

沙利度胺联合柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎的疗效观察

孙学明, 刘磊, 曹君君, 郑善翠, 唐佳

昆山市第一人民医院老年医学科, 江苏 昆山 215300

摘要: **目的** 观察沙利度胺联合柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎对病情活动及功能活动的效果。**方法** 选择2013年1月—2015年12月在昆山市第一人民医院确诊的强直性脊柱炎患者60例作为研究对象, 根据随机数字表法分为观察组与对照组各30例, 对照组给予柳氮磺吡啶肠溶片治疗, 观察组在此基础上加用沙利度胺片治疗, 两组都治疗观察3个月。**结果** 所有患者都完成治疗, 无严重不良反应发生, 观察组与对照组的总有效率分别为96.7%和83.3%, 观察组的总有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组与对照组治疗后的脊柱活动度分别为 $(51.34 \pm 11.94)^\circ$ 和 $(43.14 \pm 9.34)^\circ$, 都明显高于治疗前的 $(30.42 \pm 13.98)^\circ$ 和 $(30.45 \pm 12.87)^\circ$, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组治疗后的脊柱活动度明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组与对照组治疗后的腰椎骨密度T值分别为 -0.59 ± 0.32 和 -0.89 ± 0.13 , 都明显高于治疗前的 -1.21 ± 0.11 和 1.29 ± 0.15 , 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后观察组的腰椎骨密度也明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 沙利度胺联合柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎有很好的应用安全性, 能促进腰椎骨密度的恢复, 改善脊柱活动度, 从而提高治疗疗效。

关键词: 柳氮磺吡啶肠溶片; 强直性脊柱炎; 腰椎骨密度; 脊柱活动度; 沙利度胺

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)10-1477-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.10.024

The activity and functional activity effect of sulfasalazine enteric coated tablets combined with thalidomide in the treatment of ankylosing spondylitis patients

SUN Xue-ming, LIU Lei, CAO Jun-jun, ZHENG Shan-cui, TANG Jia

Geriatric Medicine, The First People's Hospital of Kunshan City, Kunshan 215300, China

Abstract: **Objective** To observe the effects of sulfasalazine enteric coated tablets combined with thalidomide in the treatment of ankylosing spondylitis disease activity and functional activities. **Methods** From January 2013 to December 2015, 60 ankylosing spondylitis patients in our hospital were selected as the research object and were randomly divided into observation group and control group with 30 patients in each group. the control group was given sulfasalazine treatment, the observation group was received thalidomide enteric coated tablets treatment based on the treatment in control group, two groups were treated for 3 months. **Results** All patients were completed and treatment, and there were no serious adverse reactions occurred during the treatment, the total effective rates of observation group and control group were 96.7% and 83.3% respectively, the total effective rate of observation group was significantly higher than that of control group ($P < 0.05$). The spinal mobility in the observation group and the control group after treatment were $(51.34 \pm 11.94)^\circ$ and $(43.14 \pm 9.34)^\circ$, that were significantly higher than before treatment of $(30.42 \pm 13.98)^\circ$ and $(30.45 \pm 12.87)^\circ$ ($P < 0.05$), and the observation group after treatment of spinal activity was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). The lumbar bone mineral density of the observation group and control group were -0.59 ± 0.32 and -0.89 ± 0.13 , which were significantly higher than before treatment (-1.21 ± 0.11 and 1.29 ± 0.15), while after treatment the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Sulfasalazine enteric coated tablets in the treatment of ankylosing spondylitis has good safety, it can promote the bone mineral density of lumbar spine recovery, improve the spinal mobility, so as to improve the curative effect.

