

补肾化瘀法对早期类风湿关节炎患者骨代谢的影响

李卓伶¹ 汪荣盛¹ 沈杰¹ 徐列明^{2,3} 岳涛¹ 朱琦¹ 姜婷¹ 何东仪^{1*}

1. 上海市光华中西医结合医院, 上海市新华路 540 号, 200052;

2. 上海中医药大学附属曙光医院; 3. 上海中医药大学)

基金项目: 上海市卫生局中医药科研基金资助项目(2008Q010L)

* 通讯作者: dongyihe@medmail.com.cn, (021)62805833

[摘要] **目的** 观察补肾化瘀法治疗类风湿关节炎(RA)继发骨质疏松(OP)的疗效。 **方法** 将 61 例患者随机分为治疗组 30 例和对照组 31 例。治疗组给予补肾化瘀中药加减治疗, 水煎服, 每日 2 剂。对照组给予阿法骨化醇软胶囊, 每日 1 次, 每次 0.25 μ g; 钙尔奇 D 片, 每晚 1 次, 每次 600mg。两组患者均以 3 个月为 1 个疗程。观察两组患者治疗前后晨僵持续时间、关节肿胀指数(SJS)、关节压痛指数(TJS)、健康评价量表(HAQ)、休息痛 VAS 评分, 以及骨密度(BMD)、血沉(ESR)和 C 反应蛋白(CRP)、血钙(Ca)、血磷(P)、25 羟维生素 D[25-(OH)D]、骨钙素(OC)、I 型胶原羧基末端肽(CTX)、类风湿因子(RF)、血清皮质醇(COR)等水平。 **结果** 两组患者的晨僵持续时间、SJS、TJS、休息痛 VAS 评分、HAQ 治疗后较治疗前均有明显下降($P<0.01$), 治疗组 Ca、OC、25-(OH)D 治疗后较治疗前升高, P、RF 治疗后较治疗前下降, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 对照组 ESR、CRP、P 和 COR 治疗后较治疗前下降, 差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗组休息痛 VAS 评分、Ca、OC、COR、25-(OH)D 治疗后改善均优于对照组, 差异有统计学意义($P<0.01$)。 **结论** 补肾化瘀法可能具有提高性腺分泌、促进成骨细胞功能的调节作用, 并对 RA 的治疗有辅助作用。

[关键词] 补肾化瘀; 类风湿性关节炎; 继发骨质疏松; 骨代谢

Effect of Bushen Huayu Decoction on Bone Metabolism of Patients with Rheumatoid Arthritis in Early Stage

LI Zhuoling¹, WANG Rongsheng¹, SHENG Jie¹, XU Lieming^{2,3}, YUE Tao¹, ZHU Qi¹, JIANG Ting¹, HE Dongyi¹

(1. Shanghai Guanghua Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Shanghai 200052; 2. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Chinese Medicine; 3. Shanghai University of Chinese Medicine)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of intervention with Bushen Huayu Decoction (Decoction for tonifying the kidney and dissolving blood stasis) on the secondary osteoporosis (OP) caused by rheumatoid arthritis (RA). **Methods** The 61 enrolled cases were randomized into treatment group, 30 cases, and control group, 31 cases. The treatment group was administered the modified Bushen Huayu Decoction, 2 doses a day, while the control group was prescribed Alfacalcidol Capsule for oral taking, once a day, 0.25 μ g each time, and Caltrate D Tablet, once every evening, 600mg each time. Treatment was given for 3 months. The duration of morning stiffness, swollen joint count (SJC), tender joint count (TJC), health assessment questionnaire (HAQ), rest pain VAS score, bone mineral density (BMD), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP), serum calcium (Ca), serum phosphorus (P), 25-hydroxy vitamin D [25-(OH)D], osteocalcin (OC), type I collagen carboxy-terminal peptide (CTX), rheumatoid factor (RF), and serum cortisol (COR) were evaluated before and after treatment. **Results** After treatment, the duration of morning stiffness, SJS, TJS, rest pain VAS score, and HAQ of the two groups were significantly decreased ($P<0.01$); Ca, OC, and 25-(OH)D of the treatment group were increased, while P and RF were decreased, the difference was all statistically significant ($P<0.05$). ESR, CRP, P and COR of the control group were decreased, and the difference was statistically significant ($P<0.05$ or $P<0.01$). The improvement of rest pain VAS score, Ca, OC, COR, and 25-(OH)D of the treatment group was superior to that of the control group with a statistical significance ($P<0.01$). **Conclusion** Bushen Huayu Decoction is possibly functioning to improve gonad secretion and osteoblast function. It is adjuvant treatment of RA.

