

腰痛宁胶囊联合艾瑞昔布片治疗强直性脊柱炎寒湿瘀阻证 60 例临床观察

尹学永¹, 王志文^{2*}, 冯宝静¹, 田广平¹, 李洪猛³

1. 秦皇岛市第二医院, 河北 秦皇岛 066600

2. 华北理工大学附属医院, 河北 唐山 063000

3. 颈复康药业集团有限公司, 河北 承德 067000

摘要: **目的** 观察腰痛宁胶囊联合艾瑞昔布片治疗强直性脊柱炎寒湿瘀阻证的临床疗效。**方法** 120 例患者随机分为治疗组和对照组各 60 例; 对照组口服艾瑞昔布片, 治疗组口服艾瑞昔布片、腰痛宁胶囊。比较两组患者治疗前后巴氏 AS 功能指数 (BASFI)、巴氏 AS 病情活动指数 (BASDAI)、评分, 血沉 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP) 水平, 中医证候评分, 评定综合疗效。**结果** 两组治疗前 BASDAI、BASFI 评分, ESR、CRP 水平, 中医证候评分比较差别不大, 治疗后组内比较, 两组各项评分及 ESR、CRP 水平均降低 ($P < 0.05$), 治疗后组间比较, 治疗组各项评分及 ESR、CRP 水平低于对照组 ($P < 0.05$); 治疗组总有效率 86.67% 优于对照组的 65.00% ($P < 0.01$)。**结论** 腰痛宁胶囊能有效改善强直性脊柱炎临床证候, 降低炎症指标及疾病活动度, 改善患者功能活动指数, 疗效确切。

关键词: 腰痛宁胶囊; 艾瑞昔布片; 强直性脊柱炎; 寒湿瘀阻证; 巴氏 AS 功能指数; 巴氏 AS 病情活动指数

中图分类号: R28; R274 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)21-5426-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.21.004

Effect of Yaotongning Capsules combined with Imrecoxib Tablets in 60 cases of ankylosing spondylitis with cold-dampness and blood-stasis syndrome

YIN Xue-yong¹, WANG Zhi-wen², FENG Bao-jing¹, TIAN Guang-ping¹, LI Hong-meng³

1. The Second Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066600, China

2. Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China

3. Jingfukang Pharmaceutical Group Co., Ltd., Chengde 067000, China

Abstract: **Objective** To observe the effect of Yaotongning Capsules combined with Imrecoxib Tablets in the treatment of ankylosing spondylitis with cold-dampness and blood-stasis syndrome. **Methods** A total of 120 cases with ankylosing spondylitis were randomly divided into two groups: treatment group and control group, with 60 patients in each group. The control group was given Imrecoxib Tablets, and the treatment group was given Imrecoxib Tablets and Yaotongning Capsules. The levels of ESR, CRP, and the scores of BASDAI, BASFI, TCM syndrome were compared before and after treatment, the treatment effect of two groups were evaluated. **Results** There was no significant difference in the levels of ESR, CRP and the scores of BASDAI, BASFI, TCM syndrome between two groups before treatment. After treatment, the levels of ESR, CRP and the scores of BASDAI, BASFI, TCM syndrome of the two groups were decreased ($P < 0.05$), and all the indexes in treatment group were lower than those in control group ($P < 0.05$), the total effective rate in treatment group (86.67%) was better than that in control group (65.00%) ($P < 0.01$). **Conclusion** Yaotongning Capsules can effectively improve TCM syndrome and functional activity indexes, reduce inflammatory indexes and disease activity, has definite clinical effect on ankylosing spondylitis.

Keywords: Yaotongning Capsules; Imrecoxib Tablets; ankylosing spondylitis; cold-dampness and blood-stasis syndrome; BASFI; BASDAI

收稿日期: 2020-04-13

作者简介: 尹学永 (1977—), 男, 主任医师, 博士, 研究方向为中西医结合治疗风湿免疫性疾病。Tel: 15076089953 E-mail: 121718y@sina.com

*通信作者 王志文 (1955—), 男, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为中医药治疗风湿免疫性疾病。

