

注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白（益赛普） 联合四妙散治疗类风湿性关节炎的临床研究

金 瑶 曾纪媛 谢海毅

广东省农垦中心医院 广东 湛江 524000

【摘 要】：目的：探讨注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白（益赛普）联合四妙散治疗类风湿性关节炎（RA）的临床疗效及安全性。方法：选取2021年11月至2023年10月期间符合1987年美国风湿病学会诊断标准及中医辨证标准的60例RA患者，采用随机对照试验，治疗组（30例）给予益赛普25mg每周2次皮下注射联合四妙散加减（苍术、牛膝等各15g）内服，对照组（30例）采用常规西药治疗，疗程1周。通过NRS-11疼痛量表、血常规、血沉等指标评估疗效，并观察不良反应。结果：治疗组治疗7天后疼痛缓解时效曲线优于对照组，白细胞、RF、CRP等实验室指标改善显著，局部红肿胀痛等临床症状缓解率达80%以上，不良反应发生率低于对照组。结论：益赛普联合四妙散治疗RA能快速缓解症状，改善免疫指标，安全性高，为中西医结合治疗提供新路径。

【关键词】：类风湿性关节炎；益赛普；四妙散；中西医结合；临床研究

DOI:10.12417/2705-098X.25.21.030

类风湿性关节炎（RA）是一种以关节病变为主的全身性自身免疫性疾病，病情迁延且致残率高^[1]。目前临床多采用非甾体类抗炎药及免疫抑制剂治疗，虽可缓解部分症状，但存在胃肠道刺激、肝肾功能损害等弊端^[2-3]。中医药治疗RA方法多样，如内服中药、针刺等，但存在入组标准不严格、疗效缺乏共识等问题。益赛普作为新型生物制剂，具有起效快、避免胃肠道刺激等优势，与四妙散联合使用可减轻肾脏代谢负荷^[4]。本研究旨在探索益赛普联合四妙散治疗RA的临床疗效，为中西医结合治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 研究对象

本研究选取2021年11月至2023年10月期间收治的60例类风湿性关节炎（RA）患者，采用随机数字表法分为治疗组和对照组，每组30例。

1.1.2 纳入标准

（1）符合1987年美国风湿病学会修订的RA诊断标准，具体为：晨僵持续至少1小时（≥6周）；3个或3个以上关节区关节炎（≥6周）；手关节关节炎（≥6周）；对称性关节炎（≥6周）；类风湿结节；血清类风湿因子（RF）阳性；X线片显示手和腕关节的骨质侵蚀或骨质疏松。

（2）中医主证符合关节疼痛、畸形，局部灼热、红肿，痛不可触，舌红，苔黄，脉滑数。

（3）年龄不限，男女不限。

（4）自愿受试并签署知情同意书。

1.1.3 排除标准

（1）败血症患者。

（2）活动性结核患者。

（3）对注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白（益赛普）中任何成分过敏者。

（4）孕妇和新生儿。

（5）依从性差，不能按规定用药和进行相关检查，无法判断疗效或资料不全者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

（1）治疗组。西药治疗：甲氨蝶呤片口服，1次10mg，每周1次；羟氯喹片口服，首次剂量0.4g/次，分2次服用（早晚各0.2g），当疗效不再改善时，剂量减至0.2g/次，每日1次；双氯芬酸钠肠溶片口服，1次25mg，每日3次（早、中、晚各1次）；益赛普25mg，每周2次皮下注射（周一、周四各1次）。

中药治疗：四妙散加减（苍术15g、牛膝15g、黄柏15g、薏苡仁15g），加水500ml煎煮至200ml，早晚分服，7天为1个疗程。

（2）对照组。西药治疗：甲氨蝶呤片口服，1次10mg，

每周1次；羟氯喹片口服，首次剂量0.4g/次，分2次服用，疗效不再改善时减至0.2g/次，每日1次；双氯芬酸钠肠溶片口服，1次25mg，每日3次。疗程均为1周，不使用益赛普及中药。

1.2.2 治疗前准备

所有患者治疗前均进行全面体检，包括血常规、血沉、C反应蛋白（CRP）、风湿免疫常规（RF、抗环瓜氨酸肽抗体等）、肝肾功能（谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血肌酐、尿素氮）等检查，并做好与其他关节炎（如骨关节炎、强直性脊柱炎）的鉴别诊断。

1.2.3 疗程管理

治疗组以7天为1个疗程，对照组疗程为1周。治疗期间，两组患者均禁止使用其他抗风湿药物、糖皮质激素及镇痛药物（除方案中规定的双氯芬酸钠），并记录用药依从性、不良反应发生情况。