Keywords Bushen Huayu Decoction (Decoction for tonifying the kidney and dissolving blood stasis); rheumatoid arthritis (RA); secondary osteoporosis

类风湿关节炎(RA)是一种全身性的自身免疫性疾病,其特征表现为对称性、慢性、进行性多关节炎并伴有全身多系统受累。骨质疏松(OP)是 RA

的常见并发症之一,目前对于 RA 继发 OP 的治疗多是联合用药,在治疗 RA 的同时给予传统的抗 OP 药物进行预防,但这些药物由于费用昂贵和副作用

影响其在临床上广泛应用。我们采用补肾化痰法治疗肾虚型 RA,现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

中医诊断标准:参照文献[1]标准。①尪痹:凡关节、肌肉、筋骨等部位发生肿胀、疼痛、僵硬、屈伸不利,甚至关节肿大、变形、强直者。②肾阴虚型:关节疼痛、腰膝酸软,头晕耳鸣,盗汗,失眠,舌质红,少苔,脉数。③肾阳虚型:关节疼痛、腰膝酸冷,精神不振、小便清长或余沥不尽,舌苔白,舌体胖大或有齿痕。

西医诊断标准:参照 1987 年美国风湿病学会修订的诊断标准^[2],凡符合以下 7 项中的 4 项即可诊断为 RA:①晨僵持续 1h 以上(至少 6 周);②3 个或 3 个以上关节肿胀(至少 6 周);③关节炎症对称性(至少 6 周);④腕、掌指、近端指间关节肿胀(至少 6 周);⑤典型手部的 X 线改变;⑥血清类风湿因子(RF)阳性(滴度超过正常最高值);⑦皮下小结。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①符合以上诊断标准,且辨证属肾阴虚型或肾阳虚型;②病程 ≤ 2 年;③强的松用量 $\leq 10\text{mg/d}$;④患者知情同意。

排除标准:①有严重心、肝、肾等重要脏器和血液、内分泌系统病变及病史者;②孕妇、哺乳期妇女;③4 周内关节腔内接受过皮质类固醇治疗者;④对中药过敏者。

1.3 一般资料

选择 2008 年 7 月至 2009 年 6 月上海市光华中西医结合医院 RA 内科诊治的 RA 患者,符合纳入标准的患者共 61 例,男 13 例,女 48 例。由随机种子数生成随机数字表,将 61 例患者以 1:1 比例分配至治疗组和对照组。治疗组 30 例,其中男 8 例,女 22 例,年龄 24~63 岁,平均 (50.40 ± 9.19) 岁;病程 0.2~1.5 年,平均 (1.15 ± 0.61) 年。对照组 31 例,其中男 5 例,女 26 例,年龄 27~82 岁,平均 (57.28 ± 11.39) 岁;病程 0.3~2.0 年,平均 (1.00 ± 0.60) 年。两组患者性别、年龄、病程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

治疗组:以补肾化痰法为治则,肾阴虚型治疗药物主要由熟地黄 15g、山茱萸 12g、杜仲 12g、续断 10g、补骨脂 15g、当归 10g、川牛膝 15g、地龙 10g 等组成,水煎服,每日 1 剂,分 2 次服。肾阳虚型治疗药

物主要由附子 10g、仙茅 30g、巴戟天 15g、淫羊藿 12g、当归 10g、全蝎 2g 等组成,水煎服,每日 1 剂,分 2 次服。

对照组:给予阿法骨化醇软胶囊(昆明贝克诺顿制药有限公司生产,每粒 $0.25\mu\text{g}$,国药准字 J20080075),每日 1 次,每次 $0.25\mu\text{g}$;钙尔奇 D 片(惠氏制药有限公司生产,每片 600mg,国药准字 H10950029)每晚 1 次,每次 600mg。

