

通络开痹片联合甲氨蝶呤片对类风湿关节炎患者的临床疗效

郑新春^{1,2,3}, 刘佳^{2,3}, 吕丽君^{2,3}, 苏励^{4*}

(1. 上海中医药大学, 上海 201203; 2. 上海中医药大学附属光华医院风湿免疫科, 上海 200052; 3. 上海市中医药研究院中西医结合关节炎研究所, 上海 200052; 4. 上海中医药大学附属龙华医院风湿免疫科, 上海 200032)

摘要: **目的** 探讨通络开痹片联合甲氨蝶呤片对类风湿关节炎的临床疗效。**方法** 142例患者随机分为对照组和观察组, 每组71例, 对照组给予甲氨蝶呤片, 观察组在对照组基础上加用通络开痹片, 疗程12周。检测临床疗效、中医证候评分、实验室指标(ESR、CRP)、DAS28评分、骨代谢指标(P1NP、N-MID、 β -CTX)、Wnt/ β -catenin信号通路指标(Wnt 3a、 β -catenin、GSK-3 β 、BMP-2 mRNA)、不良反应发生率变化。**结果** 观察组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 2组中医证候评分、实验室指标、DAS28评分、Wnt/ β -catenin信号通路指标降低($P < 0.05$), 骨代谢指标升高($P < 0.05$), 以观察组更明显($P < 0.05$)。2组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 通络开痹片联合甲氨蝶呤片可安全有效地减轻类风湿关节炎患者中医证候, 其机制可能与调节Wnt/ β -catenin信号通路指标、改善骨代谢有关。

关键词: 通络开痹片; 甲氨蝶呤; 类风湿关节炎; Wnt/ β -catenin信号通路

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)01-0335-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.01.055

类风湿关节炎临床表现为侵蚀性、对称性多关节肿胀和疼痛, 还伴有发热、疲乏等全身性表现, 在病情发展过程中可侵犯骨组织致关节畸形, 还会诱发肺纤维化、贫血等并发症, 影响患者生活质量^[1], 本病确切发病机制不明, 西医疗疗时大多采用联合用药, 但长期应用存在胃肠道刺激、肝肾功能损伤等不良反应^[2]。中医药治疗类风湿关节炎历史悠久, 疗效确切, 作用舒缓^[3], 其中通络开痹片主要治疗因风寒湿热等外邪, 或痰湿痹阻、瘀血阻络所致的关节肿胀、疼痛等, 常用于骨伤科疾病^[4], 可有效改善类风湿关节炎患者临床症状, 安全可靠地提升疗效^[5]。

Wnt/ β -catenin信号通路在细胞生命活动中有多重调控作用, 大量研究表明它在类风湿关节炎中

也有类似活性, 尤其是骨破坏过程^[6-7], 但目前鲜有关于通络开痹片治疗类风湿关节炎作用机制的探讨。本研究立足于临床实践, 从Wnt/ β -catenin信号通路的角度分析通络开痹片联合甲氨蝶呤片对类风湿关节炎患者的临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2022年1月至2023年4月就诊于上海中医药大学附属光华医院的142例类风湿关节炎患者, 随机数字表法分为对照组和观察组, 每组71例, 2组一般资料见表1, 可知差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。研究经上海中医药大学附属光华医院伦理委员会批准(伦理批号2020-K-45)。

表1 2组一般资料比较($\bar{x} \pm s$, $n = 71$)

组别	性别/[例(%)]		平均年龄/岁	平均病程/年	吸烟/[例(%)]
	男	女			
对照组	25(35.21)	46(64.79)	48.38 \pm 7.46	5.16 \pm 1.22	13(18.31)
观察组	23(32.39)	48(67.61)	49.72 \pm 6.94	5.02 \pm 1.15	15(21.13)

1.2 纳入、排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合类风湿关节炎诊断标准^[8]; ②符合《类风湿关节炎病证结合诊疗指南》^[9]中的寒湿痹阻证型, 主证关节肿胀, 僵硬, 压痛, 遇寒加重, 遇热得缓;

次证四肢沉重, 屈伸不利; 舌淡红或舌红而胖大, 苔白或腻, 脉濡弱; ③年龄18~75岁; ④患者了解本研究, 签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①病情严重, 关节严重畸形致丧失行动

收稿日期: 2024-06-28

基金项目: 上海市科技委员会“科技创新行动计划”医学创新研究专项(21Y1192200); 上海中医药大学“杏林学者-护理青年”计划项目(2023HLXL04)

