

# 脉血康胶囊联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的临床观察

张 鹤\*, 黄 炜\*(唐山市工人医院老年病科, 河北唐山 063000)

中图分类号 R593.22 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)44-4167-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.44.10

**摘要** 目的:观察脉血康胶囊联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎(RA)的临床疗效和安全性。方法:将65例RA患者按随机数字表法分为两组。对照组(30例)患者给予甲氨蝶呤10 mg,每周1次;治疗组(35例)患者在对照组治疗基础上加用脉血康胶囊1 000 mg, tid。两组疗程均为30 d。观察两组患者临床疗效和临床症状、体征及实验室指标改善情况,以及治疗过程中不良反应发生情况。结果:治疗后,治疗组患者的总有效率为91.4%,显著高于对照组(70.0%),两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗组患者在肿胀关节数、压痛关节数、红细胞沉降率、C反应蛋白、血小板计数等方面的改善均显著优于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:脉血康胶囊联合甲氨蝶呤治疗RA疗效较好,可显著改善RA患者的临床症状以及实验室指标,且不增加不良反应的发生。

**关键词** 类风湿性关节炎;水蛭素;脉血康;甲氨蝶呤;联合用药

## Clinical Observation of Maixuekang Capsules Combined with Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

ZHANG Ge, HUANG Wei (Dept. of Geriatrics, Tangshan Worker's Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of Maixuekang capsules combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). METHODS: 65 RA patients were randomly divided into 2 groups. Control group ( $n=30$ ) was given methotrexate 10 mg, once a week. Treatment group ( $n=35$ ) was additionally given Maixuekang capsules 1 000 mg, 3 times a day, on the basis of control group. Clinical symptoms and signs, laboratory index were observed in 2 groups after 30 days treatment, and clinical efficacies were compared. The adverse drug reaction were recorded and observed during treatment. RESULTS: The total effective rate of treatment group was 91.4%, which was significantly higher than in control group (70.0%); there was statistical significance ( $P < 0.05$ ). The improvement of swollen joint counts, tender joint count, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and blood platelet count in treatment group were significantly better than in control group; there were statistical significances ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of adverse drug reaction between 2 groups ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: Therapeutic efficacy of hirudin combined with methotrexate is better than methotrexate alone in the treatment of RA and improve clinical symptoms and laboratory index of RA patients without side effects.

**KEY WORDS** Rheumatoid arthritis; Hirudin; Maixuekang; Methotrexate; Drug combination

类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性、侵蚀性自身免疫性疾病,该病致残率较高,主要表现为对称性小关节炎。目前,临床治疗RA主要以甲氨蝶呤为主,同时联

合非甾体类抗炎药(Non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、抗风湿药(Disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)、糖皮质激素等<sup>[1]</sup>,但该方案不良反应较多,限制了

- [9] Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study[J]. *Neurology*, 1997, 49(1):162.
- [10] 龙武, 杨期明, 蒋柏菊, 等. 普拉克索治疗帕金森病运动并发症的临床疗效观察[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40(2):118.
- [11] 阳敏燕, 孙红斌. 普拉克索添加治疗帕金森病的临床疗效及安全性研究[J]. *实用医院临床杂志*, 2013, 10(1):73.
- [12] 程立群. 美多巴联合普拉克索治疗帕金森病的疗效评价[J]. *山东医药*, 2012, 52(1):96.
- [13] 刘伟, 严洁. 多巴丝肼联合普拉克索治疗帕金森病的疗效观察[J]. *中国医药导刊*, 2012, 14(2):233.
- [14] 彭文君. 盐酸普拉克索联合美多巴治疗帕金森病的临床疗效[J]. *中国现代医生*, 2012, 50(5):58.
- [15] 郑书芳. 多巴丝肼联合普拉克索治疗帕金森病患者运动及情绪障碍的临床观察[J]. *中国社区医师:医学专业*, 2012, 14(23):16.
- [16] 葛许华, 于春雨, 孔德莲, 等. 普拉克索添加治疗帕金森病的临床研究[J]. *浙江临床医学*, 2011, 13(10):1 094.
- [17] 姚亚妮. 普拉克索添加治疗帕金森病临床随机对照研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2009:51.
- [18] 孟新玲. 普拉克索添加治疗帕金森病非运动症状的临床疗效评价[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2008:51.

