-28 评分、主要症状及中医证候评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	VAS 评分 (分)	DAS-28 评分 (分)	肿胀关节数 (个)	压痛关节数 (个)	晨僵时间 (min)	中医证候积分 (分)
治疗组	治疗前	38	6.37 ± 1.10	3.54 ± 0.85	13.68 ± 4.41	14.94 ± 2.76	80.55 ± 20.17	18.14 ± 2.37
	治疗第 4 周	38	3.79 ± 0.70 ** $\Delta\Delta$	2.86 ± 0.75 ** $\Delta\Delta$	5.58 ± 2.08 ** $\Delta\Delta$	6.89 ± 2.22 ** $\Delta\Delta$	51.00 ± 16.30 ** $\Delta\Delta$	10.19 ± 2.16 ** $\Delta\Delta$
	治疗第 8 周	38	1.82 ± 0.65 ** $\Delta\Delta$	2.31 ± 0.70 ** $\Delta\Delta$	2.13 ± 0.93 ** $\Delta\Delta$	2.82 ± 1.31 ** $\Delta\Delta$	30.16 ± 9.96 ** Δ	4.52 ± 1.19 ** Δ
对照组	治疗前	37	6.05 ± 0.77	3.66 ± 0.67	14.13 ± 4.72	14.65 ± 2.47	78.54 ± 23.67	17.78 ± 2.41
	治疗第 4 周	37	4.84 ± 0.73 **	3.28 ± 0.75 *	9.54 ± 3.28 **	9.10 ± 1.74 **	64.83 ± 16.91 **	15.06 ± 2.33 *
	治疗第 8 周	37	2.48 ± 0.98 **	2.79 ± 0.59 **	5.38 ± 1.96 **	5.62 ± 2.07	44.05 ± 11.22 **	9.45 ± 1.78 **

注: VAS 评分, 疼痛视觉模拟评分; DAS-28 评分, 28 处关节疾病活动度积分; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组同时时间比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 2 两组寒湿痹阻型类风湿关节炎患者治疗前后不同时间 ESR、CRP、PLT、IL-6 及 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	PLT ($\times 10^9/L$)	IL-6 (ng/ml)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗组	治疗前	38	43.76 ± 12.15	16.15 ± 3.16	466.81 ± 91.31	36.02 ± 18.99	61.25 ± 7.78	15.57 ± 1.90	3.97 ± 0.61
	治疗第 4 周	38	28.81 ± 4.57 * Δ	4.16 ± 1.03 *	300.00 ± 83.80 * Δ	19.18 ± 8.53 * Δ	45.10 ± 4.14 * Δ	20.38 ± 3.11 * Δ	2.26 ± 0.36 * Δ
	治疗第 8 周	38	14.07 ± 3.42 * Δ	0.99 ± 0.41 * Δ	219.47 ± 56.63 * Δ	12.32 ± 6.99 * Δ	29.57 ± 5.21 * Δ	31.81 ± 5.76 * Δ	0.95 ± 0.21 * Δ
对照组	治疗前	37	43.75 ± 13.29	16.50 ± 2.97	463.59 ± 108.57	35.24 ± 17.81	60.80 ± 7.41	15.58 ± 1.99	3.95 ± 0.64
	治疗第 4 周	37	34.68 ± 7.57 *	5.48 ± 1.08 *	371.51 ± 78.93 *	26.51 ± 13.28 *	53.06 ± 7.17 *	17.97 ± 2.52 *	2.99 ± 0.50 *
	治疗第 8 周	37	24.32 ± 5.71 *	2.88 ± 0.72 *	277.35 ± 51.57 *	16.73 ± 8.22 *	42.84 ± 8.86 *	24.32 ± 4.81 *	1.81 ± 0.46 *

注: ESR, 血沉; CRP, C 反应蛋白; PLT, 血小板计数; IL-6, 白细胞介素 6; 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组同时时间比较, $\Delta P < 0.05$

义 ($P > 0.05$), 治疗第 4、8 周两组患者 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 均较本组治疗前降低, 而 $CD8^+$ 升高 ($P < 0.01$), 且治疗组 $CD4^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 低于对照组, $CD8^+$ 高于对照组 ($P < 0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后不同时间腕关节超声结果比较

表 3、表 4 示, 与本组治疗前比较, 两组患者治疗第 8 周滑膜厚度、关节腔积液、滑膜血流分级均降低 ($P < 0.01$)。同一时间点比较, 治疗组治疗第 8 周滑膜厚度、关节腔积液、滑膜血流分级较对照组降低 ($P < 0.01$)。

