doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.02.018

❖临床医学研究❖

白芍总苷联合临床常规治疗类风湿关节炎合并冠心病的疗效及作用机制

李健[1],蒋雨平[1],魏明明[2],毛玉景[1],宋芹[1]
(济宁医学院附属医院,1.风湿免疫科;2.肾内科,山东 济宁 272029)

【摘要】**目的:** 探讨白芍总苷联合临床常规治疗类风湿关节炎(RA)合并冠心病的疗效及作用机制。**方法:** 选取60例RA合并冠心病患者为研究对象,依据治疗方案不同分为对照组和试验组,每组各30例。对照组患者给予非甾体抗炎药+糖皮质激素+甲氨蝶呤常规治疗;试验组患者在对照组基础上联合白芍总苷治疗,两组患者均连续治疗24周。比较两组患者血清学指标[红细胞沉降率(ESR)、补体C3、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(ACCP)]、凝血指标[血小板计数(PLT)、血小板活化因子(PAF)]、炎性因子[C反应蛋白(CRP)、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素1(IL-1)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)]、T淋巴细胞17(Th17)、Th17/调节性T细胞(Treg)比值、Treg水平及疼痛[视觉模拟(VAS)评分]、肿胀(关节肿胀指数评分)、不良反应发生情况。**结果:** 治疗4、12及24周后,两组患者ESR、补体C3、RF、ACCP及PLT、PAF水平均逐渐降低($P<0.05$),且试验组各时间点均低于对照组($P<0.05$)。治疗24周后,两组患者CRP、IL-6、IL-1、TNF-α、Th17、Th17/Treg水平、VAS评分、关节肿胀指数评分均降低($P<0.05$),且试验组低于对照组($P<0.05$);Treg水平均升高($P<0.05$),且试验组高于对照组($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率无统计学差异($P>0.05$)。**结论:** 白芍总苷联合常规治疗有利于改善RA合并冠心病患者疼痛及肿胀等症状,机制可能与抑制炎症因子释放、调节Th17/Treg平衡、降低免疫指标及改善凝血功能有关。

【关键词】白芍总苷;类风湿关节炎;冠心病;疗效;作用机制
【中图分类号】R541.4;R593.22 【文献标志码】A

Efficacy and mechanism of action of Paeonia lactiflora total glucoside combined with conventional clinical treatment for rheumatoid arthritis complicated by coronary heart disease

LI Jian[1], JIANG Yu-ping[1], WEI Ming-ming[2], MAO Yu-jing[1], SONG Qin[1]
(1. *Department of Rheumatic Immunology*; 2. *Department of Nephrology*, *Affiliated Hospital of Jining Medical College*, *Jining* 272029, *Shandong*, *China*)

【**Abstract**】**Objective**: To explore the efficacy of combined white peony total glycosides with conventional clinical treatment for rheumatoid arthritis (RA) complicated by coronary heart disease, and to analyze the mechanism of action. **Methods**: 60 patients with RA complicated by coronary heart disease were selected and divided into a control group and an experimental group based on different treatment plans, 30 cases in each group. The control group received conventional treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, and methotrexate, while the experimental group received white peony total glycosides in addition to the control group treatments. Both groups received continuous treatment for 24 weeks. The serological indicators [erythrocyte sedimentation rate (ESR), complement C3, rheumatoid factor (RF), anti-citrullinated peptide antibody (ACCP)], coagulation function [platelets (PLT), platelet activating factor (PAF)], inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor-alpha (TNF-α)], T lymphocyte 17 (Th17), the ratio of Th17 to regulatory T cells (Treg), Treg levels, as well as pain [visual analog scale (VAS) score], swelling (joint swelling index score), and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results**: After 4, 12, and 24 weeks of treatment, the ESR, complement C3, RF, ACCP, PLT, and PAF levels gradually decteased in both groups ($P<0.05$), and the experimental group was lower than the control group ($P<0.05$). At 24 weeks post-treatment, both groups showed reductions in CRP, IL-6, IL-1, TNF-α, Th17, Th17/Treg, VAS scores and joint swelling indices compared to pre-treatment ($P<0.05$), with the experimental group showing lower values than the control group ($P<0.05$). Treg levels increased compared to pre-treatment, with the experimental group having higher levels than the control group ($P<0.05$). There was no significant differ-

基金项目: 山东省济宁市重点研发项目(2022YXNS185;2023YXNS154)
作者简介: 李健(1981-),女,硕士,主任医师。E-mail:lijianjyfy@126.com

ence in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion**: The combination of white peony total glycosides with conventional treatment for RA complicated by coronary heart disease is beneficial in improving clinical symptoms such as pain and swelling. The mechanism may be related to the inhibition of inflammatory factor release, modulation of Th17/Treg balance, reduction of immune indicators, and improvement of coagulation function.

