

强骨胶囊联合柳氮磺吡啶治疗类风湿性关节炎 并发骨质疏松的临床效果

赵耀东 徐文东

(河南省郑州大学第五附属医院, 郑州, 450052)

摘要 目的:探讨强骨胶囊联合柳氮磺吡啶治疗类风湿性关节炎并发骨质疏松对患者骨代谢的影响。方法:选取2015年1月至2018年1月郑州大学第五附属医院收治的类风湿性关节炎并发骨质疏松患者96例,按照随机数字表法分为对照组与观察组,每组48例。所有患者均采用常规治疗,对照组在常规治疗基础上采用柳氮磺吡啶治疗,观察组在对照组基础上应用强骨胶囊进行治疗,3个月为1个疗程,2组均连续治疗2个疗程。比较2组临床疗效;评估2组临床症状改善情况;检测并比较2组患者骨代谢水平。结果:治疗后,观察组与对照组的总有效率分别为62.50%、52.08%,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后2组关节压痛指数、关节功能指数、关节肿胀指数均较治疗前下降,2组晨僵时间均较治疗前显著缩短,且2组差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后2组患者血钙离子水平、骨钙素(BGP)及甲状旁腺素(PTH)水平较治疗前显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$),2组红细胞沉降率(ESR)、血清骨碱性磷酸酶(BALP)、I型胶原交联C-末端肽(CTX-I)水平显著下降($P<0.05$),且2组差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后2组患者腰椎及Ward's三角区骨密度(BMD)显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$),且2组差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:强骨胶囊联合柳氮磺吡啶治疗类风湿性关节炎并发骨质疏松可有效缓解患者临床症状,改善其骨代谢,增加BMD,有利于患者康复。

关键词 类风湿性关节炎;骨质疏松;强骨胶囊;骨代谢;柳氮磺吡啶

Clinical Observation on Qianggu Capsule Combined with Sulfasalazine on Bone Metabolism in Patients with Rheumatoid Arthritis Complicated with Osteoporosis

Zhao Yaodong, Xu Wendong

(The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

Abstract Objective: To explore the effects of Qianggu Capsule combined with sulfasalazine on bone metabolism in patients with rheumatoid arthritis complicated with osteoporosis. **Methods:** A total of 96 patients with rheumatoid arthritis complicated with osteoporosis in The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University were selected as study objects from January 2015 to January 2018, and they were randomly divided into control group and observation group with 48 cases in each group. All patients were treated with routine therapy, the control group was treated with sulfasalazine on the basis of routine therapy, and the observation group was treated with Qianggu Capsule on the basis of the control group, 3 months as a course of treatment, the 2 groups were treated continuously for 2 courses. The clinical effects of the 2 groups were compared; the clinical symptoms of the 2 groups were evaluated before and after treatment; The bone metabolism levels of the 2 groups were detected and compared before and after treatment. **Results:** After treatment, the total effective rates of the observation group and the control group were 62.50% and 52.08% respectively. There was no significant difference in the total effective rate between the 2 groups. ($P>0.05$). After treatment, the joint tenderness index, joint function index and joint swelling index of the 2 groups were lower than those before treatment, and the morning stiffness time of the 2 groups was significantly shorter than that before treatment, and there were significant differences between the 2 groups ($P<0.01$). After treatment, the serum calcium concentration, BGP and PTH levels of the 2 groups were significantly higher than those before treatment ($P<0.01$), the levels of ESR, BALP and CTX-I in the 2 groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.01$), and there were significant differences between the 2 groups ($P<0.05$ or $P<0.01$). After treatment, the BMD levels in the lumbar spine and Ward's Triangle were significantly higher of the 2 groups ($P<0.01$), and the BMD levels in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.01$). **Conclusion:** Qianggu Capsule combined with sulfasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis complicated with osteoporosis can effectively relieve the clinical symptoms, improve bone metabolism, increase BMD. It's beneficial to patients' rehabilitation.

