

· 临床论著 ·

补肾解毒通络方对类风湿关节炎骨侵蚀影响的
随机对照试验

何奕坤 沈佳莹 陈倩雯 杨光辉 吴辉辉 胥晓芳 潘 新

摘要 目的 观察补肾解毒通络方对活动期类风湿关节炎(RA)患者临床疗效及骨侵蚀的影响。
方法 将 60 例活动期 RA 患者随机分为治疗组 30 例,对照组 30 例。治疗组予补肾解毒通络方联合甲氨蝶呤治疗,对照组予单药甲氨蝶呤治疗,疗程 6 个月。记录治疗前后患者视觉模拟疼痛量表(VAS)评分、28 处关节疾病活动度评分(DAS28)、关节压痛及肿痛数目、中医证候疗效评估、C 反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)等的变化,并通过超声影像观察补肾解毒通络方对 RA 患者骨侵蚀的影响,同时检测血清中炎症因子(IL-1、IL-6、IL-17、TNF- α)以及护骨素(OPG)、细胞核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)、OPG/RANKL 的数值变化,并观察治疗过程中出现的不良反应。**结果** 治疗组完成临床观察 29 例,对照组完成 28 例。与本组治疗前比较,两组 DAS28、VAS 评分、ESR、CRP、IL-17、TNF- α 、RANKL 水平降低,关节压痛数、关节肿胀数减少($P<0.05$),OPG 水平及 OPG/RANKL 升高($P<0.05$),滑膜厚度、关节腔积液、滑膜内血流信号程度减少($P<0.05$),治疗组 IL-1、IL-6 水平亦降低($P<0.05$)。与对照组同期比较,治疗组治疗后 DAS28、VAS 评分、ESR、CRP、IL-17、TNF- α 、RANKL 水平降低,关节压痛数、关节肿胀数减少($P<0.05$),中医证候治疗率及 OPG/RANKL 升高($P<0.05$),滑膜厚度、关节腔积液、滑膜内血流信号程度减少($P<0.05$)。治疗前骨侵蚀评分与炎症指标正明显相关,与 OPG 呈负相关,与 RANKL 呈正相关($P<0.05$)。在治疗中无严重不良事件发生。**结论** 补肾解毒通络方能有效改善 RA 患者临床表现,降低炎症指标,下调 OPG/细胞核因子受体 κ B 活化因子(RANK)/RANKL 水平,在影像学上达到部分缓解,该方延缓骨侵蚀机制可能与抑制破骨细胞及炎症因子的活性有关。

关键词 补肾解毒通络方;类风湿关节炎;骨侵蚀

Effect of Bushen Jiedu Tongluo Decoction on the Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial HE Yi-kun, SHEN Jia-ying, CHEN Qian-wen, YANG Guang-hui, WU Hui-hui, XU Xiao-fang, and PAN Xin *Department of Rheumatism, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200021)*

ABSTRACT Objective To investigate the effect of Bushen Jiedu Tongluo Decoction on the bone erosion in the patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** Totally 60 patients with active RA were randomly assigned to treatment group (30 cases) and control group (30 cases). The treatment group was treated with Bushen Jiedu Tongluo Decoction combined with methotrexate, while the control group was treated with methotrexate. The course of treatment last for 6 months. The Visual Analog Scale (VAS) score, disease activity score in 28 joints (DAS28), the number of tenderness and swelling pain, the evaluation of Chinese medicine (CM) symptoms, and the level of CRP and ESR were recorded before and after treatment. The effects of bone erosion in patients with RA in two groups were observed by ultrasonography. Meanwhile, the changes of IL-1, IL-6, IL-17, TNF- α , osteoprotegerin (OPG), receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) and OPG/RANKL

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81704010);上海市科学技术委员会科研计划项目(No.17401971600);上海市卫生和计划生育委员会科研课题(No.20164Y0048)

作者单位:上海中医药大学附属曙光医院风湿免疫科(上海 200021)