Tel: 15383055698 E-mail: wangzhiwen_1955@163.com

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)^[1]是一种以中轴关节受累为主的风湿性疾病,骶髂关节炎为其特征性损害,以炎性腰背痛、肌腱端炎和髌、膝、踝等外周关节炎为主要表现,部分患者因发生脊柱强直畸形和外周关节进行性破坏而致残。AS病因尚未明确,呈慢性进展,经久难愈,目前尚无根治疗法。腰痛宁胶囊广泛应用于寒湿瘀阻经络之风湿骨病,尤善治疗腰椎间盘突出症、腰肌劳损、腰肌纤维炎引起的腰痛及风湿性关节痛。本课题组临床应用发现腰痛宁胶囊治疗AS所致之腰背痛、关节痛有效,但针对该药物治疗AS的临床研究却较少,为进一步评价该药对于AS(寒湿瘀阻证)的疗效,开展本项临床研究,并取得较好临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2015年5月—2019年4月秦皇岛市第二医院风湿免疫科及中医科门诊AS患者120例为研究对象,其中男113例,女7例,平均年龄(30.6±10.9)岁。

1.2 病例选择

1.2.1 诊断标准 参照中华医学会风湿病学分会强直性脊柱炎诊断及治疗指南标准制订^[1],全部病例临床表现符合1项以上临床标准,且放射学改变双侧骶髂关节炎≥2级或单侧骶髂关节炎3~4级。

中医证候标准:参照《实用中医风湿病学》^[2]及《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]制订寒湿瘀阻证的诊断标准:腰骶、脊背疼痛,僵硬不适,腰脊俯仰受限,活动不利,畏寒喜暖,得热则舒,夜间痛重或有刺痛,舌苔白或水滑,舌质紫暗或有瘀斑,脉沉缓或涩。

1.2.2 纳入标准 符合上述诊断、证候标准,病情处于活动期ASDAS评分≥1.3分^[4];年龄在18~65岁;病程3个月以上;同意参加临床研究并签署临床研究知情同意书。

1.2.3 排除标准 女性患者处于妊娠期、备孕期及哺乳期者;对腰痛宁胶囊、磺胺及昔布类药物过敏的患者;合并精神性疾病患者;合并手、足、膝、髌等外周关节受累者;合并类风湿关节炎、纤维肌痛综合征、腰椎间盘突出症等其他风湿骨病患者;合并消化道溃疡或出血、心力衰竭及其他慢性疾病影响疗效观察者;合并应用控制病情抗风湿药(DMARDs)及生物制剂患者;治疗期间因其他原因更换治疗方案或中止治疗者。

1.3 药物

艾瑞昔布片(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20110041,0.1g/片,批号15032110、16121011、180205JP);腰痛宁胶囊(颈复康药业集团有限公司,国药准字Z13020898,0.3g/粒,批号491326、620141、720367)

1.4 分组及治疗方法

随机数字表法将患者分为治疗组和对照组,每组各60例。治疗组男性56例,女性4例,年龄21~62岁[平均年龄(31.3±11.8)岁],病程5个月~25年[平均病程(6.37±4.51)年];对照组男性57例,女性3例,年龄19~63岁[平均年龄(29.5±10.6)岁],病程3个月~27年[平均病程(6.15±4.64)年]。两组患者性别、年龄、病程及疾病活动指数ASDAS评分差异无统计学意义,具有可比性。本研究经秦皇岛市第二医院伦理委员会审核批准。

对照组患者口服艾瑞昔布片,0.1g/次,2次/d;治疗组患者在对照组治疗的基础上,口服腰痛宁胶囊,每次1.8g(6粒),1次/d,晚上睡前0.5h黄酒兑少量温开水送服。两组均以用药4周为1疗程,连续治疗3个疗程。

1.5 疗效评价标准

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]制定,临床缓解:腰背、关节僵痛等主症基本消失,炎症指标血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)恢复正常;显效:主要症状好转,ESR、CRP数值趋于正常;有效:主要症状有所减轻,ESR、CRP数值有所下降;无效:未达到上述有效标准或临床症状加重者。

有效率=(临床缓解例数+显效例数+有效例数)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 巴氏AS功能指数(Bath AS function index, BASFI)^[4] 以此量表评估AS患者功能活动受损程度,采用视觉模拟测试表(visual analogue scale, VAS)方法分别标记10项活动完成的难易程度,以0~10分标记,分值越高则表明患者功能越差。

1.6.2 巴氏AS病情活动指数(Bath AS disease activity index, BASDAI)^[5] 以此量表评估AS患者病情严重程度,对AS常见的5项症状即疲乏、中轴关节疼痛、外周关节疼痛、局部触痛、晨僵(持续时间和程度)进行评估,每项症状由6个问题组成,同样采用VAS评分法进行评分,分值越高表明症状越重。

1.6.3 红细胞沉降率(ESR)和C反应蛋白(CRP)

