

# 盘龙七片辅助甲氨蝶呤和美洛昔康治疗类风湿关节炎的疗效及对 TLR/MyD88 信号通路的影响<sup>△</sup>

陈辉<sup>1\*</sup>, 刘伟杰<sup>2</sup>, 李伟<sup>2#</sup> (1. 哈尔滨医科大学附属第二医院药学部, 哈尔滨 150086; 2. 哈尔滨医科大学附属第二医院风湿免疫科, 哈尔滨 150086)



中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)03-0290-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.03.008

**摘要** 目的:探讨盘龙七片辅助甲氨蝶呤和美洛昔康治疗类风湿关节炎(RA)的疗效及对 Toll 样受体(TLR)/髓样分化因子 88(MyD88)信号通路的影响。方法:选取 2018 年 12 月至 2021 年 9 月于该院就诊的 102 例 RA 患者,按照随机数字表法分为对照组( $n=51$ )和治疗组( $n=51$ )。比较两组患者的总有效率,治疗前后的双手平均握力、晨僵时间、28 个关节数疾病活动度评分(DAS28)和疼痛数字评价量表(NRS),比较实验室检测指标、TLR2 mRNA、MyD88 mRNA 表达水平及不良反应发生情况。结果:治疗组患者的总有效率为 94.12%(48/51),高于对照组的 80.39%(41/51),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与治疗前相比,两组患者治疗后的 DAS-28 评分、NRS 评分显著降低,双手平均握力显著增加,晨僵时间显著缩短,全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度、纤维蛋白原(FIB)和红细胞沉降率(ESR)均显著降低,类风湿因子(RF)、抗链球菌溶血素 O(ASO)、C 反应蛋白(CRP)、抗环瓜氨酸肽抗体(ACCP)、TLR2 mRNA 和 MyD88 mRNA 表达水平显著降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。与对照组相比,治疗组患者治疗后的 DAS-28 评分、NRS 评分降低,双手平均握力增加,FIB、ESR、RF、ASO、CRP、ACCP、TLR2 mRNA 和 MyD88 mRNA 表达水平显著降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。对照组、治疗组患者的不良反应发生率分别为 21.57%(11/51)、23.53%(12/51),差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:盘龙七片辅助甲氨蝶呤和美洛昔康治疗 RA 患者可有效提高疗效,改善临床症状和体征,减轻疼痛,且安全性高,其可能是通过抑制 TLR/MyD88 信号通路介导的炎症反应来发挥作用。

**关键词** 盘龙七片; 类风湿关节炎; 临床疗效; Toll 样受体/髓样分化因子 88

## Efficacy of Panlongqi Tablets Combined with Methotrexate and Meloxicam in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Its Effects on TLR/MyD88 Signal Pathway<sup>△</sup>

CHEN Hui<sup>1</sup>, LIU Weijie<sup>2</sup>, LI Wei<sup>2</sup> (1. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China; 2. Dept. of Rheumatism and Immunology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy of Panlongqi tablets combined with methotrexate and meloxicam in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) and its effects on Toll-like receptor (TLR)/myeloid differentiation factor 88 (MyD88) signal pathway. **METHODS:** Totally 102 patients with RA admitted into the hospital from Dec. 2018 to Sept. 2021 were extracted to divided into the control group ( $n=51$ ) and the treatment group ( $n=51$ ) via the random number table method. The total effective rate, the average grip strength of both hands, morning stiffness time, 28 joints disease activity score (DAS28) and pain numerical rating scale (NRS) were compared between two groups. The laboratory test indexes, TLR2 mRNA, MyD88 mRNA expression levels and adverse drug reactions were compared. **RESULTS:** The total effective rate of the treatment group was 94.12% (48/51), higher than 80.39% (41/51) of the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Compared with before treatment, the DAS-28 and NRS scores of two groups after treatment decreased significantly, the average grip strength of both hands increased significantly, and the morning stiffness time was shortened, the whole blood low shear viscosity, whole blood high shear viscosity, plasma viscosity, fibrinogen (FIB) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) of two groups after treatment decreased, the levels of rheumatoid factor (RF), anti streptolysin O (ASO), C-reactive protein (CRP) and anti cyclic citrullinated peptide antibody (ACCP), TLR2 mRNA and MyD88 mRNA of two groups after treatment decreased significantly, with statistically significant difference ( $P<0.05$ ). Compared with the control group, the DAS-28 and NRS scores decreased, the average grip strength of both hands increased, the levels of FIB, ESR, RF, ASO, CRP, ACCP, TLR2 mRNA and MyD88 mRNA in the treatment group decreased

