

强脊方辅助治疗中轴型未分化脊柱关节病的临床观察

何梦吟[△] 范伏元

摘要 **目的** 通过 4 周开放性试验评价中药强脊方辅助治疗中轴型未分化脊柱关节病的疗效和安全性。**方法** 将符合纳入标准的 54 例中轴型未分化脊柱关节病肾虚督寒证患者采用随机数字表法分为 2 组, 对照组 27 例, 口服塞来昔布胶囊 0.2 g/次, 2 次/天; 治疗组 27 例, 在对照组用药基础上加服强脊方(组成: 仙灵脾 15 g 鹿角胶 15 g 狗脊 15 g 杜仲 20 g 续断 10 g 牛膝 15 g 骨碎补 15 g 桑寄生 20 g 蠮螬 10 g 全蝎 5 g 独活 10 g 羌活 10 g 王不留行 10 g 白芥子 6 g 甘草 6 g, 每日 1 剂, 每日 2 次)。疗程均为 4 周。两组分别于治疗前及治疗 4 周后对强直性脊柱炎活动指数(BASDAI)、强直性脊柱炎功能指数(BASFI)、强直性脊柱炎测量指数(BASMI)、全身痛和脊柱痛评分、患者和医生的总体评价、生活质量问卷(ASQoL)及血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)进行观察, 并评价两组 ASAS 20 改善率。**结果** 共 50 例患者完成了试验观察, 其中治疗组 26 例, 对照组 24 例。与治疗前比较, 两组 BASDAI、BASFI、BASMI、ASQoL、ESR、CRP 均有改善, 两组治疗后组间比较, 除 BASMI 指数和 ESR 两项指标外, 强脊方治疗组疗效均优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$); 治疗 4 周后达到 ASAS 20 的例数治疗组为 20 例(76.92%), 对照组为 12 例(50.00%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组均无明显药物不良反应。**结论** 强脊方联合塞来昔布胶囊治疗中轴型未分化脊柱关节病患者疗效优于单用塞来昔布胶囊。

关键词 中轴型未分化脊柱关节病; 强脊方; 临床观察

Adjunctive Treatment of Axial Undifferentiated Spondyloarthritis by Qiangji Recipe: a Clinical Study HE Meng-yin and FAN Fu-yuan Department of Rheumatology, First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha (410007), China

ABSTRACT **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of Qiangji Recipe (QR) in adjunctive treatment of axial undifferentiated spondyloarthritis (axuSpA) through a four-week open study. **Methods** Fifty-four axuSpA patients of Shen-deficiency Du-channel cold syndrome (SDDCS) in line with inclusive criteria were recruited and assigned to the treatment group and the control group according to random digit table, 27 in each group. Patients in the control group took Celecoxib Capsule (0.2 g each time, twice per day). Patients in the treatment group additionally took QR (consisting of *Herba Epimedii* 15 g, antler glue 15 g, *Cibotium Barometz* 15 g, eucommia bark 20 g, *dipsacus asper* 10 g, two toothed achyranthes root 15 g, *drynaria* 15 g, *Taxillus Chinensis* 20 g, ground beetle 10 g, scorpion 5 g, wild celery 10 g, notopterygium incisum 10 g, cow-fat seed 10 g, white mustard seed 6 g, and licorice root 6 g, one dose per day, twice daily). The therapeutic course for all was 4 weeks. The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), the Bath AS Metrology Index (BASMI), total body pain and spinal pain, patient and physician global assessment on a four-point scale, the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) were measured before and after 4 weeks of treatment. The primary end point in this study was the proportion of patients with a 20% improvement response according to the ASAS International Working Group Criteria (ASAS 20 responders) at week 4. **Results** Totally 50 patients completed this trial, 26 in the treatment group and 24 in the control group. Improvement of

作者单位: 湖南中医药大学第一附属医院风湿科(长沙 410007)

通讯作者: 范伏元, Tel: 13607314168; E-mail: ffy023@163.com

[△]现在浙江省立同德医院肾病科(杭州 310012)

DOI: 10.7661/CJIM.2015.01.0037

BASDAI, BASFI, BASMI, ASQoL, ESR, and CRP was shown in both groups after treatment. Better effect was shown in the treatment group in all indices except ESR and BASMI after treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Twenty cases (accounting for 76.92%) in the treatment group achieved ASAS 20 response at week 4, while 12 cases (accounting for 50.00%) in the control group achieved ASAS 20 response at week 4 ($P < 0.05$). No obvious adverse reaction occurred in the two groups. Conclusion QR combined Celecoxib Capsule showed better effect in treating axuSpA patients than using Celecoxib Capsule alone.

