

痹祺胶囊联合依那西普治疗强直性脊柱炎的临床研究

王 弢¹, 何 森¹, 刘 军², 苏啸天³

1. 天津市北辰医院 骨关节科, 天津 300400

2. 天津市天津医院 关节外科, 天津 300211

3. 天津市泰达医院 骨科, 天津 300457

摘要: **目的** 观察痹祺胶囊联合依那西普注射液治疗强直性脊柱炎的临床疗效。**方法** 选择 2017 年 7 月—2020 年 6 月天津市北辰医院接收的 120 例强直性脊柱炎患者, 根据信封抽签法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 60 例。对照组皮下注射依那西普注射液, 25 mg/(kg·d), 2 次/周。治疗组在对照组的基础上口服痹祺胶囊, 1.2 g/次, 3 次/d。两组均连续治疗 12 周。观察两组的临床疗效, 比较两组的症状量表评分、血清因子。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率 (85.00%) 高于对照组 (63.33%) ($P < 0.05$)。治疗后, 两组视觉模拟评分法 (VAS)、Bath 强直性脊柱炎计量学指数 (BASMI)、巴氏强直性脊柱炎功能指数评分 (BASFI)、巴氏强直性脊柱炎活动指数评分 (BASDAI) 评分均下降 ($P < 0.05$), 且治疗组 VAS、BASMI、BASFI、BASDAI 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血沉 (ESR)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、干扰素- γ (IFN- γ) 水平均下降 ($P < 0.05$), 且治疗组 ESR、hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 痹祺胶囊联合依那西普注射液治疗强直性脊柱炎可有效改善患者临床症状, 安全有效, 可改善疾病活动指标和血清因子水平, 其主要作用机制可能与调节炎症反应有关。

关键词: 痹祺胶囊; 依那西普注射液; 强直性脊柱炎; 症状量表评分; 血清因子

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)04-0741-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.04.021

Clinical study on Biqi Capsules combined with etanercept in treatment of ankylosing spondylitis

WANG Tao¹, HE Sen¹, LIU Jun², SU Xiao-tian³

1. Department of Osteoarthritis, Tianjin Beichen Hospital, Tianjin 300400, China

2. Department of Joint Surgery, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China

3. Department of Orthopedics, TEDA Hospital, Tianjin 300457, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Biqi Capsules combined with Etanercept Solution for injection in treatment of ankylosing spondylitis. **Methods** Patients (120 cases) with ankylosing spondylitis in Tianjin Beichen Hospital from July 2017 to June 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 60 cases. Patients in the control group were administered with Etanercept Solution for injection, 25 mg/(kg·d), twice weekly. Patients in the treatment group were administered with Biqi Capsules on the basis of the control group, 1.2 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the symptom scale score and the serum factor in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (85.00%) was higher than that of the control group (63.33%) ($P < 0.05$). After treatment, the scores of VAS, BASMI, BASFI, and BASDAI in two groups were decreased ($P < 0.05$), and the scores of VAS, BASMI, BASFI, and BASDAI in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ESR, hs-CRP, TNF- α , IL-1 β , and IFN- γ in two groups were decreased ($P < 0.05$), and the levels of ESR, hs-CRP, TNF- α , IL-1 β , and IFN- γ in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Biqi Capsules combined with Etanercept Solution for injection can effectively improve the clinical symptoms of patients with ankylosing spondylitis, which is safe and effective. Its main mechanism of action may be related to the regulation of inflammatory response.

