

· 临床论著 ·

补肾强督治痿汤治疗强直性脊柱炎
患者的随机对照研究

潘 峰 伍嘉琪 何羿婷

摘要 **目的** 评价补肾强督治痿汤治疗肾虚督寒证强直性脊柱炎(AS)的临床疗效及安全性,为后期多中心的随机对照研究提供参考。**方法** 采用前瞻性、随机对照研究方法,将60例肾虚督寒证AS患者分为试验组32例和对照组28例,采用功能锻炼作为基础治疗。试验组口服补肾强督治痿汤,对照组口服塞来昔布胶囊。比较两组治疗前、治疗后2、6、12、24周基于C反应蛋白(CRP)计算的AS疾病活动度评分(ASDAS-CRP)、CRP、血沉(ESR)、巴氏AS活动指数(BASDAI)、巴氏AS功能指数(BASFI)、巴氏AS度量指数(BASMI)、AS生活质量简表(ASQOL)、健康调查简表(SF36)、AS情绪管理评价(SDS)、患者总体评价(PGA)、疼痛视觉模拟评分(VAS)、X线能量骨密度(BMD)测量、骨代谢三项变化,并评价临床疗效和安全性。**结果** 与本组治疗前比较,治疗后试验组ASDAS-CRP、BASDAI、BASMI、PGA、VAS、ASQOL均降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后ASDAS-CRP、CRP、ESR、BASFI、BASMI、ASQOL、SF36、SDS、PGA、X线能量BMD、骨代谢三项比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后24周,对照组BASDAI、VAS改善情况较试验组更优($P<0.05$)。试验组不良反应发生16例,对照组为19例,两组无严重不良反应出现。**结论** 补肾强督治痿汤治疗肾虚督寒证AS可有效降低患者疾病活动度,改善临床症状,长期用药具有良好的安全性。

关键词 补肾强督治痿汤;强直性脊柱炎;肾虚督寒证;随机对照研究

Treatment of Ankylosing Spondylitis by Bushen Qiangdu Zhilou Decoction: a Clinical Randomized Controlled Study PAN Feng, WU Jia-qi, and HE Yi-ting *Department of Rheumatology, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou (510120)*

ABSTRACT **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of Bushen Qiangdu Zhilou Decoction (BSQDZLD) in the treatment of ankylosing spondylitis (AS) patients with Shen deficiency and Du cold syndrome (SDDCS). **Methods** A prospective randomized controlled study was conducted. Totally 60 AS patients with SDDCS were assigned to TCM experimental group (32 cases) and Western medicine control group (28 cases). Functional exercise was used as basic treatment. Patients in the experimental group took BSQDZLD, while those in the control group took Celecoxib Capsule. The AS disease activity score based on C-reactive protein (ASDAS-CRP), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI), Bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI), Bath ankylosing spondylitis metrology index (BASMI), ankylosing spondylitis quality of life scale (ASQOL) and the MOS36-Item Short From Health Survey (SF36), self-rating depression scale (SDS), patient's global assessment (PGA), pain visual analogue scale (VAS), X-ray energy bone mineral density (BMD) measurement, three items of bone metabolism were compared between the two groups after treatment to evaluate the clinical efficacy and safety. **Results** Compared with before treatment, BSQDZLD reduced ASDAS-CRP, BASDAI, BASMI, PGA, VAS, and ASQOL, after treatment with significant difference in the experimental group ($P<0.05$). There were no

基金项目: 国家中医药管理局课题 (No.JDZX2015201)

作者单位: 广东省中医院风湿科 (广州 510120)

通讯作者: 何羿婷, Tel: 020-81887233, E-mail: yitinghe@126.com

DOI: 10.7661/j. cjm.20211222.382

significant differences in ASDAS-CRP, CRP, ESR, BASFI, BASMI, ASQOL, SF36, SDS, PGA, BMD, and bone metabolism between the two groups after treatment ($P>0.05$). After 24 weeks treatment, the improvement of BASDAI and VAS in the control group was better than that of the experimental group with significant difference ($P<0.05$). Adverse reactions occurred in 16 cases of the experimental group and 19 cases in the control group. There were no serious adverse reactions. **Conclusion** BSQDZLD in the treatment of AS patients with SDDCS effectively reduced disease activity and improved clinical symptoms, with favorable safety in long-term medication.