作者简介: 郑新春(1979—), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向为中西医结合诊治风湿免疫病。E-mail: dr_zhengxinchun@163.com

*通信作者: 苏励(1957—), 男, 硕士, 教授, 主任医师, 研究方向为中西医结合诊治风湿免疫病。Tel: (021) 64385700—1526, E-mail: suli2002@vip.sina.com

能力；②近1个月内接受过其他相关治疗；③合并先天性肢体畸形；④伴有严重器质性疾病、恶性肿瘤、传染性疾病等，或慢性病控制不佳；⑤合并严重感染，或近期服用糖皮质激素、抗生素等；⑥对本研究药物过敏；⑦妊娠期、哺乳期或有生育计划的妇女；⑧精神异常，无法配合。

1.3 治疗手段

1.3.1 对照组 给予甲氨蝶呤片（上海信谊药厂有限公司，国药准字H31020644，2.5 mg/片），每周1次，每次4片，疗程12周。

1.3.2 观察组 在对照组基础上加用通络开痹片（河北通络药业有限公司，国药准字Z19990061，0.31 g/片），每天1次，每次3片，晚饭后口服，疗程12周。

1.4 疗效评价 参照文献[10]报道，①显效，症状与体征基本消失，中医证候评分降低>75%；②有效，症状与体征明显好转，中医证候评分降低30%~75%；③无效，症状与体征无明显变化，甚至加重，中医证候评分降低<30%。总有效率 = [(显效例数+有效例数)/总例数] × 100%。

1.5 指标检测

1.5.1 中医证候评分 参照文献[11]报道，对主证关节肿胀、僵硬、压痛进行评估，按严重程度分为无（0分）、轻度（2分）、中度（4分）、重度（6分），评分越高，症状越重。

1.5.2 实验室指标 采集2组患者空腹静脉血各3 mL，检测血沉（ESR）、C反应蛋白（CRP）水平。

1.5.3 疾病活动度评分 采用28个关节疾病活动度（DAS28）评估疾病活动度，以压痛关节数（TJC）、肿胀关节数（SJC）、ESR、视觉模拟疼痛评分（VAS）为指标计算，公式为 $DAS28-ESR = 0.56 \times \sqrt{TJC28} + 0.28 \times \sqrt{SJC28} + 0.70 \times \ln(ESR) + 0.014 \times (VAS)$ ，得分 ≤ 2.6 分为疾病缓解期。

1.5.4 骨代谢指标 采集2组患者空腹静脉血各3 mL，采用酶联免疫吸附试验（ELISA）检测总I型前胶原氨基末端肽（P1NP）、骨钙素（N-MID）、β-胶原降解产物（β-CTX）水平（相关试剂盒均购自武汉吉利德生物科技有限公司）。

1.5.5 Wnt/β-catenin 信号通路指标 采集2组患者空腹静脉血各5 mL，采用梯度离心法分离外周血单个核细胞，添加Trizol试剂提取总RNA样本，检测其纯度和浓度，选取吸光度 A_{260}/A_{280} 2.0~2.5的RNA逆转录合成cDNA，再添加SYBR Green 预混液进行PCR扩增。根据 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公式计算 *Wnt 3a*、β-环形蛋白（β-catenin）、糖原合成酶激酶-3β（GSK-3β）、骨样表型相关的骨形成蛋白2（BMP-2）mRNA表达。

1.5.6 不良反应发生率 治疗0、4、12周，记录2组血常规、肝功能、肾功能指标，并统计其他不良反应（舌唇麻、胃肠道反应等）发生情况，计算其发生率。

1.6 统计学分析 通过SPSS 24.0软件进行处理，符合正态分布的计量资料以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较采用独立样本

t 检验，组内比较采用配对样本 *t* 检验，不符合正态分布者组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验；计数资料以百分率表示，组间比较采用卡方检验。*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组总有效率高于对照组（*P* < 0.05），见表2。

表2 2组临床疗效比较 [例（%），*n* = 71]

疗效	对照组	观察组
显效	27(38.03)	36(50.70)
有效	25(35.21)	28(39.44)
无效	19(26.76)	7(9.86)
总有效	52(73.24)	64(90.14)*

注：与对照组比较，* *P* < 0.05。

2.2 中医证候评分 治疗后，2组中医证候评分降低（*P* < 0.05），以观察组更明显（*P* < 0.05），见表3。

表3 2组中医证候评分比较（分， $\bar{x} \pm s$ ，*n* = 71）

指标	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
关节肿胀	4.82 ± 1.13	3.57 ± 0.95*	4.69 ± 1.05	2.68 ± 0.84**
关节僵硬	2.88 ± 0.56	2.15 ± 0.47*	2.95 ± 0.61	1.27 ± 0.39**
关节压痛	3.73 ± 0.89	2.69 ± 0.74*	3.85 ± 0.84	1.84 ± 0.60**

