

双醋瑞因胶囊联合柳氮磺胺吡啶肠溶片与右旋布洛芬胶囊治疗强直性脊柱炎

张万义¹, 张永红², 王笑青²

(1. 河南中医学院 2009 级硕士研究生, 河南 郑州 450008;

2. 河南省洛阳正骨医院, 河南 洛阳 471002)

摘要 **目的:**观察双醋瑞因胶囊联合柳氮磺胺吡啶肠溶片与右旋布洛芬胶囊治疗强直性脊柱炎的临床疗效及安全性。**方法:**将 60 例强直性脊柱炎患者随机分为 2 组, 治疗组(40 例)采用双醋瑞因胶囊联合柳氮磺胺吡啶肠溶片与右旋布洛芬胶囊治疗, 对照组(20 例)采用柳氮磺胺吡啶肠溶片与右旋布洛芬胶囊治疗。3 个疗程后比较 2 组患者血沉下降幅度、C 反应蛋白下降幅度、关节痛和腰背部疼痛评分变化情况 & 总体疗效。**结果:**①治疗组血沉下降幅度大于对照组($t=2.509, P=0.017$); 治疗组与对照组 C 反应蛋白下降幅度比较, 差异无统计学意义($t=-0.078, P=0.938$); 治疗组关节痛和腰背部疼痛评分下降幅度大于对照组($t=-2.686, P=0.010$)。②治疗组临床疗效优于对照组($Z=-2.106, P=0.035$)。③治疗组不良反应主要表现为轻度腹泻 3 例, 上腹部疼痛 2 例, 白细胞数升高 2 例, 白细胞数降低 1 例, 恶心、呕吐 1 例; 对照组不良反应主要表现为腹胀 2 例, 恶心 1 例, 肝功能轻度异常 1 例。2 组患者均未出现尿常规及肾功能明显异常。**结论:**采用双醋瑞因胶囊联合柳氮磺胺吡啶肠溶片与右旋布洛芬胶囊治疗 AS, 能够降低急性期反应物指标, 缓解关节及腰背部疼痛, 疗效确切, 且不良反应轻微, 值得临床推广引用。

关键词 脊柱炎, 强直性 双醋瑞因 柳氮磺胺吡啶 布洛芬

Study on the curative effects of diacerein capsules combined with sulfasalazine enteric-coated tablets and dextral ibuprofen capsules in the treatment of ankylosing spondylitis ZHANG Wan-yi*, ZHANG Yong-hong, WANG Xiao-qing. *2009 Master candidate of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, Henan, China

ABSTRACT **Objective:**To observe the clinical curative effects and safety of diacerein capsules combined with sulfasalazine enteric-coated tablets and dextral ibuprofen capsules in the treatment of ankylosing spondylitis(AS). **Methods:**Sixty AS patients were randomly divided into 2 groups. Forty cases in treatment group were administrated with diacerein capsules combined with sulfasalazine enteric-coated tablets and dextral ibuprofen capsules, while the others in the control group were administrated with sulfasalazine enteric-coated tablets and dextral ibuprofen capsules. The following indexes as erythrocyte sedimentation rate(ESR), c-reactive protein(CRP), visual analogue scores(VAS) of arthralgia and lumbus-back pain and the overall curative effects of the patients were compared between the 2 groups after three courses of treatment. **Results:**①The decreasing degree of ESR in treatment group was superior to that in control group($t=2.509, P=0.017$). There was no statistical difference between treatment group and control group in the decreasing degree of CRP($t=-0.078, P=0.938$). The decreasing degree of VAS of arthralgia and lumbar-back pain in treatment group was superior to that in control group($t=-2.686, P=0.010$). ②The clinical curative effect of treatment group was better than that of control group($Z=-2.106, P=0.035$). ③The adverse reactions in treatment group were mainly reflected as 3 cases with mild diarrhea, 2 cases with upper abdominal pain, 2 cases with increased number of white blood cells, 1 case with decreased number of white blood cells and 1 case with nausea and vomiting. And the adverse reactions in control group were mainly reflected as 2 cases with abdominal distension, 1 case with nausea and 1 case with mild abnormalities in hepatic function. No obvious abnormalities of uric convention and renal function were found in both groups. **Conclusion:**The therapy of diacerein capsules combined with sulfasalazine enteric-coated tablets and dextral ibuprofen capsules can reduce acute phase reactant index and relieve the pain in joint and lumbus-back when it is used in the treatment of AS, furthermore, it has certain curative effects with mild adverse reactions, and it is worthy of popularizing in clinic.

