

脊得舒丸联合西药治疗强直性脊柱炎临床研究

王冰¹, 周子朋²

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450008

2. 河南省中医院(河南中医药大学第二附属医院)风湿病科, 河南 郑州 450002

[摘要] 目的: 观察脊得舒丸联合西药治疗强直性脊柱炎的临床疗效及对血清炎症因子、骨代谢水平的影响。方法: 采用随机数字表法将 109 例强直性脊柱炎患者分为对照组(54 例)与观察组(55 例)。对照组给予常规西药治疗, 观察组在对照组基础上联用脊得舒丸治疗。比较 2 组治疗前后中医证候积分、脊柱功能指标、视觉模拟评分法(VAS)评分及血清骨代谢、炎症因子水平, 并评估 2 组临床疗效及安全性。结果: 治疗后, 观察组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 2 组中医证候积分、BASFI、VAS 评分、枕墙距、指地距均低于治疗前($P < 0.05$), 且观察组治疗后中医证候积分、强直性脊柱炎功能指数(BASFI)、VAS 评分、枕墙距、指地距均低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 2 组骨形态发生蛋白-2(BMP-2)、骨钙素(BGP)、骨特异性碱性磷酸酶(BALP)水平均高于治疗前($P < 0.05$), 且观察组治疗后上述骨代谢指标高于对照组($P < 0.05$)。2 组巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-23(IL-23)水平均低于治疗前($P < 0.05$), 且观察组治疗后 MIF、TNF- α 、IL-23 水平低于对照组($P < 0.05$)。2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 脊得舒丸联合西药治疗强直性脊柱炎效果显著, 能够有效改善患者骨代谢和脊柱功能, 降低血清炎症因子水平, 安全性较高。

[关键词] 强直性脊柱炎; 脊得舒丸; 脊柱功能; 骨代谢; 炎症因子

[中图分类号] R593.23 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2023)09-0120-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.09.024

Clinical Study on Jideshu Pills Combined with Western Medicine for Ankylosing Spondylitis

WANG Bing, ZHOU Zipeng

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Jideshu Pills combined with western medicine for ankylosing spondylitis and its effects on the levels of serum inflammatory factors and bone metabolism. **Methods:** A total of 109 cases of patients with ankylosing spondylitis were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 54 and 55 cases in each group respectively. The control group was treated with routine western medicine, and the observation group was additionally treated with Jideshu Pills based on the treatment of the control group. Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, spinal function indexes, the Visual Analogue Scale (VAS) scores, and the levels of serum bone metabolism and inflammatory factors were compared before and after treatment between the two groups. Clinical effects and safety were evaluated in the two groups. **Results:** The total effective rate in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, TCM syndrome scores, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), VAS

[收稿日期] 2021-12-13

[修回日期] 2023-02-27

[基金项目] 国家中医临床研究基地科研专项(2019JDZX083)

[作者简介] 王冰(1984-), 女, 副主任医师, E-mail: dfy35dhsg@163.com。

[通信作者] 周子朋(1983-), 男, 硕士研究生导师, 副主任医师, E-mail: 13613863247@163.com。

scores, the occipital bone-to-wall distance, and finger-to-ground distance in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), the TCM syndrome scores, BASFI, VAS scores, the occipital bone-to-wall distance, and finger-to-ground distance in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of bone morphogenetic protein-2 (BMP-2), bone gla protein (BGP), and bone alkaline phosphatase (BALP) in the two groups were higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the above bone metabolism indexes in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of macrophage migration inhibitory factor (MIF), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin-23 (IL-23) in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), the levels of MIF, TNF- α , and IL-23 after treatment in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of the incidence of adverse reactions ($P > 0.05$). **Conclusion:** Jideshu Pills combined with western medicine has significant effects in the treatment of patients with ankylosing spondylitis, which can effectively improve bone metabolism levels and spinal function and reduce the levels of serum inflammatory factors, with high safety.

