

## · 临床研究 ·

## 当归四逆汤联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎临床观察

范建波, 逸 弘, 崔胜宇, 刘 巍

(南通市第一人民医院骨科, 江苏 南通 226001)

**[摘要]**目的 观察当归四逆汤和甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的疗效及其对炎症因子水平的影响。方法 将108例类风湿关节炎患者随机分为对照组和观察组, 每组54例。对照组给予甲氨蝶呤治疗, 观察组在对照组疗法基础上加用当归四逆汤。观察两组临床疗效和主要临床症状改善情况, 采用魏氏法检测红细胞沉降率(*e*-rythrocyte sedimentation rate, ESR), 采用免疫单扩散法检测血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP), 采用ELISA法检测血清抗环瓜氨酸多肽(cyclic citrulline polypeptide, CCP)抗体、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-17、IL-23和IL-1 $\beta$ 水平, 采用速率散射比浊法检测血清类风湿因子(rheumatoid factor, RF)水平。结果 两组患者临床疗效分布比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者治疗后晨僵时间、压痛关节数和肿胀关节数均较治疗前明显减少( $P < 0.05$ ), 观察组较对照组减少更为明显( $P < 0.05$ )。两组患者治疗后血清CRP、ESR、抗CCP抗体、RF、IL-6、IL-17、IL-23、IL-1 $\beta$ 水平均较治疗前明显降低( $P < 0.05$ ), 观察组较对照组降低更为明显( $P < 0.05$ )。结论 当归四逆汤联合甲氨蝶呤可明显提高类风湿关节炎的疗效, 改善临床症状, 降低血清炎症因子水平。

**[关键词]**类风湿关节炎; 当归四逆汤; 甲氨蝶呤; 炎症因子

**[中图分类号]**R593.22 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2019.01.005

类风湿关节炎是目前较为常见的一种自身免疫性疾病, 其发病率呈上升趋势, 严重影响患者的生命健康和生活质量<sup>[1-2]</sup>。目前其发病机制尚不明确, 若对其控制效果不佳, 将会导致比较严重的后果, 如关节软骨和骨的侵蚀及关节畸形等<sup>[3-4]</sup>。目前, 对于类风湿关节炎的治疗, 以缓解症状、调节免疫功能为主, 主要采取西医治疗, 包括非甾体抗炎药、甾体抗炎药、抗风湿药以及生物制品等, 但存在用药个体差异性大的缺点, 且疗效不稳定, 难以达到良好的治疗效果<sup>[5-6]</sup>。临床研究显示, 中医药疗法对类风湿关节炎具有较好的疗效。因此, 本研究采用病例对照试验, 观察当归四逆汤联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的疗效, 现报道如下。

## 1 临床资料

1.1 诊断标准 类风湿关节炎的诊断符合美国风湿病学会相关诊断标准<sup>[7-8]</sup>, 且经关节CT或MRI等影像学检查证实。

1.2 纳入标准 符合类风湿关节炎诊断标准; 年龄

18~60岁; 均签署知情同意书, 自愿参加本次研究。

1.3 排除标准 关节软骨破坏、侵蚀者; 孕妇或备孕者; 伴有严重肝肾功能不全者; 痛风性关节炎、关节肿瘤、关节结核、感染性疾病、糖尿病、脑血管疾病、精神疾病、造血系统疾病、精神疾病及认知功能不全者; 依从性差者。

