复方杜仲汤联合羟氯喹对类风湿关节炎的疗效观察

付 敏[1]，伯 东[2]，段 莉[1]
（1. 内江市第一人民医院中西医结合科，四川内江 641000；2. 内江市第一人民医院急诊科，四川内江 641000）

摘要：目的 探究复方杜仲汤联合羟氯喹对类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）的疗效。**方法** 选取 2020 年 7 月至 2022 年 10 月我院收治的 RA 患者 98 例，随机分为对照组（羟氯喹）和观察组（羟氯喹＋复方杜仲汤），每组 49 例。比较 2 组治疗后有效率、28 处关节疾病活动度评分（disease activity score in 28 joints，DAS28）、类风湿因子（rheumatoid factor，RF）、C- 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）、疾病活动度、血清干扰素调节因子（interferon regulatory factor，IRF）4 水平、晨僵及平均握力等情况。**结果** 治疗后，观察组总有效率高于对照组（91.84% *vs* 71.43%）（$P < 0.05$）。两组 DAS28、IRF4、RF、CRP、ESR 水平、晨僵时间、关节肿胀数及关节压痛数较前均降低，且观察组较对照组降低更明显（$P < 0.05$）。两组双手平均握力较前均升高，且观察组较对照组升高明显（$P < 0.05$）。**结论** 复方杜仲汤联合羟氯喹可有效降低 RA 患者疾病活动度，改善临床症状，效果显著。

关键词：复方杜仲汤；羟氯喹；类风湿关节炎；疾病活动度；干扰素调节因子 4；晨僵
中图分类号：R593.22；R364.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）06-0631-05
DOI：10.13683/j.wph.2024.06.010

Observation on the curative effect of compound *Eucommia ulmoides* decoction combined with hydroxychloroquine on rheumatoid arthritis

FU Min[1], BO Dong[2], DUAN Li[1]
(*1. Department of Integrative Medicine, the First People's Hospital of Neijiang, Neijiang 641000, Sichuan Province, China;*
2. Department of Emergency, the First People's Hospital of Neijiang City, Neijiang 641000, Sichuan Province, China)

Abstract: ***Objective*** To investigate the curative effect of compound *Eucommia ulmoides* decoction combined with hydroxychloroquine on rheumatoid arthritis (RA). ***Methods*** A total of 98 RA patients admitted to our hospital from July 2020 to October 2022 were randomly divided into control group (hydroxychloroquine) and observation group (hydroxychloroquine＋compound *Eucommia ulmoides* decoction), with 49 patients in each group. The effective rate, disease activity score in 28 joints (DAS28), rheumatoid factor (RF) and C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), disease activity, serum interferon regulatory factor (IRF) 4 level, morning stiffness and average grip strength were compared between the two groups after treatment. ***Results*** After treatment, the total effective rate of observation group was higher than that of control group (91.84% *vs* 71.43%) ($P<0.05$). The levels of DAS28, IRF4, RF, CRP, ESR, morning stiffness time, joint swelling number and joint tenderness number in both groups were reduced, and the reduction was more significant in observation group than that in control group ($P<0.05$). The average hand grip strength of both groups was higher than before, and the observation group was higher than that in control group ($P<0.05$). ***Conclusion*** Compound *Eucommia ulmoides* decoction combined with hydroxychloroquine can effectively reduce disease activity and improve clinical symptoms in RA patients.

Key words: compound *Eucommia ulmoides* decoction; hydroxychloroquine; rheumatoid arthritis; disease activity; interferon regulatory factor 4; morning stiffness

收稿日期：2023-06-18；**修回日期：**2023-12-12
作者简介：付敏，硕士研究生，主治医师，研究方向：中医药防治风湿免疫系统疾病。

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种慢性自身免疫性疾病，其特征为关节进行性、对称性炎症，可导致软骨破坏、骨侵蚀甚至残疾。RA病理表现为免疫细胞浸润、滑膜内膜增生、鞘膜形成及关节软骨和骨骼破坏[1]。RA患者常有晨僵，若不及时接受治疗，可能出现小的局灶性坏死、肉芽粘附及关节表面纤维化，导致进行性关节强直、破坏、畸形及残疾[2]。