Key Words Rheumatoid arthritis; Osteoporosis; Qianggu Capsule; Bone metabolism; Sulfasalazine

中图分类号: R289.5; R593 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.02.038

类风湿性关节炎是一种慢性全身性自身免疫性疾病,发病后患者关节软骨、骨组织功能受到损害,其致残率高且病情易反复发作,且患者发生骨质疏松的风险较高,从而导致骨折风险随之增加,严重影响患者正常生活^[1]。目前西医通过应用传统的抗风湿药物治疗该疾病,虽可在短期内消炎镇痛,缓解患者的相关症状,但效果有限。因此,在治疗类风湿性关节炎的同时改善机体骨代谢对防治骨质疏松、恢复关节功能有重要意义^[2-3];柳氮磺吡啶通过抑制前列腺素的合成发挥消炎作用,且对肠道菌群的影响较小^[4]。类风湿性关节炎并发骨质疏松属于“骨痿”“骨痹”的范畴,中医认为脾胃虚弱、肾精亏虚、肝失条达及湿热瘀阻是其主要发病机制;强骨胶囊具有补肾、强骨、止痛的效果,治疗肾阳虚所致的骨痿、原发性骨质疏松症及骨量减少等疾病效果好^[5]。本研究探讨强骨胶囊联合柳氮磺吡啶治疗类风湿性关节炎并发骨质疏松对患者骨代谢的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2018 年 1 月河南省郑州大学第五附属医院收治的类风湿性关节炎并发骨质疏松患者 96 例为研究对象,随机分为对照组与观察组,每组 48 例。观察组中男 20 例,女 28 例;年龄 25 ~ 74 岁,平均年龄(42.57 ± 15.38)岁;病程 2 ~ 15 年,平均病程(8.53 ± 2.92)年。对照组中男 17 例,女 31 例;年龄 24 ~ 75 岁,平均年龄(43.38 ± 15.74)岁;病程 2 ~ 15 年,平均病程(8.42 ± 2.77)年。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究医学伦理委员会审批批准(伦理审批号:K201412)。

1.2 诊断标准 西医诊断依据为美国风湿病学会(ACR)制定的类风湿性关节炎相关诊断标准及世界卫生组织制定的骨质疏松诊断标准^[6-7];中医诊断依据为《中医病症疗效判断标准》^[8]。

1.3 纳入标准 符合上述中西医相关诊断标准者;患者具有不同程度的关节疼痛、肿胀、晨僵、畸形或功能障碍;自愿加入本研究,并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 近期使用影响疗效判定的药物者;合并重要器官疾病者;合并感染性疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤者;严重心脑血管疾病患者

1.5 脱落与剔除标准 治疗过程中未能遵照医嘱进行治疗者;主动退出本研究者;治疗中途发生严重不良反应者;治疗依从性较差者。

1.6 治疗方法 所有患者均采用常规治疗:口服免

疫抑制剂甲氨蝶呤(上海信谊万象药业股份有限公司,国药准字 H31020644),2.5 mg/片,5 ~ 10 mg/次,1 次/d;口服钙尔奇 D(惠氏制药有限公司,国药准字 H10950029),600 mg/片,600 mg/次,1 ~ 2 次/d。对照组在常规治疗基础上采用柳氮磺吡啶肠溶片(上海中西三维药业有限公司,国药准字 H31020450)进行治疗,0.25 g/片,初始剂量为 2 ~ 3 g/d,3 ~ 4 次/d,维持剂量为 1.5 ~ 2 g/d;观察组在对照组基础上应用强骨胶囊(北京歧黄医药股份有限公司,国药准字 Z20030007)治疗,0.25 g/粒,0.25 g/次,3 次/d,3 个月为 1 个疗程,2 组均连续治疗 2 个疗程。

