

仙脂封髓汤对类风湿性关节炎疗效及外周血护骨素表达水平的影响

郑献敏, 叶仁群, 王辉, 张越, 颜艳君, 徐泽军

深圳市宝安区中医院, 广东 深圳 518133

[摘要] 目的: 观察仙脂封髓汤治疗类风湿性关节炎患者的临床疗效及其对外周血护骨素 (OPG) 表达水平的影响。方法: 将符合研究标准的类风湿性关节炎患者 60 例随机分成治疗组 32 例, 对照组 30 例。对照组给予非甾体类抗炎药、甲氨蝶呤、钙尔奇 D 片治疗; 治疗组在对照组治疗方案的基础上加仙脂封髓汤口服。结果: 治疗后, 2 组晨僵、握力、疼痛关节个数、关节休息痛评分、血沉 (ESR)、C-反应蛋白 (CRP)、类风湿因子 (RF)、骨密度 (BMD)、OPG 分别与治疗前比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 2 组间晨僵、握力、疼痛关节个数、ESR、RF、BMD、OPG 情况比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示治疗组在改善晨僵、握力、关节疼痛方面优于对照组, 在改善 OPG 表达水平及 BMD 方面优于对照组。2 组患者有 2 例出现不良反应, 主要有恶心呕吐、皮疹、消化不良、腹泻。2 组不良反应均较轻, 均能耐受完成临床观察。结论: 仙脂封髓汤能改善类风湿性关节炎患者临床症状, 提高护骨素表达水平, 增加骨密度。

[关键词] 类风湿性关节炎; 仙脂封髓汤; 护骨素; 骨密度; 类风湿因子

[中图分类号] R593.22 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2017) 12-0070-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.12.024

Curative Effect of Xianzhi Fengsui Tang for Rheumatoid Arthritis and Its Influence on the Expression Levels of Osteoprotegerin in Peripheral Blood

ZHENG Xianmin, YE Renqun, WANG Hui, ZHANG Yue, YAN Yanjun, XU Zejun

Abstract: **Objective:** To observe the curative effect of Xianzhi Fengsui tang for rheumatoid arthritis and the expression levels of osteoprotegerin (OPG) in peripheral blood. **Methods:** Divided 60 cases of patients with rheumatoid arthritis according with the criteria of study into the treatment group and the control group randomly, 30 cases in each group. Both groups received non-steroidal anti-inflammatory drugs, methotrexate and Caltrate-D tablets, while the treatment group additionally received Xianzhi Fengsui tang orally. **Results:** After treatment, morning stiffness, grip strength, the number of painful joints, scores of articular rest pain, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF), bone mineral density (BMD), and osteoprotegerin (OPG) were respectively compared between the two groups before and after treatment, differences being significant ($P < 0.05$). After treatment, morning stiffness, grip strength, the number of painful joints, ESR, RF, BMD, OPG in both groups were compared, differences being significant ($P < 0.05$). The results suggested that the treatment group was better than the control group in improving morning stiffness, grip strength and limbs activity with painful joints, and it was superior to the control group in expression levels of OPG and BMD. There were two cases of adverse reaction being found in both groups, mainly including nausea and vomiting, rash, dyspepsia, and diarrhea. Cases of adverse reaction in both groups were all mild and tolerable for completing the clinical observation. **Conclusion:** Xianzhi Fengsui tang can improve clinical symptoms of patients with rheumatoid arthritis, enhance expression levels of osteoprotegerin and increase bone mineral density.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Xianzhi Fengsui tang; Osteoprotegerin (OPG); Bone mineral density (BMD); Rheumatoid factor (RF)

[收稿日期] 2017-05-03

[作者简介] 郑献敏 (1972-), 男, 医学硕士, 副主任中医师, 主要从事风湿病、内分泌病的临床研究。

类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一种以侵袭性关节炎为主要表现的全身性自身免疫疾病,以四肢小关节受累为主的对称性、持续性多关节炎。未经过规范治疗,病情可迁延不愈使软骨和骨质受到破坏,导致关节畸形,功能障碍。中医学认为,肝主筋,肾主骨,关节功能障碍与肝肾关系密切,笔者临床运用仙脂封髓汤治疗肾阴亏虚型类风湿性关节炎有良好的疗效,结果报道如下。