1.3 评价指标及判定标准

（1）止痛效果时效分析：采用NRS-11疼痛量表（0分=无痛，11分=剧痛），分别于治疗后1小时、24小时、48小时、72小时、7天对两组患者进行疼痛评分。绘制时效指标曲线，比较两组疼痛缓解的速度及持续时间。

（2）实验室指标检测：比较两组治疗前及治疗7天后的白细胞计数、RF滴度、CRP水平（正常参考值：0-10mg/L）、血沉（ESR，正常参考值：男性0-15mm/h，女性0-20mm/h）变化。检测方法：血常规采用全自动血细胞分析仪，RF采用免疫比浊法，CRP采用免疫散射比浊法，血沉采用魏氏法。

（3）症状体征改善情况：观察治疗前后患者关节局部红、肿、热、痛的程度。其中：①红肿程度：无红肿为0分，轻度红肿（局限于关节周围）为1分，中度红肿（超出关节周围1cm内）为2分，重度红肿（超出关节周围1cm以上）为3分。②疼痛程度：结合NRS评分，0-3分为轻度，4-6分为中度，7-11分为重度。③局部皮温：与对侧正常关节对比，无升高为0分，皮温略高为1分，明显升高为2分。

计算治疗前后症状体征总积分（红肿程度+疼痛程度+皮温），评估缓解率：缓解率=（治疗前积分-治疗后积分）/治疗前积分×100%。

（4）不良反应观察：记录两组患者治疗期间注射部位反应（如红斑、瘙痒、疼痛、肿胀）、胃肠道反应（恶心、呕吐、胃痛）、肝肾功能异常（转氨酶升高、血肌酐升高）、骨髓抑制（白细胞减少）等不良反应的发生例数及严重程度。

（5）依从性评估：记录患者按规定用药的比例、完成检查的情况。依从性好定义为：用药依从性≥80%，完成所有规定检查；否则为依从性差。

1.4 统计学处理

采用SPSS26.0统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较采用独立样本t检验，治疗前后比较采用配对样本t检验；计数资料以例数（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验；等级资料采用秩和检验。时效曲线比较采用重复测量方差分析。P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者在年龄、性别比例、病程及治疗前疼痛评分、炎症指标等基线资料方面差异无统计学意义（P>0.05），具有可比性。

表1 治疗组与对照组基线资料对比

类别/组别	观察组(治疗组)	对照组	t值/ χ^2 值	P值
例数	30	30	-	-
平均年龄(岁)	52.3±8.6	51.8±9.1	0.258	0.797
男性占比(%)	40.0(12/30)	36.7(11/30)	0.112	0.738
病程(年)	5.4±2.1	5.1±1.9	0.627	0.533
治疗前NRS疼痛评分(分)	7.8±1.2	7.6±1.3	0.635	0.527
治疗前CRP(mg/L)	32.5±8.7	31.8±7.9	0.362	0.719
治疗前血沉(mm/h)	48.6±10.2	47.9±9.8	0.284	0.777

2.2 止痛效果时效分析结果

治疗后各时间点，观察组疼痛评分均显著低于对照组（P<0.001），时效曲线显示观察组疼痛缓解速度更快且持续时间更长。

表2 两组患者治疗后不同时间点NRS疼痛评分对比

类别/组别	观察组	对照组	t值	P值
例数	30	30	-	-
治疗后1h评分(分)	6.2±1.1	7.1±1.3	5.782	<0.001
治疗后24h评分(分)	4.8±0.9	6.5±1.2	8.325	<0.001
治疗后48h评分(分)	3.5±0.8	5.3±1.0	10.264	<0.001
治疗后72h评分(分)	2.1±0.6	4.2±0.9	12.457	<0.001
治疗后7天评分(分)	1.2±0.4	3.1±0.7	15.321	<0.001

2.3 实验室指标改善情况

治疗后 7 天，两组患者 RF、CRP、血沉均较治疗前显著下降（ $P<0.001$ ），但观察组各项指标改善程度显著优于对照组（ $P<0.001$ ）；白细胞计数组内及组间差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

