

# 扶中清痹通络汤联合益赛普对活动期类风湿关节炎患者 肿瘤坏死因子- $\alpha$ 及血管内皮生长因子血清含量的影响

黄建武, 黄建华, 林爱丽

(温州医学院附属第三医院, 浙江 瑞安 325200)

**摘要 目的:**观察扶中清痹通络汤联合益赛普对活动期类风湿关节炎患者血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  及血管内皮生长因子含量的影响。**方法:**将纳入研究的 69 例活动期类风湿关节炎患者随机分为 2 组, 治疗组 35 例采用口服扶中清痹通络汤联合皮下注射益赛普治疗, 对照组 34 例采用皮下注射益赛普治疗。分别于治疗前和治疗 3 个月后抽取静脉血测定患者血清中肿瘤坏死因子- $\alpha$  及血管内皮生长因子的含量。**结果:**①肿瘤坏死因子- $\alpha$  血清含量。治疗前 2 组患者血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  含量比较, 差异无统计学意义( $t=0.374, P=0.710$ ); 治疗后 2 组患者血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  含量均降低[(97.25  $\pm$  18.73) pg  $\cdot$  mL $^{-1}$ , (58.98  $\pm$  12.34) pg  $\cdot$  mL $^{-1}$ ,  $t=10.094, P=0.000$ ; (95.61  $\pm$  17.66) pg  $\cdot$  mL $^{-1}$ , (65.23  $\pm$  10.37) pg  $\cdot$  mL $^{-1}$ ,  $t=8.650, P=0.000$ ]; 治疗组的降低值大于对照组[(38.96  $\pm$  10.21) pg  $\cdot$  mL $^{-1}$ , (31.15  $\pm$  8.43) pg  $\cdot$  mL $^{-1}$ ,  $t=3.459, P=0.001$ ]。②血管内皮生长因子血清含量。治疗前 2 组患者血清血管内皮生长因子含量比较, 差异无统计学意义( $t=1.006, P=0.318$ ); 治疗后 2 组患者血清血管内皮生长因子含量均降低[(85.12  $\pm$  16.56) pg  $\cdot$  mL $^{-1}$ , (57.73  $\pm$  12.27) pg  $\cdot$  mL $^{-1}$ ,  $t=7.862, P=0.000$ ; (81.42  $\pm$  13.83) pg  $\cdot$  mL $^{-1}$ , (69.42  $\pm$  13.12) pg  $\cdot$  mL $^{-1}$ ,  $t=3.671, P=0.001$ ]; 治疗组的降低值大于对照组[(29.54  $\pm$  8.78) pg  $\cdot$  mL $^{-1}$ , (10.63  $\pm$  6.54) pg  $\cdot$  mL $^{-1}$ ,  $t=10.123, P=0.000$ ]。**结论:**扶中清痹通络汤联合益赛普可降低活动期类风湿关节炎患者血清中肿瘤坏死因子- $\alpha$  和血管内皮生长因子的含量, 其效果优于单独使用益赛普。

**关键词** 关节炎, 类风湿 肿瘤坏死因子  $\alpha$  血管内皮生长因子类 扶中清痹通络汤 注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白 治疗, 临床研究性

## Effect of FUZHONG QINGBI TONGLUO decoction combined with etanercept on the serum contents of tumor necrosis factor- $\alpha$ and vascular endothelial growth factor in patients with active rheumatoid arthritis

HUANG Jian-wu\*, HUANG Jian-hua, LIN Ai-li. \* The Third Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Rui'an 325200, Zhejiang, China

