

复方玄驹胶囊联合柳氮磺吡啶和甲氨蝶呤 治疗强直性脊柱炎 60 例

李春先, 刘一帆

【摘要】目的: 探讨复方玄驹胶囊对强直性脊柱炎的疗效。方法: 将 95 例强直性脊柱炎患者随机分为治疗组 60 例和对照组 35 例, 对照组给予口服西药(柳氮磺吡啶与甲氨蝶呤)治疗, 治疗组在对照组治疗基础上加用复方玄驹胶囊, 治疗 6 个月。结果: 治疗后, 两组患者 Bath 疾病活动指数、Bath 功能指数和红细胞沉降率、C-反应蛋白水平均有显著下降, 且治疗组优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 复方玄驹胶囊联合西药治疗强直性脊柱炎的疗效优于单用西药。

【关键词】 脊柱炎, 强直性; 复方玄驹胶囊; 柳氮磺吡啶; 甲氨蝶呤; 临床疗效

On the Treatment of 60 Cases with Ankylosing Spondylitis by Fufang Xuanju Capsule combined with Sulfasalazine and Methotrexate

Li Chun-xian, Liu Yi-fan

【ABSTRACT】 Objective: To observe the efficacy of fufang xuanju capsule on ankylosing spondylitis. **Methods:** 95 cases were randomly divided into the control group (35 cases) treated with only western medicine (sulfasalazine and methotrexate) and the treatment group (60 cases) treated with fufang xuanju capsule on the basis of treating the control group. **Results:** After 6 months, Bath disease activity index, Bath functional index, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and C-reactive protein (CRP) of the two groups decreased significantly, with the treatment group better than the control group, being statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The treatment of ankylosing spondylitis with fufang xuanju capsule combined with western medicine was better than that with western medicine only.

【Key words】 spondylitis, ankylosing; fufang xuanju capsule; sulfasalazine; methotrexate; clinical curative effect

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种慢性进行性疾病, 主要侵犯骶髂关节、脊柱骨突、脊柱旁软组织及外周关节, 并可伴发关节外表现, 严重者可发生脊柱畸形和关节强直。其特征性病理变化为肌腱、韧带附着点炎症。AS 的患病率在各国家报道不一, 我国患病率初步调查为 0.30% ~ 0.40%^[1], 发病高峰年龄通常在 18 ~ 22 岁。目前尚无特效治疗方法, 国内多采用柳氮磺吡啶及非甾体类抗炎药, 但因药物的副作用而影响其长期使用。笔者采用复方玄驹胶囊联合柳氮磺吡啶

作者单位: 聊城市人民医院, 山东 聊城 252000

和甲氨蝶呤治疗 AS 患者 60 例, 现总结报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2011 年 9 月至 2012 年 9 月在本院就诊的门诊及住院 AS 患者 95 例, 随机分为治疗组 60 例和对照组 35 例。治疗组年龄 18 ~ 45 岁, 平均(36.4 ± 6.8)岁; 病程最短 3 个月, 最长 15 年, 中位数 5.8 年。对照组年龄 19 ~ 52 岁, 平均(38.6 ± 7.3)岁; 病程最短 8 个月, 最长 21 年, 中位数 7.9 年。两组患者在年龄、病程、病情等方面比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准 参照 1984 年美国纽约修订标准中关于强直性脊柱炎的诊断标准^[1]。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准； 年龄 18 ~ 70 岁； 依从性强，能按要求配合治疗； 愿意并签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并有严重心、肝、肾病变和造血系统等严重疾病者； 活动期消化道溃疡患者； 妊娠或哺乳期妇女； 有药物过敏史者； 重叠其他风湿病，如类风湿关节炎、银屑病关节炎、严重的骨关节炎等疾病者； 观察前 2 周内已接受肾上腺皮质激素局部或全身治疗者。

2 方法

2.1 治疗方法 对照组给予柳氮磺胺吡啶第 1 周每次 0.25 g，每日 3 次，第 2 周每次 0.5 g，每日 3 次，第 3 周每次 0.75 g，每日 3 次；此后均为每次 0.75 g，每日 3 次，口服；甲氨蝶呤第 1 周每次 7.5 mg，每周 1 次；第 2 周以后每次 10 mg，每周 1 次，口服。治疗组在对照组治疗基础上加用复方玄驹胶囊（施强药业集团有限公司，国药准字 Z20060462），每次 1.26 g，每日 3 次，口服。两组疗程均为 6 个月。

2.2 观察指标 采用目前国内外公认的 Bath 指数，即 Bath 疾病活动性指数（BASDAI）^[2]、Bath 功能指数（BASFI）^[3] 对患者治疗前后脊柱关节的疼痛程度、活动度、功能改善情况等量化评价，Bath 指数的采集由专人进行盲法评估，同时测定两组治疗前后红细胞沉降率（ESR）、C-反应蛋白（CRP）。监测肝、肾功能，血常规，记录不良