1.7 观察指标 1)比较 2 组患者治疗后临床疗效;2)评估 2 组患者治疗前后临床症状改善情况,包括关节压痛指数、关节功能指数、关节肿胀指数及晨僵时间等;3)分别于治疗前后采集 2 组患者 3 mL 晨起空腹静脉血,1 000 r/min,离心 10 min,分离血清后,采用全自动生化分析仪检测血清中钙离子、磷离子水平,采用魏氏法检测红细胞沉降率(ESR),采用放射免疫法检测血清中骨钙素(BGP)及甲状旁腺素(PTH)水平,采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测血清中骨碱性磷酸酶(BALP)、I 型胶原交联 C-末端肽(CTX-I)水平;4)分别于治疗前后采用双能 X 线骨密度检测仪检测 2 组患者腰椎、股骨颈及 Ward's 三角区骨密度(BMD)。

1.8 疗效判定标准 依据相关文献^[8]评估 2 组患者临床疗效:治疗后临床症状体征基本消失,日常活动、关节功能及实验室检查结果均正常为显效;治疗后关节疼痛减轻,日常活动、关节功能及实验室检查结果有所改善为有效;上述指标均未达标为无效;总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件分析研究所得数据,计数资料以百分率表示,并行 χ^2 检验;计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并行 t 检验,多组间比较采用 F 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗后,观察组与对照组的总有效率分别为 62.50%、52.08%,2 组总有效率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较

组别	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
观察组($n = 48$)	12	18	18	62.50
对照组($n = 48$)	7	16	23	52.08

表 2 2 组临床症状改善比较($\bar{x} \pm s$)

组别	关节压痛指数	关节功能指数	关节肿胀指数	晨僵时间(min)
观察组(<i>n</i> = 48)				
治疗前	14. 05 ± 2. 98	2. 85 ± 0. 39	13. 93 ± 2. 05	44. 60 ± 10. 13
治疗后	4. 79 ± 0. 92 * Δ	0. 76 ± 0. 14 * Δ	4. 31 ± 0. 86 * Δ	18. 24 ± 3. 56 * Δ
对照组(<i>n</i> = 48)				
治疗前	13. 87 ± 3. 05	2. 93 ± 0. 40	14. 06 ± 2. 10	43. 95 ± 9. 51
治疗后	6. 17 ± 1. 03 *	1. 25 ± 0. 44 *	7. 05 ± 1. 08 *	26. 30 ± 4. 92 *

注:与本组治疗前比较,**P* < 0. 05;与对照组治疗后比较, Δ *P* < 0. 05

表 3 2 组血清骨代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	血钙(mmol/L)	血磷(mmol/L)	ESR(mm/h)	BGP(ng/dL)	PTH(ng/L)	BALP(U/L)	CTX- I (μ g/L)
观察组(<i>n</i> = 48)							
治疗前	2. 31 ± 0. 15	1. 13 ± 0. 16	34. 64 ± 5. 31	4. 40 ± 0. 58	48. 33 ± 8. 56	33. 64 ± 4. 81	0. 75 ± 0. 21
治疗后	2. 99 ± 0. 34 * Δ	1. 16 ± 0. 22	11. 20 ± 1. 97 * Δ	5. 89 ± 0. 91 * Δ	63. 74 ± 11. 42 * Δ	24. 20 ± 4. 97 * Δ	0. 50 ± 0. 07 * Δ
对照组(<i>n</i> = 48)							
治疗前	2. 27 ± 0. 14	1. 12 ± 0. 19	34. 68 ± 5. 45	4. 37 ± 0. 62	48. 06 ± 8. 49	33. 78 ± 4. 65	0. 78 ± 0. 15
治疗后	2. 55 ± 0. 22 *	1. 14 ± 0. 25	20. 04 ± 3. 27 *	5. 15 ± 0. 59 *	62. 82 ± 11. 60 *	29. 84 ± 5. 02 *	0. 64 ± 0. 13 *

注:与本组治疗前比较,**P* < 0. 05;与对照组治疗后比较, Δ *P* < 0. 05

2. 2 2 组临床症状改善情况比较 治疗后 2 组关节压痛指数、关节功能指数、关节肿胀指数均较治疗前下降,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0. 05);2 组晨僵时间均较治疗前缩短,且观察组短于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0. 05)。见表 2。

