秦息痛片联合雷公藤多苷对类风湿关节炎患者血小板聚集及 B 细胞表达水平的影响

郭养钵，池伟东，童源浩，吴俊哲*
（中山市中医院脊柱科，广东中山 528401）

摘要：目的 分析秦息痛片联合雷公藤多苷对类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）患者血小板聚集及 B 细胞表达水平的影响。**方法** 选择 2021 年 1 月至 2022 年 2 月于我院就诊的 RA 患者 100 例，按简单排序随机法分为研究组（雷公藤多苷＋甲氨蝶呤＋秦息痛片，n ＝ 49）和对照组（雷公藤多苷＋甲氨蝶呤，n ＝ 51）。比较两组疗效、临床症状评分、辅助性 T 细胞（helper T cell，Th）17/ 调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg）、C- 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）、抗环瓜氨酸肽（cyclic citrullinated peptide，CCP）、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白（soluble growth stimulation expressed gene 2 protein，sST2）、基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMP）3、类风湿因子（rheumatoid factor，RF）、人血小板 α 颗粒膜糖蛋白（platelet α granule membrane glycoprotein，CD62p）、CD41、趋化因子 CXC 配体（chemokine C-X-C motif ligand，CXCL）13 水平及并发症发生率。**结果** 治疗后，研究组总有效率高于对照组（95.92% *vs* 74.51%，P ＜ 0.05）；晨僵、关节疼痛、关节肿胀、关节压痛评分低于对照组（P ＜ 0.05）；Th17/Treg、CRP、ESR 水平低于对照组（P ＜ 0.05）；sST2、MMP3、RF 水平低于对照组（P ＜ 0.05）；血清 CD62p、CD41 水平低于对照组（P ＜ 0.05）；CXCL13 水平低于对照组（P ＜ 0.05）；并发症总发生率低于对照组（P ＜ 0.05）。**结论** 秦息痛片联合雷公藤多苷可有效缓解 RA 患者临床症状，抑制血小板聚集，降低炎症细胞和 B 细胞表达，控制 sST2、MMP3、RF 水平，安全有效。

关键词： 秦息痛片；雷公藤多苷；类风湿关节炎；血小板聚集；B 细胞
中图分类号： R593.22；R259 **文献标志码：** A **文章编号：** 1672-9188（2024）03-0304-05
DOI：10.13683/j.wph.2024.03.011

Effects of Qinxitong tablets and tripterygium glycosides on platelet aggregation and B cell expression in patients with rheumatoid arthritis

GUO Yangbo, CHI Weidong, TONG Yuanhao, WU Junzhe*
(*Department of Spine, Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhongshan 528401, Guangdong Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To analyze the effects of Qinxitong tablets combined with tripterygium glycosides on platelet aggregation and B cell expression in patients with rheumatoid arthritis (RA). ***Methods*** A total of 100 RA patients admitted to our hospital from January 2021 to February 2022 were selected and divided into study group (tripterygium glycosides＋methotrexate＋Qinxitong tablets, n＝49) and control group (tripterygium glycosides＋methotrexate, n＝51) according to simple sorting random method. The efficacy, clinical symptom score, helper T cell (Th) 17/regulatory T cell (Treg) and C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), cyclic citrullinated peptide (CCP), soluble growth stimulation expressed gene 2 protein (sST2), matrix metalloproteinases (MMP) 3, rheumatoid factor (RF), human platelet α granule membrane glycoprotein (CD62p), CD41, chemokine C-X-C motif ligand (CXCL) 13 and the incidence of complications were compared between the two groups. ***Results*** After treatment, the total effective rate of the study group was higher than that of the control group (95.92% *vs* 74.51%, P＜0.05). The scores of morning stiffness, joint pain, joint swelling

收稿日期：2023-11-28
作者简介：郭养钵，硕士研究生，研究方向：中医骨伤科学。
通信作者：吴俊哲，主任医师，研究方向：中医骨伤科学。

and joint tenderness were lower than those of control group ($P<0.05$). The levels of Th17/Treg, CRP and ESR were lower than those of control group ($P<0.05$). The levels of sST2, MMP3 and RF were lower than those of control group ($P<0.05$). Serum levels of CD62p and CD41 were lower than those of control group ($P<0.05$). The level of CXCL13 was lower than that of control group ($P<0.05$). The total complication rate was lower than that of control group ($P<0.05$). ***Conclusion*** Qinxitong tablets combined with tripterygium glycosides can effectively relieve the clinical symptoms of RA patients, inhibit platelet aggregation, reduce the expression of inflammatory cells and B cell, and control the levels of sST2, MMP3 and RF, which is safe and effective.

