

· 临床论著 ·

雷公藤多苷、白芍总苷联合柳氮磺胺吡啶诱导缓解并维持性治疗强直性脊柱炎的临床观察

郑红霞¹ 章伟明² 王 圳¹ 汪 卫¹ 于健宁¹ 张 雯¹

摘要 目的 观察雷公藤多苷、白芍总苷胶囊联合柳氮磺胺吡啶诱导缓解并维持性治疗强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)的临床疗效。**方法** 将 100 例 AS 患者随机分为 4 组,4 组开始均用西乐葆胶囊(每粒 0.2 g),每次 0.2 g,每日 2 次口服,6 周后改为西乐葆胶囊,每次 0.2 g,每日 1 次口服,12 周后停药。同时各组开始均给予改善病情抗风湿药(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs),组 1(G1)给予雷公藤多苷片(每片 10 mg),每次 20 mg,每日 3 次;白芍总苷胶囊(每粒 0.3 g),每次 0.6 g,每日 3 次;联合柳氮磺胺吡啶片(每片 0.25 g),每次 1 g,每日 2 次口服;组 2(G2)给予雷公藤多苷片,每次 20 mg,每日 3 次;联合柳氮磺胺吡啶片,每次 1 g,每日 2 次口服;组 3(G3)给予白芍总苷胶囊,每次 0.6 g,每日 3 次;联合柳氮磺胺吡啶片,每次 1 g,每日 2 次口服;组 4(G4)给予柳氮磺胺吡啶片,每次 1 g,每日 2 次口服。分别在开始治疗前及治疗 6、12、24 周判断疗效,疗程 24 周。使用疾病活动性得分(ankylosing spondylitis disease activity score, ASDAS)-CRP(基于 CRP 计算)判断病情活动情况,并记录用药期间不良反应。**结果** 4 组在治疗 6 周时 ASDAS-CRP 评分均较治疗前降低($P < 0.01$),但 4 组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 12、24 周时 ASDAS-CRP 评分 G1、G2 组均较 G3、G4 组低($P < 0.05$),G1 较 G2 组低($P < 0.05$);G3 组较 G4 组低($P < 0.05$)。与治疗 6 周比较,G1、G2 组治疗 24 周 ASDAS-CRP 评分减低($P < 0.05$)。**结论** 雷公藤多苷、白芍总苷胶囊联合柳氮磺胺吡啶片三药联合治疗 AS,尤其雷公藤多苷在疾病活动期可以帮助非甾体抗炎药(NSAIDs)加强诱导缓解,在维持性治疗阶段三药联合可以保证 NSAIDs 药物停用后疾病处于低活动状态。

关键词 强直性脊柱炎;雷公藤多苷;白芍总苷胶囊;柳氮磺胺吡啶;疾病活动性得分

Induction, Remission, and Maintenance of Ankylosing Spondylitis by Tripterygium Glycosides, Total Glucosides of Paeony Capsule Combined Sulfasalazine ZHENG Hong-xia¹, ZHANG Wei-ming², WANG Zhen¹, WANG Wei¹, YU Jian-ning¹, and ZHANG Wen¹ 1 Department of Rheumatology, Hangzhou Red Cross Hospital, Hangzhou (310003); 2 Department of Pharmacy, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou (310009)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy of tripterygium glycosides (TG), Total Glucosides of Paeony (TGP) combined with sulfasalazine (SSZ) in induction, remission, as well as maintenance treatment of ankylosing spondylitis (AS). **Methods** Totally 100 AS patients were randomly assigned to 4 groups. All patients started to take CeleBrex Capsule (0.2g/pill), 0.2 g each time, twice per day for 6 weeks. They changed to take 0.2g CeleBrex Capsule, 0.2 g each time, once per day from week 6 to 12, and then discontinued taking. At the same time all patients started to take disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Those in Group 1 took TG (10 mg/tablet, 20 mg each time, three times per day) + TGP (0.3 g/pill, 0.6 g each time, three times per day) + SSZ (0.25 g/tablet, 1 g each time, twice per day). Those in Group 2 took TG Tablet (20 mg each time, three times per day) + SSZ (1

