

加味愈痛丸治疗强直性脊柱炎疗效观察 及对血清JAK/STAT信号通路的影响

尚娟

河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450006

[摘要] 目的: 观察加味愈痛丸治疗强直性脊柱炎的疗效及对血清酪氨酸激酶/信号转导子和转录激活子(JAK/STAT)信号通路的影响。方法: 将92例强直性脊柱炎患者随机分为对照组和观察组各46例。对照组给予甲氨蝶呤治疗, 观察组在对照组基础上口服加味愈痛丸, 疗程均为8周。比较2组治疗前后巴氏AS疾病活跃状况量表(BASDAI)评分、加拿大脊柱骨关节研究协会制定的影像学评价标准(SPARCC)评分、中医证候积分及血清炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)], 免疫球蛋白[免疫球蛋白G1 (IgG1)、免疫球蛋白G2 (IgG2)、免疫球蛋白A (IgA)、免疫球蛋白M (IgM)], 疼痛介质[内皮素-1 (ET-1)、前列腺素E2 (PGE2)、P物质(SP)、环氧化酶-2 (COX-2)], JAK/STAT信号通路[酪氨酸激酶(JAK)、磷酸化酪氨酸激酶(p-JAK)、信号转导子及转录激活子3 (STAT3)、磷酸化信号转导子及转录激活子3 (p-STAT3)]水平, 并比较2组临床疗效。结果: 治疗后及随访3、6、12个月, 观察组总有效率分别为97.7%、72.7%、52.3%、38.6%, 高于同期对照组的83.3%、40.5%、16.7%、4.8% ($P < 0.05$)。治疗后及随访3、6、12个月, 观察组BASDAI、SPARCC、中医证候积分均降低 ($P < 0.05$); 治疗后及随访3个月, 对照组BASDAI、SPARCC均降低 ($P < 0.05$); 且治疗后及随访3、6~12个月观察组各评分低于同期对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MIF水平均降低 ($P < 0.05$), 对照组TNF- α 水平降低 ($P < 0.05$), 且观察组TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MIF水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组IgG1、IgG2、IgA、IgM水平均升高 ($P < 0.05$), 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2组ET-1、COX-2、PGE2水平均降低 ($P < 0.05$), 观察组SP水平降低 ($P < 0.05$), 且观察组ET-1、COX-2、SP、PGE2水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组JAK、STAT3水平升高 ($P < 0.05$), p-JAK、p-STAT3水平降低 ($P < 0.05$); 对照组p-JAK水平降低 ($P < 0.05$); 且观察组JAK、STAT3水平高于对照组 ($P < 0.05$), p-JAK、p-STAT3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: 加味愈痛丸可有效缓解强直性脊柱炎患者的临床症状, 其作用机制可能与调节血清JAK/STAT信号通路有关。

[关键词] 强直性脊柱炎; 加味愈痛丸; 肾虚督寒; JAK/STAT信号通路; 炎症因子; 免疫指标; 疼痛介质

[中图分类号] R259 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 21-0077-06

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.21.015

Effect of Modified Yutong Pills on Ankylosing Spondylitis and Its Influence on Serum JAK/STAT Signaling Pathway

SHANG Juan

The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan 450006, China

Abstract: Objective: To observe the therapeutic effect of Modified Yutong Pills on ankylosing spondylitis and its influence on serum Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/

