

汉防己甲素联合阿仑膦酸钠治疗 类风湿性关节炎合并骨质疏松疗效观察

安艳芳¹ 方立²

(浙江省舟山医院 1. 药剂科; 2. 风湿免疫科 浙江舟山 316000)

摘要 目的:观察汉防己甲素联合阿仑膦酸钠治疗类风湿性关节炎合并骨质疏松的疗效,并与甲氨蝶呤联合阿仑膦酸钠治疗方案进行对比。**方法:**类风湿性关节炎合并骨质疏松 84 例患者随机分为观察组和对照组各 42 例。观察组采用汉防己甲素片联合阿仑膦酸钠治疗,对照组采用甲氨蝶呤片联合阿仑膦酸钠治疗。两组疗程均为 3 个月。评价两组临床疗效;比较两组患者治疗前后的疼痛视觉模拟评分(VAS)、关节肿胀指数(SJS)、晨僵时间等关节功能指标;以及血清钙离子浓度、红细胞沉降率(ESR)、骨密度(BMD)等骨质疏松评价指标;观察记录两组药品不良反应。治疗后随访观察,比较两组患者 Barthel 指数变化。**结果:**观察组临床总有效率为 95.2%,明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后两组患者 VAS、SJS、晨僵时间,以及血钙、ESR、BMD 等各项指标均较治疗前明显改善($P < 0.05$),且观察组各项指标均优于对照组($P < 0.05$)。两组药品不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后随访,两组患者 Barthel 指数评分均较治疗前升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。**结论:**汉防己甲素联合阿仑膦酸钠治疗类风湿性关节炎合并骨质疏松疗效显著,能改善患者关节功能,增加骨密度,提高生活质量,效果优于甲氨蝶呤联合阿仑膦酸钠,且安全性好。

关键词 汉防己甲素;甲氨蝶呤;阿仑膦酸钠;类风湿性关节炎;骨质疏松

中图分类号: 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2019)02-0103-04

Therapeutic Effect of Tetrandrine Combined with Alendronate Sodium on Rheumatoid Arthritis with Osteoporosis

An Yanfang¹, Fang Li²

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Rheumatology and Immunology,
Zhoushan Hospital of Zhejiang Province, Zhoushan 316000, Zhejiang, China

ABSTRACT Objective: To observe the efficacy of tetrandrine combined with alendronate sodium in the treatment of rheumatoid arthritis with osteoporosis, and to compare it with methotrexate combined with alendronate sodium in the treatment of rheumatoid arthritis. **Methods:** 84 patients with rheumatoid arthritis combined with osteoporosis were randomly divided into observation group and control group with 42 cases in each group. The observation group was treated with tetrandrine tablets combined with alendronate sodium, while the control group was treated with methotrexate tablets combined with alendronate sodium. The course of treatment was 3 months in both groups. Evaluate the clinical efficacy of the two groups; compare the pain visual analogue score (VAS), joint swelling index (SJS), morning stiffness time and other joint function indicators before and after treatment; as well as serum calcium concentration, erythrocyte sedimentation rate (ESR), bone

mineral density (BMD) and other evaluation indicators of osteoporosis; observe and record the adverse drug reactions of the two groups. The changes of Barthel index were compared between the two groups after treatment. **Results:** The total clinical effective rate of the observation group was 95.2%, which was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, VAS, SJS, morning stiffness time, blood calcium, ESR, BMD and other indicators of the two groups were significantly improved compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the indicators of the observation group were better than those of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the Barthel index scores of both groups were higher than before treatment ($P < 0.05$), and the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Tetrandrine combined with alendronate in the treatment of rheumatoid arthritis with osteoporosis has a significant effect. It can improve the joint function, increase bone mineral density and improve the quality of life of patients. The effect is better than methotrexate combined with alendronate, and the safety is good.

KEY WORDS Tetrandrine; Methotrexate; Alendronate sodium; Rheumatoid arthritis; Osteoporosis

类风湿性关节炎是一种慢性、全身性的关节处炎症性病变,其中以上肢、下肢足部等小关节较为常见,具体多为对称性的分布特点。同时患者伴有难以忍受的疼痛感,以及关节功能的减退,进一步降低患者生活质量^[1]。而类风湿性关节炎在发病过程中又极易出现骨质疏松症,对临床病例的总结分析显示,类风湿性关节炎患者骨质疏松症的发病率显著高于其他人,目前对其发病机制仍不明确。骨质疏松是患者骨骼出现密度降低及骨组织结构退行性改变的全身性疾病,发病时患者的骨脆性增加,日常活动中易发生骨折^[2]。目前,对于该病的治疗多采用西药治疗,其中甲氨蝶呤、阿仑膦酸钠等是治疗类风湿性关节炎合并骨质疏松的常见西药,但其临床疗效不够理想,多为对症治疗,难以根除。汉防己甲素是中药材汉防己中提取出的活性成分,对于风湿痛、关节痛、神经痛等有着较好的缓解效果^[3]。当前在临床上采用中西药联合治疗类风湿性关节炎合并骨质疏松的报道较少^[4]。本研究观察汉防己甲素联合阿仑膦酸钠治疗类风湿性关节炎合并骨质疏松的疗效,并与甲氨蝶呤联合阿仑膦酸钠治疗进行对比,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2013年6月~2016年12月在我院就诊的84例确诊为类风湿性关节炎合并骨质疏松的门诊患者,男42例,女42例,年龄51~76岁,平均年龄