1.4 一般资料 选择2017年1月至2018年1月江苏省南通市第一人民医院骨科收治的、符合纳入标准的类风湿关节炎患者108例, 其中男40例, 女68例; 年龄18~61岁, 平均年龄(42.85 $\pm$ 10.03)岁; 平均病程(1.59 $\pm$ 0.71)年; X线分期I期64例, II期44例。采用随机数字表法将所有患者分为观察组和对照组, 每组54例。观察组男20例, 女34例; 年龄18~60岁, 平均年龄(42.72 $\pm$ 9.77)岁; 平均病程(1.60 $\pm$ 0.73)年; X线分期I期31例, II期23例。对照组男20例, 女34例; 年龄18~61岁, 平均年龄(42.98 $\pm$ 10.37)岁; 平均病程(1.58 $\pm$ 0.70)年。X线分期I期32例, II期22例。两组患者性别、年龄、病程、X线分期比较, 差异均无统计学意义(性别:  $\chi^2 = 0.000$ ,  $P = 1.000$ ; 年龄:  $t = 0.134$ ,  $P = 0.894$ ; 病程:  $Z = -0.120$ ,  $P = 0.904$ ; X线分期:  $Z = -0.194$ ,  $P = 0.846$ ), 具有可比性。

## 2 方法

2.1 治疗方法 对照组给予常规西医治疗, 甲氨蝶呤片(国药准字H22022674, 通化茂祥制药有限公司

**基金项目:**国家自然科学基金项目(81501866); 江苏省六大人才高峰项目(2015-WSN-096); 南通科技计划项目(MS12015102);

**作者简介:**范建波(1986-), 男, 硕士, 主治医师

**通信作者:**刘巍(1971-), 男, 博士, 主任医师, [mdluiwei@](mailto:mdluiwei@163.com)

生产,每片 2.5 mg)口服,成人每次 5~10 mg,每日 1 次,每周 1~2 次。观察组在对照组疗法基础上,加用当归四逆汤[当归、桂枝(去皮)、芍药各 9 g,炙甘草、通草各 6 g,细辛 3 g,大枣 5 枚],每日 1 剂,水煎服,每日 2 次,口服。两组患者均连续用药 6 个月。

### 2.2 观察指标

2.2.1 临床疗效判定标准 按照文献[9]判定临床疗效:无晨僵,无关节压痛和肿胀,为显效;晨僵时间、压痛关节数和肿胀关节数明显降低,为进步;晨僵时间、压痛关节数和肿胀关节数降低,为有效;晨僵时间、压痛关节数和肿胀关节数未降低或增加,为无效。

2.2.2 两组患者治疗前后临床症状比较 包括晨僵时间、压痛关节数和肿胀关节数。

2.2.3 血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)检测 采用魏氏法检测血清 ESR 水平,采用免疫单扩散法检测血清 CRP 水平。

2.2.4 抗环瓜氨酸多肽(cyclic citrulline polypeptide, CCP)抗体和类风湿因子(rheumatoid factor, RF)检测 采用 ELISA 法检测血清 CCP 水平,采用速率散射比浊法检测血清 RF 水平。

2.2.5 炎性细胞因子检测 治疗前后分别采集患者空腹静脉血 4 mL,离心后分离血清,采用 ELISA 法检测血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-

17、IL-23 和 IL-1 $\beta$  水平。

2.3 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行分析。连续型变量采用“均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )”进行统计学描述。同组治疗前后数据比较,采用配对  $t$  检验(数据全呈正态分布)或 Wilcoxon 检验(数据不全呈正态分布);两组数据比较,采用两独立样本  $t$  检验(数据全呈正态分布)或 Mann-Whitney  $U$  检验(数据不全呈正态分布);两组临床疗效比较,采用 Mann-Whitney  $U$  检验。采用双侧检验,显著性水准为  $\alpha=0.05$ 。

### 3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较 两组患者临床疗效分布比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),结合平均秩次可以认为观察组疗效优于对照组。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

组别	$n$	显效/例	进步/例	有效/例	无效/例	平均秩次	Z 值	$P$ 值
对照	54	9	18	13	14	62.77	-2.874	0.004
观察	54	16	25	9	4	46.23		

