

痹祺胶囊对强直性脊柱炎患者的临床疗效及细胞因子的影响

王桂珍, 黄传兵, 汪 元, 范海霞, 陈瑞莲

安徽中医药大学第一附属医院 风湿免疫科, 安徽 合肥 230031

摘要: **目的** 观察痹祺胶囊对强直性脊柱炎患者疗效及细胞因子的影响。**方法** 将 120 例强直性脊柱炎患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 60 例。对照组口服柳氮磺吡啶片, 2 次/d, 4 片/次。治疗组口服痹祺胶囊, 1.2 g/次, 3 次/d。4 周为 1 个疗程, 两组均连服 3 个疗程。比较两组的疗效, 并观察治疗前后视觉模拟评分 (VAS)、Bath 强直性脊柱炎疾病活动指数 (BASDAI)、Bath 强直性脊柱炎功能指数 (BASFI) 和 Bath 强直性脊柱炎计量学指数 (BASMI), 并采用 ELISA 法检测白介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-4 (IL-4)、白介素-10 (IL-10), 仪器法测定血沉 (ESR), 全自动生化仪分析仪检测超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)。**结果** 治疗后, 治疗组达 AS 疗效评价标准 20% (ASAS20)、BASDAI 改善 50% (BASDAI50) 达标率高于对照组, 但差异无统计学意义; 治疗后, 两组 VAS、BASDAI、BASFI、BASMI、ESR、hs-CRP 均明显下降, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 且治疗后治疗组 BASDAI 和 hs-CRP 明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 IL-4、IL-10 水平明显升高, TNF- α 、IL-1 β 明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 且治疗后治疗组 IL-10 明显高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 痹祺胶囊对强直性脊柱炎有一定治疗作用, 可能与升高抗炎因子, 降低致炎因子, 调节炎症免疫有关。

关键词: 痹祺胶囊; 柳氮磺吡啶片; 强直性脊柱炎; 疗效; 细胞因子; 视觉模拟评分; Bath 强直性脊柱炎疾病活动指数; Bath 强直性脊柱炎功能指数; Bath 强直性脊柱炎计量学指数

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)21-5566-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.21.021

Effects of Biqi Capsules on clinical efficacy and cytokines of patients with ankylosing spondylitis

WANG Gui-zhen, HUANG Chuan-bing, WANG Yuan, FAN Hai-xia, CHEN Rui-lian

Department of Rheumatology, First Affiliated Hospital, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China

Abstract: **Objective** To observe the effects of Biqi Capsules on clinical efficacy and cytokines of patients with ankylosing spondylitis. **Methods** Patients (120 cases) with ankylosing spondylitis were randomly divided into control group and treatment group for 60 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Sulfasalazine Tablets, four tablets twice a day. Patients in the treatment group were *po* administered with Biqi Capsules, 1.2 g for each time, three times daily. Four weeks were a course. Patients in two groups were treated for three courses. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and visual analog scales (VAS), Bath ankylosing spondylitis disease active index (BASDAI), Bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI), and Bath ankylosing spondylitis metrological index (BASMI) in two groups before and after treatment were compared. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) were employed to measure the expression levels of cytokines IL-1 β , TNF- α , IL-4, and IL-10. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) was detected by instrument method and hs-CRP was detected by automatic biochemical analyzer. **Results** After treatment, the compliance rate of ASAS20 (20%) and BASDAI50 (50%) in the treatment group was higher than that in the control group, but the difference was not statistically significant. After treatment, VAS, BASDAI, BASFI, BASMI, ESR, and hs-CRP in two groups were significantly decreased, with significantly difference between two groups before and after treatment ($P < 0.01$). And BASDAI and hs-CRP were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, IL-4 and IL-10 were significantly increased, but TNF- α and IL-1 β were significantly decreased, with significantly difference between two groups

