

卓勤<sup>1</sup>, 魏璐<sup>2</sup>

(1.湖北中医药大学第一临床学院,湖北 武汉 430061;

2.湖北中医药大学附属医院风湿病科,湖北 武汉 430061)

**摘要:**目的 研究甲氨蝶呤联合防己黄芪汤治疗类风湿关节炎的效果及对患者生活质量的影响。方法 选取2020年6月-2021年6月湖北中医药大学附属医院收治的92例类风湿关节炎患者,依照随机数字表法分为对照组与观察组,各46例。对照组应用甲氨蝶呤治疗,观察组应用甲氨蝶呤联合防己黄芪汤治疗,比较两组症状及体征变化、实验室指标[类风湿因子(RF)、红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)]、28个关节疾病活动度(DAS28)、综合疗效、不良反应及生活质量[健康调查简表(SF-36)]。结果 两组晨僵时间缩短,压痛及肿胀关节数目减少,且观察组晨僵时间短于对照组,压痛及肿胀关节数目少于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组RF、ESR、CRP水平均有下降,且观察组低于对照组( $P<0.05$ );两组DAS28均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组治疗有效率高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组SF-36评分高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 甲氨蝶呤联合防己黄芪汤治疗类风湿关节炎疗效确切,可改善患者症状及体征,降低疾病相关指标,减少药物不良反应,促进生活质量的提升。

**关键词:**类风湿关节炎;甲氨蝶呤;防己黄芪汤;晨僵

中图分类号:R684

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.24.039

文章编号:1006-1959(2021)24-0150-04

## Effect of Methotrexate Combined with Fangji Huangqi Decoction in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and its Influence on the Quality of Life

ZHUO Qin<sup>1</sup>, WEI Lu<sup>2</sup>

(1.The First Clinical College of Hubei University of Chinese Medicine,Wuhan 430061,Hubei,China;

2.Department of Rheumatology,Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine,Wuhan 430061,Hubei,China)

**Abstract: Objective** To study the effect of methotrexate combined with Fangji Huangqi decoction in the treatment of rheumatoid arthritis and its influence on the quality of life of patients. **Methods** A total of 92 patients with rheumatoid arthritis admitted to the Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine from June 2020 to June 2021 were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 46 cases in each group. The control group was treated with methotrexate, and the observation group was treated with methotrexate combined with Fangji Huangqi decoction. The changes in symptoms and signs, laboratory indicators [rheumatoid factor (RF), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP)], activity of 28 joint diseases (DAS28), comprehensive efficacy, adverse reactions and quality of life [36-item short form health survey (SF-36)]. **Results** The morning stiffness time of the two groups was shortened, and the number of tender and swollen joints was decreased, and the morning stiffness time of the observation group was shorter than that of the control group, and the number of tender and swollen joints was less than that of the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); The levels of RF, ESR and CRP in the two groups were decreased, and those in the observation group were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The DAS28 of the two groups were lower than those before treatment, and the observation group was lower than the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The effective rate of the observation group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the observation group was lower than that in the control group ( $P<0.05$ ). The SF-36 score of the observation group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The combination of methotrexate and Fangji Huangqi decoction has a definite effect in the treatment of rheumatoid arthritis, which can improve the symptoms and signs of patients, reduce disease-related indicators, reduce adverse drug reactions, and promote the improvement of quality of life.

**Key words:** Rheumatoid arthritis; Methotrexate; Fangji Huangqi decoction; Morning stiffness

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是中老年常见的自身免疫性疾病,以炎性细胞浸润滑膜为主要病理改变,可累及双手、腕关节、膝及髌关节等部位,若治疗不当可导致关节骨质破坏、畸形及功能丧失等情况<sup>[1,2]</sup>。目前,RA尚无特效根治药,以保护关节功能为主要治疗原则。甲氨蝶呤是现阶段首选抗风湿药物,该药起效快、疗效肯定,但毒副作用较

为明显,不利于长期治疗<sup>[3]</sup>。中医认为RA可归属于“痹证”“历节风”等范畴,是由风寒湿邪痹阻气血经络所致,其病机在于气血经络痹阻,因此,当以祛风散寒、活血通络作为临床治疗原则<sup>[4]</sup>。防己黄芪汤是当前常用祛湿方剂,疗效理想,且副作用小,将其与甲氨蝶呤联合应用于RA治疗中,可充分发挥其辨证论治优势<sup>[5,6]</sup>,促进临床效果的进一步提升。本研究结合2020年6月-2021年6月湖北中医药大学附属医院收治的92例RA患者,研究甲氨蝶呤联合