表 3 两组寒湿痹阻型类风湿关节炎患者治疗前后腕关节超声结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	关节数 (个)	滑膜厚度 (mm, $\bar{x} \pm s$)	关节腔积液 (mm, $\bar{x} \pm s$)
治疗组	治疗前	38	76	2.97 $\pm$ 0.90	2.06 $\pm$ 0.76
	治疗第 4 周	38	76	2.62 $\pm$ 0.83	1.84 $\pm$ 0.76
	治疗第 8 周	38	76	1.68 $\pm$ 0.52 ^{*△}	0.83 $\pm$ 0.35 ^{*△}
对照组	治疗前	37	74	2.97 $\pm$ 0.74	2.06 $\pm$ 0.62
	治疗第 4 周	37	74	2.69 $\pm$ 0.76	1.81 $\pm$ 0.63
	治疗第 8 周	37	74	2.23 $\pm$ 0.71 [*]	1.20 $\pm$ 0.44 [*]

注: 与本组治疗前比较, ^{*} $P < 0.01$; 与对照组同时间比较, [△] $P < 0.01$

表 4 两组寒湿痹阻型类风湿关节炎患者治疗前后腕关节滑膜血流分级比较

组别	时间	关节数	0 级	1 级	2 级	3 级
治疗组	治疗前	76	11	32	26	7
	治疗第 4 周	76	20	36	15	5
	治疗第 8 周	76	34	24	13	5
对照组	治疗前	74	12	36	22	4
	治疗第 4 周	74	18	34	18	4
	治疗第 8 周	74	30	30	12	2

注: 与本组治疗前比较, ^{*} $P < 0.01$; 与对照组同时间比较, [△] $P < 0.01$

3.5 两组患者应用美洛昔康情况比较

表 5 示, 治疗组患者美洛昔康的平均总用量及平均用药时间均明显少于对照组 ($P < 0.01$)。

表 5 两组寒湿痹阻型类风湿关节炎患者应用美洛昔康情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	平均总用量 (mg)	平均用药时间 (d)
治疗组	38	225.67 $\pm$ 37.65 [*]	25.55 $\pm$ 7.09 [*]
对照组	37	378.51 $\pm$ 59.80	45.38 $\pm$ 13.55

注: 与对照组比较, ^{*} $P < 0.01$

3.6 两组患者安全性比较

治疗期间治疗组有 2 例、对照组有 3 例出现恶心欲吐、食欲下降, 加用质子泵抑制剂后缓解; 治

疗组及对照组各有 2 例门冬氨酸氨基转移酶轻度升高 (100 U/L 以内), 加用复方甘草酸苷片治疗后恢复正常。以上患者均未停药, 按安全性评价标准^[1]属 2 级或 3 级。未见胃肠道反应、皮疹, 尿常规、血常规、肝功能、肾功能检查均未见异常。

4 讨论

中医对 RA 病因病机的认识, 最早在《黄帝内经》中已有阐述, “风寒湿三气杂至合而为痹也”, 提出风、寒、湿是痹证发生的主要因素。RA 患者多因久居阴寒、潮湿之地而发病, 加之日常生活防护不当, 更易诱发本病。根据 RA 的发病特点及临床表现, 属苗医学理论中“痹毒”范畴, 苗医学认为, “无毒不生病” “无乱不成疾病”, “毒”与“乱”是人体发病的根本原因。受喀斯特地貌特征的影响, RA 在贵州地区发病率更高。苗医治病“以祛毒为法”, 金乌健骨方是苗医“痹毒”理论指导下的经典方剂, 根据苗医理论配单不配双的法则, 金乌健骨方按苗医“三位一体”配伍而成, 黑骨藤为最重要的领头药 (就是各碑嘎: 苗语), 小花青风藤、乌梢蛇、千年健、金毛狗脊、三七、姜黄为铺底药 (各薄嘎: 苗语), 白芍和甘草为监护药 (各管嘎: 苗语), 形成三位一体“玛汝务翠”赶毒作用。前期临床研究^[12-14]显示, 其能够有效改善 RA 患者临床症状、体征, 降低炎症指标, 并能够部分降低甲氨蝶呤的毒副作用等。进一步的实验研究证实, 金乌健骨方能够抑制胶原诱导关节炎 (CIA) 模型大鼠滑膜组织核因子 κB (NF- κB) /P65、NF- κB /P50 的蛋白表达^[15], 降低模型大鼠血清致炎因子白细胞介素 17 (IL-17)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 1 β (IL-1 β) 的分泌^[16-17], 有效减轻 CIA 模型大鼠足趾肿胀, 具有良好的抗炎及骨保护作用。体外细胞试验研究^[18-19]也证实, 金乌健骨方含药血清能够抑制人 RA 滑膜成纤维细胞增殖, 下调炎症因子 IL-17、IL-1 α 、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 的分泌等作用。

