

- Osteoporos Int, 2014, 25(11): 2649-2656.
- [14] 刘源, 郭艳幸, 郭珈宜, 等. 中医综合疗法治疗膝关节炎(肝肾亏虚证)疗效观察[J]. 中国中医急症, 2017, 26(2): 286-288.
- [15] 邓昶, 周明旺, 付志斌, 等. 骨质疏松症的中医病因病机及其治疗进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(8): 1105-1111.
- [16] 任树军, 任明辉, 张秀华, 等. 针刺配合口服仙灵骨葆胶囊治疗膝骨性关节炎合并骨质疏松的回顾性分析[J]. 中医药学报, 2016, 44(5): 120-122.
- [17] 孙艳红, 韩正云, 李建民. 补肾健骨汤对绝经后骨质疏松症患者性激素及细胞因子的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(1): 93-95.
- [18] 檀龙颜, 马洪娜. 骨碎补药理作用的研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(11): 66-70.
- [19] 侯学谦, 祝婉芳, 曲玮, 等. 枸杞化学成分及药理活性研究进展[J]. 海峡药学, 2016, 28(8): 1-7.
- [20] 李民, 王春艳, 李士栋, 等. 鹿角胶的研究进展[J]. 中国药物评价, 2014, 31(5): 310-312.
- (责任编辑: 冯天保, 郑锋玲)

## 健脾活血补肾汤对强直性脊柱炎伴骨质疏松患者骨代谢及血清 SPARC 表达的影响

冯宗贤<sup>1</sup>, 李杰<sup>1</sup>, 郑晓玲<sup>2</sup>, 郑敏哲<sup>1</sup>, 章慧斌<sup>1</sup>

1. 宁波市医疗中心李惠利东部医院, 浙江 宁波 315000; 2. 宁波市妇女儿童医院, 浙江 宁波 315012

**[摘要]** 目的: 观察健脾活血补肾汤对强直性脊柱炎(AS)伴骨质疏松患者骨代谢及血清富含半胱氨酸的酸性蛋白(SPARC)表达影响。方法: 选取70例AS伴发骨质疏松患者, 按照随机数字表法分成对照组和观察组各35例。对照组行常规西医治疗, 观察组在对照组基础上加服健脾活血补肾汤。观察2组治疗前后巴氏强直性脊柱炎功能指数(BASFI)、巴氏强直性脊柱炎疾病活动性指数(BASDAI)、股骨颈骨密度(FNBMD)、L<sub>2-4</sub> BMD值及血清SPARC、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、转化生长因子β1(TGF-β1)、骨碱性磷酸酶(BSAP)含量的变化。结果: 治疗后, 2组BASFI及BASDAI评分均较治疗前降低, 观察组BASFI及BASDAI评分比对照组降低更明显, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 2组SPARC、BSAP及TGF-β1含量均较治疗前升高, TNF-α含量均较治疗前降低, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组SPARC、BSAP及TGF-β1含量高于对照组, TNF-α含量低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 2组FNBMD、L<sub>2-4</sub> BMD值均较治疗前增加, 观察组FNBMD、L<sub>2-4</sub> BMD值增加幅度大于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 健脾活血补肾汤可明显改善AS伴骨质疏松患者的骨代谢水平, 控制体内炎症反应, 提升SPARC表达量, 促进骨生成。

**[关键词]** 强直性脊柱炎(AS); 骨质疏松; 骨代谢; 富含半胱氨酸的酸性蛋白(SPARC); 炎症反应

**[中图分类号]** R593.23 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 02-0159-04

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2019.02.048

## Jianpi Huoxue Bushen Tang Has Effect on Bone Metabolism and SPARC Expression of Serum in Patients with Ankylosing Spondylitis Complicated with Osteoporosis

FENG Zongxian, LI Jie, ZHENG Xiaoling, ZHENG Minzhe, ZHANG Huibin

**Abstract:** Objective: To observe the effect of Jianpi Huoxue Bushen tang on the bone metabolism and the expression of secreted protein acidic and rich in cysteine(SPARC) of serum in patients with ankylosing spondylitis(AS) complicated with osteoporosis. Methods: A total of 70 AS patients complicated with osteoporosis were divided into the control group and the