KEYWORDS Bushen Qiangdu Zhilou Decoction; ankylosing spondylitis; Shen deficiency and Du cold syndrome; a randomized controlled study

强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 是以中枢关节病变为主的自身免疫疾病, 严重损害青壮年人群劳动力和身心健康, 也对家庭和社会带来了沉重的经济负担^[1]。AS 治疗主要有非甾体抗炎药和新型生物制剂^[2]、功能锻炼^[3], 但停用后容易反弹, 且部分患者因为长期服药可能出现消化道刺激、肝、肾损害等不良反应。全国名老中医焦树德教授根据多年的临床经验, 针对 AS 的病机特点, 提出“大倭”的病名, 认为肾督阳虚、寒邪深侵为本病的主要病机, 补肾强督治倭汤为其代表方剂^[4]。笔者前期临床观察研究提示其可以显著降低血沉 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等炎症指标水平, 而且还能有效缓解关节的僵硬, 增加其活动度, 具有一定的临床疗效, 值得进一步研究^[5]。本研究为单中心、前瞻性随机对照预试验, 通过比较中药补肾强督治倭汤与塞来昔布胶囊治疗 AS 的临床疗效和安全性, 为进一步开展多中心、随机对照临床试验提供参考依据。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 AS 诊断标准 参照美国风湿病学会 1984 年修订的纽约标准^[6]: (1) 下腰背痛, 疼痛随活动改善, 但不减轻, 且病程 >3 个月; (2) 前后和侧区方向上的腰椎活动受限; (3) 胸廓扩展度低于同年龄、同性别的正常值; (4) 影像学提示双侧骶髂关节炎 II ~ IV 级, 或单侧骶髂关节炎 III ~ IV 级。患者具备 (4) 并符合第 (1) ~ (3) 条中的任何 1 条即可确诊为 AS。或 2009 年国际 AS 评估协会 (Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASAS) 推荐的中轴型脊椎关节炎 (spondyloarthritis, SpA) 的分类标准^[7]: 起病年龄 <45 岁, 且腰背痛 ≥ 3 个月, 加上符合以下标准之一: (1) 影像学提示: 骶髂关节炎, 加上 SpA 特征中 1 个或 1 个以上; (2) HLA-B27 阳性加上 SpA 特征中 2 个或 2 个以上。SpA 特征包

括: (1) 炎性背痛; (2) 关节炎; (3) 起止点炎 (跟腱); (4) 眼葡萄膜炎; (5) 指 (趾) 炎; (6) 银屑病; (7) 克罗恩病或溃疡性结肠炎; (8) 对非甾体抗炎药反应良好; (9) SpA 家族史; (10) CRP 升高; (11) HLA-B27 阳性。

1.2 中医辨证分型标准 依照“国家中医药管理局‘十一五’重点专科协作组大倭 (AS) 诊疗方案”^[8], 具备以下虚象和寒象主症各 1 项及以上, 结合舌、脉象即可诊断肾虚督寒证。寒象主症: 腰膝疼痛并畏寒喜暖, 手足不温。虚象主症: 腰膝酸软或腰腿疼痛; 夜尿多 (<40 岁 ≥ 1 次; $40\sim60$ 岁 ≥ 2 次); 男子阳痿或遗精, 兼阴囊寒冷; 女子白带寒滑。舌脉象: 舌淡或淡暗, 苔薄白或白厚; 脉沉弦细或沉弦涩, 尺脉弱。

2 纳入标准 (1) 符合 AS 诊断标准的活动期患者 [基于 CRP 计算的 AS 疾病活动度评分 (AS disease activity score based on CRP, ASDAS - CRP)^[9] ≥ 1.3 , 疼痛视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS)^[10] $\geq 40/100$]; (2) 符合 AS 肾虚督寒证; (3) 年龄 >18 岁; (4) 患者签署知情同意书。

3 排除标准 (1) 外周关节出现疼痛和肿胀的外周关节疾病 (不包括肩关节和髋关节); (2) 晚期 AS, 脊柱完全强直或已弯曲变形者, 严重畸形、残废者; (3) 近 3 个月使用过生物制剂治疗者; (4) 同时参加其他临床试验; (5) 基线检查出现下列实验室指标异常: 血小板计数 $<100 \times 10^9/L$; 白细胞计数 $<3.7 \times 10^9/L$; 血红蛋白 $<100 g/L$; 肌酐、尿素氮、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血清碱性磷酸酶、谷氨酰转移酶、总胆红素高于正常值 1.25 倍; 尿、便常规异常且具有临床意义; (6) 哺乳期妇女、孕妇、或有意在 1 年内怀孕的妇女; (7) 接受过本计划治疗而无效者; (8) 伴随严重的原发性心、肝、肾等脏器功能损害或其他可能干扰随访评价者。