【**Key words**】 Paeonia lactiflora; Rheumatoid arthritis; Coronary heart disease; Efficacy; Mechanism of action

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是一种自身免疫性疾病,常表现为对称性关节炎,可导致关节软骨及关节囊等受损,引起关节僵硬畸形,并可累及多器官[1]。有研究[2-3]发现,RA 患者心脑血管疾病特别是冠心病发病率较高,可能与两者均涉及免疫功能失衡和炎症反应加剧有关。白芍总苷是一种具有抑制自身免疫反应作用的中药有效成分,可通过调节免疫功能、抑制炎症因子释放等,缓解类风湿关节炎症状[4]。同时,白芍总苷也具有保护缺血心肌的作用,可减轻心肌缺血再灌注损伤,有利于改善冠心病预后[5]。目前尚缺乏白芍总苷治疗类风湿关节炎合并冠心病的相关研究。本研究旨在探讨白芍总苷联合临床常规治疗 RA 合并冠心病的疗效及可能的作用机制。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取 2023 年 1 月至 2023 年 12 在济宁医学院附属医院收治的 60 例 RA 合并冠心病患者为研究对象,根据治疗方案不同分为对照组和试验组,每组各 30 例。对照组中,男性 12 例,女性 18 例;年龄(46.83 ± 4.11)岁;病程(19.27 ± 2.50)个月。试验组中,男性 10 例,女性 20 例;年龄(46.93 ± 4.27)岁;病程(19.37 ± 2.57)个月。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:(1)经诊断确诊为类风湿关节炎,符合 2010 年欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病学会[6]的评价标准,并以关节肿痛及晨僵为症状;(2)冠心病诊断参考《2019 欧洲心脏病学会慢性冠脉综合征的诊断和管理指南》[7]的标准;(3)年龄≥18 岁;(4)患者治疗依从性较好。排除标准:(1)患有精神类疾病或无法正常沟通者;(2)对本次研究所用药物过敏者;(3)合并心脏瓣膜或先天性心脏病者;(4)合并其他自身免疫病者;(5)合并妊娠、肿瘤或肝肾功能衰竭者。

1.2　方法

对照组患者给予双氯芬酸钠肠溶片(北京诺华制药有限公司,X1704)口服,25 mg/片,1 片/次,3 次/d + 醋酸泼尼松片(山东鲁抗辰欣药业有限公司,B24080712A)口服,5 mg/片,2 片/次,1 次/d + 甲氨蝶呤(上海信谊药厂有限公司,197240302)口服,2.5 mg/片,4 片/次,1 次/周;试验组患者在对照组基础上给予白芍总苷胶囊(宁波立华制药有限公司,107057)口服,0.3 g/粒,2 粒/次,2 次/d。两组患者均连续治疗 24 周。

1.3　观察指标

(1)血清学指标:于治疗前及治疗 4、12、24 周后采用血沉分析(Vital Scientific 公司,型号:Monitor-100)仪检测红细胞沉降率(ESR);酶联免疫吸附法检测补体 C3、类风湿因子(RF)及抗环瓜氨酸肽抗体(ACCP)水平。(2)凝血指标:于治疗前及治疗 4、12、24 周后采用全自动血细胞分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,BC-5310)检测血小板计数(PLT);采用酶联免疫吸附法检测血小板活化因子(PAF)水平。(3)炎性因子:于治疗前及治疗 24 周后采用酶联免疫吸附法检测 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 1(IL-1)、肿瘤坏死因 α(TNF-α)水平。(4)T 淋巴细胞 17(Th17)及调节性 T 细胞(Treg):于治疗前及治疗 24 周后,采用美国贝克曼流式细胞仪 Cytomics FC 500 流式细胞仪检测 Th17 及 Treg,并计算 Th17/Treg。(5)疼痛:治疗前及治疗 24 周后采用视觉模拟(VAS)评分评价,总分 0 ~ 10 分;得分越高,则表示疼痛感越剧烈[8]。(6)关节肿胀:于治疗前及治疗 24 周后采用关节肿胀指数评分评价,总分 0 ~ 3 分,得分越高表示肿胀程度越严重[9]。(7)不良反应发生情况:包括肝肾功能异常、头晕及肠胃不适等。