Keywords: Ankylosing spondylitis; Jideshu Pills; Spinal function; Bone metabolism; Inflammatory factors

强直性脊柱炎是一种主要侵犯脊柱、骶髂关节、脊柱旁软组织及外周关节的慢性进行性炎症,该病以中轴关节损害为主,可伴随肺、心血管、神经系统等多器官系统损害,严重影响患者生活质量^[1]。目前临床常采用依托考昔片、柳氮磺胺吡啶等药物治疗,虽能够改善患者症状,但长期应用这些药物患者易出现呼吸、消化系统相关不良反应,难以达到预期效果^[2]。中医将强直性脊柱炎归属于龟背风、骨痹等范畴,认为其病机与肾督亏虚、气血失调密切相关,治疗以强腰健骨、活血化瘀、调补肾脏为主。脊得舒丸取自名老中医王宏坤教授的经验方,具有舒经活络、滋补肝肾、壮骨强筋之效。本研究采用脊得舒丸联合西药治疗强直性脊柱炎,观察其临床疗效,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合文献[3]中强直性脊柱炎的诊断标准。腰椎(前屈、侧弯、后伸)活动受限,腰椎或胸腰椎连接处疼痛,胸廓活动受限(肋间测定活动度 ≤ 2.5 cm)。

1.2 辨证标准 参考文献[4]中肾虚督寒型的辨证标准拟定。主症:腰、臀、胯疼痛,僵硬不舒,牵及膝腿疼及肩肘等关节疼痛,畏寒喜暖,四末不温,

得热则舒,俯仰受限,活动不利,甚则腰脊僵直或变形,行走、坐卧不能;次症:倦怠乏力,夜寐欠安,汗出,大便清稀,小便清长,或兼男子阴囊寒冷,女子白带寒滑;舌脉:舌苔薄白或白厚,脉多沉弦或沉弦细。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;年龄18~65岁;近1个月内未使用相关治疗药物;患者同意参与研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并影响病情观察的其他疾病;既往有腰椎手术史;严重骨质疏松者;中途退出研究。

1.5 一般资料 选取2019年8月—2021年7月河南省中医院收治的109例强直性脊柱炎患者作为研究对象,采用随机数字表法将患者分为对照组(54例)与观察组(55例)。对照组男29例,女25例;年龄36~59岁,平均 (48.32 ± 4.74) 岁;病程1~7年,平均 (4.15 ± 1.17) 年。观察组男29例,女26例;年龄35~58岁,平均 (47.71 ± 4.53) 岁;病程1~8年,平均 (4.32 ± 1.26) 年。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 口服柳氮磺胺吡啶肠溶片(上海福达制药有限公司,国药准字H31020840),每次1 g,每天

2次;口服依托考昔片(Frosst Iberica SA, 国药准字H20130299), 每次60 mg, 每天1次。连续治疗12周。

2.2 观察组 在对照组治疗基础上联用脊得舒丸治疗, 处方: 柴胡、当归、杜仲、狗脊、川牛膝、木瓜、鸡血藤各60 g, 川芎、制乳香、制没药、黄芩、五味子、白芷各45 g, 制半夏44 g, 生地黄、三七、小茴香、全蝎各30 g。由河南省中医院药剂科制成水丸, 每次1袋, 每袋9 g, 每天3次, 4周为1个疗程, 坚持治疗3个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①骨代谢水平。采用酶联免疫吸附法检测2组治疗前后血清骨形态发生蛋白-2(BMP-2)、骨钙素(BGP)、骨特异性碱性磷酸酶(BALP)水平。②脊柱功能指标。采用强直性脊柱炎功能指数(BASFI)^[5]评估2组治疗前后脊柱功能, 并记录2组治疗前后枕墙距、指地距, 其中BASFI总分0~10分, 分值越高提示脊柱功能越差。③疼痛。采用视觉模拟评分法(VAS)^[6]评估2组治疗前后疼痛程度, 总分0~10分, 分值越高疼痛越剧烈。④中医证候积分^[7]。评估内容包括畏寒肢冷、倦怠乏力、关节疼痛、活动不利、大便稀溏、小便清频、汗出等, 每项计0~3分, 分值越高症状越严重。⑤血清炎症因子水平。抽取患者晨间空腹静脉血5 mL, 采用酶联免疫吸附法检测2组治疗前后巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-23(IL-23)水平。⑥不良反应。记录2组恶心呕吐、皮疹、腹胀等不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 使用SPSS23.0软件进行数据分析, 计数资料采用百分比(%)表示, 行 χ^2 检验; 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间及组内比较分别采用独立样本 t 检验及配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考文献[7]拟定。临床痊愈: 中医临床症状、体征消失或基本消失, 证候积分降低 $\geq 95\%$; 显效: 中医临床症状、体征明显改善, $70\% \leq$ 证候积分降低 $< 95\%$; 有效: 中医临床症状、体征均有好转, $30\% \leq$ 中医证候积分降低 $< 70\%$; 无效: 临床症状无好转或加重, 证候积分降低 $< 30\%$ 。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。观察组总有效率高

