

论著·临床研究

# 甲氨蝶呤联合蠲痹补肾汤治疗类风湿性关节炎疗效及对 ESR、CRP、RF、抗 CCP 抗体的影响\*

舒碧莹, 蔡枫<sup>△</sup>

(上海中医药大学附属市中医医院检验科, 上海 200071)

**摘要:**目的 探讨甲氨蝶呤联合蠲痹补肾汤治疗类风湿性关节炎的临床疗效及对实验室指标的影响。方法 选择该院 2016 年 10 月至 2018 年 6 月收治的类风湿性关节炎患者 76 例, 随机分为对照组与观察组, 各 38 例。对照组患者采用甲氨蝶呤治疗, 观察组患者采用甲氨蝶呤联合蠲痹补肾汤治疗。结果 观察组治疗后总有效率为 92.11%, 显著高于对照组的总有效率 73.68%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 观察组临床症状及体征(晨僵时间、关节肿胀数、关节压痛数、关节疼痛度)治疗后疗效显著优于对照组, 差异有统计意义 ( $P < 0.05$ ); 观察组实验室指标红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP 抗体)治疗后下降水平高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 甲氨蝶呤联合蠲痹补肾汤治疗类风湿性关节炎, 可显著改善关节压痛、肿胀、晨僵、关节疼痛度及 ESR、CRP、RF、抗 CCP 抗体水平, 抗炎及免疫抑制效果比单用甲氨蝶呤更加显著。

**关键词:** 甲氨蝶呤; 蠲痹补肾汤; 类风湿性关节炎; C 反应蛋白; 红细胞沉降率; 类风湿因子; 环瓜氨酸肽

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.24.011

中图法分类号:R593.22

文章编号:1673-4130(2018)24-3032-04

文献标识码:A

## Efficacy of methotrexate combined with Juanbi Bushen decoction in the treatment of rheumatoid arthritis and its effect on ESR, CRP, RF and anti-CCP antibody\*

SHU Biying, CAI Feng<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of methotrexate combined with Juanbi Bushen decoction on rheumatoid arthritis and its effect on laboratory indexes. **Methods** Totally 76 patients with rheumatoid arthritis treated in the hospital from October 2016 to June 2018 were randomly divided into control group and observation group with 38 cases each. The patients in the control group were treated with methotrexate and the patients in the observation group were treated with Juanbi Bushen decoction and methotrexate. **Results** The total effective rate of the observation group was 92.11%, which was significantly higher than that of the control group (73.68%) ( $P < 0.05$ ). The clinical symptoms and signs (morning stiffness time, joint swelling number, joint tenderness number, joint pain degree) in the observation group were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of ESR, CRP, RF, anti-CCP antibody in the observation group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate combined with Juanbi Bushen decoction can significantly improve the joint tenderness, swelling, morning stiffness, joint pain and the levels of ESR, CRP, RF, and anti-CCP antibody. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects are more significant than those of methotrexate alone.

**Key words:** methotrexate; Juanbi Bushen decoction; rheumatoid arthritis; C reactive protein; erythrocyte sedimentation rate; rheumatoid factors; anti-CCP antibody

类风湿性关节炎是一种以累及关节为主的慢性 自身免疫性疾病, 具有全身性炎性反应特点, 好发于

\* 基金项目: 上海申康医院发展中心市级医院临床辅助科室能力建设项目(SHDC22014009)。

作者简介: 舒碧莹, 女, 在读研究生, 主要从事临床免疫与免疫学检验研究。 △ 通信作者, E-mail: caifeng51@126.com。

本文引用格式: 舒碧莹, 蔡枫. 甲氨蝶呤联合蠲痹补肾汤治疗类风湿性关节炎疗效及对 ESR、CRP、RF、抗 CCP 抗体的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(24): 3032-3035.

