

## 风湿祛痛胶囊联合柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎的临床研究

汪 洋, 马民玉\*

郑州大学第一附属医院 疼痛科, 河南 郑州 450052

**摘要:** **目的** 探讨风湿祛痛胶囊联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗强直性脊柱炎的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 11 月—2020 年 1 月郑州大学第一附属医院收治的 90 例强直性脊柱炎患者, 将所有患者根据数字表法随机分为对照组和治疗组, 每组各 45 例。对照组口服柳氮磺吡啶肠溶片, 第 1 周为 2 片/次, 第 2 周为 3 片/次, 第 3 周为 4 片/次, 均为 2 次/d。治疗组在对照组的基础上口服风湿祛痛胶囊, 5 粒/次, 3 次/d。两组患者均治疗 8 周。观察两组患者临床疗效, 比较两组的巴氏强直性脊柱炎活动指数 (BASDAI) 评分、视觉模拟评分法 (VAS) 评分、巴氏强直性脊柱炎功能指数 (BASFI) 评分以及血清炎症因子水平。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率 88.89% 高于对照组 68.89% ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组巴氏强直性脊柱炎活动指数 (BASDAI)、巴氏强直性脊柱炎功能指数 (BASFI)、VAS 评分均较治疗前下降 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组 BASDAI、BASFI、VAS 评分低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清 C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 水平均显著下降 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组血清 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 风湿祛痛胶囊联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗强直性脊柱炎具有较好的临床疗效, 可有效改善患者临床症状, 降低 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平。

**关键词:** 风湿祛痛胶囊; 柳氮磺吡啶肠溶片; 强直性脊柱炎; 临床症状评分; 炎症因子

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)10-2002-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.10.015

## Clinical study on Fengshi Qutong Capsules combined with sulfasalazine in treatment of ankylosing spondylitis

WANG Yang, MA Min-yu

Department of Pain, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Fengshi Qutong Capsules combined with Sulfasalazine Enteric-coated Tablets in treatment of ankylosing spondylitis. **Methods** Patients (90 cases) with ankylosing spondylitis in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from November 2018 to January 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 45 cases. Patients in the control group were *po* administered with Sulfasalazine Enteric-coated Tablets, 2 tablets/time in the first week, three tablets/ time in the second week, and four tablets/time in the third week, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Fengshi Qutong Capsules on the basis of the control group, 5 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and BASDAI score, VAS score, BASFI score, and the serum levels of inflammatory factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (88.89%) was higher than that of the control group (68.89%) ( $P < 0.05$ ). After treatment, the scores of BASDAI, BASFI, and VAS in two groups were lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the scores of BASDAI, BASFI, and VAS in the treatment group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of CRP, TNF- $\alpha$ , and IL-1 $\beta$  in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the levels of CRP, TNF- $\alpha$ , and IL-1 $\beta$  in the treatment group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Fengshi Qutong Capsules combined with Sulfasalazine Enteric-coated Tablets has clinical curative effect in treatment of ankylosing spondylitis, can effectively improve the clinical symptoms, and reduce the levels of CRP, TNF- $\alpha$ , and IL-1 $\beta$ .

**Key words:** Fengshi Qutong Capsules; Sulfasalazine Enteric-coated Tablets; ankylosing spondylitis; inflammatory factor

收稿日期: 2020-07-17

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (2017 T12128)

作者简介: 汪 洋 (1978—), 男, 河南荥阳人, 副主任医师, 本科, 研究方向为神经痛、脊柱关节痛及癌痛。E-mail: wy15003883365@163.com