于对照组($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较

例(%)

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	54	1(1.85)	10(18.52)	32(59.26)	11(20.37)	43(79.63)
观察组	55	5(9.09)	16(29.09)	30(54.55)	4(7.27)	51(92.73) ^①

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后中医证候积分、VAS评分比较 见表2。治疗前, 2组中医证候积分、VAS评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组中医证候积分、VAS评分均较治疗前降低($P < 0.05$), 且观察组治疗后中医证候积分、VAS评分低于对照组($P < 0.05$)。

表2 2组中医证候积分、VAS评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	时间	例数	中医证候积分	VAS评分
对照组	治疗前	54	15.58 $\pm$ 1.68	4.22 $\pm$ 0.92
	治疗后	54	6.68 $\pm$ 0.84 ^①	2.96 $\pm$ 0.63 ^①
观察组	治疗前	55	16.31 $\pm$ 1.79	4.13 $\pm$ 0.98
	治疗后	55	4.40 $\pm$ 0.75 ^{①②}	2.24 $\pm$ 0.52 ^{①②}

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后脊柱功能指标比较 见表3。治疗前, 2组BASFI、枕墙距、指地距比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组BASFI、枕墙距、指地距均较治疗前降低($P < 0.05$), 且观察组治疗后BASFI、枕墙距、指地距均低于对照组($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后脊柱功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	BASFI(分)	枕墙距(cm)	指地距(cm)
对照组	治疗前	54	5.48 $\pm$ 1.26	3.12 $\pm$ 0.49	17.50 $\pm$ 4.33
	治疗后	54	3.44 $\pm$ 0.86 ^①	2.03 $\pm$ 0.45 ^①	12.09 $\pm$ 3.62 ^①
观察组	治疗前	55	5.39 $\pm$ 1.34	3.18 $\pm$ 0.52	17.39 $\pm$ 4.47
	治疗后	55	2.42 $\pm$ 0.68 ^{①②}	1.67 $\pm$ 0.42 ^{①②}	9.85 $\pm$ 3.43 ^{①②}

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.5 2组治疗前后骨代谢水平比较 见表4。治疗前, 2组BMP-2、BGP、BALP水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组BMP-2、BGP、BALP水平均较治疗前升高($P < 0.05$), 且观察组治疗后骨代谢水平高于对照组($P < 0.05$)。

4.6 2组治疗前后血清炎症因子水平比较 见表5。2组治疗前血清MIF、TNF- α 、IL-23水平比较, 差

异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组血清MIF、TNF- α 、IL-23水平均较治疗前降低($P<0.05$),且观察组治疗后血清MIF、TNF- α 、IL-23水平低于对照组($P<0.05$)。

表4 2组治疗前后骨代谢水平比较($\bar{x}\pm s$) ng/L

组别	时间	例数	BMP-2	BGP	BALP
对照组	治疗前	54	8.62 $\pm$ 2.36	19.87 $\pm$ 3.40	32.14 $\pm$ 4.52
	治疗后	54	11.48 $\pm$ 2.68 ^①	29.85 $\pm$ 4.15 ^①	42.51 $\pm$ 4.22 ^①
观察组	治疗前	55	8.49 $\pm$ 2.45	20.12 $\pm$ 3.24	32.03 $\pm$ 4.18
	治疗后	55	17.59 $\pm$ 2.96 ^②	36.58 $\pm$ 4.33 ^②	50.38 $\pm$ 4.41 ^②