**[收稿日期]** 2018-06-12

**[作者简介]** 冯宗贤(1984-), 男, 医学博士, 主治医师, 研究方向: 骨科。

observation group according to the random number table method, with 35 patients in each group. The control group received treatment with simple western medicine, and the observation group was additionally treated with Jianpi Huoxue Bushen tang based on the treatment of the control group. Before and after treatment, the changes in Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), femoral neck bone mineral density (FNBMD), bone mineral density (BMD) of L<sub>2-4</sub>, and the content of SPARC, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), transforming growth factor- $\beta$  1 (TGF- $\beta$  1) and bone specific alkaline phosphatase (BSAP) were observed in the two groups. **Results:** After treatment, scores of BASFI and BASDAI in the two groups decreased when compared with those before treatment, and the decrease in the observation group was more significant than that in the control group, differences being significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the content of SPARC, BSAP and TGF- $\beta$  1 in the two groups increased when compared with that before treatment, and the content of TNF- $\alpha$  decreased, differences being significant ( $P < 0.05$ ); the content of SPARC, BSAP and TGF- $\beta$  1 in the observation group was more than that in the control group, and the content of TNF- $\alpha$  was less, differences being significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, FNBMD and BMD of L<sub>2-4</sub> in the two groups increased when compared with that before treatment, and the increase in the observation group was more than that in the control group, differences being significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Jianpi Huoxue Bushen tang can significantly improve the bone metabolism of AS patients complicated with osteoporosis, control the inflammatory responses in the body, improve the expression of SPARC, and promote bone formation.

**Keywords:** Ankylosing spondylitis (AS); Osteoporosis; Bone metabolism; Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC); Inflammatory responses

强直性脊柱炎(AS)为临床常见疾病,对身体中轴位置关节侵犯且易累及到周边关节的一种慢性进行性的免疫性疾病。中轴关节是其主要侵犯部位,主要临床特征是脊柱强直与骶髂关节炎,患者的病理改变是韧带、肌腱附着点炎症<sup>[1-2]</sup>。相关研究显示,AS患者多数存在骨质疏松或者骨量减少现象,这是导致髋关节、脊柱骨折的主要因素,对患者预后具有重要影响。有动物实验研究显示,在维持骨量和骨重建中富含半胱氨酸的酸性蛋白(SPARC)有重要影响,在AS伴随骨质疏松患者疾病发生与进展中可能有SPARC参加,但其作用机制尚不完全明确<sup>[3-4]</sup>。因此,本研究通过分析健脾活血补肾汤对AS伴骨质疏松患者骨代谢及血清SPARC表达的影响,旨在为临床治疗提供一些借鉴,结果报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 选取2016年2月—2018年3月在宁波市医疗中心李惠利东部医院治疗的AS伴骨质疏松患者70例,按照随机数字表法分成对照组与观察组各35例。对照组男16例,女19例;年龄(33.03 $\pm$ 4.75)岁;病程(6.38 $\pm$ 1.36)年;体质指数(BMI)22.95 $\pm$ 2.84;骶髂关节分级:Ⅱ级8例,Ⅲ级17例,Ⅳ级10例。观察组男14例,女21例;年龄(32.18 $\pm$ 4.92)岁;病程(6.15 $\pm$ 1.19)年;BMI 23.10 $\pm$ 2.90;骶髂关节分级:Ⅱ级9例,Ⅲ级15例,Ⅳ级11例。2组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 纳入标准** ①符合《强直性脊柱炎诊断及治疗指南》<sup>[5]</sup>中的相关诊断标准;②符合《中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿)》<sup>[6]</sup>中的诊断标准;③参考《中药新药临床研究指导

原则(试行)》<sup>[7]</sup>中骨质疏松症的相关辨证标准,辨为肾虚督寒证,症见女子白带寒滑,男子阴囊湿冷,腰骶膝俯受限、僵硬不舒,夜尿频多或者小便清长,颈椎脊背活动不利、僵痛,舌苔白厚,脉沉细;④年龄18~46岁;⑤经宁波市医疗中心李惠利东部医院医学伦理委员会审批,患者签署知情同意书。

**1.3 排除标准** ①女性月经紊乱或已经绝经者;②近1月内服用过免疫抑制剂、激素及对骨代谢有影响的药物者;③合并重度营养不良者;④处于哺乳或妊娠期者;⑤由内分泌疾病造成骨质疏松的风湿性疾病或者血清阴性脊柱关节病者;⑥合并心、肾、肝及脑血管等原发性疾病者。