\*通信作者 马民玉 (1960—), 女, 河南睢县人, 主任医师, 博士, 研究方向为神经痛。E-mail: fccmamy@zzu.edu.cn

强直性脊柱炎是临床常见的风湿性疾病，是中轴关节、肌腱韧带附着点发生炎症性改变的慢性进行性炎性病变。该病临床主要表现为胸腰椎的僵硬、关节疼痛等，随着病情进展，可引起骶髂关节和脊柱纤维化，晚期可导致各关节强直或畸形，致残率较高，严重影响患者生活质量<sup>[1]</sup>。目前临床有关强直性脊柱炎的治疗尚无统一方案。柳氮磺吡啶是治疗强直性脊柱炎的常用药物，可有效降低关节、肌腱的侵蚀速度，阻止疾病进展<sup>[2]</sup>。但柳氮磺吡啶长期使用副作用较大，难以达到理想预期。风湿祛痛胶囊用于风湿骨病的治疗，具有燥湿祛风、通络止痛、活血化瘀的功效<sup>[3]</sup>。本研究选取郑州大学第一附属医院收治的 90 例强直性脊柱炎患者为研究对象，采用风湿祛痛胶囊联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗，旨在为强直性脊柱炎的治疗提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 11 月—2020 年 1 月郑州大学第一附属医院收治的 90 例强直性脊柱炎患者为研究对象。其中男 49 例，女 41 例；年龄 38~71 岁，平均  $(48.27 \pm 5.31)$  岁；病程 1~7 年，平均  $(4.15 \pm 0.83)$  年；体质指数  $20 \sim 26 \text{ kg/m}^2$ ，平均  $(23.28 \pm 0.82) \text{ kg/m}^2$ ；强直性脊柱炎 I 期 51 例，II 期 39 例。本研究已获得医院伦理学委员会批准进行。

纳入标准：(1) 参考《强直性脊柱炎诊断及治疗指南》<sup>[4]</sup>；(2) 行骶髂关节 X 线或电子计算机断层扫描 (CT) 检查；(3) 骶髂关节符合强直性脊柱炎分期的第 I 期或第 II 期；(4) 患者及其家属均知情同意本研究。

排除标准：(1) 对本研究用药存在禁忌者；(2) 经 X 光检查伴有竹节状脊柱融合、方形椎、脊柱畸形等改变；(3) 妊娠期或哺乳期妇女；(4) 其他风湿性疾病、精神疾病者；(5) 脊柱普遍骨质疏松者；(6) 重度营养不良者；(7) 伴有或继发其他疾病不能完成研究者。

### 1.2 分组方法

将所有患者根据数字表法随机分为对照组和治疗组，每组各 45 例。其中对照组男 23 例，女 22 例，年龄 38~71 岁，平均  $(48.61 \pm 5.28)$  岁；病程 1~7 年，平均  $(4.17 \pm 0.96)$  年；体质指数  $21 \sim 26 \text{ kg/m}^2$ ，平均  $(23.08 \pm 0.73) \text{ kg/m}^2$ ；强直性脊柱炎 I 期 25 例，II 期 20 例。治疗组男 26 例，女 19 例，年龄 42~68 岁，平均  $(47.93 \pm 4.37)$  岁；病程

1~5 年，平均  $(4.12 \pm 0.84)$  年；体质指数  $20 \sim 26 \text{ kg/m}^2$ ，平均  $(23.47 \pm 0.86) \text{ kg/m}^2$ ；强直性脊柱炎 I 期 26 例，II 期 19 例。两组一般资料对比无差异，具有临床可比性。

### 1.3 治疗方法

所有患者均给予功能锻炼、止痛、饮食指导，嘱患者注意日常生活中维持正常姿势活动。对照组口服柳氮磺吡啶肠溶片（上海信谊天平药业有限公司生产，规格 0.25 g/片，产品批号 20180926、20190316、20190825），第 1 周为 2 片/次，第 2 周为 3 片/次，第 3 周为 4 片/次，均为 2 次/d。治疗组在对照组的基础上口服风湿祛痛胶囊（通化金马药业集团股份有限公司生产，规格 0.3 g/粒，产品批号 20181012、20190419、20190917），5 粒/次，3 次/d。两组患者均治疗 8 周。

### 1.4 临床疗效判定标准<sup>[5]</sup>

好转：关节、腰背疼痛症状减轻，晨僵时间短，脊柱、关节活动度增加，关节整体功能改善，血沉、C 反应蛋白 (CRP) 下降。无效：不符合好转要求者。

总有效率 = 好转/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 腰骶脊背和关节疼痛评分** 采用视觉模拟评分法 (VAS) 评估腰骶脊背和关节疼痛评分。标准分范围为 0~10 分，0 分表示无痛，10 分表示难以忍受的疼痛<sup>[6]</sup>。