Key words: Qinxitong tablet; tripterygium glycosides; rheumatoid arthritis; platelet aggregation; B cell

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种病因未明、以炎性滑膜炎为主的慢性系统性疾病，临床表现为体质量减轻、疲乏、晨僵及肿胀等，严重影响患者日常生活。RA 患者若未及时接受有效治疗，其关节软骨、关节囊可被破坏，还可导致关节畸形、丧失关节功能[1]。研究表明，RA 发病机制复杂，其病理改变主要为全身炎症，且在疾病活动期血小板会出现活化功能异常，释放大量粘附分子，促进病情发展[2]。

临床认为，RA 治疗主要以改善临床症状、保护和恢复关节功能为目标[3]。既往多采用糖皮质激素、免疫抑制剂等药物治疗，虽有一定效果，但长期使用可引发骨质疏松、高血压、高血糖、胃肠道不适等不良反应。中医在治疗 RA 方面具有一定优势，其中雷公藤多苷可祛风除湿、消肿止痛、舒筋通络，具有抗炎、抑制免疫等作用[4]。秦息痛片是治疗风湿、类风湿疾病的常用药物，能消炎止痛，在治疗 RA 中表现优异[5]。现研究秦息痛片联合雷公藤多苷对 RA 患者血小板聚集及 B 细胞表达水平的影响，旨在为临床提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择 2021 年 1 月至 2022 年 2 月于我院就诊的 RA 患者 100 例作为研究对象。样本量按治疗有效率计算，公式为 $n=p_1\times(1-p_1)+p_2\times(1-p_2)/(p_2-p_1)^2\times(\mu_\alpha+\mu_\beta)^2$，取 $\alpha=0.05$，$\beta=0.10$，则 $\mu_\alpha=1.96$，$\mu_\beta=1.28$，参考既往有效率为观察组 95.00%、对照组 74.00%，$n=[(0.95\times0.05)+(0.74\times0.26)]/(0.95-0.74)^2\times(1.96+1.28)^2$，计算得 $n=39$ 例，两组最少需 78 例，实际入组 100 例。本研究经我院伦理委员会批准［EC2020-010］。

纳入标准：①符合《RA 诊断及治疗指南》诊断标准[6]，诊断要点包括休息时超过 4 个关节疼痛、晨僵持续时间超过 1 h、关节肿胀、出现皮下结节、血清 RF 水平升高、左右两侧出现对称性关节炎超过 5 个等。②近期未采用其他药物。③精神正常，可以正常交流、配合研究者。④知情同意本研究。排除标准：①重要器官功能障碍。②患恶性肿瘤。③患其他免疫性疾病。④处于妊娠期、哺乳期。⑤造血功能障碍，胃肠疾病活动期。⑥对本研究用药过敏。⑦存在其他关节疾病。

1.2 分组与方法

按简单随机法将所有受试者分为研究组（$n=49$）和对照组（$n=51$）。对照组给予雷公藤多苷片（10 mg/ 片，Z42021212，远大医药黄石飞云制药有限公司）联合甲氨蝶呤片（2.5 mg/ 片，H22022674，通化茂祥制药有限公司）口服，雷公藤多苷每次 2 片，一日 3 次，甲氨蝶呤一日 1 次，每次 4 片，一周 1 次。观察组在对照组治疗方案基础上加用秦息痛片（1 g/ 片，20201228，西安五院自制剂）口服，一日 2 次，每次 2 片。两组疗程均为 6 个月。

1.3 观察指标

主要指标：临床有效率[7]。显效：实验室指标辅助性 T 细胞（helper T cell，Th）17/ 调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg）、C- 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、红细胞沉降率（erythrocyte

sedimentation rate，ESR）、人血小板α颗粒膜糖蛋白（platelet α granule membrane glycoprotein，CD62p）、CD41、趋化因子CXC配体（chemokine C-X-C motif ligand，CXCL）13水平完全恢复，临床症状基本消失；有效：前述指标至少有1项恢复正常，临床症状明显改善；无效：实验室指标和临床症状无变化或加重。总有效率＝（显效例数＋有效例数）/总例数×100%。

