

· 中医中药 ·

补肾通络方联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎合并骨质疏松的疗效观察

田杰祥 刘海涛* 王钢 郭鸿玲 王佳 王涛 王丽琴 杨芳 刘海龙

甘肃中医药大学附属医院,甘肃 兰州 730020

中图分类号: R244.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 11-1502-04

摘要: **目的** 观察补肾通络方联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎合并骨质疏松的临床疗效。**方法** 80 例类风湿关节炎合并骨质疏松的患者,按照随机数字表分为治疗组和对照组,对照组给予甲氨蝶呤和维 D 钙咀嚼片,治疗组在上述药物基础上给予补肾通络方,治疗周期均为 6 个月,观察治疗前后患者的临床症状及体征变化情况,检测患者的骨代谢指标、炎症指标以及骨密度的变化情况。**结果** 两组患者的总有效率,治疗组为 90%,对照组为 70%,两组患者治疗前后骨代谢指标、骨密度、临床症状及炎症指标比较,差异显著,具有统计学意义, $P < 0.05$ 。**结论** 补肾通络方治疗类风湿关节炎合并骨质疏松患者的临床效果显著,能够明显改善患者的临床症状,很好的调节骨代谢,值得在临床上推广使用。

关键词: 中医中药;类风湿关节炎;骨质疏松;补肾通络方

Clinical observation of the efficacy of nourishing kidney and activating meridian recipe combined with methotrexate on the treatment of rheumatoid arthritis with osteoporosis

TIAN Jiexiang, LIU Haitao*, WANG Gang, GUO Hongling, WANG Jia, WANG Tao, WANG Liqin, YANG Fang, LIU Hailong

The Affiliated Hospital of Gansu Traditional Medicine University, Lanzhou 730020, China

* Corresponding author; LIU Haitao, Email: Tianjx100@126.com

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of nourishing kidney and activating meridian recipe combined with methotrexate on the treatment of rheumatoid arthritis with osteoporosis. **Methods** Eighty cases of rheumatoid arthritis with osteoporosis were divided into treatment group and control group according to the random number table method. The patients in the control group was given methotrexate and vitamin D calcium chewable tablets, and patients in the treatment group received nourishing kidney and activating meridian recipe in addition of above drugs. The treatment period was 6 months. The changes of clinical symptoms and signs were observed before and after the treatment. **Results** The total effective rate of the two groups was 90% in the treatment group and 70% in the control group. There were significant differences in the bone metabolic indexes, bone mineral density, clinical symptoms, and inflammatory indexes between the two groups before and after the treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Nourishing kidney and activating meridian recipe has a significant clinical effect on treating patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis. It obviously relieves the clinical symptoms, regulates bone metabolism, and it is worth popularizing in the clinic.

Key words: Chinese traditional medicine; rheumatoid arthritis; osteoporosis; nourishing kidney and activating meridian recipe

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种累及多系统的自身免疫性疾病^[1],其主要临床表现为滑膜炎和关节结构损伤,同时可伴血管疾病、骨量减少及骨质疏松等^[2]。而骨质疏松是自身免疫性

疾病的常见并发症之一^[3],本病如不予重视,在疾病的早期可降低患者活动度,还可影响患者的生活质量,晚期可导致患者脊柱椎体压缩性骨折、损害神经功能、关节畸形致残等严重并发症,甚至危及生命^[4],目前传统的抗风湿药物治疗能一定程度上缓解患者的临床症状,减轻疼痛,却无法改善骨质疏松的进展和对关节的损害,而以补肾通络方为代表的骨痹愈康丸具有补益肝肾、活血通络、强筋健骨的功效

基金项目:甘肃省第三批五级中医药师承教育工作项目;甘肃省科技厅青年科技基金项目(17JR5RA055)

* 通信作者: 刘海涛, Email: tianjx100@126.com

效,临床研究可以改善骨代谢,纠正骨质疏松,缓解关节破坏。近年来开始逐渐应用于类风湿关节炎合并骨质疏松患者的临床治疗中,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 临床资料

选择 2016 年 1 月至 2017 年 10 月在甘肃中医药大学附属医院风湿骨病科诊治的 80 例类风湿关节炎合并骨质疏松的患者,按照随机数字表分为治疗组和对照组,各 40 例。治疗组 40 例中,女性患者 35 例,男性患者 5 例;年龄 52 ~ 78 岁,平均年龄 (61.4 ± 7.0) 岁;病程 5 ~ 25 年,平均 (8.8 ± 3.9) 年。对照组 40 例中,女性患者 37 例,男性患者 3 例;年龄 50 ~ 76 岁,平均年龄 (59.7 ± 7.2) 岁;病程 3 ~ 25 年,平均 (8.4 ± 2.9) 年。本次研究在我院伦理委员会批准下实施,两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准