Key words: Biqi Capsule; Etanercept Solution for injection; ankylosing spondylitis; symptom scale score; serum factor

收稿日期: 2021-01-09

基金项目: 天津市滨海新区卫生局科研项目 (2014BWKY013)

作者简介: 王 弢 (1983—), 男, 主治医师, 硕士, 研究方向为关节。E-mail: hq56930@163.com

强直性脊柱炎是临床常见的风湿性疾病，主要是由免疫介导的以非特异性炎症、骨化为病变特征的一类疾病，临床主要表现为关节疼痛、胸腰椎僵硬等，随着疾病进展，出现脊柱和骶髂关节的融合，可引起各关节强直或畸形，脊柱活动性降低，致残率较高^[1-2]。目前临床有关强直性脊柱炎的治疗尚无统一方案，多以药物保守治疗为主。依那西普是重组的人可溶性受体融合蛋白，是肿瘤坏死因子 α (TNF- α)拮抗剂，常用于中重度活动性类风湿关节炎、强直性脊柱炎的治疗^[3]。然而长期服用依那西普容易诱发消化道出血、溃疡等并发症，无法达到预期疗效。痹祺胶囊具有祛风通络、益气养活的功效，用于治疗骨关节炎、类风湿关节炎、腰肌劳损以及其他原因导致的一些软组织损伤^[4]。本研究选择天津市北辰医院接收的120例强直性脊柱炎患者，进行痹祺胶囊联合依那西普注射液治疗强直性脊柱炎的临床研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年7月—2020年6月天津市北辰医院接收的120例强直性脊柱炎患者。其中男68例，女52例；年龄35~67岁，平均 (49.40 ± 4.98) 岁；病程1~7年，平均 (3.74 ± 0.75) 年；体质量指数 $20 \sim 27 \text{ kg/m}^2$ ，平均 $(23.17 \pm 0.73) \text{ kg/m}^2$ ；强直性脊柱炎分期：I期65例，II期55例。

纳入标准：(1)参考《强直性脊柱炎诊断及治疗指南》^[5]，均行骶髂关节X线或CT检查确诊，骶髂关节符合强直性脊柱炎分期的I期或II期；(2)患者及其家属对本研究知情且签订了知情同意书；(3)女性近3年内无生育要求。

排除标准：(1)其他风湿性疾病、精神疾病者；(2)伴有方形椎、脊柱畸形等改变；(3)对本次研究用药存在过敏症者；(4)合并重要脏器功能障碍者；(5)合并重大疾病如恶性肿瘤者；(6)处于特殊时期，如妊娠期或哺乳期。

1.2 分组方法

根据信封抽签法将患者分为对照组和治疗组，每组各60例。其中对照组男33例，女27例；年龄35~65岁，平均 (49.52 ± 6.18) 岁；病程1~7年，平均 (3.72 ± 0.81) 年；体质量指数 $20 \sim 27 \text{ kg/m}^2$ ，平均 $(23.19 \pm 0.63) \text{ kg/m}^2$ ；强直性脊柱炎分期：I期32例，II期28例。治疗组男35例，女25例；年龄38~67岁，平均 (49.27 ± 5.72) 岁；病程1~

6年，平均 (3.76 ± 0.83) 年；体质量指数 $21 \sim 26 \text{ kg/m}^2$ ，平均 $(23.14 \pm 0.62) \text{ kg/m}^2$ ；强直性脊柱炎分期：I期33例，II期27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

对照组皮下注射依那西普注射液（比利时辉瑞制药公司生产，规格0.94 mL:50 mg，产品批号20170628、20180324、20191015），25 mg/(kg·d)，2次/周。治疗组在对照组的基础上口服痹祺胶囊（天津达仁堂京万红药业有限公司生产，规格0.3 g/粒，产品批号20170528、20180429、20190317），1.2 g/次，3次/d。两组均连续治疗12周。

1.4 临床疗效判定依据^[6]

显效：症状明显减轻或消失，脊柱运动、胸廓扩张度明显改善或恢复正常，血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)明显下降或正常；好转：症状减轻，脊柱运动、胸廓扩张度稍改善，ESR、CRP有所下降，上述两项在停药后可保持3个月以上；无效：症状、体征未达到好转标准。