羟氯喹是一种RA治疗常用药物，具有抗炎、抗免疫作用，可有效改善患者症状，但需联合其他药物才能有效控制疾病进展[3]。研究表明，传统中药对RA疗效显著，能有效降低疾病活动度，提高疾病缓解率，有效延缓RA进展[4]。其中，复方杜仲汤具有滋补肝肾、通络止痛及养血荣筋之效，主要用于治疗RA引起的关节肿胀、疼痛及功能障碍等症状[5]。干扰素调节因子（interferon regulator factor，IRF）4是诱导、调节干扰素的转录因子，在T细胞分化成熟调节过程中不可或缺，与RA疾病活动性有关[6]。现采用复方杜仲汤联合羟氯喹治疗RA，探究其对疾病活动度、血清IRF4水平及晨僵的影响，为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2020年7月至2022年10月我院收治的RA患者为受试者，经伦理委员会批准（20200522）。样本量计算：利用PASS15软件，双侧检验，设$a = 0.05$，power = 90%，$d = 0.80$，计算得总例数为68例，考虑10%脱落率，至少需纳入76例，实际纳入98例。

纳入标准：①符合欧盟与美国风湿学会联合推出的RA诊断标准[7]。②参照《中医病证诊断疗效标准》[8]制定风寒湿阻证辨证。主症：关节疼痛重着，痛有定处，晨僵，屈伸不利；次症：手足沉重，活动不便，肌肤麻木不仁，日轻夜重，关节不可屈伸；舌脉：舌苔白腻，脉弦紧。③30～71岁。④自愿签署知情同意书。排除标准：①合并心脏和肾脏疾病、内分泌系统疾病、免疫系统疾病和活动性胃肠道疾病。②孕妇或哺乳期。③对本研究药物过敏。

1.2 治疗方法

两组均给予常规治疗，口服维生素D_{21}片、叶酸、塞来普布胶囊。对照组给予甲氨蝶呤片（上海上药信谊药厂有限公司，20180219，2.5 mg/片）口服，一周1次，每次2片，连续治疗2周后若无不良反应，加量至每次5片；羟氯喹片（上海上药中西制药有限公司，20190915，0.1 g/片）口服，每次2片，早晚各1次。观察组在对照组基础上给予复方杜仲汤中药汤剂治疗，医院药房抓取，药方组成：杜仲、鸡血藤、熟地黄、透骨草各20 g，桂枝、桃仁、羌活、姜黄、红花、桑寄生、威灵仙、补骨脂、乌梢蛇各15 g，三七、蜈蚣各5 g，加水煎至500 ml（由医院同一位医生进行），早晚温服。两组患者均连续治疗6个月。

1.3 观察指标

主要指标：疾病活动度[9]。治疗前后利用28处关节疾病活动度评分（disease activity score in 28 joints，DAS28）评估疾病活动度，总分10分，分值越高表明关节越疼痛。

次要指标：①血清指标检测：治疗前及疗程后抽取患者晨空腹静脉血10 ml，其中一部分静脉血离心，分离血清，利用酶联免疫吸附测定法检测血清IRF4水平，严格按照试剂盒（上海生工生物有限公司）说明书进行检测，并利用免疫比浊法测定类风湿因子（rheumatoid factor，RF）、C-反应蛋白（C-reactive protein，CRP）；另一部分静脉血利用魏氏法检测红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）。②临床指标：治疗前后晨僵时间、关节肿胀数、关节压痛数、双手平均握力。采用握力计法，将水银柱式血压计袖带卷折后再充气达压力4 kPa，令患者用手在无依托情况下紧握气囊，将得出的读数减去4 kPa即为实测握力数，取连续测量3次平均值。

1.4 疗效观察

疗效评定依据《中成药治疗类风湿关节炎临床应用指南》[10] 的相关标准。显效：关节肿胀、压痛等症状基本消失，关节功能恢复正常；有效：关节肿胀、压痛等症状有所缓解，关节功能有所改善；无效：关节肿胀、压痛等症状未改善，关节功能未改善。总有效率＝（显效例数＋有效例数）/ 总例数 ×100%。

1.5 统计学分析

运用 SPSS25.0 软件分析，计量资料符合正态分布，用 $(\bar{x}\pm s)$ 进行描述，组间比较用独立样本 t 检验，组内比较以配对样本 t 检验；计数资料用 n(%) 描述，组间比较用 χ^2 检验。DAS28 评分不符合正态分布，以四分位描述，采用 Mann-Whitney U 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

