

丹鹿通督片联合柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎的临床研究

刘 强, 熊小云

河南省直第三人民医院 康复科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨丹鹿通督片联合柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 7 月—2016 年 9 月在河南省直第三人民医院接受治疗的强直性脊柱炎患者 90 例, 随机分为对照组 (45 例) 和治疗组 (45 例)。对照组患者口服柳氮磺吡啶肠溶片, 第 1 周 2 片/次, 第 2 周 3 片/次, 第 3 周及以后 4 片/次, 均为 2 次/d。治疗组在对照组的基础上口服丹鹿通督片, 4 片/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 2 个月。评价两组患者临床疗效, 同时比较两组患者治疗前后 BASDAI、BASFI 和临床症状评分以及血清 C 反应蛋白 (CRP)、白介素-1 β (IL-1 β)、IL-4、IL-10 和 IL-17 等血清学指标变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为 77.78%、95.56%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 BASDAI、BASFI 评分均明显下降 ($P < 0.05$); 且治疗组这些指标降低水平优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组下腰背疼痛、外周关节疼痛、外周关节肿胀等临床症状评分均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组上述临床症状评分降低更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 CRP、IL-1 β 、IL-17 均显著降低, 而 IL-4、IL-10 均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述血清学指标改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 丹鹿通督片联合柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎的临床效果显著, 有利于临床症状的改善及降低机体炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 丹鹿通督片; 柳氮磺吡啶肠溶片; 强直性脊柱炎; 临床症状评分; 血清学指标; C 反应蛋白

中图分类号: R978 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)03-0472-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.03.027

Clinical study on Danlu Tongdu Tablets combined with sulfasalazine in treatment of ankylosing spondylitis

LIU Qiang, XIONG Xiao-yun

Department of Rehabilitation, Third Provincial Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Danlu Tongdu Tablets combined with sulfasalazine in treatment of ankylosing spondylitis. **Methods** Patients (90 cases) with ankylosing spondylitis in Third Provincial Hospital of Henan Province from July 2015 to September 2016 were randomly divided into control (45 cases) and treatment (45 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Sulfasalazine Enteric-coated Tablets, 2 tablets/time for the first week, 3 tablets/time for the second week, and 4 tablets/time for the third and beyond weeks, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Danlu Tongdu Tablets on the basis of the control group, 4 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and BASDAI, BASFI, and clinical symptom scores, the serological index changes of CRP, IL-1 β , IL-4, IL-10, and IL-17 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 77.78% and 95.56%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, BASDAI and BASFI scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And these indicators levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of low lumbar back pain, peripheral joint pain, and swelling in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). The decrease degree of clinical symptom score in the treatment group was more significantly than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, CRP, IL-1 β , and IL-17 in two groups were significantly decreased, while IL-4 and IL-10 were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the improvement degree of serological indexes in the treatment group was better than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Danlu Tongdu Tablets combined with sulfasalazine has significant clinical effect in treatment of ankylosing spondylitis, which is conducive to the

收稿日期: 2016-11-27

作者简介: 刘 强 (1977—), 女, 主治医师, 研究方向是临床康复治疗。Tel: 13253438290 E-mail: lqiang290@sina.com

improvement of clinical symptoms and reduce the inflammatory reaction, and has a certain clinical application value.

Key words: Danlu Tongdu Tablets; Sulfasalazine Enteric-coated Tablets; ankylosing spondylitis; clinical symptom score; serological indexes; CRP