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

2.3 实验室指标、DAS28 评分 治疗后，2组 ESR、CRP 水平、DAS28 评分降低（*P* < 0.05），以观察组更明显（*P* < 0.05），见表4。

表4 2组实验室指标、DAS28 评分比较（ $\bar{x} \pm s$ ，*n* = 71）

指标	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ESR/(mm·h ⁻¹)	56.24 ± 7.65	32.39 ± 6.14*	58.50 ± 7.28	24.65 ± 5.87**
CRP/(mg·L ⁻¹)	37.52 ± 5.41	26.38 ± 4.48*	38.65 ± 6.07	20.94 ± 3.96**
DAS28 评分/分	5.28 ± 1.19	3.18 ± 0.85*	5.34 ± 1.21	2.09 ± 0.73**

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

2.4 骨代谢指标 治疗后，2组 P1NP、N-MID 水平升高（*P* < 0.05），β-CTX 水平降低（*P* < 0.05），以观察组更明显（*P* < 0.05），见表5。

表5 2组骨代谢指标比较（ng/mL， $\bar{x} \pm s$ ，*n* = 71）

指标	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
P1NP	29.75 ± 4.86	34.67 ± 5.49*	30.52 ± 5.03	42.39 ± 6.21**
N-MID	12.28 ± 2.79	15.42 ± 3.35*	11.93 ± 2.95	18.86 ± 3.80**
β-CTX	0.89 ± 0.24	0.75 ± 0.21*	0.83 ± 0.20	0.51 ± 0.15**

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

2.5 Wnt/β-catenin 信号通路指标 治疗后，2组 *Wnt 3a*、β-catenin、GSK-3β、BMP-2 mRNA 表达降低（*P* < 0.05），以观察组更明显（*P* < 0.05），见表6。

2.6 不良反应发生率 对照组发生胃肠道反应4例、肝功能轻度异常2例，而观察组发生胃肠道反应6例、肝功能轻度异常1例、舌麻和唇麻各1例，2组不良反应发生率分别为

8.45%、11.27%，组间比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表6 2组 Wnt/ β -catenin 信号通路指标比较($\bar{x}\pm s, n=71$)

指标	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Wnt 3a mRNA 表达	1.18±0.21	0.75±0.16*	1.12±0.22	0.52±0.14*#
β -catenin mRNA 表达	1.09±0.19	0.81±0.15*	1.11±0.17	0.57±0.16*#
GSK-3 β mRNA 表达	1.23±0.22	0.86±0.19*	1.29±0.24	0.62±0.16*#
BMP-2 mRNA 表达	1.35±0.26	1.02±0.17*	1.31±0.23	0.73±0.15*#

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

3 讨论

类风湿关节炎归属于中医“痹证”范畴^[12]，寒湿痹阻症是最常见的证型，通络除痹是基本治疗方针。通络开痹片由马钱子、当归、红花、牛膝、木瓜、全蝎、荆芥、防风组成，方中马钱子为君药，具有祛风除湿、通络止痛功效；臣以当归、红花、牛膝，活血化瘀，补肝肾，强筋骨；佐以木瓜、全蝎，舒筋活血，解毒散结，加强马钱子通络止痛之功；荆芥、防风为使药，辛温解表；诸药合用，共奏祛风通络、活血散结功效，药证相符^[13]，并且现代研究表明，马钱子中富含生物碱，具有镇痛、抗炎作用^[14]；配以活血祛瘀类中药当归、红花，可针对性治疗类风湿关节炎寒湿痹阻症。本研究发现，观察组总有效率高于对照组，中医证候评分、实验室指标、DAS28 评分改善程度更优，但2组不良反应发生率无明显差异，表明通络开痹片可有效提高临床疗效，并且安全性较高，与既往研究结果相似^[5]。

