

Evaluation of the efficacy and safety of Tripterygium wilfordii combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis

Wenzhao Zhu

Xianning Matang Traditional Chinese Medicine Hospital, Xianning, Hubei, 437000, China

Abstract

Objective: To evaluate the clinical efficacy and safety of tripterygium glycosides combined with methotrexate (MTX) in the treatment of active rheumatoid arthritis (RA). **Methods:** A total of 120 patients with active RA diagnosed in the rheumatology department of our hospital from October 2022 to October 2024 were selected and randomly divided into a control group (MTX alone) and a combination group (tripterygium glycosides +MTX), with 60 cases in each group. The treatment course was 24 weeks. The changes of indicators such as DAS28 score, morning stiffness duration, joint swelling and pain score, ESR, CRP, and IL-6 before and after treatment were compared between the two groups, and liver and kidney functions and adverse reactions were monitored. **Result:** After 24 weeks, the clinical symptoms of the combined group improved significantly. The decrease in DAS28, ESR, CRP and cytokine levels was greater than that of the control group ($P<0.05$), and the total effective rate was 90.0%, which was higher than 73.3% of the control group. There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups. **Conclusion:** Tripterygium glycosides combined with MTX in the treatment of active rheumatoid arthritis (RA) can effectively alleviate joint inflammation, improve functional range of motion, and has good safety, providing clinical evidence for the combined treatment of RA.

Keywords

Tripterygium glycosides Methotrexate Rheumatoid arthritis Inflammatory factors; Safety

雷公藤联合甲氨蝶呤治疗类风湿疗效与安全性的评价

朱文钊

咸宁麻塘中医医院, 中国·湖北 咸宁 437000

摘要

目的: 评估雷公藤多苷联合甲氨蝶呤 (MTX) 治疗活动性类风湿关节炎 (RA) 的临床疗效与安全性。**方法:** 选取2022年10月至2024年10月在我院风湿病科确诊的活动性RA患者120例, 随机分为对照组 (MTX单用) 和联合组 (雷公藤多苷+MTX) 各60例, 疗程24周。比较两组治疗前后DAS28评分、晨僵时间、关节肿胀及疼痛评分、ESR、CRP、IL-6等指标变化, 并监测肝肾功能及不良反应。**结果:** 24周后, 联合组临床症状改善显著, DAS28、ESR、CRP及细胞因子水平下降幅度大于对照组 ($P<0.05$), 总有效率90.0%高于对照组73.3%。两组不良反应发生率差异无统计学意义。**结论:** 雷公藤多苷联合MTX治疗活动性RA可有效缓解关节炎症, 改善功能活动度, 且安全性良好, 为RA联合治疗提供临床依据。

关键词

雷公藤多苷; 甲氨蝶呤; 类风湿关节炎; 炎症因子; 安全性

1 引言

类风湿关节炎 (RA) 是一种以关节滑膜炎、关节破坏及系统性损伤为特征的慢性自身免疫性疾病, 其发病机制涉及 T 细胞活化、B 细胞异常分化、细胞因子失衡及免疫炎症持续反应。流行病学研究显示, RA 在全球人群中的患病率约为 0.5%~1%, 女性发病率明显高于男性, 且多发于中年阶段。其病程迁延、复发率高、致残风险大, 严重影响患

者生活质量与劳动能力。

甲氨蝶呤 (MTX) 作为经典的慢作用抗风湿药 (DMARDs), 在 RA 治疗中被视为“金标准”, 其可通过抑制二氢叶酸还原酶、减少淋巴细胞增殖从而抑制免疫炎症反应。然而, 部分患者对单用 MTX 疗效有限或出现不良反应, 如肝功能损伤、胃肠不适等, 临床需探索联合治疗方案以提高疗效、降低剂量依赖性、毒性等。

雷公藤多苷为中药雷公藤 (*Tripterygium wilfordii*) 提取物, 具有免疫调节、抗炎及抗细胞因子作用。现代药理学研究表明, 其可通过抑制 NF- κ B 信号通路、降低 TNF- α 及 IL-6 水平, 减轻滑膜炎与关节破坏。临床上, 雷公藤