**1.5.2 巴氏强直性脊柱炎活动指数 (BASDAI) 评分** BASDAI 评分由疲乏、脊柱痛、关节肿痛、局部触痛、晨僵及其时间几个问题组成，标准分范围为 0~10 分，0 分表示最好，10 分表示最差<sup>[7]</sup>。

**1.5.3 巴氏强直性脊柱炎功能指数 (BASFI) 评分** BASFI 评分包括弯腰拾物、穿衣服、从没有扶手的椅子上及仰躺着的地板上站起来、从较高处取物、站立 10 min、向后看、登 15 级台阶左右、完成体力活动及一整天的家务和工作共 10 项，标准分范围为 0~10 分，0 分表示最好，10 分表示最差<sup>[8]</sup>。

**1.5.4 炎症因子水平** 于治疗前后抽取患者 5 mL 空腹静脉血，常规分离上清液置于冰箱中待测。参考试剂盒（上海江莱生物科技有限公司）说明书步骤，采用酶联免疫吸附试验检测白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、CRP、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平。

### 1.6 不良反应观察

观察记录两组患者药物相关不良反应情况。

### 1.7 统计学方法

研究数据采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析, 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用  $t$  检验; 计数资料用百分数表示, 采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率 88.89% 高于对照组 68.89% ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组临床症状评分比较

治疗后, 两组患者 BASDAI、BASFI、VAS 评分均较治疗前下降 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组患者 BASDAI、BASFI、VAS 评分低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组血清 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平均显著下降 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组血清 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组不良反应比较

两组不良反应发生率组间比较无差异, 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	31	14	68.89
治疗	45	40	5	88.89*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组临床症状评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

Table 2 Comparison on clinical symptoms score between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

组别	观察时间	VAS 评分	BASDAI 评分	BASFI 评分
对照	治疗前	6.43 $\pm$ 1.67	5.97 $\pm$ 0.56	6.04 $\pm$ 0.96
	治疗后	3.09 $\pm$ 1.14*	3.01 $\pm$ 0.62*	2.87 $\pm$ 0.82*
治疗	治疗前	6.49 $\pm$ 1.41	6.06 $\pm$ 1.09	5.97 $\pm$ 1.17
	治疗后	1.83 $\pm$ 0.79* $\blacktriangle$	1.94 $\pm$ 0.63* $\blacktriangle$	1.73 $\pm$ 0.87* $\blacktriangle$

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 两组血清炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

Table 3 Comparison on the serum levels of inflammatory factors between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

组别	观察时间	CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )	IL-1 $\beta$ /(pg·mL <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	27.42 $\pm$ 3.59	134.53 $\pm$ 19.57	4.98 $\pm$ 1.43
	治疗后	19.04 $\pm$ 3.38*	98.02 $\pm$ 13.27*	3.47 $\pm$ 1.23*
治疗	治疗前	27.14 $\pm$ 4.04	133.11 $\pm$ 18.03	5.05 $\pm$ 1.05
	治疗后	13.16 $\pm$ 3.15* $\blacktriangle$	69.36 $\pm$ 12.36* $\blacktriangle$	2.16 $\pm$ 0.94* $\blacktriangle$

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 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	腹痛/例	便秘/例	血压升高/例	头晕/例	发生率/%
对照	45	2	1	2	1	13.3
治疗	45	3	2	2	1	17.8

## 3 讨论

强直性脊柱炎是一种系统性炎症性疾病, 炎症可累及软骨关节、滑膜关节以及肌腱、肌腱端, 引起纤维和骨性强直。在临床上通常可发生一些严重的并发症, 如关节畸形、淀粉样变、颈椎半脱位等。

强直性脊柱炎的病因未明, 多认为该病的发生发展与遗传、感染、免疫等因素相关<sup>[9-10]</sup>。随着研究的进展, 人们还发现内分泌紊乱在强直性脊柱炎发病中发挥重要作用, 强直性脊柱炎患者的下丘脑-垂体-肾上腺轴受损, 同时软骨与骨交界处有大量分

泌 TNF- $\alpha$  的巨噬细胞和 T 细胞, TNF- $\alpha$  还可进一步刺激其他炎症机制分泌, 产生炎症扩大级联反应, 加重患者病情<sup>[11-12]</sup>。