强直性脊柱炎是一种以类风湿因子阴性为特点的慢性进行性炎症疾病,好发于青年男性,病变主要累及骶髂关节、脊柱骨突、脊柱旁软组织及外周关节,严重者可导致脊柱畸形和关节强直,具有迁延不愈、逐渐加重等特点,严重者因脊柱畸形而丧失工作能力^[1]。目前仍没有良好的治疗措施,临床上常给予非甾体抗炎药和免疫抑制剂等来治疗,虽有一定效果,但长期服药存在较大副作用^[2]。因此,寻找积极有效的治疗手段是极为重要的。柳氮磺吡啶具有抑制前列腺素合成,改善机体免疫能力及降低关节和肌腱的侵蚀速度,可促进关节功能改善,并可抑制叶酸的代谢和吸收,从而抑制机体免疫炎症反应,发挥抗炎作用^[3]。丹鹿通督片具有活血通督、益肾通络等作用^[4]。因此,本文对强直性脊柱炎患者采用丹鹿通督片联合柳氮磺吡啶进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

收集2015年7月—2016年9月在河南省直第三人民医院接受治疗的90例强直性脊柱炎患者临床资料,所有患者均符合强直性脊柱炎诊断标准^[5]。其中男66例,女24例;年龄18~42岁,平均年龄(25.75±1.42)岁;病程6个月~5年,平均病程(3.46±0.48)年。

排除标准:(1)对本研究药物过敏者;(2)伴有严重关节畸形者;(3)近期应用过对本研究效果有影响的药物者;(4)伴有严重肝、肾功能障碍者;(5)伴有精神障碍及不配合治疗者;(6)妊娠及哺乳期妇女;(7)未签署知情协议书者。

1.2 药物

柳氮磺吡啶肠溶片由上海福达制药有限公司生产,规格0.25g/片,产品批号150613;丹鹿通督片由河南羚锐制药股份有限公司生产,规格0.6g/片,产品批号150611。

1.3 分组及治疗方法

随机分为对照组和治疗组,每组各45例,其中对照组男34例,女11例;年龄18~42岁,平均年龄(25.72±1.36)岁;病程7个月~5年,平均病程(3.31±0.45)年。治疗组男32例,女13例;

年龄18~40岁,平均年龄(25.67±1.34)岁;病程6个月~5年,平均病程(3.28±0.42)年。两组一般资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予止痛、功能锻炼及饮食指导。对照组患者口服柳氮磺吡啶肠溶片,第1周2片/次,第2周3片/次,第3周及以后4片/次,均为2次/d。治疗组在对照组的基础上口服丹鹿通督片,4片/次,3次/d。两组患者均连续治疗2个月。

1.4 疗效评价标准^[6]

临床缓解:治疗后,相关临床症状基本消失,血清学指标检测基本恢复正常;显效:治疗后,相关临床症状较前减轻50%以上,红细胞沉降率及相关炎症因子水平较前降低50%以上;有效:治疗后,25%<相关临床症状较前减轻≤50%,25%<红细胞沉降率及相关炎症因子水平较前降低≤50%;无效:治疗后患者临床症状及相关检测指标均没有改善甚至加重。

总有效率=(临床缓解+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状评分 对两组治疗前后下腰背疼痛、外周关节疼痛、外周关节肿胀症状进行评分。下腰背及外周关节疼痛评分均采用数字疼痛分级法评估^[7],以0~10分代表不同疼痛程度,无痛计0分,轻度疼痛计1~3分,中度疼痛计4~6分,重度疼痛计7~10分。外周关节肿胀程度评分标准^[8],采用0~3分4级评分法,0分为无肿胀;1分为轻度肿胀,皮肤纹理变浅;2分为中度肿胀,皮肤纹理基本消失;3分为严重肿胀,皮肤紧,得分越高肿胀程度越严重。

1.5.2 两组治疗前后BASDAI评分^[9] 由疲乏、脊柱痛、关节肿痛、局部触痛、晨僵及其时间等5个症状的6个问题组成,用VAS测定患者对每个问题的得分,标准分范围为0~10分,0分表示最好,10分表示最差;标准分≤4为疾病缓解,标准分>4为疾病活动。

1.5.3 两组治疗前后BASFI评分^[10] 要求患者将目前能完成的穿袜子或贴身衣服、弯腰拾物、从高处取物、从没有扶手的椅子上及仰躺着的地板上站起来、站立10min、登上12~15级台阶、向后

