

壮腰健肾丸联合柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎的临床研究

蔡 波¹, 成百朵^{1*}, 强建红²

1. 延安市人民医院 药剂科, 陕西 延安 716000

2. 延安市人民医院 中医科, 陕西 延安 716000

摘要: **目的** 探讨壮腰健肾丸联合柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 3 月—2015 年 12 月延安市人民医院收治的强直性脊柱炎患者 86 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 43 例。对照组口服柳氮磺吡啶肠溶片, 第 1 周, 2 片/次, 2 次/d; 第 2 周, 3 片/次, 2 次/d; 第 3 周后, 4 片/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上口服壮腰健肾丸, 1 丸/次, 3 次/d。两组患者均治疗 6 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的临床症状指标、血清学指标的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 76.74%、93.02%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组胸廓活动度和腰椎活动度明显升高, 而枕墙距、巴氏强直性脊柱炎疾病活动指数 (BASDAI) 和巴氏强直性脊柱炎功能指数 (BASFI) 明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 C 反应蛋白 (CRP)、血沉 (ESR)、白细胞介素-33 (IL-33) 及瘦素均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的降低程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 壮腰健肾丸联合柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎具有较好的临床疗效, 可明显改善患者临床症状, 降低炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 壮腰健肾丸; 柳氮磺吡啶肠溶片; 强直性脊柱炎; C 反应蛋白; 血沉

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)09-1399-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.09.019

Clinical study on Zhuangyao Jianshen Pills combined with sulfasalazine in treatment of ankylosing spondylitis

CAI Bo¹, CHENG Bai-duo¹, QIANG Jian-hong²

1. Department of Pharmacy, Yan'an People's Hospital, Yan'an 716000, China

2. Department of traditional Chinese Medicine, Yan'an People's Hospital, Yan'an 716000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Zhuangyao Jianshen Pills combined with sulfasalazine in treatment of ankylosing spondylitis. **Methods** Patients (86 cases) with ankylosing spondylitis in Yan'an People's Hospital from March 2014 to December 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 43 cases. Patients in the control group were *po* administered with Sulfasalazine Tablets, the dose was 2 tablets/time, twice daily at the first week, the dose was 3 tablets/time, twice daily at the second week, 4 tablets/time, twice daily after the third week. Patients in the treatment group were *po* administered with Zhuangyao Jianshen pills on the basis of the control group, 1 pill/time, three times daily. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the changes of clinical symptom indexes and serological indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 76.74% and 93.02%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, thoracic activity and lumbar activity in two groups were significantly increased, but occiput to wall distance, BASDAI scores, and BASFI scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, CRP, ESR, IL-33, and leptin in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant

收稿日期: 2016-06-21

作者简介: 蔡 波 (1981—), 本科, 主管药师, 研究方向为临床西药学。Tel: 13319111166 E-mail: caibo817@163.com

*通讯作者 成百朵 Tel: 13319111166 E-mail: 674005695@qq.com

difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Zhuangyao Jianshen Pills combined with sulfasalazine has clinical curative effect in treatment of ankylosing spondylitis, and can significantly improve clinical symptoms, decrease inflammatory reaction, which has a certain clinical application value.

Key words: Zhuangyao Jianshen Pills; Sulfasalazine Tablets; ankylosing spondylitis; CRP; ESR