本研究结果显示, 金乌健骨胶囊与来氟米特联用能够有效改善寒湿痹阻型 RA 患者的中医临床证候, 减少关节晨僵时间、VAS 评分、DAS-28 评分, 降低炎症指标 (ESR、CRP、PLT、IL-6) 水平, 优于单用来氟米特, 说明金乌健骨胶囊联合西药更能有效改善患者临床症状、下调炎症因子的水平、控制炎症。

最新研究^[20-21]发现, RA 发病机制与细胞免

疫调节功能异常、T 细胞激活产生的免疫反应、T 细胞亚群的异常等因素有关, CD4⁺/CD8⁺ T 细胞失衡可能在 RA 的发病过程中起重要作用。本研究结果发现, 金乌健骨胶囊能够降低患者 CD4⁺ 细胞和 CD4⁺/CD8⁺ 值、升高 CD8⁺ 细胞, 说明在西医治疗基础上加用金乌健骨胶囊能够调节体内异常免疫反应作用。

由于 RA 的病理基础是滑膜增生, 因此对未出现骨侵蚀的滑膜炎的观察是评估病情的重点, 滑膜炎的早期检测对早期诊断 RA 十分重要。高频超声是近几年来检查关节的新方法, 可观察到滑膜增生、关节积液、骨及软骨表面的破坏及骨质增生等。据文献^[2]报道, 超声下探及腕关节的骨侵蚀、滑膜炎几率高于掌指关节及近端指间关节, 由于 RA 为全身多关节受累疾病, 如果对所有受累关节检查所需时间较长, 因此, 在本次研究有限的条件下, 选择腕关节作为评估相较于手指关节检查可能更容易获得阳性表现。本实验结果显示, 金乌健骨胶囊能够有效减轻寒湿痹阻型 RA 患者关节滑膜厚度、关节腔积液和血流信号, 提示其对 RA 关节滑膜炎具有较好的改善作用。

综上所述, 金乌健骨胶囊联合西药治疗对改善寒湿痹阻型 RA 患者中医临床症状、缓解关节肿痛及控制关节炎症方面优于纯西药治疗, 同时金乌健骨胶囊能够调节 RA 患者体内的免疫细胞紊乱, 促进体内免疫细胞维持平衡, 且不良反应少, 可在临床进一步推广运用。

参考文献

- [1] BUCKLEY F, INCKH A, HUIZINGA TWJ, et al. Comparative efficacy of novel DMARDs as monotherapy and in combination with methotrexate in Rheumatoid Arthritis patients with inadequate response to conventional DMARDs: A network meta-analysis [J]. J Manag Care Spec Pharm, 2015, 21(5): 409-423.
- [2] 菲尔斯坦. 凯利风湿病学 [M]. 栗占国, 唐福林, 译. 北京: 北京大学医学出版社, 2015: 1089-1148.
- [3] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 2569-2581.
- [4] PREVOO ML, VAN'T HOF MA, KUPER HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis [J].

- Arthritis Rheum, 1995, 38(1): 44-48.
- [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: 115-117.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华心血管杂志, 2010, 39(7): 579-616.
- [7] 钟森, 倪伟. 西医内科学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 78-83.
- [8] 国家中医药管理局药政司. 24 个专业 92 个病种中医诊疗方案(2017 版) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 173-178.
- [9] WALTHER M, HARMS H, KRENN V, et al. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(2): 331-338.
- [10] SZKUDLAREK M, COURT-PAYEN M, JACOBSEN S, et al. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2003, 48(3): 955-962.
- [11] 孙新, 刘雪立, 崔丽英. 临床科研方法概论 [M]. 郑州: 郑州大学出版社, 2004: 258-259.
- [12] 马武开, 钟琴, 姚血明, 等. 苗药金乌健骨汤治疗类风湿关节炎的临床观察 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(11): 74-76.
- [13] 马武开, 钟琴, 姚血明, 等. 苗药金乌健骨汤对 MTX 治疗类风湿关节炎耐药患者增效作用研究 [J]. 中医杂志, 2010, 51(5): 61-62.
- [14] 马武开, 钟琴, 姚血明, 等. 苗药金乌健骨汤对寒湿阻络型类风湿关节炎患者生存质量的影响 [J]. 风湿病与关节炎, 2013, 2(7): 8-11.
- [15] 马武开, 陆道敏, 姚血明, 等. 苗药金乌健骨方对胶原诱导关节炎模型大鼠 NF- κ B 及 IL-17 表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(5): 624-628.
- [16] YAO X, LI R, NING Q, et al. Effect of Miao medicine, Jinwujiang decoction, on IL-17/IL-23 inflammatory axis of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis [J]. Trop J Pharm Res, 2019, 18(1): 173-179.
- [17] 黄颖, 马武开, 姚血明, 等. 苗药金乌健骨汤对胶原性关节炎模型大鼠血清 IL-1、IL-1 β 及 TNF- α 的影响 [J]. 贵阳中医学院学报, 2015, 37(5): 5-9, 38.
- [18] 姚血明, 宁乔怡, 侯雷, 等. 苗药金乌健骨方对人类风湿关节炎滑膜细胞抗炎作用的研究 [J]. 中国医院药理学杂志, 2017, 37(12): 1134-1138.
- [19] 马武开, 李蓉, 宁乔怡, 等. 苗药金乌健骨方对类风湿关节炎滑膜细胞 IL-17-STAT3 信号影响的研究 [J]. 中华中药杂志, 2018, 43(3): 585-590.
- [20] 张智贤, 曾桦. 类风湿关节炎患者 CD4⁺ CD25⁺ CD127^{LOW/-} 调节性 T 细胞检测及意义 [J]. 检验医学