4 一般资料 采用 ASDAS-CRP^[9] 作为主要效应指标估算样本量, 根据课题组前期研究的结

果, 补肾强督治痿汤治疗 6 周后 ASDAS-CRP 为 2.60 ± 0.97 , 对照组西乐葆治疗 6 周后 ASDAS-CRP 为 $2.18 \pm 0.83^{[11]}$, 采用 PASS 11.0 估算样本量, 设定 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.1$, 估算得出每组所需样本量为 37 例, 两组共计 74 例, 考虑失访率为 15%, 则两组共需 88 例。本研究符合诊断标准共 98 例患者, 其中 38 例患者不满足纳入标准或符合排除标准, 最后共纳入患者 60 例, 试验组 32 例, 对照组 28 例。采用简单区组随机方法, 由广东省中医院中医药临床研究重点实验室生物统计学人员采用 SAS 9.2 软件, 完成程序编写和随机序列生成。将生成的患者顺序号及对应的随机数字和分组结果制成一次性密码信封。密码信封不透光, 按其进入观察的顺序打开相应序号的随机信封, 根据信封里面的随机分组结果分别进入试验组 (32 例) 和对照组 (28 例)。治疗前两组年龄及病程比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 两组性别、体重、身高、民族、家族史、人类白细胞抗原 B27 (human leukocyte antigen, HLA-B27) 遗传基因比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 两组炎症指标 (CRP、ESR)、血清碱性磷酸酶、骨代谢三项 [骨钙素 (osteocalcin, BGP)、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列 (β C-terminal telopeptide of type I collagen, β -CTX)、I 型前胶原氨基端前肽 (type I procollagen N-terminal propeptide, PINP)]、X 线能量骨密度 (bone mineral density, BMD) 指标、巴氏 AS 活动指数 (Bath ankylosing spondylitis disease activity index, BASDAI)、巴氏 AS 功能指数 (Bath ankylosing spondylitis functional index, BASFI)^[12]、巴氏 AS 度量指数 (Bath ankylosing spondylitis metrology index, BASMI)^[12]、AS 生活质量简表 (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale, ASQOL)^[12]、健康调查简表 (the MOS 36-Item Short Form Health Survey, SF36)^[13]、AS 情绪管理评价 (self-rating depression scale, SDS)^[14]、患者总体评价 (patient's global assessment, PGA)^[15]、VAS 评分、胸廓扩张度及 X 线能量 BMD 指标比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

58 例患者治疗前具有完整的 X 线 (髌髌关节正位 + 双斜位) 分级评估, 其中试验组 31 例, 髌髌关节影像学评分 I 级 4 例 (12.9%)、II 级 10 例 (32.3%)、III 级 16 例 (51.6%)、IV 级 1 例 (3.2%); 对照组 27 例, 其中影像学评分 I 级 3 例 (11.1%)、II 级 10 例 (37.0%)、III 级 13 例 (48.2%)、IV 级 1 例 (3.7%)。采用等级秩和检验, 差异亦无统计学

意义 ($Z=-1.943$, $P=0.052$)。本次研究通过广东省中医院伦理审查 (No.B2017-035-01)。

5 治疗方法 两组患者均进行功能锻炼, 在经过系统培训的专业康复科医师的培训指导下进行, 并填写《患者日志卡》, 其中第 1 周 2 次、2~4 周每周 1 次、第 2~6 个月每月 1 次。治疗期间 (0、2、4、6、12、24 周) 试验组加用中药补肾强督治痿汤 (组成: 骨碎补 20 g 杜仲 20 g 狗脊 30 g 川牛膝 15 g 等, 中药由康美药业提供), 每天 1 剂, 水煎 2 次, 共取药汁 600 mL, 分 2 次, 饭后 30 min 口服; 对照组口服西药塞来昔布胶囊 (每粒 0.2 g, 由辉瑞公司提供, 生产批号: 510141-201701), 每次 0.2 g, 每日 2 次。

研究期间两组患者如出现胃部不适可服用奥美拉唑肠溶片 (每片 20 mg, 青岛双鲸药业有限公司, 生产批号: H20020714) 每次 20 mg, 1 天 1 次口服; 如患者仍觉疼痛, 可口服对乙酰氨基酚片 (每片 0.3 g, 特一药业集团股份有限公司, 生产批号: H44023554), 每次 0.3 g, 每天 1 次。但均不可以使用以下药物: 非甾体抗炎药如芬必得、扶他林; 生物抑制剂如类克、益赛普等; 慢作用药物包括甲氨蝶呤、来氟米特等; 植物药制剂正清风痛宁、雷公藤等; 治疗 AS 的中药、针灸推拿等。

6 观察指标及检测方法

6.1 主要疗效指标 采用 ASDAS-CRP 为主要结局指标, 具体的评估标准为: (1) 不活动: ASDAS-CRP <1.3 ; (2) 中等活动度: $1.3<ASDAS-CRP<2.1$; (3) 高活动度: $2.1<ASDAS-CRP<3.5$; (4) 极高活动度: ASDAS-CRP >3.5 ^[9]。

6.2 次要效应指标 CRP、ESR 采用免疫比浊法测定, 按试剂盒说明书操作。BASDAI、BASFI、BASMI、ASQOL、SF36、SDS、PGA、VAS 评分的计算方法参考文献 [10, 12-15]。X 线能量 BMD 测量采用全身型双能 X 线骨密度仪 (型号: 010-0675, Hologic 公司产品)。骨代谢三项 (BGP、 β -CTX、PINP) 采用 ELISA 法检测, 具体步骤按照说明书操作。

6.3 安全性指标 (1) 一般体检项目: 心率、血压、体温; (2) 血、尿、便常规检验; (3) 肝、肾功能检测; (4) 心电图; (5) 记录不良事件和不良反应。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件分析数据。计量资料符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 否则计算中位数及四分位间距 [Median (inter-quartile range), $M (IQR)$]; 自身前后比较, 采用配对 t 检验, 组间比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布或方差不