Key words Spondylitis, ankylosing; Diacerein; Sulfasalazine; Ibuprofen

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。该病在我国的发病率

约为 0.3%,致残率高达 65%^[1]。因其致残率较高,治疗起来较为棘手。2011 年 3—7 月,我们采用双醋瑞因胶囊联合柳氮磺胺吡啶肠溶片与右旋布洛芬胶囊治疗 AS 患者 40 例,并与采用柳氮磺胺吡啶肠溶片与右旋布洛芬胶囊治疗的 20 例 AS 患者作对比,现将结果报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的患者共 60 例,男 43 例,女 17 例。年龄 18~60 岁,中位数 31 岁。病程 3~15 年,中位数 8.56 年。

1.2 诊断标准 参照美国风湿病学会 1984 年修订的 AS 诊断标准^[2]制定以下标准:①下腰背部疼痛持续至少 3 个月,疼痛随活动改善,但休息不减轻;②腰椎在前后和侧屈方向活动受限;③胸廓扩展范围小于同龄和同性别人群的正常值;④双侧骶髂关节炎Ⅱ~Ⅳ级,或单侧骶髂关节炎Ⅲ~Ⅳ级。如患者具备④和①②③条中任何 1 条可确诊为 AS。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②年龄 18~60 岁;③处于疾病活动期的患者。

1.4 排除标准 ①晚期脊柱强直或后凸畸形,X 线片显示骶髂关节融合,脊柱呈竹节样改变者;②合并其他风湿性疾病者;③合并有严重心脑血管、肝肾及造血系统等原发性疾病者;④精神病患者;⑤妊娠期或哺乳期妇女;⑥有药物过敏史者。

2 方法

2.1 分组方法 将符合要求的患者随机分为 2 组,治疗组 40 例,对照组 20 例。2 组患者性别、年龄及病程比较,差异无统计学意义,具有可比性(表 1)。

表 1 2 组患者一般资料的比较

| 组别 | 性别(例) | | 年龄(岁) | 病程(年) |
|-------|----------------|----|------------|------------|
| | 男 | 女 | | |
| 治疗组 | 30 | 10 | 30.00±7.50 | 8.40±4.50 |
| 对照组 | 13 | 7 | 28.00±6.50 | 9.50±5.70 |
| 检验统计量 | $\chi^2=0.657$ | | $t=0.067$ | $t=-0.101$ |
| P 值 | 0.418 | | 0.947 | 0.920 |

2.2 治疗方法

2.2.1 治疗组 采用双醋瑞因胶囊联合柳氮磺胺吡啶肠溶片与右旋布洛芬胶囊治疗。①双醋瑞因胶囊的用法:前 4 周,每日 1 粒;4 周后每次 1 粒,每日 2 次。②柳氮磺胺吡啶肠溶片的用法:第 1 周每日 0.75 g,分 3 次口服;第 2 周每日 1.5 g,分 3 次口服;第 3 周开始每日 2.25 g,分 3 次口服。③右旋布洛芬

胶囊的用法:每次 0.3 g,每日 2 次。上述药物连续口服 4 周为 1 个疗程,共 3 个疗程。

2.2.2 对照组 采用柳氮磺胺吡啶肠溶片与右旋布洛芬胶囊治疗,用法同治疗组。

2.3 疗效评定方法 治疗 3 个疗程后,观察患者治疗前后血沉(erythrocyte sedimentation rate,ESR)、C 反应蛋白(c-reactive protein,CRP)下降情况及关节疼痛和腰背部疼痛评分变化情况。关节疼痛和腰背部疼痛评分采用视觉模拟量表(visual analogue score,VAS)进行评定,最严重疼痛计 10 分,无痛计 0 分。参照《中医病证诊断疗效标准》^[3]评定疗效。痊愈:关节及腰背部疼痛基本消失;显效:关节及腰背部疼痛明显减轻;有效:关节及腰背部疼痛减轻;无效:关节及腰背部疼痛无减轻或加重。安全性评价主要观察血常规、尿常规、肝肾功能、胃肠道反应等。