(收稿日期:2013-07-29 修回日期:2013-09-29)

\* 主治医师, 硕士。研究方向:风湿免疫疾病及老年病。电话:0315-2370317。E-mail: zhangge.1@163.com

# 通信作者: 主任医师, 硕士。研究方向:风湿免疫疾病及老年病。电话:0315-2370317。E-mail: hw0972@sina.com

临床应用;而治疗RA的新药,如肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )抗体,虽然疗效及安全性均较好,但一个疗程3~6万元的价格使其广泛应用仍有一定困难。采用中药联合治疗RA安全、有效、经济,近年来逐渐受到临床重视<sup>[9]</sup>。脉血康胶囊是由鲜水蛭冷冻干燥粉末制成的肠溶剂胶囊,主要功效为破血逐瘀,通脉止痛。国外Luneva SN等<sup>[3]</sup>报道了水蛭素治疗关节炎的相关研究,而国内张洪峰等<sup>[4]</sup>也报道采用含水蛭素成分的疏通注射液联合治疗RA活动期疗效较好,不良反应少。因此,笔者尝试采用脉血康胶囊联合甲氨蝶呤治疗RA。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2011年2月—10月我院收治的RA患者65例,其中男性9例,女性56例;年龄17~78岁,平均年龄(42.3±7.5)岁;病程5个月~23年,平均(4.6±3.2)年。入选病例按照随机数字表法分为对照组(30例)和治疗组(35例)。两组患者的年龄、性别、病程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 入选及排除标准

所有患者均符合美国风湿协会(ACR)RA分类标准(1987)和活性性RA标准:(1)休息时有中等程度疼痛;(2)晨僵至少1h;(3)至少3个以上关节肿胀;(4)至少5个关节压痛;(5)红细胞沉降率(ESR)或C反应蛋白(CRP)高于正常水平。所有试验患者均签署了知情同意书。

符合以下条件之一者予以排除:肝、肾、心、脑严重疾病患者;难以进行交流沟通者或有精神障碍者;患有活动性消化溃疡者;妊娠或哺乳期妇女;3个月内使用过免疫抑制剂或糖皮质激素者。

### 1.3 治疗方法

对照组患者口服甲氨蝶呤(上海医药有限公司信谊制药总厂,规格:2.5 mg/片)10 mg,每周1次。治疗组患者在对照组治疗基础上加用脉血康胶囊(贵州信邦制药股份有限公司,规格:250 mg/粒)1 000 mg, tid。所有患者同时补充叶酸、钙剂、维生素D、胃黏膜保护剂等。同时,对所有患者进行健康教育,以提高治疗的依从性。两组疗程均为30 d。

### 1.4 观察指标

观察并记录治疗前及治疗30 d后两组患者的临床症状、体征(肿胀关节数、压痛关节数、晨僵时间)和实验室指标[(ESR、CRP、血小板计数(PLT))。同时,治疗期间定期检测患者的血、尿常规和肝、肾功能,并记录患者不良反应发生情况。

### 1.5 疗效判定标准

参考《类风湿关节炎》<sup>[9]</sup>进行疗效判定。(1)临床治愈:患者能够进行日常活动和各项工作;(2)显效:患者可以进行一般的日常活动和某种特定职业工作,然而对于其他项目的活动往往受到限制;(3)有效:患者能够进行一般的日常活动,然而对于某种特定职业或是其他项目的活动往往受到限制;(4)无效:患者日常生活难以自理,缺乏参加工作的能力。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

### 1.6 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组均数间比较采用配对 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,两组均无治愈患者,治疗组有效7例,显效25例,总有效率为91.4%;对照组有效4例,显效17例,总有效率为70.0%,两组患者总有效率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较(例)

组别	<i>n</i>	有效	显效	无效	总有效	总有效率, %
对照组	30	4	17	9	21	70.0
治疗组	35	7	25	3	32	91.4
$\chi^2$						4.928
<i>P</i>						0.026

### 2.2 两组患者临床症状、体征和实验室指标比较

治疗后,两组患者在肿胀关节数、压痛关节数、晨僵时间、ESR、CRP、PLT方面较治疗前均得到显著改善( $P<0.05$ );组间比较,治疗组患者在肿胀关节数、压痛关节数、ESR、CRP、PLT方面的改善均显著优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );但两组患者晨僵时间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者临床症状、体征和实验室指标比较详见表2。