KEYWORDS axial undifferentiated spondyloarthritis; Qiangji Recipe; clinical study

中轴型未分化脊柱关节病(axial undifferentiated spondyloarthritis, axuSpA)是指具有脊柱关节病(spondyloarthropathy, SpA)的临床、实验室或骶髂关节炎的影像学特征,但又达不到目前任何一种肯定SpA诊断标准的一个临时诊断。国外报道 axuSpA 的发病率为 0.6%~1.9%^[1],是强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)患病率的 2~6 倍,不少学者认为 axuSpA 是 SpA 中最为常见的类型,可能为 AS 的早期阶段,经 10 年以上随访,超过 50% SpA 患者将发展为 AS^[2],尤其是 axuSpA 更易发展为 AS^[3]。SpA 早期治疗效果明显好于晚期,因此对 axuSpA 患者进行早期干预及治疗,延缓病程的进展,最大程度的保全患者的功能十分重要。

目前西医尚无针对中轴关节的特效药物,非甾体类抗炎药为目前公认 SpA 的一线用药及基础治疗,但其无改善病情作用。慢作用抗风湿药物(DMARDs)治疗中轴关节的疗效还不肯定,缺乏循证医学的证据。抗肿瘤坏死因子(TNF- α)制剂用于 axuSpA 的研究报道较少,且价格昂贵,增加感染风险等限制其应用。中医药具有个体化、多靶点、整体调节、不良反应少的优势,越来越受到人们的重视。笔者采用强脊方治疗 axuSpA 病患者取得较好疗效,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 axuSpA 诊断标准 参考国际脊柱关节炎评价工作组(ASAS)2009 年中轴型 SpA 分类标准^[4]。由于 axuSpA 的诊断是在排除了其他 SpA 亚型如强直性脊柱炎、银屑病关节炎、炎性肠病性关节炎等后作出的诊断,故需排除达到纽约标准放射学要求者,排除合并有银屑病、克罗恩病、溃疡性结肠炎者。

1.2 中医辨证分型标准 参考《22 个专业 95 个病种中医临床诊疗方案》^[5]中及肾虚督寒证诊断标准^[6]。

2 纳入标准 (1)符合西医诊断标准和中医辨证分型标准;(2)入组前 1 个月内未使用 DMARDs、

激素及生物制剂;(3)年龄 16~65 岁;(4)患者能够完全理解并正确填写相关问卷;(5)签署知情同意书。

3 排除标准 (1)合并有其他风湿性疾病者;(2)合并其他系统严重慢性疾病者。(3)妊娠或哺乳期妇女;(4)患者现有发热,或合并有急性虹膜炎。

4 一般资料 54 例患者均为 2013 年 3 月—2014 年 5 月湖南中医药大学第一附属医院风湿科门诊及住院患者。采用随机数字表法将其分为治疗组 27 例及对照组 27 例。两组一般情况(表 1)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组一般情况比较

组别	例数	男/女	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (月, $\bar{x} \pm s$)	家族史 (例)
治疗	27	15/12	29.75 $\pm$ 8.94	22.63 $\pm$ 17.32	3
对照	27	16/11	27.89 $\pm$ 9.26	19.50 $\pm$ 14.58	4

5 治疗方法 对照组口服塞来昔布胶囊(0.2 g/粒,辉瑞制药有限公司生产),每次 0.2 g,每天 2 次。治疗组在对照组用药基础上加服强脊方(组成:仙灵脾 15 g 鹿角胶 15 g 狗脊 15 g 杜仲 20 g 续断 10 g 牛膝 15 g 骨碎补 15 g 桑寄生 20 g 虻虫 10 g 全蝎 5 g 独活 10 g 羌活 10 g 王不留行 10 g 白芥子 6 g 甘草 6 g),由湖南中医药大学第一附属医院药学部制剂室统一煎制,每日 1 剂,每日 2 次。两组均连续服药 4 周。

6 观察项目及检测方法

6.1 两组治疗开始前及治疗 4 周后检测强直性脊柱炎活动指数(BASDAI)^[7]、强直性脊柱炎功能指数(BASFI)^[8]、强直性脊柱炎测量指数(BASMI)^[8]、全身和脊柱疼痛 VAS(0~10cm)评分、患者及医生总体评价 VAS(0~10cm)评分、生活质量问卷(ASQoL)^[9]。每一病例的所有临床评估均由同一位研究者完成。