收稿日期: 2020-02-10

基金项目: 国家临床重点专科中医风湿病科建设项目 (财社[2013]239 号); 国家临床重点专科中医适宜技术临床应用开放基金项目 (2015ZKJ003); 安徽省重点实验室建设项目 (1306c083035)

作者简介: 王桂珍 (1975—), 女, 副主任医师, 研究方向为中医药防治风湿病。E-mail: ahwanggz@126.com

before and after treatment ($P < 0.01$). And IL-10 was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Biqi Capsules has certain therapeutic effect on ankylosing spondylitis, and it may be associated with increasing anti-inflammatory factors, decreasing inflammatory factors and regulating inflammatory immunity.

Key words: Biqi Capsules; Sulfasalazine Tablets; ankylosing spondylitis; efficacy; cytokines; visual analogue scale; BASDAI; BASFI; BASMI

强直性脊柱炎是一种免疫介导的以非特异性炎症、纤维化以及骨化为基本病变的慢性炎性关节炎，是脊柱关节炎常见的临床类型^[1]。其好发于青年男性，且一般病情较重，主要影响脊柱及骶髂关节，且会对多个系统产生影响，具有慢性、进展性、难治性的特点，疾病发展至中后期，会造成患者中轴脊柱的不可逆损伤，出现脊柱和骶髂关节的融合，导致脊柱活动性降低^[2]。强直性脊柱炎严重影响患者生存质量，给社会及家庭带来沉重医疗经济负担。因此，寻找治疗强直性脊柱炎的有效药物对强直性脊柱炎的临床防治研究具有重要意义。痹祺胶囊具有益气养血、祛风通络的功效，在临床中主要应用于气血两虚型痹证的治疗，有明显的抗炎镇痛作用^[3-4]。本研究通过观察痹祺胶囊对强直性脊柱炎患者疗效及细胞因子的影响，取得较好疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 8 月—2019 年 8 月就诊于安徽中医药大学第一附属医院风湿科的强直性脊柱炎患者 120 例为研究对象。其中男 105 例，女 15 例，平均年龄 (31.43 ± 8.33) 岁，平均病程 (8.35 ± 4.98) 年，本实验纳入研究对象均签订知情同意书，并通过安徽中医药大学第一附属医院伦理委员会批准，伦理号 2012AH-023-01 (C1) (J)。

1.2 诊断标准

参照美国风湿病协会 (ACR) 1984 年修订的强直性脊柱炎的纽约诊断标准^[5]。

1.3 纳入及排除标准

纳入标准：(1) 年龄 18~60 岁；(2) 符合以上强直性脊柱炎的西医诊断标准；(3) 曾使用过非甾体类抗炎药及慢作用抗风湿药，须停药 3 个月后方可入组。

排除标准：(1) 不符合纳入标准的患者；(2) 妊娠、哺乳期的女性或有生育要求的患者；(3) 其他血清阴性脊柱关节炎患者或晚期脊柱明显强直或关节严重畸形；(4) 合并有其他系统严重原发性疾病及精神病患者。

1.4 药物

柳氮磺吡啶片，规格 0.25 g/片，购自上海信谊天平药业有限公司，产品批号 09161114；痹祺胶囊，规格 0.3 g/粒，批号 Z10910026，购自天津达仁堂京万红药业有限公司。

1.5 分组及治疗方法

按照随机数字表法分为对照组和治疗组，每组各 60 例。其中对照组男 53 例，女 7 例，平均年龄 (31.31 ± 8.36) 岁，平均病程 (8.52 ± 4.91) 年；治疗组男 52 例，女 8 例，平均年龄 (31.48 ± 8.32) 岁，平均病程 (8.08 ± 5.56) 年。两组在性别、年龄、病程等方面比较差异无统计学意义，具有可比性。

两组患者在治疗前至少 4 周停用其他慢作用抗风湿药及生物制剂，非甾体类消炎药和其他对症治疗的药物维持不变。对照组口服柳氮磺吡啶片，2 次/d，4 片/次。治疗组口服痹祺胶囊，1.2 g/次，3 次/d。4 周为 1 个疗程，两组均连服 3 个疗程。