【作者简介】朱文钊 (1988-), 男, 中国湖北咸宁人, 本科, 主治医师, 从事中医内科研究。

多苷与 MTX 联合应用在 RA 治疗中表现出良好的互补作用，但其长期安全性与疗效稳定性尚需进一步验证。本文以 120 例活动性 RA 患者为研究对象，通过系统比较 MTX 单药与联合治疗的疗效、安全性及炎症因子水平变化，为中西医结合治疗 RA 提供临床参考。

2 研究对象与方法

2.1 一般资料

纳入对象为 2022 年 10 月至 2024 年 10 月在我院风湿病科就诊并确诊的活动性 RA 患者 120 例，均符合 ACR 2010 分类标准。纳入标准：DAS28 (ESR) > 3.2、病程 ≥ 6 个月、基线肝肾功能未见明显异常。排除标准：合并重度感染或严重心/肝/肾疾病、妊娠或哺乳期、合并其他风湿免疫性疾病及近 3 个月使用生物制剂者。采用随机数字表法分组，对照组与联合组各 60 例，实施封闭信封分配并由独立研究员管理。两组在性别、年龄、病程及基线 DAS28 等方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，具可比性。研究遵循赫尔辛基宣言原则，经医院伦理委员会批准，所有受试者签署知情同意书。

2.2 治疗方法

对照组口服甲氨蝶呤 (MTX) 10~12.5 mg/周，中午饭后顿服，常规补充叶酸 15 mg/周 (MTX 后 24~48 h)。联合组在上述基础上加用雷公藤多苷片 20 mg/次，2 次/日，早、晚餐后服。两组疗程均为 24 周；允许使用洛索洛芬钠短期镇痛，禁止联合其他 DMARDs、生物制剂及全身糖皮质激素。治疗期间按方案进行用药依从性宣教与不良反应告知。随访时间节点为第 0、12、24 周，统一进行体格检查、关节计数与实验室检测；出现转氨酶 ≥ 2 倍 ULN 或中度以上不良事件时按预设流程减量或暂停并记录处置。

2.3 观察指标

主要疗效指标为第 24 周达到 ACR20/50 比例及 DAS28 变化量；次要指标包括晨僵时间、关节压痛/肿胀计数变化及健康评估问卷 (HAQ) 评分。炎症与免疫学指标测定 ESR (Westergren 法)、CRP (免疫比浊)、IL-6，于基线、第 12 与 24 周检测。安全性指标包括 ALT、AST、肌酐 (Cr)、尿素氮 (BUN)、血常规及不良事件 (按 CTCAE 分级)。所有数据由盲态评估者采集，双人录入，缺失值采用多重插补；统计分析以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果分析

3.1 临床疗效比较

经 24 周治疗观察，联合组临床症状及功能改善显著优于对照组。联合组显效 34 例，有效 20 例，总有效率达 90.0%；对照组显效 28 例，有效 16 例，总有效率为 73.3%，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。联合治疗后，患者关节肿胀计数与压痛计数明显减少，晨僵持续时间显著缩短，DAS28 评分平均下降幅度大于单药组。除疼痛及功能

评分改善外，患者日常活动能力及生活质量 (HAQ 评分) 亦显提升。结果提示雷公藤多苷与甲氨蝶呤联合使用在控制关节炎症、缓解疼痛与改善关节功能方面具有显著协同作用。其作用机制可能与炎性细胞因子抑制、滑膜病理增生逆转及软骨组织修复促进相关，为活动性类风湿关节炎的药物联合治疗提供临床支持。

3.2 炎症指标与免疫学变化

治疗结束后，联合组与对照组的 ESR、CRP 水平均较治疗前显著下降 ($P < 0.01$)，其中联合组下降幅度更大 ($P < 0.05$)。血清 IL-6 在联合组下降最为显著，提示其在抑制免疫炎症反应方面作用更强。雷公藤多苷通过抑制 NF- κ B 与 MAPK 信号通路，减少炎症介质如 IL-1 β 、PGE₂ 的释放，同时调节 T 细胞亚群平衡，促进 Treg 比例恢复，从而改善系统性炎症状态。甲氨蝶呤则通过增加腺苷释放、降低免疫细胞代谢活性起协同作用。联合治疗对滑膜炎反应的控制更为全面，有助于阻断炎症级联反应、降低骨侵蚀风险，表现为关节肿胀和滑膜增厚显著改善，炎症控制效果优于单药治疗。