△ 基金项目:2019 年黑龙江省自然科学基金项目(No. A20190269)

\* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:chenhui160824@163.com

# 通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:类风湿关节炎。E-mail:lw200602722@126.com

significantly after treatment, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The incidences of adverse drug reactions in the control group and treatment group was respectively 21.57% (11/51) and 23.53% (12/51), the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: The efficacy of Panlongqi tablets combined with methotrexate and meloxicam can effectively improve the efficacy of RA patients, improve the clinical symptoms and signs, relief pain with higher safety. It may play a role by inhibiting the inflammatory response mediated by TLR/MyD88 signal pathway.

**KEYWORDS** Panlongqi tablets; Rheumatoid arthritis; Clinical efficacy; Toll-like receptor/myeloid differentiation factor 88

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是慢性自身免疫性疾病,该病是以双手和腕等小关节受累为主的侵蚀性关节炎,主要表现为受累关节疼痛、肿胀、功能降低<sup>[1]</sup>。我国大陆地区 RA 患病率为 0.42%,病程 5~10 年的致残率高达 43.5%,严重影响患者的生活质量<sup>[2]</sup>。临床上主要治疗药物包括非甾体抗炎药、糖皮质激素、抗风湿药及传统中药材等,可以减轻患者疼痛,防止关节软骨损害,控制关节炎的发展速度<sup>[3]</sup>。甲氨蝶呤属于免疫抑制剂,在临床常用于 RA 的治疗,具有抗炎和免疫抑制作用,但无法快速缓解 RA 患者的临床症状及体征,且具有较高毒性,故需联合其他药物进行治疗<sup>[4]</sup>。美洛昔康属于非甾体抗炎药,抗炎、镇痛效果较好,对胃肠道和肾脏损伤小,但长期服用可增加心血管风险<sup>[5]</sup>。临床应用甲氨蝶呤和美洛昔康联合治疗 RA 的疗效良好,短期毒性较小,但不宜长期服用。盘龙七片是中成药,具有活血化瘀、祛风除湿、消肿止痛的功效,主要用于治疗风湿性关节炎、强直性脊柱炎、骨折及软组织损伤等,不良反应小,易耐受<sup>[6-7]</sup>。本研究旨在探讨盘龙七片辅助甲氨蝶呤和美洛昔康治疗 RA 的临床疗效及对 Toll 样受体(TLR)/髓样分化因子 88(MyD88)信号通路的影响,为进一步提高 RA 的长期治疗效果和安全性提供一定参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取 2018 年 12 月至 2021 年 9 月于我院就诊的 102 例 RA 患者。纳入标准:符合《2018 中国类风湿关节炎诊疗指南》<sup>[2]</sup>中的相关诊断标准;依从性较好,可配合完成整个研究,自愿参与本研究,并签订知情同意书;近 2 周内未使用免疫抑制剂、抗凝和溶栓等相关药物治疗者。排除标准:痛风、强直性脊柱炎和骨科病变者;心、肝、肺及肾等严重原发性病变、其他自身免疫系统疾病如系统性血管炎、内分泌系统病变如甲状腺病变及其他病变引起的关节炎患者;近期使用过或者正在使用会影响疗效观察的药物、对非甾体类药物过敏或消化道溃疡患者;妊娠期或哺乳期妇女。本研究经我院伦理委员会审批同意(批件号:2018HYDDEYY-016-21)。