作者简介:卓勤(1987.12-),男,湖北安陆人,硕士,讲师,主治医师,主要从事中西医结合防治风湿免疫疾病的研究工作

防己黄芪汤治疗类风湿关节炎的效果及对患者生活质量的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年6月-2021年6月湖北中医药大学附属医院收治的92例RA患者,依照随机数字表法分为对照组与观察组,每组46例。对照组男29例,女17例;年龄43~72岁,平均年龄(57.83±4.59)岁;病程2~11年,平均病程(5.64±0.72)年。观察组男27例,女19例;年龄45~74岁,平均年龄(57.69±4.63)岁;病程2~11年,平均病程(5.49±0.81)年。两组性别、年龄、病程资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审批通过,患者均自愿参与,并签署同意书。

## 1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合2010年美国风湿病学会(ACR)与欧洲抗风湿联盟(EULAR)联合颁布的RA诊断标准<sup>[7]</sup>;②符合《中药新药临床研究指导原则》中风湿痹证的诊断标准;③无药物禁忌。

1.2.2 排除标准 ①合并其他风湿性疾病者;②严重心、脑、肺、肝、肾、造血系统疾病及精神病者;③关节严重畸形、难以判定疗效者;④2个月内曾用激素或长期服用抗风湿药难以停用者。

## 1.3 方法

1.3.1 对照组 给予甲氨蝶呤片(上海上药信谊药厂有限公司;国药准字H31020644;规格:2.5 mg/片)口服治疗,10 mg/次,1次/周,疗程3个月。

1.3.2 观察组 在对照组基础上给予防己黄芪汤治疗,组方:黄芪30 g、防己10 g、桂枝10 g、白术15 g、茯苓15 g、细辛6 g、川芎15 g、羌活10 g、独活10 g、

秦艽10 g、怀牛膝10 g、海桐皮10 g、海风藤10 g、生姜15 g、大枣10 g、甘草6 g,和水煎服,1剂/d,分早晚服用,疗程3个月。

1.4 观察指标 比较两组症状及体征变化情况(晨僵时间、压痛关节数目、肿胀关节数目)、实验室指标[类风湿因子(RF)、红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)]、28个关节疾病活动度(DAS28)、综合疗效、不良反应(恶心不适、转氨酶升高、皮疹、脱发等)、生活质量。DAS28<sup>[8]</sup>=[0.56×压痛关节数+0.28×肿胀关节数+0.70×Ln(ESR)]×1.08+0.16。综合疗效<sup>[9]</sup>:完全缓解:炎性关节痛消失,无晨僵,关节检查未发现滑膜炎,实验室指标正常;好转:压痛及肿胀关节数改善数量达50%,晨僵明显缓解,关节检查未发现滑膜炎,实验室指标明显改善;无效:未达以上标准。有效率=(完全缓解+好转)/总例数×100%。生活质量:采用健康调查简表(SF-36)<sup>[10]</sup>评定,总分0~100分,分数越高表示生活质量越好。

1.5 统计学方法 采用SPSS 21.0软件进行数据处理,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较行 $t$ 检验,计数资料以[n(%)]表示,比较行 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 表明差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组症状及体征变化情况比较 两组晨僵时间缩短,压痛及肿胀关节数目减少,且观察组晨僵时间短于对照组,压痛及肿胀关节数目少于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

2.2 两组实验室指标比较 两组RF、ESR、CRP水平均有下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

表1 两组晨僵时间、压痛关节数目、肿胀关节数目比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	晨僵时间(min)		压痛关节(个)		肿胀关节(个)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	46	109.32±24.86	27.85±9.62*	10.25±2.15	1.17±0.47*	9.24±1.51	1.16±0.64*
对照组	46	108.76±24.90	33.12±9.45*	10.41±2.20	2.26±0.58*	9.30±1.58	1.79±0.80*
t		0.108	2.651	0.353	9.903	0.186	4.171
P		0.914	0.010	0.725	0.000	0.853	0.000

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$

表2 两组RF、ESR、CRP水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	RF(U/ml)		ESR(mm/h)		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	46	69.45±22.90	16.42±6.50*	57.98±18.37	18.92±7.83*	36.35±16.23	10.07±3.51*
对照组	46	70.13±22.76	21.54±7.23*	58.06±18.45	23.63±8.79*	35.98±16.35	12.38±3.60*
t		0.143	3.572	0.021	2.714	0.109	3.116
P		0.887	0.001	0.983	0.008	0.914	0.003

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$

2.3 两组 DAS28 比较 两组 DAS28 均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

2.4 两组综合疗效比较 观察组治疗有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

表 3 两组 DAS28 比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
观察组	46	5.95±0.86	3.14±0.75*
对照组	46	6.03±0.91	3.65±0.83*
<i>t</i>		0.433	3.092
<i>P</i>		0.666	0.003

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$

表 4 两组综合疗效比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	完全缓解	好转	无效	有效率
观察组	46	19(41.30)	24(52.17)	3(6.52)	43(93.48)*
对照组	46	16(34.78)	21(45.65)	9(19.57)	37(80.43)