表 1 两组患者治疗前各项指标比较

临床项目	试验组 (32 例)	对照组 (28 例)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	34.06 $\pm$ 6.64	28.39 $\pm$ 5.95	0.001
体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	60.84 $\pm$ 13.57	63.65 $\pm$ 15.11	0.455
身高 (cm, $\bar{x} \pm s$)	165.56 $\pm$ 7.35	167.96 $\pm$ 8.77	0.257
病程 [月, $M (IQR)$]	11.08 (16.96)	2.67 (5.67)	0.003*
性别 (男, %)	22 (68.8)	21 (75.0)	0.592
汉族 [例 (%)]	28 (87.5)	28 (100)	0.116 [△]
有家族史 [例 (%)]	5 (15.6)	10 (35.7)	0.073
HLA-B27* [例 (%)]	29 (90.6)	26 (92.9)	1.000 [△]
CRP [mg/L, $M (IQR)$]	8.47 (14.69)	8.59 (8.37)	0.706*
ESR [mm/L, $M (IQR)$]	29.00 (33.25)	30.00 (51.50)	0.413*
血清碱性磷酸酶 [U/L, $M (IQR)$]	76.50 (42.00)	74.50 (38.50)	0.701*
BGP [ng/mL, $M (IQR)$]	22.48 (10.52)	24.21 (10.94)	0.600*
β -CTX [ng/L, $M (IQR)$]	0.51 (0.33)	0.47 (0.21)	0.195*
PINP [ng/mL, $M (IQR)$]	50.30 (17.84)	54.12 (34.98)	0.700*
腰椎 BMD (mg/cm^3 , $\bar{x} \pm s$)	-1.23 $\pm$ 1.14	-1.75 $\pm$ 1.00	0.638
髋关节 BMD (mg/cm^3 , $\bar{x} \pm s$)	-0.99 $\pm$ 0.80	-0.90 $\pm$ 1.05	0.464
左股骨颈应力比值 [BR, $M (IQR)$]	10.20 (2.98)	10.70 (2.60)	0.969*
左股骨粗隆间应力比值 (BR, $\bar{x} \pm s$)	7.58 $\pm$ 1.60	7.98 $\pm$ 1.39	0.589
左股骨干应力比值 (BR, $\bar{x} \pm s$)	2.72 $\pm$ 0.76	2.48 $\pm$ 0.48	0.186
BASDAI (分, $\bar{x} \pm s$)	4.55 $\pm$ 1.09	4.04 $\pm$ 1.67	0.423
PGA [分, $M (IQR)$]	5.00 (1.75)	5.00 (3.00)	0.402*
VAS (mm, $\bar{x} \pm s$)	55.78 $\pm$ 21.59	53.75 $\pm$ 21.15	0.679
ASDAS-CRP ($\bar{x} \pm s$)	2.74 $\pm$ 0.84	2.83 $\pm$ 0.89	0.818
BASFI [分, $M (IQR)$]	0.85 (2.45)	0.45 (2.10)	0.966*
ASQOL (分, $\bar{x} \pm s$)	6.97 $\pm$ 5.25	5.61 $\pm$ 4.22	0.431
BASMI [$M (IQR)$]	1.25 (3.50)	1.00 (2.25)	0.659*
SDS [分, $M (IQR)$]	37.00 (19.75)	38.00 (12.25)	0.937*
SF36 (分, $\bar{x} \pm s$)	98.63 $\pm$ 10.50	101.67 $\pm$ 8.63	0.346
胸廓扩张度 [cm, $M (IQR)$]	3.00 (2.43)	3.00 (2.15)	0.278*

注: * 非正态分布且方差不齐, 采用秩和检验; [△] 采用 Fisher 法

齐, 组内差异性检验采用非参数检验配对符号秩和检验 (*Wilcoxon Signed Ranks Test*), 组间比较采用独立样本秩和检验 (*Mann-Whitney U* 检验); 治疗组间某指标在治疗后多个观察时点是否存在差异, 采用重复测量方差分析, 不满足协方差矩阵或球形检验, 采用 *G-G (Greenhouse-Geisser)* 校正模型, 当两组基线不齐时将其作为协变量。计数资料计算构成比及率, 组间比较采用 χ^2 检验 (*Fisher*), 等级资料采用秩和检验。安全性分析采用描述性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 脱落情况 试验过程中, 试验组脱落 10 例 (31.25%), 其中 4 例自觉疗效不佳退出试验、1 例肝功能异常脱落、1 例治疗期间发现乳腺肿瘤退出试

验、2 例不配合检查脱落、1 例自愿要求退出试验、1 例因服药后心前区不适退出试验。对照组脱落 5 例 (17.86%), 2 例自觉疗效不佳退出试验、1 例不配合检查脱落、1 例自愿要求退出试验、1 例失访。