2.4 统计学方法 采用 SPSS15.0 软件对所得数据进行统计分析,2 组患者性别的比较采用 χ^2 检验,2 组患者年龄、病程、ESR 下降情况、CRP 下降情况、关节疼痛和腰背部疼痛评分变化情况的比较采用 t 检验,2 组患者临床疗效的比较采用秩和检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 急性期反应物及关节疼痛和腰背部疼痛评分 治疗 3 个疗程后,治疗组 ESR 下降幅度大于对照组,差异有统计学意义(表 2);治疗组与对照组 CRP 下降幅度比较,差异无统计学意义(表 3);治疗组关节疼痛和腰背部疼痛评分下降幅度大于对照组(表 4)。

3.2 临床疗效 治疗 3 个疗程后,治疗组临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($Z=-2.106,P=0.035$)。(表 5)

表 2 2 组患者血沉的比较 mm·h⁻¹

| 组别 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前后的差值 |
|-----|-------------|-------------|-------------|
| 治疗组 | 42.10±24.80 | 19.60±14.40 | 22.55±19.38 |
| 对照组 | 40.10±31.70 | 25.20±22.50 | 8.40±21.17 |
| t 值 | 0.278 | | 2.509 |
| P 值 | 0.782 | | 0.017 |

表 3 2 组患者 C 反应蛋白的比较 mg·L⁻¹

| 组别 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前后的差值 |
|-----|-------------|-------------|-------------|
| 治疗组 | 25.10±20.60 | 15.10±18.90 | 9.93±16.15 |
| 对照组 | 29.70±28.50 | 19.50±22.10 | 10.25±13.29 |
| t 值 | -0.724 | | -0.078 |
| P 值 | 0.472 | | 0.938 |

表 4 2 组患者关节疼痛和腰背部疼痛评分的比较

| 组别 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前后的差值 |
|-----|-------------|-------------|-------------|
| 治疗组 | 5.35 ± 1.19 | 4.13 ± 1.77 | 2.52 ± 1.78 |
| 对照组 | 5.72 ± 1.38 | 3.72 ± 1.64 | 2.04 ± 1.64 |
| t 值 | -1.073 | | -2.686 |
| P 值 | 0.288 | | 0.010 |

表 5 2 组临床疗效的比较 例

| 组别 | 临床疗效 | | | | 合计 |
|-----|------|----|----|----|----|
| | 痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 | |
| 治疗组 | 8 | 15 | 10 | 7 | 40 |
| 对照组 | 1 | 6 | 5 | 8 | 20 |
| 合计 | 9 | 21 | 15 | 15 | 60 |

3.3 不良反应 治疗组不良反应主要表现为轻度腹泻 3 例,上腹部疼痛 2 例,白细胞数升高 2 例,白细胞数降低 1 例,恶心、呕吐 1 例;对照组不良反应主要表现为腹胀 2 例,恶心 1 例,肝功能轻度异常 1 例。2 组患者均未出现尿常规及肾功能明显异常。

4 讨 论

AS 是一种慢性进行性炎性疾病,其发病机制尚未完全明确。该病主要引起脊柱及髋关节病变,而脊柱及髋关节病变是导致 AS 患者致残的主要原因。AS 的主要病理学特点是病变关节内早期滑膜组织异常增生,大量单核细胞、多核细胞浸润,血管翳形成,侵蚀骨、软骨表面,于相接毗邻处形成局灶性骨、软骨破坏灶,晚期脊柱周围韧带、滑膜、椎间盘骨化强直,并同时伴有全身或关节局部骨质疏松表现。现代研究表明破骨细胞(osteoclast, OC)是导致病理性骨破坏的主要参与者,而白介素 1(interleukin - 1, IL - 1)是参与骨质破坏的主要炎症因子之一,它是一种很强的骨吸收刺激剂,主要通过生物活性细胞上的受体对 OC 进行调控,不仅影响 OC 的生成、增殖、分化、活化,而且还抑制 OC 的凋亡^[4-5]。IL - 1 是参与 AS 进展期关节破坏的典型炎症细胞因子之一^[6-7]。AS 活动期常伴有 CRP 及 ESR 升高,而这些急性期反应物的产生主要由 IL - 1 所介导。因此,通过抑制 IL - 1 引起的炎症反应,降低急性期反应物指标,从而延缓甚至阻断 AS 患者的骨质侵蚀将成为治疗 AS 的重要方法之一。

