

骨疏康胶囊联合阿仑磷酸钠片治疗类风湿关节炎合并骨量异常患者的临床研究

丁明辉, 徐鹏刚*, 李映雪, 吕水英, 刘金连, 田晓宇, 王申, 杨金辉

西安市第五医院, 陕西 西安 710082

摘要: 目的 类风湿关节炎合并骨量异常如骨量减少、骨质疏松等患者在临床上十分多见, 如何有效控制骨质流失、防止关节损毁成为治疗的一大关键。本研究应用骨疏康胶囊联合阿仑磷酸钠片进行治疗, 观察骨疏康胶囊在 RA 骨量异常患者中应用的疗效。方法 纳入 60 例 RA 合并骨量异常的患者, 对照组给予阿仑磷酸钠片 70mg 口服 1 次/周, 治疗组在对照组基础上加用骨疏康胶囊 1.28g 口服 2 次/日, 疗程均为 6 个月。测量患者入组前、第 3 月、第 6 月的腰椎 (L1-L4)、股骨颈及腕关节骨密度并计算平均值, 检测研究开始、第 3 月及第 6 月对两组患者类风湿因子、血沉、C-反应蛋白水平, 评估病情活动度 DAS28 以及中医证候积分。结果 在研究截止时, 治疗组骨密度改善情况较对照组更优 ($p<0.05$); 治疗前后类风湿因子无明显变化, 两组患者血沉、CRP 在治疗前后均有改善, 其中两组血沉差异有统计学意义 ($p<0.05$), 两组患者 DAS28 评分在治疗前后均有改善, 治疗组改善更佳 ($p<0.05$), 两组患者中医证候积分在治疗前后均有改善, 其中治疗组患者在第 6 月时中医证候积分改善更明显 ($p<0.05$)。结论 骨疏康胶囊治疗对 RA 骨量异常患者有着更好的增加骨量、改善关节症状的疗效, 是 RA 合并骨量异常、骨质疏松患者治疗的良好选择。

关键词: 类风湿关节炎; 骨量异常; 骨疏康胶囊

Clinical Study Of Gushukang Capsule Combined With Alenphosphate Sodium Tablets In The Treatment Of Patients With Rheumatoid Arthritis Complicated With Abnormal Bone Mass

Ding Minghui, Xu Penggang*, Li Yingxue, Lv Shuiying, Liu Jinlian, Tian Xiaoyu, Wang Shen, Yang Jinhui

The Fifth Hospital of Xi'an, Xi'an, Shaanxi 710082

Abstract: Objective Rheumatoid arthritis combined with abnormal bone mass such as bone mass loss, osteoporosis and other patients are very common in clinical practice, how to effectively control bone loss and prevent joint damage has become a key treatment. In this study, Gushukang capsule combined with alendronate sodium tablets was used for treatment, and the efficacy of Gushukang capsule in RA patients with abnormal bone mass was observed. Methods 60 patients with RA complicated with abnormal bone mass were included. The control group was given alendronate sodium tablet 70mg orally once a week, and the treatment group was given Gushukang capsule 1.28g orally twice a day on the basis of the control group, the course of treatment was 6 months. Bone mineral density (BMD) of lumbar spine (L1-L4), femoral neck and hip joint were measured before enrollment, at 3 and 6 months, and their average values were calculated. Rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels were detected at the beginning of the study, at 3 and 6 months, and disease activity DAS28 and TCM syndrome scores were evaluated. Results At the end of the study, BMD in the treatment group was better than that in the control group ($p<0.05$). There was no significant change in rheumatoid factor before and after treatment, and ESR and CRP in both groups were improved before and after treatment, and the difference in ESR between the two groups was statistically significant ($p<0.05$); DAS28 score in both groups was improved before and after treatment, and the improvement was better in the treatment group ($p<0.05$); TCM syndrome score in both groups was improved before and after treatment. In the treatment group, the TCM syndrome score improved more significantly in the 6th month ($p<0.05$). Conclusion Gushukang capsule has a better effect of increasing bone mass and improving joint symptoms in patients with RA bone mass abnormality, and is a good choice for the treatment of patients with RA bone mass abnormality and osteoporosis.