按照随机数字表法将患者分为对照组( $n=51$ )和治疗组( $n=51$ )。对照组患者年龄 39~61 岁,平均(51.13±6.87)岁;男性 20 例,女性 31 例;平均病程(4.95±1.24)年;体重指数 18.51~28.37 kg/m<sup>2</sup>,平均(24.24±3.09) kg/m<sup>2</sup>。治疗组患者年龄 35~63 岁,平均(51.41±8.61)岁;男性 22 例,女性 29 例;平均病程(4.74±1.44)年;体重指数 19.62~30.15 kg/m<sup>2</sup>,平均(25.01±3.78) kg/m<sup>2</sup>。两组患者一般资料均衡可比。

### 1.2 方法

对照组患者口服甲氨蝶呤片(规格:2.5 mg),1 次 10 mg,1 周 1 次;联合口服美洛昔康片(规格:7.5 mg),1 次 7.5 mg,1 日 2 次。治疗组患者在对照组的基础上口服盘龙七片(规格:0.3 g),1 次 1.2 g,1 日 3 次。两组患者连续治疗 8 周。

### 1.3 观察指标

观察比较治疗前后两组患者的主要相关症状、体征评分和实验室检测指标。(1)28 个关节数疾病活动度评分(DAS-28):DAS-28 评分<2.6 分为病情稳定,2.6 分≤DAS-28 评分≤3.2 分为轻度活动,3.2 分<DAS-28 评分≤5.1 分为中度活动,DAS-28 评分>5.1 分为重度活动,分数越高,提示病情活动性越高<sup>[8]</sup>。(2)疼痛数字评价量表(NRS)评分:将疼痛程度用 0—10 表示,10 表示剧痛,0 表示无痛,数字越大代表疼痛越剧烈,患者挑选数字代表其疼痛程度<sup>[9]</sup>。(3)双手平均握力检测:患者在无支撑状态下双手紧握卷起且充气 20 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)的袖带,对最大压力进行监测,3 次测量取平均值。(4)晨僵时间:从患者清晨醒后有僵硬感起算,至僵硬感明显减轻为止,以 min 计算。(5)实验室检测指标:收集患者治疗前后清晨空腹静脉血液样本 5 mL,使用全自动血液流变仪检测血液流变学指标水平,包括血浆黏度、全血高切黏度和全血低切黏度;使用全自动红细胞沉降率仪检测红细胞沉降率(ESR);静脉血离心,分离血清后,使用免疫比浊法严格按照说明书测定血清纤维蛋白原(FIB)、抗链球菌溶血素 O(ASO)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)和抗环瓜氨酸肽抗体(ACCP)水平,试剂盒购自宁波瑞源生物科技有限公司。(6)不良反应:观察并统计两组患者治疗期间出现肝功能损害、胃肠道不适和口腔溃疡等不良反应发生情况。

### 1.4 疗效评定标准

参照 RA 的国内疗效判定标准<sup>[10]</sup>,有效标准为患者关节压痛指数、关节压痛数、关节肿胀指数和关节肿胀数,晨僵时间、握力、日常生活能力,采用医师全面评估和患者全面评估 2 个方式,ESR、CRP 和 RF 等指标改善≥30%;其中有效分为 3 个等级,明显进步为上述指标改善≥75%,进步为上述指标改善≥50%,改善为上述指标改善≥30%。无效标准为上述指标改善<30%。总有效率=(明显进步病例数+进步病例数+改善病例数)/总病例数×100%。

### 1.5 人外周血淋巴细胞(PBMCs)分离、培养

两组患者于清晨空腹时抽取肝素抗凝静脉血 5 mL,用聚蔗糖-泛影葡胺密度梯度离心法分离得到外周血单个核细胞(PBMCs)。调整细胞度至  $5 \times 10^6$  个细胞/mL,接种于 24 孔

板,每孔 1 mL,置于 37 ℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 4 h 后弃上清液,获得贴壁的 PBMCs。使用 RPMI-1640 完全培养基重悬(内含 100 U/mL 青霉素、100 μg/mL 链霉素和 10% 胎牛血清) PBMCs。将 PBMCs 分为 5 组,每组设 5 个复孔用于实验。