两组患者均以 3 个月为 1 个疗程。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 晨僵持续时间 由患者记录早晨醒来时出现关节僵硬至消失的时间。

2.2.2 关节压痛指数(TJS) 记录压痛的关节数(以 28 个关节计数:10 个近端指间关节,10 个掌指关节,2 个腕关节,2 个肘关节,2 个肩关节,2 个膝关节),并按下列标准记录压痛程度,最后相加得出 TJS:0=无压痛,重压或做最大被动活动时无疼痛;1=轻度压痛,在关节边缘或触及韧带时重压,患者称有压痛,被动活动不受限;2=中度压痛,重压患者称有压痛,且皱眉表示不适,被动活动轻度受限;3=重度压痛,重压患者称有压痛,且退缩逃脱,被动活动严重受限。

2.2.3 关节肿胀指数(SJS) 记录肿胀关节数(28 个关节计数同上),并按下列标准记录关节肿胀程度,最后相加得出 SJS:0=无肿胀;1=软组织肿胀;2=软组织肿胀伴有关节积液。

2.2.4 休息痛 VAS 评分^[3] 采用 10cm 目视模拟标尺法,由患者指出疼痛程度。

2.2.5 健康评价量表(HAQ)^[3] 试验前后由患者对自己日常的生活能力包括穿衣、站立、吃喝、行走、卫生、抓握等 20 项指标进行评估。评估分 4 级:0=无困难;1=有些困难;2=很困难;3=不能进行。

2.2.6 骨密度(BMD) 参照中国人 OP 推荐诊断标准^[4],如有 1 个或 1 个以上部位 BMD 值低于正常同性别峰值 1 个标准差则诊断为骨量减少,低于正常同性别峰值 2 个标准差则诊断为 OP。

2.2.7 实验室指标 治疗前后检测血沉(ESR,采用魏氏法、C 反应蛋白(CRP,采用定量法、RF(采用胶乳凝集试验,阳性者应测最高滴度)。

治疗后检测血钙(Ca)、血磷(P)、25 羟维生素 D [$25-(\text{OH})\text{D}$]、骨钙素(OC)、I 型胶原羧基末端肽(CTX)、血清皮质醇(COR)。

治疗前后检测血常规、尿常规、肝肾功能。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 14.0 统计软件进行处理,计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用 t 检验。

3 结果

因失访两组均脱落 3 例,共 55 例完成治疗。

3.1 两组患者治疗前后临床症状和体征比较

表 1 示,两组患者的晨僵持续时间、TJS、SJS、休息痛 VAS 评分、HAQ 治疗后较治疗前均有明显下降($P<0.01$);两组治疗前后差值比较,仅治疗组休息痛 VAS 评分差值与对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$),其余指标差值比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后 ESR、CRP、RF 水平比较

表 2 示,治疗组 ESR、CRP 治疗后较治疗前下降但差异无统计学意义($P>0.05$),RF 治疗后较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组 ESR、CRP 治疗后较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),RF 治疗后较治疗前下

降,但差异无统计学意义($P>0.05$)。两组 ESR、CRP、RF 水平治疗前后差值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后 Ca、P、25-(OH)D、OC、CTX、BMD 及 COR 比较

表 3 示,治疗组 Ca、OC、25-(OH)D 治疗后均较治疗前升高,P 治疗后较治疗前下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。对照组 P 和 COR 治疗后较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗组 Ca、OC、COR、25-(OH)D 治疗前后差值均优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3.4 不良反应