通讯作者:杨光辉, Tel: 021-53827285, E-mail: dryanggh@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20220803.086

were also measured. The adverse reactions during treatment were observed. **Results** After the treatment, 29 cases in the treatment group and 28 cases in the control group were completed. Compared with before treatment, the VAS, DAS28, the number of tenderness and swelling pain, and the level of ESR, CRP, IL-17, TNF- α and RANKL decreased in two groups ($P<0.05$), and the level of OPG and OPG/RANKL increased ($P<0.05$). Meanwhile, the synovial thickness, synovial effusion and intrasynovial blood flow signal also decreased ($P<0.05$). The level of IL-1 and IL-6 in the treatment group was lower than that before treatment ($P<0.05$). Compared with the control group, the VAS, DAS28, the number of tenderness and swelling pain, and the level of ESR, CRP, IL-17, TNF- α and RANKL decreased in treatment group after treatment ($P<0.05$), and effect ratio of CM symptoms and the level of OPG increased ($P<0.05$). The synovial thickness, synovial effusion and intrasynovial blood flow signal in the treatment group also lower than the control group ($P<0.05$). Bone erosion score before treatment was positively correlated with inflammatory indexes, negatively correlated with OPG, and positively correlated with RANKL ($P<0.05$). There were no serious adverse events occurred during the treatment. **Conclusions** Bushen Jiedu Tongluo Decoction could effectively improve the clinical manifestations of RA patients, reduce the level of inflammatory indicators and OPG/receptor outivator of NF- κ -B (RANK)/RANKL levels, and achieve partial remission in imaging. The mechanism of delaying bone erosion may be related to prevent activities the osteoclast and inflammatory factor.

KEYWORDS Bushen Jiedu Tongluo Decoction; rheumatoid arthritis; bone erosion

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性、对称性、多关节病变为主的慢性自身免疫炎症性疾病, 表现为滑膜炎、骨及软骨的破坏, 病程反复性强, 致残率极高^[1]。骨破坏是 RA 功能障碍的主要原因, 而骨侵蚀往往开始于 RA 病程的早期, 因此从早期延缓或阻断软骨及骨侵蚀的进程被认为是治疗 RA 的重要目标之一^[2]。研究表明, 护骨素 (osteoprotegerin, OPG) / 细胞核因子受体 κ B 受体活化因子 (receptor activator of NF- κ B, RANK) / RANK 配体 (RANK ligand, RANKL) 系统以及相关炎症因子在骨侵蚀的发生发展中起着重要作用^[3]。补肾解毒通络方是上海中医药大学附属曙光医院风湿病科治疗 RA 的有效方剂, 具有补肾强骨、解毒祛瘀、通利关节之功效。前期研究表明, 本方能明显改善 RA 患者临床症状^[4], 因此本研究通过超声影像手段, 观察临床经验方补肾解毒通络方对 RA 患者骨侵蚀的影响, 并以 OPG/RANK/RANKL 系统以及炎症因子为研究对象, 明确该方对 RA 骨侵蚀的潜在作用机制。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准参照 2009 年美国风湿病学会 (American College Rheumatology, ACR) 及欧洲抗风湿协会 (European League against Rheumatism, EULAR) 提出的 RA 分类标准^[5], 同时符合活动期 RA 诊断标准^[6], 即采用 EULAR 制定的 DAS28 评分法, DAS28 >2.6 为疾病

活动。

中医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》(2002 版) 制订的 RA 证候辨证标准^[7]: 肾虚毒恋, 络脉痹阻证: 主症: (1) 关节酸痛、麻木、重着、屈伸不利; (2) 甚或关节肿大灼热、变形; (3) 伴有腰膝酸软。次症: (1) 乏力; (2) 低热; (3) 体重减轻; (4) 纳差。舌脉: 舌暗红苔腻, 脉细数。具有主症和次症 7 项中的 3 项者, 结合舌脉, 可诊断。

2 纳入标准 (1) 符合 RA 的诊断标准; 符合 RA 活动期的诊断标准; 符合中医诊断标准; (2) 年龄 18~80 岁; (3) 接受非甾体类抗炎药 (non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 和激素治疗的患者进入试验前用药剂量稳定至少 30 天, 并且在以后的治疗中维持不变。接受其他改善病情抗风湿药 (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) 的患者必须中断其他 DMARDs 30 天以上; (4) 签署知情同意书。

