

筋骨通胶囊治疗髋关节受累型幼年特发性关节炎临床研究

佟颖¹, 杨华森², 王晨彤², 刁志惠², 孙乐²

(1. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要:目的 观察筋骨通胶囊治疗髋关节受累型幼年特发性关节炎(JIA)的临床疗效。方法 选择来我院就诊的JIA患儿44例,随机分为治疗组、对照组各22例。对照组予以白芍总苷+甲氨蝶呤药物口服,治疗组在对照组基础上加用我院自制中成药筋骨通胶囊,同时2组均予以髋关节推拿按摩治疗。治疗4月后,比较治疗前后的中医证候积分及临床疗效、骨密度值(BMD)、视觉模拟评分(VAS)、主要体征(晨僵时间、指地距、枕墙距、Schober征)、疾病活动指标及血清炎症因子水平变化情况。结果 治疗后治疗组左、右髋BMD没有明显变化($P>0.05$),而对照组左、右两髋的BMD较治疗前明显下降($P<0.05$),治疗组明显高于对照组($P<0.01$)。中医证候积分及临床疗效的变化,治疗组疗效明显优于对照组($P<0.01$);治疗组VAS评分结果优于对照组($P<0.01$);治疗组指地距、枕墙距、晨僵时间、Schober征改善情况优于对照组($P<0.01$);治疗组红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(抗CCP抗体),血清白细胞介素IL-1、IL-17、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶MMP-3和MMP-14水平明显下降($P<0.01$),优于对照组($P<0.01$)。结论 筋骨通胶囊治疗JIA有显著疗效。

关键词:填精益髓法;幼年特发性关节炎;髋关节;筋骨通胶囊;临床研究

中图分类号:R274.9

文献标志码:A

文章编号:1672-0482(2019)04-0403-04

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2019.0403

引文格式:佟颖,杨华森,王晨彤,等.筋骨通胶囊治疗髋关节受累型幼年特发性关节炎临床研究[J].南京中医药大学学报,2019,35(4):403-406.

Clinical Study on Jingutong Capsule Treating Juvenile Idiopathic Arthritis with Hip Joint Involvement

TONG Ying¹, YANG Hua-sen², WANG Chen-tong², DIAO Zhi-hui², SUN Le²

(1. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, 150040, China; 2. The First Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, 150040, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the clinical effect of Jingutong capsule on the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) with hip joints involvement. **METHODS** 44 cases of JIA patients in our hospital were randomly divided into the treatment group (22 cases) and the control group (22 cases). In the control group, the total glucosides of paeony and methotrexate were taken orally. The treatment group was given Jingutong capsule, a self-made Chinese patent medicine of our hospital, on the basis of the control group. In addition, both groups were also given Chinese traditional massage on hips. After 4 months' treatment, TCM syndrome grade, clinical curative effect, bone mineral density (BMD), visual analogue scale (VAS), main signs (morning stiffness time, the finger floor distance, occipito wall gap, Schober sign), disease activity index and changes of the serum inflammatory factors level were compared before and after the treatment. **RESULTS** After treatment, BMD of left and right hip in the treatment group was not significantly changed ($P>0.05$), while BMD of left and right hip in control group was significantly lower than that before treatment ($P<0.05$). The curative effect of the treatment group was significantly better than that of the control group ($P<0.01$). As to TCM syndrome grade and clinical efficacy, the treatment group was significantly superior to the control group ($P<0.01$). The VAS score in the treatment group was better than that in the control group ($P<0.01$), and the improvement of finger floor distance, occipito wall gap, morning stiffness time and Schober sign in

收稿日期:2018-12-30

基金项目:教育部“春晖计划”合作科研项目(E2008-1-15021)

通信作者:佟颖,女,主任医师,主要从事中西医结合治疗风湿病的研究,E-mail:m18845059735@126.com

the treatment group were much more significant than that in the control group ($P < 0.01$). Erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP), serum IL-1, IL-17, tumor necrosis factor- α (TNF- α), the levels of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) and matrix metalloproteinase-14 (MMP-14) decreased much more significantly in the treatment group ($P < 0.01$) than that in the control group ($P < 0.01$).

CONCLUSION Jingutong capsule has a significant effect on the treatment of JIA.