入组患者均符合 2010 年美国风湿病学会 (ACR) 联合欧洲抗风湿联盟制定的 RA 分类标准和世界卫生组织推荐的骨质疏松诊断标准^[5]。

1.3 排除标准

①不符合纳入标准和诊断标准的患者;②合并有心脑血管、肝肾和造血系统等严重危及生命的原发性疾病以及精神病患者;③有外伤病史者;④3 个月内激素治疗者;⑤正在接受可能影响本研究效应指标观测的其他相关治疗患者;⑥同时患有骨结核、骨肿瘤、以及对补肾通络药物过敏者;⑦疾病处于严重活动期或关节破坏严重者;⑧患者已明确或怀疑为甲旁亢、慢性肾病、糖尿病等可能影响骨代谢的药物者。

1.4 剔除标准

①未按规定用药或资料不全影响疗效或安全性判断者;②自行退出者或中断治疗者。

1.5 方法

对照组:患者给予甲氨蝶呤(上海信谊药厂有限公司,国药准字 H31020644),每周 1 次,10 mg/次,口服维 D 钙咀嚼片(美国安士制药有限公司,每粒含碳酸钙 0.75 g,相当于钙 300 mg,维生素 D 3100 IU),每日 1 次,2 粒/次;治疗组:患者在上述药物基础上口服补肾通络代表方骨痹愈康丸(甘肃省食品药品监督管理局批准生产,批准文号:甘药制字 ZI200222),每日 3 次,每次 1.2 g。治疗周期均为 6 个月。

1.6 观察指标

在治疗前后观察患者的临床症状及体征变化情

况,检测患者的骨代谢指标、炎症指标以及骨密度的变化情况。

1.6.1 骨代谢指标及炎症指标测定:测定患者治疗前后骨代谢指标及炎症指标。研究对象均空腹抽取肘静脉血 3 mL,注入非抗凝的离心管中,静置 1 ~ 2 h 后离心,取血清检测。采用全自动生化分析仪检测血钙、磷浓度,碱性磷酸酶 (ALP) 采用免疫比浊法定量检测,其阳性结果为 > 8.2 mg/L;血沉采用魏氏法检测,参考值阳性男 > 15 mm/h,女 > 20 mm/h。

1.6.2 骨密度 (BMD) 检测:采用双能 X 线测定仪 (DXA) 对两组患者的腰椎正位 L₁-L₄ 进行检测。

1.6.3 临床症状及体征变化情况:分别在治疗前后观察患者的关节压痛指数、晨僵时间、关节功能指数、关节肿胀指数、HAQ 等。

1.7 统计学处理

采用 SPSS20.0 系统软件进行统计学分析,用 χ^2 检验对计数资料进行统计,用均数 $\pm$ 标准差对计量资料进行统计, t 检验进行组间比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

两组均有较好的治疗作用,治疗组总有效率为 90%,对照组总有效率为 70%,治疗组明显优于对照组;经 SPSS 20.0 统计软件计算得出 $P = 0.041 < 0.05$,两组比较差异有统计学意义。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 (例/%)

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups (n/%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率 (%)
治疗组	40	11 (27.5)	25 (62.5)	4 (10)	36 (90)
对照组	40	7 (17.5)	21 (52.5)	12 (30)	28 (70)

2.2 两组患者治疗前后骨代谢指标比较

两组患者治疗后 Ca、P、ALP 均明显改善,与治疗前比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 患者治疗前后骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of bone Metabolism Indexes before and after treatment in patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	Ca/(mmol/L)	P/(mmol/L)	ALP/(U/L)
对照组	40	治疗前	2.14 ± 0.09	1.13 ± 0.06	70.60 ± 7.07
		治疗后	$2.26 \pm 0.08^*$	$1.19 \pm 0.07^*$	$73.56 \pm 9.03^*$
治疗组	40	治疗前	2.25 ± 0.08	1.12 ± 0.07	72.69 ± 4.71
		治疗后	$2.90 \pm 0.26^*$	$1.34 \pm 0.05^*$	$85.27 \pm 12.65^*$

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后炎症指标比较

两组患者治疗后 ESR、CRP 均明显改善,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 患者治疗前后炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of inflammatory markers before and after treatment in patients($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)
对照组	40	治疗前	31.95 ± 6.75	25.62 ± 6.27
		治疗后	13.4 ± 4.20 *	5.44 ± 1.51 *
治疗组	40	治疗前	33.54 ± 5.43	27.47 ± 6.24
		治疗后	9.39 ± 2.80 *	5.13 ± 1.08 *