Keywords: rheumatoid arthritis; abnormal bone mass; gushukang capsule

*通讯作者: 徐鹏刚, E-mail: xupg2006@163.com

基金项目: 北京长江药业发展基金会沃华科研基金资助项目 (No.BYPDF2232208)

基金项目: 国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目 (国中医药人教函〔2022〕1号)

一、研究背景

类风湿关节炎 (Rheumatoid Arthritis, RA) 是一种慢性、对称性、侵犯多关节的自身免疫性疾病, 病变晚期常出现受累关节不同程度的骨侵蚀和骨破坏, 有较高的致畸、致残率, 严重影响患者的生活质量^[1]。慢性炎症长期于 RA 患者体内活动, 影响骨质代谢, 导致骨量异常、骨质流失, 引起病理性骨重塑, 使得骨强度受损和脆性骨折风险增加, 最终从局部关节糜烂导致全身性骨质疏松, 是 RA 最为严重的并发症之一。本研究拟应用骨疏康胶囊联合阿仑膦酸钠片对纳入的 60 例 RA 合并骨量异常的患者进行治疗, 并分析研究结果, 观察骨疏康胶囊在 RA 骨量异常患者中应用的疗效。

二、研究方法

(一) 临床资料

1. 病例来源

所有纳入病例均来自 2022 年 4 月至 2023 年 10 月于西安市第五医院门诊及住院治疗的类风湿关节炎合并骨量异常患者。

2. 纳入标准

(1) 西医诊断符合 2009 年美国风湿病学会 (ACR) 和欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 提出的 RA 分类标准; 中医诊断参照中华人民共和国中医药行业标准《中医病证诊断疗效标准》(ZY/T001.1-94), 符合肝肾不足证或气血两虚证之诊断标准;

(2) 入组患者用双能 X 线吸收测定仪 (Dual energy X-ray absorptiometry, DXA) 测量的腰椎 (L1-L4) 骨密度 T 值 < -1.0;

(3) 入组前 6 个月无大剂量糖皮质激素 (以醋酸泼尼松片 $\geq 30\text{mg}/\text{日}$ 为标准) 应用史, 既往受试过程中无用药依从性差及自行停药、换药或加用其他药物等情况, 无严重不良事件发生者;

(3) 纳入患者年龄 40-75 岁;

(4) 患者知情并同意配合研究。

3. 排除标准

(1) 肝、肺、肾、心等重要脏器严重功能不全;

(2) 意识障碍、精神异常等不能配合完成随访的患者;

(3) 对本研究所用药物过敏或过敏体质者。

(二) 研究内容

1. 病例分组

本研究最终纳入病例共 60 例, 按随机数字表法将病例 1:1 分配至治疗组及对照组, 每组各 30 例, 其中对照组女性 22 例, 男性 8 例, 治疗组女性 20 例, 男性 10 例, 两组患者在年龄、抗 CCP 等基线指标无明显差异。治疗过程中所有患者均按时随访, 无脱落患者, 未见明显不良反应患者。

2. 治疗药物

(1) 除维生素 D、钙剂等药物外, 所有纳入患者均维持既往抗风湿诊疗方案, 详细记录患者目前用药方案, 尤其是糖皮质激素应用史等;

(2) 对照组: 给予阿仑膦酸钠片 70mg 口服 1 次/周, 疗程 6 个月;

(3) 治疗组: 在对照组基础上加用骨疏康胶囊 (辽宁康辰药

业有限公司, 国药准字 Z20060270, 规格: 0.32g/粒) 1.28g 口服 2 次/日, 疗程 6 个月。

3. 数据处理与统计学分析

所有数据均采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析, 计数资料应用频数及百分比进行描述, 采用卡方检验; 正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较验证方差齐性后采用独立样本 t 检验, 非正态数据或方差不齐数据的组间比较应用非参数检验及秩和检验 (Mann-Whitney U), 以 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