1.6 疗效评判标准

采用视觉模拟评分 (visual analog scales, VAS)^[6]、Bath 强直脊柱炎疾病活动指数 (Bath ankylosing spondylitis disease active index, BASDAI)^[7]、Bath 强直脊柱炎功能指数 (Bath ankylosing spondylitis functional index, BASFI)^[8]、Bath 强直性脊柱炎计量学指数 (Bath ankylosing spondylitis metrological index, BASMI)^[9] 对强直性脊柱炎患者进行评分 (0~10 分)，分值越高，表示病情越重。

采用 ASAS 工作组提出的达 AS 疗效评价标准 20% (ASAS20)、BASDAI 改善 50% (BASDAI50) 疗效评价标准来判断是否有效^[10]，见表 1。

表 1 ASAS 疗效评价标准

Table 1 Efficacy evaluation criteria of ASAS

观察项目	评价方法
患者总体评价	患者自身全面评价疾病活动度 (VAS 评分)
脊柱疼痛	采用 VAS 评估脊柱的疼痛
功能指数	就 BASFI 各条目进行 VAS 评分
脊柱炎症	患者对晨僵的程度和持续时间 VAS 评分的平均值

1.6.1 ASAS20 与初始值相比, 指标均改善不小于 20%, 并且各条目的积分值改善不小于 1 分; 另外未能达到 20% 的改善项目, 与初始值相比无明显恶化。

1.6.2 BASDAI50 研究者的 BASDAI 积分改善 $\geq 50\%$ 的比例。

1.7 观察指标

所有纳入研究者于清晨空腹采集外周静脉血 5 mL, 分离血清, 应用 ELISA 法检测血清白介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-4 (IL-4)、白介素-10 (IL-10) (均购自北京安迪华泰生物科技有限公司, 批号分别为 E-10083、E-10110、E-10142、E-10155)。根据稀释倍数计算出实际浓度。血沉 (ESR)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 由安徽省中医院检验中心检测。

1.8 不良反应

用药后随时观察可能出现的不良反应症状。

1.9 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计。计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料符合正态分布采用 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

对照组 ASAS20、BASDAI50 分别为 44、46 例, 达标率分别为 73.33%、76.67%。治疗组 ASAS20、BASDAI50 分别为 48、50 例, 达标率分别为 80.00%、

83.33%, 两组比较差异无统计学意义, 见表 2。

2.2 两组疾病活动指标比较

治疗后, 两组 VAS、BASDAI、BASFI、BAS-G、BASMI、ESR 和 hs-CRP 指标均明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。且治疗后治疗组在降低 BASDAI、hs-CRP 方面优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组细胞因子比较

治疗后, 两组 IL-4、IL-10 水平明显升高, TNF- α 、IL-1 β 明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 且治疗后治疗组在升高 IL-10 方面优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 不良反应

对照组患者中出现 1 例恶心、胃脘不适症状, 经制酸护胃等对症治疗后消失。治疗组未出现严重不良反应, 两组均无因不良反应退出本次临床观察的受试者。

表 2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	ASAS20		BASDAI50	
		n/例	达标率/%	n/例	达标率/%
对照	60	44	73.33	46	76.67
治疗	60	48	80.00	50	83.33