2. 3 2 组血清骨代谢指标比较 治疗后 2 组血钙离子、BGP、PTH 水平较治疗前显著升高(*P* < 0. 05),2 组 ESR、BALP、CTX- I 水平显著下降(*P* < 0. 05),且 2 组差异有统计学意义(*P* < 0. 05)。见表 3。

2. 4 2 组 BMD 水平比较 治疗后 2 组患者腰椎及 Ward’s 三角区 BMD 水平显著升高(*P* < 0. 05),且 2 组差异有统计学意义(*P* < 0. 05)。见表 4。

表 4 2 组 BMD 比较($\bar{x} \pm s$,g/cm²)

组别	腰椎	股骨颈	Ward’s 三角区 BMD
观察组(<i>n</i> = 48)			
治疗前	0. 77 ± 0. 11	0. 73 ± 0. 09	0. 64 ± 0. 11
治疗后	0. 85 ± 0. 13 * Δ	0. 74 ± 0. 12	0. 79 ± 0. 07 *
对照组(<i>n</i> = 48)			
治疗前	0. 75 ± 0. 10	0. 74 ± 0. 10	0. 65 ± 0. 09
治疗后	0. 79 ± 0. 11 *	0. 75 ± 0. 09	0. 74 ± 0. 05 *

注:与本组治疗前比较,**P* < 0. 05;与对照组治疗后比较, Δ *P* < 0. 05

3 讨论

类风湿关节炎患者主要临床表现有关节肿胀、压痛、晨僵、畸形等,同时可随着疾病的进展发生骨量丢失,进而造成骨质疏松,严重者甚至发生骨痛、骨折;加之类风湿性关节炎患者多应用糖皮质激素

进行长期治疗,进一步加重骨质疏松症状^[9]。目前,免疫抑制剂、抗炎药及钙剂是治疗类风湿性关节炎并发骨质疏松的常见方案,如本研究甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶联合钙尔奇 D 的治疗方案即是临床经典方案之一,但疗效有限。

中医学认为,类风湿性关节炎并发骨质疏松症病位在骨,但其本在肾,肾主骨,藏精生髓,骨赖髓以滋养^[10-11]。《素问逆调论》称“肾着水也,而生于骨,肾不生,则髓不能满”。因此肾精亏虚是该疾病的主要发病病机;脾为后天之本,乃气血生化之源,脾胃虚弱则水谷精华难以运化,气血亏虚而致骨质疏松;肝主疏泄,若肝失疏泄,则肝气郁结,脉络气血壅塞,筋膜及骨相继失养;由此可知肾虚、脾虚、肝郁共同导致该病的发生,因此中医遵循补肾强骨的主要原则进行治疗。强骨胶囊由传统中药骨碎补提取精制而成,骨碎补味苦、性温,入肝肾经,可补肝肾、强筋骨、续伤止痛,常用于肾阳亏虚所致骨痿的治疗^[12]。现代药理学研究表明,骨碎补的主要成分为黄酮类化合物,其具有防治骨质疏松、促进骨折愈合、消炎止痛、抗过敏等多种作用^[13]。本研究结果显示,治疗后 2 组关节压痛指数、关节功能指数、关节肿胀指数均较治疗前下降,2 组晨僵时间均较治疗前显著缩短,且 2 组差异有统计学意义,提示强骨胶囊治疗类风湿性关节炎并发骨质疏松后可有效缓解患者临床症状。

