

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.11.014

补肾强督方联合柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎 30 例临床观察

朱俊岭^{*}, 周建尧¹, 阎小萍², 侯韬¹, 赵建治¹, 王国芳¹, 韩晓伟¹

(1. 绍兴市中心医院, 浙江省绍兴市柯桥区华宇路 1 号, 312030; 2. 中日友好医院)

摘要 目的 观察补肾强督方联合柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎 (AS) 的临床疗效及安全性。方法 60 例 AS 患者随机分为治疗组和对照组各 30 例。对照组给予柳氮磺吡啶口服, 每次 1 g, 每日 2 次。治疗组在对照组基础上给予补肾强督方, 每日 1 剂。两组均治疗 3 个月。观察两组治疗前后强直性脊柱炎评估指标 (ASAS20)、Bath 强直性脊柱炎病情活动指数 (BASDAI)、Bath 强直性脊柱炎功能指数 (BASFI)、Bath 强直性脊柱炎测量指数 (BASMI)、患者总体评价 VAS 评分、脊柱痛、全身痛及夜间痛评分, 并检测血沉 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP) 水平。结果 57 例患者完成了研究, 其中治疗组 29 例, 对照组 28 例。治疗组和对照组治疗后达到 ASAS20 的比例分别为 82.75% (24 例/29 例) 和 71.43% (20 例/28 例)。治疗组治疗后 BASDAI、BASFI、BASMI、总体评价 VAS 评分、脊柱痛、全身痛及夜间痛评分均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗后治疗组 BASDAI、总体评价 VAS 评分、脊柱痛、全身痛及夜间痛评分均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后 ESR 和 CRP 水平均较治疗前明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗后治疗组 ESR、CRP 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组不良反应发生率为 10.0%, 明显低于对照组的 23.3% ($P < 0.05$)。结论 补肾强督方联合柳氮磺吡啶能显著改善 AS 临床症状、降低 ESR 和 CRP 水平, 且比单用柳氮磺吡啶具有更好的疗效和安全性。

关键词 强直性脊柱炎; 补肾强督方; 柳氮磺吡啶; 血沉; C 反应蛋白

强直性脊柱炎 (AS) 是一种慢性、炎症性和风湿性疾病, 累及中轴骨骼、骶髂关节和外周关节, 其病因尚不清楚^[1]。其临床表现主要包括疼痛、僵硬、脊柱活动受限和胸部扩张, 对工作和生活造成严重影响^[2]。柳氮磺胺吡啶、甲氨蝶呤和来氟米特是临床用于治疗 AS 的常用药物, 但这些药物副作用较多, 包括肝肾损伤, 精子减少, 甚至不育。本研究探讨补肾强督方与柳氮磺胺吡啶联合治疗 AS 的临床疗效, 从而进一步探讨其临床应用的可行性。本研究通过绍兴中心医院伦理委员会批准 (批准文号: 2015003)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《中华风湿病学》^[3]中 AS 修订纽约分类诊断标准。

中医诊断及辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[4], 并结合焦树德教授临床辨治大椎 (肾虚督寒证) 的经验拟定。证候特点: 腰骶胯僵硬不舒、俯仰受限, 颈椎背脊僵痛、活动不利, 甚则腰脊僵直或变形, 行走、坐卧不能, 畏寒喜暖, 得热则舒, 四末不温, 小便清长或夜尿频多, 男子阴囊湿冷, 女子白带寒滑。舌苔薄白或白厚, 脉多沉弦或沉细、尺弱。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准; 年龄 16 ~ 69 岁; 研究开始前 4 周内没有接受柳氮磺胺吡啶、甲氨蝶呤、沙利度胺和糖皮质激素治疗; 患者签署知情同意书。

1.3 排除标准

合并其他风湿性疾病, 采用柳氮磺胺吡啶、甲氨蝶呤、沙利度胺、来氟米特和糖皮质激素治疗者; 妊娠或哺乳期妇女; 对试验药物过敏者; 合并心、肺、肝、肾等严重原发性疾病及精神性疾病者。

基金项目: 浙江省中医药科技计划 (2015ZB121)

* 通讯作者: zhujunling09@163.com, 15267565572

1.4 脱落标准

未按试验要求服药者；有明显的副作用且 1 周后不能自行恢复者。

1.5 一般资料

60 例患者来自绍兴市中心医院血液风湿科 2015 年 5 月至 2017 年 3 月门诊及住院患者，按照随机数字表法分为治疗组和对照组各 30 例。治疗组中男 24 例，女 6 例；年龄 20 ~ 50 岁，平均 (31.57 ± 9.25) 岁；病程 3 个月 ~ 20 年，平均 (10.11 ± 4.10) 年；人白细胞抗原 B27 (HLA-B27) 阳性 26 例。对照组中男 22 例，女 8 例；年龄 18 ~ 51 岁，平均 (33.42 ± 10.63) 岁；病程 4 个月 ~ 18 年，平均 (12.52 ± 6.09) 年；HLA-B27 阳性 24 例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组：柳氮磺吡啶（上海信谊天平药业有限公司生产，批号：H31020557，每片 0.25 g）口服，每次 1 g，每日 2 次。