1.4　统计学分析

采用 SPSS21.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患者血清学指标比较

治疗前,两组患者血清 ESR、补体 C3、RF 及 ACCP 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 4、12 及 24 周后,两组患者 ESR、补体 C3、RF 及 ACCP 水平均逐渐降低($P<0.05$),且试验组各个时间点均低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者血清学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ESR(mm/h)				补体 C3(g/L)			
	治疗前	治疗 4 周后	治疗 12 周后	治疗 24 周后	治疗前	治疗 4 周后	治疗 12 周后	治疗 24 周后
对照组($n=30$)	88.36±13.21	51.72±8.48①	37.02±4.99①②	31.15±3.98①②③	1.33±0.25	1.20±0.21①	1.09±0.19①②	0.98±0.20①②③
试验组($n=30$)	87.59±13.75	43.06±6.59①	32.27±5.33①②	26.84±4.38①②③	1.32±0.27	1.09±0.21①	0.94±0.18①②	0.82±0.17①②③
t 值	0.221	4.417	3.563	3.989	0.149	2.029	3.139	3.339
P 值	0.826	<0.001	0.001	<0.001	0.882	0.047	0.003	0.001

续表 1

组别	RF(U/mL)				ACCP(RU/mL)			
	治疗前	治疗 4 周后	治疗 12 周后	治疗 24 周后	治疗前	治疗 4 周后	治疗 12 周后	治疗 24 周后
对照组($n=30$)	503.84±44.77	434.80±38.65①	308.67±34.56①②	194.60±31.32①②③	98.32±18.72	83.30±15.26①	69.42±10.13①②	48.06±8.48①②③
试验组($n=30$)	498.12±48.62	412.33±36.27①	270.42±38.15①②	175.43±29.77①②③	96.54±19.06	75.65±12.21①	54.33±9.21①②	39.20±7.05①②③
t 值	0.474	2.322	4.070	2.810	0.365	2.144	6.037	4.401
P 值	0.637	0.024	<0.001	0.007	0.716	0.036	<0.001	<0.001

①$P<0.05$,与同组治疗前比较;②$P<0.05$,与同组治疗 4 周后比较;③$P<0.05$,与同组治疗 12 周后比较。

2.2 两组患者凝血指标比较

治疗前,两组患者 PLT 及 PAF 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 4、12 及 24 周后,两组患者 PLT 及 PAF 水平均逐渐降低($P<0.05$),且试验组各时间点均低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PLT($\times10^9$/L)				PAF(μg/L)			
	治疗前	治疗 4 周后	治疗 12 周后	治疗 24 周后	治疗前	治疗 4 周后	治疗 12 周后	治疗 24 周后
对照组($n=30$)	329.77±29.72	306.68±28.25①	260.37±29.05①②	201.74±27.54①②③	7.93±1.01	7.33±0.91①	6.46±0.88①②	5.54±0.82①②③
试验组($n=30$)	331.26±30.15	285.61±27.76①	223.84±30.22①②	176.38±24.31①②③	7.95±1.02	6.83±0.96①	5.37±0.86①②	4.90±0.75①②③
t 值	0.193	2.914	4.773	3.781	0.076	2.070	4.852	3.154
P 值	0.848	0.005	<0.001	<0.001	0.939	0.043	<0.001	0.003

①$P<0.05$,与同组治疗前比较;②$P<0.05$,与同组治疗 4 周后比较;③$P<0.05$,与同组治疗 12 周后比较。

2.3 两组患者炎性因子比较

治疗前,两组患者血清 CRP、IL-6、IL-1、TNF-α 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 24 周后,两组患者 CRP、IL-6、IL-1、TNF-α 水平均降低($P<0.05$),且试验组均低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者炎性因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CRP(mg/L)		IL-6(ng/L)		IL-1(pg/mL)		TNF-α(ng/L)	
	治疗前	治疗 24 周后	治疗前	治疗 24 周后	治疗前	治疗 24 周后	治疗前	治疗 24 周后
对照组($n=30$)	37.26±4.68	22.13±3.20①	30.94±4.11	24.72±2.54①	21.74±4.65	12.01±2.42①	248.12±27.63	165.44±20.63①
试验组($n=30$)	38.56±4.87	16.34±2.75①	31.38±4.23	16.36±1.57①	21.43±4.27	8.87±1.35①	246.51±26.38	141.80±15.71①
t 值	1.054	7.516	0.409	15.335	0.269	6.206	0.231	4.993
P 值	0.296	<0.001	0.684	<0.001	0.789	<0.001	0.818	<0.001

①$P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者 Th17 及 Treg 比较

治疗前,两组患者 Th17、Treg 及 Th17/Treg 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 24 周后,两组患者 Th17 及 Th17/Treg 均降低($P<0.05$),且试验组低于对照组;Treg 均升高($P<0.05$),且试验组高于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4　两组患者 Th17 及 Treg 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Th17(%)		Treg(%)		Th17/Treg	
	治疗前	治疗 24 周后	治疗前	治疗 24 周后	治疗前	治疗 24 周后
对照组($n=30$)	6.15±0.98	4.93±0.80①	4.22±0.59	5.41±0.70①	1.49±0.31	0.93±0.20①
试验组($n=30$)	6.20±1.01	4.22±0.71①	4.28±0.54	6.13±0.62①	1.47±0.28	0.69±0.13①
t 值	0.195	3.636	0.411	4.217	0.262	5.511
P 值	0.846	<0.001	0.683	<0.001	0.794	<0.001