据报道，类风湿关节炎进展过程中存在不同程度的骨质丢失，而骨代谢的特点为骨吸收增加，可能与致炎细胞因子促进破骨细胞活性有关^[15]，临床常以骨代谢生化指标反映动态性、全身性骨代谢状态，其中P1NP、N-MID是骨形成标记物， β -CTX是骨吸收标记物^[16-17]。本研究发现，治疗后观察组P1NP、N-MID水平高于对照组， β -CTX更低，表明通络开痹片联合甲氨蝶呤片可更好地改善骨代谢水平，其机制为①甲氨蝶呤片可抑制炎症因子的产生，从而降低破骨细胞活性，阻碍骨吸收^[18]；②马钱子活性物质马钱子碱^[14]、牛膝活性物质牛膝多糖^[19]均可改善骨代谢，提高骨密度。

研究表明， β -catenin在类风湿关节炎患者中异常升高，介导Wnt信号激活成纤维细胞样滑膜细胞“肿瘤样”繁殖，促进下游靶基因BMP-2表达，导致软骨被破坏^[20]；Wnt蛋白Wnt 3a可抑制骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化，阻碍新骨形成^[21]；GSK3 β 可与 β -catenin形成复合物，刺激促炎因子分泌，加剧炎症反应，增强骨吸收^[22]，故阻断Wnt/ β -catenin信号通路可能是治疗类风湿关节炎的潜在途径^[23]。本研究发现，治疗后2组Wnt 3a、 β -catenin、GSK-3 β 、BMP-2 mRNA表达降低，以观察组更明显，表明联合

用药可抑制Wnt/ β -catenin信号通路，减轻骨破坏进展。

综上所述，通络开痹片联合甲氨蝶呤片可减轻类风湿关节炎患者中医证候，安全性较高，其机制可能与调节Wnt/ β -catenin信号通路指标、改善骨代谢有关。但本研究局限于单中心试验，样本量偏少，后续仍需要设计大样本研究来完善上述治疗方案。

参考文献：

- [1] 陈礼荣, 吴志红, 贾超, 等. 三痹汤加减联合枸橼酸托法替布片对重度类风湿关节炎患者的临床疗效[J]. 中成药, 2023, 45(8): 2801-2804.
- [2] Prasad P, Verma S, Surbhi, et al. Rheumatoid arthritis: advances in treatment strategies[J]. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478(1): 69-88.
- [3] 蒙雪雁, 江露娟, 丘琴, 等. 中药抗类风湿性关节炎质量标志物的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(4): 48-53.
- [4] 何晓红, 史玉媛, 周晓莉, 等. 通络开痹片治疗关节炎(类风湿关节炎, 膝骨关节炎)疗效及安全性的真实世界研究[J]. 中草药, 2023, 54(17): 5657-5664.
- [5] 陈永辉, 丁利伟, 王迪. 通络开痹片辅助治疗类风湿关节炎疗效及对患者ACPA、CRT、MyD88蛋白表达水平的影响[J]. 陕西中医, 2018, 39(7): 931-934.
- [6] Cai L, Zhou M Y, Hu S, et al. Umbelliferone inhibits migration, invasion and inflammation of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes and relieves adjuvant-induced arthritis in rats by blockade of Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(7): 1945-1962.
- [7] 陈爽, 张晓敏. Wnt信号通路在自身免疫性疾病中的作用研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(2): 254-258.
- [8] Aletaha D, Neogi T, Silman A J, 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.
- [9] 姜泉, 王海隆, 巩勋, 等. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2018, 59(20): 1794-1800.
- [10] 孙明, 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[S]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 488-490.
- [11] 寇冠军, 唐健元. 中医证候研究现状及证候中药研究关键[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(4): 213-214.
- [12] 褚晓颖, 李秀文, 杜进璇. 自拟散寒化痰通络方对湿寒痹阻型类风湿性关节炎治疗效果观察[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(11): 159-162.
- [13] 赵先岭, 于洋. 通络开痹片联合依那西普治疗类风湿关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(11): 3338-3342.
- [14] Lin J P, Gao L, Lin Y K, et al. Pharmacokinetics-based chronoefficacy of semen strychni and tripterygium glycoside tablet against rheumatoid arthritis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 673263.