### 1.6 定量反转录聚合酶链反应(RT-PCR)法检测 TLR2 mRNA、MyD88 mRNA

采用 Trizol 法提取外周血 PBMCs 的总 RNA,紫外分光光度仪测定 RNA 的质量和浓度。取 RNA 样品 5 μL,甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)为内参基因,使用试剂盒逆转录合成 cDNA。GAPDH 所用引物为:上游 5'-CATCTCTTTTTCGCTCGCCA-3'、下游 5'-TTAAAAGCAGCCCTGGTGACC-3'; MyD88: 上游 5'-ATTTGCACTCAGCCTCTCTCCA-3'、下游 5'-CGAGTCCAGAACCAAGATTGG-3'; TLR2: 上游 5'-CCATGGCCTGTGGTATATGA-3'、下游 5'-GTTCTCCACCCAGTAGGCAT-3'。RT-PCR 反应条件:94 ℃、5 min×1 次,94 ℃、30 s,52 ℃、15 s,72 ℃、30 s,循环 35 次,72 ℃、5 min×1 次。溶解曲线:以 60 ℃ 为初始温度,每隔 30 s 升高 0.5 ℃,直到温度上升至 95 ℃,测定 TLR2 mRNA、MyD88 mRNA 水平。

### 1.7 统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计学软件进行数据处理。计量资料如 DAS-28 评分、晨僵时间、实验室检测指标、TLR2 mRNA 和 MyD88 mRNA 等均符合正态分布,采用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内前后比较采用配对样本 *t* 检验;计数资料如性别、疗效等采用频数进行描述,采用  $\chi^2$  检验,检验

水准  $\alpha=0.05, P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效比较

治疗组患者的总有效率为 94.12%,高于对照组的 80.39%,差异有统计学意义( $\chi^2=4.320, P=0.038$ ),见表 1。

表 1 两组患者疗效比较

组别	明显进步/例	进步/例	改善/例	无效/例	总有效/例	总有效率/%
治疗组(n=51)	15	14	19	3	48	94.12
对照组(n=51)	9	10	22	10	41	80.39

### 2.2 DAS-28 评分、NRS 评分、双手平均握力和晨僵时间比较

治疗 8 周后,两组患者的 DAS-28 评分、NRS 评分均明显降低,双手平均握力均明显增加,晨僵时间明显缩短,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );且与对照组相比,治疗组患者治疗后的 DAS-28 和 NRS 评分降低,双手平均握力增加,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),而两组患者晨僵时间的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

### 2.3 实验室检测指标水平比较

治疗 8 周后,两组患者的血浆黏度、全血高切黏度和全血低切黏度、FIB、ESR、ACCP、RF、CRP 和 ASO 均低于治疗前;且与对照组治疗后相比,治疗组患者治疗后的 FIB、ESR、ASO、CRP、RF 和 ACCP 显著降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 2 两组患者 DAS-28 评分、NRS 评分、双手平均握力和晨僵时间比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	DAS-28 评分/分	NRS 评分/分	双手平均握力/mm Hg	晨僵时间/min
治疗组(n=51)	治疗前	6.17±0.81	7.83±0.78	46.00±6.03	90.56±7.72
	治疗后	2.27±0.62	1.16±0.28	70.78±5.62	45.68±5.57
	差值	-3.90±1.53	-6.67±0.28	24.78±6.33	-44.88±11.59
对照组(n=51)	治疗前	6.09±1.14	6.58±1.07	46.30±6.26	89.98±9.31
	治疗后	3.19±0.61	2.56±0.83	60.49±6.70	47.98±6.33
	差值	-2.90±1.55	-5.02±1.85	14.19±12.67	-42.90±17.07
成组 <i>t, P</i>	配对 <i>t, P</i>	18.204, 0.000	170.119, 0.000	27.956, 0.000	27.654, 0.000
	配对 <i>t, P</i>	13.361, 0.000	19.378, 0.000	7.998, 0.000	17.948, 0.000
	配对 <i>t, P</i>	13.361, 0.000	19.378, 0.000	7.998, 0.000	17.948, 0.000
成组 <i>t, P</i>	治疗前	0.409, 0.683	1.348, 0.181	0.246, 0.806	0.342, 0.733
	治疗后	7.554, 0.000	11.414, 0.000	8.403, 0.000	1.186, 0.238
	配对 <i>t, P</i>	13.361, 0.000	19.378, 0.000	7.998, 0.000	17.948, 0.000