对照组男 34 例，女 15 例，年龄 30 ～ 70 岁，病程 2 ～ 5 年；观察组男 36 例，女 13 例，年龄 31 ～ 71 岁，病程 2 ～ 5 年。两组性别、年龄及病程差异无统计学意义（$P > 0.05$），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
对照组（n=49）	34（69.39）/15（30.61）	55.04±8.13	3.49±0.84
观察组（n=49）	36（73.47）/13（26.53）	55.10±8.18	3.47±0.96
χ^2/t值	0.200	0.036	0.110
P值	0.655	0.971	0.913

2.2 疗效比较

对照组显效 10 例（20.41%），有效 25 例（51.02%），无效 14 例（28.57%），治疗总有效 35 例（71.43%）；观察组显效 18 例（36.73%），有效 27 例（55.10%），无效 4 例（8.16%），治疗总有效 45 例（91.84%），观察组高于对照组，差异有统计学意义（$\chi^2 = 5.513$，$P < 0.05$）。

2.3 DAS28 评分比较

治疗后，两组 DAS28 评分较前明显降低，且观察组较对照组降低明显，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 2。

表 2 两组 DAS28 评分比较（单位：分）

Table 2 Comparison of DAS28 scores between the two groups（unit: score）

项目	DAS28	
	治疗前	治疗后
对照组（n=49）	6.00（6.00, 7.00）	4.00（4.00, 5.00）*
观察组（n=49）	6.00（5.00, 7.00）	3.00（2.00, 4.00）*
Z值	0.142	3.286
P值	0.888	0.002

注：较治疗前，*$P < 0.05$。

Note: *vs* before treatment, *$P<0.05$.

2.4 血清指标比较

治疗后，两组 IRF4、RF、CRP、ESR 水平较前均明显降低，且观察组较对照组降低明显，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 3。

2.5 晨僵及双手平均握力比较

治疗后，两组晨僵时间较前明显降低，且观察组较对照组降低明显，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；两组双手平均握力较前明显升高，且观察组较对照组升高明显，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 4。

2.6 关节肿胀数及关节压痛数比较

治疗后，两组关节肿胀数及关节压痛数较前明显降低，且观察组较对照组降低明显，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 5。

3 讨论

RA 是一种以慢性侵蚀性关节炎为特征的全身性自身免疫性疾病，关节滑膜炎症及软骨的进行性损伤是其主要病理特征 [11]。RA 病因多样，主要与遗传学、环境条件（如吸烟、酗酒、出生体质量、

表 3 两组血清指标比较

Table 3 Comparison of serum indexes between the two groups

组别	IRF4/ng·ml^{-1}		RF/U·L^{-1}		CRP/mg·ml^{-1}		ESR/mm·h^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组（n=49）	7.88±0.82	5.61±0.60*	129.88±18.55	76.48±10.20*	40.02±5.23	17.09±2.89*	60.14±8.15	31.20±3.55*
观察组（n=49）	7.92±0.85	5.02±0.58*	127.56±18.68	62.28±8.01*	40.10±5.16	12.56±2.04*	61.25±8.32	25.16±3.49*
t值	0.237	4.949	0.617	7.664	0.076	8.964	0.667	8.493
P值	0.813	＜0.001	0.539	＜0.001	0.939	＜0.001	0.506	＜0.001

注：较治疗前，*P ＜ 0.05。

Note: *vs* before treatment, *P＜0.05.

表 4 两组晨僵、双手平均握力比较

Table 4 Comparison of morning stiffness and average hand grip strength between the two groups

项目	晨僵时间/min		双手平均握力/kPa	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组（n=49）	80.51±16.12	54.29±16.22*	7.00±1.04	8.98±1.22*
观察组（n=49）	79.94±17.03	40.41±16.19*	7.08±1.12	10.31±1.10*
t值	0.170	4.240	0.366	5.668
P值	0.865	＜0.001	0.715	＜0.001

注：较治疗前，*P ＜ 0.05。

Note: *vs* before treatment, *P＜0.05.

表 5 两组关节肿胀数及关节压痛数比较

Table 5 Comparison of joint swelling and joint tenderness between the two groups

项目	关节肿胀数/个		关节压痛数/个	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组（n=49）	9.02±1.55	6.67±1.33*	16.14±3.36	10.49±2.48*
观察组（n=49）	8.96±1.58	4.39±1.26*	16.20±3.27	7.39±2.32*
t值	0.190	8.711	0.090	6.390
P值	0.850	＜0.001	0.929	＜0.001

注：较治疗前，*P ＜ 0.05。

Note: *vs* before treatment, *P＜0.05.