3 排除标准 (1) 伴有肺间质病变患者; 伴有严重肝酶升高者; (2) 妊娠期、哺乳期女性或近期准备生育的患者; (3) 对试验药物过敏或过敏体质者; (4) 合并心、肝、肾、脑、内分泌系统和造血系统等严重原发性疾病, 精神病患者; (5) 重叠其他风湿性疾病如系统性红斑狼疮、干燥综合征、肌炎等。

4 剔除标准 (1) 不符合纳入标准而被误入的病例; (2) 试验期间未按规定服药影响疗效判定者; (3) 试验期间患者自行服用了本方案禁止使用的其他中医药药物, 以致无法正确判断疗效和安全性者;

5 脱落和终止治疗标准 (1) 患者依从性较差, 影响有效性和安全性评价者; (2) 发现试验药物治疗效果太差, 甚至无效者; (3) 发现严重不良反应或试验药物、对照药物过敏者; (4) 出现严重的并发症和特殊生理变化, 不宜继续接受试验者; (5) 要求自行退出者; (6) 因其他各种原因疗程未结束而退出试验、失访或死亡的病例。

6 样本量计算方法及分配隐藏 根据两独立样本率的检验公式进行样本量估算^[8], 本课题设立 MTX 有效率 $P_1=48\%$, 补肾解毒通络方联合 MTX 有效率 $P_2=84\%$ ^[9]。令检验水准 $\alpha=0.05$, 检验效能 $\beta=0.20$, 两组比例为 1:1, $k=1$, $P=(P_1-P_2)/2$, 代入样本量计算公式:

$$n=(U_{\alpha}+U_{\beta})^2(1+1/k)P(1-P)/(P_1-P_2)^2$$

代入公式得出 $n_1=n_2=25$, 再考虑到 20% 的脱落病例, 两组总样本量共 60 例。

7 一般资料 筛选 2017 年 1 月—2019 年 4 月于上海中医药大学附属曙光医院风湿科的门诊和住院收治的 98 例活动期 RA (肾虚毒恋, 络脉痹阻证) 患者, 纳入合格 60 例, 通过 SPSS 25.0 软件包生成随机数字表, 按照比例随机分为对照组和观察组, 以不透明信封隐藏随机分配。本研究未采用盲法。治疗组 30 例, 其中男性 8 例, 女性 22 例, 平均年龄 (61.15 ± 11.24) 岁, 平均病程 (12.14 ± 7.29) 年; 对照组 30 例, 其中男性 10 例, 女性 20 例, 平均年龄 (60.23 ± 10.49) 岁, 平均病程 (12.06 ± 7.71) 年; 两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究经上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会批准 (No.2022-1130-67-01)。

8 治疗方法: 对照组予甲氨蝶呤片 (methotexate, MTX, 2.5 mg/片, 上海信谊药业有限公司, 生产批号: 036211009), 每周 1 次, 每次 15 mg 口服。治疗组: 在对照组基础上加用补肾解毒通络方 (仙茅 12 g 淫羊藿 12 g 川断 15 g 肿节风 30 g 青风藤 15 g 忍冬藤 30 g 赤芍 9 g 莪术 30 g 丹皮 9 g 片姜黄 15 g 全蝎 3 g 乌梢蛇 9 g 生甘草 6 g), 每日 2 次, 每次 200 mL, 水煎服。两组药物连续服用 6 个月。

9 观察指标及方法 每组病例观察的疗程为 6 个月, 每隔 2 周进行访视。

9.1 主要疗效指标

9.1.1 两组患者 DAS28 评分 采用欧洲抗风湿病联盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 制定的 DAS28 (disease activity score in

28 joints, DAS28) 评分法^[10]评估类风湿性关节炎的疾病活动性。

9.1.2 视觉模拟疼痛量表 (Visual Analog Scale, VAS) 观察患者 VAS 评分情况^[11]。

9.2 次要疗效指标

9.2.1 关节肿胀计数、关节压痛计数 观察患者关节肿胀计数、关节压痛计数 (计算双侧近端指间、掌指、腕、肘、肩、膝关节, 共计 28 个关节)。

9.2.2 中医证候疗效 评价中医证候疗效, 参照 2002 年《中药新药临床研究指导原则》^[7]制订症状评定表, 分别记录患者治疗前后的症状体征及指标评分。采用尼莫地平法计算疗效指数。有效率 (%) = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 $\times 100\%$; 临床痊愈: 有效率 $\geq 95\%$; 显效: $75\% \leq$ 有效率 $< 95\%$; 有效: $30\% \leq$ 有效率 $< 75\%$; 无效: 有效率 $< 30\%$ 。