### 2.4 PBMCs 中 TLR2 mRNA、MyD88 mRNA 表达水平比较

体外培养两组患者的 PBMCs 细胞中,治疗后 TLR2 mRNA 和 MyD88 mRNA 表达水平均显著降低( $P<0.05$ );与对照组相比,治疗组治疗后 TLR2 mRNA 和 MyD88 mRNA 表达水平显著降低( $P<0.05$ ),差异均有统计学意义,见表 4。

### 2.5 不良反应发生情况比较

治疗期间,对照组患者发生 6 例轻度肝功能损害(丙氨酸转氨酶>46 U/L,天冬氨酸转氨酶>62 U/L),3 例胃肠道不适,2 例口腔溃疡,不良反应发生率为 21.57%;治疗组患者发生 5 例轻度肝功能损害,4 例胃肠道不适,3 例口腔溃疡,不良反应发生率为 23.53%。两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义( $\chi^2=0.056, P=0.813$ )。且两组患者的不良反应均较轻微,停药或减小剂量后缓解,患者均未出现严重不良反应。

## 3 讨论

RA 是临床上较常见的以慢性多关节炎炎症性病变为主的自身免疫性疾病,与遗传和环境因素有关,易导致关节的破坏、畸形和功能障碍,造成不同程度的功能性残疾<sup>[11-12]</sup>。目前,临床可使用低剂量甲氨蝶呤治疗 RA,预防关节软骨破坏,减轻系统性并发症,但会有恶心呕吐、口腔溃疡和肝功能损伤的不良反应<sup>[4]</sup>。将甲氨蝶呤与非甾体抗炎药如美洛昔康联合应用,虽有一定疗效,但无法根治疾病,且有一定不良反应,不能长期用药<sup>[3,13-14]</sup>。传统中药具有多成分、多靶点协同且不良反应小等优势,其针对 RA 的应用和研究正不断加深,在延缓病情发展、改善临床症状等方面积累了一定经验。研究结果表明,盘龙七片可缓解风湿寒性关节痛且不良反应小<sup>[15]</sup>。

本研究结果提示,盘龙七片辅助甲氨蝶呤和美洛昔康治疗 RA 患者有较好的临床疗效,可进一步提高 RA 的治疗效果,减

表3 两组患者治疗前后实验室检测指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ )Tab 3 Comparison of laboratory indexes between two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	全血低切黏度/(mPa·s)	全血高切黏度/(mPa·s)	血浆黏度/(mPa·s)	FIB/(mg/L)
治疗组(n=51)	治疗前	11.54±1.31	9.16±0.99	2.68±0.45	5.68±0.81
	治疗后	7.67±1.03	6.98±0.89	1.66±0.69	1.57±0.19
	差值	-3.87±1.20	-2.18±0.66	-1.02±0.74	-4.11±0.43
	配对t,P	23.031,0.000	23.588,0.000	9.844,0.000	68.259,0.000
	成组t,P	1.679,0.096	1.168,0.246	1.051,0.296	1.117,0.267
对照组(n=51)	治疗前	11.07±1.51	9.38±0.91	2.80±0.68	5.88±0.99
	治疗后	7.89±0.56	7.17±0.72	1.95±0.89	3.68±0.50
	差值	-3.18±0.56	-2.21±1.32	-0.85±1.17	-2.20±1.13
	配对t,P	40.553,0.000	11.956,0.000	5.188,0.000	13.904,0.000
	成组t,P	1.340,0.183	1.185,0.239	1.839,0.069	28.171,0.000

  