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

表5 2组治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$) μ g/L

组别	时间	例数	MIF	TNF- α	IL-23
对照组	治疗前	54	19.58 $\pm$ 4.68	47.59 $\pm$ 5.42	331.25 $\pm$ 20.58
	治疗后	54	14.68 $\pm$ 3.54 ^①	35.22 $\pm$ 4.76 ^①	181.08 $\pm$ 15.56 ^①
观察组	治疗前	55	20.11 $\pm$ 4.79	48.28 $\pm$ 5.80	329.48 $\pm$ 22.35
	治疗后	55	8.40 $\pm$ 3.55 ^②	24.62 $\pm$ 4.28 ^②	112.57 $\pm$ 12.42 ^②

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

4.7 2组不良反应发生率比较 对照组出现腹胀4例,恶心呕吐5例,皮疹2例,不良反应发生率20.37%;观察组出现腹胀3例,恶心呕吐4例,不良反应发生率12.73%。2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

5 讨论

强直性脊柱炎属于慢性、进行性免疫性疾病,其病理特点为骶髂关节的骨侵蚀,虽常规西药治疗能缓解患者症状,但长期应用存在一定不良反应,治疗效果难以达到预期效果。中医认为强直性脊柱炎由肾阳衰虚,阳气不得开阖,使筋骨失养,加之寒邪入内,导致气血流通不畅,骨失淖泽、筋失荣养而发病。中医认为督脉在人体背部正中位置,总督一身阳经之气,认为治疗该病应注重疏通督脉、活血化瘀、培补肾气。本研究采用脊得舒丸治疗,方中杜仲强筋壮骨、滋补肝肾,柴胡和解表里、疏肝解郁,木瓜化湿和胃、通经活络,川牛膝通利关节、活血逐瘀,当归补血活血,川芎祛风止痛、行气解郁,狗脊补肾强腰、祛风除湿,鸡血藤舒筋活络、补血调经,制没药、制乳香消生肌、止痛活血,黄芩泻火解毒、清热燥湿,白芷生肌止痛、祛

风活血,五味子补肾宁心、收敛固涩,生地黄养阴生津、凉血清热,小茴香理气和胃、散寒止痛,三七消肿定痛、散瘀止血,全蝎散结通络、熄风解痉,制半夏消痞散结。全方共奏补肾强腰、养血活血、强筋壮骨之效。本研究发现,观察组总有效率高于对照组,中医证候积分、VAS评分均低于对照组,提示脊得舒丸联合西药治疗强直性脊柱炎疗效明显,能够有效缓解患者疼痛和临床症状。

骨代谢的过程是破骨细胞吸收旧骨与成骨细胞形成新骨的过程,人体骨量的多少取决于骨吸收和骨形成的平衡状态。骨量减少和骨质疏松在强直性脊柱炎患者群体中普遍存在,严重影响脊柱功能^[8]。本研究发现,观察组治疗后BMP-2、BGP、BALP水平均高于对照组,BASFI、指地距、枕墙距均低于对照组,提示联用脊得舒丸治疗能够有效改善患者骨代谢水平,提高脊柱功能。现代药理学研究指出,杜仲、地黄、当归均具有免疫系统调节作用,能够促进抗体形成及淋巴细胞转化^[9];杜仲所含活性成分能够通过调节机体激素水平和骨代谢相关因子等途径发挥抗骨质疏松作用^[10];生地黄能够诱导成骨细胞分泌抑制因子,有效阻断破骨细胞启动破骨过程,进一步抑制骨吸收,从而改善患者骨代谢水平^[11]。

