

· 临床论著 ·

新风胶囊治疗强直性脊柱炎随机对照研究

万磊¹ 刘健¹ 黄传兵¹ 李舒¹ 谌曦¹ 范海霞¹ 刘天阳¹ 葛瑶¹
刘磊¹ 李明¹ 赵磊¹ 朱子衡¹ 马熙檬¹ 郑力²

摘要 **目的** 观察新风胶囊对强直性脊柱炎(AS)患者临床疗效、炎症极化及骨代谢的影响。**方法** 40例AS患者按照随机对照表法分为观察组和对照组,每组各20例。对照组采用沙利度胺治疗。观察组采用沙利度胺加新风胶囊治疗。两组均治疗4周为1个疗程,共观察3个疗程。采用国际强直性脊柱炎工作小组(ASAS)拟定的ASAS 20、ASAS 50判断临床疗效。观察治疗前后症状体征变化,包括疼痛视觉模拟评分(VAS)、巴氏AS疾病活动性指数(BASDAI)、巴氏AS功能指数(BASFI)、巴氏AS计量指数(BASMI)、巴氏AS健康综合指数(BAS-G)及中医症状量化评分。免疫比浊法检测炎症活动性指标血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP),酶联免疫吸附法检测I型胶原N端前肽(PINP)、I型胶原羧基端肽β降解产物(β-CTX)、骨钙素(BGP)、抗酒石酸酸性磷酸酶5b(TRACP-5b)、碱性磷酸酶(ALP)。流式细胞术检测M1型巨噬细胞CD86和M2型巨噬细胞CD16表达。**结果** (1)观察组ASAS 20改善有效率高于对照组($P<0.05$);(2)与本组治疗前比较,观察组治疗后BASFI、BASMI、BAS-G显著降低($P<0.05$, $P<0.01$)。骶髂脊背疼痛、晨僵、少气懒言、胸闷、气短、乏力明显降低($P<0.05$, $P<0.01$),CRP、ALP、β-CTX、TRACP-5b降低($P<0.05$, $P<0.01$),BGP表达升高($P<0.01$)。M1标志物CD86降低,M2标志物CD16升高($P<0.01$, $P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组治疗后BASFI、BAS-G降低($P<0.05$),少气懒言、气短、乏力均明显改善($P<0.05$);(3)相关性分析显示,CD86与PINP、TRACP-5b呈正相关($r=0.035$, $P<0.05$; $r=0.457$, $P<0.01$),CD16与BGP呈正相关($r=0.480$, $P<0.01$)。**结论** 新风胶囊可能通过上调CD16表达,下调CD86表达,调节炎症极化向M2转化,降低AS炎症反应,改善骨代谢。

关键词 新风胶囊;强直性脊柱炎;炎症极化;骨代谢;临床疗效

Xinfeng Capsule in Treating Patients with Ankylosing Spondylitis: A Randomized Controlled Trial WAN Lei¹, LIU Jian¹, HUANG Chuan-bing¹, LI Shu¹, CHEN Xi¹, FAN Hai-xia¹, LIU Tian-yang¹, GE Yao¹, LIU Lei¹, LI Ming¹, ZHAO Lei¹, ZHU Zi-heng¹, MA Xi-meng¹, and ZHENG Li² ¹ Department of Rheumatology, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei (230031); ² Department of Cancer Biology, City of Hope National Medical Center and Beckman Research Institute, California (91010), USA

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Xinfeng Capsule (XFC) on the clinical efficacy, inflammation polarization, and bone metabolism of patients with ankylosing spondylitis (AS). **Methods** Totally 40 AS patients, selected as the research objectives, were randomly assigned to observation group and control group by random digit table, 20 in each group. Patients in the control group took Thalidomide. Those in the observation group took Thalidomide plus XFC. The treatment course for all was 4 weeks as a course of treatment,

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81973655);安徽省高校自然科学基金项目(No.KJ2020A0397);科技部国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项(No.2018YFC1705204);全国中医药创新骨干人才培养项目(No.国中医药人教函[2019]128号);安徽中医药大学基金项目(No.2018xrx17);安徽中医药大学第一附属医院院内基金项目(No.2020yfzyc25, No.2020yfzyc55)

作者单位:1.安徽中医药大学第一附属医院风湿病科(合肥 230031);2.Department of Cancer Biology, City of Hope National Medical Center and Beckman Research Institute, California (91010) USA