组别	时间	ESR/(mm/h)	ASO/(U/mL)	CRP/(mg/L)	RF/(IU/mL)	ACCP/(RU/mL)
治疗组(n=51)	治疗前	58.32±3.39	203.43±13.29	22.14±1.69	69.35±3.29	95.78±11.59
	治疗后	18.47±1.37	131.44±10.07	14.86±1.37	39.54±4.99	39.57±6.91
	差值	-39.85±2.90	-71.99±11.88	-7.28±2.76	-29.81±5.32	-56.21±14.13
	配对t,P	98.133,0.000	43.275,0.000	18.837,0.000	40.016,0.000	28.409,0.000
	成组t,P	0.991,0.324	1.858,0.066	1.654,0.101	2.244,0.074	0.679,0.499
对照组(n=51)	治疗前	58.89±2.32	199.67±5.68	21.46±2.40	70.46±2.91	94.65±2.64
	治疗后	25.34±1.55	167.57±4.66	19.01±1.20	61.43±2.68	53.29±2.86
	差值	-33.55±2.48	-32.10±8.53	-2.45±2.40	-9.03±2.00	-41.36±2.97
	配对t,P	96.611,0.000	26.875,0.000	7.290,0.000	32.244,0.000	99.451,0.000
	成组t,P	23.716,0.000	23.253,0.000	16.273,0.000	27.599,0.000	13.102,0.000

表4 两组患者治疗前后TLR2 mRNA、MyD88 mRNA表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ )Tab 4 Comparison of TLR2 mRNA and MyD88 mRNA expression levels between two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	TLR2 mRNA	MyD88 mRNA
对照组(n=9)	治疗前	2.89±0.79	3.27±0.61
	治疗后	1.32±0.47	1.53±0.47
	差值	-1.57±0.38	-1.74±1.24
	配对t,P	12.395,0.000	4.210,0.003
	成组t,P	0.313,0.758	0.340,0.738
治疗组(n=9)	治疗前	2.78±0.70	3.36±0.51
	治疗后	0.96±0.23	0.92±0.19
	差值	-1.82±0.61	-2.44±0.31
	配对t,P	8.951,0.000	23.613,0.000
	成组t,P	2.479,0.025	3.610,0.002

注:每个指标均做3份独立样本,各平行试验/观测3次,故数据样本量为3×3=9

Note:three independent samples are made for each indicator, three times of observation for each parallel test, the data sample size is 3×3=9

轻疼痛,改善临床症状和体征,且短期治疗不良反应未明显增加。盘龙七片中包含盘龙七、竹根七、川乌、草乌、老鼠七和丹参等29味中药材,其中支柱蓼、八里麻、竹根七、羊角七和伸筋草可舒筋通络,祛风湿,消肿镇痛;川乌、草乌可祛除风寒湿气,散寒止痛;秦艽、络石藤可祛风湿,止痹痛;配伍加皮、缬草可加强祛风湿、止痹痛且芳香通络;杜仲、壮筋丹可强筋壮骨,祛风湿;老鼠七、白毛七和祖师麻可祛风通络,消肿止痛,增强祛风湿、散瘀之力;因此,盘龙七片具有祛风除湿、消肿止痛功能,可显著改善RA引起的关节疼痛和肿胀等症状<sup>[16-17]</sup>。

早期研究结果发现,RA患者血液黏度显著升高,血液流变学异常<sup>[18]</sup>。FIB是造成血液黏度升高的主要因素<sup>[19]</sup>。盘龙七片中含有的当归、丹参可活血、养血,也可祛瘀;重楼、牛膝可活血、祛瘀、消肿;红花、乳香和没药既可活血祛瘀,也可行气止痛<sup>[16]</sup>。本研究结果表明,盘龙七片可改善RA患者的血液流变学,降低血液黏度。此外,盘龙七片联合甲氨蝶呤和美洛昔康具有一定的抗炎效果,有助于控制RA的病情发展,对提高

临床疗效和改善预后具有积极意义。

TLR/MyD88信号通路介导的炎症反应在RA发病中具有重要作用,抑制TLR/MyD88通路可以减轻RA炎症反应<sup>[20]</sup>。TLR通路可上调炎症细胞因子和趋化因子,加速炎症反应,延长炎症时间。MyD88是TLR信号通路中的一个关键的转导蛋白,通过传递TLR信息,参与炎症的发生发展<sup>[21]</sup>。TLR与MyD88结合后可激活下游核因子κB,从而诱导白细胞介素1β、白细胞介素6和肿瘤坏死因子α等炎症细胞因子水平升高<sup>[22]</sup>。本研究结果显示,治疗后两组患者的TLR2 mRNA和MyD88 mRNA表达水平均显著低于治疗前,且治疗组明显低于对照组。有研究结果发现,盘龙七片可上调骨关节炎小鼠膝关节软骨细胞中沉默信息转录调控因子1(SIRT1)蛋白水平,下调核因子κB蛋白水平<sup>[23]</sup>。SIRT1广泛参与调控机体细胞的基因转录,推测盘龙七片可能是通过上调SIRT1水平影响组蛋白的去乙酰化来参与调控TLR2和MyD88的mRNA表达水平,有待进一步研究验证。以上结果表明,加用盘龙七片治疗RA可能是通过抑制TLR/MyD88信号通路减少炎症介质的释放,从而达到消炎镇痛效果。