[收稿日期] 2022-09-21

[修回日期] 2023-07-15

[作者简介] 尚娟 (1968-), 女, 副主任医师, E-mail: xing666hnzy@126.com。

STAT) signaling pathway. **Methods:** A total of 92 patients with ankylosing spondylitis were randomly divided into the control group and the observation group, with 46 cases in each group. The control group was treated with Methotrexate, and the observation group was supplemented with modified Yutong Pills based on the treatment of the control group. The course of treatment was 8 weeks. The scores of Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Spondyloarthritis Research Consortium Canada (SPARCC) and traditional Chinese medicine (TCM) syndromes, and the levels of serum inflammatory factors, including tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) and macrophage migration inhibitory factor (MIF), immunoglobulin, including immunoglobulin G1 (IgG1), immunoglobulin G2 (IgG2), immunoglobulin A (IgA) and immunoglobulin M (IgM), pain mediators, including endothelin-1 (ET-1), prostaglandin E2 (PGE2), substance P (SP) and cyclooxygenase-2 (COX-2), and JAK/STAT signaling pathways, including Janus kinase (JAK), phosphorylated JAK (p-JAK), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and phosphorylated STAT3 (p-STAT3), were compared between the two groups before and after treatment, and the clinical effects in the two groups were compared. **Results:** After treatment and follow-up for 3, 6 and 12 months, the total effective rate was respectively 97.7%, 72.7%, 52.3% and 38.6% in the observation group, higher than that of 83.3%, 40.5%, 16.7% and 4.8% in the control group ($P < 0.05$). After treatment and follow-up for 3, 6 and 12 months, the scores of BASDAI, SPARCC and TCM syndromes were decreased in the observation group ($P < 0.05$), and after treatment and follow-up for 3 months, the scores of BASDAI and SPARCC were decreased in the control group ($P < 0.05$); after treatment and follow-up for 3, 6 and 12 months the scores in the observation group were lower than those in the control group at the same period ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α , IL-1 β , IL-6 and MIF in the observation group were decreased ($P < 0.05$), and the TNF- α level in the control group was decreased ($P < 0.05$), and the levels of TNF- α , IL-1 β , IL-6 and MIF in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IgG1, IgG2, IgA and IgM in the observation group were increased ($P < 0.05$), and those in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ET-1, COX-2 and PGE2 in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the SP level in the observation group was decreased ($P < 0.05$); the levels of ET-1, COX-2, SP and PGE2 in the observation group were lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the JAK and STAT3 levels in the observation group were increased ($P < 0.05$), and the p-JAK and p-STAT3 levels were decreased ($P < 0.05$), and the p-JAK level in the control group was decreased ($P < 0.05$); the JAK and STAT3 levels in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the p-JAK and p-STAT3 levels were lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Modified Yutong Pills can effectively relieve the clinical symptoms of patients with ankylosing spondylitis, and its mechanism may be related to the regulation of serum JAK/STAT signaling pathway.

Keywords: Ankylosing spondylitis; Modified Yutong Pills; Kidney deficiency and coldness in the governor channel; JAK/STAT signaling pathway; Inflammatory factors; Immune indexes; Pain mediators

强直性脊柱炎(AS)是一种主要侵犯骶髂关节、脊柱及其旁软组织的慢性炎性疾病^[1]。其病因复杂,可能与遗传、免疫、炎症、内分泌、信号通路传导

及环境有关^[2]。目前尚无特效疗法,西医主要采用抗组织代谢药(如甲氨蝶呤)、抗风湿药、生物制剂等治疗,可延缓病情进展、减轻疼痛僵硬、维持良好

的姿势,但不良反应多,病情易反复^[3-4]。中医药通过多靶向作用治疗AS经历了长期的临床实践,优势明显^[5-7]。AS归属中医学肾痹、大偻、龟背风范畴^[8]。肾虚督寒证最为多见,占38.5%~46.3%^[9-10]。《素问》曰:“阳气者,精则养神,柔则养筋,开阖不得,寒气从之,乃生大偻。”肾主骨生髓,是阳气之本。肾阳亏虚,温煦不足,加之寒邪乘虚而入,或其他邪入侵,从阴化寒,凝结脉络,入伏筋骨,骨骼督脉受损,筋脉挛急,日久化为大偻。本研究采用加味愈痛丸治疗AS,可有效缓解症状,其作用机制可能与调节血清酪氨酸激酶/信号转导子和转录激活子(JAK/STAT)信号通路有关,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照参考文献[11]中AS的诊断标准。腰部疼痛,晨僵>3个月;腰前屈、后仰、侧弯幅度受限;呼吸胸围差降低;经影像学确诊。

1.2 辨证标准 参照《中医临床诊疗术语:证候部分》^[12]大偻肾虚督寒证的辨证标准。主症:腰骶疼痛,腰脊强直,腰背酸楚,肢体温。次症:脊背僵硬不舒,脊柱活动受限,遇寒加重。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准;年龄20~45岁;病程分期为早中期;入组前15d未使用非甾体抗炎药、抗组织代谢药;患者签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并关节肿瘤、免疫缺陷及其它风湿性疾病;合并严重心肝肾功能不全。