9.2.3 实验室指标 魏氏法测定血沉、散射比浊法测定 C 反应蛋白以及 ELISA 法检测患者外周血清中 OPG、RANK、RANKL、白介素 -1 (interleukin-1, IL-1)、白介素 -6 (interleukin-6, IL-6)、白介素 -17 (interleukin-17, IL-17)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 数值水平。

9.2.4 影像学指标 由两位有肌肉骨骼超声操作经验医生对患者进行超声检查。为了减少偏倚, 超声操作医生不知道患者的临床症状、体征及实验室检查结果, 并且在操作过程中不询问患者病情, 两位超声医生分别对滑膜增生、关节积液、血流信号、骨侵蚀记录。

9.2.5 安全指标 检测患者血、尿常规, 肝肾功能, 心电图。

10 统计学方法 所有统计计算用 SPSS 21.0 统计分析系统进行, 计数资料用 χ^2 检验; 计量资料用 F 检验或 t 检验; 等级资料用 Ridit 分析或秩和检验; 相关性分析采用 Spearman 等级相关, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 研究完成情况 (图 1) 治疗后, 治疗组完成 29 例, 脱落 1 例 (失访), 对照组完成 28 例, 脱落 2 例 (失访 1 例, 退出 1 例)。若疗效判断缺失, 则采用上 1 次观测评分进行结转。

2 两组 DAS28、VAS 评分结果比较 (表 1) 与本组治疗前比较, 两组 DAS28、VAS 评分降低 ($P<0.05$), 同时治疗组低于对照组 ($P<0.05$)。

3 两组关节压痛数、肿痛数比较 (表 2) 与本

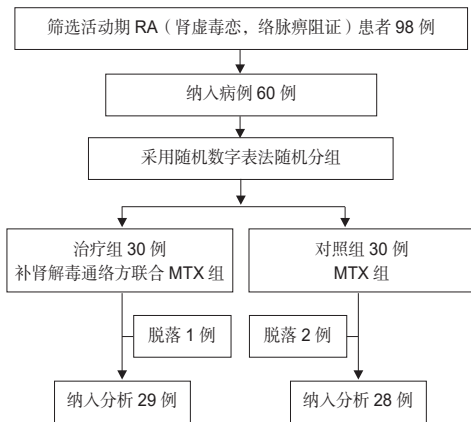


图 1 病例观察流程图

表 1 两组 DAS28、VAS 评分结果比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	DAS28	VAS
对照	28	治疗前	5.65 ± 0.71	3.23 ± 1.47
		治疗后	3.67 ± 0.52*	2.06 ± 0.87*
治疗	29	治疗前	2.74 ± 1.43	2.74 ± 1.43
		治疗后	1.60 ± 0.55* [△]	1.60 ± 0.55* [△]

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

表 2 两组关节压痛数、肿痛数比较结果 [个, $\bar{x} \pm s$]

组别	例数	时间	关节压痛数	关节肿胀数
对照	28	治疗前	6.15 ± 2.11	4.92 ± 2.34
		治疗后	3.68 ± 1.09*	2.69 ± 1.35*
治疗	29	治疗前	6.25 ± 2.17	4.98 ± 2.16
		治疗后	1.92 ± 0.97* [△]	1.16 ± 1.29* [△]

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

组治疗前比较, 治疗后两组关节压痛数、关节肿胀数减少, 且治疗组少于对照组 ($P < 0.05$)。

4 两组中医证候疗效比较 (表 3) 治疗后, 对照组中医证候疗效显效 5 例, 有效 9 例, 无效 14 例, 治疗组中医证候疗效显效 7 例, 有效 17 例, 无效 19 例, 治疗组有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。