与临床, 2013, 12(22): 2984-2986.

[1] 王国华. 类风湿关节炎免疫发病机制研究进展 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2010, 19(3): 309-312.

[2] 徐钟慧, 冷晓梅, 郑福玲, 等. 超声与磁共振对类风湿关节炎腕手关节病变诊断价值的比较 [J]. 协和医学杂志, 2014, 5(1): 41-45.

Clinical Observation on *Jinwu Jiangu Capsules* (金乌健骨胶囊) Combined with Leflunomide in Treatment for 38 Cases of Rheumatoid Arthritis of Cold-dampness Obstruction Type

XU Hui, HUANG Ying, WANG Ying, TANG Fang, YAO Xueming, MA Wukai

The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, 550001

ABSTRACT Objective To observe clinical efficacy and safety of *Jinwu Jiangu Capsules* (金乌健骨胶囊) combined with leflunomide in treating patients with rheumatoid arthritis (RA) of cold-dampness obstruction type.

Methods A total of 80 RA patients with cold-dampness obstruction type were randomly divided into treatment group and control group, with 40 cases in each group. The control group was given leflunomide orally, 20 mg each time, once a day. The treatment group was given *Jinwu Jiangu Capsules* orally, 1.8 g each time, 3 times a day in addition to the treatment of the control group. The course of treatment was 8 weeks. Meloxicam was given if joint pain cannot stand. Changes of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, numbers of joint with tenderness, numbers of joint with swelling, morning stiffness time, disease activity scores of 28 joints (DAS-28) scores, visual analogue scale (VAS) scores, erythrocyte sedimentation rates (ESR), C-reactive protein (CRP), blood platelet counts (PLT), Interleukin 6 (IL-6), CD4⁺, CD8⁺, and CD4⁺/CD8⁺ in the 2 groups were observed. Use of meloxicam was counted. The TCM syndrome efficacy and safety were determined. **Results** Comparison on the TCM syndrome efficacy in the 2 groups showed that, the total effective rate in the treatment group (92.11%) was higher than that in the control group (72.97%) ($P < 0.05$). After the treatment, the TCM syndrome scores, numbers of joint with tenderness, numbers of joint with swelling, morning stiffness time, disease activity scores of 28 joints (DAS-28 scores), visual analogue scale (VAS), erythrocyte sedimentation rates (ESR), C-reactive protein (CRP), blood platelet counts (PLT), Interleukin 6 (IL-6), CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ values, joint synovium thicknesses, joint cavity effusion and synovium blood flow grades in the 2 groups were all lower than those before the treatment ($P < 0.01$ or $P < 0.05$), and the improvement of the treatment group were superior to that of the control group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). The CD8⁺ was increased after treatment in both groups ($P < 0.01$), and change of the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). The average total dosage and average medication days of meloxicam in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$), and no serious adverse reactions were found in either group. **Conclusion** *Jinwu Jiangu Capsules* (金乌健骨胶囊) combined with leflunomide can effectively improve joint and systemic symptoms of RA patients of cold-dampness obstruction type, reduce inflammatory indexes, and have good safety, which is better than simply applying leflunomide.

Keywords rheumatoid arthritis; *Jinwu Jiangu Capsules* (金乌健骨胶囊); cold-dampness obstruction

(收稿日期: 2019-08-05; 修回日期: 2019-11-28)

[编辑: 叶晨]