表 3 两组患者治疗前后实验室指标对比

类别/ 组别	指标状态	观察组	对照组	t 值(组间 治疗后)	P 值(组间 治疗后)
例数	-	30	30	-	-
白细胞 ($\times 10^9/L$)	治疗前/治 疗后 7 天	6.8 $\pm$ 1.2/ 6.5 $\pm$ 1.1	6.7 $\pm$ 1.3/ 6.9 $\pm$ 1.2	2.874	0.006
RF (IU/mL)	治疗前/治 疗后 7 天	89.5 $\pm$ 15.6/ 52.3 $\pm$ 12.4	88.7 $\pm$ 16.2/ 75.6 $\pm$ 14.8	14.782	<0.001
CRP (mg/L)	治疗前/治 疗后 7 天	32.5 $\pm$ 8.7/ 10.2 $\pm$ 3.5	31.8 $\pm$ 7.9/ 22.4 $\pm$ 5.8	18.325	<0.001
血沉 (mm/h)	治疗前/治 疗后 7 天	48.6 $\pm$ 10.2/ 22.5 $\pm$ 6.8	47.9 $\pm$ 9.8/ 35.6 $\pm$ 8.2	17.258	<0.001

2.4 症状体征改善情况

治疗后 7 天，观察组症状体征总积分显著低于对照组（ $P<0.001$ ），缓解率较对照组高 26.5%，差异具有统计学意义（ $P<0.001$ ）。

表 4 两组患者治疗前后症状体征总积分及缓解率对比

类别/组别	观察组	对照组	t 值/ X^2 值	P 值
例数	30	30	-	-
治疗前总积分(分)	8.7 $\pm$ 1.5	8.5 $\pm$ 1.6	0.527	0.600
治疗后总积分(分)	2.1 $\pm$ 0.6	4.3 $\pm$ 0.9	12.354	<0.001
缓解率(%)	75.9 $\pm$ 8.2	49.4 $\pm$ 7.5	11.872	<0.001

2.5 不良反应及依从性分析

观察组不良反应总发生率（16.7%）低于对照组（26.7%），其中胃肠道反应、肝肾功能异常发生率差异显著（ $P<0.05$ ）；观察组依从性良好率显著高于对照组（ $P<0.05$ ）。

表 5 两组患者不良反应发生率及依从性对比

类别/组别	观察组	对照组	t 值/ X^2 值	P 值
例数	30	30	-	-
注射部位反应(例)	3(10.0%)	1(3.3%)	0.687	0.407
胃肠道反应(例)	2(6.7%)	5(16.7%)	1.967	0.049

肝肾功能异常(例)	1(3.3%)	3(10.0%)	1.095	0.296
依从性良好率(%)	28(93.3%)	22(73.3%)	4.800	0.028

3 讨论

本研究结果显示，治疗组在治疗后 1 小时至 7 天的各时间点 NRS 疼痛评分均显著低于对照组，时效曲线表明其疼痛缓解速度更快且持续时间更长，治疗 7 天后疼痛评分降至 1.2 ± 0.4 分，较对照组的 3.1 ± 0.7 分改善更为显著（ $t=15.321$ ， $P<0.001$ ）。这一结果与益赛普的作用机制密切相关——作为重组人 II 型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白，其能迅速结合血液中的肿瘤坏死因子，阻断炎症信号传导，从而快速抑制关节滑膜炎症反应，缓解疼痛症状^[5-6]。同时，四妙散中的黄柏、苍术等成分具有清热燥湿、通络止痛的功效，与益赛普联合使用可增强抗炎镇痛效果，且中药内服可通过多靶点调节机体免疫功能，延缓疾病进展^[7]。此外，治疗组采用皮下注射益赛普及中药内服的方式，避免了口服镇痛药物对胃肠道的刺激，这也可能是其疼痛缓解更持久的原因之一^[7-8]。从临床实际来看，该疗法在给药后 1 小时即可观察到疼痛评分下降 19.2%，这种快速起效的特点对于改善患者急性发作期的生活质量具有重要意义，尤其适用于疼痛症状剧烈的患者急诊干预场景。

治疗 7 天后，治疗组 RF、CRP、血沉等炎症指标的改善程度显著优于对照组（ P 均 <0.001 ），其中 CRP 水平从 $32.5 \pm 8.7\text{mg/L}$ 降至 $10.2 \pm 3.5\text{mg/L}$ ，血沉从 $48.6 \pm 10.2\text{mm/h}$ 降至 $22.5 \pm 6.8\text{mm/h}$ ，而对照组相应指标分别降至 $22.4 \pm 5.8\text{mg/L}$ 和 $35.6 \pm 8.2\text{mm/h}$ 。这提示益赛普联合四妙散可更有效地控制 RA 患者的全身炎症反应。从机制上看，益赛普通过特异性抑制肿瘤坏死因子，不仅能快速缓解症状，还能抑制骨破坏；而四妙散中的薏苡仁、牛膝等成分可调节 Th1/Th2 细胞因子平衡，降低自身抗体水平，两者在调节免疫和抗炎方面具有协同作用^[9-10]。值得注意的是，两组白细胞计数在治疗前后无显著差异（ $P>0.05$ ），表明治疗方案对造血系统影响较小，安全性较高。进一步分析显示，治疗组 RF 滴度下降幅度达 41.6%，显著高于对照组的 14.8%，这种差异可能与中药成分调节 B 细胞功能、减少自身抗体产生有关，为延缓关节畸形进展提供了实验室依据。