强直性脊柱炎是以中轴关节、肌腱韧带附着点发生炎症性改变为主要症状的慢性进行性炎性病变,严重可导致骶髂关节和脊柱纤维化,晚期可导致骨性强直,有些患者可伴有关节外及眼部病变^[1]。当前对强直性脊柱炎的治疗尚没有很满意的治疗措施,临床上常给予非甾体抗炎药及免疫抑制剂等药物来治疗,虽然具有一定疗效,但需长期用药,毒副作用较大^[2]。而强直性脊柱炎在中医上属于“背痹”范畴,中药的内服及外用和针灸等方法治疗强直性脊柱炎效果较好,且副作用小,可用于长期治疗强直性脊柱炎^[3]。柳氮磺吡啶能够抑制前列腺素合成及调节机体免疫功能,降低关节及肌腱的侵蚀速度,有利于保护和改善关节功能及具有较强的抗炎作用^[4]。壮腰健肾丸具有壮腰健肾、养血、祛风湿的功效^[5]。基于上述作用,本研究对强直性脊柱炎患者采用壮腰健肾丸联合柳氮磺吡啶治疗,取得了满意疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2014年3月—2015年12月在延安市人民医院进行治疗的强直性脊柱炎患者86例进行回顾性分析研究,所有患者均符合强直性脊柱炎诊断标准^[6]。其中男45例,女41例;年龄18~45岁,平均 (28.42 ± 2.67) 岁;病程5个月~6年,平均 (4.43 ± 1.25) 年。

排除标准:(1)不符合强直性脊柱炎诊断标准者;(2)伴有严重肝肾功能不全者;(3)近期应用过激素、免疫抑制剂的对本研究结果有影响者;(4)妊娠及哺乳期妇女;(5)对本研究药物过敏者;(6)伴有虹膜炎或已发生关节畸形、残废和丧失劳动能力的晚期强直性脊柱炎者;(7)伴有其他风湿性疾病患者;(8)伴有精神障碍及不配合治疗者;(9)未签署知情协议者。

1.2 药物

壮腰健肾丸由北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂生产,规格9 g/丸,产品批号140215;柳氮磺吡啶肠溶片由上海中西三维药业有限公司生产,规格0.25 g/片,产品批号140209。

1.3 分组及治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各43例。其中对照组男22例,女21例;年龄19~45岁,平均 (28.38 ± 2.65) 岁;病程6个月~6年,平均 (4.41 ± 1.23) 年。治疗组男23例,女20例;年龄18~45岁,平均 (28.36 ± 2.63) 岁;病程5个月~5年,平均 (4.38 ± 1.21) 年。两组患者一般临床资料间比较没有明显差别,具有可比性。

所有患者均进行饮食及功能锻炼指导,并给予止痛药物等进行对症处理。对照组口服柳氮磺吡啶肠溶片,第1周,2片/次,2次/d;第2周,3片/次,2次/d;第3周后,4片/次,2次/d。治疗组在对照组基础上口服壮腰健肾丸,1丸/次,3次/d。两组患者均治疗6个月。

1.4 临床疗效评价标准^[7]

治疗后患者临床症状及体征全部消失,C反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)等相关指标检测均恢复正常水平,并且不需要药物再进行治疗视为临床缓解;治疗后患者临床症状及体征较前明显减轻,CRP、ESR等相关指标也较治疗前明显下降为显效;治疗后患者临床症状及体征均有所好转,CRP、ESR等相关指标也较治疗前有所降低,但未达到显效标准为有效;治疗后患者临床症状及体征均没有改善,甚至严重为无效。

总有效率=(临床缓解+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

比较两组患者治疗前后胸廓活动度、枕墙距、巴氏强直性脊柱炎疾病活动指数(BASDAI)^[8]、巴氏强直性脊柱炎功能指数(BASFI)^[9]、腰椎活动度(SCHOBER实验)^[10]。采用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素-33(IL-33)、瘦素水平;采用自动血沉测定仪检测ESR水平,采用免疫比浊法检测CRP水平。

1.6 不良反应

观察治疗过程中可能出现的皮疹、嗜睡、手足麻木、腹泻、恶心呕吐等不良反应发生情况。

1.7 统计分析

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析,连续变

量分析使用 t 检验, 率的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组临床缓解 10 例, 显效 13 例, 有效 10 例, 总有效率为 76.74%; 治疗组临床缓解 20 例, 显效 11 例, 有效 9 例, 总有效率为 93.02%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状指标比较

治疗后, 两组胸廓活动度和腰椎活动度明显升

高, 而枕墙距、BASDAI 和 BASFI 明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组 CRP、ESR、IL-33 及瘦素均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组这些观察指标的降低程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	临床缓解/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	10	13	10	10	76.74
治疗	43	20	11	9	3	93.02*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=43$)

