

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.20.023

坚骨胶囊佐治类风湿关节炎继发骨质疏松临床评价*

武 晔,王晓磊[△],郝泽普,邱 爽,王世海,胡丽伟

(河北省沧州中西医结合医院,河北 沧州 061000)

摘要:目的 探讨坚骨胶囊辅助治疗类风湿关节炎(RA)继发骨质疏松(OP)的临床疗效。方法 选取医院2018年9月至2021年9月收治的RA继发OP患者100例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各50例。两组患者均予常规西医治疗(阿仑膦酸钠片+来氟米特片+甲氨蝶呤片+维D钙咀嚼片),观察组患者加服坚骨胶囊。两组均连续治疗6个月。结果 观察组总有效率为94.00%,显著高于对照组的78.00%($P < 0.05$)。与对照组比较,观察组患者治疗后的血清骨钙素水平显著升高,肿瘤坏死因子- α 、C反应蛋白水平及红细胞沉降率均显著降低;骨碱性磷酸酶水平显著升高,甲状旁腺激素、I型前胶原羧基末端前肽、I型胶原羧基端吡啶并咪唑交联肽水平均显著降低;不同部位(腰椎、股骨颈、Ward's三角区、股骨粗隆、前臂)骨密度及足跟骨强度指数水平均显著升高;症状(关节疼痛、关节肿胀、关节活动度、畏寒)评分均显著降低;血液流变学指标(全血黏度高切、全血黏度低切、纤维蛋白原)水平均显著降低($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(6.00%比8.00%, $P > 0.05$)。结论 坚骨胶囊辅助治疗RA继发OP,能有效改善骨代谢,提高骨密度,改善血液流变学和临床症状。

关键词:类风湿关节炎;骨质疏松;坚骨胶囊;辅助治疗;临床疗效

中图分类号:R969.4;R977

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)20-0087-04

Clinical Evaluation of Jiangu Capsules in the Adjuvant Treatment of Osteoporosis Secondary to Rheumatoid Arthritis

WU Ye, WANG Xiaolei, HAO Zepu, QIU Shuang, WANG Shihai, HU Liwei

(Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou, Hebei, China 061000)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Jiangu Capsules in the adjuvant treatment of osteoporosis (OP) secondary to rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 100 patients with OP secondary to RA admitted to the hospital from September 2018 to September 2021 were selected and divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 50 cases in each group. The patients in the two groups were treated with conventional Western medicine (Alendronate Sodium Tablets + Leflunomide Tablets + Methotrexate Tablets + Vitamin D Calcium Chewable Tablets), on this basis, the patients in the observation group were treated with Jiangu Capsules. Both groups were treated continuously for six months. **Results** The total effective rate in the observation group was 94.00%, which was significantly higher than 78.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the level of serum osteocalcin (BGP) in the observation group was significantly higher than that in the control group, the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) in the observation group were significantly lower than those in the control group, the level of bone alkaline phosphatase (BALP) in the observation group was significantly higher than that in the control group, while the levels of parathyroid hormone (PTH), type I procollagen carboxy-terminal propeptide (PICP), type I collagen carboxy-terminal pyridoline cross-linked peptide (ICTP) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the bone mineral density (BMD) and calcaneus strength index (CSI) in different parts of patients (lumbar spine, femoral neck, Ward's triangle, femoral trochanter, and forearm) in the observation group were significantly higher, the scores of symptoms (joint pain, joint swelling, joint range of motion, and chills) in the observation were significantly lower, while the level of hemorheology indexes (high shear of whole blood viscosity, low shear of whole blood viscosity, and fibrinogen) in the observation were significantly lower ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was similar to that in the control group (6.00% vs. 8.00%, $P > 0.05$). **Conclusion** Jiangu Capsules in the adjuvant treatment of OP secondary to RA can effectively improve bone metabolism, bone density, hemorheology and clinical symptoms.