基金项目:2015 年杭州市医学重点专科专病项目(No. 20150733Q43)

作者单位:1. 浙江省杭州市红十字会医院风湿科(杭州 310003);2. 浙江省杭州市第一人民医院药剂科(杭州 310009)

通讯作者:郑红霞, Tel: 0571-56109763, E-mail: zhx7854@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20180228.114

g each time, twice per day). Those in Group 3 took TGP (0.6 g each time, three times per day) + SSZ (1 g each time, twice per day). The curative effects were judged before treatment, at week 6, 12, and 24 after treatment. The course of treatment was 24 weeks. The activity of AS was judged by ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS)-CRP score. Adverse events during medication were recorded as well. Results The ASDAS-CRP scores were lower at treatment week 6 than before treatment in the four groups ($P < 0.01$). But there were no significant differences in ASDAS-CRP score among the 4 groups ($P > 0.05$). At treatment week 12 and 24 the ASDAS-CRP scores were lower in Group 1 and 2 than in Group 3 and 4 ($P < 0.05$). The ASDAS-CRP score was lower in Group 1 than in Group 2 ($P < 0.05$). The ASDAS-CRP score was lower in Group 3 than in Group 4 ($P < 0.05$). The score of ASDAS-CRP in Group 1 and Group 2 was significantly lower at treatment week 24 than at treatment week 6 ($P < 0.05$). Conclusions In treatment of AS by TG, TGP, combined with SSZ, especially in active phase, TG could help to strengthen nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to induce remission. In the maintenance treatment stage the combination of three drugs could guarantee AS to stay at lower disease activity after discontinuation of NSAIDs drugs.

KEYWORDS ankylosing spondylitis; tripterygium glycosides; Total Glucosides of Peony; sulfasalazine; ankylosing spondylitis disease activity score

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种主要累及骶髂关节和脊柱的慢性炎症性全身性疾病,主要表现为炎性腰背痛,并逐渐出现脊柱的骨侵蚀及新骨形成导致患者功能受限,严重影响其生活质量。目前该病的治疗主要以非甾体抗炎药(NSAIDs)、传统的改善病情抗风湿药(disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)和肿瘤坏死因子(TNF)拮抗剂为主。TNF拮抗剂疗效确切,但由于其价格昂贵,不能在临床广泛推广。其他的传统DMARDs在AS的治疗中疗效也不十分确切。故本研究以找出一种经济有效的传统口服药物联合治疗AS患者为目的,经过笔者多年临床观察发现在柳氮磺胺吡啶为治疗AS的基础上,联合使用雷公藤多苷片、白芍总苷胶囊临床有一定疗效,现将临床观察结果报告如下。

资料与方法

1 AS诊断标准 参照1984年修订的AS诊断标准^[1]。

2 纳入标准 (1)符合AS诊断标准;(2)疾病活动性得分(ASDAS)-基于CRP计算(CRP)评分^[2] ≥ 1.3 , CRP ≥ 3.3 mg/L;(3)年龄35~55岁;(4)无再生育要求;(5)符合以下任意一项:①初诊受试者;②复诊受试者使用DMARDs 3个月后病情仍有活动者(除使用雷公藤多苷片、白芍总苷胶囊、柳氮磺胺吡啶片);(6)签署知情同意书。

3 排除标准 (1)伴有严重脏器疾病的患者;(2)ALT高于正常值者;(3)乙肝表面抗原阳性者。

4 临床资料 100例均为2015年8月—2016年12月浙江省杭州市红十字会医院风湿免疫科门诊和住院的AS患者,符合纳入标准。根据随机数字表,将患者分为G1~G4 4组,每组25例。4组患者性别、平均年龄、平均病程、疾病活动度ASDAS-CRP评分(表1)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),本研究已通过杭州市红十字会医院伦理委员会批准(伦理号:2015-08-06)。