通讯作者:刘健, Tel: 0551-62850102, E-mail: liujianahzy@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20211231.391

and a total of 3 courses were included. The ASAS20 and ASAS50 proposed by the International Ankylosing Spondylitis Working Group (ASAS) were used to assess the clinical efficacy. Changes in symptoms and signs, including visual analogue scale (VAS), Bath AS disease activity index (BASDAI), Bath AS function index (BASFI), Bath AS measurement index (BASMI), Bath AS global assessment index (BAS-G), and quantitative score of TCM symptoms were observed before and after treatment. Immunoturbidimetric method was used to detect inflammatory activity indicators, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP). And enzyme-linked immunosorbent method was used to detect contents of type I procollagen N-terminal propeptide (PINP) and C-terminal telopeptide of type I collagen (β -CTX), osteocalcin (BGP), anti-tartrate acid phosphatase 5b (TRACP-5b), and alkaline phosphatase (ALP). Flow cytometry was used to detect the expressions of CD86 on M1 macrophages and CD16 on M2 macrophages. **Results** (1) The effective rate of improvement of ASAS 20 in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). (2) Compared with before treatment in the same group, BASFI, BASMI, BAS-G of the observation group were significantly reduced after treatment, sacroiliac spine pain, morning stiffness, lack of breath, chest tightness, shortness of breath, and fatigue were significantly lowered ($P<0.05$, $P<0.01$), CRP, ALP, β -CTX, TRACP-5b decreased ($P<0.05$, $P<0.01$), BGP expression increased ($P<0.01$). M1 marker CD86 decreased, M2 marker CD16 increased ($P<0.01$, $P<0.05$). Compared with the control group after treatment, BASFI and BAS-G decreased after treatment in the observation group ($P<0.05$), and lack of breath, shortness of breath, and fatigue were significantly improved ($P<0.05$). (3) Correlation analyses showed that CD86 was positively correlated with PINP and TRACP-5b ($r=0.035$, $P<0.05$; $r=0.457$, $P<0.01$), and CD16 was positively correlated with BGP ($r=0.480$, $P<0.01$). **Conclusion** XFC regulated the conversion of inflammatory polarization to M2 by up-regulating the expression of CD16 and down-regulating the expression of CD86, reducing AS inflammatory response, and improving bone metabolism.

KEYWORDS Xinfeng Capsule; ankylosing spondylitis; inflammatory polarization; bone metabolism; clinical efficacy

强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 是一种慢性炎症性疾病, 主要影响中轴关节, 部分患者可出现外周关节受累。该疾病的特征在于新的骨形成, 导致滑膜赘生物形成及脊柱关节强直^[1]。AS 的两个主要特征是炎症和骨再形成。AS 伴有多种并发症, 骨质疏松症是 AS 的常见并发症之一。在 AS 疾病的早期阶段伴有骨质丢失^[2]。AS 患者中经常因骨质疏松出现骨折^[3]。有研究表明, 炎症反应参与了 AS 骨质疏松症病理生理过程^[4]。此外, 各种因素如药物摄入以及与疼痛和僵硬有关的疾病活动, 可能会导致 AS 患者骨质疏松的发展。AS 骨代谢的改变与炎症活动有关^[5]。骨破坏在 AS 炎症早期即已出现。在前期 AS 炎性的基础上, 出现“异位”骨化而导致骨桥形成^[6]。炎症可引起骨质破坏, 炎性细胞在 AS 的发病机制中起关键作用^[7, 8]。巨噬细胞在 AS 的炎症过程中发挥了重要作用^[9]。巨噬细胞在局部微环境的刺激下, 可获得不同的表型特征并表现出不同的功能状态, 其表型的动态变化与机体的病理状态相关。经典活化又称 M1 型活化, 代表炎症的启动、进展和维持。替代活化又称 M2 型活化, 表示炎症的消退、慢性炎症形成以及组织修复。M1 和 M2 间的活化过程被称为“炎症极化现象”^[10]。炎性反应与生化骨转换标志

物 (bone turnover marker, BTM) 可能为 AS 骨代谢紊乱提供更多依据^[11]。炎性细胞在 AS 中对聚集蛋白聚糖反应起作用^[12]。研究发现, 炎性细胞因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 在 AS 关节滑膜中高表达, 表明 AS 的进展可能与炎症程度有关^[13]。通过 TNF- α 阻断疗法可使 AS 患者骨形成标志物显著增加, 从而有利于骨形成的骨转换平衡, 并有利于改善 AS 患者腰椎的骨密度 (bone mineral density, BMD)^[14]。双膦酸盐与抗 TNF 药物联用具有协同作用, 可增加 AS 患者的 BMD^[15]。中医药在治疗 AS 关节疼痛及骨破坏方面显示重要作用^[16, 17]。既往研究发现, 新风胶囊可显著降低 AS 患者关节炎性反应, 改善患者关节症状, 提高生活质量水平^[18, 19]。为进一步观察新风胶囊对 AS 关节炎反应及骨质破坏的影响。本次研究通过观察 AS 患者炎症极化标志物表达, 并与骨代谢相关指标联系, 以期更好的探讨新风胶囊改善 AS 骨破坏的临床疗效及可能的作用机制。

资料与方法

1 AS 诊断标准 参考美国风湿病协会修订的 AS 纽约分类标准^[20]。

2 纳入标准 符合 AS 分类标准者; 年龄 19~70 岁; 所有患者均签署知情同意书。

3 排除标准 孕妇或哺乳期女性者; 精神疾患及神志异常者。

4 一般资料 40 例均为 2018 年 4 月—2020 年 12 月安徽中医药大学第一附属医院风湿病科住院的 AS 患者。按随机数字表法分为观察组和对照组, 每组各 20 例。两组基线资料比较 (表 1), 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究通过安徽中医药大学第一附属医院伦理委员会审批 (No.2015AH-20)。