1.5 脱落标准 依从性差、自行退出、失访患者。

1.6 一般资料 收集2020年1月—2021年6月于河南中医药大学第一附属医院就诊的92例AS患者,按随机数字表法随机分为对照组与观察组各46例。对照组失访4例,观察组失访2例。对照组42例,男35例,女7例;年龄20~44岁,平均(36.28±5.17)岁;病程3.1~5.5个月,平均(4.22±0.34)个月;病情分期:早期12例,中期30例。观察组44例,男33例,女11例;年龄21~45岁,平均(35.23±5.26)岁;病程3.2~5.2个月,平均(4.17±0.29)个月;病情分期:早期15例,中期29例。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 口服甲氨蝶呤片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字H31020644,规格:2.5mg),每周1次,每次10mg。连续治疗8周。

2.2 观察组 在对照组基础上口服加味愈痛丸。处方:续断、杜仲、狗脊各25g,山药、川芎、独活、萆薢、附子(先煎)各10g。每天1剂,水煎取汁400mL,分2次口服。连续治疗8周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①巴氏AS疾病活跃状况量表(BASDAI)评分。治疗前、治疗后及随访3、6、12个月后采用该评分评估2组腰骶疼痛、关节肿胀、乏力、肌腱炎、晨僵情况。每项0~10分,总分50分,分值越高表示症状越重。②加拿大脊柱骨关节研究协会制定的影像学评价标准(SPARCC)评分。治疗前、治疗后及随访3、6、12个月采用该评分评价2组骶髂关节累及范围、水肿强度、水肿深度。分值0~12分,分值越高表示症状越重。③中医证候积分。治疗前、治疗后及随访3、6、12个月根据2组腰骶疼痛、腰脊强直、腰背酸楚、肢体温症状严重程度计0~6分,脊背僵硬不舒、脊柱活动受限、遇寒加重症状严重程度计0~3分。总分42分,分值越高表示症状越重。④血清炎症因子。治疗前后采用酶联免疫吸附法检测2组肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)水平。⑤免疫球蛋白。治疗前后采用酶联免疫吸附法检测免疫球蛋白G1(IgG1)、免疫球蛋白G2(IgG2)、免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白M(IgM)水平。⑥疼痛指标。治疗前后采用酶联免疫吸附法检测2组内皮素-1(ET-1)、前列腺素E2(PGE2)、P物质(SP)、环氧化酶-2(COX-2)水平。⑦JAK/STAT信号通路指标。治疗前后采用双抗体夹心法检测2组血清酪氨酸激酶(JAK)、磷酸化酪氨酸激酶(p-JAK)、信号转导子及转录激活子3(STAT3)、磷酸化信号转导子及转录激活子3(p-STAT3)水平,试剂盒由美国Biovision公司生产。⑧临床疗效。⑨不良反应。观察2组治疗过程中发生的不良反应情况。

3.2 统计学方法 采用SPSS22.0统计学软件处理数据。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2组间比较采用成组 t 检验,同组治疗前后比较采用配对样本 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 治疗8周、随访3、6、12个月后评价2组临床疗效。显效:脊柱屈伸基本正常,无疼

痛,病情改善率>65%;有效:脊柱屈伸好转,疼痛减轻,20%≤病情改善率<65%;无效:未达到有效标准。病情改善率=(治疗前 SPARCC 评分-治疗后或随访期间 SPARCC 评分)/治疗前 SPARCC 评分×100%。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗8周及随访3、6、12个月,观察组总有效率分别为97.7%、72.7%、52.3%、38.6%,高于同期对照组的83.3%、40.5%、16.7%、4.8%($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较

例

组别	时间	例数	显效	有效	无效	总有效率[例(%)]
对照组	治疗8周	42	16	19	7	35(83.3)
	随访3个月	42	4	13	25	17(40.5)
	随访6个月	42	0	7	35	7(16.7)
	随访12个月	42	0	2	40	2(4.8)
观察组	治疗8周	44	29	14	1	43(97.7) ^①
	随访3个月	44	17	15	12	32(72.7) ^①
	随访6个月	44	11	12	21	23(52.3) ^①
	随访12个月	44	4	13	27	17(38.6) ^①