反应发生情况。

2.3 疗效评定标准 参照卫生部 1993 年颁布《风湿病药物临床研究指导原则》中疗效综合评价标准进行评价。显效：症状体征改善率 75%，ESR、CRP 下降至正常或接近正常。有效：症状体征改善率 30%，ESR、CRP 有一定下降。无效：症状体征改善率 < 30% 或恶化，ESR、CRP 有一定下降或升高。

2.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。Bath 指数和计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组内治疗前后比较采用配对资料的 *t* 检验，治疗后的组间差异应用协方差分析，以病程作为协变量，以排除基线年龄及病程的影响。总体疗效分析应用两独立样本非参数检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后 Bath 评分、ESR 和 CRP 变化情况 两组治疗后 BASDAI 评分、BASFI 评分以及炎症相关指标 ESR 和 CRP 均明显下降，与治疗前比较，差异有统计学意义（*P* < 0.01）。应用协方差分析排除基线病程长短的影响，治疗组对上述指标的下降优于对照组，治疗后 BASDAI 评分、BASFI 评分、ESR 和 CRP 的下降幅度与对照组比较，差异有统计学意义（*P* < 0.05），见表 1。

3.2 两组患者疗效比较 治疗组、对照组的有效率分别占 95.00%、77.14%，治疗组优于对照组，应用两独立样本非参数检验，两组疗效比较，差异有统计学意义（*P* < 0.05），见表 2。

表 1 两组患者治疗前后 Bath 评分、ESR 和 CRP 变化情况比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	时间	BASDAI (分)	BASFI (分)	ESR (mm · h ⁻¹)	CRP (mg · L ⁻¹)
治疗组	60	治疗前	22.5 ± 11.4	45.7 ± 26.3	68.2 ± 31.6	41.2 ± 29.8
		治疗后	9.8 ± 6.2 ¹⁾²⁾	16.3 ± 15.1 ¹⁾²⁾	21.3 ± 15.5 ¹⁾²⁾	14.4 ± 10.3 ¹⁾²⁾
对照组	35	治疗前	21.2 ± 10.5	46.0 ± 25.3	67.8 ± 31.5	40.7 ± 24.4
		治疗后	12.6 ± 7.8 ¹⁾	22.5 ± 17.1 ¹⁾	24.1 ± 17.8 ¹⁾	20.9 ± 13.5 ¹⁾
F 值			6.367	6.225	4.432	4.590
P 值			0.013	0.015	0.041	0.038

注 1) 与本组治疗前比较，*P* < 0.01；2) 与对照组治疗后比较，*P* < 0.05

表 2 两组患者疗效比较 例 (%)

组别	例数	显效	有效	无效	有效率 (%)
治疗组	60	24 (40.00)	33 (55.00)	3 (5.00)	95.00
对照组	35	6 (17.14)	21 (60.00)	8 (22.86)	77.14

注 与对照组比较，*P* < 0.05

4 讨论

AS 的西医治疗主要包括非甾体类抗炎药

(NSAIDs) 和缓解病情药，NSAIDs 能明显改善 AS 的急性炎症疼痛症状，但对脊柱关节功能破坏

的进展无阻断作用；缓解病情药中首先推荐柳氮磺吡啶、甲氨蝶呤，但对中轴关节病变的改善尚缺乏证据^[1]。近年来，生物制剂 - 肿瘤坏死因子拮抗剂开始在应用于临床，但由于价格昂贵，无法在临床推广。至今尚无有效可行的治疗方法控制 AS 病情的进展，进一步探索 AS 的有效治疗药物和方案是当今医学界的重要研究课题。

AS 属中医学“痹证”范畴。其主要病因病机为素体肾督亏虚，肝肾不足，加之感受外邪，内外合邪，痹阻筋脉，久则损伤筋骨，导致脊柱疼痛、僵硬、强直变形。而在病理过程中，肾督亏虚为本，瘀阻血脉为标，肾虚络阻贯穿疾病始终。根据以上病机特点，补肾通络是 AS 的治疗大法。根据我们临床观察，认为复方玄驹胶囊可能是中西医结合治疗 AS 的理想用药选择。