表 1 两组基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男	女	年龄 (岁)	病程 (年)
对照	20	20	0	35.24 ± 16.58	6.04 ± 2.25
观察	20	20	0	36.13 ± 17.92	5.89 ± 2.31

5 治疗方法 对照组采用沙利度胺 (每片 50 mg, 常州制药厂有限公司, 生产批号: 20180220) 口服, 50 mg/次, 1 次/日; 观察组在对照组资料基础上加服新风胶囊 (通用名复方芪苈胶囊, 由黄芪、薏苡仁、蜈蚣、雷公藤组成, 每粒胶囊含生药浸出物 0.4 g, 安徽中医药大学第一附属医院制剂中心生产, 批号: 20180106) 治疗。新风胶囊每次 3 粒, 每日 3 次。两组均 4 周为 1 个疗程, 共观察 3 个疗程。

6 观察项目及检测方法

6.1 ASAS 20、ASAS 50 疗效 采用国际强直性脊柱炎工作小组 (Assessment in Ankylosing Spondylitis International Society, ASAS) 提出的评价标准^[21]。

6.2 症状、体征改善情况 包括疼痛视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS)、巴氏 AS 疾病活动性指数 (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)、巴氏 AS 功能指数 (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI)、巴氏 AS 计量指数 (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASMI)、巴氏 AS 健康综合指数 (Bath Ankylosing Spondylitis Global assessment, BAS-G), 计算方法参考文献^[22]。

6.3 中医证候量化评分 参照《中药新药临床指导原则》^[23] 有关症状分级量化表评分。包括骶髂脊背疼痛、关节压痛、腰脊活动受限、晨僵、少气懒言、胸闷、气短、乏力等, 根据症状无、轻、中、重分别计 0、3、6、9 分。

6.4 血沉 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、碱性磷酸

酶 (alkaline phosphatase, ALP) 测定 患者治疗前后晨空腹采静脉血, 采用免疫比浊法测定 ESR、CRP、ALP, 按照生化试剂盒检测步骤操作。

6.5 血 I 型胶原原 N 端前肽 (type I procollagen N-terminal propeptide, PINP)、I 型胶原羧基端肽 β 降解产物 (β C-terminal telopeptide of type I collagen, β -CTX)、骨钙素 (osteocalcin, BGP)、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (anti-tartrate acid phosphatase 5b, TRACP-5b) 测定 PINP、 β -CTX、BGP、TRACP-5b 均采用 ELISA 法检测, 具体步骤按照说明书操作。ELISA 试剂盒购自美国 ABCam 公司, 批号: ab224527、ab158258、ab99993、ab271210。

6.6 炎症极化指标 CD86、CD16 检测 取肝素钠抗凝的 100 μ L 外周血, 分别加入 10 μ L 抗 CD86-APC、抗 CD16-PE (均购于美国 Beckman-Coulter 公司)。混匀, 室温避光孵育 20 min; 加红细胞裂解液 500 μ L, 并振荡混匀, 室温避光孵育 15 min。上 XL-ESPIC MCL 型流式细胞仪 (美国 Beckman 公司产品) 检测。以前向散射 (FSC) 为横坐标, 以纵向散射为纵坐标 (SSC) 做散点图, 设定淋巴细胞门, 然后确定各荧光的分界游标, 采用流式细胞术检测 CD86⁺、CD16⁺ 表达。

7 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。非正态分布数据采用 sqrt 函数、ln 函数和 lg 函数转换为正态分布特性的数据。两组间正态分布数据比较采用 t 检验, 各指标之间相关性分析采用 Spearman 相关性分析, 绘制受试者工作特征曲线 (ROC) 分析 PINP、 β -CTX、BGP、TRACP-5b 对 ASAS20、ASAS 50 的预测价值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 本次研究无病例脱落, 均完成病例随访, 具体流程见图 1。

2 两组 ASAS 20、ASAS 50 疗效比较 对照组 ASAS 20 改善为 10 例, 有效率 50%, ASAS 50 改善为 6 例, 有效率 30%。观察组 ASAS 20 改善为 16 例, 有效率 80%, ASAS 50 改善为 7 例, 有效率 35%。观察组 ASAS 20 改善有效率高于对照组 ASAS 20 有效率 ($\chi^2=3.956, P=0.047$)。观察组 ASAS 50 改善有效率高于对照组 ASAS 50 有效率, 但差异无统计学意义 ($\chi^2=0.114, P=0.736$)。