次要指标：①于治疗前及治疗后1周，采集患者晨空腹静脉血5 ml，采用流式细胞仪（Beckman Coulter公司，CytoFLEX）检测Th17/Treg；采用日本希森美康XT-2000i血液分析仪检测CRP、ESR、抗环瓜氨酸肽（cyclic citrullinated peptide，CCP）；采用贝克曼库尔特XL-ES-PICMC型流式细胞仪分析检测血清CD62p、CD41；采用酶联免疫吸附法（贝克曼库尔特AU5800全自动生化分析仪）检测可溶性生长刺激表达基因2蛋白（soluble growth stimulation expressed gene 2 protein，sST2）、基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMP）3、CXCL13；采用罗氏全自动生化分析仪cobas6000 c501检测类风湿因子（rheumatoid factor，RF）。②于治疗前后对晨僵时间、关节疼痛、关节肿胀、关节压痛症状进行评分[8]：晨僵时间：1 h内（0分）、1～3 h（3分）、3～5 h（6分）、超过5 h（9分）；关节疼痛：无疼痛（0分）、轻度疼痛（3分）、中度疼痛（6分）、重度疼痛（9分）；关节肿胀：无肿胀（0分）、轻度肿胀，可见附近骨突（3分）、肿胀和骨突一样高（6分）、肿胀比骨突高（9分）；关节压痛：无压痛（0分）、当关节边缘或接触到韧带重压时会有压痛感（3分）、活动或重压时有压痛感且表情痛苦（6分）、重压时有压痛感且退缩（9分）。

1.4 统计学分析

采用SPSS18.0软件包处理研究数据，数据经检验均符合正态分布，计量资料采用（$\bar{x}\pm s$）表示，采用t检验，计数资料以n（%）表示，采用χ^2检验，以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

研究组男27例，女22例，年龄27～70岁，病程1～9年；对照组男30例，女21例，年龄28～72岁，病程2～8年。两组一般资料差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表1。

表1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	性别（男/女）/n（%）	年龄/岁	病程/年
研究组（n=49）	27（55.10）/22（44.90）	49.19±2.62	3.98±1.23
对照组（n=51）	30（58.82）/21（41.18）	50.06±2.65	3.62±1.08
χ^2/t值	0.141	1.650	1.557
P值	0.707	0.102	0.123

2.2 治疗有效率比较

研究组显效31例，有效16例，无效3例，总有效47例（95.92%）；对照组显效24例，有效15例，无效12例，总有效38例（74.51%）。研究组治疗总有效率高于对照组，差异具有统计学意义（$\chi^2=8.983$，$P<0.05$）。

2.3 临床症状评分比较

治疗前，两组晨僵、关节疼痛、关节肿胀、关节压痛评分差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，两组前述指标较前均降低，且研究组低于对照组，差异具有统计学意义（$P<0.05$），见表2。

2.4 Th17/Treg、CRP、ESR、抗CCP水平比较

治疗前，组间Th17/Treg、CRP、ESR、抗CCP水平差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，两组前述指标较前均降低，且研究组Th17/Treg、CRP、ESR水平低于对照组，差异具有统计学意义（$P<0.05$），见表3。

2.5 sST2、MMP3、RF水平比较

治疗后，研究组sST2、MMP3、RF水平低于对照组，差异具有统计学意义（$P<0.05$），见表4。

表 2 两组临床症状评分比较（单位：分）
Table 2 Comparison of clinical symptom scores between the two groups (unit: score)

项目	时间	研究组（n=49）	对照组（n=51）	t值	P值
晨僵	治疗前	4.26±1.09	4.31±1.12	0.226	0.822
	治疗后	2.08±0.35*	3.36±0.60*	12.963	0.000
关节疼痛	治疗前	6.45±1.36	6.50±1.39	0.182	0.856
	治疗后	2.47±0.35*	3.80±0.37*	18.451	0.000
关节肿胀	治疗前	4.82±0.75	4.85±0.76	0.199	0.843
	治疗后	1.98±0.36*	3.75±0.46*	21.370	0.000
关节压痛	治疗前	5.17±1.06	5.23±1.08	0.280	0.780
	治疗后	2.18±0.35*	3.62±0.51*	16.398	0.000

注：较治疗前，*P<0.05。
Note: *vs* before treatment, *P<0.05.