中老年人<sup>[1-2]</sup>。类风湿性关节炎易反复发作,发作时可出现晨僵、关节肿痛等临床症状,红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP 抗体)水平异常增高。其症状影响患者的生活质量,严重可出现关节功能丧失或关节畸形,需积极治疗<sup>[3-4]</sup>。甲氨蝶呤是临床上西医治疗类风湿性关节炎的常规药物,属免疫抑制剂,具有免疫抑制和抗炎症作用,临床可较快减轻类风湿性关节炎患者疼痛。但甲氨蝶呤减量后病情易反复。而中医治疗类风湿性关节炎历史悠久,有其独特的优势,中药联合甲氨蝶呤治疗,在稳定病情同时,对实验室指标水平下降效果更明显。为此,本研究观察了甲氨蝶呤联合蠲痹补肾汤治疗类风湿性关节炎的临床疗效和对相关实验室指标的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择本院 2016 年 10 月至 2018 年 6 月收治的类风湿性关节炎患者 76 例。采用随机数字表法分为观察组和对照组各 38 例。观察组:男 10 例,女 28 例;年龄 34~85 岁,平均(64.11±11.36)岁。对照组:男 8 例,女 30 例;年龄 34~79 岁,平均(59.74±8.89)岁。两组患者的性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 纳入标准及排除标准** 纳入标准:满足类风湿性关节炎中、西医诊断标准<sup>[5-6]</sup>,诊断标准符合全国风湿学会和国家原卫生部联合颁布的诊断标准;无研究药物使用禁忌证者;进入临床研究后,一直保持治疗。排除标准:合并其他免疫性疾病,如系统性红斑狼疮、干燥综合征等;过敏及虚弱体质,关节已经严重畸形,病情属终末期难以判定疗效者;治疗过程中出现严重不良反应,改变治疗方案者;妊娠或哺乳期患者。

**1.3 方法** 对照组患者口服甲氨蝶呤片(上海信谊药厂有限公司,国药准字 H31020644,规格 2.5 mg×16 片),每周一次,每次 10 mg,餐后口服,治疗 3 个月。观察组在口服甲氨蝶呤片基础上联合蠲痹补肾汤治疗。组方为淫羊藿 15 g,羌活 9 g,杜仲 12 g,威灵仙 30 g,忍冬藤 30 g,地龙 9 g,路路通 12 g,片姜黄 6 g。每日一剂,水煎 400 mL,分早晚 2 次餐后 0.5 h 温服。治疗 3 个月。

**1.4 观察指标** 治疗前、治疗 3 个月后两组的临床

症状及体征:晨僵时间;关节肿胀数;关节压痛数;关节疼痛度:以分为单位,0~3 分,0 分为无疼痛;1 分为轻度疼痛可忍受,不影响睡眠;2 分为中度疼痛,常影响睡眠;3 分为疼痛不能耐受,无法入睡。实验室指标包括 ESR、CRP、RF、抗 CCP 抗体。

**1.5 仪器与试剂** ESR 仪器品牌、型号:北京普利生医用仪器公司、动态 ESR 仪专用 ESR 管;检测方法:ESR 动态分析法。CRP 仪器品牌、型号:BODITECH MED Inc. 公司、i-CHROMA Reader 免疫荧光分析仪;检测方法:免疫荧光干式定量法;试剂品牌:原装配套试剂。RF 散射免疫分析定量检测仪器品牌、型号:Beckman Coulter、IMMAGE 800;检测方法:速率散射法;试剂品牌:贝克曼有限公司 RF 诊断试剂盒。抗 CCP 抗体检测仪器品牌、型号:酶标仪(Thermo MULTISKAN MK3);检测方法:酶联免疫法;试剂品牌:上海科新生物技术股份有限公司。

**1.6 疗效判定标准** 疗效评价标准参照 1997 年美国风湿病学会类风湿性关节炎的缓解标准:显效:患者的主要临床症状及体征缓解 75%以上;有效:患者的主要临床症状及体征缓解 50%~75%;微效:患者的主要临床症状及体征缓解 30%~<50%;无效:患者的主要临床症状及体征缓解在 30%以下。有效率=(显效例数+有效例数+微效例数)/总例数×100%。