2 两组治疗前后 VAS、BASDAI、BASFI、BASMI、BAS-G 积分比较 (表 2) 与本组治疗前

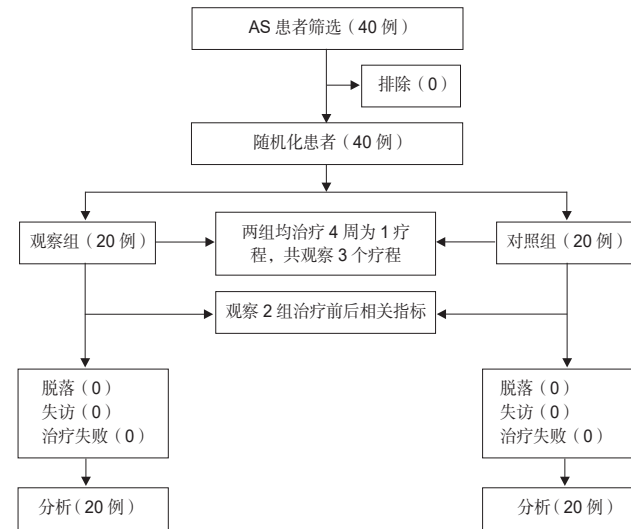


图 1 病例流程图

比较, 观察组治疗后 VAS ($t=1.802$, $P=0.080$)、BASDAI ($t=0.091$, $P=0.928$) 降低, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$); BASFI ($t=3.351$, $P=0.002$)、BASMI ($t=2.335$, $P=0.025$)、BAS-G ($t=3.145$, $P=0.003$) 显著降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)。对照组 VAS ($t=1.700$, $P=0.097$)、BASDAI ($t=1.729$, $P=0.092$)、BASMI ($t=1.941$, $P=0.060$) 降低, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$); BASFI ($t=6.036$, $P=0.000$)、BAS-G ($t=5.145$, $P=0.000$) 显著降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)。与对照组同期比较, 观察组治疗后 BASFI ($t=2.303$, $P=0.027$)、BAS-G ($t=2.043$, $P=0.048$) 降低更明显 ($P<0.05$)。

3 两组治疗前后中医症状积分比较 (表 3) 与本组治疗前比较, 观察组骶髂脊背疼痛 ($t=2.847$, $P=0.007$)、晨僵 ($t=4.561$, $P=0.000$)、少气懒言 ($t=6.919$, $P=0.000$)、胸闷 ($t=4.347$, $P=0.000$)、气

短 ($t=3.433$, $P=0.001$)、乏力 ($t=8.446$, $P=0.000$) 评分明显降低 ($P<0.01$)。对照组骶髂脊背疼痛 ($t=2.551$, $P=0.015$)、晨僵 ($t=2.742$, $P=0.009$)、少气懒言 ($t=2.617$, $P=0.013$)、胸闷 ($t=5.490$, $P=0.000$) 评分明显降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)。且观察组少气懒言 ($t=-4.251$, $P=0.000$)、气 ($t=-2.219$, $P=0.033$)、乏力 ($t=-10.292$, $P=0.000$) 评分降低较对照组更甚 ($P<0.05$, $P<0.01$)。

4 两组治疗前后 ESR、CRP 及 ALP 比较 (表 4) 与本组治疗前比较, 观察组治疗后 CRP ($t=2.458$, $P=0.019$)、ALP ($t=2.387$, $P=0.022$) 降低更明显; 对照组治疗后 CRP ($t=3.497$, $P=0.001$) 降低更明显 ($P<0.05$, $P<0.01$)。

表 4 两组治疗前后 ESR、CRP 及 ALP 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)	ALP (U/L)
对照	20	治疗前	29.61 ± 6.54	9.93 ± 1.81	82.05 ± 12.09
		治疗后	29.38 ± 7.24	6.99 ± 3.29**	74.08 ± 21.90
观察	20	治疗前	30.78 ± 9.14	9.44 ± 4.15	83.82 ± 19.76
		治疗后	27.93 ± 4.44	6.61 ± 3.04*	72.07 ± 9.69*

注: 与本组治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

5 两组治疗前后血清 PINP、 β -CTX、BGP、TRACP-5b 的变化比较 (表 5) 与本组治疗前比较, 观察组 β -CTX ($t=2.351$, $P=0.024$)、TRACP-5b ($t=2.310$, $P=0.026$) 降低 ($P<0.05$), BGP ($t=-3.514$, $P=0.001$) 表达升高 ($P<0.01$)。对照组 PINP ($t=2.707$, $P=0.010$) 降低 ($P<0.05$)。与对照组治疗后比较, 观察组 BGP ($t=2.201$, $P=0.034$) 升高更明显 ($P<0.05$)。

6 两组治疗前后炎症极化指标 (M1、M2) 比较 (表 6) 与本组治疗前比较, 观察组 M1 标志

表 2 两组治疗前后 VAS、BASDAI、BASFI、BASMI 及 BAS-G 变化比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	VAS	BASDAI	BASFI	BASMI	BAS-G
对照	20	治疗前	5.88 ± 1.61	5.55 ± 1.36	6.00 ± 1.36	5.97 ± 1.76	6.74 ± 1.32
		治疗后	5.07 ± 1.40	4.51 ± 2.33	3.69 ± 1.03*	4.82 ± 1.99	4.26 ± 1.70**
观察	20	治疗前	5.52 ± 1.85	5.73 ± 1.59	6.26 ± 1.23	6.14 ± 1.91	6.78 ± 1.26
		治疗后	4.40 ± 2.08	5.69 ± 1.59	4.70 ± 1.67** [△]	4.68 ± 2.03*	5.34 ± 1.62** ^{△△}