注:①与对照组同期比较, $P<0.05$

4.3 2组治疗前后 BASDAI 评分、SPARCC 评分、中医证候积分比较 见表2。治疗前,2组 BASDAI、SPARCC、中医证候积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后及随访3、6、12个月,观察组 BASDAI、SPARCC、中医证候积分均降低($P<0.05$);治疗后及随访3个月,对照组 BASDAI、SPARCC 均降低($P<0.05$);且治疗后及随访3、6、12个月观察组各评分低于同期对照组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后 BASDAI 评分、SPARCC 评分、

中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$)

分

组别	时间	例数	BASDAI 评分	SPARCC 评分	中医证候积分
对照组	治疗前	42	31.37±4.29	8.23±2.15	21.56±3.41
	治疗后	42	22.64±3.12 ^①	5.63±2.03 ^①	20.59±3.43
	随访3个月	42	26.38±3.48 ^①	6.83±2.11 ^①	21.73±3.47
	随访6个月	42	30.53±4.13	8.06±2.13	21.95±3.52
观察组	随访12个月	42	32.67±4.37	8.15±2.29	23.15±3.62
	治疗前	44	32.15±4.31	8.14±2.13	22.65±3.46
	治疗后	44	13.64±2.54 ^{①②}	3.58±1.75 ^{①②}	5.39±0.72 ^{①②}
	随访3个月	44	15.39±2.69 ^{①②}	4.12±1.82 ^{①②}	7.62±1.53 ^{①②}
观察组	随访6个月	44	16.82±3.59 ^{①②}	4.72±1.93 ^{①②}	12.57±2.13 ^{①②}
	随访12个月	44	19.84±4.16 ^{①②}	6.25±2.03 ^{①②}	15.26±3.18 ^{①②}

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

4.4 2组治疗前后血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MIF 水平比较 见表3。治疗前,2组血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MIF 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MIF 水平均降低($P<0.05$),对照组 TNF- α 水平降低($P<0.05$),且观察组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MIF 水平低于对照组($P<0.05$)。

表3 2组治疗前后血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MIF 水平比较($\bar{x}\pm s$) $\mu\text{g/L}$

组别	时间	例数	TNF- α	IL-1 β	IL-6	MIF
对照组	治疗前	42	64.29±5.34	17.56±3.67	25.12±4.16	20.16±4.32
	治疗后	42	43.81±4.57 ^①	17.24±2.73	24.67±3.82	19.73±4.16
观察组	治疗前	44	65.13±5.29	17.82±3.19	26.15±4.21	19.52±4.27
	治疗后	44	30.28±4.12 ^{①②}	9.43±2.35 ^{①②}	12.68±3.31 ^{①②}	7.68±2.15 ^{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 IgG1、IgG2、IgA、IgM 水平比较 见表4。治疗前,2组 IgG1、IgG2、IgA、IgM 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组 IgG1、IgG2、IgA、IgM 水平均升高($P<0.05$),且观察组高于对照组($P<0.05$)。

表4 2组治疗前后 IgG1、IgG2、IgA、IgM 水平比较($\bar{x}\pm s$)

ng/L

组别	时间	例数	IgG1	IgG2	IgA	IgM
对照组	治疗前	42	64.87±5.24	20.14±3.53	13.39±2.09	16.35±2.39
	治疗后	42	65.16±5.17	21.82±3.46	13.41±2.11	17.64±2.40
观察组	治疗前	44	65.18±5.25	20.51±3.27	14.26±2.16	16.28±2.43
	治疗后	44	91.09±7.62 ^{①②}	33.69±2.15 ^{①②}	19.53±2.83 ^{①②}	21.26±2.08 ^{①②}

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

4.6 2组治疗前后 ET-1、COX-2、SP、PGE2 水平比较 见表5。治疗前,2组 ET-1、COX-2、SP、PGE2 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组 ET-1、COX-2、PGE2 水平均降低($P<0.05$),观察组 SP 水平降低($P<0.05$),且观察组 ET-1、COX-2、SP、PGE2 水平低于对照组($P<0.05$)。

4.7 2组治疗前后 JAK、p-JAK、STAT3、p-STAT3 比较 见表6。治疗前,2组 JAK、p-JAK、STAT3、p-STAT3 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组 JAK、STAT3 水平升高($P<0.05$),p-JAK、p-STAT3 水平降低($P<0.05$);对照组 p-JAK 水平降低($P<0.05$);且观察组 JAK、STAT3 水