目前治疗 AS 的药物主要有非甾体类抗炎药、缓解病情的抗风湿药和生物制剂。非甾体类抗炎药如右旋布洛芬胶囊,虽然能迅速控制疼痛,但不能阻止骨质破坏;缓解病情的抗风湿药是目前控制 AS 的主要药物,主要包括甲氨蝶呤片、柳氮磺胺吡啶肠溶片、

来氟米特片、沙利度胺片等,这些药物在一定程度上可以缓解病情或阻止疾病的进展,但具有起效慢、不良反应严重、病人不易耐受的缺点;生物制剂虽然起效快,疗效好,但具有价格高、停药后易复发、长期使用可能会导致严重的感染或活化隐性结核的缺点。双醋瑞因胶囊作为一种新型的软骨保护剂,具有抑制软骨降解,促进软骨合成及抗炎作用。大量的国内外动物实验研究认为,双醋瑞因胶囊及其活性代谢产物大黄酸能抑制 IL - 1 的产生和激活,同时可以促进软骨修复^[8-9]。双醋瑞因胶囊作为 AS 病程中促软骨分解核心因子 IL - 1 的抑制剂,通过对细胞内信号传导途径的阻滞,从软骨降解反应的源头抑制 IL - 1 诱导的炎症级联反应,从而阻止软骨被破坏,同时具有促进软骨合成及修复作用,不仅能够缓解患者的疼痛症状,而且能够明显延缓关节炎的病情进展。双醋瑞因胶囊的主要药理作用有:①诱导软骨生成,具有止痛、抗炎及退热作用;②不抑制前列腺素合成;③对骨关节炎有延缓疾病进程的作用。

综上所述,采用双醋瑞因胶囊联合柳氮磺胺吡啶肠溶片与右旋布洛芬胶囊治疗 AS,能够降低急性期反应物指标,缓解关节及腰背部疼痛,疗效确切,且不良反应轻微,值得临床推广应用。

5 参考文献

[1] 吴文,黄国志,陈银海.强直性脊柱炎误诊分析及康复措施[J].中国康复医学杂志,2002,17(5):299-300.

[2] 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,2005:23-24.

[3] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:29.

[4] Ivashkiv LB. Cytokine expresion and cell activation in inflammatory arthritis[J]. Adv Immunol, 1996, (63):337-376.

[5] Wong BR, Josien R, Lee SY, et al. The TRAF family of signal transducers mediators NF - kappaB activation by the TRANCE receptor[J]. J Biol Chem, 1998, 273(43):28355-28359.

[6] 叶俏,杜瑛媛,顾旭东,等.强直性脊柱炎患者血清白介素 1β、2、6 及肿瘤坏死因子 - α 测定的意义[J].中华物理医学与康复杂志,2008,30(3):162-164.

[7] 林琳,陈文贵,扈凤平.湖南籍汉族强直性脊柱炎患者 IL - 1RN 基因多态性分析[J].湖南师范大学学报:医学版,2006,3(1):39-41.

方法的选择较有争议^[10]。目前,多数学者公认的胫骨平台骨折的手术指征为:①胫骨外侧平台向外倾斜 $>5^{\circ}$,或关节面塌陷 $>3\text{ mm}$,或胫骨平台增宽 $>5\text{ mm}$;②除裂纹骨折外的所有内侧胫骨平台骨折;③外侧胫骨平台倾斜的双髁骨折;④内侧胫骨平台倾斜的双髁骨折;⑤除裂纹骨折外的所有纵向压缩性骨折^[3,8,10]。手术虽然成为治疗胫骨平台骨折的首选方法,但术后易导致较多并发症,因此探讨有效且易于接受的治疗方法仍是许多学者不懈的追求。我们在继承我院经皮钳治疗胫腓骨干不稳定性骨折的基础上,将经皮钳的钳尖加以创新,使钳尖分叉呈 30° 角,似鱼嘴样,使之对骨干(皮质骨)的固定扩展为对近关节及关节内松质骨的固定。通过手法整复、鱼嘴钳经皮固定,达到胫骨平台骨折关节面无创解剖复位、关节内骨折块的稳定固定、有效支撑重建干骺端、允许早期进行功能锻炼^[3]的根本治疗原则。但是,由于手法整复不适用于 Schatzker III 型及 VI 型胫骨平台骨折患者,所以本研究只纳入了 Schatzker I、II、IV 或 V 型胫骨平台骨折患者。