治疗组：在对照组基础上，给予补肾强督方，药物组成：狗脊 20 g，熟地黄 10 g，淫羊藿 10 g，鹿角胶 10 g，骨碎补 15 g，杜仲 10 g，续断 20 g，桂枝 10 g，桑寄生 10 g，知母 10 g，防风 10 g，赤芍 10 g，白芍 10 g，怀牛膝 12 g，穿山甲 10 g。水煎服，每日 1 剂。

两组疗程均为 3 个月。

2.2 观察指标及方法

观察两组治疗前后强直性脊柱炎评估指标 (ASAS20)^[8]、Bath 强直性脊柱炎病情活动指数 (BASDAI)^[9]、Bath 强直性脊柱炎功能指数 (BASFI)^[10]、Bath 强直性脊柱炎测量指数 (BASMI)^[11] 及患者总体评价^[8]、脊柱痛、全身痛、夜间痛 VAS 评分^[12]、血沉、C 反应蛋白。

2.3 疗效判定标准

参照 ASAS20 标准^[11]判定是否有效：达到

ASAS20，其中患者对病情的总体评价 VAS、脊柱痛 VAS、BASFI、BASDAI（后 2 项关于晨僵程度和持续时间的选项）4 项中至少 3 项达到 20% 或 20% 以上的缓解，并且绝对值有 1 分的进步。每一病例的所有临床评估均由同一位研究者完成。

2.4 不良反应

治疗前后检测两组患者血、尿、大便常规，肝、肾功能，并记录各组不良反应发生情况。

2.5 统计学方法

应用 SPSS 13.0 软件。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 t 检验；计数资料用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

治疗组 30 例中 1 例在治疗过程中由于出现药物胃肠道反应而退出，29 例完成研究；对照组 30 例中，因其中 1 例在治疗过程中出现药物胃肠道反应，1 例出现肝功能异常而退出，28 例完成研究。

3.1 两组患者达到 ASAS20 情况比较

治疗后，治疗组和对照组中达到 ASAS20 者比例分别为 82.75% (24 例/29 例) 和 71.43% (20 例/28 例)。治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后病情活动指数及体征比较

表 1 示，治疗组治疗后 BASDAI、BSAFI、BASMI、总体评价 VAS 评分、脊柱痛、全身痛、夜间痛 VAS 评分均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。对照组治疗后 BASDAI、总体评价 VAS 评分、脊柱痛、全身痛、夜间痛 VAS 评分均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$)，而 BSAFI、BASMI 无明显改变 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组 BASDAI、总体评价 VAS 评分、脊柱痛、全身痛、夜间痛 VAS 评分均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后 ESR、CRP 水平比较

表 2 示，两组患者治疗后 ESR 和 CRP 水平均较治疗前明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗后治疗组 ESR、CRP 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组强直性脊柱炎患者治疗前后病情活动指数及体征比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	病例	BASDAI	BASFI	BASMI	总体评价 VAS 评分 (分)	脊柱痛 (分)	全身痛 (分)	夜间痛 (分)
治疗组	治疗前	30	4.72 ± 1.28	1.35 ± 0.52	1.92 ± 0.49	5.12 ± 1.37	3.66 ± 1.41	3.59 ± 1.10	3.82 ± 1.26
	治疗后	29	2.01 ± 0.54 ^{**△}	1.00 ± 0.30 [*]	1.17 ± 0.26 [*]	3.02 ± 0.83 ^{**△}	2.41 ± 0.90 ^{**△}	1.52 ± 0.42 ^{**△}	1.03 ± 0.47 ^{**△}
对照组	治疗前	30	4.80 ± 1.59	1.42 ± 0.41	2.02 ± 0.82	4.93 ± 1.54	4.12 ± 1.30	4.21 ± 1.27	4.01 ± 1.41
	治疗后	28	3.66 ± 1.36 [*]	1.27 ± 0.38	1.91 ± 0.65	3.72 ± 1.29 [*]	3.02 ± 1.01 [*]	3.23 ± 1.08 [*]	2.66 ± 0.95 [*]

注：BASDAI，Bath 强直性脊柱炎病情活动指数；BASFI，Bath 强直性脊柱炎功能指数；BASMI，Bath 强直性脊柱炎测量指数；与本组治疗前比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与对照组治疗后比较，△ $P < 0.05$