1 临床资料

观察病例为2014年9月—2016年9月在本院门诊及住院部的患者,共62例。符合2009年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟(ACR/EULAR)提出的RA诊断标准^[1],同时中医辨证为肾阴亏虚型^[2],男20例,女42例;年龄22~65岁,平均40岁;病程0.5~16年,平均2.5年。随机分成2组,治疗组32例,对照组30例。2组性别、年龄、病程、病情等一般临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予非甾体类抗炎药塞来昔布,每次0.2g,每天2次,口服;甲氨蝶呤,每次10mg,每周1次,口服;钙尔奇D片(每片含钙600mg,维生素D₃125IU),每天1片,口服。

2.2 治疗组 在对照组治疗方案的基础上加用仙脂封髓汤(协定处方),处方:山茱萸30g,淫羊藿、补骨脂各15g,黄柏10g,砂仁、甘草各6g。水煎,分2次服,每天1剂,口服。疼痛剧烈时,可临时对症或外用处理。

2组均以治疗3月为1疗程。治疗期间均要求避风寒,忌劳累。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 观察治疗12周后2组患者临床症状和体征

(晨僵时间、双手握力、疼痛关节个数、压痛指数、肿胀指数、休息痛)改善情况,对血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、护骨素(OPG)、骨密度(BMD)等实验室指标进行检测,同时严密观察不良反应发生情况,详细记录。

3.2 统计学方法 采用SPSS18.0统计软件,计量资料组间比较采用 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,疗效评价采用Ridit分析。

4 治疗结果

4.1 2组临床症状及体征变化情况比较 见表1。治疗前,2组晨僵、握力、疼痛关节个数、关节休息痛评分等情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组晨僵、握力、疼痛关节个数、关节休息痛评分分别与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,2组间晨僵、握力、疼痛关节个数比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组临床症状及体征变化情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	n	晨僵(min)	握力(mmHg)	疼痛关节个数	关节休息痛(分)
对照组	治疗前	30	106.6±20.3	45.8±20.2	28.6±7.3	8.2±1.0
	治疗后	30	5.7±21.4 ^①	55.4±18.3 ^①	12.6±3.6 ^①	3.3±1.2 ^①
治疗组	治疗前	32	112.3±22.6	46.5±21.2	26.5±7.8	8.0±0.9
	治疗后	32	26.2±20.4 ^{①②}	68.2±18.9 ^{①②}	8.0±3.1 ^{①②}	3.1±1.4 ^①

与治疗前比较,① $P<0.05$;与对照组治疗后比较,② $P<0.05$

4.2 2组各项指标变化情况比较 见表2。治疗前,2组ESR、CRP、RF、BMD、OPG情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组ESR、CRP、RF、BMD、OPG情况分别与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);2组间ESR、RF、BMD、OPG情况分别比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表2 2组各项指标变化情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	n	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	RF(U/mL)	BMD(g/cm ²)	OPG(pg/mL)
对照组	治疗前	30	74.6±21.3	60.4±12.3	220.4±45.7	0.69±0.12	118.2±32.2
	治疗后	30	40.5±14.6 ^①	14.5±8.4 ^①	62.4±12.6 ^①	0.82±0.07 ^①	146.4±30.4 ^①
治疗组	治疗前	32	81.2±22.5	62.2±12.8	231.2±42.3	0.71±0.11	121.7±31.3
	治疗后	32	26.4±11.2 ^{①②}	12.2±7.6 ^①	46.4±14.5 ^{①②}	1.05±0.09 ^{①②}	186.2±34.6 ^{①②}

与治疗前比较,① $P<0.05$;与对照组治疗后比较,② $P<0.05$

4.3 不良反应 2组患者有2例出现不良反应,主要为恶心、呕吐、皮疹、消化不良、腹泻。2组不良反应均较轻,均能耐受完成临床观察。

5 讨论

RA基本特征是炎症性滑膜炎伴关节软骨和骨质侵袭性破坏,导致骨质疏松、骨质破坏,关节畸形,功能障碍引起患者致残而影响劳动能力。在RA患者,破骨细胞介导的骨质破坏是通过细胞间相互作用的多种细胞因子调控而实现的,其中细