## 2 治疗方法

**2.1 对照组** 行常规治疗,口服柳氮磺吡啶结肠溶胶囊(潮州强基制药厂,国药准字H20051173),每天2次,每次1g;口服尼美舒利片(广州白云山制药股份有限公司,国药准字H20000284),每天2次,每次100mg;口服钙尔奇(惠氏制药有限公司,国药准字H10950029),每天2次,每次100mg。

**2.2 观察组** 在对照组治疗基础上加服健脾活血补肾汤,处方:穿山龙、黄芪、鳖甲、续断各25g,鸡血藤、徐长卿、杜仲各20g,苏木、骨碎补各15g,蚕砂、白扁豆、山药、鬼箭羽各10g,每天1剂,加入适量清水,煎至300mL,分早晚服用。

2组均连续治疗3月。

## 3 观察指标与统计学方法

**3.1 观察指标** ①使用巴氏强直性脊柱炎功能指数(BASFI)、巴氏强直性脊柱炎疾病活动性指数(BASDAI)检测患者治疗前后

疾病功能与疾病活动的改变状况, BASFI 常评判患者的综合功能, 得分越高说明其功能越差; BASDAI 包含肌腱端痛、疲乏、晨僵、外周关节疼痛及中轴关节疼痛, 得分越高说明病情活动性越强。②采集患者治疗前后早晨空腹静脉血 5 mL, 离心机 2 500 r/min 离心 10 min 后取上清液, ELISA 法检测血清 SPARC、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、转化生长因子  $\beta$  1 (TGF- $\beta$  1)、骨碱性磷酸酶(BSAP)含量, 其中 SPARC、BSAP 试剂盒购自北京爱迪博生物公司, TGF- $\beta$  1、TNF- $\alpha$  试剂盒购自深圳晶美生物公司。③使用双能 X 线骨密度仪(美国 LUNAR 公司, 型号: DPX-IQ)检测股骨颈骨密度(FNBMD)、L<sub>2-4</sub> BMD 状况。

3.2 统计学方法 采用 SPSS19.0 统计学软件分析数据。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用 *t* 检验。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

#### 4 治疗结果

4.1 2 组治疗前后 BASFI 及 BASDAI 评分比较 见表 1。治疗后, 2 组 BASFI 及 BASDAI 评分均较治疗前降低, 观察组

BASFI 及 BASDAI 评分比对照组降低更明显, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 2 组治疗前后 BASFI 及 BASDAI 评分比较( $\bar{x} \pm s$ ) 分

组别	n	BASFI		BASDAI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	35	6.97 $\pm$ 1.04	3.14 $\pm$ 0.52 <sup>②</sup>	7.10 $\pm$ 1.15	4.12 $\pm$ 0.65 <sup>②</sup>
对照组	35	6.99 $\pm$ 1.06	4.98 $\pm$ 0.55 <sup>①</sup>	7.03 $\pm$ 1.08	5.87 $\pm$ 0.69 <sup>①</sup>

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

4.2 2 组治疗前后血清 SPARC、TNF- $\alpha$ 、BSAP 及 TGF- $\beta$  1 含量比较 见表 2。治疗后, 2 组 SPARC、BSAP 及 TGF- $\beta$  1 含量均较治疗前升高, TNF- $\alpha$  含量均较治疗前降低, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组 SPARC、BSAP 及 TGF- $\beta$  1 含量高于对照组, TNF- $\alpha$  含量低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 2 2 组治疗前后血清 SPARC、TNF- $\alpha$ 、BSAP 及 TGF- $\beta$  1 含量比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	SPARC(g/L)		TNF- $\alpha$ (g/L)		BSAP(g/L)		TGF- $\beta$ 1(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	35	172.48 $\pm$ 26.39	189.40 $\pm$ 28.51 <sup>②</sup>	2.28 $\pm$ 0.37	1.28 $\pm$ 0.26 <sup>②</sup>	26.18 $\pm$ 6.87	36.02 $\pm$ 8.15 <sup>②</sup>	0.15 $\pm$ 0.03	0.29 $\pm$ 0.05 <sup>②</sup>
对照组	35	174.09 $\pm$ 26.51	182.64 $\pm$ 28.37 <sup>①</sup>	2.29 $\pm$ 0.35	1.73 $\pm$ 0.25 <sup>①</sup>	25.96 $\pm$ 6.71	30.04 $\pm$ 8.25 <sup>①</sup>	0.16 $\pm$ 0.04	0.21 $\pm$ 0.05 <sup>①</sup>