总有效率 = (显效 + 好转) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 疼痛评分 腰骶脊背和关节疼痛评分采用视觉模拟评分法(VAS)^[7]评估。以0~10分表示，分数越高，疼痛感越强。

1.5.2 症状量表评分 Bath强直性脊柱炎计量学指数(BASMI)对耳壁距、腰部侧弯、腰部弯曲、颈部旋转度、踝间距进行测量，每项按0、1、2分进行评分，总分10分，分值越高表示脊柱活动性越差^[8]。巴氏强直性脊柱炎功能指数评分(BASFI)共10个项目，前8项评价功能活动，后两项评价日常生活能力，标准分范围为0~10分，分值越高表示生理功能越差^[9]。巴氏强直性脊柱炎活动指数评分(BASDAI)对疲乏、晨僵、中轴、外周关节疼痛、肌腱端痛进行评分，标准分范围为0~10分，分值越高表示病情越活动^[10]。

1.5.3 血清因子水平 于治疗前后抽取患者清晨空腹静脉血8 mL，经离心半径10 cm，4 100 r/min离心13 min，分离上清液待测。采用酶联免疫吸附试验(试剂盒购自深圳晶美生物科技有限公司)检测hs-CRP、TNF- α 、ESR、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、干扰素- γ (IFN- γ)。

1.6 不良反应观察

记录两组不良反应情况，包括便秘、腹痛、眩

晕、血压升高等。

1.7 统计学方法

研究数据采用 SPSS 26.0 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 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床有效率比较

治疗后, 治疗组的总有效率 (85.00%) 高于对照组 (63.33%) ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状量表评分比较

治疗后, 两组 VAS、BASMI、BASFI、BASDAI

评分均下降 ($P < 0.05$), 且治疗组 VAS、BASMI、BASFI、BASDAI 评分低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清因子指标比较

治疗后, 两组 ESR、hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ 水平下降 ($P < 0.05$), 且治疗组 ESR、hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

两组患者的不良反应发生率组间对比无差异, 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	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	18	20	22	63.33
治疗	60	25	26	9	85.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

Table 2 Comparison on symptom scale scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	观察时间	VAS 评分	BASMI 评分	BASFI 评分	BASDAI 评分
对照	治疗前	6.80 $\pm$ 1.32	6.10 $\pm$ 0.73	5.82 $\pm$ 0.65	6.28 $\pm$ 1.51
	治疗后	3.52 $\pm$ 0.88*	3.26 $\pm$ 0.65*	3.86 $\pm$ 0.69*	3.97 $\pm$ 0.95*
治疗	治疗前	6.72 $\pm$ 1.15	6.03 $\pm$ 0.62	5.78 $\pm$ 0.53	6.33 $\pm$ 1.38
	治疗后	2.18 $\pm$ 0.71* Δ	1.93 $\pm$ 0.54* Δ	1.87 $\pm$ 0.38* Δ	1.94 $\pm$ 0.66* 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 两组血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

Table 3 Comparison on serum factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	观察时间	ESR/(mm·h ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)	IFN- γ /(pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	34.11 $\pm$ 2.87	31.10 $\pm$ 2.34	9.20 $\pm$ 1.83	5.63 $\pm$ 0.82	16.60 $\pm$ 3.55
	治疗后	8.80 $\pm$ 0.84*	6.75 $\pm$ 0.70*	2.81 $\pm$ 0.30*	1.88 $\pm$ 0.22*	5.87 $\pm$ 0.64*
治疗	治疗前	34.06 $\pm$ 3.02	25.22 $\pm$ 2.12	9.18 $\pm$ 1.90	4.78 $\pm$ 0.51	16.67 $\pm$ 3.71
	治疗后	8.77 $\pm$ 0.76* Δ	5.42 $\pm$ 0.65* Δ	2.73 $\pm$ 0.35* Δ	1.32 $\pm$ 0.15* Δ	5.74 $\pm$ 0.69* 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 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	便秘/例	腹痛/例	头晕/例	血压升高/例	发生率/%
对照	60	2	1	2	1	10.00
治疗	60	1	0	2	1	6.67