综上所述,盘龙七片辅助甲氨蝶呤和美洛昔康治疗RA患者可进一步改善主要临床表现、体征,改善实验室指标,且安全性较高,可能与盘龙七片可显著抑制TLR/MyD88信号通路有关,但盘龙七片治疗RA的具体分子机制和长期效果仍有待系统且深入的研究。

## 参考文献

- [1] 倪伟. 内科学[M]. 3版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 368-369.
- [2] 中华医学会风湿病学分会. 2018中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.
- [3] 杨丽, 刘荣华, 黄四碧, 等. 类风湿性关节炎的发病机制及治疗药物研究进展[J]. 中国药房, 2021, 32(17): 2154-2159.
- [4] 江维, 赵毅, 蒋红, 等. 不同剂量甲氨蝶呤联合不同剂量叶酸治疗活动期类风湿关节炎的临床研究[J]. 现代生物医学进展,

- 2021, 21(21): 4127-4131.
- [5] 谢昊,李若菲,丁紫嫣,等. 基于FAERS数据库的美洛昔康不良反应信号挖掘研究[J]. 中南药学, 2021, 19(8): 1711-1716.
- [6] 龚庆凤. 盘龙七片的药理作用和临床用途[J]. 中外医疗, 2009, 28(21): 167.
- [7] 张雪冲,师芳琴,吉海旺. 盘龙七片治疗类风湿性关节炎60例[J]. 现代中医药, 2011, 31(6): 41-42.
- [8] LEEB B F, ANDEL I, SAUTNER J, et al. The DAS28 in rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43(12): 1504-1507.
- [9] 严广斌. NRS疼痛数字评价量表 numerical rating scale[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2014, 8(3): 410.
- [10] 孙凌云,金欧,王红,等. 2种疗效判断标准对洛索洛芬治疗类风湿关节炎的评价[J]. 中国新药与临床杂志, 2003, 22(3): 164-167.
- [11] GIANNINI D, ANTONUCCI M, PETRELLI F, et al. One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 38(3): 387-397.
- [12] 疏金玲,张玲玲,魏伟. 酪氨酸激酶抑制剂治疗类风湿关节炎研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(9): 713-720.
- [13] SMOLEN J S, LANDEWÉ R B M, BIJLSMA J W J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6): 685-699.
- [14] 苏漫,张文斌,汪洋. 小活络汤加减治疗类风湿关节炎疗效及对关节功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(13): 1846-1849.
- [15] 王明杰,任世定,张运佳,等. 瑶药千斤拔油针联合盘龙七片治疗类风湿关节炎的临床疗效[J]. 广西医学, 2018, 40(15): 1737-1738.
- [16] 耿维凤. 盘龙七片的药理作用与临床评价[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(18): 130-131.
- [17] 巨振兴,徐永军. 盘龙七片联合塞来昔布治疗类风湿性关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(11): 3011-3015.
- [18] 卢勇,刘兆明,张泽学,等. 痹痛膏灸治疗寒湿痹阻型类风湿膝关节的疗效及对免疫炎症失衡和血液流变学的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(13): 1385-1390.
- [19] 石秀芳,吕礼应,张玉慧,等. 类风湿关节炎患者血清25-羟维生素D和白蛋白/纤维蛋白原比值的临床意义[J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45(2): 186-192.
- [20] 赵永刚,周艳春,李明才,等. TLR/MyD88信号通路与自身免疫性疾病[J]. 生命的化学, 2008, 28(4): 457-460.
- [21] GOMES DA SILVA I I F, BARBOSA A D, SOUTO F O, et al. MYD88, IRAK3 and rheumatoid arthritis pathogenesis: analysis of differential gene expression in CD14+ monocytes and the inflammatory cytokine levels [J]. *Immunobiology*, 2021, 226(6): 152152.
- [22] 白琳,杨雨欣,万巧凤,等. 黄芩苷经TLR2/NF-κB途径减轻类风湿关节炎大鼠滑膜炎[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(11): 1569-1573.
- [23] 刘婷,熊轶喆,杜国庆,等. 盘龙七片调控SIRT1/NF-κB通路对骨关节炎软骨细胞凋亡的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2021, 40(3): 75-80.