两组患者治疗前后血常规、肝功能、肾功能差异无统计学意义($P>0.05$),未发现明显不良反应。

4 讨论

在挪威首都的奥斯陆 394 例女性 RA 患者中,诊断为 OP 的比例达到了正常人群的两倍;而在男性 RA 患者中间所作的调查,结果也很类似^[5],男性

表 1 两组患者治疗前后晨僵时间、TJS、SJS、休息痛 VAS 及 HAQ 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	晨僵持续时间(min)	TJS	SJS	休息痛 VAS 评分(分)	HAQ(分)
治疗组	治疗前	30	70.01±54.54	13.29±7.75	6.70±4.75	62.96±16.60	0.43±0.32
	治疗后	27	8.89±7.51*	3.07±3.24*	0.92±1.33*	14.07±9.71*	0.07±0.07*
	差值		61.12±53.37	10.22±6.70	5.78±4.39	48.89±18.67△	0.36±0.31
对照组	治疗前	31	95.82±100.50	16.39±12.17	12.03±12.80	61.07±19.12	0.61±0.36
	治疗后	28	30.39±22.96*	8.00±8.58*	4.46±8.51*	34.82±16.18*	0.35±0.23*
	差值		65.43±80.74	8.40±7.50	7.57±9.27	25.90±15.03	0.26±0.27

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组差值比较,△ $P<0.01$

表 2 两组患者治疗前后 ESR、CRP、RF 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	RF(IU/ml)
治疗组	治疗前	30	22.04±21.60	8.85±12.42	160.65±254.64
	治疗后	27	17.74±17.30	4.60±4.32	133.88±208.80*
	差值		4.29±11.46	4.25±10.04	5.78±4.39
对照组	治疗前	31	43.43±27.13	21.11±30.73	180.61±398.83
	治疗后	28	31.71±20.16**	11.23±9.52*	176.69±371.04
	差值		11.71±22.02	8.40±7.50	7.57±9.27

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

表 3 两组患者治疗前后 Ca、P、25-(OH)D、OC、CTX、BMD 及 COR 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	25-(OH)D(nmol/L)	OC(ng/ml)	CTX(ng/ml)	BMD	COR(nmol/L)
治疗组	治疗前	30	2.18±0.14	1.13±0.16	43.49±19.04	21.64±10.58	0.37±0.31	-0.37±0.91	340.03±149.27
	治疗后	27	2.26±0.08*	1.04±0.22*	50.64±17.76*	26.53±12.53*	0.31±0.24	-0.17±0.92	379.09±168.74
	差值		0.07±0.16△	0.09±0.18	7.15±14.49△△	4.89±4.19△△	0.05±0.14	0.14±0.46	39.06±143.54△△
对照组	治疗前	31	2.18±0.11	1.16±0.17	51.46±23.50	21.50±10.31	0.49±0.29	-0.92±1.00	307.77±168.45
	治疗后	28	2.17±0.11	1.10±0.15*	48.82±21.35	22.24±8.99	0.49±0.29	-0.91±1.09	254.64±133.87**
	差值		0.01±0.10	0.07±0.13	2.64±7.73	0.75±5.00	0.004±0.14	0.004±0.33	53.13±62.06

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组差值比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

RA 患者的股骨颈和腰椎的 BMD 下降,与正常人比较差异也具有统计学意义。而国内的调查^[6-8],也显示出了同样的结果,不管是男性女性,RA 患者的 BMD 均有不同程度的下降。因此,对于 RA 并发 OP 的治疗过程中,在疾病的最早期就应该引起足够的重视,而控制 RA 的活动,也可以有效的降低 RA 患者 BMD 的降低。

中医学将 OP 归属于骨痿、骨枯、骨痹的范围。《黄帝内经》云:“肾主骨髓、有骨痿者、补肾法治之”。这也与肾主骨,肾藏精,精生髓,髓藏于骨中,滋养骨骼相符合,所以肾虚是发生 OP 的重要原因^[9]。中医学所指的“肾”包括了多种内分泌腺及肾脏的部分功能,与骨均有多种密切的联系。如垂体的生长激素促进成骨细胞增多,胶原和硫酸软骨素沉积等;性腺中睾丸酮促进蛋白合成,有利骨折愈合,雌激素使骨骺端闭合等。应用补肾药后,可通过激素对骨的生长发育起作用,可改善骨髓的微循环,可增强机体的免疫功能,可增强多脏器的生理功能,通过补益肾阴肾阳在 OP 的防治中起得了较好的疗效^[10]。