3.2 两组患者治疗前后临床症状比较 治疗前两组患者晨僵时间、压痛关节数和肿胀关节数比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者治疗后晨僵时间、压痛关节数和肿胀关节数均较治疗前明显减少( $P<0.05$ ),观察组较对照组减少更为明显( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后临床症状比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	晨僵时间/h			压痛关节数			肿胀关节数		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	54	2.77 $\pm$ 0.48	1.78 $\pm$ 0.44*	0.99 $\pm$ 0.61	13.42 $\pm$ 1.83	8.33 $\pm$ 2.75*	5.09 $\pm$ 2.64	13.70 $\pm$ 1.84	8.22 $\pm$ 1.92*	5.48 $\pm$ 2.02
观察	54	2.81 $\pm$ 0.46	1.42 $\pm$ 0.47*	1.39 $\pm$ 0.72#	13.13 $\pm$ 1.91	3.74 $\pm$ 1.33*	9.39 $\pm$ 2.43#	13.81 $\pm$ 2.77	4.91 $\pm$ 1.23*	8.91 $\pm$ 3.02#

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,# $P<0.05$

3.3 两组患者治疗前后血清 CRP、ESR、抗 CCP 抗体、RF 水平比较 治疗前两组患者血清 CRP、ESR、抗 CCP 抗体、RF 水平比较,差异无统计学意义( $P>$

0.05)。两组患者治疗后血清 CRP、ESR、抗 CCP 抗体、RF 水平均较治疗前明显降低( $P<0.05$ ),观察组较对照组降低更为明显( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 CRP、ESR、抗 CCP 抗体、RF 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	CRP/(mg/L)			ESR/(mm/h)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	54	54.53 $\pm$ 9.52	24.49 $\pm$ 10.23*	30.03 $\pm$ 10.89	72.41 $\pm$ 14.75	36.83 $\pm$ 9.46*	35.58 $\pm$ 13.64
观察	54	53.55 $\pm$ 9.56	11.49 $\pm$ 4.66*	42.06 $\pm$ 10.70#	72.27 $\pm$ 15.29	27.08 $\pm$ 9.06*	45.19 $\pm$ 18.34#

  

组别	$n$	抗 CCP 抗体/(U/mL)			RF/(IU/mL)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	54	277.69 $\pm$ 24.25	210.03 $\pm$ 26.41*	67.66 $\pm$ 21.53	162.45 $\pm$ 25.31	107.14 $\pm$ 20.67*	55.31 $\pm$ 19.05
观察	54	276.12 $\pm$ 24.84	187.24 $\pm$ 14.18*	88.88 $\pm$ 28.91#	161.32 $\pm$ 26.92	81.63 $\pm$ 9.80*	79.70 $\pm$ 25.51#

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,# $P<0.05$

3.4 两组患者治疗前后炎性细胞因子水平比较 治疗前两组患者血清 IL-6、IL-17、IL-23、IL-1 $\beta$  水平

比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者治疗后血清 IL-6、IL-17、IL-23、IL-1 $\beta$  水平均较治疗

前明显降低( $P < 0.05$ ),观察组较对照组降低更为明显( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 两组患者治疗前后血清炎症细胞因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-6/(ng/mL)			IL-17/(pg/mL)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	54	77.89±18.33	43.36±14.84*	34.53±14.12	34.44±4.57	19.88±3.93*	14.55±5.07
观察	54	77.56±20.70	24.93±7.47*	52.64±23.75#	34.70±4.56	14.09±1.48*	20.61±4.52#
组别	n	IL-23/(pg/mL)			IL-1β/(pg/mL)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	54	988.9±129.6	586.2±178.3*	402.8±173.2	5.61±0.43	2.82±0.35*	2.79±0.38
观察	54	989.8±113.8	336.4±36.2*	653.4±124.2#	5.52±0.59	1.79±0.15*	3.73±0.58#