看、完成体力活动及一整天的家务和工作等共 10 项时的难易程度在 VAS 标尺上标出,0 分表示最好,10 分表示最差。

1.5.4 两组血清学指标 采用免疫比浊法测定血清 C 反应蛋白 (CRP) 水平,酶联免疫吸附法检测白介素-1 β (IL-1 β)、IL-4、IL-10、IL-17 水平。

1.6 不良反应

对治疗过程中可能出现药物相关的头晕、皮疹及恶心呕吐等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,对两组治疗前后临床症状评分、BASDAI 及 BASFI 评分和血清学指标的比较采用 *t* 检验,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,率的比较采用 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 11 例,显效 18 例,有效 6 例,无效 10 例,总有效率为 77.78%;治疗组临床缓解 19 例,显效 16 例,有效 8 例,无效 2

例,总有效率为 95.56%,两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者 BASDAI、BASFI 评分比较

治疗后,两组 BASDAI、BASFI 评分均明显下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组这些评分降低水平优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者临床症状评分比较

治疗后,两组下腰背疼痛、外周关节疼痛、外周关节肿胀等症状评分均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组上述临床症状评分降低程度更显著,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组患者血清学指标比较

治疗后,两组 CRP、IL-1 β 、IL-17 均显著降低,而 IL-4、IL-10 均显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组上述血清学指标改善程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy 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	45	11	18	6	10	77.78
治疗	45	19	16	8	2	95.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者 BASDAI 和 BASFI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on BASDAI and BASFI scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	BASDAI/分		BASFI/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	45	24.38 \pm 6.52	14.46 \pm 1.87*	28.47 \pm 5.68	11.67 \pm 1.74*
治疗	45	24.35 \pm 6.57	7.38 \pm 1.72* \blacktriangle	28.42 \pm 5.63	6.32 \pm 1.35* \blacktriangle

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

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

表 3 两组患者临床症状评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

Table 3 Comparison on clinical symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	观察时间	下腰背疼痛评分/分	外周关节疼痛评分/分	外周关节肿胀评分/分
对照	治疗前	6.85 \pm 1.17	7.97 \pm 0.88	2.76 \pm 0.15
	治疗后	2.87 \pm 0.51*	3.36 \pm 0.28*	1.37 \pm 0.12*
治疗	治疗前	6.82 \pm 1.13	7.94 \pm 0.86	2.73 \pm 0.12
	治疗后	1.23 \pm 0.45* \blacktriangle	1.35 \pm 0.23* \blacktriangle	0.52 \pm 0.06* \blacktriangle

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

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

表4 两组患者血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 45$)Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	观察时间	CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-1β/(pg·mL ⁻¹)	IL-4/(ng·L ⁻¹)	IL-10/(ng·L ⁻¹)	IL-17/(pg·L ⁻¹)
对照	治疗前	22.65±6.45	4.18±0.27	376.15±26.23	98.19±15.77	115.53±12.42
	治疗后	11.37±1.35*	2.52±0.17*	411.23±27.48*	121.53±17.12*	87.47±9.94*
治疗	治疗前	22.67±6.42	4.16±0.25	375.87±26.32	98.16±11.75	115.47±12.38
	治疗后	6.43±1.26*▲	1.46±0.13*▲	431.74±28.35*▲	196.63±17.58*▲	79.84±9.75*▲

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

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

2.5 两组不良反应比较

两组患者均没有发生药物相关不良反应。

3 讨论

强直性脊柱炎属于自身免疫性疾病,是一种慢性的风湿性疾病,主要特点表现为脊柱炎症、肌腱端炎及骶髂关节炎,进一步引发肌腱骨起止点严重、外周关节炎及炎症性背痛,对患者的生活质量有着严重影响。临床上对其治疗方案较多,其疗效并不一致,所以,寻找安全有效的治疗措施是极为重要的。