- [15] Maeda K, Yoshida K, Nishizawa T, *et al.* Inflammation and bone metabolism in rheumatoid arthritis; molecular mechanisms of joint destruction and pharmacological treatments[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2871.
- [16] 左瑞庭, 孟庆良, 马俊福, 等. 加味五痹汤联合甲氨蝶呤对寒湿痹阻型类风湿关节炎患者的临床疗效[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(10): 2436-2439.
- [17] Qiu J J, Lu C D, Zhang L, *et al.* Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis is associated with serum immune regulatory cellular factors[J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(9): 2685-2693.
- [18] 陈金记, 梁慧连, 杨丽萍. 环孢素 A 联合甲氨蝶呤治疗对类风湿关节炎患者血清炎症因子及骨代谢的影响[J]. *中国现代药物应用*, 2019, 13(10): 113-114.
- [19] 郎小琴, 高越, 周叶, 等. 牛膝多糖对老年骨质疏松大鼠模型骨代谢及生物力学特征的影响[J]. *中华全科医学*, 2019, 17(4): 547-550; 589.
- [20] Mao Y M, Liao T, Ye Q L, *et al.* Increased circulating sclerostin levels in rheumatoid arthritis patients: an updated meta-analysis[J]. *Z Rheumatol*, 2023, 82(suppl 1): 51-58.
- [21] 李生婷, 姚毅章, 赵国廷. 柚皮苷调控 lncRNA MEG3/Wnt/ β -catenin 信号通路促进炎症来源牙周膜干细胞的成骨分化[J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(1): 59-64.
- [22] Liu Y, Wu K, Cui X, *et al.* Compressive force regulates GSK-3 β in osteoclasts contributing to alveolar bone resorption during orthodontic tooth movement *in vivo*[J]. *Heliyon*, 2022, 8(8): 10379.
- [23] Liu F Y, Wang M Q, Liu M M, *et al.* Therapeutic effects of shikonin on adjuvant-induced arthritis in rats and cellular inflammation, migration and invasion of rheumatoid fibroblast-like synoviocytes *via* blocking the activation of Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, 116: 154857.

柴胡龙骨牡蛎汤对肝胆湿热证急性胰腺炎患者的临床疗效

尉洪利, 单连美, 孙玉欣, 张清明*

(山东青岛中西医结合医院消化内科泌尿外科, 山东青岛 266000)

摘要: 目的 探讨柴胡龙骨牡蛎汤对肝胆湿热证急性胰腺炎患者的临床疗效。方法 97例患者随机分为对照组(48例)和观察组(49例), 对照组给予常规治疗, 观察组在对照组基础上加用柴胡龙骨牡蛎汤, 疗程1周。检测临床疗效、中医证候评分、氧化应激指标(SOD、MDA、GSH)、血清学指标(ICAM-1、MPO、AMY、LPS)、不良反应发生率变化。结果 观察组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 2组中医证候评分、MDA、血清学指标降低($P < 0.05$), SOD、GSH升高($P < 0.05$), 以观察组更明显($P < 0.05$)。2组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 柴胡龙骨牡蛎汤可安全有效地缓解肝胆湿热证急性胰腺炎患者临床症状, 减轻炎症反应与氧化应激反应。

关键词: 柴胡龙骨牡蛎汤; 常规治疗; 急性胰腺炎; 肝胆湿热; 氧化应激反应

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)01-0338-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.01.056

急性胰腺炎是指由胰腺消化酶在胰腺内活化等导致的胰腺急性炎症, 主要表现为上腹剧烈疼痛, 常向背部放射, 伴有恶心、呕吐、发热、腹胀、脉搏加快等症状, 严重时会出现休克、呼吸困难等症候^[1-2]。西医治疗急性胰腺炎的方法包括控制疼痛、液体支持、抗生素、营养支持、胰腺酶替代等, 对于严重病例可能需要手术干预^[3-4], 轻症通常预后良好, 但重症预后较差, 可出现多器官功能衰竭^[5]。

近年来, 中医药在治疗急性胰腺炎方面逐渐展现出其

独特优势。中医将急性胰腺炎归属于“胰瘕”“腹痛”等范畴, 而肝胆湿热证则是其常见的证候类型之一, 认为情志不畅、饮食无度、外感六淫等因素均可导致肝脏疏泄功能失常, 气机升降失去平衡, 进而使得气血运行受阻, 郁积日久则化为热邪, 蕴藏于肝胆中, 故应以疏肝理气、清利湿热为主要治则, 以期达到调和气血、恢复脏腑功能的目的^[6-7]。柴胡龙骨牡蛎汤为《伤寒论》经典方, 可疏肝解郁、调畅气机, 但目前尚无该方应用于肝胆湿热证急性

收稿日期: 2024-06-12

基金项目: 山东省自然科学基金面上项目(ZR2020MH347)

作者简介: 尉洪利(1986—), 男, 主治医师, 研究方向为中医外科及中西医结合消化内镜。Tel: 18661618539, E-mail: yuhongli324@163.com

*通信作者: 张清明(1978—), 男, 主治医师, 研究方向为中医泌尿外科。Tel: 18661661680, E-mail: zqmaxl@126.com