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

4.3 2 组治疗前后 FNBMD、L<sub>2-4</sub> BMD 值比较 见表 3。治疗后, 2 组 FNBMD、L<sub>2-4</sub> BMD 值均较治疗前增加, 观察组 FNBMD、L<sub>2-4</sub> BMD 值增加幅度均大于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 3 2 组治疗前后 FNBMD、L<sub>2-4</sub> BMD 值比较( $\bar{x} \pm s$ ) g/cm<sup>2</sup>

组别	n	FNBMD		L <sub>2-4</sub> BMD	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	35	0.80 $\pm$ 0.09	0.97 $\pm$ 0.10 <sup>②</sup>	0.96 $\pm$ 0.05	1.11 $\pm$ 0.08 <sup>②</sup>
对照组	35	0.79 $\pm$ 0.08	0.82 $\pm$ 0.09 <sup>①</sup>	0.95 $\pm$ 0.04	0.96 $\pm$ 0.07 <sup>①</sup>

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

4.4 不良反应 治疗过程中, 2 组均未发生和药物有关的不良反应。

#### 5 讨论

AS 为慢性炎症性疾病, 主要表征为脊柱关节强直、韧带硬化及骶髂关节受累。骨质疏松为 AS 患者有显著放射学异常并发症, 主要表现为骨密度下降。既往人们认为这是由于后期继发脊柱强直, 且患者长期制动, 废用性骨萎缩造成的<sup>[8-9]</sup>。近年有相关研究显示, AS 患者在疾病前期骨质疏松已较为显著, 而伴随疾病进展, 患者骨量明显降低, 这说明患者骨代谢紊乱

造成 AS 患者的骨质疏松是此病自身病理变化的结果<sup>[10-12]</sup>。机体骨代谢为破骨细胞吸收旧骨与骨细胞产生新骨过程, 骨量多少在于骨重建单位内骨吸收与骨产生平衡, 若两者间的平衡发生异常, 骨产生量低于骨吸收量, 则会导致骨质疏松。

中医学中没有 AS 专名, 但依据其病症特点可归于大痲、痹症、肾痹等范畴, 《素问·至真要大论》曰: “诸暴强直, 皆属于风”等, 肾司元阴元阳, 肾阳不足, 气失固涩, 风寒之邪, 乘虚而入, 入骨成痲; 肾阴亏虚, 肝血失源, 筋脉失荣, 骨髓失充, 屈伸不利而发病。《诸病源候论·背痲候》“肝主筋而藏血, 血为阴, 气为阳, 阳气精则养神, 柔则养筋, 阴阳和同则气血调适, 共相荣养也, 邪不能伤。若虚则受风, 风寒搏于脊脊之筋, 冷则挛急, 故令背痲”。笔者认为, 患者病因主要为肾虚督亏, 久病累及肝、脾胃; 风寒湿热之邪、劳累、房事不节、跌打损伤为诱因, 痰瘀为主要病理产物, 病性本虚标实。在治疗上以补肾强督为基本原则, 因此本研究采用健脾活血补肾汤治疗, 其中白扁豆、黄芪、山药可健脾益气, 机体气旺而邪不可干, 脾健而湿邪易祛; 鸡血藤通络舒筋、养血柔筋; 鬼箭羽、徐长卿、穿山龙及苏木可祛风湿、活血化瘀; 蚕砂健脾和胃、祛风除湿; 骨碎补、续断及杜仲可补肾壮骨。全方共奏通利关节、化痰祛浊、补肾祛寒功效。现代药理学研究表明, 杜仲对于机体细胞免疫有双相调整作用, 可加速骨细胞

增殖；骨碎补可促进受损骨质的生长，对骨质疏松有改善作用；鳖甲有增大骨密度及免疫调节作用；穿山龙、徐长卿及苏木有镇痛、免疫调节作用<sup>[13-14]</sup>。