柳氮磺吡啶为5-氨基水杨酸和磺胺吡啶偶氮复合物,具有抑制前列腺素合成,改善机体免疫力及降低关节和肌腱的侵蚀速度,可促进关节功能改善,并抑制叶酸的代谢和吸收,从而抑制机体免疫炎症反应,发挥抗炎作用^[3]。丹鹿通督片含有丹参、延胡索、鹿角胶、杜仲及黄芪等中药组分,具有活血通督、益肾通络等作用^[4]。其中丹参具有活血调经、祛瘀止痛、凉血消痛、清心除烦等功效;延胡索起到活血、利气、止痛等功效;鹿角胶能够补益精血;杜仲可以补益肝肾、强筋壮骨、调理冲任、固经安胎。因此,本研究对强直性脊柱炎患者采用丹鹿通督片联合柳氮磺吡啶治疗,取得了满意效果。

血清炎症因子在强直性脊柱炎发生、发展及转归中有着重要作用。CRP为急性时相蛋白,是反映机体炎症水平的一个重要指标^[11]。IL-1β可刺激T、B淋巴细胞增生,导致发热和骨的重吸收^[12]。IL-4为抗炎因子的一种,具有抑制促炎因子产生的作用,在炎症反应的负反馈调节中有着重要作用^[13]。IL-10属于内源性抗炎因子,可阻断促炎性反应细胞因子以及炎症趋化因子的基因编码,进而使得免疫活性分子被激活,而发挥抗炎作用^[14]。IL-17可诱导多种趋化因子和细胞因子的表达,参与免疫细胞应答及炎症反应,在感染性疾病、自身免疫性疾病及过

敏性疾病的发病过程中发挥重要作用^[15]。

本研究中,治疗后,两组CRP、IL-1β、IL-17均降低,而IL-4、IL-10均升高,且治疗组患者改善优于对照组($P < 0.05$)。说明,丹鹿通督片联合柳氮磺吡啶可明显降低机体炎症反应。此外,对照组与治疗组有效率分别为77.78%、95.56%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组BASDAI和BASFI评分,以及下腰背疼痛、外周关节疼痛和外周关节肿胀等症状评分均显著降低,且治疗组降低程度优于对照组($P < 0.05$)。说明丹鹿通督片联合柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎的临床效果确切。

综上所述,丹鹿通督片联合柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎的临床效果显著,有利于临床症状的改善及降低机体炎症反应,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 阎小萍. 强直性脊柱炎 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2004: 23-36.
- [2] 汪年松, 薛勤. 强直性脊柱炎 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 196-199.
- [3] 蔡波, 成百朵, 强建红. 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 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(9): 1399-1402.
- [4] 潘根起. 丹鹿通督片的临床疗效研究 [J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(22): 54-56.
- [5] 陆再英, 钟南山. 内科学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 867-868.
- [6] 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.
- [7] 严广斌. NRS疼痛数字评价量表 numerical rating scale [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2014, 8(3): 92.
- [8] 付兆君, 徐先荣, 刘红巾, 等. 空军飞行人员强直性脊柱炎诊治及航空医学鉴定 [J]. 空军医学杂志, 2014, 30(1): 12-14.

- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 赵嘉英, 赵阴环. 强直性脊柱炎患者血浆 IL-1 β 水平变化 [J]. *山东医药*, 2011, 51(2): 85.
- [13] 王 瑶, 杨 彪, 康 炜, 等. 强直性脊柱炎患者血清中 DcR3、IFN- γ 、TNF- α 和 IL-4 的水平及临床意义 [J]. *临床检验杂志*, 2014, 32(7): 499-501.
- [14] 张 颖, 吴华香, 朱永良. 强直性脊柱炎患者血清与关节滑膜液 IL-8、IL-10 及 RANTES 水平测定及其临床意义 [J]. *浙江医学*, 2007, 29(11): 1149-1152.
- [15] 赵瑞梅, 孙永平. 强直性脊柱炎患者外周血 TNF- α 、IL-17、IL-23 的表达及相关性分析 [J]. *实用临床医药杂志*, 2015, 13(9): 38-40.