通常情况下, 强直性脊柱炎的治疗包括适当的体育锻炼、非甾体类抗炎药物, 目前只有柳氮磺吡啶被证实可使强直性脊柱炎患者受益。柳氮磺吡啶可通过抑制机体前列腺素合成来调节机体免疫功能, 同时还可抑制叶酸的代谢和吸收, 进而有效改善机体免疫性炎症反应和非特异性反应, 有利于保护和改善关节功能<sup>[13]</sup>。但柳氮磺吡啶治疗也一直未能达到理想预期, 使得强直性脊柱炎长期发病导致的死亡率仍高于普通人群。中医以益气活血、壮督盛阳、祛风通络、温经散寒为原则治疗强直性脊柱炎。风湿祛痛胶囊的主要组分为威灵仙、黄柏、苍术、鸡血藤, 诸药合用可发挥良好的通痹效果<sup>[14]</sup>。本研究结果显示, 柳氮磺吡啶肠溶片治疗的基础上加用风湿祛痛胶囊可更好地缓解临床症状, 减轻痛苦, 提高患者脊柱功能, 疗效更为显著。结果显示风湿祛痛胶囊联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗强直性脊柱炎患者安全可靠, 不会增加不良反应发生率。

细胞因子在强直性脊柱炎的发生、发展中扮演着重要角色, 其中 TNF- $\alpha$  是机体炎性反应的启动因子, 可促进破骨细胞溶骨; CRP 是一种急性时相反应蛋白, 可通过作用于不同的细胞直接或间接参与骨破坏, 刺激软骨细胞、滑膜组织产生基质金属蛋白酶, 诱导滑膜炎; IL-1 $\beta$  也是临床常见的反映炎症程度的指标, 可刺激 B、T 淋巴细胞增生, 导致发热和骨的重吸收<sup>[15]</sup>。本研究结果中, 风湿祛痛胶囊联合柳氮磺吡啶肠溶片可有效降低炎症因子水平, 其主要作用机制可能在于风湿祛痛胶囊能够抑制巨噬细胞活化, 降低血清中的炎症因子如 IL-1 $\beta$ 、CRP、TNF- $\alpha$  水平, 提高机体清除氧自由基的能力, 进而阻止疾病进展<sup>[16]</sup>。

综上所述, 风湿祛痛胶囊联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗强直性脊柱炎具有较好的临床疗效, 可有效改善患者临床症状, 降低 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平。

#### 参考文献

[1] 许炜民, 钱佳佳, 黄桂成. 强直性脊柱炎合并脊柱骨折患

者的诊断治疗进展 [J]. 当代医学, 2019, 25(31): 190-194.

[2] 刘辉, 王雪峰, 李俊. 针灸推拿结合柳氮磺吡啶肠溶片治疗强直性脊柱炎临床研究 [J]. 国际中医中药杂志, 2019, 41(9): 936-940.

[3] 刘春芳, 何莲花, 王靖霞, 等. 风湿祛痛胶囊对类风湿关节炎滑膜 Akt 和 MAPK 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(13): 35-40.

[4] 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.

[5] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 407-408.

[6] Faiz K W. VAS--visual analog scale [J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2014, 134(3): 323.

[7] 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.

[8] 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.

[9] 廖林波, 蓝常贡, 王小超, 等. 强直性脊柱炎易感基因多态性的研究进展 [J]. 广西医学, 2018, 40(3): 319-321, 329.

[10] 吴书斌. 强直性脊柱炎病理学研究进展与治疗重点 [J]. 医药前沿, 2017, 7(35): 5.

[11] 陈国阳, 苏松森, 张清平, 等. 脂肪因子, 白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平与强直性脊柱炎患者骨密度相关性研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(3): 398-402.

[12] 李辰璐, 方锦霞, 罗京, 等. 炎症通路在强直性脊柱炎发病中作用的转录组学研究 [J]. 温州医科大学学报, 2019, 49(12): 872-877.

[13] 田中华, 王新义, 张玉飞, 等. 隔药大艾灸联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗寒湿痹阻型强直性脊柱炎临床观察 [J]. 中国针灸, 2019, 39(1): 44-48.

[14] 孙璠璠, 李萍, 朱志杰, 等. 风湿祛痛胶囊的抗炎作用研究 [J]. 中国药房, 2016, 27(1): 26-28.

[15] 张金禄, 刘喜德, 陈滢, 等. 蜂针疗法对强直性脊柱炎外周血 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2010, 45(2): 136-137.

[16] 刘春芳, 王靖霞, 李逸群, 等. 风湿祛痛胶囊对完全弗氏佐剂致慢性炎症痛小鼠的镇痛作用 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(4): 916-922.