①$P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.5　两组患者疼痛及关节肿胀比较

治疗前,两组患者 VAS 及关节肿胀指数评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 24 周后,两组患者 VAS 及关节肿胀指数评分均降低($P<0.05$),且试验组低于对照组($P<0.05$)。见表 5。

表 5　两组患者疼痛及关节肿胀比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	VAS 评分		关节肿胀指数评分	
	治疗前	治疗 24 周后	治疗前	治疗 24 周后
对照组($n=30$)	5.80±0.61	3.20±0.55①	2.80±0.41	1.77±0.43①
试验组($n=30$)	5.67±0.71	2.50±0.57①	2.73±0.45	1.03±0.18①
t 值	0.761	4.84	0.63	8.695
P 值	0.450	<0.001	0.531	<0.001

①$P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.6　两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间,对照组患者发生肝肾功能异常 1 例,头晕 2 例,不良反应发生率为 10.00%。试验组发生肠胃不适 1 例,不良反应发生率为 3.33%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.268$,$P=0.605$)。

3　讨论

RA 是一种多关节对称性炎症疾病,发病机制涉及免疫系统异常和炎症介质释放,导致全身血管受到炎症因子浸润,增加了患者并发冠心病等心血管事件的风险[10-11]。因此,治疗 RA 合并冠心病时,需要同时调节免疫系统和抑制炎症反应。

T 细胞亚群失衡,特别是 Th17 和 Treg 细胞及其免疫应答产物的失衡,在 RA 病程中扮演重要角色。随着病情加重,Th17 表达增高,Th17/Treg 比值失衡,与冠心病的并发风险密切相关[12-13]。本研究结果显示,白芍总苷能有效抑制多种炎症介质(CRP、IL-6、IL-1、TNF-α)的释放,并下调 Th17 表达,改善 Th17/Treg 细胞因子比例失衡。白芍总苷是从芍药干燥根中提取的有效成分,具有镇痛、抗炎和免疫调节作用[14]。白芍总苷联合免疫抑制剂治疗比单用免疫抑制剂更有效,可能通过以下机制:(1)抑制 NF-κB 信号通路,减轻炎症反应,降低炎症介质表达;(2)降低 IL-6 水平,减少 Th17 细胞分化;(3)刺激抗炎因子产生,促进 Treg 细胞产生,改善 Th17/Treg 平衡[15]。这些机制共同作用,增强了抗炎效果,改善了免疫细胞平衡,为 RA 合并冠心病患者提供更有效的治疗。

本研究结果显示,治疗后两组患者 ESR、补体 C3、RF 和 ACCP 水平均降低($P<0.05$),试验组降低更明显($P<0.05$)。可能原因包括 ESR 下降反映全身炎症状态改善;补体 C3 降低表明慢性炎症状态缓解;RF 水平降低反映自体免疫反应和慢性炎症减轻;ACCP 水平下降与关节损伤和炎症活动度改善相关。白芍总苷治疗 RA 合并冠心病的作用机制可能与下列因素有关:(1)促进调节性 T 细胞(Treg)产生,抑制自身免疫反应和持续性炎症;(2)降低动脉粥样硬化风险,提供心血管保护;(3)与免疫抑制剂协同,增强整体免疫调节功能;(4)调节 B 细胞活性,抑制抗体分泌,降低 RF 和 ACCP 水平;(5)降低补体活化,减少补体 C3 表达。王红等[16]研究表明,RA 患者凝血系统功能失调,PLT 和 PAF 表达水平异常上调。本研究结果也显示,治疗后两组患者患者 PLT 和 PAF 水平均下调($P<0.05$),试验组治疗效果更为明显($P<0.05$)。可能是因为联合治疗改善了血管内皮功能,降低了 PLT 激活程度;增强的免疫调节能力降低了对 PLT 和 PAF 的异常刺激;降低血液黏稠度,改善凝血功能,减少内皮损伤。此外,白芍总苷联合免疫抑制剂治疗比单用免疫抑制剂更有效地缓解了患者的疼痛和肿胀症状。可能是由于综合治疗效果改善了炎症、免疫和凝血功能,从而更有效地改善患者临床症状。

综上,采用白芍总苷治疗 RA 合并冠心病,能有效改善患者临床症状及凝血功能,抑制炎症反应,机制可能与抑制炎症因子释放、调节 Th17/Treg 平衡、降低免疫指标及改善凝血功能有关。

(下转第 228 页)