Table 2 Comparison on clinical symptom indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=43$)

组别	观察时间	胸廓活动度/cm	枕墙距/cm	BASDAI/分	BASFI/分	腰椎活动度/cm
对照	治疗前	3.26 $\pm$ 0.14	10.87 $\pm$ 3.23	22.94 $\pm$ 7.22	26.58 $\pm$ 9.25	3.65 $\pm$ 1.14
	治疗后	3.97 $\pm$ 0.15*	9.16 $\pm$ 2.35*	15.13 $\pm$ 2.12*	13.12 $\pm$ 2.33*	4.42 $\pm$ 1.12*
治疗	治疗前	3.24 $\pm$ 0.13	10.85 $\pm$ 3.25	22.96 $\pm$ 7.24	26.56 $\pm$ 9.27	3.62 $\pm$ 1.12
	治疗后	4.43 $\pm$ 0.16* Δ	8.01 $\pm$ 2.32* Δ	9.12 $\pm$ 1.14* Δ	7.57 $\pm$ 2.31* Δ	5.16 $\pm$ 1.15* Δ

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P<0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=43$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=43$)

组别	观察时间	CRP/(mg·L ⁻¹)	ESR/(mm·h ⁻¹)	IL-33/(pg·mL ⁻¹)	瘦素/(ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	24.63 $\pm$ 8.31	41.74 $\pm$ 12.54	225.87 $\pm$ 76.43	8.72 $\pm$ 2.49
	治疗后	11.35 $\pm$ 3.67*	23.78 $\pm$ 7.65*	168.26 $\pm$ 45.35*	6.35 $\pm$ 1.22*
治疗	治疗前	24.65 $\pm$ 8.28	41.77 $\pm$ 12.52	226.22 $\pm$ 76.32	8.68 $\pm$ 2.45
	治疗后	7.46 $\pm$ 3.35* Δ	16.68 $\pm$ 7.24* Δ	145.36 $\pm$ 45.21* Δ	4.01 $\pm$ 1.47* Δ

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P<0.05$ vs control group after treatment

2.4 不良反应发生情况

两组患者在治疗过程中均未出现皮疹、嗜睡、手足麻木、腹泻、恶心呕吐等药物相关不良反应情况发生。

3 讨论

强直性脊柱炎是以中轴关节、肌腱韧带骨附着点发生炎症性改变为主要症状的慢性进行性炎性病

变, 严重可导致骶髂关节和脊柱纤维化, 晚期可导致骨性强直, 有些患者可伴有关节外及眼部病变^[1]。当前对强直性脊柱炎的治疗尚没有很满意的治疗措施, 临床上常给予非甾体抗炎药及免疫抑制剂等药物来治疗, 虽然具有一定疗效, 但需长期用药, 毒副作用较大^[2]。而强直性脊柱炎在中医上属于“背痹”范畴, 机制为肾脏亏虚、督脉阻滞、骨损筋伤

所致,因此中医上以壮督盛阳、益气活血、祛风通络、温经散寒等原则治疗此病^[11]。

柳氮磺吡啶属于5-氨基水杨酸和磺胺吡啶偶氮复合物,可有效的抑制前列腺素合成,可调节机体免疫功能,降低关节及肌腱的侵蚀速度,有利于保护和改善关节功能,并具有抑制叶酸的代谢和吸收,进而抑制机体免疫性炎症反应和非特异性反应,并具有较强的抗炎作用^[4]。壮腰健肾丸是由狗脊、牛大力、桑寄生、菟丝子、女贞子、金樱子、千斤拔、鸡血藤、黑老虎等中药经现代工艺合成的一种复方制剂,为补肾壮骨类的经典方药。方中狗脊为君药,起着补肝肾、强腰膝及祛风湿等功效;桑寄生、菟丝子、女贞子为臣药,起着滋补肝肾、祛风除湿等功效;佐以千斤拔、黑老虎根、牛大力、鸡血藤等起着祛风养血、活络止痛等功效;金樱子起着固精缩尿等功效;诸药合用起着壮腰健肾、养血、祛风湿的功效^[5]。基于上述药物作用,本研究对强直性脊柱炎患者采用壮腰健肾丸联合柳氮磺吡啶治疗,取得了满意疗效。