3 讨论

强直性脊柱炎患者虽然在临床上常发生淀粉样变、各关节强直或畸形、因严重胸椎受累引起的呼吸衰竭等并发症,但强直性脊柱炎的患者预后总体来说属于乐观的,故而强直性脊柱炎也常被视为一种良性疾病。现国内外不少研究已证实强直性脊柱炎是一种慢性进展性炎症性疾病,发病与免疫炎症反应有关^[11-12]。强直性脊柱炎患者早期多种炎症因子分泌平衡失调,随着炎症因子向关节处、韧带附着点部位迁移,导致关节疼痛类临床症状。

强直性脊柱炎的治疗方案目前尚未完全统一,多以阻止疾病进展、缓解临床症状为主。依那西普属于 TNF- α 抑制剂,通过阻断 TNF- α 介导的细胞反应来发挥作用。国内外多项开放式研究证实该生物制剂对强直性脊柱炎的抗炎效果显著^[13]。学者认为抗 TNF- α 抑制剂可明显下调强直性脊柱炎患者基质金属蛋白酶-3 水平,有效改善强直性脊柱炎患者临床症状^[14]。但由于依那西普费用昂贵,强直性脊柱炎疾病又属于一个长期用药疾病,多数患者无法承受其长期治疗费用,限制其临床应用。中医将强直性脊柱炎归属于“痹病”范畴,认为肾阳不足、筋脉空虚、风湿瘀阻为该病发病之本。因此中医上以益气活血、祛风通络、温经散寒为原则治疗此病^[15]。痹祺胶囊由马钱子、牛膝、白术、丹参、地龙、川芎、茯苓、三七、党参、甘草 10 味中药组成,具有通络止痛、消肿散结之效,这与强直性脊柱炎中医体虚内外合邪、正虚邪实理论相符。本研究结果显示,痹祺胶囊联合依那西普治疗强直性脊柱炎可有效改善患者临床症状,提高疗效。大量临床研究表明痹祺胶囊治疗风湿病的疗效确切^[16-17]。同时也有研究证实痹祺胶囊能够通过调节细胞因子的平衡控制强直性脊柱炎患者炎症反应的免疫应答^[18-19]。

TNF- α 是一种重要的促炎症因子和免疫调节因子,适量的 TNF- α 可调节适应性免疫、诱导细胞凋亡和杀伤靶细胞,发挥机体保护效果,而过量的 TNF- α 表达又可损伤机体,当机体受到感染、损伤等刺激时, TNF- α 可激活中性粒细胞,增加血管内皮细胞通透性,同时 TNF- α 可作用于纤维母细胞和骨细胞,参与关节僵硬的发展^[20]。IL-1 β 是启动炎症反应的关键因子,也是破坏关节软骨的最重要的一种细胞因子。强直性脊柱炎患者中 IL-1 β 呈异常升高状态^[21]。IFN- γ 主要来源于活化的巨噬细胞和自然杀伤细胞,可通过抑制 Th2 细胞的表达以抑制

体液免疫,增进 Th1 细胞表达以增加细胞免疫,进而影响强直性脊柱炎患者的炎症免疫反应^[22]。ESR、hs-CRP 是反映强直性脊柱炎疾病活动度的常见指标,可有效反映强直性脊柱炎病情严重程度^[23]。本研究结果显示,痹祺胶囊联合依那西普治疗强直性脊柱炎患者可有效改善患者 ESR、hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IFN-等因子水平。可见痹祺胶囊联合依那西普治疗临床效果确切,给患者带来更多获益,可能与两药联合运用,从不同的作用机制出发产生协同抗炎作用有关。两组不良反应发生率组间对比无差异,也证实了痹祺胶囊联合依那西普治疗安全耐受,适于临床推广运用。