表1 4组患者性别、平均年龄、平均病程及ASDAS-CRP评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	性别 (男/女)	平均年龄 (岁)	平均病程 (年)	ASDAS-CRP 评分(分)
G1	20/5	45.12 $\pm$ 6.34	1.59 $\pm$ 0.78	2.13 $\pm$ 0.53
G2	19/6	43.53 $\pm$ 5.79	1.41 $\pm$ 0.82	2.15 $\pm$ 0.39
G3	22/3	44.01 $\pm$ 6.11	1.40 $\pm$ 0.69	2.18 $\pm$ 0.42
G4	21/4	43.29 $\pm$ 4.98	1.47 $\pm$ 0.57	1.98 $\pm$ 0.79

5 治疗方法 4组开始均用西乐葆胶囊(每粒0.2 g,辉瑞制药有限公司进口分装,生产批号:L17980)0.2 g,每日2次口服,6周后改为西乐葆胶囊0.2 g,每日1次口服,12周后停药。同时各组开始均给予DMARDs, G1组给予雷公藤多苷片(每片10 mg,浙江得恩德制药有限公司,生产批号:1605120B)20 mg,每日3次;白芍总苷胶囊(每粒0.3 g,宁波立华制药厂有限公司,生产批号:150108)0.6 g,每日3次;联合柳氮磺胺吡啶片(每片0.25 g,上海信谊天平药业有限公司,生产批号:09160913)1 g,每日2次口服;G2组给予雷公藤多苷片20 mg,每日3次;联合柳氮磺胺吡啶片1 g,每日2次口服;G3

组给予白芍总苷胶囊 0.6 g,每日 3 次;联合柳氮磺胺吡啶片 1 g,每日 2 次口服;G4 组给予柳氮磺胺吡啶片 1 g,每日 2 次口服。4 组柳氮磺胺吡啶片起始使用 0.25 g,每日 3 次口服,1 周后改为 0.5 g,每日 3 次口服,2 周后改为 1 g,每日 2 次口服维持。共治疗 24 周。

6 观察指标和检测方法

6.1 疗效 在治疗前及治疗 6、12、24 周对 4 组患者进行临床疗效评价。以 ASDAS-CRP 评分^[2]为评价指标,计算公式:ASDAS-CRP 评分=0.12×背痛+0.06×晨僵持续时间+0.11×患者总体评价+0.07×外周疼痛/肿胀+0.58×Ln(CRP mg/L+1),所有评价均在 0~10 cm 目视模拟测试表上。区分疾病活动度状态的界值为:<1.3 为疾病不活动,1.3~2.0 为疾病中度活动,2.0~3.5 为疾病高度活动,>3.5 为疾病活动度非常高^[2]。

6.2 不良反应 主要包括药物性肝损伤、胃肠道反应及药物过敏反应。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,自身治疗前后比较采用配对 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 G1、G2 组各脱落 2 例。G1 组 1 例因严重腹泻,1 例因服药后胃痛退出;G2 组 1 例出现严重腹泻,1 例 ALT 超过正常值 3 倍退出研究;G3 组 1 例因服药后胃不适退出。

2 4 组治疗前后 CRP 测定结果比较(表 2) 治疗 12 周 4 组 CRP 值较治疗前均下降($P < 0.01$)。与本组治疗 12 周比较,G1、G2 组治疗 24 周亦显著下降($P < 0.01$);24 周时 G1、G2 组 CRP 数值较 G3、G4 低($P < 0.01$),但 G1 与 G2 组间及 G3 与 G4 组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 4 组治疗前后 CRP 测定结果比较 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)				
组别	例数	CRP		
		治疗前	12 周	24 周
G1	23	14.24 ± 5.60	10.24 ± 6.39 *	8.28 ± 3.54 $\Delta \blacktriangle \bigcirc$
G2	23	13.71 ± 3.84	10.37 ± 5.45 *	8.74 ± 2.88 $\Delta \blacktriangle \bigcirc$
G3	24	15.55 ± 7.02	12.48 ± 2.85 *	11.98 ± 3.67
G4	25	14.26 ± 4.11	11.70 ± 4.60 *	10.66 ± 4.01