细胞因子在强直性脊柱炎的发生与发展中扮演着重要角色。CRP 是反应机体炎症状态的标志因子,有着高度的敏感性,可作为判断病情严重程度和判断预后的一个预测因子^[12]。ESR 水平的变化可有助于推断病变的发展情况^[13]。IL-33 可激活多种炎症因子,与风湿性关节炎、强直性脊柱炎等多种疾病发病有关^[14]。瘦素为神经内分泌免疫调节的一个因子,可作为辅助诊断免疫性疾病的一个指标^[15]。本研究,治疗后,两组患者 CRP、ESR、IL-33 及瘦素均较同组治疗前明显降低,但治疗组降低的更明显 ($P<0.05$)。说明壮腰健肾丸联合柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎可明显降低机体炎性反应。此外,治疗组与对照组治疗的总有效率分别为 93.02%、76.74%,两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后,两组患者胸廓活动度、枕墙距、BASDAI、BASFI、腰椎活动度均较同组治疗前明显改善,但治疗组改善更明显 ($P<0.05$)。两组不良反应发生情况上比较没有明显差别。说明壮腰健肾丸联合柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎效果确切。

综上所述,壮腰健肾丸联合柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎具有较好的临床疗效,可明显改善患者

临床症状,降低炎性反应,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 张秀梅,崔亚洲,韩金祥. 强直性脊柱炎致病机制研究进展 [J]. 国际骨科学杂志, 2011, 32(3): 170-172.
- [2] 付长龙,郑春松,刘献祥. 强直性脊柱炎药物治疗现状与思考 [J]. 风湿病与关节炎, 2014, 3(10): 72-76.
- [3] 李刚,赵治伟,谭旭仪. 中医药治疗强直性脊柱炎的思路探索 [J]. 风湿病与关节炎, 2014, 3(7): 45-48.
- [4] 曾龙英. 浅谈柳氮磺吡啶的药代动力学及不良反应 [J]. 求医问药: 下半月刊, 2012, 10(8): 495-496.
- [5] 吕银英. 壮腰健肾丸的药理研究 [J]. 中药材, 1993, 16(9): 36-38.
- [6] 蒋明,林孝义. 中华风湿病学 [M]. 北京: 华夏出版社, 2004: 1018-1019.
- [7] 中华医学会风湿病学分会. 强直性脊柱炎诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(8): 557-559.
- [8] Garrett S, Jenkinson T, Kennedy L G, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [J]. *J Rheumatol*, 1994, 21(12): 2286-2291.
- [9] 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.
- [10] Jois R N, Leeder J, Gibb A, et al. Low-dose infliximab treatment for ankylosing spondylitis clinically and cost effective [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45(12): 1566-1569.
- [11] 吴超,娄玉铃,杨亚飞,等. 强直性脊柱炎中医辨证分型研究进展 [J]. 风湿病与关节炎, 2015, 4(6): 69-72.
- [12] 刘斌,郭传友,刘文曲,等. 血沉及 C 反应蛋白判定强直性脊柱炎病情活动的价值 [J]. 中华内科杂志, 2005, 44(8): 566-569.
- [13] 祝文彩,陈建平,杨曙梅,等. 强直性脊柱炎患者 HLA-B27、CRP 和 ESR 的水平及相关性分析 [J]. 中国实验诊断, 2013, 17(11): 2016-2018.
- [14] 缪杰,甘需. 强直性脊柱炎患者外周血 IL-33 表达水平及临床意义 [J]. 山西医科大学学报, 2013, 44(12): 936-938.
- [15] 朱超,韩星海,陈琦. 瘦素在强直性脊柱炎发病机制中的作用 [J]. 医学信息, 2009, 22(6): 1072-1074.