平高于对照组($P < 0.05$), p-JAK、p-STAT3 水平低于对照组($P < 0.05$)。

表 5 2 组治疗前后 ET-1、COX-2、SP、PGE2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ET-1	COX-2	SP	PGE2
对照组	治疗前	42	153.26±18.64	32.71±4.84	71.26±6.59	61.59±5.13
	治疗后	42	128.54±15.67 ^①	26.81±3.75 ^①	70.13±5.46	42.65±4.62 ^①
观察组	治疗前	44	154.37±18.35	33.29±4.79	69.85±6.72	60.92±5.34
	治疗后	44	75.39±11.29 ^{①②}	18.67±3.13 ^{①②}	54.67±5.06 ^{①②}	20.29±4.06 ^{①②}

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

表 6 2 组治疗前后 JAK、p-JAK、STAT3、p-STAT3 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	JAK	p-JAK	STAT3	p-STAT3
对照组	治疗前	42	1.19±0.32	0.50±0.09	1.11±0.25	0.75±0.13
	治疗后	42	1.21±0.33	0.48±0.08 ^①	1.09±0.27	0.74±0.14
观察组	治疗前	44	1.20±0.30	0.51±0.11	1.12±0.24	0.74±0.12
	治疗后	44	1.48±0.37 ^{①②}	0.34±0.06 ^{①②}	1.41±0.29 ^{①②}	0.31±0.05 ^{①②}

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

4.8 不良反应 对照组出现恶心呕吐 12 例、腹痛腹泻 6 例、食欲减退 5 例、口腔炎 3 例、咽喉炎 1 例, 肺纤维化 1 例, 不良反应总发生率 66.7%(28/42)。观察组出现恶心呕吐 14 例、腹痛腹泻 8 例、食欲减退 5 例、口腔炎 2 例, 肺纤维化 1 例, 不良反应总发生率 68.2%(30/44)。2 组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

5 讨论

AS 是以慢性炎性与病理性新骨生成成为典型特征的风湿病, 为进展性疾病, 病程不可逆转, 致残率高, 为公认的世界医学难题。其病理过程复杂, 至今尚未完全清楚, 一般分为炎症反应阶段、脊柱关节骨化强直阶段、脊柱关节融合阶段。炎症反应阶段关节及周围组织被炎性介质侵袭, 关节周围发生水肿, 应激性新生肉芽形成, 关节非钙化区域出现钙含量高, 钙质不断蓄积生成增生性骨赘, 脊柱被机械性拉伸, 进入脊柱关节骨化强直阶段。胸腰部分新骨持续生成填充关节间隙, 矢状面界限模糊, 进入脊柱关节融合阶段。甲氨蝶呤为叶酸还原酶抑制剂, 可阻碍嘌呤核苷酸与嘧啶核苷酸生成, 从而抑制 DNA 的生物复制, 为临床治疗 AS 的经典药物, 可有效延缓病情进展, 提高患者的生活质量,

疗效强且持久, 但不良反应(如胃肠道反应、骨髓抑制、肾脏损害等)多, 患者往往无法坚持服用, 而导致病情进一步恶化。

愈痛丸原方由续断、杜仲、狗脊、山药、川芎、独活、萆薢组成。具有补肾壮腰、祛寒化湿的功效, 用于肾经虚损、寒湿乘袭、身疼腰痛。续断、杜仲补肝肾、强筋骨, 其中续断辛温补肾通络, 以调血脉、续折伤、止痹痛; 杜仲甘温助阳散寒, 以强腰膝、坚筋骨、散里寒。狗脊入督脉, 补肝肾、强腰膝, 使督脉脊骨强厥。山药甘平、质润, 益气养阴、补肾健脾, 使补而不燥。川芎辛温走散, 活血行气、散寒通络, 使补而不滞。独活祛寒湿、止痹痛, 尤以腰膝酸痛, 屈伸不利为宜。萆薢利湿去浊除痹、通利关节、祛腰膝疼痛、导寒湿之邪从小便排出。加附子辛甘大热, 回元阳而助肾火, 温经脉而散里寒。方中多为辛温之品, 温能辟寒, 辛能发散, 寒邪去而肾脏安。诸药合用补肾阳、强筋骨、散督寒、通脉络。以补肾强督、温阳散寒为主, 辅以化瘀止痛、通利关节。现代药理研究表明, 方中多种补肾散寒类中药具有改善局部微循环, 镇痛抗炎, 促进组织再生, 调节免疫功能等作用^[13-15]。