检测 采用魏氏法检测治疗前后 ESR、免疫比浊法检测治疗前后 CRP，并观察其变化。

1.6.4 中医证候评分 主要证候评分参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]中的症状分级量化标准，评价两组患者治疗前后腰骶、脊背疼痛、腰脊俯仰活动受限程度、晨僵时间分值，依证候的轻重程度分别记为正常、轻、中、重 4 级，记为 0、2、4、6 分。

1.7 不良反应

监测治疗过程中不良反应发生情况，并于治疗前后观察体温、呼吸、心率、血压，检测血、尿、便常规及肝肾功能、心电图。

1.8 统计学处理

采用 SPSS15.0 统计学软件处理。计量资料以

$\bar{x} \pm s$ 表示，进行 t 检验，计数资料采用例(或百分率)表示，进行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

结果显示，对照组临床缓解 1 例、显效 10 例及有效 28 例，无效 21 例，治疗组临床缓解 3 例、显效 17 例，有效 32 例，无效 8 例，治疗组总有效率优于对照组 ($\chi^2=7.68$, $P<0.01$)，见表 1。

2.2 两组 BASFI、BASDAI 评分比较

治疗前，两组患者 BASFI、BASDAI 评分比较差别不大，3 个疗程后两组患者 BASFI、BASDAI 评分均较治疗前降低 ($P<0.05$)，且治疗组评分低于对照组 ($P<0.05$)，见表 2。

表 1 两组综合疗效比较

Table 1 Comparison of therapeutic effect 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	60	1	10	28	21	65.00
治疗	60	3	17	32	8	86.67*

与对照组比较，** $P<0.01$

** $P<0.01$ vs control group

表 2 两组治疗前后 BASFI、BASDAI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of BASFI and BASDAI in patients between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	BASFI 评分	BASDAI 评分
对照	60	治疗前	4.55 $\pm$ 2.13	5.34 $\pm$ 2.57
		治疗后	2.85 $\pm$ 1.06*	3.62 $\pm$ 1.39*
治疗	60	治疗前	4.61 $\pm$ 2.34	5.56 $\pm$ 2.41
		治疗后	1.98 $\pm$ 0.65*▲	2.21 $\pm$ 1.08*▲

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

* $P<0.05$ vs the same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment, same as below table

2.3 两组 ESR、CRP 水平比较

两组患者治疗前 ESR、CRP 水平差别不大，3 个疗程后，两组患者 ESR、CRP 水平均降低，组内比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)，治疗组 ESR、CRP 水平下降明显，低于对照组 ($P<0.05$)，见表 3。

2.4 两组主要证候积分比较

两组患者治疗前腰骶疼痛、脊背疼痛、腰脊活动受限、晨僵积分比较，差异无统计学意义，3 个疗程后两组患者各项积分均降低 ($P<0.05$)，治疗组各项积分下降明显，低于对照组 ($P<0.05$)，见表 4。

表 3 两组治疗前后 ESR、CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of ESR and CRP in patients between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ESR/(mm·h ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	60	治疗前	36.87 $\pm$ 8.92	22.51 $\pm$ 7.28
		治疗后	20.26 $\pm$ 6.15*	13.39 $\pm$ 4.81*
治疗	60	治疗前	35.39 $\pm$ 7.63	24.39 $\pm$ 8.07
		治疗后	13.84 $\pm$ 4.76*▲	7.93 $\pm$ 2.24*▲

表 4 两组治疗前后主要证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of TCM syndromes in patients between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	腰骶疼痛积分	脊背疼痛积分	腰脊活动受限积分	晨僵积分
对照	60	治疗前	4.14 ± 1.65	3.82 ± 1.36	3.87 ± 1.64	4.28 ± 1.53
		治疗后	2.70 ± 0.83*	2.28 ± 0.71*	2.19 ± 0.76*	2.62 ± 0.79*
治疗	60	治疗前	3.96 ± 1.49	3.75 ± 1.40	3.95 ± 1.48	4.31 ± 1.58
		治疗后	1.47 ± 0.51*▲	1.16 ± 0.39*▲	1.03 ± 0.40*▲	1.45 ± 0.37*▲

2.5 两组不良反应比较

两组患者治疗期间不良反应均为轻度, 对照组上腹不适、恶心、头晕各 1 例, 治疗组皮肤瘙痒、上腹不适、头晕、心悸各 1 例, 两组不良反应发生率比较无统计学差异, 经对症处理缓解, 未影响后续治疗; 化验检测及心电图检查未见明显异常。