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与本组治疗 12 周比较, $\Delta P < 0.01$;与 G3 组同期比较, $\blacktriangle P < 0.01$;与 G4 组同期比较, $\bigcirc P < 0.01$

3 4 组治疗前后 ASDAS-CRP 评分比较(表 3)

与治疗前比较,4 组治疗 6、12、24 周 ASDAS-CRP 评分均减低($P < 0.01$);与本组治疗 6 周比较,G1、G2 组治疗 24 周显著减低($P < 0.01$);治疗 12 周,G1、G2 组较 G3、G4 组低($P < 0.05$);24 周时 G1、G2 组仍较 G3、G4 组低($P < 0.05$),且 G1 组较 G2 组 ASDAS-CRP 评分低($P < 0.05$),G3 组较 G4 组 ASDAS-CRP 评分低($P < 0.05$)。

表 3 4 组治疗前后 ASDAS-CRP 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ASDAS-CRP 评分			
		治疗前	6 周	12 周	24 周
G1	23	2.00 ± 0.18	1.57 ± 0.58 *	1.32 ± 0.24 * $\bigcirc \bullet$	1.08 ± 0.40 * $\Delta \blacktriangle \bigcirc \bullet$
G2	23	1.91 ± 0.23	1.56 ± 0.22 *	1.30 ± 0.23 * $\bigcirc \bullet$	1.25 ± 0.30 * $\Delta \bigcirc \bullet$
G3	24	1.96 ± 0.20	1.62 ± 0.82 *	1.60 ± 0.73 *	1.46 ± 0.23 * $\bullet$
G4	25	1.98 ± 0.79	1.63 ± 0.34 *	1.60 ± 0.28 *	1.65 ± 0.20 *

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与本组治疗 6 周比较, $\Delta P < 0.01$;与 G2 组同期比较, $\blacktriangle P < 0.05$;与 G3 组同期比较, $\bigcirc P < 0.05$;与 G4 组同期比较, $\bullet P < 0.05$

4 不良反应 治疗 24 周有 11 例出现服用白芍总苷胶囊后腹泻,G1 组 4 例,G2 组 3 例,G3 组 4 例,服用复合维生素 B 后症状均缓解。6 例出现 ALT 升高,其中 G1 组 1 例,G2 组 4 例,G4 组 1 例,经使用护肝药物,ALT 均恢复正常。

讨 论

AS 病情活动以 ASDAS-CRP 评分进行评价是 2009 年国际脊柱关节炎协会(ASAS)制定的,是第一个综合患者主观评价及 CRP 的病情活动评分系统。有研究表明,ASDAS 能有效地辨别疾病活动性并敏感、简便地反映药物的疗效^[2,3]。本次临床观察发现,单用 CRP 不能全面有效地判断疾病的活动度及治疗疗效,选用 ASDAS-CRP 评分来评价 AS 的疾病活动情况更为合适。目前临床上对 AS 的传统药物治疗方案提出很多,但均无统一论,亦无雷公藤多苷、白芍总苷胶囊联合柳氮磺胺吡啶用于 AS 的治疗报道。笔者在疾病活动早期先使用足量的 NSAIDs 药物西乐葆胶囊抗炎止痛,同时尽早的使用 DMARDs 药物(雷公藤多苷片、白芍总苷胶囊、柳氮磺胺吡啶)治疗,发现在西乐葆胶囊减药过程中,雷公藤多苷片仍起到抗炎止痛的效果,这与中药雷公藤提取的雷公藤多苷具有抗炎止痛和免疫抑制作用相符合^[4]。同时还发现联用雷公藤多苷的 G1、G2 两组在维持性治疗 AS 能持续改善关节炎症状,而且三药联合治疗疗效胜于两药联合,两药联合疗效胜于单药治疗。雷公藤多苷常见毒性反应是对肝脏的损害^[5],有报道白芍总苷胶囊不但有抗炎免疫调节作用^[6],还有肝脏的保护作用^[7],G1 组治疗 24 周后发

现,肝功能异常患者较 G2 组明显较少,疗效亦较 G2 组更好。本次观察周期仅有 24 周,而且病例数尚少,故后期需再扩大病例数量,增加观察周期,进一步证实三药联合的疗效,以期找到一个联合中药治疗 AS 的更加确切有效的治疗方案。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Van der Linden S, Valkenburg HA, 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.
- [2] Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al. Development of an ASAS endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis [J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(1): 18-24.