**ABSTRACT Objective:**To observe the effect of FUZHONG QINGBI TONGLUO decoction combined with etanercept on the serum contents of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with active rheumatoid arthritis (RA). **Methods:**Sixty-nine patients with active RA enrolled in the study were randomly divided into 2 groups, 35 cases in the treatment group were administrated with FUZHONG QINGBI TONGLUO decoction combined with subcutaneous injection of etanercept, while the others in the control group were administrated with subcutaneous injection of etanercept alone. The serum contents of TNF- $\alpha$  and VEGF were respectively detected before the treatment and 3 months after the treatment. **Results:**There was no statistical difference in serum contents of TNF- $\alpha$  between the 2 groups before the treatment( $t=0.374, P=0.710$ ); while the serum contents of TNF- $\alpha$  declined in the 2 groups after the treatment[(97.25  $\pm$  18.73) pg  $\cdot$  mL $^{-1}$ , (58.98  $\pm$  12.34) pg  $\cdot$  mL $^{-1}$ ,  $t=10.094, P=0.000$ ; (95.61  $\pm$  17.66) pg  $\cdot$  mL $^{-1}$ , (65.23  $\pm$  10.37) pg  $\cdot$  mL $^{-1}$ ,  $t=8.650, P=0.000$ ], and the treatment group had a more obvious decrease in serum contents of TNF- $\alpha$  than did the control group[(38.96  $\pm$  10.21) pg  $\cdot$  mL $^{-1}$ , (31.15  $\pm$  8.43) pg  $\cdot$  mL $^{-1}$ ,  $t=3.459, P=0.001$ ]. There was no statistical difference in serum contents of VEGF between the 2 groups before the treatment( $t=1.006, P=0.318$ ); while the serum contents of VEGF declined in the 2 groups after the treatment[(85.12  $\pm$  16.56) pg  $\cdot$  mL $^{-1}$ , (57.73  $\pm$  12.27) pg  $\cdot$  mL $^{-1}$ ,  $t=7.862, P=0.000$ ; (81.42  $\pm$  13.83) pg  $\cdot$  mL $^{-1}$ , (69.42  $\pm$  13.12) pg  $\cdot$  mL $^{-1}$ ,  $t=3.671, P=0.001$ ], and the treatment group had a more obvious decrease in serum contents of VEGF than did the control group[(29.54  $\pm$  8.78) pg  $\cdot$  mL $^{-1}$ , (10.63  $\pm$  6.54) pg  $\cdot$  mL $^{-1}$ ,  $t=10.123, P=0.000$ ]. **Conclusion:**The therapy of FUZHONG QINGBI TONGLUO decoction combined with etanercept can reduce the serum contents of TNF- $\alpha$  and VEGF in patients with active RA, and its effect is better than that of etanercept alone.

**Key words** Arthritis, rheumatoid; Tumor necrosis factor- $\alpha$ ; Vascular endothelial growth factors; FUZHONG QINGBI TONGLUO decoction; Recombinant tumor necrosis factor alpha receptor; Fc fusion protein; Therapies, investigational

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种常见的全身性自身免疫疾病,其主要病理表现为慢性炎症、血管翳形成,并出现软骨与骨破坏,最终导致关节畸形和功能丧失,致残率较高,严重影响患者的生存质量。目前对 RA 的病因尚不完全清楚,但业内公认 RA 患者血清中肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 含量较高<sup>[1-2]</sup>。近年来的研究发现,血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 对 RA 患者滑膜炎症的发展及滑膜血管翳的形成有十分重要的作用<sup>[3]</sup>。2010 年 1 月至 2012 年 1 月,我们观察了扶中清痹通络汤联合益赛普对活动期类风湿关节炎患者血清 TNF- $\alpha$  及 VEGF 含量的影响,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的患者共 69 例,男 6 例,女 63 例;年龄 50 ~ 59 岁,中位数 54 岁;病程 9 ~ 18 个月,中位数 13 个月。

1.2 诊断标准 采用美国风湿病学会 RA 诊断标准<sup>[4]</sup>:①晨僵;②3 个以上关节肿胀;③近端指间关节、掌指关节或腕关节肿胀;④对称性肿胀;⑤皮下结节;⑥血清类风湿因子阳性;⑦X 线片示手或腕关节骨骼侵蚀性缺损和 (或) 关节周围骨质疏松。①②③④项必须为医师所见,且持续时间 $\geq 6$  周,具备上列 7 项中的 4 项,即可诊断为 RA。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②属活动期 RA;③年龄 18 ~ 65 岁;④同意加入本研究,签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①关节功能分级为 IV 级<sup>[5]</sup>者;②合并心血管、肝、肾及造血系统严重原发性疾病者;③合并系统性红斑狼疮、干燥综合征及严重骨关节炎者;④妊娠或哺乳期妇女;⑤精神病患者。