Keywords: Sulfasalazine enteric coated tablets; ankylosing spondylitis; lumbar spine; bone mineral density; alendronate

收稿日期: 2017-04-07

作者简介: 孙学明(1978—), 男, 本科, 主治医师, 研究方向为风湿免疫。Tel: 13862648860 E-mail: sunxueming_1978@medicinepap.com

强直性脊柱炎(AS)是以骶髂关节和脊柱慢性炎症为主的周身性疾病,也是一种会对中轴关节造成侵犯破坏作用的全身炎症性病症,多发于青壮年男性,可导致部分患者丧失劳动力,给患者身心带来严重负面影响^[1-2]。AS临床常以腰痛、晨僵为首发症状,晚期可发生脊柱强直、畸形,缠绵难愈,误诊率高^[3-4]。AS的发病机制还没有得到完全阐明,目前本病的治疗仍是一大难题,现阶段西医对于此疾病的治愈方式和特效药物的研究较少^[5]。柳氮磺吡啶可改善AS的关节肿胀、疼痛和发僵^[8-9]。沙利度胺是一种常见血管生成抑制剂,对强制性脊柱炎具有一定的临床疗效^[6-7]。本文具体探讨了沙利度胺联合柳氮磺吡啶治疗AS对病情活动及功能活动的效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2013年1月—2015年12月在昆山市第一人民医院确诊的AS患者60例作为研究对象,纳入标准:符合AS的诊断标准;近1个月内未使用激素、免疫抑制剂患者;年龄在16~60岁的患者,男女均可;由病人或其家属(监护人)签署的同意参加本试验的书面承诺;研究得到医院伦理委员会的批准。排除标准:合并有严重心、脑、肝、肾和造血系统等严重疾病的患者;哺乳期或妊娠期的女性;重叠其他风湿性疾病。根据随机数字表法分为观察组与对照组各30例,观察组中男26例,女4例;年龄最大和最小分别为59和18岁,平均(47.34±2.13)岁;病程最短3个月,最长21年,平均(4.34±0.56)年;平均体质指数为(23.43±2.11) kg/m²。对照组中男25例,女5例;年龄最大和最小分别为59和18岁,平均(47.45±2.25)岁;病程最短2个月,最长19年,平均(4.24±0.55)年;平均体质指数为(23.13±3.98) kg/m²。两组患者的性别、年龄、病程、体质指数对比无明显差异,具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组口服柳氮磺吡啶肠溶片(上海中西三维药业有限公司,生产批号B142000002793,规格250 mg/片),每天1 500~2 250 mg,分2~3次服用。

观察组在对照组基础上给予沙利度胺片(常州制药厂有限公司,生产批号B14200154492,25 mg/片),每天50~100 mg,晚餐后1 h或睡前服用。

两组都治疗观察3个月。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效标准 显效:所有症状都被消除,免疫球蛋白、C反应蛋白、血沉等检测指标数据都恢复到正常水平;有效:临床症状明显减轻,主实验室检查指标改善≥2/3;无效:无达到上述标准甚或恶化^[6]。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.3.2 脊柱活动度测定 所有患者在治疗前后进行脊柱活动度的测定,选择简易脊柱三维活动度测定仪进行测定,测定3次取平均值。

1.3.3 骨密度检测 所有患者在治疗前后选择双能X线仪器进行腰椎的骨密度检测,正常人骨密度T值大于-1,T值在-1~-2.5为骨量减少,T值小于-2.5为骨质疏松。

1.4 统计方法

选择SPSS20.00应用软件进行分析,计量数据选择 $\bar{x} \pm s$ 表示,对比采用样本t检验或者配对t检验;而计数数据采用百分比表示,对比采用 χ^2 分析。

2 结果

2.1 总有效率对比

所有患者都完成治疗,无严重不良反应发生,观察组与对照组的总有效率分别为96.7%和83.3%,观察组的总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组总有效率对比

Table 1 Comparison on total effective rate between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	30	15	10	5	83.3
观察	30	26	3	1	96.7*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.2 脊柱活动度变化对比

观察组与对照组治疗后的脊柱活动度分别为(51.34±11.94)°和(43.14±9.34)°,都明显高于治疗前的(30.42±13.98)°和(30.45±12.87)°,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后的脊柱活动度明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 腰椎骨密度变化对比

经过检测,观察组与对照组治疗后的腰椎骨密度T值分别为-0.59±0.32和-0.89±0.13,都明显高

于治疗前的 -1.21 ± 0.11 和 1.29 ± 0.15 , 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后观察组的腰椎骨密度 T 值也明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组治疗前后脊柱活动度变化对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on spinal mobility between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	脊柱活动度/(°)	
		治疗前	治疗后
对照	30	30.45 ± 12.87	$43.14 \pm 9.34^*$
观察	30	30.42 ± 13.98	$51.34 \pm 11.94^{*#}$