表2 两组患者治疗前后各项指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

指标	组别	治疗前	治疗后
肿胀关节数	对照组	11.06±3.25	5.89±3.10*
	治疗组	12.28±4.13	5.23±3.33**
压痛关节数	对照组	16.33±4.18	4.70±2.11*
	治疗组	15.62±4.59	3.01±2.27**
晨僵时间, min	对照组	100.78±34.25	30.96±19.79*
	治疗组	110.34±40.17	31.77±22.80*
ESR, mm/h	对照组	68.55±25.74	27.21±12.53*
	治疗组	63.72±33.52	19.77±13.04**
CRP, mg/L	对照组	88.58±40.79	15.48±10.41*
	治疗组	76.39±36.64	7.99±6.08**
PLT, ×10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup>	对照组	300.19±98.75	283.50±100.44*
	治疗组	329.59±121.41	210.22±116.27**

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

vs. before treatment: \* $P<0.05$ ; vs. control group: \*\* $P<0.05$

### 2.3 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者均出现了恶心、呕吐、腹胀、腹泻、脱发、口腔溃疡、肝功能损伤、白细胞减少等不良反应。治疗组不良反应发生率为91.4%,对照组为83.3%,两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。提示含水蛭素成分的脉血康联合甲氨蝶呤治疗RA并未增加甲氨蝶呤的不良反应。两组患者不良反应发生情况详见表3(同一患者可能发生不同的不良反应,因此本研究的不良反应发生率较高)。

## 3 讨论

RA是一种慢性全身性自身免疫性疾病,临床主要表现为小关节对称性疼痛与肿胀,呈进行性骨破坏和关节功能障碍,严重者可致关节畸形甚至残疾。研究表明,滑膜血管翳是RA滑膜炎持续存在和发展的关键,新生血管形成伴随滑膜细胞类肿瘤样过度增生和炎性细胞浸润是血管翳形成及关节破坏的基础。血管内皮生长因子(VEGF)是滑膜血管翳形成的重

表3 两组患者不良反应发生情况比较(例)

Tab 3 Comparison of adverse drug reaction between 2 groups(case)

组别	n	恶心	呕吐	腹胀	腹泻	脱发	口腔溃疡	肝功能损伤	白细胞减少	不良反应发生率,%
对照组	30	7	5	3	3	2	1	2	2	83.3
治疗组	35	7	7	4	3	4	2	2	3	91.4
$\chi^2$										1.058
P										0.994

要因素。研究显示,在RA患者滑液和血清中均有高水平的VEGF表达。因此,阻断VEGF即可从分子水平抑制滑膜血管翳形成,从而改善RA患者临床症状<sup>[6]</sup>。

目前,RA的治疗主要以甲氨蝶呤为核心,联合使用NSAIDs等。但是,这些药物副作用大、耐受性差,以胃肠道、肝脏和血液系统损害最为常见。近年来,应用传统中医药治疗RA因不良反应少、疗效好而成为新的热点。根据传统中医学理论,RA属于中医痹证范畴,由风、寒、湿、痹、虚等多种因素交错阻痹经络造成,因此多采用活血化瘀、舒经通络类中药治疗。水蛭素含有多种肽类、肝素、抗血栓素、氨基酸以及镇痛酶、抗炎酶、溶血酶等活性成分。研究表明,水蛭素治疗RA的作用机制主要为降低VEGF的表达而减少血管增生,并改善临床症状;此外,凝血酶是血管新生的促进剂,而水蛭素是迄今为止最强的天然凝血酶抑制剂,可通过抑制凝血酶而减少血管新生<sup>[7-9]</sup>;Schmitt SM等<sup>[10]</sup>应用活体显微镜在RA活动期的病灶中观察到有血小板出现,而在静止期的关节内则不能检测到,由于血小板能起到扩大和维持炎症过程的作用,此观察结果提示血小板参与了RA的发病过程,而水蛭素则可通过抑制血小板的作用防治RA。Marty I等<sup>[11]</sup>在研究PEG-水蛭素时发现,它能有效减少滑液的增生和关节纤维蛋白的沉积,对RA具有预防和治疗的应用价值。在不良反应方面,一些抗血管新生药物(如沙利度胺)会显著增加动、静脉血栓发生率,而水蛭素则没有此类副作用,临床应用较为安全。