出生社会经济地区等）及激素（主要是雌激素）等有关[12]。RA 早期主要症状为关节疼痛及肿胀，晚期则有关节僵硬、畸形、功能丧失，甚至残疾[13]。RA 归属中医学的“痹症”，是因感受风寒、风湿、风热引起的关节疼痛及活动不利。中医治疗法则一般为祛风、胜湿、止痛活血、通络等，经中医治疗后大多数患者预后良好[14]。

羟氯喹是一种常用的 RA 治疗药物，可帮助调节免疫功能，缓解关节肿胀、疼痛，同时可抑制骨质破坏和关节功能减退[15]，但单一药物疗效尚不够理想，还需结合其他药物。复方杜仲汤作为一种中药汤剂，具有活血补血、舒筋活络、祛风除湿、散瘀止痛的功效[16]。本研究中，观察组治疗总有效率明显高于对照组；两组 DAS28 评分、晨僵时间、关节肿胀数及关节压痛数较前降低，且观察组较对照组降低明显；两组双手平均握力较前升高，且观察组较对照组升高明显。提示复方杜仲汤联合羟氯喹可有效降低 RA 疾病活动度，改善临床症状，效果显著。分析原因可能为羟氯喹可减缓和防止关节破坏，同时保护软骨[17]；复方杜仲汤药方中，杜仲补肝肾、强筋骨，鸡血藤活血补血、舒筋活络，熟地黄滋阴补血、益精填髓等，诸药并用，共奏祛风除湿、舒筋活血、温通经脉、散瘀止痛之功[14]。

IRF4 属于 IRF 转录因子家族，其作为淋巴细胞特异性的核因子，可促进白细胞分化（cluster of differentiation，CD）抗原 4$^+$ 辅助性 T 细胞（helper T cell，Th）分化为各种亚型，缺乏 IRF4 则会严重削弱 CD4$^+$ T 细胞向 Th2 细胞分化和产生白介素（interleukin，IL）-4、IL-10 及转录因子的能力。IRF4 在慢性炎性疾病如炎性肠病、炎性关节炎等的发生发展中亦起着重要的调控作用[18—19]。

临床上常以 ESR、RF 及 CRP 这 3 项实验室指标评估 RA 活动度。ESR 可灵敏反映机体炎性反应状态，其在 RA 活动期升高尤为明显[20]。RF 是一种以变性免疫球蛋白 G 为靶抗原的自身抗体，是 RA 最重要的自身抗体，对判断免疫反应程度及预后具有重要意义[21]。CRP 是目前临床上广泛使用的炎性标志物，同时也是判断机体炎性反应的灵敏指标，可反映炎性反应与组织损伤程度，在 RA 病情发展过程中起着重要作用[22]。

研究显示，与低活性 RA 组相比，活动性 RA 组的 ESR、CRP 和 RF 水平更高[23—24]。本研究中，治疗后两组 IRF4、RF、CRP、ESR 水平较治疗前均降低，且观察组较对照组降低明显。提示复方杜仲汤联合羟氯喹可有效降低血清 IRF4、RF、CRP、ESR 水平，推测可能是因两者联用可明显抑制 RA 炎症反应，从而改善关节功能，与前述研究结论一致。

4 结论

综上所述，复方杜仲汤联合羟氯喹治疗 RA 可有效降低疾病活动度，改善临床症状，效果显著。但研究仅纳入本院收治患者，可能存在地域差异进而影响结果，后续将扩大样本量，开展多中心研究。

参考文献：

[1] Cush JJ. Rheumatoid arthritis: early diagnosis and treatment[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2022, 48(2): 537-547.

[2] Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review[J]. JAMA, 2018, 320(13): 1360-1372.

[3] 潘贤峰, 李季, 李东书. 低剂量泼尼松、来氟米特联合硫酸羟氯喹治疗类风湿性关节炎患者的临床效果[J]. 中国药物经济学, 2020, 15(10): 77-79.

[4] 燕妮. 自拟中药方联合西药对类风湿关节炎患者相关细胞因子及骨代谢的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(31): 3465-3467.

[5] 李建梅, 王兆利, 李亚梅. 复方杜仲汤辅助治疗类风湿性关节炎疗效及对外周血Th17/Treg、RF和anti-CCP水平的影响[J]. 四川中医, 2022, 40(12): 116-119.

[6] 黄艳艳, 林书典, 詹锋, 等. 可溶性程序性死亡受体-1和干扰素调节因子4在类风湿关节炎患者血清中的表达与疾病活动性、免疫炎症的关系[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(11): 118-121.