复方玄驹胶囊系黑蚂蚁（拟黑多刺蚁）、淫羊藿、蛇床子、枸杞子提取制成的纯天然中药，四药合用，能够从扶正与祛邪两方面对 AS 标本同治。蚂蚁含有苏氨酸、赖氨酸等 28 种游离氨基酸（其中 8 种是人体必需的氨基酸），并含维生素 A、D、C、E 等，多种维生素及多种有益的微量元素，大量的糖类物质和高能量，并富含蚁酸、臭蚁素、蚁醛等多种成分和辅酶、生物碱、组织胺等多种生物活性物质。民间一直有用蚂蚁来治疗风湿类疾病的传统，黑蚂蚁能明显抑制多种致炎物所致的炎症。对小鼠耳部二甲苯所致炎症、大白鼠甲醛性关节炎、棉球所致肉芽组织增生、蛋清所致足趾肿胀等均有明显抑制作用。并能明显提高热板对小鼠致痛阈值，减少醋酸扭体反应次数。可以明显缓解 AS 患者的炎症和疼痛^[4]。黑蚂蚁对免疫功能具有双向调节作用，能使 AS 患者的病理性免疫反应降低，同时也能显著提高免疫力低下 AS 患者的免疫功能^[3]，增强其抵抗疾病的能力。黑蚂蚁富含的锌、锰、维生素 C、维生素 E，具有稳定细胞膜，清除自由基，从而起到减轻脊柱组织损伤和保护组织的作用。黑蚂蚁中的不饱和脂肪酸、氨基酸、草体蚁醛具有良好的调节免疫、抵抗炎症的作用^[5]。拟黑多刺蚁所富含锌是细胞膜的重要组成部分，其能起到保护和修护组织的作用。体内的氧自由基参与了肌肉退化等病理演变过程，而抗氧化清除自由基可以很好的缓解 AS 的肌肉退化过程^[6]。

淫羊藿性温，味辛、甘，归肾、肝经。《本草纲目》谓其“益精气，坚筋骨，补腰膝，强心力”，是一味治疗风湿类疾病的有效中药。现代研究证实，淫羊藿的有效成分淫羊藿总黄酮主含淫羊藿苷、淫羊藿多糖，对心血管、免疫系统、骨代谢及性能等具有广泛的药理作用。淫羊藿能清除体内的自由基，减轻自由基对脊柱和周围肌肉组织的损伤（过量的氧自由基及其中间产物是引起组织多种病理性改变的原因之一^[7]）。淫羊藿主要成分木兰花碱中的 N+对羟基自由基具有吸引力，可降低羟基自由基的反应活性，因此对细胞膜的正常功能有保护作用。李朝阳等^[8]研究证明，淫羊藿醇提取物对羟自由基与氧自由基有清除作用，并且与醇提取物的浓度有量效关系，并证明在低浓度条件下，随着浓度的增加，醇提取物对羟自由基与氧自由基的清除率显著增强。淫羊藿总黄酮能够抑制肉芽组织增生、抑制前列腺素合成以及抑制渗出物中丙二醛的含量，从而起到抑制一般慢性炎症的作用^[9-10]。淫羊藿总黄酮对巴豆油所致小鼠耳肿胀、醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性增加、角叉菜胶所致大鼠足肿胀及巴豆油所致肉芽组织增生具有显著抑制作用。对佐剂关节炎大鼠的原发性足肿胀和继发性足肿胀均有显著抑制作用。淫羊藿总黄酮能显著降低炎症渗出物中前列腺素 E 和丙二醛的含量，提高小鼠红细胞过氧化氢酶的活力^[10]。其抗炎作用不依赖于下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴，而与抑制炎症渗出液中前列腺素的合成和释放有关。

相关研究表明，淫羊藿能够增强肌肉抗氧化能力，改善骨骼肌的质量和功能，延缓肌肉功能的退化^[11]。

蛇床子有温肾助阳、祛风、燥湿之功效。《本草纲目》谓其“治任腰酸疼，四肢顽痹”。蛇床子为伞形科蛇床属植物蛇床的果实，具有温肾助阳、祛风、燥湿、杀虫之功效。蛇床子主要含具有生物活性的香豆素类化合物。临床用多种实验性急、慢性炎症模型发现，蛇床子的成分如总香豆素、蛇床子素、花椒毒酚，均有较强的抗炎作用。蛇床子素可明显抑制急性和慢性炎症，但不影响大鼠足爪炎症组织内前列腺素含量。表明其抗炎机制可能是通过增强非特异性免疫功能和 / 或抗变态反应来发挥作用^[12]。而花椒毒酚明显降低大鼠角叉菜胶性足跖炎症组织内前列腺素的含量，表明其抗炎作用