**1.7 统计学处理** 采用 SPSS21.0 软件包进行:计量资料以  $\bar{x}\pm s$  方式表示,采用  $t$  检验方法;计数资料以百分率表示,采用  $\chi^2$  检验;以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床疗效比较** 观察组显效 11 例,有效 17 例,微效 7 例,总有效率 92.11%明显高于对照组的 73.68%,差异有统计学意义( $\chi^2=4.547, P=0.019<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	微效	无效	总有效率
观察组	38	11(28.95)	17(44.74)	7(18.42)	3(7.89)	35(92.11)
对照组	38	5(13.16)	15(39.47)	8(21.05)	10(26.32)	28(73.68)

表 2 两组治疗前后相关症状指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	时间	晨僵时间(min)	关节肿胀数(个)	关节压痛数(个)	关节疼痛度(分)
对照组	38	治疗前	88.47±19.42	11.08±3.41	11.07±3.42	2.34±0.36
		治疗后	50.47±4.75*	4.68±1.97*	5.08±2.20*	1.84±0.37*
观察组	38	治疗前	88.79±20.52	11.24±3.65	11.34±3.51	2.37±0.34
		治疗后	32.92±5.26*#	3.63±1.38*#	4.03±1.53*#	1.03±0.16*#

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$

表 3 两组治疗前后实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	RF(IU/ML)	抗 CCP 抗体(RU/ML)
对照组	38	治疗前	71.92±37.00	28.43±8.69	488.60±308.86	602.76±350.99
		治疗后	61.47±31.94*	23.43±9.29*	355.51±196.29*	485.95±169.65*
观察组	38	治疗前	80.11±33.45	28.47±7.95	492.22±306.05	580.68±319.33
		治疗后	46.99±23.85*#	6.11±4.86*#	163.62±103.73*#	149.89±103.91*#

注:与同组治疗比较,\* $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$

**2.2 两组治疗前后临床症状变化比较** 两组患者临床症状变化,治疗前对比差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,同组较治疗前有所改善,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,观察组缓解程度明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

**2.3 两组治疗前后实验室指标变化比较** 两组患者实验室指标 ESR、CRP、RF、抗 CCP 抗体水平,治疗前对比差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,同组 ESR、CRP、RF、抗 CCP 抗体水平明显下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ );且观察组治疗后指标水平明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

### 3 讨论

类风湿性关节炎的发病机制尚未完全明确,现知为免疫复合物的形成,激发了免疫性炎症反应,引起侵蚀性破坏性病变<sup>[7]</sup>。类风湿性关节炎发作时临床症状表现出晨僵、关节肿胀疼痛等症状,实验室指标 ESR、CRP 水平会异常增高。其中 CRP 为肝脏分泌的蛋白,炎症状态下合成增加,除却创伤、感染、肿瘤等影响,CRP 水平增高与类风湿性关节炎的活动有关,对患者的诊治、临床疗效观察和预后转归具有良好的实验室价值<sup>[8]</sup>。随着临床实践发展及其与实验室检测结合,RF 作为自身抗体开始应用于类风湿性关节炎实验室诊断依据,RF 是一种自身抗体,以变性 IgG 为靶抗原,可存在于类风湿性关节炎患者的关节液或血清中,80%~90%类风湿性关节炎患者的 RF 检查可呈阳性,但该指标特异性较差,可升高于系统性红斑狼疮、干燥综合征、硬化症等自身免疫性疾病<sup>[9]</sup>。后发现特异性较高的抗 CCP 抗体有助于类风湿性关节炎的诊断,抗环瓜氨酸肽抗体是一种本质为免疫球蛋白的环状聚丝蛋白的多肽片段,可结合浆细胞分泌的免疫球蛋白形成免疫复合物,诱发炎症反应<sup>[10]</sup>。研究表明类风湿性关节炎症状发生之前血清抗 CCP 抗体水平可升高,其水平越高反应类风湿性关节炎患者关节的炎症及损伤程度越严重。类风湿性关节炎患者关节侵蚀性破坏性病变,很可能与抗 CCP 抗体相关。因此本研究将上述指标作为主要观察指标<sup>[11-12]</sup>。