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者关节临床症状改善情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of clinical symptoms of joint between the two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	关节压痛指数	关节肿胀指数	关节功能指数
对照组	40	治疗前	13.42 ± 1.64	12.06 ± 1.75	2.66 ± 0.76S
		治疗后	5.94 ± 1.01 *	6.31 ± 1.32 *	1.30 ± 0.48 *
治疗组	40	治疗前	12.90 ± 1.67	12.38 ± 1.86	2.66 ± 0.59
		治疗后	5.17 ± 1.24 *	5.83 ± 1.25 *	1.09 ± 0.32 *

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表 5 两组患者临床症状改善情况及健康评估问卷评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of clinical symptom improvement and health assessment questionnaire scores between the two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	晨僵时间	HAQ 积分
对照组	40	治疗前	42.22 ± 6.04	1.59 ± 0.45
		治疗后	22.59 ± 4.86 *	0.87 ± 0.33 *
治疗组	40	治疗前	43.82 ± 6.31	1.67 ± 0.46
		治疗后	19.59 ± 4.09 *	0.86 ± 0.31 *

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表 6 两组治疗前后骨密度变化(g/cm^2)

Table 6 Changes of bone mineral density before and after treatment in both groups(g/cm^2)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	40	0.72 ± 0.06	0.81 ± 0.08 *
对照组	40	0.72 ± 0.09	0.75 ± 0.09

注:与对照组比较, * $P = 0.038 < 0.05$ 。

3 讨论

RA 是一种主要以滑膜炎为病理特征最终导致关节畸形与活动功能障碍的自身免疫性疾病,我国的患病率为 0.32% ~ 0.36%^[6],是风湿科的常见病,多发病。本病除疾病本身因素易造成骨量丢失外,还有长期服用激素和不规范用药及合并症等多种原发和继发因素进一步加重骨量丢失,引起骨质疏松,严重者导致骨折。目前国外的研究早已证实

2.4 两组患者治疗前后临床症状改善情况比较

两组患者治疗后关节压痛指数、关节肿胀指数、关节功能指数、晨僵时间、HAQ 积分均明显改善,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4 和表 5。

2.5 两组患者治疗前后骨密度变化

两组患者治疗前后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 6。

RA 患者中存在较高的 OP 发生率,国外学者临床研究表明其发生率是正常人的 2 倍^[7]。RA 患者往往注重类风湿关节炎本身的变化,特别是关节和疼痛的症状,低估骨质疏松的风险,直到骨质疏松程度已较严重或骨折时才发觉,治疗较为棘手,因此,美国风湿病协会在 2002 年的类风湿关节炎治疗指南中,明确指出需对类风湿关节炎患者进行常规骨质疏松治疗,这才逐步引起关注,对于类风湿关节炎合并骨质疏松患者,临床治疗的过程中以往大多选择应用非甾体抗炎药、免疫抑制剂、生物制剂以及糖皮质激素等,上述药物在治疗中可以发挥出消炎镇痛和控制病情的作用,但无法改善患者骨质疏松的症状^[8],而中医药联合免疫抑制剂治疗类风湿关节炎合并骨质疏松显示出独特的优势,在甲氨蝶呤控制类风湿关节炎病情的基础上,联合补肾通络方可以改善骨代谢,抑制炎症,明显提高疗效,克服了单纯利用中药所导致的类风湿关节炎病情反复,甚至骨质破坏,贻误病情。研究结果也显示补肾通络方联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎合并骨质疏松有治疗作用。

类风湿关节炎属于中医“尪痹”范畴,姜多峰^[9]认为,正虚、邪侵和痰瘀是 RA 的病因病机,本病以肾虚为本,血瘀为标。因此,以补肾通络方为代表的骨痹愈康丸在治疗类风湿关节炎合并骨质疏松有较好的疗效,现代研究表明骨矿含量与肾气的盛衰密切相关,其随年龄增长呈阶段性变化规律与内经中