表 3 两组 Th17/Treg、CRP、ESR、抗 CCP 水平比较
Table 3 Comparison of Th17/Treg, CRP, ESR, anti-CCP levels between the two groups

项目	时间	研究组（n=49）	对照组（n=51）	t值	P值
Th17/Treg	治疗前	4.86±0.92	4.90±0.98	0.210	0.884
	治疗后	0.75±0.26*	1.29±0.31*	9.419	0.000
CRP/mg·L^{-1}	治疗前	52.98±12.85	52.85±12.37	0.052	0.959
	治疗后	11.86±2.92*	18.67±5.36*	7.844	0.000
ESR/mm·h^{-1}	治疗前	71.98±15.83	72.06±15.95	0.025	0.980
	治疗后	22.06±6.90*	29.87±7.38*	5.461	0.000
抗CCP/ru·ml^{-1}	治疗前	355.29±29.18	356.01±29.20	0.123	0.902
	治疗后	336.02±21.97*	335.90±21.89*	0.027	0.978

注：较治疗前，*P < 0.05。
Note: *vs* before treatment, *P<0.05.

表 4 治疗后两组 sST2、MMP3、RF 水平比较
Table 4 Comparison of sST2, MMP3 and RF levels between the two groups after treatment

项目	研究组（n=49）	对照组（n=51）	t值	P值
sST2/ng·L^{-1}	17.38±4.07	56.01±8.91	28.068	0.000
MMP3/ng·L^{-1}	112.89±26.82	506.02±98.17	27.553	0.000
RF/IU·ml^{-1}	17.02±2.80	96.20±18.09	30.882	0.000

2.6 血清 CD62p、CD41、CXCL13 水平比较

治疗前，组间血清 CD62p、CD41、CXCL13 水平差异无统计学意义（P > 0.05）；治疗后，两组血清 CD62p、CD41、CXCL13 水平较前均下降，且研究组低于对照组，差异具有统计学意义（P < 0.05），见表 5。

表 5 两组血清 CD62p、CD41、CXCL13 水平比较
Table 5 Comparison of serum CD62p, CD41 and CXCL13 levels between the two groups

项目	时间	研究组（n=49）	对照组（n=51）	t值	P值
CD62p/%	治疗前	31.95±3.80	32.01±3.82	0.079	0.937
	治疗后	16.60±2.08*	26.58±2.73*	20.502	0.000
CD41/%	治疗前	90.02±16.12	89.21±16.23	0.250	0.803
	治疗后	68.01±15.92*	76.39±17.23*	2.523	0.013
CXCL13/ng·L^{-1}	治疗前	90.02±8.35	89.68±8.39	0.203	0.840
	治疗后	30.18±5.51*	38.17±6.29*	6.746	0.000

注：较治疗前，*P < 0.05。
Note: *vs* before treatment, *P<0.05.

2.7 药物相关不良事件比较

研究组头痛 2 例（4.08%），胃肠道反应 1 例（2.04%），感染 1 例（2.04%），总发生 4 例（8.16%）；对照组头痛 3 例（5.88%），皮疹 2 例（3.92%），胃肠道反应 2 例（3.92%），感染 2 例（3.92%），脱发 2 例（3.92%），总发生 12 例（23.53%）。研究组药物相关不良事件总发生率低于对照组，差异具有统计学意义（χ^2 = 4.390，P < 0.05）。

3 讨论

RA 是一种全球性疾病，发病机制复杂，控制关节及其余组织炎症反应是治疗关键，控制症状、修复并维持关节功能是主要治疗目的。中医认为，RA 属“痹病”，主要发病机制为肝肾亏损，气血不足，寒气侵入，滞于经络筋骨，流注于关节，从而致气血不畅，经络阻塞，不通则痛[9]。多病皆由痰作祟，痰又是病理产物，津液代谢不畅可形成痰瘀，其粘性可致病，淤血可影响血脉，痰瘀可阻碍气血通畅，停滞于经络关节之间，可致关节肿胀[10]。

甲氨蝶呤是一种治疗 RA 的有效免疫抑制剂，能抑制腺苷诱导，从而抑制炎症细胞增殖，促进其凋亡，有效抗炎，但单药疗效可能无法十分满意[11]。雷公藤多苷是一种抗炎、调节免疫的中草药，可有效抑制细胞及体液免疫，抑制血小板聚集，改善血瘀，镇痛、抗炎效果较佳[12]。秦息痛片是治疗风湿、类风湿疾病的常用药物，主要成分为青风藤，其能调节氧自由基，缓解炎性细胞表达，减轻 RA 滑膜炎症，

该药具有利水止痛、通经活络、祛风止痛之效[13]。本研究中，联合秦息痛片组晨僵、关节疼痛、关节肿胀、关节压痛评分及疗效均显著优于对照，提示秦息痛片能帮助缓解RA临床症状，疗效更佳，与既往报道一致。