[7] Littlejohn EA, Monrad SU. Early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis[J]. Prim Care, 2018, 45(2): 237-255.

[8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 48.

[9] Vadell AKE, Bärebring L, Hulander E, *et al*. Anti-inflammatory diet in rheumatoid arthritis(ADIRA) – a randomized, controlled crossover trial indicating effects on disease activity[J]. Am J Clin Nutr, 2020, 111(6): 1203-1213.

[10] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组, 姜泉, 赵岩. 中成药治疗类风湿关节炎临床应用指南(2022年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(3): 261-273.

[11] Sparks JA. Rheumatoid arthritis[J]. Ann Intern Med, 2019, 170(1): ITC1-ITC16.

[12] Venetsanopoulou AI, Alamanos Y, Voulgari PV, *et al*. Epidemiology of rheumatoid arthritis: genetic and environmental influences[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2022, 18(9): 923-931.

[13] Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis – common origins, divergent mechanisms[J]. N Engl J Med, 2023, 388(6): 529-542.

[14] 代静杨, 武平, 廖晨希, 等. 中医治疗类风湿性关节炎代谢组学研究进展[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(4): 182-184.

[15] 郑秋娥. 塞来昔布联合甲氨蝶呤及硫酸羟氯喹治疗类风湿性关节炎的临床观察[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(14): 22-24.

[16] 陈紫军, 霍晓乾, 任越, 等. 复方杜仲健骨颗粒治疗骨关节炎的抗炎潜在药效物质及作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(15): 4156-4163.

[17] 李雪松. 小剂量泼尼松联合来氟米特、硫酸羟氯喹治疗类风湿性关节炎的疗效[J]. 中国医药指南, 2020, 18(10): 119-120.

[18] 李茜, 张国栋, 刘毅, 等. IL-17和IRF4在类风湿关节炎中的表达及临床意义[J]. 西部医学, 2016, 28(11): 1506-1509.

（下转第 653 页）

[13] 葛楠, 闫广利, 孙晖, 等. 熟地黄药效物质基础研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(1): 292-302.
[14] 王翠翠, 马晓欣. 基于网络药理学探讨当归-菟丝子治疗多囊卵巢综合征的作用靶标和信号通路[J]. 中国医科大学学报, 2021, 50(1): 51-56.
[15] 苏保洲. 枸杞子活性成分药理作用研究进展[J]. 江苏中医药, 2022, 54(3): 78-81.
[16] 郭长勋. 温肾化痰调经方联合双胍类药物治疗肥胖性闭经(肾虚痰瘀型)患者的疗效分析[J]. 光明中医, 2020, 35(7): 1045-1047.
[17] 黄丽慧, 彭惠平, 桂香, 等. 基于“痰脂壅阻论”研究健脾温肾化痰祛湿法对多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的影响[J]. 四川中医, 2022, 40(9): 163-167.
[18] 王春霞, 杨冰瑶, 刘特, 等. 温肾化痰方治疗肾虚痰湿型多囊卵巢综合征不孕症的临床效果[J]. 中国医药, 2022, 17(9): 1400-1403.

(编辑：虞 瑛)

(上接第635页)

[19] 栾格, 王明, 王成硕, 等. 干扰素调节因子4(IRF4)在慢性炎性疾病中作用的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2022, 42(7): 1119-1123.
[20] 邓媛, 陈勇, 陈振云, 等. 雷公藤对类风湿关节炎疗效及IgA、IgG、RF变化研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(2): 234-236.
[21] 吕善广, 刘昊, 杜嘉, 等. 薄氏腹针辅助治疗类风湿关节炎及对ESR、RF及CRP水平的影响[J]. 中国针灸, 2021, 41(9): 999-1002.
[22] 胡芳, 尚小玲, 戴海英, 等. 抗 CCP 抗体. RF 与 CRP 联合检测在类风湿关节炎诊断中的意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(7): 1124-1125.
[23] 张岳汉, 黄林燕, 钟志辉, 等. 超敏C反应蛋白、类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体联合血清淀粉样蛋白A检测在类风湿性关节炎诊断中的应用价值[J]. 中国医学工程, 2020, 28(5): 9-11.
[24] Volkov M, van Schie KA, van der Woude D. Autoantibodies and B cells: the ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology[J]. Immunol Rev, 2020, 294(1): 148-163.

(编辑：虞 瑛)