与本组治疗前比较: $^*P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $^{\#}P < 0.05$

$^*P < 0.05$ vs ame group before treatment; $^{\#}P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组治疗前后腰椎骨密度变化对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on lumbar bone mineral density between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	T 值	
		治疗前	治疗后
对照	30	-1.29 ± 0.15	$-0.89 \pm 0.13^*$
观察	30	-1.21 ± 0.11	$-0.59 \pm 0.32^{*#}$

与本组治疗前比较: $^*P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $^{\#}P < 0.05$

$^*P < 0.05$ vs ame group before treatment; $^{\#}P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

AS 是临床上比较常见的慢性进行性自身免疫性疾病, 在我国患病率约 0.3%, 主要侵犯骶髂关节、外周中大关节, 病情可逐步发展为脊柱畸形和强直, 严重影响到患者的生活质量^[10]。AS 的发病原因目前尚不完全清楚, 感染因素和遗传因素为比较公认的危险因素, 近年研究提示志贺菌、衣原体、克雷伯杆菌、支原体等可能有触发 AS 的作用^[11-12]。

目前对于 AS 无根治方法, 柳氮磺胺吡啶因其可以在肠道内分解成 5-氨基水杨酸而起到抗炎和免疫抑制作用, 可以减轻 AS 的相关症状, 改善 AS 的关节疼痛、肿胀和发僵, 特别适用于改善 AS 患者的外周关节炎, 降低血清 IgA 水平及其他实验室活动性指标^[13-15]。沙利度胺是一种常用的免疫调节剂, 可通过抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 及 IL-1 等炎症因子发挥抗炎作用, 故在临床可用于强制性脊柱炎患者治疗当中^[16-17]。两种药物常单独或联合用于 AS 的治疗, 单药治疗疗效往往欠佳, 故本研究重点在于考察联合用药的疗效。

本研究显示, 所有患者都完成和治疗, 无严重不良反应发生, 观察组与对照组的总有效率分别为 96.7% 和 83.3%, 观察组的总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$), 表明沙利度胺联合柳氮磺胺吡啶可提高治疗效果。关于两种药物联用的作用机制尚未可知, 推测可能与两药相互促进抑制体内巨噬细胞分泌 TNF- α 有关。

作为一种会对中轴关节造成侵犯破坏作用的全身炎症性疾病, AS 多发生在外周关节、骶髂关节、及脊柱等部位。并且因为 AS 患者通常会存在骨质疏松的情况, 所以在用药时一定要重视对骨质疏松的治疗^[18]。本研究显示观察组与对照组治疗后的腰椎骨密度 T 值分别为 -0.59 ± 0.32 和 -0.89 ± 0.13 , 都明显高于治疗前的 -1.21 ± 0.11 和 1.29 ± 0.15 ($P < 0.05$), 且治疗后观察组的腰椎骨密度也明显高于对照组 ($P < 0.05$)。该结果的原因可能在于柳氮磺胺吡啶能够加快骨细胞的矿化和分化速度, 同时使骨髓基质细胞加速分化成成骨细胞, 抑制骨吸收^[19]。

目前已证实的参与 AS 骨质侵蚀的细胞因子有 TNF- α 、白介素 (IL-6) 等, TNF- α 可能通过刺激滑膜细胞与软骨细胞合成胶原酶, 刺激血管扩张渗出, 造成关节破坏。AS 病情活动时也伴随有血清与关节液中 IL-6 水平升高, 因此 IL-6 可能参与了关节的破坏^[20]。本研究显示观察组与对照组治疗后的脊柱活动度分别为 (51.34 ± 11.94)° 和 (43.14 ± 9.34)°, 都明显高于治疗前的 (30.42 ± 13.98)° 和 (30.45 ± 12.87)° ($P < 0.05$), 观察组治疗后的脊柱活动度明显高于对照组 ($P < 0.05$), 也说明沙利度胺联合柳氮磺胺吡啶对于脊柱活动度的改善也有很好的作用。