表 2 两组强直性脊柱炎患者治疗前后
ESR、CRP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)
治疗组	治疗前	30	19.10 ± 5.68	18.30 ± 6.02
	治疗后	29	10.03 ± 3.75** Δ	9.04 ± 3.38** Δ
对照组	治疗前	30	20.37 ± 7.01	17.28 ± 5.96
	治疗后	28	14.11 ± 4.82*	12.14 ± 4.53*

注: ESR, 血沉; CRP, C 反应蛋白; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.4 安全性观察

治疗组 3 例患者出现不良反应, 消化道反应 2 例, 皮疹 1 例。其中 1 例在治疗过程中由于药物胃肠道反应而退出, 其他 2 例 1 周后症状均自主消失。

对照组 7 例患者出现不良反应, 皮疹 3 例, 肝功能异常 2 例, 胃肠道反应 1 例, 白细胞减少 1 例。其中 1 例在治疗过程中由于药物胃肠道反应, 1 例因出现肝功能异常而退出, 其他 5 例患者治疗 1 周后症状和生化指标自主缓解。

治疗组不良反应的发生率为 10.0%, 明显低于对照组的 23.3% ($P < 0.05$)。

4 讨论

AS 是一种慢性炎症性疾病, 在亚洲国家和我国的发病率分别为 1.67% 和 0.2% ~ 0.4%^[2-3]。作为脊柱关节病最严重的一种类型, AS 通常会影响脊柱和骶髂关节, 引起疼痛和活动受限, 这些患者中有 2/3 会在发病后几年进展成部分或完全的脊柱硬化^[4]。传统的治疗包括非甾体类抗炎药或肾上腺皮质激素, 但只能缓解症状, 不能改善症状^[5]。临床上, 柳氮磺胺吡啶、甲氨蝶呤和来氟米特作为慢作用抗风湿药物用于治疗外周关节炎是有效的, 但对病理进程无明显改善^[6]。近年来, 许多肿瘤坏死因子抑制剂 (英夫利昔单抗、依那西普、阿达木单抗) 在临床上获得显著的临床疗效, 但因为价格昂贵而使患者经济负担沉重, 并具有继发感染 (甚至结核感染)、淋巴瘤和实体瘤风险^[7]。

AS 属于中医学“大偻”范畴, 其发病病机主要是肾督亏虚、阳气不足, 或因风寒湿三邪 (尤其是寒湿偏重) 深侵肾督; 或因久居湿热之地及素嗜辛辣, 伤脾蕴湿, 化热胶结, 湿热之邪乘虚入侵痹阻肾督; 或因肾督虚、邪气实、寒邪久郁; 或因长期服用温肾助阳药后阳气骤旺, 邪气从阳化热、热盛伤阴所致。补肾强督方具有补肾壮督、祛风除湿、活血化瘀的作用。方中熟地黄、狗脊为君

药以补肾精、强机关、壮督脉、利俯仰; 桂枝、鹿角胶、淫羊藿、骨碎补、杜仲、桑寄生、防风为臣药以温肾壮阳、通血脉、除冷风劳气; 续断、赤芍、白芍、知母为佐药以和血脉、缓筋急、润肾滋阴、接骨疗伤; 怀牛膝引药入肾, 穿山甲散瘀通络, 引药直达病所, 共为使药。诸药共奏补肾强督、养肝荣筋、祛风除湿、活络利节之效。相关研究^[8-19]表明, 运用补肾强督方进行治疗, 能有效改善 AS 患者的脊柱活动功能, 减轻患者的临床症状及疼痛程度。

本研究结果表明, 经补肾强督方联合柳氮磺胺吡啶治疗后, 治疗组的有效率显著高于对照组, 并且治疗组患者 BASDAI、BASFI、BASMI、脊柱痛、全身痛、总体评价 VAS 评分和夜间痛均明显改善, 提示联合治疗可以缓解症状, 提高生活质量。同时, 与对照组相比, 治疗后治疗组患者 BASDAI、总体评价 VAS 评分、脊柱痛、夜间痛和全身痛评分明显低于对照组, 并且治疗后治疗组患者 ESR、CRP 水平明显低于对照组。本研究结果表明, 补肾强督方联合柳氮磺胺吡啶治疗 AS 患者在缓解症状和降低炎症方面优于单用柳氮磺胺吡啶, 达到联合增效的效果, 值得临床推广。另外, 治疗组副作用的发生率明显低于对照组, 提示补肾强督方联合柳氮磺胺吡啶用药治疗 AS 患者具有减毒增效的作用。