三、研究结果

(一) 骨密度测定

用双能 X 线吸收测定仪 (Dual energy X-ray absorptiometry, DXA) 测量患者入组前、第 3 月、第 6 月的腰椎 (L1-L4)、股骨颈及髋关节骨密度并计算平均值, 结果显示在研究截止时, 治疗组骨密度改善情况较对照组更优 ($p < 0.05$), 具体见表 1。

表 1 各组患者骨密度 T 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	第 0 月	第 3 月	第 6 月
对照组 (n=30)	-1.57 \pm 1.02	-1.03 \pm 0.98	-0.97 \pm 1.12
治疗组 (n=30)	-1.54 \pm 1.21	-0.99 \pm 1.11	-0.84 \pm 1.04*

*与对照组相比, $p < 0.05$

(二) 实验室检查

检测研究开始、第 3 月及第 6 月对两组患者类风湿因子 (Rheumatoid factors, RF)、血沉 (Erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 进行检测, 两组患者血沉、CRP 在治疗前后均有改善, 其中治疗组患者血沉改善更明显 ($p < 0.05$), 具体见表 2。

表 2 各组患者类风湿因子、血沉、CRP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	类风湿因子 (U/L)		血沉 (mm/h)		C-反应蛋白 (mg/L)	
	对照组 (n=30)	治疗组 (n=30)	对照组 (n=30)	治疗组 (n=30)	对照组 (n=30)	治疗组 (n=30)
第 0 月	120.23 \pm 24.32	118.43 \pm 27.41	44.67 \pm 25.97	45.32 \pm 20.28	26.88 \pm 15.79	27.07 \pm 12.07
第 3 月	121.65 \pm 13.54	113.37 \pm 23.28	36.35 \pm 29.54	30.19 \pm 24.13*	18.35 \pm 7.33	15.64 \pm 8.27
第 6 月	102.97 \pm 27.63	101.45 \pm 13.02	30.27 \pm 17.28	21.52 \pm 11.47*	10.45 \pm 6.10	9.75 \pm 3.13

*与对照组相比, $p < 0.05$

(三) 疾病活动度

应用 DAS28-ESR 评分法对 RA 患者的疾病活动度进行计算, 具体公式为 $\text{DAS28-ESR} = 0.56 \times +0.28 \times +0.7 \times +0.014 \times \text{GH}$, 其中参数包括: 血沉、C-反应蛋白、压痛关节数 (tender joint count, TJC)、肿胀关节数 (swollen joint count, SJC) 及总体健康评估 (general health, GH)。根据计算结果, 若 $\text{DAS28} \leq 2.6$ 分, 提示病情处于缓解期; 2.6 分 $< \text{DAS28} \leq 3.2$ 分, 提示疾病轻度活动; 3.2 分 $< \text{DAS28} \leq 5.1$ 分, 提示疾病中度活动, $\text{DAS28} > 5.1$ 则提示疾病重度活动)。两组患者 DAS28 评分在治疗前后均有改善, 其中治疗组患者改善更明显 ($p < 0.05$), 具体见表 3。

表3 各组患者 DAS28 比较 ($\bar{x} \pm S$)

项目	第0月	第3月	第6月
对照组 (n=30)	4.97 ± 1.31	3.29 ± 0.57	2.59 ± 0.78
治疗组 (n=30)	4.68 ± 1.03	2.88 ± 0.62*	2.08 ± 0.71*

*与对照组相比, $p < 0.05$

(四) 中医证候积分

参照中华人民共和国中医药行业标准《中医病证诊断疗效标准》(ZY/T001.1-94), 结合 RA 肝肾不足证或气血两虚证常见临床症状制定中医临床证候分级量化标准(见附录), 并对患者进行评分。主要考察包括患者晨僵、关节肿胀、疼痛、压痛、屈伸不利、腰膝酸软、倦怠乏力等不同方面的情况严重程度, 按程度轻重分正常、轻度、中度、重度共4个等级并计算积分, 同时结合观察舌苔脉象情况。两组患者中医证候积分在治疗前后均有改善, 其中治疗组患者在第6月时中医证候积分改善更明显 ($p < 0.05$), 具体见表4。