胫骨平台骨折采用手法和牵引有可能整复劈裂骨折块,但不容易使塌陷的骨折块复位,尤其是对于胫骨平台中部裸区的塌陷骨折块,因周围无软组织附着,不可能用手法直接接触或通过软组织间接牵拉复位;对位于侧副韧带止点上部的内侧胫骨平台骨折,塌陷骨折块仅有关节囊附着,常无足够的牵拉力,故不能获得良好复位。因此,我们采用手法整复配合经皮钢针撬拨复位和鱼嘴钳固定治疗胫骨平台骨折。经皮钢针撬拨是利用杠杆原理,以钢针尖端为应力点,对骨折端行顶、撬、抬、拨,使之复位。复位后利用鱼嘴钳与骨面的有效接触,起到横向加压固定作用,克服骨折块所受的压应力、旋转应力及周围组织牵拉应力,并配合穿针固定,使骨折端形成一稳定可靠的整体,为膝关节的早期功能锻炼提供了生物力学基础。综上所述,手法复位鱼嘴钳经皮固定创伤小,固定可靠,能使患者早期进行功能锻炼,还可避免二次手术取出内固定物,是目前治疗胫骨平台骨折的简便、有效方法。

(上接第 28 页)

- [8] Domagala F, Martin G, Bogdanowicz P, et al. Inhibition of interleukin-1 β -induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF- κ B and AP-1: potential mechanism for Diacerein effects in osteoarthritis [J]. *Bio-rheology*, 2006, 43(3-4): 577-87.

手术切开复位内固定仍然为目前治疗胫骨平台骨折的主要手段,直视下操作,能够提供良好复位,坚强内固定,修复其他合并损伤,有利于早期功能锻炼,但是易导致早期和晚期并发症,早期并发症多为感染、软组织坏死、复位丢失和血管损伤,晚期并发症多为畸形愈合、关节强直和创伤性关节炎。

从本研究的结果来看,对于 Schatzker I、II、IV、V 型胫骨平台骨折患者而言,与手法整复鱼嘴钳经皮固定相比,手术切开复位内固定有骨折复位效果好的优势,但是二者对患者膝关节功能的疗效相当。二者各有优缺点,术者应根据自身操作技能水平及医院条件等综合考虑,选择适当的固定方式。

5 参考文献

- [1] Schatzker J, Tile M. The rationale of operative care [M]. Berlin: Springer Verlag, 1987: 279-280.
- [2] 王战朝, 黄霄汉, 杨明路. 经皮鱼嘴钳固定治疗胫骨平台骨折 [J]. *中国骨伤*, 2007, 20(1): 26-28.
- [3] 闫占民, 王战朝, 张智敏, 等. 胫骨平台复杂骨折的手术治疗 [J]. *中医正骨*, 2007, 19(8): 19-20.
- [4] 顾立强. 胫骨平台骨折的分类与功能评价 [J]. *中华创伤骨科杂志*, 2004, 6(3): 323-327.
- [5] 汤旭日, 王秋根, 纪方. 胫骨平台骨折非解剖复位对膝关节功能影响的研究 [J]. *中华创伤骨科杂志*, 2005, 7(3): 210-213.
- [6] Papagelopoulos PJ, Partsinevelos AA, Themistocleous GS, et al. Complications after tibia plateau fracture surgery [J]. *Injury*, 2006, 37(6): 475-484.
- [7] Ali AM, Yang L, Hashmi M, et al. Bicondylar tibial plateau fractures managed with the sheffield hybrid fixator: Biomechanical study and operative technique [J]. *Injury*, 2001, 32 Suppl 4: 86-91.
- [8] Honkonen SE. Indications for surgical treatment of tibial condyle fracture [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1994, (302): 199-205.
- [9] 曾智敏, 罗从风. 胫骨平台骨折手术治疗的并发症 [J]. *国际骨科学杂志*, 2009, 30(4): 244-246.
- [10] 王战朝, 杨明路, 黄霄汉. 胫骨平台骨折治疗的国内外进展 [J]. *中医正骨*, 2003, 15(1): 52-54.

(2012-02-07 收稿 2012-03-22 修回)

- [9] Dougados M, Nguyen M, Berdahl L, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in OA of the Hip. [J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(11): 2539-2547.

(2011-10-26 收稿 2012-02-18 修回)