TNF- α 为级联炎症反应的启动因子, 其通过诱导免疫因子氧化应激作用, 诱导氧自由基相关酶的分泌, 增加中性粒细胞表面黏性, 阻碍病原微生物繁殖。当免疫细胞感受炎性介质侵入, TNF- α 大量分泌, 并可诱导 IL-1 β 产生^[16]。IL-1 β 能促进间质细胞合成, 诱导关节软骨外基质的降解, 破坏纤维韧带与关节软骨^[17]。IL-6 可趋化炎症因子向局部聚集, 导致局部炎症增强, 同时可增加血管通透性, 增强破骨细胞活性, 参与 AS 自身免疫的病理损伤。IL-6 在感受微生物侵袭时, 能将炎症信息传导至免疫网络, 诱导 MIF 生成。MIF 可调节巨噬细胞使其定向移动, 使巨噬细胞转移炎症组织区域并吞噬病原微生物^[18-19]。IgG1、IgG2、IgA、IgM 是由 B 淋巴细胞产生的一类具有免疫活性的球蛋白, 可抑制病原体的生长。本研究结果显示, 观察组治疗后 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MIF 降低, IgG1、IgG2、IgA、IgM 升高, 提示加味愈痛丸可拮抗炎性介质生成, 抑制病原体繁殖, 减轻机体炎症反应, 增强免疫力, 从而缓解病情进展。ET-1 是一类能够传导疼痛信号的多肽介质, 促进钙物质定向转移至髓核, 并通过级联

反应放大疼痛效应^[20]。PGE2 是一种介导型疼痛递质,可诱导骨基质细胞凋亡^[21]。COX-2 是一种能够传导痛觉信息的疼痛介质,能促进 PGE2 定向转移至细胞内,增加疼痛^[22]。SP 为传递多肽信号的疼痛介质。当脊髓背角感受外源微生物侵入时,释放 SP,激活二级伤害感受神经元,向脑干疼痛感觉中枢传递痛觉信号^[23]。观察组治疗后 ET-1、PGE2、COX-2、SP 降低,提示加味愈痛丸可能调节疼痛介质,降低二级伤害感受神经元信号,以降低疼痛感知的作用。JAK 在感受到上游介质传导的信息后,能快速加工,并在其受体的催化下出现磷酸化反应,受体分子上的磷酸化酪氨酸为信号传导介质 STAT 催化导体,使 STAT 出现酪氨酸的磷酸化,并转移至细胞核,直接影响相关基因的转录因子,改变靶细胞的增殖与分化状态^[24-25]。本研究结果显示,观察组治疗后血清 JAK、STAT3 升高, p-JAK、p-STAT3 降低。提示加味愈痛丸可能通过调节 JAK/STAT 信号通路蛋白,以调节机体代谢,增强细胞外基质代谢,修复受损机体组织。

综上所述,加味愈痛丸可有效降低早中期 AS 肾虚督寒证患者的症状,其作用机制可能与调节血清 JAK/STAT 信号通路蛋白水平有关。

[参考文献]