综上所述,痹祺胶囊联合依那西普注射液治疗强直性脊柱炎可有效改善患者临床症状,安全有效,可改善疾病活动指标和血清因子水平,其主要作用机制可能与调节炎症反应有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Taurog J D, Chhabra A, Colbert R A. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(26): 2563-2574.
- [2] Pécourneau V, Degboé Y, Barnette T, et al. Effectiveness of exercise programs in ankylosing spondylitis: A Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2018, 99(2): 383-389. e1.
- [3] 庞琳烜, 郑朝晖, 李治琴, 等. 艾拉莫德联合依那西普治疗强直性脊柱炎的疗效 [J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(4): 538-541.
- [4] 刘燊亿. 痹祺胶囊治疗强直性脊柱炎临床疗效观察 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(7): 2855-2856.
- [5] 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.
- [6] 胥少汀, 葛宝丰, 徐印坎. 实用骨科学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2012: 1651.
- [7] Faiz K W. VAS--visual analog scale [J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2014, 134(3): 323.
- [8] 汪玉萍, 王兴林, 梁晓镛, 等. Bath 强直性脊柱炎计量指数量表的信度和敏感度研究 [J]. *中国康复医学杂志*, 2003, 18(5): 280-282.
- [9] Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, et al. A comparative study of the usefulness of the Bath ankylosing spondylitis functional index and the dougados functional index in the assessment of ankylosing spondylitis [J]. *J Rheumatol*, 1999, 26(4): 961-965.
- [10] 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.
- [11] Vinker Shuster M, Gendelman O, Tiosano S, et al. Ischemic heart disease and ankylosing spondylitis- assessing the role of inflammation [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(4): 1053-1058.
- [12] 王欣荣, 徐胜前. 信号通路在强直性脊柱炎成骨机制中的研究进展 [J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(6): 457-460.
- [13] 罗绮雯, 陈国强, 张红卫, 等. 依那西普注射剂联合雷公藤多苷片治疗强直性脊柱炎的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(15): 1578-1580.
- [14] 马伯俊, 吴志君, 林映欣. 强直性脊柱炎患者采用中药汤剂联合针灸治疗临床疗效研究 [J]. *河北中医药学报*, 2017, 32(5): 20-22.
- [15] 苏小军, 王海东. 王海东中医药治疗强直性脊柱炎经验 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2020, 28(4): 78-79.
- [16] 马登越, 葛群, 李晓彤, 等. 痹祺胶囊联合洛索洛芬钠治疗类风湿性关节炎的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(6): 1835-1838.
- [17] 贾倩, 燕鹏, 李尊忠, 等. 痹祺胶囊联合小剂量甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的疗效观察 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2018, 18(3): 361-363.
- [18] 王晓静, 张英飞, 樊国亮. 痹祺胶囊联合柳氮磺胺吡啶治疗强直性脊柱炎的临床观察 [J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(9): 2492-2493.
- [19] 夏璇, 王焕锐, 吕媛, 等. 痹祺胶囊治疗膝骨关节炎的临床疗效及影像学评价 [J]. *中草药*, 2020, 51(13): 3518-3522.
- [20] 黄建华, 黄建武, 黄影. VEGF、TNF- α 在早期强直性脊柱炎患者中的表达意义 [J]. *风湿病与关节炎*, 2012, 1(1): 34-35.
- [21] 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.
- [22] 黄金星, 唐光辉, 文波, 等. 强直性脊柱炎患者 PBMC 中 IP-10、IFN- γ 和 IL-4 mRNA 表达水平及意义 [J]. *中南医学科学杂志*, 2019, 47(4): 346-349.
- [23] 方妍妍, 刘健, 万磊, 等. 基于关联规则对 423 例强直性脊柱炎患者血小板参数与免疫炎症代谢指标的数据挖掘研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(7): 1039-1043, 1049.

[责任编辑 解学星]