治疗类风湿性关节炎甲氨蝶呤为常规药物,其为叶酸类似物,能竞争性抑制二氢叶酸还原酶,使二氢叶酸转化受限,阻止一碳基团的转移,抑制 DNA 的生

物合成<sup>[13]</sup>。此外,甲氨蝶呤还可增加细胞内腺苷及腺苷酸浓度,腺苷与特异性受体结合使细胞内 cAMP 升高,从而产生免疫抑制,达到抗炎效果,进而降低 ESR、CRP、RF、抗 CCP 抗体水平<sup>[14-15]</sup>。然而,大部分患者对甲氨蝶呤的耐受性不佳,导致其难以实现长期使用。并且通常单一用药效果不理想,多建议联合中医药结合干预。

类风湿性关节炎中医属痹病范畴,《黄帝内经》提出痹“邪在肾”“病本于肾”的观点,病机总归为本虚标实,本为肾之虚,标为风寒湿热痰瘀毒之实。肾虚日久,久则肝肾衰微,真阴虚损,精血亏损,筋骨损伤;外感风寒湿热之邪,久而入里化为痰瘀毒<sup>[16]</sup>。应采取补肾通络法治疗。本研究使用蠲痹补肾汤治疗,方中淫羊藿、杜仲补肾养肝,强筋健骨;羌活、威灵仙祛风止痛,忍冬藤清热解毒;路路通、地龙通经活络,利尿除湿,片姜黄破瘀行气,通络止痛;诸药合用,共奏补肾祛邪、通络止痛之功。其中羌活现代药理研究显示含挥发油、香豆素类等成分,具有抗炎镇痛,发汗解热的作用;忍冬藤主要含黄酮类忍冬苷和绿原酸等成分,具有抗炎、抗过敏反应、调节免疫作用,对体液免疫具有抑制作用;姜黄主要含挥发油姜黄酮和姜黄素类成分,这两种成分对大鼠、小鼠急性和亚急性足肿胀性炎症有显著的抗炎作用,姜黄煎剂具有镇痛的作用<sup>[16]</sup>;淫羊藿药物的主要作用机制在于促进机体对矿物质的调节,促使矿物质不容易丢失,对骨形成进行有效促进<sup>[17]</sup>。中西医结合治疗相较于单纯的西医治疗不仅在于对症状的缓解,同时可显著降低 ESR、CRP、RF、抗 CCP 抗体水平,并且注重对人体体质的调节,改善人体循环免疫功能,进而达到人体机能改善。

### 4 结论

本研究结果显示,相比单纯甲氨蝶呤治疗,联合蠲痹补肾汤治疗后类风湿性关节炎患者临床症状及体征改善更明显,实验室指标水平下降更加显著,能显著降低机体炎症反应及抑制免疫,提高临床疗效。

### 参考文献

- [1] 李爽. 甲氨蝶呤联合雷公藤多甙片治疗类风湿性关节炎的疗效及安全性评价[J]. 中国疗养医学, 2016, 25(5): 527-529.