参考文献

- [1] SVEÄLV BG, TÄNG MS, KLINGBERG E, et al. Prevalence of diastolic dysfunction in patients with ankylosing spondylitis: A cross-sectional study [J]. Scand J Rheumatol, 2014, 25(11): 111-117.
- [2] MARTINDALE J, SHUKLA R, GOODACRE J. The impact of ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis on work productivity [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2015, 29(3): 512-523.
- [3] 蒋明, DAVID YU, 朱立平, 等. 中华风湿病学 [M]. 北京: 华夏出版社, 2004: 1019.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 115-118.
- [5] ZOCHLING J, BRAUN J. Assessment of ankylosing spondylitis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2005, 23(5 Suppl 39): S133-136.
- [6] GARRETT S, JENKINSON TR, KENNEDY LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the bath AS disease activity index [J]. J Rheumatol, 1994, 21(12): 2286-2291.
- [7] CALIN A, GARRETT S, WHITELOCK H, et al. A new

- approach to-defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index [J]. J Rheumatol, 1994, 21(12): 2281-2285.
- [8] JENKINSON T, MALLORIE PA, WHITELOCK HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS): The Bath AS Metrology Index [J]. J Rheumatol, 1994, 21(9): 1694-1698.
- [9] DE GRANDMONT P, FEINE JS, TACHE R, et al. Within-subject comparisons of implant-supported mandibular prostheses: psychometric evaluation [J]. J Dent Res, 1994, 73(5): 1096-1104.
- [10] 张乃峥. 临床风湿病学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 161-164.
- [11] ADERSON JJ, BARON G, VAN DER HEIJDE D, et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis [J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(8): 1876-1886.
- [12] DEAN LE, JONES GT, MACDONALD AG, et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis [J]. Rheumatology (Oxford), 2014, 53(4): 650-657.
- [13] LI Z, WONG SH, SHEN J, et al. The role of micro RNAs in ankylosing spondylitis [J]. Medicine, 2016, 95(14): e3325.
- [14] YANG CH, HUANG F. Immunogenetics and pathogenesis of ankylosing spondylitis [J]. Curr Immunol, 2007, 27(3): 265-268.
- [15] KROON F, LANDEWE R, DOUGADOS M, et al. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis [J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(10): 1623-1629.
- [16] HOU ZD, XIAO ZY, GONG Y, et al. Arylamine N-acetyltransferase polymorphisms in Han Chinese patients with ankylosing spondylitis and their correlation to the adverse drug reactions to sulfasalazine [J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2014, 21(11): 156-158.
- [17] WANG LS, HUANG F. Biologic agent in inflammatory arthritis [J]. Chin J New Drug (Chin), 2007, 16(2): 1149-1153.
- [18] 彭建英, 阎小萍. 补肾强督方治疗强直性脊柱炎 50 例临床观察 [J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2011, 18(6): 17-19.
- [19] 王昊, 阎小萍, 孔维萍, 等. 补肾强督方加减治疗强直性脊柱炎的临床研究 [J]. 中国中医急症, 2013, 22(5): 738-740.

Clinical Observation on *Bushen Qiangdu Recipe* (BQR, 补肾强督方) Combined with Sulfasalazine in the Treatment of 30 Ankylosing Spondylitis Patients

ZHU Junling¹, ZHOU Jianyao¹, YAN Xiaoping², HOU Tao¹, ZHAO Jianzhi¹, WANG Guofang¹, HAN Xiaowei¹
(1. Shaoxing City Central Hospital, Shaoxing, 312030; 2. China-Japan Friendship Hospital)

ABSTRACT Objective To study the efficacy and safety of *Bushen Qiangdu Recipe* (BQR, 补肾强督方) combined with sulfasalazine in the treatment of ankylosing spondylitis (AS). **Methods** Totally of 60 AS patients were randomly and equally assigned to the treatment group and control group. The treatment group received BQR twice a day and sulfasalazine 2 g daily for 3 months. The control group received only sulfasalazine 2 g daily for 3 months. The Assessment in Ankylosing Spondylitis 20 (ASAS 20), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), patient's general assessment, spinal pain, general pain and night pain were used for scoring (1-10) patients with AS. A higher score indicated a more severe illness stage. Physical examination, blood and urine tests, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) measurement were performed at each visit. **Results** A total of 57 patients completed the study. There were 29 patients in treatment group and 28 patients in control group. There was less side effect in the treatment group than that in the control group. After treated by combined medicine and sulfasalazine, the proportion of ASAS20 responders at 3 month was 82.75% (24/29) and 71.43% (20/28) respectively. Both combined medicine and sulfasalazine treatment induced significant decrease in the proportion of expressing ESR and CRP at 3-month of treatment compared with baseline values ($P < 0.05$). The effective rate in the treatment group was significantly higher than that in the control group. **Conclusion** Combined treatment of BQR and sulfasalazine could improve the symptoms and inflammation level of AS and it showed better effect and safety than sulfasalazine alone.

Keywords ankylosing spondylitis; *Bushen Qiangdu Recipe* (补肾强督方); sulfasalazine; erythrocyte sedimentation rate; C-reactive protein

(收稿日期: 2017-11-06; 修回日期: 2018-01-14)

编辑: 叶 晨