机制与其抑制前列腺素合成有关^[13]。镇静作用：蛇床子素对醋酸引起的小鼠扭体反应呈剂量相关性的明显抑制作用，但对热板法致痛小鼠痛阈却无明显的影响，这可能是蛇床子素的镇静而非镇痛作用所致。虽然蛇床子素不影响正常小鼠的自主活动，但呈剂量相关性地对抗小剂量安纳咖所致小鼠自主活动次数的增加，提示蛇床子素可能通过抑制小鼠大脑皮层而发挥镇静作用^[14]。镇痛作用^[15]：蛇床子素能明显抑制醋酸所致的小鼠扭体反应，对小鼠化学刺激性疼痛有明显的镇痛作用，其效果比四氢巴马汀好。

枸杞子为茄科植物宁夏枸杞的成熟果实，性味甘平，归肝肾经，《本草纲目》中记载枸杞“坚筋骨、祛虚劳、补精气”；现代临床广泛用于抗衰老、抗肿瘤、保肝、生血、眼疾治疗等。近 10 年来，人们对枸杞子的药理研究日益活跃，特别是关于它的免疫药理学已成为研究热点之一。现代药理研究表明，其含有非常丰富的抗氧化物质^[16]，其治疗 AS 的相关机理如下：枸杞子富含抗氧化物（甜菜碱、枸杞多糖、胡萝卜素、核黄素、烟酸、维生素 C 等），其能提高体内 SOD 的活性，清除自由基减少其对脊柱组织和周围肌肉组织的损伤^[17]。

枸杞子能修复受损细胞的染色体，从而保护细胞，恢复受损脊柱和周围肌肉组织的功能^[18]。

临床试验研究表明，治疗组有效率明显高于对照组，能明显控制和改善 AS 所致的关节疼痛、活动、功能受限等临床症状，且降低炎症指标。该药价格合理、药源充足、临床疗效好、无明显毒副作用，便于推广应用。

5 参考文献

- [1] 中华医学会. 临床诊疗指南·风湿病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社: 2006:21-27.
- [2] Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index[J]. J Rheumatol, 1994, 21(12): 2286-2291.
- [3] Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index[J]. J Rheumatol, 1994, 21(12): 2281-2285.
- [4] 林启云, 谢金鲜, 杨柯. 台湾家白蚁与拟黑多刺蚁醇提物药理作用比较 I- 抗炎、镇静、镇痛作用[J]. 广西中医药, 1998, 21(3): 47-50.
- [5] 何颖, 李经才. 蚂蚁制剂药理研究的新进展[J]. 时珍国医国药, 2003, 14(2): 113-115.
- [6] 齐振熙, 王明千. 酒精性骨质疏松症模鼠的氧自由基代谢特征[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2006, 14(4): 10-11.
- [7] 韩金安, 胡威夷. 三七总皂甙对中枢神经损伤时氧自由基病理作用的影响[J]. 中国药理学通报, 1996, 12(6): 487-489.
- [8] 李朝阳, 石进校, 粟银, 等. 箭叶淫羊藿叶醇提物对自由基的清除作用[J]. 华中科技大学学报: 自然科学版, 2003, 31(9): 105-107.
- [9] 藤菲, 曾耀英, 黄秀艳, 等. 淫羊藿甙对小鼠腹腔巨噬细胞体外增殖、吞噬和产生 ON 的影响[J]. 现代免疫, 2008, 28(5): 372-376.
- [10] 张逸凡, 于庆海. 淫羊藿总黄酮的抗炎作用[J]. 沈阳药科大学学报, 1999, 16(2): 320-322.
- [11] 詹仓侨. 淫羊藿对肌肉素质的影响的临床与实验研究[D]. 南方医科大学, 2009.
- [12] 李乐, 庄斐尔, 赵更生. 蛇床子素对大鼠离体子宫平滑肌收缩性能的影响[J]. 西安医科大学学报, 1994, 15(2): 134-136.
- [13] 连其深, 黄彬红, 连其深. 花椒毒酚的药理学研究进展[J]. 赣南医学院学报, 1996, 24(1): 303-305.
- [14] 连其深, 胡晓, 上官珠, 等. 蛇床子素镇静作用的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2000, 11(4): 244-245.
- [15] Kosuge T, Yokota M, Sugiyama K, et al. Studies on bioactive substance-es in crude drug used for arthritic diseases in traditional chinese medicine II. Isolation and identification of anti-inflammatory and analgesic principle from the root of Angelica pubescens Maxim[J]. ChemPharm Bull, 1985, 33(12): 5351-5354.
- [16] 王杰. 济南枸杞子化学成分分析[J]. 中国药学杂志, 1991, 26(5): 269-271.
- [17] 李为, 戴寿芝, 马蔚. 口服枸杞子对老年人血中 SOS、HB 和 LOP 含量的动态观察[J]. 中草药, 1999, 22(6): 25.
- [18] 吴若芬, 赵承军. 枸杞多糖对小鼠生精细胞染色体损伤的修复作用[J]. 陕西中医, 2000, 21(5): 231-232.