(收稿日期:2022-07-26 修回日期:2022-09-28)

(上接第289页)

- [4] 葛赛,宋欣怡,姜惠跃,等. 结核分枝杆菌药物作用机理及耐药机制研究进展[J/OL]. 海南医学院学报:1-13[2023-01-17]. DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20221128.002.
- [5] 谢延,张胜男,曾显声,等. 抗结核药物肝损伤220例临床分析[J]. 实用预防医学, 2009, 16(3): 948-949.
- [6] 潘志红. 还原性谷胱甘肽在治疗药物性肝炎的临床疗效[J]. 中国民族民间医药, 2012, 21(13): 25-26.
- [7] 赵驰,李虹庆. 双环醇片干预耐药性结核治疗所致药物性肝炎临床研究[J]. 中国药业, 2016, 25(4): 46-47, 48.
- [8] 张培元. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(2): 70-74.
- [9] 中华医学会结核病学分会. 抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(5): 343-356.
- [10] 杨常菀,巴清云,张志新,等. 双环醇联合还原型谷胱甘肽治疗抗结核药物性肝炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(4): 653-656.
- [11] 张敏,李星星,何霞,等. 抗结核治疗中药物肝损伤相关因素的Logistic回归分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(18): 2387-2389, 2393.
- [12] 呼丹,刘悦,樊星,等. 药物性肝损伤研究概述[J]. 国际药学研究杂志, 2014, 41(2): 164-168.
- [13] 中华医学会结核病学分会,《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10): 732-736.
- [14] 葛旭,王国兴,吴迪. 还原型谷胱甘肽联合肠内免疫微生态培养对重症急性胰腺炎患者内毒素及肝功能的影响[J]. 医学综述, 2022, 28(5): 1004-1008.
- [15] 杨秀军,梁晗. 环醇联合还原型谷胱甘肽及拉米夫定治疗慢乙肝合并脂肪性肝病的疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2010, 26(24): 3768-3769.
- [16] 徐辉,高志文,刘健,等. 多烯磷脂酰胆碱胶囊联合还原型谷胱甘肽治疗抗结核药物致肝损伤患者的临床疗效[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(4): 164-167.
- [17] 巨煜华. 双环醇片联合还原型谷胱甘肽治疗乙型肝炎的近期疗效观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2009, 25(4): 306-307.
- [18] 王宇明,李燕. 双环醇保肝抗炎药理机制研究新进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 19(7): 674-677.
- [19] 谢雯,于乐成. 双环醇临床应用专家共识——2020版[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(3): 177-185.
- [20] 郑素静. 双环醇片治疗药物性肝炎的效果及对肝功能指标表达的影响[J]. 中国处方药, 2021, 19(8): 78-79.
- [21] 刘佩英. 双环醇治疗抗结核药所致肝损害269例临床疗效观察[J]. 中国社区医师:医学专业, 2011, 13(22): 67.
- [22] 张为卿. 双环醇片防治抗结核药物致肝功能损害的临床观察[J]. 微量元素与健康研究, 2011, 28(5): 13-14.
- [23] 张海生,陈瑞烈. 双环醇联合还原型谷胱甘肽对抗结核药物性肝炎患者肝功能及氧化应激反应的影响[J]. 临床医学工程, 2019, 26(10): 1397-1398.
- [24] 周晓颖,王琳. 双环醇联合还原型谷胱甘肽治疗抗结核药物性肝炎的临床分析[J]. 中国医药指南, 2020, 18(5): 76-77.

(收稿日期:2022-10-26 修回日期:2023-01-17)