强直性脊柱炎是炎性侵袭导致的病理性改变,炎性介质在疾病发展过程中发挥了重要作用^[12]。MIF是免疫调节因子,机体受到炎性侵袭后,MIF可通过免疫网络反馈信号,促使巨噬细胞向炎性侵袭区域转移;TNF- α 可促进免疫球蛋白细胞分化,在机体受到炎性损伤时其分泌量可明显增多;IL-23是一种能够控制周围炎症的关键细胞因子,可参与自身免疫性疾病的炎性反应^[13-14]。本研究发现,观察组治疗后MIF、TNF- α 、IL-23水平均低于对照组,提示联用脊得舒丸治疗能够有效降低患者血清炎症因子水平。现代药理学研究发现柴胡的有效成分柴胡皂苷对炎性渗出、炎性介质释放、毛细血管通透性升高及变态炎症反应等多种炎症过程均有显著抑制作用^[15];川芎具有抗炎、调节内分泌、改善代谢状态的作用,能够加速炎性介质代谢^[16];当归具有保肝、抗炎的作用,能够抑制炎性介质合成与释放,降低机体内炎性介质水平^[17]。此外,2组腹胀、恶心呕吐、皮疹等不良反应发生率比较,差异无统计学意义,提示联合脊得舒丸治疗安全有效,不会加重西药不

良反应。

综上所述,脊得舒丸联合西药治疗强直性脊柱炎效果明显,能够降低患者血清炎症因子水平,强化脊柱功能,改善骨代谢水平,安全性较高。

[参考文献]

- [1] EBRU Y. Ankylosing spondylitis occurring in a patient with Behçet disease after chronic brucellosis infection: A case report and review of the literature[J]. *Int J Rheum Dis*, 2023, 26(2): 386-390.
- [2] SONGPATANASILP T, ROJANASTHIEN S, SUGKRAROEK P, et al. Open-label study of treatment with alendronate sodium plus vitamin D in men and women with osteoporosis in Thailand[J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2018, 19(1): 392.
- [3] 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.
- [4] 国家中医药管理局. ZY/T001.1~001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 64-65.
- [5] 王冲, 邱卫强. 强直性脊柱炎患者 14-3-3 η DKK-1 及 TGF- β 1 水平与 BASDAI BASFI 的相关性分析[J]. *安徽医学*, 2020, 41(9): 1066-1069.
- [6] 杨蕊, 朱雪泉, 肖乐, 等. 视觉模拟评定量表与抑郁症状快速评估量表的一致性研究[J]. *中国医刊*, 2018, 53(8): 918-921.
- [7] 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: 119-123.
- [8] 宋永嘉, 王凯, 宋志靖, 等. 强直性脊柱炎引起骨代谢紊乱的分子学机制[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(9): 1382-1385, 1390.
- [9] 林建容, 况时祥. 益肾解毒复方对复发缓解型多发性硬化患者临床疗效及 T 淋巴细胞亚群、免疫球蛋白的影响[J]. *吉林中医药*, 2019, 39(12): 1598-1601.
- [10] 刘聪, 郭非非, 肖军平, 等. 杜仲不同部位化学成分及药理作用研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(3): 497-512.
- [11] 范妤, 郭东艳, 宋强, 等. 生地黄汤对卵巢早衰大鼠骨代谢的干预作用[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(9): 1186-1190.
- [12] LEE Y H, SOHG G G. Nocebo effects of Janus kinase inhibitors in the treatment of active ankylosing spondylitis[J]. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2021, 59(10): 668-670.
- [13] 高巧霞. 督灸联合补肾祛寒化湿中药治疗强直性脊柱炎肾虚督寒证疗效及对 ESR、炎症细胞因子的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(10): 1103-1106.
- [14] 路占忠, 刘进子, 陈翠柳, 等. 壮骨强脊颗粒治疗强直性脊柱炎的疗效及其对 TNF- α 、BMP-2 的影响[J]. *河北中医医学报*, 2020, 35(5): 11-15.
- [15] 宋小雪, 黄金凤, 田明, 等. 大柴胡汤的药理及临床应用[J]. *中医药学报*, 2019, 47(4): 112-116.
- [16] 蒲忠慧, 代敏, 彭成, 等. 川芎生物碱的物质基础及药理作用研究进展[J]. *中国药房*, 2020, 31(8): 1020-1024.
- [17] 马婧, 霍晓乾, 陈茜, 等. 基于 Mpro 和 PLP 筛选潜在抗新型冠状病毒中药研究[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(6): 1219-1224.

(责任编辑: 冯天保, 沈崇坤)