2 临床研究流程图 见图 1。

3 采用全分析集 (*full analysis set*, FAS) 对主、次要疗效指标分析 试验组 5 例、对照组 2 例未完成 6 周观察, 不纳入 FAS 分析集; 试验组 5 例、对照组 3 例于 24 周脱落, 采用 12 周数据填补后纳入统计分析。故脱落 7 例, 53 例纳入本数据集, 其中试验组 27 例, 对照组 26 例。

4 两组治疗前后 ASDAS-CRP 比较 (表 2) 与本组治疗前比较, 试验组 ASDAS-CRP 治疗后 12、24 周差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组治疗后各时点差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。两

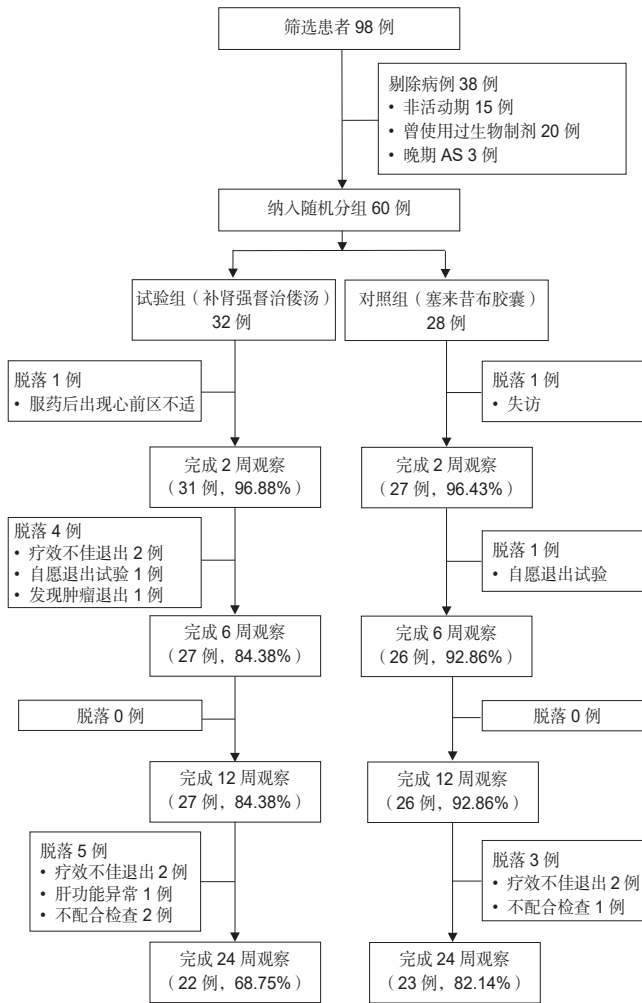


图 1 临床研究流程图

组治疗后各时点 ASDAS-CRP 比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

5 两组治疗前后 BASDAI、BASFI 及 BASMI 比较 (表 2) 与本组治疗前比较, 两组 BASDAI 治疗后各时点差异均有统计学意义 ($P<0.01$); 试验组

BASMI 治疗后 2、12 周差异有统计学意义 ($P<0.05$)。对照组治疗后 12 周 BASFI 差异有统计学意义 ($P<0.05$); BASMI 治疗后 12、24 周差异亦有统计学意义 ($P<0.05$)。与对照组同期比较, 治疗后 24 周试验组 BASDAI 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

6 两组治疗前后血清 β -CTX、BGP 及 PINP 比较 (表 3) 与本组治疗前比较, 仅对照组 PINP 治疗后 24 周差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后各时点, 两组 β -CTX、BGP 及 PINP 比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 3 两组治疗前后血清 β -CTX、BGP、PINP 比较
[ng/L, ($\bar{x} \pm s$) / M (IQR)]

组别	例数	时间	β -CTX	BGP	PINP
试验	27	0 w	0.50 (0.35)	19.86 (9.54)	49.25 (18.04)
		12 w	0.50 (0.36)	20.93 (12.08)	52.80 (24.52)
		24 w	0.44 (0.31)	20.87 (11.53)	51.80 (33.16)
对照	26	0 w	0.53 $\pm$ 0.21	24.64 (11.52)	51.96 (37.18)
		12 w	0.47 (0.35)	24.28 (12.63)	58.52 (44.72)
		24 w	0.40 (0.32)	21.37 (14.57)	52.67 (44.00)*

注: 与本组治疗前 (0 w) 比较, * $P<0.05$

7 两组治疗前后血清 CRP、ESR 比较 (表 4) 与本组治疗前比较, 试验组治疗后各时点 CRP、ESR 水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 仅对照组 ESR 治疗后 2 周差异有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗后各时点, 两组间 CRP、ESR 比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

8 两组治疗时间临床症状体征及疾病相关量表评分比较 (表 5) 与本组治疗前比较, 两组 VAS 评分治疗后各时点比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。试验组 PGA 治疗后 12 周、ASQOL 治疗后 2 周差异有统计学意义 ($P<0.05$); 对照组 PGA