5 两组 ESR、CRP、IL-1、IL-6、IL-17、TNF- α

表 3 两组中医证候疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	有效率
对照	28	5 (17.86)	9 (32.14)	14 (50.00)	16 (50.00)
治疗	29	7 (24.13)	17 (58.62)	5 (17.24)	19 (82.75)*

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$

表 4 两组 ESR、CRP、IL-1、IL-6、IL-17、TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ESR (mm/H)	CRP (mg/L)	IL-1 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-17 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
对照	28	治疗前	46.97 ± 13.85	21.98 ± 10.76	22.37 ± 6.12	29.17 ± 2.63	114.13 ± 24.94	113.56 ± 33.44
		治疗后	35.54 ± 12.72*	9.53 ± 2.62*	18.91 ± 4.93	21.91 ± 5.18	60.19 ± 20.91*	58.63 ± 21.08*
治疗	29	治疗前	39.00 ± 15.11	18.01 ± 9.67	22.68 ± 5.54	38.21 ± 4.35	119.02 ± 21.25	127.13 ± 27.13
		治疗后	32.51 ± 11.98* [△]	9.11 ± 1.94* [△]	7.85 ± 2.10* [△]	11.93 ± 2.20* [△]	37.68 ± 12.31* [△]	31.53 ± 11.98* [△]

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

水平比较 (表 4) 与本组治疗前比较, 两组 ESR、CRP、IL-17、TNF- α 水平降低, 治疗组 IL-1、IL-6 水平亦降低 ($P < 0.05$)。与对照组同期比较, 治疗组治疗后 ESR、CRP、IL-1、IL-6、IL-17、TNF- α 水平降低 ($P < 0.05$)。

6 两组患者血清中 OPG、RANKL、OPG/RANKL 结果比较 (表 5) 与本组治疗前比较, 两组治疗后 OPG 水平及 OPG/RANKL 升高, RANKL 水平降低 ($P < 0.05$); 与对照组同期比较, 治疗组治疗后 RANKL 水平降低, OPG/RANKL 升高 ($P < 0.05$)。

7 两组治疗前后滑膜厚度、关节腔积液、滑膜内血流信号、骨侵蚀结果比较 (表 6) 与本组治疗前比较, 两组治疗后滑膜厚度、关节腔积液、滑膜内血流信号程度减少 ($P < 0.05$), 但骨侵蚀评分差异无统计学意义无明显变化 ($P > 0.05$); 与对照组同期比较, 治疗组治疗后滑膜厚度、关节腔积液、滑膜内血流信号程度减少 ($P < 0.05$), 但两组骨侵蚀评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

8 两组关节超声下骨侵蚀与炎症指标及 OPG、RANKL、OPG/RANKL 相关性比较 (表 7) 治疗前对患者的超声评分与炎症指标及 OPG/RANKL 结果进行分析, 57 例 RA 患者 IL-1 平均 (21.51 ± 12.90) pg/mL, IL-6 平均 (33.78 ± 23.99) pg/mL, IL-17 平均 (115.83 ± 24.83) pg/mL, TNF- α 平均 (119.05 ± 29.35) pg/mL, OPG/RANKL 平均 (1.68 ± 1.43), 骨侵蚀评分平均 (7.33 ± 3.34) 分。经 Spearman 相关性分析, 治疗前骨侵蚀评分与炎症指标正明显相关, 与 OPG 呈负相关, 与 RANKL 呈正相关, 均有统计学意义 ($P < 0.05$), 与 OPG/RANKL 无相关性 ($P > 0.05$)。

9 两组不良反应比较 两组均有不良反应发生。其中治疗组发生肝酶轻度升高 1 例, 对照组发生肝酶轻度升高 2 例, 经保肝降酶后肝功能恢复正常, 不影响试验过程。

讨 论

RA 对患者造成最大的危害是骨及软骨侵蚀, 最

表 5 两组 OPG、RANKL、OPG/RANKL 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	OPG (pg/mL)	RANKL (pg/mL)	OPG/RANKL
对照	28	治疗前	680.78 ± 215.24	400.12 ± 148.35	1.65 ± 1.37
		治疗后	1 305.88 ± 462.14*	189.64 ± 92.45*	6.91 ± 5.12*
治疗	29	治疗前	676.53 ± 214.57	367.87 ± 145.43	1.71 ± 1.52
		治疗后	1 313.97 ± 476.58*	129.24 ± 59.71* [△]	10.21 ± 9.01* [△]