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

表 3 两组治疗前后中医症状积分变化情况比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	骶髂脊背疼痛	关节压痛	腰脊活动受限	晨僵	少气懒言	胸闷	气短	乏力
对照	20	治疗前	5.13 ± 2.27	4.64 ± 2.58	6.42 ± 1.56	3.19 ± 1.70	5.42 ± 2.54	3.64 ± 1.26	5.81 ± 3.13	3.54 ± 1.90
		治疗后	3.65 ± 1.25*	3.46 ± 1.58	6.02 ± 2.45	2.08 ± 0.61**	3.72 ± 1.41*	1.78 ± 0.83**	4.89 ± 2.94	3.09 ± 0.63
观察	20	治疗前	5.16 ± 2.53	4.67 ± 1.62	6.24 ± 3.15	3.76 ± 1.38	5.29 ± 1.81	3.73 ± 1.47	5.42 ± 2.38	3.53 ± 1.13
		治疗后	3.49 ± 0.69**	3.73 ± 1.41	5.64 ± 1.00	2.31 ± 0.30**	2.01 ± 1.09**	2.15 ± 0.67**	3.25 ± 1.49**	1.16 ± 0.55** ^{△△}

注: 与本组治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与对照组同期比较, [△] $P<0.05$, ^{△△} $P<0.01$

表 5 两组治疗前后血清 PINP、 β -CTX、BGP 及 TRACP-5b 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PINP (ng/mL)	β -CTX (ng/mL)	BGP (ng/mL)	TRACP-5b (U/L)
对照	20	治疗前	161.97 $\pm$ 29.47	70.54 $\pm$ 17.37	29.64 $\pm$ 10.19	15.88 $\pm$ 3.89
		治疗后	127.79 $\pm$ 48.16*	65.13 $\pm$ 8.97	35.36 $\pm$ 12.24	16.04 $\pm$ 9.11
观察	20	治疗前	160.08 $\pm$ 50.03	73.52 $\pm$ 18.96	28.41 $\pm$ 8.45	16.28 $\pm$ 5.90
		治疗后	138.95 $\pm$ 48.38	59.80 $\pm$ 17.92*	48.95 $\pm$ 24.73** Δ	12.24 $\pm$ 5.11*

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

物 CD86 表达降低 ($t=6.099$, $P=0.000$), M2 标志物 CD16 表达升高 ($t=-7.153$, $P=0.000$); 对照组 CD86 表达降低, CD16 表达升高, 差异均有统计学意义 ($t=7.574$, $t=-3.503$, $P<0.01$)。与对照组治疗后比较, 观察组 CD16 表达升高更明显 ($t=2.295$, $P<0.05$)。

表 6 两组治疗前后 M1、M2 标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CD86	CD16
对照	治疗前	20	12.94 $\pm$ 3.69	13.80 $\pm$ 3.47
	治疗后		4.93 $\pm$ 2.94*	18.03 $\pm$ 4.14*
观察	治疗前	20	12.71 $\pm$ 3.35	12.19 $\pm$ 3.92
	治疗后		6.41 $\pm$ 3.17*	20.91 $\pm$ 3.77* Δ

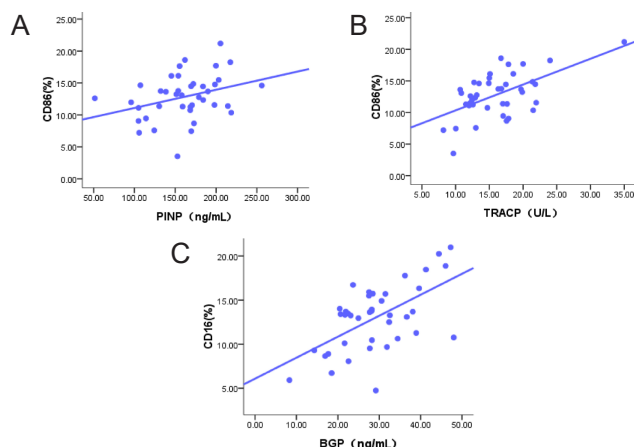
注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P<0.05$

7 相关性分析 (图 2、3) CD86 与 PINP、TRACP-5b 呈正相关 ($r=0.035$, $P<0.05$; $r=0.457$, $P<0.01$), CD16 与 BGP 亦呈正相关 ($r=0.480$, $P<0.01$)。ASAS 20、ASAS 50 与骨代谢指标的相关性分析显示, 在 ASAS20 改善方面, 骨代谢指标 CTX、TRACP-5b AUC 分别为 0.745 ($P=0.008$)、0.738 ($P=0.010$), 敏感性、特异性高于 PINP、BGP; 在 ASAS 50 改善方面, 骨代谢指标 PINP AUC=0.710 ($P=0.023$), 敏感性、特异性高于 β -CTX、TRACP-5b、BGP。