胞核因子 $\kappa\beta$ 受体活化因子配体(RANKL)/细胞核因子 $\kappa\beta$ 受体活化因子(RANK)/护骨素(OPG)系统具有重要作用。应用OPG及抗RANKL抗体阻断RANK通路以防止或逆转骨质丢失给RA的治疗提供了一个新的途径。中医学理论认为,肾主骨,生髓。骨骼病变的根源都归根于肾脏的改变引起。而国内对补肾中药淫羊藿、补骨脂治疗骨质疏松的研究亦取得了良好的效果^[3-4]。

基于上述理论,结合我们临床实践的经验,提出以淫羊

藿-补骨脂为药对的补肾复方治疗 RA 效果良好。经过研究发现,本方法通过提高 OPG,调节 RANKL/RANK/OPG 系统,达到缓解和改善患者骨量丢失,防治骨质疏松和骨质破坏的发生。

封髓丹出自清代医家郑钦安《医理真传》,由黄柏、砂仁、甘草组成。郑氏认为,黄柏味苦入心,禀天冬寒水之气而入肾;甘草调和上下,又能伏火,真火伏藏;黄柏之苦合甘草之甘,苦甘能化阴。砂仁之辛合甘草之甘,辛甘能化阳,阴阳化合,交会中宫,则水火既济,心肾相交。肉苁蓉,补肾助阳,润肠通便。淫羊藿,别名仙灵脾,补肾壮阳,祛风除湿。补骨脂,别名破故纸,补肾壮阳,固精缩尿,温脾止泻。诸药合用,具有补益肝肾、固精益髓、化阴伏火、祛风湿之功。临床运用能起到益肾固髓、保护骨质的作用。

OPG 过高表达可导致破骨细胞数量减少,使骨量增加^④。RA 产生的主要促炎因子可以下调 OPG 表达,使破骨细胞得到进一步发育,生成增多,导致骨吸收作用加剧。本研究显示,仙脂封髓汤能改善 RA 患者临床症状,增加 OPG 可能是防止骨质疏松破坏的机理。

[参考文献]

- [1] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. The 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Collaborative Initiative[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 2569-2581.
- [2] 中药新药临床研究指导原则(试用)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 115-117.
- [3] 刘广飞,程才,王璐,等. 淫羊藿苷治疗骨质疏松的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(26): 5185-5188.
- [4] 邵航,张俐. 补骨脂抗骨质疏松作用的研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2015, 23(3): 69-71.
- [5] van Steenbergen HW, van der Helm-van Mil AH. Osteoprotegerin as biomarker for persistence of rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology(Oxford), 2016, 55(5): 949-950.

(责任编辑:刘淑婷)

桂枝附子汤联合西医常规疗法治疗类风湿性关节炎临床观察

胡根清

永康市中医院中医骨科,浙江永康 321300

[摘要] 目的:观察桂枝附子汤联合西医常规疗法治疗类风湿性关节炎的临床疗效。方法:将 96 例类风湿性关节炎患者分为联合组及对照组各 48 例。对照组采用西医常规疗法,联合组在对照组治疗方案的基础上给予桂枝附子汤治疗。比较 2 组患者主要症状的变化(肿胀关节数、疼痛关节数、晨僵时间)。采用视觉模拟评分法(VAS)评估患者的疼痛程度。采用类风湿性关节炎疾病活动度(DAS28)评估患者病情变化。检测 2 组患者治疗前后超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、类风湿因子(RF)、血沉(ESR)、白细胞介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子配体相关分子 1A(TL1A)的水平。结果:2 组临床疗效比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),联合组疗效优于对照组。2 组治疗后肿胀关节数、疼痛关节数、晨僵时间、VAS 评分、DAS28 评分较治疗前均明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,联合组肿胀关节数、疼痛关节数、晨僵时间、VAS 评分、DAS28 评分均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);2 组治疗后 hs-CRP、RF、ESR、IL-17、TL1A 较治疗前均明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,联合组的 hs-CRP、RF、ESR、IL-17、TL1A 显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:桂枝附子汤联合西医常规疗法能改善类风湿性关节炎患者的临床症状,减轻炎症反应。

[关键词] 类风湿性关节炎;桂枝附子汤;甲氨蝶呤;双醋瑞因;类风湿性关节炎疾病活动度;类风湿因子;血沉;肿瘤坏死因子配体相关分子 1A

[中图分类号] R593.22

[文献标志码] A

[文章编号] 0256-7415 (2017) 12-0072-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.12.025

[收稿日期] 2017-05-09

[作者简介] 胡根清(1965-),男,副主任医师,主要从事中医骨科临床工作。