注:\*与对照组比较, $\chi^2=4.390$ , $P=0.036$

2.5 两组不良反应比较 观察组不良反应发生率为 4.35%(2/46),2 例均为轻度恶心不适,对照组不良反应发生率为 17.39%(8/46),其中恶心不适 4 例、皮疹 2 例、转氨酶升高 1 例、脱发 1 例,组间比较,差异有统计学意义( $\chi^2=4.039$ , $P=0.044$ )。

2.6 两组生活质量比较 治疗前,观察组 SF-36 评分为(63.94±4.27)分,略低于对照组的(64.12±4.35)分,但差异无统计学意义( $t=0.200$ , $P=0.842$ );治疗后,观察组 SF-36 评分为(87.35±4.58)分,高于对照组的(76.98±4.76)分,且均较治疗前升高,差异有统计学意义( $t=10.647$ , $P=0.000$ )。

### 3 讨论

RA 发病机制尚不明确,可能与多因素引起的免疫损伤及修复过程有关,其治疗目的在于控制病情发展、改善关节活动功能、提高患者预后质量,现以早期药物治疗为主<sup>[11]</sup>。甲氨蝶呤是现阶段常用抗风湿药,属于二氢叶酸还原酶抑制剂,可抑制嘌呤及嘧啶核苷酸生物的合成,减少炎性渗出,降低机体红细胞沉降率,进而改善症状<sup>[12,13]</sup>,该药短期疗效确切,但存在一定毒副作用,易导致患者耐受性下降,进而影响其依从性与配合度,不利于临床疗效及预后结局的改善<sup>[14]</sup>。RA 在中医学属“痹证”“历节风”范畴,其病机在于气血经络痹阻,多与本虚不足、感受外邪有关,气血运行不利则日久成痹<sup>[15,16]</sup>。有研究显示<sup>[17]</sup>,该病需三因并治,即散邪、活血、扶正,以达到治疗目的。防己黄芪汤是益气祛风、渗湿止痛之良方,出自《金匮要略》,方中黄芪可健脾固表、补中益卫,防己则具有祛湿止痛之效,二者共为君药,可发挥祛风散寒、除湿止痛的作用;同时,桂枝温通经脉,

可助阳化气,细辛解表散寒,川芎活血行气,羌活、独活、秦艽、海桐等药材则有散寒解表、祛风止痛之效,可共为臣药;怀牛膝可补肾活血,白术、茯苓等则可燥湿利尿、利水消肿,是为佐药,配合甘草调和,诸药齐用,共奏祛风散寒、除湿止痛之效<sup>[18-20]</sup>。

本研究结果显示,两组晨僵时间缩短,压痛及肿胀关节数目减少,且观察组晨僵时间短于对照组,压痛及肿胀关节数目少于对照组( $P<0.05$ ),提示甲氨蝶呤联合防己黄芪汤可缩短 RA 晨僵时间,减少其病痛关节数量,促进整体症状的改善,这与张爱民等<sup>[21]</sup>研究一致。RF、ESR、CRP 作为 RA 疾病的标志性指标,其水平高低可直接反映出患者的病情程度,而 DAS28 则是评价患者疾病活动度的常用方式,得分越高提示疾病活动度越高<sup>[22]</sup>。本研究结果中,两组 RF、ESR、CRP 水平及 DAS28 均有下降,且观察组低于对照组( $P<0.05$ ),表明甲氨蝶呤联合防己黄芪汤对 RA 病情具有积极的改善作用。从现代药理分析来看,防己黄芪汤组方中的防己富含生物碱类及甾体类成分,具有解热、镇痛、抗炎、利尿等作用;而黄芪富含黄酮类、皂苷类、多糖类、氨基酸类及甾醇类物质,可促进机体代谢,调节机体免疫<sup>[23]</sup>;此外,独活含有香豆素类、挥发油类成分;研究表明<sup>[24]</sup>,中、高剂量的独活可抑制足肿胀,改善局部毛细血管的通透性,具有一定的抗风湿性关节炎功效。以上药物配伍使用,可进一步增强其病情控制作用,促进相关功能的康复。此外,观察组治疗有效率高于对照组( $P<0.05$ ),表明甲氨蝶呤联合防己黄芪汤可提升 RA 的整体疗效,与华英<sup>[25]</sup>研究一致。观察组不良反应发生率低于对照组( $P<0.05$ ),提示防己黄芪汤不仅毒

副反应少,同时还可减轻甲氨蝶呤引起的不良反应,有利于改善患者耐受性。观察组生活质量高于对照组( $P<0.05$ ),表明甲氨蝶呤联合防己黄芪汤方案更有利于患者生活质量的提升,可能与其良好的治疗有效性及安全性有关。