所载肾中精气盛衰的变化有着惊人的一致性,证实“肾藏精,主骨生髓”的科学性,同时印证了古代医家对于痹病从肾论治的正确性。而全身性骨痛的原因可能是骨质疏松后负荷过重致残存骨小梁断裂骨折,血窦损伤造成骨内瘀血后骨内压升高,气滞血瘀,不通则痛,由此可见血瘀是骨痛的重要因素^[10]。以补肾通络方为主的方药中现代研究发现:熟地黄提取物能提高成骨细胞的增殖及碱性磷酸酶的活性,抑制破骨细胞的生成及溶骨活性,改善如 5-羟色胺、去甲肾上腺素等内分泌生化指标,修复骨质结构,增加骨密度,提高钙、磷含量,纠正骨代谢紊乱^[11]。杜仲在《医学启源》:“其用壮筋骨,及足弱无力行。”对骨质疏松症所致的腰膝酸痛、痿软无力等具有良效。现代研究证实:杜仲乙醇提取物物可以提高去势大鼠的血清雌激素水平,增加骨密度,同时还可降低炎症因子含量;牛膝、川芎、骨碎补等活血化瘀中药可以改善微循环及血液流变学。实验证实:牛膝总皂苷能显著改善骨质疏松模型大鼠的骨代谢状况,骨碎补具有类雌激素作用,可增加骨小梁的骨量,增强骨连接,抑制绝经后骨质疏松的高转换状态^[12]。补充钙剂为抗骨质疏松的基本措施之一,可以有效缓解负钙平衡。本研究证明单纯服用维 D 钙并不能有效改善骨密度,与多位学者的研究结果一致,本文所选的两组患者经过治疗后,治疗组的总有效率 90%,对照组 70%,这就说明类风湿关节炎合并骨质疏松患者运用补肾通络方药联合甲氨蝶呤的临床疗效优于对照组,治疗后和治疗前相比,对照组能够明显改善临床患者的临床症状,经过治疗后患者的钙磷代谢及骨密度指标也明显提高,这与其补肾通络方药的成分及药理作用密不可分。

综上所述,补肾通络方药联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎合并骨质疏松的患者临床效果显著,能

够明显改善患者的临床症状,抑制炎症指标,增加骨密度,很好的调节骨代谢,应在临床上推广使用。

【参 考 文 献】

- [1] Dong HY, Xu LN, Bi LQ. Impact of health management on treatment of rheumatoid arthritis combined with osteoporosis[J]. Chin J Health Manage, 2012, 6(2): 89-91.
- [2] 栗占国. 类风湿关节炎年度回顾[J]. 医学研究杂志, 2013, 3: 4-5.
- [3] Sujic R, Beaton DE, Bogoch ER, et al. Patient acceptance of osteoporosis treatment: Application of the stage of change model [J]. Maturitas, 2016, 88: 70-75.
- [4] Brennan S, Toomey L, Kotowicz MA, et al. Rheumatoid arthritis and incident in women: a case-control study [J]. BMC Musculoskel Dis, 2014, 15: 13.
- [5] Zhang ZL. The new classification criteria of Rheumatoid arthritis born[J]. Chin J Rheumatol, 2010, 14(3): 212-213.
- [6] 王涛, 王钢, 王伟, 等. 消痹汤联合西药治疗瘀血痹阻型类风湿关节炎 30 例的临床观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(7): 904-907.
- [7] 缪逸, 朱建琴. 云克改善类风湿性关节炎患者合并骨质疏松的临床观察[J]. 中国现代医生, 2016, 54(24): 107-109.
- [8] 张兵, 刘琮, 李博, 等. 类风湿关节炎合并骨质疏松患者骨代谢及炎症因子变化研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(19): 1921-1923.
- [9] 李满意, 姜玉铃, 杨林江. 姜多峰教授治疗类风湿关节炎经验总结[J]. 风湿病与关节炎, 2013, 2(7): 45-50.
- [10] 杨红云, 塔拉, 崔秀梅, 等. 骨质疏松症中医辨证分型与治疗[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(19): 2123-2124.
- [11] 刘振海, 刘红, 王少君. 防治骨质疏松症常用单味中药实验研究概况[J]. 环球中医药, 2013, 6(6): 473-476.
- [12] 任心慈, 徐先祥, 许杜娟, 等. 牛膝总皂苷对二甲酸致骨质疏松大鼠骨代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 7(4): 128-130.

(收稿日期: 2018-03-05; 修回日期: 2018-04-16)

(上接第 1409 页)

- [18] Liu PY, Ilich JZ, Brummelsmith K, et al. New insight into fat, muscle and bone relationship in women: determining the threshold at which body fat assumes negative relationship with bone mineral density [J]. Int J Prev Med, 2014, 5(11): 1452-1463.
- [19] Oliveira LC, Oliveira RG, Pires-Oliveira DA, et al. Effects of whole body vibration on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis [J]. Osteoporos Int, 2016, 27(10): 2913-2933.

- [20] Gossiel F, Finigan J, Jacques R, et al. Establishing reference intervals for bone turnover markers in healthy postmenopausal women in a nonfasting state [J]. Bonekey Rep, 2014, 3(3): 573.
- [21] Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, et al. Statins decrease bone turnover in postmenopausal women: a cross-sectional study [J]. Eur J Clin Invest, 2015, 32(8): 581-589.

(收稿日期: 2018-01-16; 修回日期: 2018-04-24)