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,# $P < 0.05$

#### 4 讨论

类风湿关节炎是一种慢性的自身免疫性疾病,其基本病理特征是关节出现进行性破坏,累及关节滑膜、浆膜、心、肺、血管、神经等结缔组织,其发病缓慢,并伴有不同程度的疼痛,特别是在活动期伴有触痛和压痛感;受累关节出现僵硬感,特别是在晨起开始活动时;受累关节周围软组织出现肿胀;严重导致掌指关节畸形,给患者的身心健康带来严重的负面影响<sup>[10-11]</sup>。类风湿关节炎的发生、发展与炎症反应的发生具有一定的相关性。类风湿关节炎患者血清中炎症因子 IL-6、IL-17、IL-23 和 IL-1β 水平明显异常,可直观反映疾病的炎性状态,其中,IL-17 对于疾病的免疫应答和关节软骨的损伤程度均具有较高的监测价值<sup>[12]</sup>。CRP 与 ESR 是判定类风湿关节炎病情的重要依据,特别在急性炎性反应期更具有优势<sup>[13]</sup>。

目前,对类风湿关节炎的治疗,西医主要采用甲氨蝶呤进行治疗,小剂量治疗用于活动期的患者,起效慢且无法有效控制症状,而药物剂量增加后又会导致不良反应发生<sup>[14-15]</sup>。因此,本研究考察将其与中药复方联合应用,以提高治疗效果,降低不良反应。当归四逆汤具有养血散寒、温经通脉之功效,方中当归养血、和血,为君药;桂枝温通经脉,芍药益阴和营,二味相配,调和营卫为臣;细辛散表里内外之寒邪,通草入经通脉为佐;甘草、大枣温养脾气为使。该方现应用于骨科疾病的治疗中,如坐骨神经痛、风湿关节炎、腰腿足踝酸痛<sup>[16-18]</sup>。

本研究结果表明,观察组临床疗效明显优于对照组( $P < 0.05$ ),说明联合用药可明显提高临床疗效。观察组患者的晨僵时间、压痛关节数和肿胀关节数均较治疗前和对照组明显减少( $P < 0.05$ ),说明中西医结合疗法可明显改善类风湿关节炎患者的临床症状,减轻患者的关节疼痛,且效果明显优于常规西药治疗。观察组患者的 CRP、ESR、抗 CCP 抗体、RF 水平均较治疗前和对照组明显降低( $P <$

0.05),说明中西医结合疗法可明显改善类风湿关节炎症状。观察组患者血清 IL-6、IL-17、IL-23、IL-1β 水平均较治疗前和对照组明显降低( $P < 0.05$ ),说明中西医结合疗法可明显降低患者血清炎症细胞因子水平,降低炎性反应。

#### 参考文献:

- [1] 常文静,蔡佳宇,蔡辉.代谢综合征与类风湿关节炎相关性的研究进展[J].医学综述,2016,22(10):1955-1959.
- [2] BAKER J F, MEHTA N N, BAKER D G, et al. Vitamin D, metabolic dyslipidemia, and metabolic syndrome in rheumatoid arthritis[J]. Am J Med, 2012, 125(10): e9-e15.
- [3] MALHOTRA R, GAUTAM D, GARG B, et al. Simultaneous quadruple joint replacement (QJR) in disabling juvenile rheumatoid arthritis: a case report with review of literature[J]. Arch Bone Jt Surg, 2018, 6(3): 243-247.
- [4] PAPPAS D A, GERBER R A, LITMAN H J, et al. Delayed treatment acceleration in patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to initial tumor necrosis factor inhibitors: data from the corona registry [J]. Am Health Drug Benefits, 2018, 11(3): 148-158.
- [5] 陈晓俊,王健英,金素安,等.中药影响类风湿性关节炎信号通路的研究进展[J].中华中医药学刊,2016,34(7):1735-1739.
- [6] 熊江华,李艳.中药复方对类风湿性关节炎干预机制的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(9):230-234.
- [7] 肖卫国.美国风湿病协会2012年类风湿关节炎治疗推荐意见解读[J].中国实用内科杂志,2013,33(1):38-40.
- [8] RADNER H, NEOGI T, SMOLEN J S, et al. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(1):114-123.
- [9] SIVAS F, YURDAKUL F G, KILIÇARSLAN A, et al. Relationship between smoking and structural damage, autoimmune antibodies, and disability in rheumatoid ar-