KEY WORDS: tonifying yin and nourishing marrow method; juvenile idiopathic arthritis; hip joints; Jingutong capsule; clinical study

幼年特发性关节炎(JIA)是指 16 岁以前持续 6 周及 6 周以上的单关节炎或多关节炎,且除外其他已知原因的自身免疫性疾病^[1],是儿童比较常见的风湿疾病之一。其病因和发病机制目前并未明确,医学界普遍认为与机体感染、免疫和遗传有关。对于本病的早期预防和治疗尤为重要,本研究以中医筋骨通胶囊治疗髋关节受累型幼年特发性关节炎的疗效进行观察和评估,现将结果报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取 2017 年 2 月至 2018 年 6 月期间来我院风湿病科门诊及住院治疗的符合本研究纳入标准的幼年特发性关节炎患者 44 例。随机分为两组各 22 例。治疗组男 13 例,女 9 例;年龄最小者 7 岁,最大者 15 岁,平均(10.91±1.16)岁,病程 7~30 月,平均(20.11±8.74)月;对照组男 12 例,女 10 例;年龄最小者 8 岁,最大者 15 岁,平均(11.19±1.42)岁,病程 6~34 月,平均(21.31±9.12)月。2 组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

①西医诊断参照国际风湿病学会联盟 JIA 分类诊断标准^[2]、《骨关节炎诊治指南(2007 年版)》中髋关节炎诊断标准^[3]。②中医诊断标准参照《实用中医风湿病学》中骨痹肝肾亏虚诊断标准^[4]。

1.3 纳入标准

①符合上述诊断标准;②无其他任何影响本研究观察指标的疾病;③年龄在 7~16 岁之间;④至少 1 周内未使用非甾体抗炎药,1 月内未使用改善病情抗风湿药或激素;⑤患者签署知情同意书。

1.4 排除标准

①本身有原发的髋关节炎、骨质疏松症。②合并有心、脑、肝、肾功能障碍等全身多系统严重损伤的患者。③神经系统及精神疾病患者。④近期感染者。⑤有其他骨性疾病,或有骨肿瘤者。⑥过敏体质或者对已知试验药物或组成成分过敏者。⑦不遵医嘱服药者。⑧近期内参与其他实验者。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 对照组 给予常规的西医基础治疗:①甲氨蝶呤(上海信谊药厂有限公司)口服,10 mg/m²,1 次/周;②白芍总苷(宁波立华制药有限公司)口服,30 mg/(kg·d)。联合髋髂部推拿按摩治疗:患者俯卧位,运用鱼际法,以大鱼际为着力点,作用于髋髂部位,压力均匀而适中,稍用力下压,拇指略内收,指间关节微屈;手腕放松,以腕关节和前臂协调的摆动运动,来带动大鱼际在治疗部位上作环旋状揉动,动作要灵活,力量要轻柔,施法时不可在体表造成摩擦,动作要有节律性。操作以每分钟约 100~140 次,治疗部位发热为宜,每日 1 次,同时配以环跳、殷门、委中、昆仑、太溪等穴,此法助以温肾益气。

2.1.2 治疗组 在对照组治疗基础上予以我院院内制剂筋骨通胶囊(木瓜 20 g,延胡索 15 g,地龙 10 g,威灵仙 15 g,秦艽 15 g,杜仲 15 g,淫羊藿 15 g,蛤蚧 15 g 等组成),1 次 5 粒,每日 3 次口服。用药期间按时检测患儿血象及肝肾功能指标,如有不良反应立即停药,及时给予对症治疗。2 组均治疗 4 个月。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 临床疗效 中医证候疗效积分标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]。2 组治疗前后以髋关节压痛、腰膝重着、下肢酸楚、不能持重 4 个症状为疗效评价指标,其中,无症状者为 0 分;症状较轻,尚能正常生活者为 2 分;症状较重,影响日常生活者为 4 分;症状严重,难以忍受者为 6 分。总分最高 24 分,最低 0 分。

临床痊愈:患者临床所表现的症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;显效:患者临床所表现的症状、体征明显得到改善,证候积分减少 70%~95%;有效:患者临床所表现的症状、体征均有所好转,证候积分减少 30%~70%;无效:患者临床所表现的症状、体征没有得到明显改善,证候积分减少 $< 30\%$ 。

2.2.2 骨密度(BMD)值 治疗前后分别对左、右髋关节骨密度进行检查。采用双能 X 线骨密度仪(美国 HOLOGIC 骨密度仪)检测患者骨密度,并与同性别的峰值骨密度比较。

2.2.3 视觉模拟评分法(VAS) 用一条长 10 cm 的游动标尺,0 分代表无疼痛感,10 分则代表难以忍受剧烈的疼痛。临床评定:0~2 分为优,3~5 分为良,6~8 分为可,>8 分为差。轻度疼痛平均分为 2.57 ± 1.04 ;中度疼痛平均分为 5.18 ± 1.41 ;重度疼痛平均分为 $8.41 \pm 1.35^{[6]}$ 。