Key words: rheumatoid arthritis; osteoporosis; Jiangu Capsules; adjuvant treatment; clinical efficacy

类风湿关节炎(RA)^[1]会对关节结构造成损坏,随着疾病进展,患者会出现骨质丢失,易继发骨质疏松(OP),进而导致肢体残疾或失去自理能力,且已有报道

指出,RA患者OP的发生率约为正常人群的2倍,临床应积极治疗^[2]。临床尚未明确RA发生的具体原因,多数学者认为感染、免疫、环境、内分泌、遗传等因素均可

*基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目[2021297]。

第一作者:武晔,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为骨科及风湿病的诊治,(电子信箱)wuy991@163.com。

[△]通信作者:王晓磊,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为类风湿关节炎的诊治,(电子信箱)xy1982991@126.com。

能诱发该病。目前普遍认为,该病发生的根本原因为免疫功能紊乱,而关节的自身免疫应答则会诱发机体炎症反应,打破自身免疫平衡,进一步影响骨形成和骨吸收,当骨吸收超过骨形成时则会诱发OP^[3-4]。目前,临床治疗RA继发OP主要通过早期预防,补充维生素D,给予双膦酸盐类药物、人工合成甲状旁腺激素(PTH)、选择性雌激素受体调节剂和靶向药物生物制剂等,但效果欠佳^[5-6]。本研究中探讨了常规西药联合坚骨胶囊治疗RA继发OP的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:RA,西医参考2010年美国风湿病学会(ACR)和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)分类标准和评分系统诊断^[7],中医参照2002年修订的《中药新药临床研究指导原则》^[8]中寒痹痹阻型确诊。OP,参照《中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014版)》诊断^[9]。

纳入标准:临床诊断为RA继发OP;年龄38~65岁;能接受治疗方案及完成疗程。本研究经医院医学伦理委员会批准(批件号:2021-KY-039.1),患者签署知情同意书。

排除标准:晚期畸形、残废、丧失劳动能力;合并系统性红斑狼疮、干燥综合征等其他风湿性疾病;妊娠期或哺乳期;对本研究拟用药物过敏;不能坚持用药。

脱落/剔除标准:严重不良反应;症状恶化或严重的其他疾病,需中断治疗;主动退出研究,依从性差。

病例选择与分组:选取医院2018年9月至2021年9月收治的RA继发OP患者100例。按随机数字表法分为观察组和对照组,各50例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=50$)

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n=50$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X}\pm s$,岁)	病程($\bar{X}\pm s$,月)
观察组	18/32	48.39 $\pm$ 6.43	72.45 $\pm$ 5.72
对照组	17/33	49.12 $\pm$ 5.84	73.65 $\pm$ 5.96
χ^2/t 值	1.759	1.939	1.649
P 值	0.076	0.059	0.099

1.2 方法

两组患者均予阿仑膦酸钠片(石药集团欧意药业有限公司,国药准字H20061303,规格为按阿仑膦酸计每片70 mg)空腹口服,每次70 mg,200 mL温开水送服,1周1次;来氟米特片(苏州长征-欣凯制药有限公司,国药准字H20000550,规格为每片10 mg)口服,每次10 mg,每日2次;甲氨蝶呤片(上海上药信谊药厂有限公司,国

药准字H31020644,规格为每片2.5 mg),晚饭30 min后口服,每次10 mg,每周1次;维D钙咀嚼片[美国安士制药有限公司,进口药品注册证号H20100393,规格为每片含维生素D₃ 100 IU(2.5 μ g),碳酸钠750 mg(相当于钙300 mg)]口服,每次1片,每日早晚各1次。观察组患者加服坚骨胶囊(本院制剂室提供,冀药制字Z20050787,每粒0.35 g),每次5粒,每日3次。两组均连续治疗6个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)实验室及骨代谢生化指标,采集患者晨起空腹静脉血适量,置抗凝管中,采用Westergren法检测红细胞沉降率(ESR);同时采集分离胶真空采血管血液样本,室温下静置30 min后,2 000 g离心10 min,使用全自动生化分析仪,以免疫比浊法检测血清C反应蛋白(CRP)水平,以磷钼酸盐法检测血磷水平,以偶氮肿Ⅲ法测定血钙水平;采用化学发光法检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平;采用电化学发光法检测血清PTH、I型前胶原羧基端肽(PICP)、骨碱性磷酸酶(BALP)、I型胶原并啉吡啶交联肽(ICTP)、血清骨钙素(BGP)水平。2)骨密度/强度,采用骨密度仪,以双能X线法测定患者腰椎、股骨颈、Ward's三角区、股骨粗隆、前臂骨密度,以及足跟骨强度指数。3)症状积分,记录患者治疗前后疼痛、肿胀、关节活动度、畏寒等症状积分(评分标准见表2)。4)血液流变学指标,采集患者晨起空腹静脉血,采用自动血液流变仪检测患者全血黏度(高切、低切)值;上述静脉血,离心,分离,得血清,采用凝固法检测纤维蛋白原水平。