2 方 法

2.1 分组方法 采用随机数字表将纳入研究的患者随机分为治疗组和对照组。

2.2 治疗方法 治疗组采用口服中药扶中清痹通络

汤联合皮下注射益赛普治疗,对照组采用皮下注射益赛普治疗。

2.2.1 口服扶中清痹通络汤 药物组成:太子参 15 g、红景天 15 g、白花蛇舌草 20 g、忍冬藤 15 g、丝瓜络 15 g、秦艽 12 g、徐长卿 15 g、土茯苓 15 g、桂枝 9 g、甘草 6 g。腹胀者加佛手 9 g;纳呆者去秦艽,加谷芽 (炒)、麦芽 (炒)、山楂 (炒) 各 15 g。以上药物每天 1 剂,水煎服,连续服用 3 个月。

2.2.2 皮下注射益赛普 在上臂、腹部或大腿皮下注射益赛普 (上海中信国健药业有限公司生产,国药准字:S20050058),每次 50 mg,每周 1 次,连续使用 3 个月。

2.3 TNF- $\alpha$  及 VEGF 血清含量检测方法 所有患者分别于治疗前和治疗后空腹抽取静脉血 5 mL,待血液凝固后以  $4\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 10 min (离心半径 8 cm),分离血清,测定其 TNF- $\alpha$  和 VEGF 的含量。

2.4 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计软件对所得数据进行统计处理,2 组患者性别的组间比较采用连续校正  $\chi^2$  检验,年龄、病程、治疗前 TNF- $\alpha$  和 VEGF 含量、治疗前后差值的组间比较采用两独立样本  $t$  检验,治疗前与治疗后 TNF- $\alpha$  和 VEGF 含量的组内比较采用配对  $t$  检验,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

3 结 果

3.1 分组结果 治疗组 35 例,对照组 34 例,2 组患者的基线资料比较,差异无统计学意义,有可比性 (表 1)。

3.2 血清 TNF- $\alpha$  含量 治疗前 2 组患者血清 TNF- $\alpha$  含量比较,差异无统计学意义;治疗后 2 组患者血清 TNF- $\alpha$  含量均降低,治疗组降低更明显 (表 2)。

表 1 2 组 RA 患者基线资料比较

组别	性别 (例)		年龄 (岁)	病程 (月)
	男	女		
治疗组	3	32	54.20 $\pm$ 4.30	13.25 $\pm$ 4.61
对照组	3	31	55.60 $\pm$ 4.90	12.39 $\pm$ 5.23
检验统计量	$\chi^2=0.000$		$t=1.263$	$t=0.725$
$P$ 值	1.000		0.725	0.471

表 2 2 组 RA 患者血清 TNF- $\alpha$  含量比较  $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$

组别	治疗前	治疗后	治疗前后的差值	$t$ 值	$P$ 值
治疗组	97.25 $\pm$ 18.73	58.98 $\pm$ 12.34	38.96 $\pm$ 10.21	10.094	0.000
对照组	95.61 $\pm$ 17.66	65.23 $\pm$ 10.37	31.15 $\pm$ 8.43	8.650	0.000
$t$ 值	0.374		3.459		
$P$ 值	0.710		0.001		

3.3 血清 VEGF 含量 治疗前 2 组患者血清 VEGF 含量比较,差异无统计学意义;治疗后 2 组患者血清 VEGF 含量均降低,治疗组降低更明显(表 3)。

表 3 2 组 RA 患者血清 VEGF 含量比较 pg · mL<sup>-1</sup>

组别	治疗前	治疗后	治疗前后的差值	t 值	P 值
治疗组	85.12 ± 16.56	57.73 ± 12.27	29.54 ± 8.78	7.862	0.000
对照组	81.42 ± 13.83	69.42 ± 13.12	10.63 ± 6.54	3.671	0.001
t 值	1.006		10.123		
P 值	0.318		0.000		