2.2.4 主要体征 指地距:弯腰伸臂,测量指尖与地面的距离,大于 10 cm 为阳性;枕墙距:患者靠墙直立,双足跟贴墙,双腿伸直,背贴墙,测量枕骨节结与墙之间的水平距离,正常为 0,大于 0 即异常;Schober 征:患者站立,背部正中髂嵴水平做一标记为 0,向下 5 cm 做标记,向上 10 cm 再做标记,令患者弯腰,测量 2 个标记之间的距离,此增加值即为 Schober 值,小于 4 cm 提示腰椎活动降低;晨僵时间:晨起病变的关节在静止不动后出现较长时间僵硬,如胶粘着的感觉,在适当活动后逐渐减轻的现象。

2.2.5 疾病活动指标 患者空腹抽血,取血清,用魏氏法测定红细胞沉降率(ESR)(上海玛登仪器有限公司 DRAGONMED-2010 全自动血沉分析仪);用免疫散射比浊法测定 C-反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP 抗体)(北京普朗医疗 PUZS-300 全自动生化分析仪),由本院医技科检测。

2.2.6 血清炎症因子变化 患者空腹抽血,取血清,使用 ELISA 法检测患者血清中炎症因子白细胞介素 IL-1、IL-17、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶 MMP-3 和 MMP-14 水平浓度的变化。酶联免疫试剂盒(ELISA 试剂盒)均购于美国 R&D 公司,由本院医技科检测。

2.3 统计学方法

经统计软件 SPSS19.0 统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

3 结果

3.1 2 组患者治疗前后临床症状改善情况及临床疗效比较

结果见表 1、表 2。

表 1 2 组治疗前后临床症状改善情况比较($\bar{x} \pm s, n=22$)

组别	时间	髋关节压痛	腰膝重着	下肢酸楚	不能持重
治疗组	治疗前	5.11 ± 1.05	4.42 ± 1.32	3.55 ± 2.25	3.32 ± 1.47
	治疗后	$2.61 \pm 1.32^{***\#}$	$1.81 \pm 1.04^{***\#}$	$1.94 \pm 1.41^{***\#}$	$2.31 \pm 1.52^{***\#}$
对照组	治疗前	5.24 ± 0.95	4.25 ± 1.22	3.80 ± 1.81	3.82 ± 1.42
	治疗后	$3.61 \pm 1.81^{**}$	$1.91 \pm 0.96^{**}$	$2.47 \pm 2.31^{**}$	$3.09 \pm 1.81^{**}$

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组比较,## $P < 0.01$ 。

表 2 2 组治疗后临床疗效比较($\bar{x} \pm s, n=22$)

组别	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	3	10	7	2	90**
对照组	1	5	9	7	68

注:2 组患者比较, $\chi^2 = 3.492$,** $P < 0.01$ 。

3.2 2 组患者治疗前后 BMD 变化比较

结果见表 3。

表 3 2 组治疗前后 BMD 变化比较($\bar{x} \pm s, n=22$)

组别	时间	右髋骨	左髋骨
治疗组	治疗前	-0.681 ± 0.326	-0.712 ± 0.508
	治疗后	$-0.647 \pm 0.419^{***\#}$	$-0.695 \pm 0.441^{***\#}$
对照组	治疗前	-0.704 ± 0.527	-0.728 ± 0.536
	治疗后	$-0.793 \pm 0.603^{**}$	$-0.815 \pm 0.547^{**}$

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组比较,## $P < 0.01$ 。

3.3 2 组患者治疗前后 VAS 评分比较

结果见表 4。

表 4 2 组治疗前后 VAS 评分比较($\bar{x} \pm s, n=22$)

组别	时间	VAS 评分
治疗组	治疗前	6.86 ± 1.75
	治疗后	$2.21 \pm 0.19^{***\#}$
对照组	治疗前	7.56 ± 2.01
	治疗后	$3.67 \pm 0.64^{**}$

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组比较,## $P < 0.01$ 。

3.4 2 组患者治疗前后指地距、枕墙距、晨僵时间、Schober 征改善情况比较

结果见表 5。

3.5 2 组治疗前后疾病活动指标比较

结果见表 6。

3.6 2 组患者治疗前后血清炎症因子水平比较

结果见表 7。

表 5 2 组治疗前后指地距、枕墙距、晨僵时间、Schober 征的改善情况比较($\bar{x} \pm s, n=22$)

组别	时间	指地距/cm	枕墙距/cm	晨僵时间/min	Schober 征/cm
治疗组	治疗前	16.24±3.25	3.19±2.16	38.34±16.27	4.29±2.07
	治疗后	11.34±4.26 ^{***#}	1.36±1.29 ^{***#}	8.26±4.13 ^{***#}	5.75±1.61 ^{***#}
对照组	治疗前	16.97±2.69	3.34±2.03	39.25±15.36	4.03±2.42
	治疗后	14.23±3.61 ^{**}	3.21±2.47 ^{**}	10.37±6.52 ^{**}	4.61±2.73 ^{**}

注:与治疗前比较, ** $P < 0.01$; 与对照组比较, [#] $P < 0.01$ 。

表 6 2 组治疗前后疾病活动指标比较($\bar{x} \pm s, n=22$)