表2 症状评分标准

Tab.2 Scoring criteria for symptoms

症状体征	0分	1分	2分	3分
疼痛	无痛	轻度疼痛,压痛	疼痛明显,但能忍受	疼痛较重,影响正常生活
肿胀	无肿胀	轻度肿胀	中度肿胀,少量关节积液	肿胀明显,关节积液较多
关节活动度	正常	中度受限,可从事正常活动	明显受限,生活自理,不能从事一般活动	功能丧失
畏寒	正常	偶尔怕凉	明显怕凉	严重怕凉,影响正常生活

疗效判定^[10]:显效,各中医证候症状、体征明显改善,积分减少 $\geq 70\%$,实验室指标明显改善;有效,各症状、体征好转,积分减少 $\geq 30\%$,实验室指标改善;无效,各症状、体征和实验室指标均无明显改善,积分减少 $< 30\%$ 。总有效=显效+有效。

安全性:观察治疗期间患者恶心/呕吐、胃肠道反应、便秘、肝功能损害等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 24.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 3 至表 9。

表 3 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 50$]

Tab. 3 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 50$]				
组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	26(52.00)	21(42.00)	3(6.00)	47(94.00)
对照组	21(42.00)	18(36.00)	11(22.00)	39(78.00)
χ^2 值	8.653			
P 值	0.040			

3 讨论

目前临床尚未明确 RA 继发 OP 的具体发病机制,有学者认为与 RA 破坏骨形成和骨吸收平衡相关,当机

表 4 两组患者血液流变学指标水平比较($\bar{X} \pm s, n = 50$)

Tab. 4 Comparison of hemorheology indexes levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 50$)						
组别	全血黏度高切(mPa·s)		全血黏度低切(mPa·s)		纤维蛋白原(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	3.82 ± 0.42	2.09 ± 0.25*	16.13 ± 2.11	7.59 ± 2.24*	4.12 ± 0.75	2.51 ± 0.69*
对照组	3.89 ± 0.43	2.96 ± 0.32*	16.64 ± 2.19	12.66 ± 2.18*	4.16 ± 0.83	3.27 ± 0.79*
t 值	0.823	15.149	1.185	11.469	0.252	5.123
P 值	0.789	0.007	0.864	0.014	0.996	0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 5 至表 8 同。

Note:Compared with those before treatment,* $P < 0.05$ (for Tab. 4 – 8).

表 5 两组患者实验室指标水平比较($\bar{X} \pm s, n = 50$)

Tab. 5 Comparison of laboratory indexes levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 50$)												
组别	BGP(ng/L)		血钙(mmol/L)		血磷(mmol/L)		TNF- α (ng/mL)		CRP(mg/L)		ESR(mm/h)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	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	3.47 ± 0.77	6.69 ± 2.50*	2.01 ± 0.26	2.06 ± 0.26	1.01 ± 0.23	1.00 ± 0.19	10.17 ± 1.45	3.04 ± 0.01*	29.84 ± 2.05	3.90 ± 1.12*	31.37 ± 5.44	9.24 ± 2.92*
对照组	3.42 ± 0.82	4.08 ± 0.84*	1.98 ± 0.29	2.01 ± 0.20	0.98 ± 0.19	1.00 ± 0.25	9.99 ± 1.40	4.97 ± 0.25*	30.91 ± 2.53	6.69 ± 1.82*	30.17 ± 5.13	16.95 ± 3.16*
t 值	0.314	6.997	0.008	1.077	0.711	0.001	1.783	2.557	1.597	2.678	1.134	12.671
P 值	0.087	0.021	0.069	0.096	0.054	0.083	0.079	0.015	0.201	0.009	0.076	0.013

表 6 两组患者骨代谢生化指标水平比较($\bar{X} \pm s, n = 50$)