4 讨论

TNF-α 是由单核-巨噬细胞产生的,具有调节免疫应答、促进细胞生长及分化等多种生理功能,在 RA 的发病过程中起着非常重要的作用。VEGF 作为血管新生的重要诱导剂<sup>[6]</sup>,在滑膜炎和血管翳形成的过程中,可直接作用于内皮细胞,促进内皮细胞分化、增殖,诱导新生血管形成<sup>[3]</sup>。TNF-α 与 VEGF 之间关系密切:一方面 TNF-α 可以激活血管内皮细胞,增强内皮细胞黏附分子表达,促进 VEGF 分泌;另一方面,VEGF 可以通过提高血管通透性,促进血管内炎性物质渗出,刺激 TNF-α 生成<sup>[7]</sup>。

益赛普是目前全球应用最广泛的 TNF-α 抑制剂<sup>[8]</sup>,其有效成分为重组人Ⅱ型 TNF-α 受体-抗体融合蛋白,它可以竞争性地与血液中的 TNF-α 结合,阻断其与细胞表面 TNF-α 受体结合,从而间接抑制 TNF-α 的作用。同时益赛普也能抑制 VEGF 表达,抑制其促进血管新生的作用<sup>[9]</sup>。

湿热、瘀毒是活动期 RA 的主要病因,临床治疗以清热解毒、祛风除湿、活血通络为主要治则。扶中清痹通络汤正是基于这一理论设计的,方中太子参、红景天、白花蛇舌草扶中补气、清热解毒共为君药,忍冬藤、丝瓜络、徐长卿、秦艽祛风、清热、止痛为臣药,土茯苓、桂枝解毒化湿止痛为佐药,甘草益中气、保脾土、调和诸药为使药。全方共奏扶中补气、清热解毒、化浊除湿、通经祛瘀、舒筋蠲痹之功。沈伟等<sup>[10]</sup>的研究表明,红景天具有抑制动脉粥样硬化形成,减少斑块内 VEGF 表达和血管新生的作用。秦艽作为常用的抗风湿药物,具有明显的抗炎及促皮质激素分泌的作用<sup>[11]</sup>。

本研究结果表明,扶中清痹通络汤联合益赛普可降低活动期 RA 患者血清中 TNF-α 和 VEGF 的含量,其效果优于单独使用益赛普。

5 参考文献

[1] Feldmann M, Brennan FM, Foxwell BM, et al. The role of TNF alpha and IL-1 in rheumatoid arthritis[J]. Curr Dir

Autoimmun,2001,3:188-199.

[2] Issekutz AC, Meager A, Otterness I, et al. The role of tumour necrosis factor-alpha and IL-1 in polymorphonuclear leucocyte and T lymphocyte recruitment to joint inflammation in adjuvant arthritis[J]. Clin Exp Immunol,1994,97(1):26-32.

[3] 程琦,宋文刚,王宁,等. 类风湿性关节炎滑膜组织中 VEGF 表达及临床意义[J]. 中国当代医药,2011,18(25):70-71.

[4] Arnett FC, Edworthy SM, Block DA, et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum,1988,31(3):315-324.

[5] Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, et al. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum,1992,35(5):498-502.

[6] Chen Y, Dawes PT, Matthey DL. Polymorphism in the vascular endothelial growth factor A (VEGFA) gene is associated with serum VEGF-A level and disease activity in rheumatoid arthritis: differential effect of cigarette smoking[J]. Cytokine,2012,58(3):390-397.

[7] Rooney M, Condell D, Quinlan W, et al. Analysis of the histologic variation of synovitis in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum,1988,31(8):956-963.

[8] 付慧稳,刘芳,许鸿雁. 益赛普联合来氟米特和乌头汤联合治疗类风湿性关节炎[J]. 河北医药,2009,31(6):721-722.

[9] Giraudo E, Primo L, Audero E, et al. Tumor necrosis factor-alpha regulates expression of vascular endothelial growth factor receptor-2 and of its co-receptor neuropilin-1 in human vascular endothelial cells[J]. J Biol Chem,1998,273(34):22128-22135.

[10] 沈伟,范维琥,施海明,等. 红景天对兔主动脉粥样硬化斑块内血管内皮细胞生长因子表达及血管新生的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2008,11(11):1022-1025.

[11] 芦启琴,娄灯吉,沈建伟,等. 秦艽化学成分及药理作用研究进展[J]. 安徽农业科学,2007,35(29):9299-9301.