- [2] 徐丹,高明利,于静,等. 中西医结合治疗类风湿性关节炎的疗效[J]. 世界中医药,2018,13(1):83-87.
- [3] 刘会红,张伟,李莲英. 自拟祛痹汤合四妙散对湿热痹阻型类风湿性关节炎患者免疫指标的影响[J]. 世界中医药,2017,12(12):3009-3012.
- [4] 俞曾强. 甲氨蝶呤联合除湿化痰汤治疗风湿性关节炎 64 例临床评价[J]. 中国药业,2017,26(16):60-62.
- [5] CROSS M, SMITH E, HOY D, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study[J]. *Annals of the rheumatic diseases*, 2014, 73(7):1316-1322.
- [6] 万亮瑜,杨开,梅小平. 独活寄生汤联合来氟米特治疗类风湿关节炎临床研究[J]. 大众科技,2016,18(204):71-73.
- [7] HUGHESAUSTIN J M, DEANE K D, DERBER L A, et al. Multiple cytokines and chemokines are associated with rheumatoid arthritis-related autoimmunity in first-degree relatives without rheumatoid arthritis: studies of the aetiology of rheumatoid arthritis (SERA)[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013, 72(6):901-907.
- [8] 李明. 血清 ESR、IL-10 和 CRP 水平与类风湿关节炎患者中医证型的相关性研究[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(24):129-130.
- [9] 邹光美,黄朝任,陈武,等. 血清 RF、抗 CCP 抗体、CRP 及免疫球蛋白联合检测在类风湿性关节炎的诊断价值[J]. 世界复合医学,2017,3(4):30-33.
- [10] 刘璐,刘传慧,段智霞. 抗环瓜氨酸肽抗体对类风湿性关节炎的诊断价值[J]. 深圳中西医结合杂志,2017,27(23):72-73.
- [11] 李东凌. 培本祛痹汤联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的疗效及作用机制分析[J]. 四川中医,2017,35(7):146-148.
- [12] HUMPHREYS J H, VAN NIES J A, CHIPPING J, et al. Rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity, but not level, are associated with increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from two large independent cohorts[J]. *Art Res Ther*, 2014, 16(6):483-490.
- [13] 刘佳佳,刘升云. 甲氨蝶呤在强直性脊柱炎治疗中的应用[J]. 河南医学研究,2016,25(4):658-660.
- [14] 张琳. 补骨祛寒治汤联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的疗效[J]. 黑龙江中医药,2017,4(1):25-26.
- [15] 徐光平,徐海燕,于久秀. 雷公藤多甙片联合甲氨蝶呤治疗 31 例类风湿性关节炎患者的临床疗效观察[J]. 中国农村卫生,2017,18(120):93-94.
- [16] 沈丕安. 类风湿关节炎中医临床诊疗[M]. 北京:人民军医出版社,2015:18-152.
- [17] 陈珊珊. 类风湿性关节炎继发骨质疏松患者中西医结合治疗的效果[J]. 甘肃科技,2017,33(4):99-100.

(收稿日期:2018-06-11 修回日期:2018-08-28)

(上接第 3031 页)

的参与,而地中海饮食可能引起上述维生素摄入的不足而导致 HCY 水平的升高。

#### 4 结 论

饮食、运动疗法能显著改善 NAFLD 患者的 BMI 指数,能显著降低单纯性脂肪肝患者的 AST、LAP、PA、CHE、SOD 水平;在此基础上加用山丹茶泡饮还能显著降低单纯性脂肪肝患者的 CAP 指数、ALT、GGT、ALP、FFA 水平。山丹茶泡饮治疗较单纯饮食控制和运动干预能显著降低 NAFLD 患者的 CAP、BMI、ALT、GGT、LAP 水平。

综合各项检验医学指标显示,山丹茶泡饮联合饮食控制、运动干预能明显改善 NAFLD 患者的病情,值得进一步扩大样本量进行研究。

#### 参考文献

- [1] TARGHER G, DAY C P, BONORA E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(14):1341-1350.
- [2] PARK S H, JEON W K, KIM S H, et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease among Korean adults[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(1):138-143.
- [3] FAN J G, FARRELL G C. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China[J]. *J Hepatol*, 2009, 50(1):204-210.
- [4] 范建高,曾民德. 脂肪肝与肝纤维化[J]. 肝脏,1999,4(2):99-100.
- [5] 刘彬,张学智. 中医辨证论治非酒精性脂肪肝近 10 年研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志,2013,21(4):218-221.
- [6] 王雁翔,王灵台,高月求. 脂肪肝中医证型流行病学调查及其中医病因病机初探[J]. 中国中西医结合杂志,2005,25(2):126-130.
- [7] 谢晶日. 脂肪肝的中医研究现状[J]. 现代消化及介入诊疗,2009,14(4):242-246.
- [8] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. 药品评价,2007,4(2):77-79.
- [9] 范建高,曾民德. 脂肪性肝病[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:137-138.
- [10] 王依屹,张珏,鲁传翠. 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗与血清游离脂肪酸浓度的关系[J]. 检验医学,2012,27(10):806-808.

(收稿日期:2018-05-13 修回日期:2018-07-27)