表 2 两组治疗不同时点 ASDAS-CRP、BASDAI、BASFI 及 BASMI 比较

组别	例数	时间	ASDAS-CRP ($\bar{x} \pm s$)	BASDAI [$\bar{x} \pm s$ / M (IQR)]	BASFI [M (IQR)]	BASMI [M (IQR)]
试验	27	0 w	2.56 $\pm$ 0.84	4.50 $\pm$ 1.01	0.80 (2.30)	1.50 (3.00)
		2 w	2.35 $\pm$ 0.92	3.19 $\pm$ 1.68**	0.40 (1.80)	1.00 (3.50)*
		6 w	2.26 $\pm$ 1.11	3.29 $\pm$ 1.79**	0.30 (1.40)	1.00 (3.50)
		12 w	2.08 $\pm$ 1.11*	3.17 $\pm$ 1.67**	0.20 (2.10)	1.00 (2.50)*
		24 w	2.10 $\pm$ 1.09*	2.94 $\pm$ 1.72** Δ	0.40 (1.60)	1.00 (2.00)
对照	26	0 w	2.76 $\pm$ 1.01	4.18 (1.29)	0.45 (1.70)	1.00 (2.13)
		2 w	2.31 $\pm$ 0.89**	3.15 $\pm$ 1.55**	0.30 (1.41)	1.50 (3.00)
		6 w	2.14 $\pm$ 0.91**	2.78 $\pm$ 1.66**	0.25 (1.25)	1.25 (1.75)
		12 w	1.98 $\pm$ 0.84**	2.69 $\pm$ 1.64**	0.25 (1.00)	0.88 (2.00)*
		24 w	2.08 $\pm$ 1.01**	2.39 $\pm$ 1.42**	0.05 (1.33)	1.00 (2.00)**

注: 与本组治疗前 (0 w) 比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与对照组同期比较, $\Delta P<0.05$

表 4 两组治疗前后 CRP、ESR 指标比较
[mg/L, ($\bar{x} \pm s$) / M (IQR)]

组别	例数	时间	CPR	ESR
试验	27	0 w	7.79 (13.66)	35.00 (40.00)
		2 w	5.76 (8.14)	39.07 ± 26.04
		6 w	6.38 (12.36)	32.00 (45.53)
		12 w	4.90 (14.96)	32.88 ± 24.15
		24 w	8.56 (16.05)	20.00 (40.00)
对照	26	0 w	8.59 (8.34)	31.50 (53.50)
		2 w	5.51 (7.81)	33.00 (35.00)*
		6 w	8.69 (11.49)	40.60 ± 29.63
		12 w	6.49 (10.16)	33.00 (43.00)
		24 w	7.84 (13.60)	28.50 (39.00)

注:与本组治疗前(0 w)比较,* $P < 0.05$

治疗后各时点比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$),胸廓扩张度治疗后 2、6 周、ASQOL 治疗后各时点比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组同期比较,试验组 VAS 评分治疗后 24 周差异有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗后各时点 PGA、胸廓扩张度、ASQOL、SF36、SDS 比较,差异均无

统计学意义($P > 0.05$)。

9 两组治疗前后 X 线(髋髌关节正位 + 双斜位)分级比较(表 6) 完成 24 周观察的患者中,39 例有完整的 X 线(髋髌关节正位 + 双斜位)分级评估资料,其中试验组 20 例,对照组 19 例。治疗后 24 周,试验组髋髌关节影像学评分有 1 例从 I 级转变成 II 级、1 例从 III 级转变成 IV 级,对照组无影像学等级转变,两组间 X 线分级比较(等级秩和检验),差异无统计学意义($Z = -0.648$, $P = 0.517 > 0.05$)。

10 两组治疗前后 X 线能量 BMD 指标比较(表 7) 完成 24 周观察试验患者中有完整治疗前后 X 线能量 BMD 数据 40 例,其中试验组 21 例,对照组 19 例。与本组治疗前比较,两组治疗后 24 周 X 线能量 BMD 各项指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 24 周后,两组间 X 线能量 BMD 各项指标(腰椎 BMD、髋关节 BMD、左股骨颈 BR、左股骨粗隆 BR、左股骨干 BR)比较,差异亦无统计学意义($P > 0.05$)。

11 不良反应 试验组共出现不良反应 16 例:5 例转氨酶轻度升高,其中 1 例脱落,其它复查后肝

表 5 两组治疗前后 PGA、VAS、胸廓扩张度、ASQOL、SF36、SDS 指标比较 [($\bar{x} \pm s$) / M (IQR)]