相关研究指出,骨微细结构的变化、骨矿物质减少、骨量丢失、破骨细胞骨吸收速度超过成骨细胞骨形成速度等均是导致类风湿性关节炎并发骨质疏松

发生的危险因素^[14-15]。因此,改善破骨细胞和成骨细胞数量和活性对改善患者骨代谢至关重要。骨质疏松者血钙离子、血磷水平一般低于正常人群,ESR 与骨丢失量成正比,BGP、PTH 水平与骨细胞活跃程度成正比,BALP 水平则与骨质疏松时代偿性骨形成程度密切相关,CTX-I 水平升高表示骨吸收速率加快^[16-17]。本研究中治疗后 2 组患者血钙离子、BGP、PTH 水平较治疗前显著升高,2 组 ESR、BALP、CTX-I 水平显著下降,且 2 组差异有统计学意义;治疗后 2 组患者腰椎及 Ward's 三角区 BMD 水平显著升高,且观察组显著高于对照组,提示强骨胶囊治疗类风湿性关节炎并发骨质疏松显著改善患者骨代谢,并提升 BMD 水平,有利于患者康复。分析其原因可能与骨碎补抑制破骨细胞,促进骨细胞钙化,保护骨髓间充质干细胞并促进其定向分化为骨细胞等药理学作用有关^[18-19]。

综上所述,强骨胶囊治疗类风湿性关节炎并发骨质疏松可有效缓解患者临床症状,且对机体骨代谢的调节作用更好。

参考文献

- [1] 马凤英. 仙灵骨葆胶囊联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎继发骨质疏松症 37 例[J]. 西部中医药,2018,31(2):98-100.
- [2] 蔡辉,张群燕,姚茹冰. 脂多糖对类风湿关节炎患者外周血单核细胞 TLR2、TLR4mRNA 及其蛋白表达的影响[J]. 贵州医科大学学报,2017,42(1):68-70.
- [3] 冯上柏. 类风湿关节炎患者骨质疏松症的危险因素分析[J]. 延安大学学报:医学科学版,2015,13(2):38-39.
- [4] Sambrook PN, Eisman JA, Champion GD, et al. Sex hormone status and osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum,1988,31(8):973-978.
- [5] 黎立,司裕. 强骨胶囊联合鲑鱼降钙素针剂治疗对老年骨质疏松性压缩骨折患者骨密度及骨代谢的影响[J]. 海南医学院学报,2016,22(16):1809-1811,1815.
- [6] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European

League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis Rheum,2010,62(9):2569-2581.

- [7] 章振林. 骨质疏松诊断与骨密度检查报告的解读[J]. 中国全科医学,2010,13(2):117.
- [8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994:95-103.
- [9] Solomon DH, Finkelstein JS, Shadick N, et al. The relationship between focal erosions and generalized osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum,2009,60(6):1624-1631.
- [10] 刘海. 骨龙胶囊联合甲氨蝶呤和柳氮磺吡啶治疗类风湿性关节炎并发骨质疏松患者的临床研究[J]. 河北医药,2015,37(19):2949-2951.
- [11] 王钢,魏勇. 中药防治类风湿关节炎破坏的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2017,23(7):963-968.
- [12] 周瑞明,管义红,王全兵,等. 强骨胶囊联合鹿瓜多肽注射液治疗老年原发性骨质疏松症的临床研究[J]. 现代药物与临床,2017,32(7):1337-1340.
- [13] 殷方明,肖涟波,张昀. 骨碎补柚皮苷对炎症及骨作用的相关研究进展[J]. 中国骨伤,2015,28(2):182-186.
- [14] 王想福,孙凤歧,叶丙霖,等. 破骨细胞与骨质疏松症的关系研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2015,21(11):1420-1424.
- [15] 李应福,李宁,谢兴文. OPG/RANK/RANKL 信号轴与原发性骨质疏松关系的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2016,22(1):115-119.
- [16] 孙倩,李明芬,潘靖,等. 骨质疏松标志物在评价类风湿性关节炎骨代谢及侵蚀作用的临床研究[J]. 现代生物医学进展,2015,15(27):5329-5332.
- [17] Wu YY, Xiao E, Graves DT. Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease[J]. Int J Oral Sci,2015,7(2):63-72.
- [18] 张虎林,张自强,许宏斌,等. 不同剂量骨碎补对兔骨髓间充质干细胞增殖分化的影响[J]. 中国组织工程研究,2014,18(41):6649-6654.
- [19] 牟明威,李春根,李德魁,等. 骨碎补结合组织工程软骨促进软骨再生及其机理研究[J]. 现代生物医学进展,2016,16(28):5420-5423.

(2018-10-29 收稿 责任编辑:杨觉雄)