Tab. 6 Comparison of biochemical indexes levels of bone metabolism between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 50$)									
组别	PTH(pg/mL)		PICP(ng/mL)		BALP(U/L)		ICTP(ng/mL)		
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前
观察组	73.67 ± 33.65	43.81 ± 23.06*	8.97 ± 1.56	6.85 ± 2.63*	25.65 ± 5.58	231.56 ± 4.60*	0.88 ± 0.35	0.62 ± 0.25*	
对照组	73.96 ± 23.65	55.45 ± 27.56*	8.93 ± 2.45	7.26 ± 1.32*	25.88 ± 5.63	187.03 ± 4.63*	0.86 ± 0.33	0.73 ± 0.23*	
t 值	0.049	2.290	0.097	0.985	0.205	48.244	0.293	2.289	
P 值	0.078	0.012	0.096	0.020	0.093	0.011	0.084	0.002	

表 7 两组患者不同部位骨密度/强度水平比较($\bar{X} \pm s, n = 50$)

Tab. 7 Comparison of bone mineral density and bone strength in different parts between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 50$)												
组别	腰椎骨密度(g/cm ²)		股骨颈骨密度(g/cm ²)		Ward's三角区骨密度(g/cm ²)		股骨粗隆骨密度(g/cm ²)		前臂骨密度(g/cm ²)		足跟骨强度指数	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	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	0.93 ± 0.27	1.28 ± 0.28*	0.85 ± 0.13	1.01 ± 0.16*	0.75 ± 0.12	0.95 ± 0.20*	0.72 ± 0.11	0.98 ± 0.16*	0.82 ± 0.17	0.99 ± 0.19*	85.21 ± 17.23	109.56 ± 20.56*
对照组	0.94 ± 0.27	1.05 ± 0.18*	0.85 ± 0.15	0.92 ± 0.15*	0.79 ± 0.16	0.86 ± 0.14*	0.75 ± 0.12	0.86 ± 0.14*	0.84 ± 0.16	0.94 ± 0.15*	85.62 ± 18.46	92.55 ± 15.86*
t 值	0.185	4.885	0.001	2.901	1.414	2.606	1.303	3.991	0.605	1.460	0.112	4.632
P 值	0.152	0.026	0.953	0.008	0.745	0.003	0.057	0.014	0.096	0.042	0.071	0.001

表 8 两组患者症状评分比较($\bar{X} \pm s, \text{分}, n = 50$)

Tab. 8 Comparison of symptom scores between the two groups ($\bar{X} \pm s, \text{point}, n = 50$)									
组别	关节疼痛		关节肿胀		关节活动度		畏寒		
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前
观察组	2.41 ± 0.25	0.89 ± 0.22*	2.51 ± 0.36	0.48 ± 0.17*	1.94 ± 0.21	0.59 ± 0.13*	2.17 ± 0.33	0.77 ± 0.25*	
对照组	2.45 ± 0.33	1.56 ± 0.23*	2.53 ± 0.42	1.32 ± 0.19*	1.89 ± 0.26	1.27 ± 0.20*	2.15 ± 0.41	1.42 ± 0.30*	
t 值	0.683	14.885	0.255	23.297	1.057	20.157	0.268	11.769	
P 值	0.996	0.012	0.775	0.011	0.078	0.033	0.099	0.010	

表9 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n = 50]

Tab. 9 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case (%), n = 50]

组别	恶心/呕吐	胃肠道反应	便秘	肝功能损害	合计
观察组	1(2.00)	0(0)	1(2.00)	1(2.00)	3(6.00)
对照组	1(2.00)	3(6.00)	0(0)	0(0)	4(8.00)
χ^2 值					13.256
P值					0.134

体发生骨代谢时,破骨细胞黏附在骨表面会促进骨吸收,成骨细胞转移至该处会分泌类骨质,进而促进矿化沉积形成新骨,而当骨吸收超过骨形成时则会发生OP^[11]。同时有学者指出OP的发生与T淋巴细胞功能异常及其激活所致细胞因子参与骨代谢调控密切相关,也有部分学者认为,OP的发生与机体生长激素、甲状腺素、性激素等相关,其可能对机体血液流变学产生影响,此时T淋巴细胞会对破骨细胞的前体细胞产生直接作用,进而诱发破骨细胞分化,此时免疫功能激活促进机体产生大量细胞因子,导致机体处于炎性状态,形成破骨细胞,诱发OP^[2]。因此,治疗RA继发OP时可从缓解炎性反应、活血止痛等方面入手。