表4 各组患者中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm S$)

项目	第0月	第3月	第6月
对照组 (n=30)	20.87 ± 7.24	15.73 ± 5.48	8.37 ± 4.87
治疗组 (n=30)	20.95 ± 6.05	14.87 ± 5.87	5.15 ± 3.14*

*与对照组相比, $p < 0.05$

(五) 安全性指标

所有患者治疗期间未见明显血常规、肝肾功能、心电图异常等情况。

四、讨论

类风湿关节炎 (Rheumatoid Arthritis, RA) 是一种慢性、对称性多关节受累的自身免疫性疾病, 主要表现为四肢多关节, 尤其是中小关节的肿胀、疼痛、僵硬, 大多数患者在病晚期常出现受累关节不同程度的骨侵蚀和骨破坏, 最终导致关节畸形、残疾等, 且日常生活中容易引起骨折等问题, 给患者生活带来极大不便^[1]。慢性炎症是 RA 进行性骨损伤的主要危险因素, 慢性炎症长期于 RA 患者体内活动, 影响骨质代谢, 导致骨量异常、骨质流失, 引起病理性骨重塑, 使得骨强度受损和脆性骨折风险增加, 最终从局部关节糜烂导致全身性骨质疏松, 是 RA 最为严重的并发症之一^[2, 3]。免疫炎症是引起 RA 患者全身骨量丢失的重要原因之一^[4], 有研究显示自身抗体在破骨细胞诱导的骨丢失中也起到了关键作用, 如抗瓜氨酸蛋白抗体 (Autoantibodies binding to citrullinated antigens, ACPA) 便能够通过 Fc γ 受体交联以及通过与免疫细胞和破骨细胞表面表达的瓜氨酸蛋白的结合促进促炎细胞因子的产生, 直接诱导破骨细胞的生成, ACPA 阳性的 RA 患者在没有临床明显滑膜炎的情况下即开始出现关节周围骨丢失^[5]。在所有 ACPA 中, 抗环瓜氨酸多肽抗体 (抗 CCP) 是最有价值的 RA 诊断标志物, 单独检测抗 CCP 抗体不劣于联合检测三种 ACPA^[6]。

RA 属中医“尪痹”诊断范畴, 多由于患者素体肝肾不足、气血亏虚, 遇风寒湿热等外邪侵袭后, 机体无法抵御外邪, 使得邪气留滞经络, 影响气血运行, “不通则痛”故出现肢体关节疼痛, 邪气羁留关节, 则出现关节肿大、活动不利。经云“肝主筋、肾主骨”, 肝肾亏虚使得人体关节、骨质不能得到充分濡养, 故尪痹日久, 多出现骨量异常流失的表现, 甚则骨质疏松, 极易出现骨折情况, 因此骨质疏

松在中医又有“骨痿”之称。骨疏康胶囊由淫羊藿、熟地黄、骨碎补、黄芪、丹参、木耳、黄瓜子等药物组成, 其中淫羊藿温补肝肾, 现代药理学研究显示其富含多糖类、黄酮类、生物碱等化学成分, 具有一定类激素样作用, 能一定程度上改善骨密度及血清中的钙、磷水平, 具有对骨代谢的调节作用^[7]; 黄芪益气固表, 是补气之要药, 能帮助增强机体卫外之效, 避免外邪侵袭^[8]; 骨碎补能补肾活血, 陈锋等^[9]研究表明, 骨碎补与淫羊藿之药对可能通过 MAPK、NF- κ B、PI3K-AKT 等信号通路, 发挥抗炎、调节骨代谢的作用, 达到治疗骨质疏松的目的; 熟地黄有滋阴填髓、益精补血之效, 其提取物能增强碱性磷酸酶活性, 对成骨细胞增殖及骨保护素分泌都有一定促进作用, 能有效改善骨代谢水平^[10]; 木耳作为一种药食同源之物, 有研究发现黑木耳肽钙螯合物可通过调节血清碱性磷酸酶活性, 从而起到对后肢去负荷小鼠的骨丢失的防护作用^[11]; 丹参活血通经、祛瘀止痛, 与骨碎补同用能通过抗炎、抗血管新生等途径, 发挥对股骨头坏死的治疗作用^[12]; 黄瓜子含有丰富的磷、钙等元素, 有续筋接骨之效, 对成骨细胞骨钙素的合成及碱性磷酸酶活性有明显作用, 对骨质疏松防治具有积极意义^[13]。诸药合用, 共奏补肾益气、活血壮骨之效。