讨论

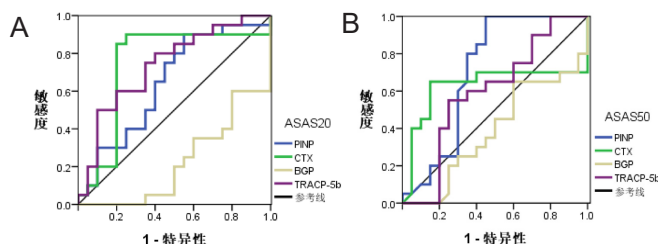
AS 是一种慢性和全身性的血清阴性炎症性脊柱关节炎, 其特征性在于脊柱和关节炎症。AS 可能会在患处引起新的骨形成^[24]。韧带或肌腱与骨骼的连接部位是 AS 发生炎症和退行性病理变化的主要目标。炎症在韧带钙化过程中起主要作用, 并导致疼痛。它可导致脊柱的柔韧性降低, 并最终导致脊柱活动度的丧失, 脊柱和关节破坏以及强直融合。AS 在骨骼重塑过程包括新骨形成、耻骨联合症以及骨质流失, 增加了骨质疏松症的风险^[25, 26]。

研究表明^[27], AS 患者的骨质疏松症患病率增加。骨转换在 AS 患者的骨质疏松发展中起重要作用。 β -CTX 与 AS 骨质破坏独立相关, 这表明 β -CTX



注: A 为 CD86 与 PINP 关系; B 为 CD86 与 TRACP-5b 关系; C 为 CD16 与 BGP 关系

图 2 CD86、CD16 与 PINP、TRACP-5b、BGP 相关性分析结果



注: 为 ASAS 20; B 为 ASAS 50

图 3 骨代谢指标与 ASAS 20、ASAS 50 相关关系的 ROC 曲线

是检测 AS 骨丢失的有价值的标志物。 β -CTX 与髋部骨密度评分之间发现显著负相关, 而较高的 β -CTX 与低 BMD 独立相关。提示 AS 具有骨形成增加和骨吸收增加的特征。研究发现, AS 患者 BPG 水平降低可能是导致股骨 BMD 降低的原因。在 AS 活动性疾病状态下, BPG 的过量产生促进新骨形成^[28]。本研究结果显示, 新风胶囊能明显改善 AS 患者 ASAS 20、ASAS 50。且治疗后关节疼痛症状及功能指标 VAS、BASDAI、BASFI、BASMI、BAS-G 均明显改善。本研究显示, 新风胶囊治疗后 β -CTX、TRACP-5b 降低。与常规治疗的患者相比, 新风胶囊治疗的 AS 患者的 BPG 水平显著升高。说明新风胶囊在提高 AS 患者临床疗效时, 可调节骨质破坏、改善骨代谢。新风胶囊治疗后, 通过调节与新骨

形成有关的指标,影响了 AS 患有活动性指标 VAS、BASDAI、BASFI、BASMI、BAS-G 等。同时提高患者生活质量。

AS 慢性炎性关节炎既涉及炎症,也涉及骨骼结构的破坏^[29-31]。炎症会刺激新的骨骼形成,炎症与骨增生之间有具体的联系^[32, 33]。AS 炎症反应特征是淋巴细胞,巨噬细胞和滑膜细胞的相互作用,基质金属蛋白酶和细胞因子如 TNF、IL-1 及白 IL-6 异常分泌导致关节和边缘骨的过度钙化,以及骨修复不良^[34, 35]。过多和异位的骨化会导致软骨形成以及骨质流失。某些促炎细胞因子,例如 TNF、IL-23 和 IL-17 以及包括转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β) 和骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 在内的因子,都可以促进 AS 的这种病理过程^[36-38]。且 ESR 对 β -CTX 具有独立的影响。显示了炎症参与 AS 骨破坏过程。本研究结果显示,通过相关性分析发现炎症极化 M1 标志物 CD86 与 PINP、TRACP-5b 呈正相关, M2 标志物 CD16 与 BGP 呈正相关。本研究的结果还表明,炎症过程参与了 AS 相关骨质疏松症的过程。因此,减轻炎症的疗法可抑制骨吸收。本研究显示,新风胶囊可降低 AS 患者炎性活动性指标 ESR、CRP 表达,且通过新风胶囊治疗后, M1 标志物 CD86 表达降低, M2 标志物 CD16 表达升高。说明新风胶囊可调控炎症极化,抑制 AS 炎症反应。研究结果表明新风胶囊通过抑制 AS 的炎症来调节骨代谢。