- [1] 王德娟,杨彬. 针刺联合耳穴贴压治疗早中期强直性脊柱炎的疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2022, 41(6): 562-568.
- [2] 徐冬康,董良,张攀,等. 加味除湿蠲痹汤联合椎弓根椎体截骨术治疗强直性脊柱炎后凸畸形湿热痹阻证的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(7): 73-79.
- [3] HUANG Z P, HUANG Z Z, DENG W M, et al. The role of fibrinogen to albumin ratio in ankylosing spondylitis: correlation with disease activity[J]. Clin Chim Acta, 2020, 505(15): 136-140.
- [4] KOO B, JO S S, KWON E J, et al. Effect of biologics in the level of cytokines in the synovial fluid of patients with ankylosing spondylitis[J]. Korean J Intern Med, 2020, 35(2): 465-473.
- [5] 王冰,周子朋. 脊得舒丸联合西药治疗强直性脊柱炎临床研究[J]. 新中医, 2023, 55(9): 120-124.
- [6] 郭柄成,赵恒立,宋志超. 基于内外合邪理论辨治强直性脊柱炎[J]. 新中医, 2023, 55(8): 198-201.
- [7] 王瑞瑞,金实,丁雪玲,等. 温肾健脾定脊汤治疗强直性脊柱炎肾虚督亏、脾病湿困证的临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4): 2117-2119.
- [8] 李一豪,杨彬. 加味蚕矢汤对强直性脊柱炎后凸畸形患者术后康复的影响[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(21): 2799-2803.
- [9] 陶庆文,阎小萍,金笛儿,等. 强直性脊柱炎骨密度变化与中医辨证分型关系探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(9): 843.
- [10] 丁繁荣,姜萍,刘巍. 强直性脊柱炎中医诊疗进展[J]. 山东中医杂志, 2019, 38(8): 805-808.
- [11] VANDER L S, VALKENBURG H A, CATS A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis, a proposal for modification of new york criteria[J]. Arthritis Rheum, 1984, 27(4): 361-368.
- [12] 国家技术监督局. GB/T 16751.2—1997 中医临床诊疗术语: 证候部分[S]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 187-189.
- [13] 宋根伟,张晓燕,姚霜,等. 补肾中药的药理作用研究概况[J]. 山西医药杂志, 2011, 40(8): 787-789.
- [14] 朱庭辰,华臻,殷杰,等. 补肾中药促进成骨前体细胞 MC3T3-E1 成骨与分化研究进展[J]. 安徽中医药大学学报, 2019, 38(6): 92-96.
- [15] 唐梅,赵立春,徐敏,等. 附子化学成分和药理作用研究进展[J]. 广西植物, 2017, 37(12): 1614-1627.
- [16] ANDRADE P, HOOGLAND G, TEERNSTRA O P, et al. Elevated levels of tumor necrosis factor- α and Tnfr1 in recurrent herniated lumbar discs correlate with chronicity of postoperative sciatic pain[J]. Spine J, 2016, 16(2): 243-251.
- [17] KOHEI Y, SHUZO S, TOMOYUKI A N, et al. TNF- α potentiates uric acid induced interleukin-1 β (IL-1 β) secretion in human neutrophils[J]. Mod Rheumatol, 2018, 28(3): 513-517.
- [18] DONG Y D, GUO J L, BI L Q. Baseline interleukin-6 and erythrocyte sedimentation rate can predict clinical response of tnfi inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis[J]. Ann Clin Lab Sci, 2019, 49(5): 611-618.
- [19] VISHWAKARMA S K, LAKKIREDDY C, SRAVAN G, et al. Association of CD14 and macrophage migration inhibitory factor gene polymorphisms with inflammatory microRNAs expression levels in ankylosing spondylitis and polyarthralgia[J]. Intern J Immun, 2018, 45(4): 190-200.
- [20] HANNA P B, KATARZYNA F, MAREK B. Serum interleukin-18, fetuin-a, soluble intercellular adhesion molecule-1, and endothelin-1 in ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and sapho syndrome[J]. Intern J Molec Sci, 2016, 17(8): 71-29.
- [21] CHAKKOUR M, KREYDIYYEH S. FTY720P upregulates the Na⁺/K⁺ATPase in HEPG2 cells by activating S1PR3 and inducing PGE2 release[J]. Cell Physiol Biochem, 2019, 53(3): 518-531.
- [22] PRATEEK P, PARJANYA K S, VLADISLAV N, et al. Silica catalyzed one pot synthesis of hybrid thiazolidin-4-one derivatives as anti-tubercular and antiinflammatory agent by attenuating COX-2 pathway[J]. Synth Communi, 2019, 49(20): 2725-2759.
- [23] BERNATZKY G, SARIA A, GRAF A H, et al. Positive correlation between substance P serum levels and pain threshold in ankylosing spondylitis[J]. Chur Livi, 1993, 24(4): 165-167.
- [24] 姚玉红,张华,李健,等. 扶元散加减联合耳穴压豆治疗 II、III 期糖尿病肾病的疗效及对血清 JAK/STAT 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(18): 80-87.
- [25] IBRAHIM S A, SALAMA M A, SELIMA E, et al. Sitagliptin and tofacitinib ameliorate adjuvant induced arthritis via modulating the cross talk between JAK/STAT and TLR-4/NF- κ B signaling pathways[J]. Life Sci, 2020, 260(8): 118261.

(责任编辑: 钟志敏)