血清学标志物在RA的临床表达中十分重要，其中sST2辅助T细胞分泌大量细胞因子，调节炎症反应，参与自身免疫系统疾病发生发展，可一定程度反映RA病情变化及疗效；MMP3在RA轻度活动期会明显上升，能反映疾病程度；RF是临床公认的诊断RA的重要指标，在初期即可表现为异常升高，敏感度较强。本研究中，联合秦息痛片组sST2、MMP3、RF水平显著低于对照，提示秦息痛片能有效降低sST2、MMP3、RF水平，疗效更佳。

RA发病机制与各种细胞存在密切关联。其中，CD62p可由血小板表面脱落至血液，对T细胞产生诱导作用，CD41可与CD61p产生血小板糖蛋白复合物，血小板出现活化时，可促进血小板糖蛋白复合物与纤维蛋白原产生作用，导致血小板聚集。CXCL13属B细胞的一种，参与机体炎症反应过程，该指标水平升高表明病情加重。研究显示，秦息痛片联合甲氨蝶呤对RA疗效显著，能降低IL-17、Th17/Treg含量，并提高临床疗效[14]。亦有学者提出，秦息痛片联合雷公藤多苷片、甲氨蝶呤片治疗RA能有效改善血清炎症、免疫炎症反应，降低CXCL13、微RNA-146a表达水平，提高DNA甲基化转移酶表达水平[15]。本研究中，联合秦息痛片者Th17/Treg、CRP、ESR水平及血清CD62p、CD41水平均显著低于对照，但抗CCP水平无显著差异，提示雷公藤多苷片可有效活血化瘀；联合秦息痛片抑制炎症效果更佳，说明秦息痛片能更进一步降低炎性细胞，抑制T细胞增殖，抗炎效果更好；联合秦息痛片组并发症总发生率显著低于对照。说明了联合用药安全性较佳，与前述研究结论一致。

4 结论

综上所述，秦息痛片联合雷公藤多苷可有效缓解RA患者临床症状，抑制血小板聚集，降低炎症细胞和B细胞表达，抑制sST2、MMP3、RF水平，且安全性较佳。

参考文献：

[1] 徐靖贻, 施春香, 陈茹, 等. 类风湿关节炎患者晨僵评估及干预的研究进展[J]. 护理学报, 2022, 29(19): 30-34.

[2] 杨超, 胡智星, 明瑞蕊, 等. 雷公藤多苷片联用甲氨蝶呤和/或来氟米特对类风湿关节炎自身抗体影响的meta分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(5): 39-48.

[3] 吴玉娜, 刘淑清. 中西医治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(3): 72-75.

[4] 尹柏坤, 左军, 李冀. 类风湿关节炎的中医药治疗进展[J]. 中医药信息, 2022, 39(1): 84-88.

[5] 吕艳艳, 张俊莉, 毕宇峰, 等. 秦息痛片联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床效果及对血清IL-17、IL-6水平的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(1): 8-10.

[6] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-270.

[7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 115-119.

[8] Hughes-Austin JM, Gan RW, Deane KD, *et al*. Association of antibodies to citrullinated protein antigens with blood pressure in first-degree relatives of rheumatoid arthritis patients: the studies of the etiology of rheumatoid arthritis[J]. Am J Nephrol, 2017, 46(6): 481-487.

[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] 阿古达木, 陈薇薇, 耿利娜, 等. 从瘀论治类风湿关节炎进展[J]. 中医学报, 2021, 36(3): 533-540.

[11] 世界中医药学会联合会, 中华中医药学会. 国际中医临床实践指南类风湿关节炎(2019-10-11)[J]. 世界中医药, 2020, 15(20): 3160-3168.

[12] 阿古达木, 陈薇薇, 唐华燕, 等. 雷公藤治疗类风湿关节炎研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(7): 118-121.

[13] 刘茜, 樊亚红, 陈爱林, 等. 秦息痛药液外敷治疗类风湿关节炎疗效评价[J]. 陕西中医, 2019, 40(10): 1403-1406.

[14] 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.

[15] 樊亚红, 王蔼平, 刘茜, 等. 秦息痛片联合雷公藤多苷片、甲氨蝶呤片治疗类风湿关节炎的效果及对CXCL13、miRNA-146a、DNMTs表达水平的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(35): 21-23.

（编辑：虞 瑛）