表 3 两组疾病活动指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

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

组别	时间	VAS	BASDAI	BASFI	BASMI	ESR/(mm·h ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	治疗前	6.05 $\pm$ 1.13	6.76 $\pm$ 0.56	6.50 $\pm$ 0.66	4.06 $\pm$ 0.57	37.10 $\pm$ 7.23	28.82 $\pm$ 8.11
	治疗后	3.87 $\pm$ 1.14**	3.98 $\pm$ 1.08**	4.10 $\pm$ 0.99**	3.01 $\pm$ 0.65**	12.33 $\pm$ 4.60**	13.99 $\pm$ 5.52**
治疗	治疗前	6.25 $\pm$ 1.44	7.01 $\pm$ 0.69	6.83 $\pm$ 0.61	3.96 $\pm$ 0.52	38.17 $\pm$ 10.08	29.34 $\pm$ 8.75
	治疗后	3.72 $\pm$ 1.11**	3.31 $\pm$ 0.58**▲	3.97 $\pm$ 1.20**	2.85 $\pm$ 0.53**	11.90 $\pm$ 5.18**	11.23 $\pm$ 4.42**▲

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$, 下表同

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment, same as below table

表 4 两组细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 4 Comparison on cytokines levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	IL-4/(ng·L ⁻¹)	IL-10/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-1 β /(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	14.16 $\pm$ 2.90	3.78 $\pm$ 1.45	33.49 $\pm$ 5.42	54.95 $\pm$ 15.98
	治疗后	16.39 $\pm$ 3.85**	6.74 $\pm$ 2.38**	22.55 $\pm$ 4.66**	45.57 $\pm$ 11.47**
治疗	治疗前	14.47 $\pm$ 2.98	3.78 $\pm$ 1.26	32.86 $\pm$ 4.96	55.97 $\pm$ 19.60
	治疗后	17.38 $\pm$ 3.36**	8.12 $\pm$ 3.22**▲	21.31 $\pm$ 5.07**	43.82 $\pm$ 12.96**

3 讨论

目前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^[5,11]。早期强直性脊柱炎炎症累积性爆发,多种炎症因子分泌平衡失调,诱发“炎症因子风暴”,致炎因子向韧带附着点部位迁移,引起炎症腰痛及晨僵等。细胞因子是一种主要参与细胞间免疫应答的小分子蛋白质,其生物活性多样,在急慢性炎症反应中发挥着重要作用,目前多认为细胞因子的紊乱与强直性脊柱炎的发病有关。IL-1 β 是破坏关节软骨的最重要的一种细胞因子,是启动炎症反应的关键因子。TNF- α 是一种重要的促炎症因子和免疫调节因子,相关研究发现强直性脊柱炎患者血清IL-1 β 、TNF- α 水平明显升高^[12-13]。IL-4、IL-10是重要的抑炎因子之一,IL-4为Th2型细胞因子,它对于软骨降解有直接的保护作用,IL-10可由人Th1细胞均分泌的一种具有很强的抗炎及免疫抑制活性,相关研究发现强直性脊柱炎患者血清IL-4、IL-10水平明显降低^[14-15]。

痹祺胶囊由马钱子(调制粉)、地龙、党参、茯苓、白术、川芎、丹参、三七、牛膝、甘草10味中药组成。方中马钱子善能搜筋骨间风湿,透达关节,通络除痹,具有较强的止痛作用,为君药。大量临床研究表明痹祺胶囊运用于风湿病的治疗中,疗效显著,不良反应小^[4,16-18]。此外有大量研究显示痹祺胶囊具有较强的抗炎镇痛作用^[19-20],这与强直性脊柱炎病程中中医风湿瘀阻理论相符;还具有免疫调节的作用,能够通过调节细胞因子的平衡,控制强直性脊柱炎中炎症反应的免疫应答^[21],这与强直性脊柱炎病程中中医体虚内外合邪、正虚邪实理论相符。

柳氮磺吡啶能有效调节细胞免疫,调节前列腺素的合成与降解,并能够调节细胞因子网络,发挥抗炎抗免疫作用,是目前被推荐用于强直性脊柱炎患者治疗的主要药物^[22],能有效改善患者关节症状,并能够有效减少疾病复发。本研究结果显示,与柳氮磺吡啶疗效相比,痹祺胶囊治疗中的总体疗效方面无明显差异,可能与样本量偏小、患者病情较轻等有关;但治疗组BASDAI和hs-CRP的改善明显优于对照组,表明痹祺胶囊在治疗强直性脊柱炎时能显著提高疾病的治疗效果,改善患者炎症指标,改善临床症状,给患者带来更多获益。本研究中治疗前后对比抗炎因子IL-4、IL-10明显升高,致炎因子TNF- α 、IL-1 β 明显降低,表明痹祺胶囊