3 讨论

AS 在我国患病率为 0.3%^[1], 主要见于青壮年人群, 严重影响患者的劳动能力与生活质量。本病发病年龄多在青壮年时期, 但对于部分患者因发病时症状较轻或因当时所处时代, 基层医院对本病认识不足, 到患者症状明显而就医时已至中老年, 故实际临床中亦可见中老年强直性脊柱炎患者。临床应用的非甾体类抗炎药与免疫抑制剂尚不能解决疾病进展与复发的主要问题, 且不良反应的因素影响了患者的远期疗效; 而生物制剂虽然对一部分患者有效, 但价格的昂贵限制了其临床应用。

AS 属中医“骨痹”“肾痹”“龟背风”“大傜”的范畴, 病变主要累及中轴骨骼, 重者呈“尻以代踵, 脊以代头”之状。《素问·痹论》曰:“风寒湿三气杂至, 合而为痹也”, 其发病与外感寒湿之邪密切相关, 邪气乘虚深侵肾督, 筋脉失调, 致脊骨受损, 《济生方·痹篇》曰:“皆因体虚, 腠理空虚, 受风寒湿气而成痹也”。日久瘀血阻络, 使病情加重。王清任《医林改错》云:“凡肩痛、臂痛、腰疼、腿疼或周身疼痛, 总曰痹症……因不思风寒湿热入于血管, 痛不移处, 已凝之血, 更不能活。如水遇风寒, 凝结成冰, 冰成风寒已散, 明此义, 治痹症何难。”指出痹症日久有合并瘀血的现象, 故血瘀证伴随于 AS 的各期、各型, 寒、湿、瘀互结筋骨致使病情缠绵渐重。腰痛宁胶囊组方简练, 精而力专, 方中以马钱子活血止痛消肿、散结通络为君, 《医学衷中参西录》谓其“开通经络, 透达关节之力, 实远胜于他药也”, 以麻黄散寒通滞, 苍术祛风湿健脾胃, 乳香、没药活血行气舒筋, 川牛膝活血通经、补肝

肾、强筋骨为臣, 以土鳖虫破血逐瘀, 全蝎、僵蚕熄风止痉, 通络散结止痛为佐, 且久病入络, 虫类药兼具搜剔透络之功, 以甘草缓急止痛、调和药性为使, 《景岳全书》云“味至甘, 得中和之性, 有调补之功, 故毒药得之解其毒, 刚药得之和其性”。诸药合用, 共奏疏散寒湿, 化瘀定痛, 温经通络之效。

本课题组所处地域为我国北方, 在临床中观察到风湿类疾病多以风寒湿痹为主, AS 中医辨证为寒湿瘀阻证亦属临床多见^[6], 而腰痛宁胶囊具有疏散寒湿, 化瘀定痛, 温经通络之功, 适用于寒湿瘀阻经络所致的腰腿痛、关节痛、肢体活动受限等。恰合 AS 寒湿瘀阻证中医证型表现。故选取此类型为本次主要研究对象。临床研究中观察到, 治疗组与对照组比较, 不论是 BASFI、BASDAI、ESR、CRP 还是中医证候评分, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示腰痛宁胶囊不但对患者疲乏、中轴关节疼痛、外周关节疼痛、局部触痛、晨僵以及腰骶疼痛、脊背疼痛、腰脊活动受限有较好的改善作用, 还对 ESR、CRP 等炎症指标的有较好控制作用。而统计综合疗效显示腰痛宁胶囊联合艾瑞昔布片治疗 AS 寒湿瘀阻证优于单纯使用艾瑞昔布片 ($P < 0.01$)。现代药理研究表明乳香、没药有明显的抗炎、镇痛作用, 加速炎症渗出排泄与吸收, 全蝎对躯体与内脏疼痛均有良好的镇痛作用, 实验表明有效成分马钱子碱具有明显的镇痛镇静作用, 且能够调节炎症介质的释放而有效抑制炎症反应^[7,8]。

本研究结果显示, 腰痛宁胶囊联合应用非甾体抗炎药艾瑞昔布治疗能明显改善患者临床症状及功能活动, 有效降低 AS 患者疾病活动度及炎症指标, 综合疗效高于对照组, 具有推广应用价值。

参考文献

- [1] 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.

- [2] 王承德, 沈丕安, 胡荫奇. 实用中医风湿病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 李 坚, 李满意, 娄玉铃. 强直性脊柱炎中医证型分布规律研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(1): 6-7.
- [7] 蔡红蝶, 宿树兰, 周 卫, 等. 乳香属药用植物中乳香酸类化学成分、生物活性及其作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(6): 2177-2178.
- [8] 倪力军, 徐晓玲, 史万忠, 等. 腰痛宁胶囊活性部位组合对 PGE₂、IL-2、NO 细胞因子的影响及其相互作用 [J]. 中草药, 2014, 45(12): 3425-3430.