综上所述,新风胶囊通过上调 CD16 表达,下调 CD86 表达,调节炎症极化向 M2 转化,降低 AS 炎症反应,改善骨代谢。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] FP Essent. Autoimmune conditions: ankylosing spondylitis[J]. FP Essent, 2020, 494: 30-35.
- [2] Han Y, Liu C, Lei M, et al. LncRNA TUG1 was upregulated in osteoporosis and regulates the proliferation and apoptosis of osteoclasts[J]. J Orthop Surg Res, 2019, 14 (1): 416.
- [3] Ognjenovic M, Raymond WD, Inderjeeth CA, et al. The risk and consequences of vertebral fracture in patients with ankylosing spondylitis: a population-based data linkage study[J]. J Rheumatol, 2020, 47 (11): 1629-1636.
- [4] Hu ZB, Wei B, Wu SK, et al. Changes in bone mineral density and bone metabolic indices in ankylosing spondylitis mouse model complicated with osteoporosis[J]. Exp Ther Med, 2018, 16 (2): 811-815.
- [5] Chisălău BA, Crînguș LI, Vreju FA, et al. New insights into IL-17/IL-23 signaling in ankylosing spondylitis[J]. Exp Ther Med, 2020, 20 (4): 3493-3497.
- [6] Gulyás K, Horváth Á, Végh E, et al. Effects of 1-year anti-TNF- α therapies on bone mineral density and bone biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis[J]. Clin Rheumatol, 2020, 39 (1): 167-175.
- [7] Oliveira TC, Gomes MS, Gomes AC. The crossroads between infection and bone loss[J]. Microorganisms, 2020, 8 (11): E1765.
- [8] Liu H, Zhou J, Bi J, et al. Potential regulatory factors in the pathogenesis of ankylosing spondylitis[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2020, 66 (5): 105-110.
- [9] Akhtari M, Vojdani M, Javini A, et al. Activation of adenosine A2A receptor induced interleukin-23 mRNA expression in macrophages of ankylosing spondylitis patients[J]. Cytokine, 2020, 128: 154997.
- [10] Tavukcuoglu E, Horzum U, Yilmaz KB, et al. PD-L2+ wound zone macrophage-like cells display M1/M2-mixed activation and restrain the effector Th1 responses[J]. Immunol Cell Biol, 2020, 98 (2): 152-164.
- [11] Iaremenko O, Shynkaruk I, Fedkov D, et al. Bone turnover biomarkers, disease activity, and MRI changes of sacroiliac joints in patients with spondyloarthritis[J]. Rheumatol Int, 2020, 40 (12): 2057-2063.
- [12] Xu F, Guanghao C, Liang Y, et al. Treg-promoted new bone formation through suppressing TH17 by secreting interleukin-10 in ankylosing spondylitis[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2019, 44 (23): E1349-E1355.
- [13] Nam EJ, Lee WK. Early achievement of ASDAS clinical response is associated with long-term improvements in metrological outcomes in patients

- with ankylosing spondylitis treated with TNF- α blockers[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (41): e22668.
- [14] Manica SR, Sepriano A, Pimentel-Santos F, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in patients with axial spondyloarthritis: is the reason to switch relevant?[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22 (1): 195.
- [15] Tang HY, Li YZ, Tang ZC, et al. Efficacy of alendronate for the treatment of ankylosing spondylitis: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (30): e21089.
- [16] Kim K, Pak K, Kim IJ, et al. Association of regional bone synthetic activities of vertebral corners and vertebral bodies quantified using ^{18}F -fluoride positron emission tomography with bone mineral density on dual energy X-ray absorptiometry in patients with ankylosing spondylitis[J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (8): 2656.
- [17] 胡建国, 陈湘君, 顾军花, 等. 温肾化痰方联合沙利度胺片治疗强直性脊柱炎 28 例疗效观察 [J]. *中成药*, 2010, 32 (7): 1099-1102.
- [18] 方妍妍, 刘健, 忻凌, 等. 健脾单元疗法改善强直性脊柱炎患者血小板参数及免疫炎症指标的数据挖掘研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35 (10): 1245-1250.
- [19] 方利, 刘健, 朱福兵. 新风胶囊对强直性脊柱炎活动期患者血栓形成因子及炎症细胞因子的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36 (10): 1202-1207.
- [20] EBringer RW. Sequential studies in AS: association of lebsiallapneumoniae with active disease[J]. *Ann Rheum Dis*, 1978, 37: 146.
- [21] 杨岫岩. 强直性脊柱炎的疗效评价 [J]. *实用医学杂志*, 2002, 18 (2): 118-119.
- [22] 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.
- [23] 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: 123.
- [24] Li L, Chen B, Zhao H, et al. Bone changes and curative effect of infliximab in patients with ankylosing spondylitis[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2020, 20 (3): 437-443.
- [25] Shah M, Maroof A, Gikas P, et al. Dual neutralisation of IL-17F and IL-17A with bimekizumab blocks inflammation-driven osteogenic differentiation of human periosteal cells[J]. *RMD Open*, 2020, 6 (2): e001306.
- [26] 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.
- [27] Zhao J, Zhang Y, Liu B. microRNA 204 5p inhibits the osteogenic differentiation of ankylosing spondylitis fibroblasts by regulating the Notch2 signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22 (3): 2537-2544.
- [28] Man S, Ji X, Zhang L, et al. Effects of types and degrees of ankylosing spondylitis hip structural damages on post-total hip arthroplasty outcome measurements[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (46): e23174.
- [29] Zhao J, Huang C, Huang H, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis in a Chinese population: a systematic review and meta-analysis[J]. *Rheumatol Int*, 2020, 40 (6): 859-872.
- [30] 王玉明, 王北, 张秦, 等. 清热养阴除湿丸治疗活动期强直性脊柱炎对炎性指标的影响及临床疗效观察 [J]. *中成药*, 2008, 5 (5): 635-638.
- [31] He X, Dong Y. Ankylosis progressive homolog upregulation inhibits cell viability and mineralization during fibroblast ossification by regulating the Wnt/ β catenin signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22 (6): 4551-4560.
- [32] Rozmus D, Ciesielska A, Płomiński J, et al. Vitamin D binding protein (VDBP) and its gene polymorphisms—the risk of malignant tumors and