本研究比较了两组患者治疗30d的临床疗效,结果治疗组的总有效率为91.4%,显著高于对照组的70.0%,两组比较差异有统计学意义;同时,治疗组相关临床和实验室指标改善情况亦显著优于对照组,两组比较差异亦有统计学意义。安全性方面,虽然两组不良反应发生率较高,但症状较轻,主要以胃肠道为主,经对症处理后均痊愈,两组患者不良反应发生

率比较差异无统计学意义。目前,关于水蛭素治疗RA的报道较少,但随着寻找和探讨水蛭素药理和应用价值的研究不断进行,其在RA治疗中的应用价值将被广大学者和临床医师逐渐认识。

综上所述,含水蛭素成分的脉血康联合甲氨蝶呤治疗RA,疗效较好,可显著改善患者临床症状以及实验室指标,且不增加不良反应的发生。

### 参考文献

- [1] 赵书山,王健.复方夏天无联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的短期临床观察[J].中国中药杂志,2012,23(12):3664.
- [2] 高家骏,张强,吉宁等.青藤碱单用或加用氯喹和雷公藤多苷治疗类风湿关节炎的比较[J].中国新药与临床杂志,1999,18(4):215.
- [3] Luneva SN, Nakoskina NV, Romanenko SA, et al. Lipid peroxidation and endogenous intoxication during hirudotherapy for gonarthrosis[J]. *Klin Lab Diagn*, 2011(4):14.
- [4] 张洪峰,肖卫国.疏血通注射液治疗活动期类风湿性关节炎临床观察[J].中国中西医结合杂志,2008,28(3):255.
- [5] 栗占国,张奉春,鲍春德.类风湿关节炎[M].北京:人民卫生出版社,2009:87-90.
- [6] 程琦,宋文刚.类风湿性关节炎滑膜组织中VEGF表达及临床意义[J].中国当代医药,2011,25(6):70.
- [7] 李彬,李小利.脉血康胶囊对脑梗死患者纤维蛋白原的影响及疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(8):993.
- [8] 蒙碧波,吕传柱.直接凝血酶抑制剂及其在心血管疾病中的运用[J].中国心血管病研究杂志,2006,4(1):72.
- [9] 田吉,雷素娟,何兵.中医药治疗类风湿性关节炎的概况[J].时珍国医国药,2006,17(3):416.
- [10] Schmitt SM, Klose A, Gottschalk O, et al. Platelet-endothelial cell interactions in murine antigen-induced arthritis[J]. *Rheumatology*, 2005,44(7):885.
- [11] Marty I, Péclat V, Kirdaite G, et al. Amelioration of collagen-induced arthritis by thrombin inhibition[J]. *J Clin Invest*, 2001,107(5):631.

(收稿日期:2013-07-22 修回日期:2013-09-23)

## 《中国现代医生》杂志征订启事

《中国现代医生》杂志是国家卫生和计划生育委员会主管、中国医学科学院主办的国家级医疗卫生期刊,是中国核心期刊(遴选)数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库全文收录期刊。国内外公开发行,国内统一刊号:CN11-5603/R,国际标准刊号:ISSN1673-9701,邮发代号:80-611。全国各地邮局均可订阅,脱订者可直接通过本刊发行部订阅。本刊每月出版3期,每期定价15元,全年540元。主要登载国内外医疗、教学、科研和管理工作者在医药科研领域中所取得的新理论、新成果、新经验、新技术、新方法。主要栏目设有:论著、调查与实验研究、综述、基础研究、药物与临床、

临床研究、中医中药、临床护理、健康教育、卫生政策与管理、误诊误治、个案报道、卫生研究、健康研究、医学教育、检验与临床、临床麻醉、病理与临床、临床探讨、技术与方法、法医论坛等。

地址:北京市朝阳区百子湾西里402号楼403室《中国现代医生》发行部,邮编:100124。网址:www.zgxdys.com。电话:010-59693870-8017,传真:010-59693848。联系人:绿红宇,联系信箱:zgxdyshrd@163.com。

中国现代医生杂志社