组别	例数	时间	PGA (分)	VAS (mm)	胸廓扩张度 (cm)	ASQOL (分)	SF36 (分)	SDS (分)
试验	27	0 w	5.00 (2.00)	56.67 ± 18.61	3.45 ± 1.67	6.41 ± 5.28	99.26 ± 11.16	36.00 (18.00)
		2 w	4.44 ± 2.08	42.33 ± 19.06**	3.42 ± 1.64	5.11 ± 3.94*	102.04 ± 9.43	36.93 ± 8.97
		6 w	4.13 ± 2.13	38.11 ± 24.46**	3.47 ± 1.51	5.00 (9.00)	101.58 ± 12.27	34.00 (18.00)
		12 w	3.78 ± 2.24*	37.89 ± 22.68**	3.66 ± 1.66	3.00 (10.00)	98.83 ± 14.35	38.52 ± 11.65
		24 w	4.07 ± 2.45	33.67 ± 22.66** [△]	3.33 ± 1.46	3.00 (8.00)	101.41 ± 11.99	38.37 ± 9.51
对照	26	0 w	5.44 ± 2.08	54.04 ± 21.21	3.17 ± 1.45	5.00 (7.50)	102.02 ± 8.60	38.65 ± 7.97
		2 w	4.48 ± 2.17*	39.50 ± 22.51**	3.68 ± 1.53*	3.50 (5.75)**	102.18 ± 8.04	38.46 ± 8.87
		6 w	3.90 ± 2.02**	33.38 ± 21.17**	3.60 ± 1.43*	2.00 (6.50)**	103.90 (11.35)	36.06 ± 8.16
		12 w	4.00 (3.00)**	32.37 ± 20.61**	3.45 (1.83)	2.50 (4.00)**	102.20 (11.50)	38.23 ± 7.95
		24 w	3.33 ± 1.84**	27.31 ± 17.39**	3.68 ± 1.36	1.50 (4.25)**	105.04 ± 7.74	36.58 ± 7.60

注:与本组治疗前(0 w)比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同期比较,[△] $P < 0.05$

表 6 两组治疗前后 X 线(髋髌关节正位 + 双斜位)分级比较 [例 (%)]

组别	例数	时间	I 级	II 级	III 级	IV 级
试验	20	0 w	3 (15.0)	7 (35.0)	9 (45.0)	1 (5.0)
		24 w	2 (10.0)	8 (40.0)	8 (40.0)	2 (10.0)
对照	19	0 w	2 (10.5)	7 (36.8)	9 (47.4)	1 (5.3)
		24 w	2 (10.5)	7 (36.8)	9 (47.4)	1 (5.3)

表 7 两组治疗前后 X 线能量 BMD 指标比较 [($\bar{x} \pm s$) / M (IQR)]

组别	例数	时间	腰椎 BMD	髋关节 BMD	左股骨颈 BR	左股骨粗隆间 BR	左股骨干 BR
试验	21	0 w	-1.27 ± 1.13	-0.95 ± 0.80	10.60 (3.65)	7.48 ± 1.70	2.70 ± 0.81
		24 w	-1.25 ± 1.07	-1.07 ± 0.77	10.82 ± 3.14	7.53 ± 0.92	2.30 (1.35)
对照	19	0 w	-1.72 ± 1.06	-1.08 ± 0.92	10.10 (3.40)	7.80 (1.20)	2.45 ± 0.50
		24 w	-1.68 ± 1.24	-1.13 ± 0.66	10.40 (4.20)	7.60 (0.80)	1.90 (0.70)

功能恢复正常继续接受试验; 1 例患者服药后出现心前区轻度不适, 停药后症状缓解, 脱落; 9 例出现肌酐轻度升高、1 例出现血尿素氮轻度升高, 复查后肾功能恢复正常继续接受试验。对照组共出现不良反应 19 例, 4 例转氨酶轻度升高, 复查后肝功能恢复正常继续接受试验; 8 例出现肌酐轻度升高、4 例出现血尿素氮轻度升高, 复查后肾功能恢复正常继续接受试验; 3 例出现胃肠道不适, 未进行药物干预症状可自行缓解。

讨 论

目前, AS 是一种以中轴关节慢性炎症为主, 可累及内脏及其他组织的慢性进展性风湿病, 其主要病理表现为关节软骨和骨的侵蚀和破坏, 及最终的全脊柱融合以及髋关节畸形强直而造成的患者终身残废^[16]。该病好发于青年人, 临床表现主要为僵硬、疼痛、疲劳、睡眠差, 及对个人形体与未来的忧虑、对药物不良反应的担心等, 给患者带来很大的痛苦, 而且对社会经济也是一个很大的冲击。目前治疗 AS 的主要目标为缓解疼痛, 减缓骨破坏。西医对 AS 的非手术治疗, 如非甾体类抗炎药和生物制剂等, 大多局限于缓解临床症状, 控制或减轻炎症, 但是对于疾病重要病理环节, 也是致残的关键环节——“骨桥形成”, 均无确切疗效^[17]。其余的治疗手段, 如免疫抑制、激素疗法等都无直接证据显示能够彻底改变 AS 新骨形成及关节强直^[18, 19]。因此, AS 的临床治疗仍需更好的干预手段。