- other diseases[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (21): 7822.
- [33] Resende GG, Machado CRL, Rocha MA, et al. IL-22 increases the production of sFRP3 by FLS in inflammatory joint diseases[J]. Braz J Med Biol Res, 2020, 53 (9): e9880.
- [34] Wang C, Li W. Effects of etanercept and infliximab on bone metabolism indexes in patients with ankylosing spondylitis[J]. Exp Ther Med, 2020, 19 (1): 585–590.
- [35] Jung JY, Han SH, Hong YS, et al. Inflammation on spinal magnetic resonance imaging is associated with poor bone quality in patients with ankylosing spondylitis[J]. Mod Rheumatol, 2019, 29 (5): 829–835.
- [36] Liu Z, Huang F, Luo G, et al. miR-214 stimulated by IL-17A regulates bone loss in patients with ankylosing spondylitis[J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59 (5): 1159–1169.
- [37] Lim DH, Lee EJ, Kwon OC, et al. Effect of tumor necrosis factor inhibition on spinal inflammation and spinal ankylosis in SKG mice[J]. Sci Rep, 2019, 9 (1): 18000.
- [38] Beek KJ, Rusman T, van der Weijden MAC, et al. Long-term treatment with TNF-alpha inhibitors improves bone mineral density but not vertebral fracture progression in ankylosing spondylitis[J]. J Bone Miner Res, 2019, 34 (6): 1041–1048.
- (收稿: 2021-04-03 在线: 2021-01-24)
- 责任编辑: 段碧芳
英文责编: 张晶晶

中国老年学和老年医学学会中西医结合分会 2022 年学术年会 暨中西医结合老年综合评估培训班纪要

2022 年 9 月 17—18 日, 中国老年学和老年医学学会中西医结合分会 2022 年学术年会暨中西医结合老年综合评估培训班于线上顺利召开, 会议由中国老年学和老年医学学会中西医结合分会主办, 中国中医科学院西苑医院承办。

本次大会以“健康老龄, 守正创新”为主题, 会议内容包括特邀报告、主题报告、专题报告、中西医结合老年综合评估培训班。开幕式由中西医结合分会副主任委员兼总干事、中国中医科学院西苑医院刘玥主任医师主持, 中国中医科学院西苑医院院长刘震教授、中国中医科学院西苑医院陈可冀院士以及中国老年学和老年医学学会刘维林会长发表致辞, 对中西医结合分会今后的工作提出了宝贵建议。

与会专家们进行了内容精彩丰富的主题演讲。国家老年疾病临床医学研究中心(华西)主任董碧蓉教授系统讲解了“衰老与抗衰老的研究现状”; 清华大学长聘教授、北京市中医药交叉研究所所长李楠就“胃癌治未病的智慧与精准模式探索”做了特邀报告; 香港中文大学中医学院院长林志秀教授就“源于中药的抗老年痴呆有效成分的发现和产品开发”进行了深入讲解; 中西医结合分会主任委员、中国中医科学院西苑医院副院长徐凤芹教授就“中西医结合老年医学学科建设与诊疗模式”专题进行了较为全面深入地介绍; 中西医结合分会副主任委员、江苏省中医院陈晓虎副院长主讲了中西医结合治疗老年高血压的思考; 中西医结合分会副主任委员、哈尔滨医科大学附属第一医院老年病科吴秀萍主任讲授了老年静脉血栓栓塞症抗凝治疗的药物选择; 中日友好医院皮肤科主任医师教授白彦萍介绍了关于传承与创新, 中西医结合治疗银屑病的探讨。

大会还设立了中西医结合老年综合评估培训班。中西医结合老年综合评估论坛由中国中医科学院西苑医院老年二科张颖主任医师、谢晓磊护士长、曾文颖副主任医师、张萍副主任医师等主持, 邀请了 12 位中西医结合老年医学临床骨干人才作了精彩发言。

观众通过互联网平台踊跃参会, 最高在线人数达千人以上, 大会讲者及主持专家们结合自己的研究成果, 为大家介绍了中西医结合老年医学临床和基础研究领域的最新进展。中西医结合老年医学事业任重道远, 相信通过广泛而深入地学术讨论和交流, 将有力推动中西医结合老年医学的学科建设、人才培养及科技创新。

(鞠春晓 刘 玥整理)