6.2 两组达到 ASAS 20、50、70 改善标准比例 ASAS 20、50、70 改善标准^[10]的定义分别为患者总体评价、脊柱痛评分、BASFI、BASDAI(第 5、6 个问题的平均值)4 项中至少 3 项达到 20%、50%、70%的缓

解,或绝对值有 1 分的进步。

6.3 实验室指标 治疗前后还进行血、尿常规,肝、肾功能等安全性指标及血沉(ESR)和 C 反应蛋白(CRP)检测。

7 统计学方法 应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,计量资料符合正态分布采用 t 检验,否则采用秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 治疗组 1 例患者退出,对照组 3 例退出,主要原因是不能坚持服药及失访。

2 两组治疗前后 BASDAI、BASFI、BASMI 比较(表 2) 两组治疗后 BASDAI、BASFI、BASMI 指数均较治疗前改善,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。两组治疗后组间比较,除 BASMI 外,BASDAI、BASFI 指数治疗组疗效均优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组治疗前后 BASDAI、BASFI、BASMI 指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	BASDAI	BASFI	BASMI
治疗	26	治疗前	3.73 ± 0.98	2.48 ± 0.58	1.32 ± 0.82
		治疗后	1.55 ± 0.53 **△	1.22 ± 0.39 **△	0.79 ± 0.71 *
对照	24	治疗前	3.68 ± 1.29	2.26 ± 0.54	1.44 ± 0.92
		治疗后	2.29 ± 1.05 **	1.51 ± 0.42 **	0.72 ± 0.83 *

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$;下表同

3 两组治疗前后全身痛和脊柱痛评分、患者和医生的总体评价及生活质量问卷(ASQoL)比较(表 3) 两组治疗后全身痛、脊柱痛评分,患者和医生总体评价及生活质量问卷(ASQoL)均较治疗前有明显改善,差异有统计学意义($P < 0.01$)。且治疗后治疗组各参数优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

4 两组治疗前后炎症指标比较(表 4) 两组治疗后炎症指标 ESR、CRP 比较均有下降,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗后组间比较,ESR

表 4 两组治疗前后炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)
治疗	26	治疗前	47.00 ± 21.641	45.53 ± 22.84
		治疗后	31.26 ± 12.520 **	15.03 ± 9.78 **△
对照	24	治疗前	53.33 ± 27.52	45.56 ± 33.37
		治疗后	35.56 ± 16.42 *	22.94 ± 12.85 *

差异无统计学意义($P > 0.05$),CRP 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

5 疗效 以第 4 周达到 ASAS 20 的患者比例为主要治疗终点。治疗组 20 例(76.92%),明显高于对照组 12 例(50.00%),差异有统计学意义($\chi^2 = 3.926$, $P < 0.05$)。达到 ASAS 50、70 的患者治疗组分别为 14 例(53.85%)、3 例(11.53%);对照组分别为 7 例(29.17%)、1 例(4.16%),治疗组均高于对照组,但差异无统计学意义($\chi^2_{ASAS 50} = 3.120$, $\chi^2_{ASAS 70} = 0.921$; $P > 0.05$)。

6 不良反应 治疗组未出现明显不良反应,对照组 1 例患者有轻微肝酶升高(<正常值 2 倍),经护肝治疗 1 周后肝功能恢复正常。无患者因不良反应退出试验。

讨 论

axuSpA 属中医学“痹证”范畴。中医经典中有“督脉者…贯脊属肾”;“督脉为病,脊强反折”;“腰者肾之府”的论述,肾与督脉密切相关,肾中精气通行于督脉,肾主骨生髓,脊柱为一身之骨主,若肾虚髓空,则脊柱病矣。督脉行于脊背正中,总督一身之阳,督脉空虚受邪则阳气开阖不得,布化失司,筋骨失养。多数医家认为肾虚督寒为该病的基本病机^[11]。

强脊方以补肾强督为治疗大法,寓治病求本之意,辅以散寒除湿、活血化瘀,标本兼治。方中以鹿角胶、仙灵脾为君入肾与督脉,温肾壮督,益精填髓,祛除督脉寒邪。杜仲、狗脊、牛膝、骨碎补、续断、桑寄生诸药补肝肾,强筋骨为臣。佐药中全蝎、虻虫虫类药搜剔经络,钻透逐邪;两活血药配伍,一上一下祛除一身之风寒湿邪;白芥子、王不留行辛散祛痰瘀之滞,诸佐药驱邪使补而不滞。甘草为使调和诸药。