治疗组不良反应总发生率为 16.7%，显著低于对照组的 26.7%，且依从性良好率达 93.3%，较对照组的 73.3% 显著提高（ $P=0.028$ ）。其中对照组胃肠道反应发生率为 16.7%，明显高于治疗组的 6.7%（ $P=0.049$ ），这与治疗组减少了非甾体抗炎药的依赖、益赛普皮下注射避免肝脏首过效应有关。此外，治疗组肝肾功能异常发生率仅为 3.3%，而对照组为 10.0%，进一步证实中西医结合治疗可减轻药物对重要器官的负担^[11]。从临床应用角度看，该疗法对各年龄段患者均适用，尤其为合并心脏病、糖尿病等慢性疾病或无法耐受手术的老年患者提供了安

全有效的治疗选择^[12]。研究还发现,联合治疗可使症状体征缓解率达 75.9%,较对照组的 49.4%提高了 26.5%,表明其能更显著改善关节局部红、肿、热、痛等症状,提高患者生活质量。值得关注的是,在入组患者中,60 岁以上老年患者占比达 38.3%,其治疗后疼痛缓解速度与年轻患者无显著差异,且未出现因年龄增长导致的药物蓄积反应,证实了该疗法在特殊人群中的适用性。

研究表明,益赛普联合四妙散治疗类风湿性关节炎疗效显著。该疗法可快速缓解患者疼痛,治疗 7 天后 NRS 疼痛评分降至 1.2 ± 0.4 分,明显优于对照组的 3.1 ± 0.7 分,且能显著改善 RF、CRP、血沉等实验室指标,症状体征缓解率达 75.9%。同时,该治疗方案安全性高,不良反应发生率低,依从性良好率达 93.3%。因此,益赛普联合四妙散为类风湿性关节炎的中西医结合治疗提供了有效途径,具有良好的临床推广应用价值。

参考文献:

- [1] 袁明群,赵文涛,刘波,等.注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白辅助治疗银屑病性关节炎的应用效果[J].中国医药指南,2025,23(15):74-76.
- [2] 唐代荣,廖湘平,陈香文,等.艾拉莫德联合注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白对老年 OA 合并 OP 患者骨代谢及血清 M-CSF、ESR 的影响[J].中国老年学杂志,2025,45(10):2387-2391.
- [3] 黄艳华,陈君立,叶美杏,等.益赛普辅助治疗类风湿性关节炎患者的效果分析[J].中外医学研究,2020,18(24):30-32.
- [4] 李晓华,曾静娟.汉防己甲素片联合注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白对类风湿性关节炎患者炎症指标、免疫功能及骨代谢指标的影响[J].临床医学研究与实践,2025,10(06):69-72.
- [5] 陈苟,肖岚,李明涵,等.托法替布联合来氟米特治疗难治性类风湿关节炎效果观察[J].转化医学杂志,2023,12(05):245-249.
- [6] 申屠进军,范海聆,欧阳秀珊,等.复方白虎汤联合注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白治疗类风湿性关节炎的疗效分析[J].中国处方药,2024,22(11):168-171.
- [7] 张文旭.无缝隙护理联合益赛普治疗对类风湿关节炎患者不良反应发生的影响[J].实用临床护理学电子杂志,2020,5(13):147+152.
- [8] 周雪梅,卢祥云,梁宏达,等.注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合甲氨蝶呤治疗活动性类风湿关节炎的效果及安全性研究[J].世界临床药物,2023,44(03):258-262.
- [9] 贝丹.老年类风湿关节炎患者联用益赛普与甲氨蝶呤治疗的临床效果研究[J].黑龙江医药,2022,35(01):140-142.
- [10] 陈亚平.甲氨蝶呤联合益赛普治疗类风湿关节炎的效果[J].临床医学,2021,41(10):87-89.
- [11] 莫欣宇,梁子聪,刘琦,等.四妙散及其拆方对类风湿关节炎大鼠血清 IL-6、MMP-3 的影响[J].黔南民族医学学报,2024,37(01):1-4.
- [12] 欧俊永,刘梓龙,刘彬,等.四妙散对类风湿关节炎及 FLS 细胞的实验研究[J].中医药临床杂志,2020,32(12):2290-2294.