我国 RA 患者人数众多, 很多因为长期、不规范治疗, 往往合并骨量异常甚至骨质疏松, 患者因此卧床、影响活动者甚众, 因此寻找尽早、简便、有效的治疗方式十分重要。本研究应用骨疏康胶囊联合阿仑膦酸钠片对 RA 合并骨量异常的患者进行治疗, 结果显示联合用药组在骨密度、血沉、中医证候积分等改善中取得了更好的疗效, 提示骨疏康胶囊治疗对 RA 骨量异常患者有着更好的增加骨量、改善症状的疗效, 是 RA 合并骨量异常、骨质疏松患者治疗的良好选择。

参考文献:

- [1] SPARKS J A. Rheumatoid Arthritis [J]. Annals of Internal Medicine, 2019, 170(1): C1.
- [2] ROTTA D, FASSIO A, ROSSINI M, et al. Osteoporosis in Inflammatory Arthritides: New Perspective on Pathogenesis and Treatment [J]. Frontiers in Medicine, 2020, 7.
- [3] ZERBINI C, CLARK P, MENDEZ-SANCHEZ L, et al. Biologic therapies and bone loss in rheumatoid arthritis [J]. Osteoporosis International, 2017, 28(2): 429-446.
- [4] 孙怡宁, 冯秀媛, 曾令霞, 等. 炎症、骨重建和类风湿关节炎全身骨量丢失的相关性研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(5): 660-664.
- [5] S B, L B, A M, et al. Impact of Anti-Citrullinated Protein Antibodies on Progressive Systemic Bone Mineral Density Loss in Patients With Early Rheumatoid Arthritis After Two Years of Treat-to-Target. [J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 701922.
- [6] J Z, X L, Z W, et al. Is it necessary to combine detection of anticitrullinated protein antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis? [J]. The Journal of rheumatology, 2010, 37(12): 2462-2465.
- [7] 陈锋, 陈跃平, 廖建钊, 等. 淫羊藿元治疗骨关节炎分子机制的网络药理学和生物信息学分析 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(23): 7.
- [8] 刘美华. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 科学与财富, 2014(3): 1.
- [9] 陈锋, 陈跃平, 李华南, 等. 基于网络药理学及生物信息学研究骨碎补-淫羊藿治疗骨质疏松的作用机制 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(5): 727-734.
- [10] 陈思琦, 李佳欣, 吴鑫宇, 等. 熟地黄的药理学研究进展 [J]. 化学工程师, 2019, 33(11): 5.
- [11] 曲航, 伊娟娟, 胡俊飞, 等. 黑木耳肽钙螯合物对后肢去负荷小鼠骨丢失的防护研究 [J]. 航天医学与医学工程, 2017, 30(1): 7.
- [12] 陈中, 郑阳, 仇湘中, 等. 基于网络药理学探究丹参-骨碎补药对治疗股骨头坏死的作用机制 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(24): 7.
- [13] 裴启洋, 佟鑫, 贾天柱. 黄瓜子不同提取部位对体外培养大鼠成骨细胞的影响 [J]. 中成药, 2014, 36(4): 5.