表 3 两组治疗前后全身痛和脊柱痛评分、患者和医生的总体评价及生活质量问卷比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	全身痛	脊柱痛	医生总体评价	患者总体评价	生活质量问卷
治疗	26	治疗前	3.79 ± 1.23	4.68 ± 0.71	4.55 ± 1.15	4.58 ± 0.84	11.47 ± 2.39
		治疗后	1.98 ± 1.11 **△△	1.79 ± 0.63 **△△	1.92 ± 1.07 **△	2.03 ± 0.72 **△△	5.05 ± 2.64 **△
对照	24	治疗前	3.61 ± 1.24	4.42 ± 0.86	4.56 ± 1.19	4.69 ± 1.18	10.67 ± 3.07
		治疗后	2.67 ± 0.96 **	2.89 ± 0.74 **	2.86 ± 1.11 **	3.36 ± 1.07 **	6.89 ± 2.85 **

现代药理研究亦显示补肾壮督中药大多有改善骨代谢及抗炎调节免疫的作用^[11]。有研究显示以补肾强督法治疗 AS 能调节患者的骨代谢水平,可降低骨胶原蛋白分解,抑制破骨细胞活性,同时促进成骨细胞的增值分化,具有双重调节作用^[12]。此外本试验显示强脊方能降低 axuSpA 患者疾病活动性及炎性指标,通过减轻患者的免疫炎症反应从而抑制骨破坏。

本试验显示 CRP 相比 ESR 与病情活动度有更好的相关性,可能由于 ESR 受年龄、性别等较多因素影响,且下降速度通常慢于 CRP,敏感性及可靠性低于 CRP。因脊柱关节病早期病例体征较轻, BASMI 指数在 axuSpA 疗效评价中应用价值较低。

本试验结果显示强脊方联合塞来昔布胶囊的中西医结合联合疗法可使临床疗效最大化,治疗 axuSpA 患者疗效优于单用塞来昔布胶囊者,同时短期观察安全性良好。但本试验样本量少,观察时间短,需进一步开展较为长期的大样本双盲对照试验以增加可重复性,并借鉴现代实验技术从机制上进行深入探讨。

参 考 文 献

- [1] Cruzat V, Cuchacovich R, Espinoza LR. Undifferentiated spondyloarthritis: recent clinical and therapeutic advances [J]. Curr Rheumatol Rep, 2010, 12(5): 311-317.
- [2] 肖征宇,曾庆徐,黄少弼,等. 未分化脊柱关节病 15 年随访分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2000, 4(2): 120-121.
- [3] 鲍春德,吕良敬. 中轴型脊柱关节病的早期诊断[J]. 浙江医学, 2013, 35(16): 234-236.
- [4] 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.

- [5] 国家中医药管理局主编. 22 个专业 95 个病种中医临床诊疗方案[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 258.
- [6] 孔维萍, 阎小萍, 张卫, 等. 强直性脊柱炎患者骨密度、骨代谢指标与中医辨证分型的关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(4): 328-329.
- [7] Garrett S, Jenkinson TR, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath AS Disease Activity Index[J]. J Rheumatol, 1994, 21(12): 2286-2291.
- [8] Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index [J]. J Rheumatol, 1994, 21(12): 2281-2285.
- [9] 黄烽. 强直性脊柱炎[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 121-128.
- [10] Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis [J]. Arthritis Rheumatism, 2001, 44(8): 1876-1886.
- [11] 王建东, 阎小萍. 补肾强督法治疗强直性脊柱炎临床研究[J]. 中国中医急症, 2011, 20(3): 345-346.
- [12] 王昊, 阎小萍, 孔维萍, 等. 补肾强督方对强直性脊柱炎患者骨质疏松及骨量减少的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(4): 471-473.

(收稿: 2014-05-29 修回: 2014-09-21)

《中国中西医结合杂志》获“2014 中国最具国际影响力学术期刊”

2014 年 12 月 16 日, 中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、清华大学图书馆、中国学术文献国际评价研究中心联合发布《中国学术期刊国际、国内引证报告(2014 版)》。引证报告显示, 2012 年以来中国国际影响力优秀学术期刊的国际总被引频次连续 3 年大幅增长, 中国学术期刊的国际影响力正不断提升。同时发布了“2014 中国最具国际影响力学术期刊”和“2014 中国国际影响力优秀学术期刊”名单。《中国中西医结合杂志》获“中国最具国际影响力学术期刊”。本刊国际影响力指数 CI 为 90.907, 国际他引总引频次 1003 次, 国际他引影响因子 0.172。