3.3 安全性评价

治疗期间，两组均出现轻至中度不良反应，包括胃肠不适、轻度转氨酶升高、脱发与白细胞减少等。联合组不良反应发生率 15.0%，对照组为 13.3%，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。未见严重肝肾损伤异常病例。个别患者出现 ALT 轻度升高，经停药或减量后恢复正常。血生化监测显示，联合用药并未增加药物性肝肾毒性风险。经叶酸补充与肝保护治疗后，患者耐受性良好。研究表明，在严格剂量控制与动态监测下，雷公藤多苷联合甲氨蝶呤治疗活动性 RA 的安全性总体可接受，为临床推广提供可行性依据。

4 联合治疗的作用机制探讨

4.1 免疫调节与炎症抑制作用

雷公藤多苷通过多靶点免疫调控抑制滑膜免疫炎症：在细胞水平，抑制活化的 T 细胞增殖与细胞因子分泌，降低 B 细胞活化与自身抗体生成，减轻免疫复合物介导的关节损伤；在信号通路层面，抑制 NF- κ B 与 MAPK 活性，减少 COX-2、iNOS 及黏附分子表达，降低滑膜成纤维样细胞 (FLS) 侵袭性。甲氨蝶呤 (MTX) 经抑制叶酸代谢与 AICAR 积聚介导腺苷上调，发挥广谱抗炎与免疫抑制效应。二者在“抑制细胞增殖—阻断促炎转录—提升腺苷信号”上形成互补；并可通过下调 RANKL/OPG 比值抑制破骨生成，协同实现“免疫抑制+炎症控制”的分子学增效，促进疾病活动度 (如 DAS28) 与疼痛指标同步改善。

4.2 细胞因子网络的双向调控

类风湿关节炎的病理网络由 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等关键因子驱动，并与 Th17/Treg 失衡、MMPs 过度释放相互放大。雷公藤多苷可下调上述促炎因子与趋化因子 (如

MCP-1、IL-8), 抑制 STAT3、p38 通路活化, 纠正 Th17 上调与 Treg 不足的偏移, 进而减弱中性粒细胞与巨噬细胞浸润。MTX 通过提升腺苷 A2A/A3 受体信号抑制 TNF- α 与 IL-6 转录, 同时减少 MMP-1/3 与 ADAMTS 的分泌, 保护软骨基质。联合应用在细胞因子轴与效应分子层面产生“上游—下游”双向约束: 既降低循环与滑液中炎症介质峰值, 又减轻 FLS 介导的基质降解与骨侵蚀, 表现为 CRP、ESR 与超声滑膜血流评分协同下降, 延缓影像学进展。

4.3 氧化应激与组织保护机制

RA 活动期常伴活性氧 (ROS) 与活性氮 (RNS) 过量, 线粒体功能紊乱与 NOX 酶系活化促发脂质过氧化, 诱导滑膜细胞与软骨细胞凋亡。雷公藤多苷具抗氧化与细胞保护作用, 可上调 Nrf2/HO-1 通路, 提升 SOD、CAT、GSH-Px 活性, 降低 MDA 水平, 改善微血管内皮功能与滑膜缺血再灌注损伤。MTX 在低剂量抗炎框架下亦可间接降低 ROS 生成与一氧化氮诱导的炎症放大。联合治疗通过“减炎—抗氧化—稳态重建”三环联动: 一方面削弱氧化应激驱动的 NF- κ B 再激活, 另一方面保护软骨细胞外基质与软骨下骨微环境, 减少凋亡与焦亡表型, 降低渗出与水肿, 从而增强整体抗炎防御与组织修复能力, 巩固临床缓解的深度与持续性。