- thritus patients [J]. Arch Rheumatol, 2017, 33 (1): 45-51.
- [10] 于铁森, 苗会玲, 高芳. 中西医结合治疗膝关节骨性关节炎的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(4): 771-773.
- [11] 孙明珠. 炎症相关细胞因子与类风湿关节炎血管钙化[J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(3): 212-214.
- [12] 李桂英, 陈灼彬. 探析中西医结合护理对活动期类风湿关节炎患者康复质量效果观察[J]. 中医临床研究, 2016, 8(2): 133-135.
- [13] 饶莉, 沈春瑾, 石哲群, 等. 中西医结合治疗类风湿性关节炎的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(2): 546-548.
- [14] 薛浩, 刘岩, 冉博, 等. 膝关节骨性关节炎治疗现状[J]. 医学综述, 2018, 24(2): 321-330.
- [15] PAOLONI M, BERNETTI A, BELELLI A, et al. Appropriateness of clinical and organizational criteria for intra-articular injection therapies in osteoarthritis: a Delphi method consensus initiative among experts in Italy[J]. Ann Ist Super Sanità, 2015, 51(2): 131-138.
- [16] 刘丹, 刘佳钰, 冯正平, 等. 秦息痛片联合甲氨蝶呤对类风湿性关节炎患者外周血 Th17/Treg 细胞及 IL-37 表达的影响[J]. 中国处方药, 2018, 16(5): 1-2.
- [17] 宋书林, 刘胜武, 崔向军, 等. 通滞苏润江胶囊联合托珠单抗治疗类风湿性关节炎效果及对 IL-6、IL-17、IL-23 的影响[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(3): 279-283.
- [18] 韦国雨, 陈清雄, 唐永亮, 等. 当归四逆汤对类风湿性关节炎患者血清 Wnt-3 $\alpha$ 、 $\beta$ -catenin 及 BMP-2 表达的影响[J]. 中医药导报, 2016, 22(22): 72-74.

(收稿日期: 2018-07-05; 编辑: 曹健)

## Danggui Sini Decoction Combined with Methotrexate in Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Clinical Observation

FAN Jian-bo, YI Hong, CUI Sheng-yu, LIU Wei

(Department of Orthopedics, Nantong First People's Hospital, Jiangsu Nantong 226001, China)

**[Abstract] Objective** To investigate the clinical effect of Danggui Sini Decoction combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis and its effect on inflammatory factors. **Methods** A total of 108 patients with rheumatoid arthritis were randomly divided into observation group and control group, with 54 patients in each group. The patients in the control group were given methotrexate, and those in the observation group were given Danggui Sini Decoction in addition to the treatment in the control group. The two groups were compared in terms of clinical outcome, improvement in clinical symptoms. The erythrocyte sedimentation rate (ESR) was assayed using Westergren method, the serum levels of C-reactive protein (CRP) was assayed using radioactive single radial diffusion, and anti-cyclic citrulline polypeptide (CCP) antibody, rheumatoid factor (RF), interleukin-6 (IL-6), interleukin-17 (IL-17), interleukin-23 (IL-23), and interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) were assayed using ELISA. **Results** There was no significant difference in the distribution of clinical outcomes between the two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, both groups had significant reductions in the duration of morning stiffness and the numbers of joints with tenderness or swelling ( $P < 0.05$ ), and the observation group had significantly greater reductions than the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, both groups had significant reductions in ESR and serum levels of CRP, anti CCP antibody, RF, IL-6, IL-17, IL-23, and IL-1 $\beta$  ( $P < 0.05$ ), and the observation group had significantly greater reductions than the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Danggui Sini Decoction combined with methotrexate can improve the outcome and clinical symptoms of rheumatoid arthritis and reduce serum levels of inflammatory factors.

**[Key words]** Rheumatoid arthritis; Danggui Sini Decoction; Methotrexate; Inflammatory factor