总之, 沙利度胺联合柳氮磺胺吡啶治疗 AS 有很好的应用安全性, 能促进腰椎骨密度的恢复, 改善于脊柱活动度, 从而提高治疗疗效。

参考文献

- [1] Fabio B E, Mouhsine P J, Mosimann A, et al. Theumann . Percutaneous CT-guided treatment of osteochondritis dissecans of the sacroiliac joint [J]. Cardiovasc Interv Radiol, 2012, 35(4): 22-23.
- [2] Liao H T, Lin Y F, Tsai C Y, et al. Regulatory T cells in ankylosing spondylitis and the response after adalimumab treatment [J]. Joint Bone Spine, 2015, 319(15): 121-129.
- [3] Lie E, Kristensen L E, Forsblad-d'Elia H, et al. The effect of comedication with conventional synthetic disease

- modifying antirheumatic drugs on TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: Results from a nationwide prospective study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(6): 970-978.
- [4] Landewé R B. Conventional DMARDs in axial spondyloarthritis: wishful--rather than rational--thinking! [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(6): 951-953.
- [5] Ogrendik M. Periodontal pathogens are likely to be responsible for the development of ankylosing spondylitis [J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2015, 5(21): 454-459.
- [6] Yıldız F, Karakaş T, Açıkalın A, et al. Erythema elevatum diutinum coexisting with ankylosing spondylitis [J]. *Eur J Rheumatol*, 2015, 2(2): 73-75.
- [7] Baraliakos X, Koenig A S, Jones H, et al. Predictors of clinical remission under anti-tumor necrosis factor treatment in patients with ankylosing spondylitis: pooled analysis from large randomized clinical trials [J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(8): 1418-1426.
- [8] Heinonen A V, Aaltonen K J, Joensuu J T, et al. Effectiveness and drug survival of tn timer inhibitors in the treatment of ankylosing spondylitis: a prospective cohort study [J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(12): 2339-2346.
- [9] Huscher D, Thiele K, Rudwaleit M, et al. Trends in treatment and outcomes of ankylosing spondylitis in outpatient rheumatological care in Germany between 2000 and 2012 [J]. *RMD Open*, 2015, 1(1): 33-39.
- [10] Yu H C, Lu M C, Huang K Y, et al. Sulfasalazine treatment suppresses the formation of HLA-B27 heavy chain homodimer in patients with ankylosing spondylitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 17(1): 291-298.
- [11] Damjanov N, Shehhi W A, Huang F, et al. Assessment of clinical efficacy and safety in a randomized double-blind study of etanercept and sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis from Eastern/Central Europe, Latin America, and Asia [J]. *Rheumatol Int*, 2016, 36(5): 643-651.
- [12] Calvo-Río V, Blanco R, Santos-Gómez M, et al. Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis. Multicenter study of 15 patients [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 46(1): 95-101.
- [13] Moghimi J, Rezaei A A, Ghorbani R, et al. Efficacy of an acquainted drug in the treatment of inflammatory low back pain: sulfasalazine under investigation [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 23(10): 3065-3069.
- [14] Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 27(11): 48-52.
- [15] Hou Z D, Xiao Z Y, Gong Y, et al. Arylamine N-acetyltransferase polymorphisms in Han Chinese patients with ankylosing spondylitis and their correlation to the adverse drug reactions to sulfasalazine [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2014, 21(15): 64-71.
- [16] Mitulescu T C, Stavaru C, Voinea L M, et al. The role of Vitamin D in immuno-inflammatory responses in Ankylosing Spondylitis patients with and without Acute Anterior Uveitis [J]. *J Med Life*, 2016, 9(1): 26-33.
- [17] Fassmer A M, Garbe E, Schmedt N. Frequency and trends of disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use in Germany [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2016, 4(5): 254-262.
- [18] Liu Y F, Dong H, Tu S H, et al. Etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(5): 1585-1592.
- [19] Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M, et al. Construct validity and responsiveness of the simplified version of Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (SASDAS) for the evaluation of disease activity in axial spondyloarthritis [J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2014, 22(12): 129-134.
- [20] Dong X, Zheng Y, Shi T Y, et al. Effects of tumor necrosis factor- α on sexual activity of male patients with ankylosing spondylitis [J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(5): 915-920.