中医肾虚证的本质是整体功能低下和失调,免疫功能低下,下丘脑—垂体—性腺轴功能减退,性激素水平下降,引起骨功能下降,骨量减少,发生 OP。而某些补肾中药可抑制或纠正下丘脑—垂体—性腺轴功能减退的发生,减慢衰老过程,可治疗和预防 OP^[11]。淫羊藿是补肾壮阳药,《本草备要》谓其有“补命门,益精气,坚筋骨”的作用。有研究^[12]提示淫羊藿提取液能抑制骨吸收,促进骨形成,防治激素所致的 OP。《神农本草经》记载杜仲“主腰脊痛,补中,益精气,坚筋骨”。李亚平^[13]发现杜仲叶具有类激素作用,能增进大鼠骨髓生成和增加其骨质强度,可作为抗 OP 药物进一步开发。故本次临床观察采用补肾祛瘀法干预早期 RA 患者,选用熟地黄、山茱萸、杜仲、续断、淫羊藿、补骨脂、龟胶、附子、仙茅、巴戟天、五味子等,重在补肾(温阳、滋阴)祛瘀,健筋骨,兼顾调节肾的阴阳平衡,达到补肾壮骨之功效。观察结果发现,治疗组的 Ca、OC、25-(OH)D 值升高($P<0.05$),临床症状、晨僵持续时间、TJS、SJS、休息痛 VAS 评分、HAQ 及 ESR、CRP、RF 均有改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$),P 降低($P<0.05$)。治疗组的 Ca、OC、COR、25-(OH)D 提高均优于对照组($P<0.05$),休息痛 VAS 评分降低与对照组有差异,显示本组方可能具有提高性腺分泌、促进成骨细胞功能的调节作用,提高血 Ca 浓度,调节 Ca 代谢

促进 Ca 吸收和利用的作用,并对 RA 的治疗有辅助作用,可改善关节肿痛及晨僵。

本研究进一步验证,肾虚是发生 OP 的关键,肾虚时机体免疫力减弱,内分泌功能紊乱,可能造成微量元素减少,骨骼脆弱。补肾类中药具有性激素类的作用,可增加成骨细胞的活性,调节机体内环境微量元素的平衡,达到促进骨矿物质在骨中的沉积作用。且中药治疗效果确切,无明显的不良反应。

参考文献

- [1] 上海卫生局. 上海市中医病证诊疗常规[M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 1998: 69-70.
- [2] 叶任高, 陆再英. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1984: 900-901.
- [3] 蒋明, David Yu, 林孝义, 等. 中华风湿病学[M]. 北京: 华夏出版社, 2003: 773-774.
- [4] 刘忠厚, 杨定焯, 朱汉民, 等. 中国原发性骨质疏松症诊断标准[J]. 中国骨质疏松杂志, 1999, 5(1): 123.
- [5] Hangeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register[J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(3): 522-530.
- [6] 徐胜前, 邵宜波, 徐建华, 等. 类风湿关节炎患者骨密度变化的临床研究[J]. 临床内科杂志, 2004, 21(11): 763-765.
- [7] 黎伟凡, 钟紫如, 郑琼美, 等. 类风湿关节炎与骨质疏松关系的探讨[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2005, 26(8): 880-881.
- [8] 宋淑菊, 马骥良. 类风湿关节炎和强直性脊柱炎患者的骨质疏松分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(4): 244-246.
- [9] 刘和娣, 李恩. 补肾方药对不同年龄女性多指标及骨密度的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(11): 671-672.
- [10] 王军, 杜乐年. 补肾为主治疗骨质疏松[J]. 云南中医学院学报, 1999, 22(2): 17-20.
- [11] 马正立, 施玉华, 汪丽亚, 等. 填精补肾中药对老年大鼠下丘脑—垂体—性腺—胸腺轴的形态学研究[J]. 中医杂志, 1989, 30(8): 493-496.
- [12] 李青南, 廖进民, 吴铁, 等. 淫羊藿防治激素所致大鼠骨质疏松的实验研究[J]. 中国药理学杂志, 1996, 31(8): 467-470.
- [13] 李亚平. 杜仲叶提取物治疗骨质疏松浅见[J]. 四川中医, 1996, 14(9): 16.

(收稿日期: 2011-04-06; 修回日期: 2011-05-10)

[编辑: 叶晨]