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同期比较, [△] $P < 0.05$ 表 6 两组治疗前后滑膜厚度、关节腔积液、滑膜内血流信号、骨侵蚀结果比较 (mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	滑膜厚度	关节腔积液	滑膜内血流信号	骨侵蚀
对照	28	治疗前	2.38 ± 0.54	2.89 ± 0.63	15.02 ± 5.76	16.54 ± 4.12
		治疗后	2.56 ± 0.51*	2.12 ± 0.61*	6.46 ± 3.12*	17.05 ± 4.24
治疗	29	治疗前	2.13 ± 0.62 [△]	2.96 ± 0.83	15.56 ± 6.34	16.86 ± 3.94
		治疗后	1.92 ± 0.64* [△]	1.36 ± 0.62* [△]	4.47 ± 2.42* [△]	15.74 ± 4.12

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

表 7 两组关节超声下骨侵蚀与炎症指标及 OPG、RANKL、OPG/RANKL 相关性比较

项目		IL-1	IL-6	IL-17	TNF- α	OPG	RANKL	OPG/RANKL
骨侵蚀	r	0.605	0.420	0.870	0.822	-0.452	0.392	-0.520
	P	0.002	0.001	0.002	0.000	0.012	0.039	0.625

终导致骨破坏、骨质疏松、关节脱位、骨骼畸形、劳动动力散失, 目前已证明早期积极治疗能阻止关节的破坏, 减少致残率, 对 RA 而言, 在控制疾病活动度的同时, 还需关注患者骨侵蚀情况, 从而提高关节功能、改善生活质量^[12]。因此, 在选用治疗方案时, 不仅要观察患者是否在症状上需达到临床缓解, 更重要的是影像学对于 RA 的评估。超声对于监测早期骨侵蚀, 及时评价疗效, 指导临床治疗方案, 具有相当大的优势, 已逐渐成为 RA 随访过程中的重要影像工具^[13, 14]。

研究表明, 破骨细胞大量形成和激活与 RA 关节软骨及骨破坏密切相关, 而破骨细胞介导的骨破坏是通过细胞间相互作用和多种细胞因子调控而实现的, 目前认为 OPG/RANK/RANKL 系统具有重要作用^[3]。RANKL 是目前公认的前体破骨细胞分化、成熟的启动因子, 其主要的生理功能是促进破骨细胞分化, 刺激破骨细胞活化, 提高破骨细胞存活, 抑制破骨细胞凋亡。而 OPG 是破骨细胞生成抑制因子, 抑制骨吸收是其最显著的作用。OPG 竞争性与 RANKL 结合, 封闭 RANKL 与 RANK 的结合, 抑制破骨细胞分化、成熟^[15]。由此可见, OPG/RANKL 比值是破骨细胞分化诱导的决定性因素。此外, 炎症因子还参与破骨细胞分化及活性调节的因子。其中, IL-1、IL-6、IL-17、TNF- α ^[16-18] 与 RA 骨侵蚀的发生发展密切相关。