本研究结果显示，治疗后观察组 BASFI 及 BASDAI 评分比对照组降低更明显，FNBM、L<sub>2-4</sub> BMD 值较对照组增高更明显，说明健脾活血补肾汤可提升患者的骨密度，改善关节及脊柱活动功能。SPARC 为骨基质内含量最多的非胶原成分，能够和 I 型胶原等合成非可溶性复合物，诱使磷、钙等沉积，同时产生羟基磷灰石结晶，此复合物内唾液酸与有机磷酸酯可使溶液内钙与羟基磷灰石表层结合，延伸机体钙化，从而加速骨骼重建与新生<sup>[15]</sup>。BSAP 为形成骨的重要指标，表达于成骨细胞分化前期，可水解磷酸酯，能够为羟基磷灰石沉淀提取所需磷酸，还可以将焦磷酸盐水解，解除抑制，形成骨盐<sup>[16]</sup>。TNF- $\alpha$  为机体内主要促炎因子，同时为强力骨吸收因子，可使破骨细胞成熟与活化加速，而 TGF- $\beta_1$  对破骨细胞与成骨细胞活动有直接影响，可加速机体内成骨细胞的分化与增殖。本研究结果显示，治疗后患者血清 SPARC、BSAP 及 TGF- $\beta_1$  含量均较治疗前、对照组显著升高，TNF- $\alpha$  含量较治疗前、对照组显著降低，差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )，说明健脾活血补肾汤可减少患者骨吸收，加大骨生成，减轻机体炎症反应程度，调节骨代谢水平。

综上所述，健脾活血补肾汤可明显改善 AS 伴骨质疏松患者骨代谢水平，减轻体内炎症反应程度，提升 SPARC 表达量，促进骨生成。

#### [参考文献]

- [1] 孙素和, 王鹏, 苏春燕, 等. 强直性脊柱炎患者骨髓间充质干细胞调控巨噬细胞的功能异常[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(1): 13-19.
- [2] 杨怡, 杜娟, 郭嘉隆. 中轴型与外周型脊柱关节炎合并骨质疏松的临床研究[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(4): 653-654.
- [3] 许敬人, 林研, 张春燕, 等. 综合疗法对强直性脊柱炎伴骨质疏松患者血清富含半胱氨酸的酸性蛋白酶的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(4): 466-470.
- [4] 李坤, 宋海燕, 关媛媛, 等. ob/ob 小鼠脂肪组织中富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白的表达及临床意义[J]. 中国糖尿病杂志, 2011, 19(1): 52-54.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 强直性脊柱炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(8): 557-559.
- [6] 中国老年学学会骨质疏松委员会“骨质疏松诊断标准”学科组. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(1): 1-3.
- [7] 郑筱萸. 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: 356-361.
- [8] 孟怡辰, 冷峰, 周许辉. 强直性脊柱炎继发骨质疏松的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(5): 628-631.
- [9] 邱冬妮, 黄闰月, 谭希, 等. 强直性脊柱炎合并骨质疏松症的病因和影像学研究进展[J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(12): 89-92.
- [10] 李瑞琦, 张国平, 李宜炯, 等. 强直性脊柱炎患者并发骨质疏松及其骨密度和骨代谢生化指标变化情况[J]. 中国全科医学, 2014, 17(9): 1049-1051.
- [11] 陈枝琼, 李向培, 厉小梅, 等. 强直性脊柱炎患者骨密度与骨代谢异常的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(6): 413-417.
- [12] 韦蓉梅, 董丽平, 吴红慧, 等. 强直性脊柱炎患者骨代谢生化指标和 RANKL-RANK-OPG 系统表达之间的相关性[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(13): 2528-2531.
- [13] 许建国, 梁娜, 陈泽涛. 补肾健脾活血汤对 2 型糖尿病骨质疏松大鼠骨代谢影响研究[J]. 山西中医, 2015, 31(5): 48-49.
- [14] 邹来勇, 汤群珍, 朱玉辉. 健脾活血补肾方治疗绝经后骨质疏松症 38 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(16): 93-94.
- [15] 王春. SPARC 对增生性瘢痕成纤维细胞 I 型胶原蛋白 mRNA 表达的影响[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2010.
- [16] 王清华, 林坚平, 沈宁江, 等. 根据 I 型胶原氨基末端肽、I 型胶原羧基末端肽、骨钙素及骨特异性碱性磷酸酶早期诊断骨不连[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(51): 7611-7621.

(责任编辑: 吴凌, 刘迪成)