组别	时间	CRP/(mg · L ⁻¹)	ESR/(mm · h ⁻¹)	RF/(U · mL ⁻¹)	抗 ccp 抗体/(U · mL ⁻¹)
治疗组	治疗前	36.26±9.31	46.57±11.29	102.21±32.46	204.58±131.97
	治疗后	9.35±1.43 ^{***#}	18.67±6.27 ^{***#}	21.81±15.48 ^{***#}	30.30±18.96 ^{***#}
对照组	治疗前	31.65±8.35	45.67±10.32	98.66±38.09	214.92±146.84
	治疗后	10.08±2.21 ^{**}	21.23±6.86 ^{**}	19.51±12.84 ^{**}	32.12±23.30 ^{**}

注:与治疗前比较, ** $P < 0.01$; 与对照组比较, [#] $P < 0.01$ 。

表 7 2 组患者治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s, n=22$)

组别	时间	TNF-α/ (pg · mL ⁻¹)	IL-1/ (pg · mL ⁻¹)	IL-17/ (pg · mL ⁻¹)	MMP-3/ (ng · mL ⁻¹)	MMP-14/ (ng · mL ⁻¹)
治疗组	治疗前	27.28±7.12	48.71±17.87	212.65±39.60	729.88±318.37	159.68±18.21
	治疗后	6.81±3.16 ^{***#}	14.21±9.58 ^{***#}	41.70±21.70 ^{***#}	192.20±61.32 ^{***#}	32.47±11.18 ^{***#}
对照组	治疗前	26.81±6.47	43.22±18.59	211.31±34.60	766.13±291.58	149.38±20.80
	治疗后	11.31±5.57 ^{**}	19.08±7.61 ^{**}	82.68±21.21 ^{**}	294.10±113.26 ^{**}	62.28±15.92 ^{**}

注:与治疗前比较, ** $P < 0.01$; 与对照组比较, [#] $P < 0.01$ 。

3.7 不良反应

治疗过程中,无不良症状或不适感,无有病例脱落。

4 讨论

JIA 是一种全身弥漫性结缔组织病,属于中医“痹病”范畴。中医学认为本病是由于先天肝肾不足,生化失常,导致气血两虚,营卫失和,复感风寒湿邪阻滞经络,致气血运行不畅,筋骨失于濡养,致机体关节活动受限。肾乃先天之本,主筋骨生髓窍,肾精亏虚则骨髓生化无源,易导致骨骼失养发生骨折,肾精亏虚是导致骨病的主要原因。

我院制剂筋骨通胶囊主要由木瓜、延胡索、地龙、威灵仙、秦艽、杜仲、淫羊藿、蛤蚧等组成。方中重用木瓜为君药,平肝和胃,去湿舒筋。延胡索、地龙、威灵仙、秦艽共为臣药,助木瓜缓筋除痹止痛。秦艽祛风除湿止痹,杜仲滋补肝肾,益精强骨,淫羊藿温肾壮阳,蛤蚧补肺益肾填精,纳气平喘,共为佐药。甘草引药归经,缓急止痛,调和诸药为使药。合方共奏清热除湿、填精益髓之功。本研究结果显示,治疗组疗效明显优于对照组,表明此法能够明显改善患者病情,治疗及预后良好。

综上所述,运用清热除湿、填精益髓法配合西医

基础治疗,针对此类病症有确切疗效。然而本研究存在一定不足,如未严格定义此病急性期与慢性期的诊断与治疗标准,在病情加重程度上亦有待区分,加重的程度也应作为评估疗效的一部分。另外,本研究缺乏随访研究,缺少对远期疗效的观察,值得进一步完善。下一步我们将观察填精益髓法治疗髋关节受累型幼年特发性关节炎的远期疗效,精确此病的急性期与慢性期的诊断与治疗方法,进一步确立此治法的科学性和有效性,为治疗髋关节受累型幼年特发性关节炎提供新思路和方法。

参考文献:

[1] 菲尔斯坦,粟占国,唐福林.凯利风湿病学[M].9 版.北京:北京大学医学出版社,2015:1865.

[2] 何晓璇,李彩凤.儿童风湿病诊断及治疗专家共识(三)[J].临床儿科杂志,2010,28(12):1194-1198.

[3] 何海军,王荣田,陈卫衡,等.健脾通络方治疗发作期髋骨关节炎的临床研究[J].中国中医骨伤科杂志,2017,25(1):9-13.

[4] 王承德,沈丕安,胡荫奇.实用中医风湿病学[M].北京:人民卫生出版社,2009:372.

[5] 中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:346.

[6] 严广斌.视觉模拟评分法[J].中华关节外科杂志(电子版),2014,8(2):273.

(编辑:周建英)