AS 属于中医学“痹症”的范畴, 其病因病机复杂, 临床表现多样, 且病程较长, 缠绵难愈, 中医治疗具有整体调节、多靶点、多途径的优势, 且疗法众多, 包括内治、外治以及传统功能锻炼等, 极大地丰富了 AS 的治疗方法, 弥补了西医治疗手段缺乏的不足, 故被广泛应用^[20]。全国名老中医焦树德教授根据自己几十年的临床经验, 认为 AS 的主要病机特点为肾督阳虚, 寒邪深侵, 根据中医学“肾主骨生髓”理论, 提出了补肾强督治痿的治疗大法^[21]。补肾强督治痿方以张仲景桂枝芍药知母汤合补肾强督之品化裁而成, 具有补肾强督、祛寒活络、强壮筋骨之效。课题组前期采用网络药理学研究思路, 对补肾强督治痿方治疗 AS 的作用机制进行探究, 发现补肾强督治痿方治疗 AS 是多靶点、多通路、多选择的复杂机制过程, 其机制多与抗炎和镇痛相关^[22]。

本项目依托国家中医临床研究基地业务建设科

研专项, 研究结果提示, 补肾强督治痿汤能有效降低 AS 患者疾病活动度, 改善临床症状, 提高功能状态, 与西药组比较疗效相当; 且治疗后 24 周 BMD 和关节 X 线分期与治疗前比较无明显进展, 具有潜在的抑制骨质破坏疗效; 炎症指标 ESR 水平两组患者治疗后均较治疗前下降, 提示补肾强督治痿汤具有一定的抗炎和免疫调节作用。本研究结果初步显示补肾强督治痿汤治疗 AS 有一定疗效, 且长期用药无严重不良反应发生, 具有一定的安全性。

本研究限于经费和时间的因素, 纳入样本含量较少, 部分数据不符合正态分布, 在一定程度上, 影响了统计分析效能, 导致一部分疗效指标虽治疗后较治疗前呈现改善趋势, 但并未见统计学差异。对于部分脱落患者数据采用了数据填补的方式进行分析, 涵盖 8 例于 12 周时已经脱落的病例, 均可能对本研究结果造成一定的影响。此外, 本试验观察期为 24 周(约半年), 于 AS 的慢性病程而言难于反应远期疗效情况。本次作为预试验, 初步结果显示补肾强督治痿汤治疗 AS 具有一定的潜能, 补肾强督治痿汤结合功能锻炼的综合疗法体现了中医药治疗 AS 的特色和优势, 且长期用药具有较好的安全性, 为下一步开展前瞻性、多中心、长疗程、随机对照试验提供了参考依据。

利益冲突: 无。

参 考 文 献

- [1] Machado P, Landewé R, Braun J, et al. Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69 (8): 1465–1470.
- [2] Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2016, 68 (2): 282–298.
- [3] Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70 (6): 896–904.
- [4] 项红. 焦树德治疗强直性脊柱炎的临床经验[J]. *北京中医*, 2004, 23 (3): 142–143.

- [5] 卿立金. 补肾强督治痿汤治疗强直性脊柱炎的临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2006.
- [6] 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.
- [7] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II) : validation and final selection[J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68 (6) : 777-783.
- [8] 国家中医药管理局医政司. 22 个专业 95 个病种中医临床路径 [M]. 北京: 国家中医药管理局医政司, 2010: 231.
- [9] van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis[J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68 (12) : 1811-1818.
- [10] Johnson EW. Visual analog scale (VAS) [J]. Am J Phys Med Rehabil, 2001, 80 (10) : 717.
- [11] 周颖燕. 补肾强督法治疗强直性脊柱炎的疗效及抗氧化作用初探 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [12] Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S) [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011, 63 (Suppl 11) : S47-S58.
- [13] Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36) . I. Conceptual framework and item selection[J]. Med Care, 1992, 30 (6) : 473-483.
- [14] Jegede RO. Psychometric properties of the Self-Rating Depression Scale (SDS) [J]. J Psychol, 1976, 93 (1st Half) : 27-30.
- [15] van Tuyl LH, Boers M. Patient's global assessment of disease activity: what are we measuring?[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64 (9) : 2811-2813.
- [16] Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, et al. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60 (1) : 93-102.
- [17] Kang KY, Ju JH, Park SH, et al. The paradoxical effects of TNF inhibitors on bone mineral density and radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis[J]. Rheumatology (Oxford), 2013, 52 (4) : 718-726.
- [18] Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A department of veterans affairs cooperative study[J]. Arthritis Rheum, 1996, 39 (12) : 2004-2012.
- [19] 王雪, 厉小梅, 李向培, 等. 小剂量糖皮质激素短期治疗男性强直性脊柱炎对骨代谢指标和骨密度的影响及安全性研究 [J]. 河北北方学院学报 (自然科学版), 2016, 32 (10) : 9-11, 17.
- [20] 王云力. 中医治疗强直性脊柱炎患者的临床研究进展 [J]. 医疗装备, 2020, 33 (19) : 200-202.
- [21] 焦树德, 阎小萍. 大尪 (强直性脊柱炎) 病因病机及辨证论治探讨 (下) [J]. 江苏中医药, 2003, (2) : 1-3.
- [22] 邱冬妮, 潘峰, 谭希, 等. 基于网络药理学探讨补肾强督治痿方治疗强直性脊柱炎的作用机理 [J]. 中医杂志, 2018, 59 (2) : 151-155.

(收稿: 2021-02-14 在线: 2022-02-15)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