综上所述,甲氨蝶呤联合防己黄芪汤治疗类风湿关节炎疗效确切,可改善患者症状及体征,降低疾病相关指标,减少药物不良反应,促进生活质量的提升,安全可行。

#### 参考文献:

- [1]周飞,巩团伟,王晶,等.雷公藤多甙联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床疗效及机制探讨[J].中南医学科学杂志,2018,46(3):257-259,266.
- [2]万里伟,王燕君,兰凌凌,等.防己黄芪汤合独活寄生汤治疗类风湿性关节炎临床观察[J].中国中医药现代远程教育,2020,18(3):71-72.
- [3]Schmitz S,Adams R,Walsh CD,et al.A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach[J].Ann Rheum Dis,2012,71(2):225-230.
- [4]王隆辉,刘圣星,陈荣,等.甲氨蝶呤片联合艾拉莫德片治疗类风湿关节炎的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2019,35(3):231-234.
- [5]杨晓凌,刘欢,陈亮,等.防己黄芪汤与非布司他对脾虚湿阻型痛风性关节炎的疗效[J].中国继续医学教育,2018,10(25):142-144.
- [6]覃清霞,何娟,何欢,等.防己黄芪汤对人类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞功能的影响[J].时珍国医国药,2021,32(1):24-27.
- [7]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.
- [8]Xie JG,Li Y,Wang N,et al.Feature selection and syndrome classification for rheumatoid arthritis patients with Traditional Chinese Medicine treatment[J].European Journal of Integrative Medicine,2020,34(1):105-109.
- [9]田杰祥,刘海涛,王钢,等.补肾通络方联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎合并骨质疏松的疗效观察[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(11):1502-1505.
- [10]郭乃亮,王伟.独活寄生汤联合甲氨蝶呤片治疗类风湿关节炎的临床疗效[J].世界中医药,2018,13(6):1405-1408.
- [11]任丽蓉,曹文富,练颖,等.白芍总苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的药物作用研究[J].基因组学与应用生物学,2018,37(5):2293-2298.
- [12]Fleischmann R,Schiff M,van der Heijde D,et al.Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment[J].Arthritis Rheumatol,2017,69(3):506-517.
- [13]卢向阳,唐芳,陈琳英,等.甲氨蝶呤片联合不同抗风湿药物治疗类风湿关节炎的临床观察[J].风湿病与关节炎,2018,7(2):14-18,32.
- [14]孟德钎,潘文友,李鞠,等.甲氨蝶呤联合艾拉莫德治疗难治性类风湿关节炎的效果[J].中国医药导报,2016,13(3):137-141.
- [15]许超,张芳,吴倩,等.青藤藤汤联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎患者滤泡辅助性T细胞及白介素-21的影响[J].中国中西医结合杂志,2017,37(7):781-784.
- [16]陈赵玲,刘岐煊,刘婧依,等.白芍总苷联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎效果观察[J].中华实用诊断与治疗杂志,2017,31(7):700-702.
- [17]王敬民,韩善文.中西医结合治疗类风湿关节炎临床疗效与安全性分析[J].中国实用医药,2021,16(22):165-167.
- [18]王腾腾,陈岩,李金龙,等.防己黄芪汤通过促进淋巴管生成及回流功能改善关节肿胀的研究[J].中华中医药杂志,2017,32(5):1961-1965.
- [19]毕丹艳,李芹,张虹,等.雷公藤多苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床疗效研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(10):880-882.
- [20]杨帆,许超,张静,等.桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤治疗活动期类风湿关节炎的疗效及影响因素分析[J].中国医院用药评价与分析,2021,21(1):23-26.
- [21]张爱民.防己黄芪汤合独活寄生汤加减治疗类风湿性关节炎疗效观察[J].内蒙古中医药,2017,36(3):19.
- [22]Wang W,Wang X,Tang X,et al.Classifying rheumatoid arthritis by Traditional Chinese Medicine Zheng: a multi-center cross-sectional study[J].J Tradit Chin Med,2019,39(3):425-432.
- [23]Meng Q,Du X,Wang H,et al.Astragalus polysaccharides inhibits cell growth and pro-inflammatory response in IL-1 $\beta$ -stimulated fibroblast-like synoviocytes by enhancement of autophagy via PI3K/AKT/mTOR inhibition[J].Apoptosis,2017,22(9):1138-1146.
- [24]Hdp A,Yao XA,Wyw A,et al.Traditional Chinese Medicine as a Treatment for Rheumatoid Arthritis: From Empirical Practice to Evidence-Based Therapy - ScienceDirect[J].Engineering,2019,5(5):895-906.
- [25]华英.防己黄芪汤合四物汤治疗老年性类风湿性关节炎的体会[J].浙江中医杂志,2015,50(4):300.

收稿日期:2021-09-07;修回日期:2021-09-25

编辑/宋伟