- [3] 杜旭娜,李宴,张胜利,等.强直性脊柱炎病情活动度评分对强直性脊柱炎患者病情活动性判断的价值[J].中华内科杂志,2012,51(3):206-209.
- [4] 戴小良,郑聪,高旭,等.雷公藤治疗强直性脊柱炎的研究现状[J].中国中西医结合杂志,2014,34(12):1527-1529.
- [5] 刘莹,仲青香,邱辉辉,等.基于肝毒性的雷公藤中药复方配伍减毒的研究进展[J].中国中药杂志,2017,42(16):3044-3048.
- [6] 王欢,王庆甫,杨黎黎,等.白芍总苷对人膝关节炎滑膜成纤维细胞增殖的影响[J].中华中医药杂志,2016,31(17):4853-4856.
- [7] 左志燕,詹淑玉,丁宝月,等.白芍总苷保肝作用的药动学和药效学进展[J].中国中药杂志,2017,42(20):3860-3865.

(收稿:2017-06-26 在线:2018-04-23)

责任编辑:段碧芳

英文责编:张晶晶

第八次陈可冀院士学术思想传承座谈会在京召开

2018 年 5 月 27 日,以“新时代新作为,中西医结合传承创新转化服务”为主题的第八次陈可冀院士学术思想传承座谈会在京举行,陈可冀做了题为“中医药学文化史的启示”的主题报告。

陈可冀院士在报告中指出:“中医药学的成就主要体现在三个层面:文化层面、理论知识层面及临床经验层面。最有特色的是人与自然相应(天人相应)理论、平衡调节(阴阳协调)理论、以及脏腑气血相关理论等等。对这些历经数千年积累的理论和经验的归纳,我们理当抱着自信、自爱、敬业与创新发展的情思去进一步加以充实,更好地为人民健康服务”。同时陈可冀院士强调转化医学实践是继承、创新、转化为实际应用于临床的重要环节,就中医药临床实践言,要有多层面的视野,中西医合璧,优势互补,不以偏概全,体现中国精神与国际眼观。为此,陈可冀院士团队数十年来以服务于心脑血管疾病为宗旨,进行了一系列经验医方以及中成药等的研究与开发,研发了血府逐瘀浓缩丸、冠心 2 号(精制冠心病片、颗粒)、愈心痛胶囊、川芎嗪(注射液、片)、梧丙脂注射液、芍芍胶囊(院内制剂)、愈梗通瘀汤(院内制剂)、血管通片、宽胸丸、宽胸气雾剂、细辛气雾剂、心痛丸、去甲乌药碱、寿桃丸、平安丹、长春丹、仙药茶、八珍糕、生脉散(口服液、注射剂)、消补减肥片等 20 余种中药新药,体现了陈可冀院士继承、创新、转化、服务一体化的思维原则。陈可冀院士在报告最后呼吁:“我们是继承者,也是创新者,要有敬畏精神,要发掘出存在经典背后的合理性和精华,要有‘格物致知’、宽严并济的精神,继承、创新、发展、转化、服务,做出发展中医药事业、中西医结合事业的新业绩,以贡献於全人类”。

国家中医药管理局于文明副局长、人事教育司卢国慧司长,中国工程院院士、中国中医科学院黄璐琦常务副院长,中国中医科学院杨龙会副院长,北京市中医管理局屠志涛局长、罗增刚副局长,中国中医科学院西苑医院唐旭东院长、刘婕书记等出席会议。陈可冀多位从业学生从如何实现中西医结合医学的传承、创新、转化、服务,在新时代下有新作为进行了深入探讨。

(付长庚 整理)