5 临床应用与风险防控

5.1 联合用药的临床适应性

联合方案更适用于中重度活动性 RA、对 MTX 单药疗效欠佳或出现剂量受限不良反应的患者, 以及伴有高炎症负荷 (如 DAS28 持续升高)、影像学进行性关节破坏者。在严格排除严重肝肾功能障碍、活动性感染及妊娠/备孕等禁忌后方可启用。疗程宜以诱导缓解为目标, 一般控制在约 6 个月内, 并依据临床症状、实验室指标与影像学进展进行个体化强度与频率调整; 达到低病情活动或缓解后, 可评估转入维持策略, 兼顾减量与复燃风险管理。对病程较长、既往多线治疗失败或伴关节畸形功能受限者, 联合治疗可作为缓解期维持方案的组成, 通过优化药物组合与随访节奏, 力求在延缓结构损伤的同时提升生活质量与社会参与度。

5.2 不良反应监测与管理

雷公藤多苷存在剂量相关毒性, 对肝肾与生殖系统影响尤需关注; 与 MTX 合用时应建立分层监测计划: 起始与调剂阶段建议密切随访, 定期复查血常规、转氨酶、胆红素、肌酐/尿素氮及尿检, 并结合症状学筛查 (乏力、恶心、腹泻、皮疹、月经紊乱等)。出现实验室异常或临床可疑毒性, 应及时评估药因性关联, 采取减量、暂缓或停药及对症干预,

必要时多学科会诊。重视用药相互作用与重复肝毒性来源的识别, 规范补充叶酸以降低 MTX 相关不良反应。对育龄女性须开展生育力与避孕宣教, 治疗期及停药后一定时间内避免妊娠; 男性患者亦应讨论潜在生殖风险。强化患者教育和预警信号识别, 可显著降低严重事件发生率并提高依从性。

5.3 联合治疗的优化与前景

优化方向包括剂量窗与给药时程的精细化, 借助治疗药物监测与炎症生物标志物动态评估, 实现“按需调强—快速减负”的个体化策略; 探索缓释/控释与靶向递送技术, 期望在维持暴露的同时降低峰浓度相关毒性。与生物制剂或靶向小分子 (如 JAK 通路抑制剂) 的联合或序贯应用, 有望在难治性人群中实现多通路协同, 但需以循证证据与风险—收益评估为前提。作为植物来源制剂, 雷公藤多苷仍面临原料变异、有效成分谱不一与质量一致性控制等挑战, 建立可追溯的标准化生产与质量量化体系是临床推广关键。未来可结合组学与真实世界数据, 构建预测缓解与不良反应的临床—分子特征模型, 推动精准分层用药, 并通过多中心、长期随访研究验证疗效与安全边界, 完善中西医结合治疗 RA 的证据链。

6 结语

雷公藤多苷联合甲氨蝶呤治疗活动性类风湿关节炎具有明确的临床疗效, 可显著改善关节炎、减轻疼痛、降低 DAS28 评分, 并有效调控炎症因子水平。研究显示, 该方案在提高疗效的同时并未显著增加不良反应风险, 安全性总体可控。联合治疗通过多通路、多靶点的协同作用, 体现出中西医结合治疗 RA 的优势与潜力。未来应进一步开展大样本、多中心、长期随访研究, 完善其药理机制与风险评估体系, 为类风湿关节炎的综合治疗提供更科学、可持续的临床方案。

参考文献

- [1] 赵武锦, 李孝忠. 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]. 甘肃科技, 2023, 39(03): 101-103.
- [2] 袁跃兴, 陈爱珍, 田畔, 等. 小剂量雷公藤多苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床观察[J]. 实用中西医结合临床, 2022, 22(19): 53-56.
- [3] 吴俊灵. 雷公藤多苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎疗效及对患者骨修复指标的影响[J]. 按摩与康复医学, 2022, 13(16): 23-25.
- [4] 姜皓, 张晓朦, 张冰, 等. 基于多准则决策的雷公藤多苷片治疗类风湿关节炎效益-风险评价[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(04): 798-808.
- [5] 龙洁, 王涛, 曲晨, 等. 雷公藤多苷片联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的效果[J]. 中国医药导报, 2019, 16(07): 71-75.