可升高抗炎因子,降低致炎因子,调节细胞因子失衡,调节机体紊乱的免疫功能。

综上所述,痹祺胶囊能降低强直性脊柱炎患者VAS、BASDAI、BASFI、BASMI评分及ESR、hs-CRP,对强直性脊柱炎有一定治疗作用,可能与升高抗炎因子,降低致炎因子,调节炎症免疫有关,但具体作用机制有待于进一步研究。

参考文献

- [1] Garcia Montoya L, Gul H, Emery P. Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management [J]. *F1000Res*, 2018, doi:10.12688/f1000research.14956.1.
- [2] Bergman M, Lundholm A. Managing morbidity and treatment-related toxicity in patients with ankylosing spondylitis [J]. *Rheumatology* (Oxford), 2018, 57(3): 419-428.
- [3] 李芳,姚建华,郑桂敏,等.痹祺胶囊对骨关节炎患者血清IL-1、MMP-3和TIMP-1表达的影响[J].*中华中医药杂志*, 2016, 31(1): 300-302.
- [4] 郑双融,李宝丽.痹祺胶囊对II型胶原诱导性关节炎大鼠滑膜增殖及血清IL-18、TNF- α 水平的影响[J].*中华中医药杂志*, 2016, 31(8): 3330-3333.
- [5] Vander Linden S, Valkenburg H A, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria [J]. *Arthritis Rheum*, 1984, 27(4): 361-368.
- [6] Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(Suppl 2): ii1-ii44.
- [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] Jenkinson T, Mallorie P A, Whitelock H C, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index [J]. *J Rheumatol*, 1994, 21(9): 1694-1698.
- [10] Zochling J, Braun J. Assessment of ankylosing spondylitis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2005, 23(5 Suppl 39): S133-S141.

- [11] 齐亚军, 刘健, 郑力, 等. 新风胶囊治疗对强直性脊柱炎患者BTLA+T细胞数量和氧化应激的影响 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2014, 30(10): 1084-1089.
- [12] 赵嘉英, 赵英. 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] 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.
- [14] 叶文芳, 刘健, 汪四海, 等. 强直性脊柱炎患者血清免疫球蛋白亚型、细胞因子的变化及相关性分析 [J]. 免疫学杂志, 2015, 31(4): 362-365.
- [15] 方利, 刘健, 朱福兵, 等. 新风胶囊对强直性脊柱炎活动期患者血液高凝状态影响及其机制探讨 [J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(7): 949-955.
- [16] 龚幼波, 张琥, 杜敏, 等. 痹祺胶囊治疗肝肾亏虚型膝关节炎疗效及对患者红细胞免疫功能变化的影响 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2019, 27(8): 15-19.
- [17] 白人骁. 痹祺胶囊治疗类风湿关节炎的多中心随机对照临床试验 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(9): 3821-3825.
- [18] 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.
- [19] 高晶, 曾勇, 于飞, 等. 痹祺胶囊全方及拆方抗炎镇痛作用研究 [J]. 中草药, 2009, 40(1): 93-96.
- [20] 郑双融, 李宝丽. 痹祺胶囊对II型胶原诱导性关节炎大鼠滑膜增殖及血清IL-18、TNF- α 水平的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(8): 3330-3333.
- [21] 李芳, 姚建华, 任秀英, 等. 骨关节炎不同中医分型的免疫学分析及痹祺胶囊的干预作用 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(16): 1719-1723.
- [22] Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(9): 442-452.