坚骨胶囊是以“补气益肾、活血止痛”为治则而研制的中药制剂,方中黄芪味甘,性微温,入肺脾二经,可补益肺气;制川乌、制草乌味辛、甘,性温、大热,有温经止痛功效;乳香、没药味辛、苦,性温,无毒,入十二经,可活血止痛、消肿生肌。三七味甘、微苦,入足厥阴肝经,可通脉行瘀、止血散瘀;川芎味辛,性温,有行气止痛功效。诸药合用,共奏补气益肾、散寒祛瘀、强督壮骨、活血止痛功效^[12]。本研究中的ESR, CRP, TNF- α 水平异常,提示机体有明显炎症。BGP、血钙、血磷、BALP, PTH, PICP, ICTP为临床常用的骨代谢指标,可反映机体短期内的骨重建、骨代谢情况,且与骨丢失、骨合成的速度密切联系^[13]。本研究中观察组患者的各项生化指标和骨代谢指标水平均明显改善,提示骨重建和骨代谢水平明显改善,进而提高了骨密度。血液流变学异常会造成血液黏滞,诱发机体循环障碍,导致代谢产物堆积,而钙易溶于酸,可减少局部钙磷等骨盐含量,减少骨质而诱发OP^[14]。本研究中,观察组患者治疗后的全血黏度(高切、低切)及纤维蛋白原水平均明显升高,提示异常的血液流变学得到改善,缓解了机体循环障碍,减少了代谢产物,稳定了机体钙磷等骨盐水平,促进了OP恢复^[15]。因此本研究中观察组患者的中医症状评分、炎性指标、疼痛评分、骨代谢指标均改善,且骨密度升高。

综上所述,坚骨胶囊佐治RA继发OP能有效改善骨代谢,提高骨密度,改善血液流变学和临床症状。

参考文献

[1] WYSHAM KD, BAKER JF, SHOBACK DM. Osteoporosis and fractures in rheumatoid arthritis [J]. Curr Opin Rheumatol, 2021, 33(3): 270-276.

[2] TANAKA Y. Managing Osteoporosis and Joint Damage in Patients with Rheumatoid Arthritis: An Overview [J]. J Clin Med, 2021, 10(6): 1241.

[3] KeyBer G. Safety aspects of the treatment with glucocorticoids for rheumatoid arthritis [J]. Z Rheumatol, 2021, 80(4): 295-304.

[4] 曾婷婷, 田永建, 谭立明, 等. 类风湿关节炎骨质疏松危险因素分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(1): 74-78.

[5] 杨二丽, 李向红, 丽晶, 等. 艾拉莫德对类风湿关节炎继发骨质疏松的治疗作用及相关机制 [J]. 广东医学, 2020, 41(22): 2293-2297.

[6] 郑子恢, 李琼, 李文英, 等. 仙灵骨葆胶囊联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎继发骨质疏松症有效性的系统评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(3): 329-332.

[7] 张倩茹, 王昱, 张卓莉. 2015ACR/EULAR 痛风分类标准与既往标准诊断价值的比较研究 [J]. 北京大学学报(医学版), 2017, 49(6): 979-984.

[8] 梁茂新, 高天舒. 《中药新药临床研究指导原则》脏腑诸证考察与分析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(5): 330-331.

[9] 张智海, 刘忠厚, 李娜, 等. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014版) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9): 1007-1010.

[10] 申浩, 蒋红岩, 章轶立, 等. 骨质疏松症患者中医证候与骨代谢标志物相关性研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(6): 970-972.

[11] DANTAS LO, CARVALHO C, PRANDO BC, et al. Mobile health technologies for the management of rheumatic diseases: a systematic review of online stores in Brazil [J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(7): 2601-2609.

[12] 韩荣晓, 李晓明, 郭东辉, 等. 坚骨胶囊联合胫骨高位截骨和关节镜清理术治疗膝骨性关节炎疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(13): 1396-1400.

[13] 陈文明, 胡芯源. 葛根素联合阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松大鼠氧化应激、炎症反应及骨代谢的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(1): 73-76.

[14] 杨帆, 张静, 俞烨晨, 等. 独活寄生汤联合阿仑膦酸钠对骨质疏松症患者骨代谢指标、血液流变学以及血清炎症因子的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(23): 4501-4504.

[15] 余潇婷, 乔海妹, 林磊. 雌激素联合钙剂对维持性血液透析女性患者钙磷代谢及骨质疏松的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(2): 303-305.

(收稿日期: 2021-11-11; 修回日期: 2022-03-23)