上海中医药大学附属曙光医院风湿病科独创“补肾解毒通络方”治疗 RA, 方以二仙汤为底方, 仙茅、

淫羊藿、川断补肝肾, 续筋骨, 调血脉, 配以肿节风、青风藤、忍冬藤解毒消肿, 片姜黄、牡丹皮、赤芍通络止痛, 全蝎、乌梢蛇穿透筋骨、通达经络、破瘀消坚, 再佐以活血药物, 祛瘀通络, 使络脉通利、血行畅达。全方诸药相配, 发挥补肾、解毒、通络之功效。本研究通过超声影像评估该方对 RA 患者骨侵蚀的作用, 同时检测 OPG/RANKL 以及炎症因子探讨该方可能的作用机制, 结果显示: 在 MTX 治疗基础上加用补肾解毒通络方治疗活动期 RA, 能有效降低患者 VAS 评分、DAS28 评分、关节压痛数、关节肿胀数以及中医证候积分, 且治疗有效率高于对照组, 同时降低 CRP、ESR 表达, 从临床症状、体征以及炎症指标上得到了有效缓解。并运用超声影像学发现治疗组治疗前后滑膜内血流信号减少、滑膜增生数量减少, 达到了部分缓解, 且优于对照组, 通过影像学证实西药基础上加用补肾解毒通络方治疗 RA 疗效较好。在骨侵蚀方面, 本研究发现与对照组相比, 治疗组对 IL-1、IL-6、IL-17、RANKL 有明显的抑制作用, 对 OPG 有促进作用, 说明该方可有效抑制炎症因子, 调控 OPG/RANK/RANKL 水平, 从血清学中推测该方药可能通过抑制了破骨细胞及炎症因子的活性, 延缓骨侵蚀的发生, 但本研究中从影像学上并未证实治疗组对 RA 骨侵蚀有效, 考虑 RA 骨侵蚀的发生本身是不可逆的, 且本研究中治疗周期相对较短, 6 个月对于骨侵蚀的观察时间不充分, 样本量较少, 因此, 在今后的研究中需要用长时间的治疗周期、大样本量

明确该方药对骨侵蚀的影响,提供更加有利、充分的试验依据。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Shio K, Kobayashi H, Asano T, et al. Thrombin-cleaved osteopontin is increased in urine of patients with rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2010, 37 (4): 704-710.
- [2] 叶任高, 陆再英主编. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 897-903.
- [3] Assmann G, Koenig J, Pfreundschuh M, et al. Genetic variations in genes encoding RANK, RANKL, and OPG in rheumatoid arthritis: a case-control study[J]. J Rheumatol, 2010, 37 (5): 900-904.
- [4] 吕明慧, 杨光辉, 何奕坤. 补肾解毒通络方联合甲氨蝶呤治疗活动期类风湿关节炎的临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48 (11): 55-57.
- [5] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American college of rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62 (9): 2569-2581.
- [6] Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria[J]. Clin Exp Rheumatol, 2005, 23 (5 Suppl 39): S93-S99.
- [7] 郑筱萸主编. 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: 115-119.
- [8] Harms MH, Lammers WJ, Douglas T, et al. Major hepatic complications in Ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cholangitis: risk factors and time trends in incidence and outcome[J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113 (2): 254-264.
- [9] 何奕坤, 杨光辉, 郑玥琪, 等. 补肾解毒通络方对类风湿关节炎患者血清中血管新生相关因子的影响[J]. 天津中医药, 2018, 35 (10): 732-735.
- [10] Fransen J, van Riel PL, Fransen J. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria[J]. Clin Exp Rheumatol, 2005, 23 (5): 93-99.
- [11] Williamson A, Hoggart B. Pain: a reinew of three commonly used pain rating scales [J]. J (lin Murs, 2005, 14c7): 798-804.
- [12] Aletaha D, Funovits J, Smolen JS. The importance of reporting disease activity states in rheumatoid arthritis clinical trials[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58 (9): 2622-2631.
- [13] Grassi W, Filipucci E, Farina A, al. Ultrasonography in the evaluation of bone erosions[J]. Ann Rheum Dis, 2001, 60 (2): 98-103.
- [14] 朱一平, 唐以银, 廖林. 膝、腕关节滑膜超声在类风湿关节炎中的临床价值比较[J]. 华西医学, 2009, 24 (11): 2951-2954.
- [15] Silva I, Branco JC. RANK/RANKL/OPG: literature review[J]. Acta Reumatol Port, 2011, 36 (3): 209-218.
- [16] Yoshida Y, Tanaka T. Interleukin 6 and rheumatoid arthritis[J]. Biomed Res Int, 2014, 7 (12): 34-36.
- [17] Benedetti G, Miossec P. Interleukin 17 contributes to the chronicity of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis[J]. Eur J Immunol, 2014, 44 (2): 339-347.
- [18] Boyce BF, Li P, Yao Z, et al. TNF-alpha and pathologic bone resorption[J]. Keio J Med, 2005, 54 (3): 127-131.

(收稿: 2020-04-23 在线: 2022-08-23)

责任编辑: 汤 静