(62.1±9.2)岁,病程1~15年,平均病程(9.1±4.2)年。纳入标准:①符合类《风湿性关节炎诊疗指南》的相关诊断标准^[5],确诊为类风湿性关节炎合并骨质疏松症;②临床表现为不同程度的关节肿胀、疼痛及功能受限;③近2周内未服用相似的治疗药物。排除标准:①合并严重心肝肾功能不全者;②严重禁忌证或不能耐受本治疗方案者。本研究方案经医院伦理学委员会批准同意,患者均签署知情同意书。

采用随机数字表法将纳入患者随机分为观察组($n=42$)和对照组($n=42$),两组基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

1.2 治疗方法

对照组患者予阿仑膦酸钠片(扬子江药业集团上海海尼药业有限公司,规格:10 mg/片,批号:10130129)10 mg,每周1次,于清晨口服,连续用药3个月;甲氨蝶呤片(通化茂祥制药有限公司,规格:2.5 mg,批号:20141002)5 mg,po,每周服用1次,连续用药3个月。观察组患者予阿仑膦酸钠片(扬子江药业集团上海海尼药业有限公司,规格:10 mg/片,批号:10130129)10 mg,每周1次,于清晨口服,连续用药3个月;汉防己甲素片(浙江金华康恩贝生物制药有限公司,规格:20 mg,批号:131209)20 mg,po,tid,连续用药3个月。

1.3 疗效评定标准

临床疗效判断标准^[6]:显效:症状几乎完全消失,关节活动功能趋于正常,活动时无疼痛;有效:相

表1 两组患者一般资料比较($n, \bar{x} \pm s$)

组别	例	性别		年龄 (岁)	病程 (年)	关节功能分级		
		男	女			Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级
观察组	42	23	19	61.1±9.0	8.9±3.7	15	18	9
对照组	42	19	23	63.0±9.5	9.2±3.9	14	16	12

关症状大部分消失,关节活动较为正常,但活动时仍有轻微的疼痛感;无效:各项临床症状和指标均无明显改善。临床总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.4 观察指标

采用视觉模拟评分 (visual analogue score, VAS)、关节肿胀指数 (joint swelling index, SJS)、晨僵时间等指标对两组患者治疗前后的关节功能进行评价。VAS 评分采用 10cm 视觉模拟评分评价治疗前后患者的疼痛程度。采用 SJS 评分量表评价患者肿胀关节数和肿胀程度,得分越高表明患者的关节肿胀程度越高,满分为 20 分^[7]。晨僵时间为患者晨起时关节出现疼痛至消失的时间。

采用 AMS600 型全自动生化分析仪 (北京理加联合科技有限公司) 检测两组患者治疗前 1d 和治疗结束后 1d 血清中钙离子浓度、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、骨密度 (bone mineral density, BMD), 观察患者骨代谢改善情况。

观察并记录两组患者治疗期间的药品不良反应发生情况。

治疗后对患者进行 6 个月门诊随访观察,随访第 6 个月时以 Barthel 指数评估患者的日常生活质量, Barthel 指数量表满分为 100 分,得分越高表明患者的生活质量越好^[8]。

1.5 数据处理

采用 SAS 9.0 统计软件进行处理数据,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组临床总有效率为 95.2% (40/42), 高于对照组的 78.6% (33/42), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [n(%)]

组别	例	显效	有效	无效	总有效率 (%)
观察组	42	24(57.1)	16(38.1)	2(5.8)	95.2 ^a
对照组	42	19(45.2)	14(33.3)	9(21.4)	78.6

注:与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后关节功能变化比较

治疗前两组患者的 VAS、SJS、晨僵时间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组患者各项指标均较治疗前有明显改善 ($P < 0.05$), 且观察组各项指标均优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者治疗前后骨代谢指标变化比较

治疗前两组患者的血钙、ESR、BMD 等骨代谢指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组患者的各项指标均较治疗前有明显改善 ($P < 0.05$), 且观察组均优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者药品不良反应发生情况

观察组患者发生胃肠道反应、色素沉着各 2 例, 头晕、肌肉痉挛各 1 例, 总药品不良反应发生率为 14.3%; 对照组患者发生胃肠道反应、色素沉着、头晕、肌肉痉挛各 1 例, 总药品不良反应发生率为 9.5%。两组发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.5 两组患者治疗前后 Barthel 指数评分变化比较

治疗前两组患者的 Barthel 指数评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后随访, 两组患者的评分均较治疗前升高 ($P < 0.05$), 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 Barthel 指数评分变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	随访时
观察组	42	54.1 ± 5.0	73.8 ± 7.9 ^{ab}
对照组	42	52.9 ± 5.3	63.8 ± 6.8 ^a

注:与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后关节功能变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	VAS 评分		SJS 指数评分		晨僵时间 (min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42	4.4 ± 0.7	1.4 ± 0.2 ^{ab}	12.9 ± 3.0	3.6 ± 1.22 ^{ab}	32.9 ± 4.6	11.3 ± 2.6 ^{ab}
对照组	42	4.5 ± 0.8	1.8 ± 0.4 ^a	12.5 ± 2.9	6.2 ± 1.6 ^a	31.2 ± 4.3	15.9 ± 3.7 ^a

注:与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者治疗前后骨代谢指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	血钙 (mmol · L ⁻¹)		ESR (mm · h ⁻¹)		BMD (g · cm ⁻²)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42	2.3 ± 0.2	2.9 ± 0.3 ^{ab}	26.7 ± 4.7	12.9 ± 2.0 ^{ab}	0.4 ± 0.1	0.6 ± 0.1 ^{ab}
对照组	42	2.2 ± 0.2	2.4 ± 0.2 ^a	25.5 ± 4.2	17.1 ± 1.7 ^a	0.3 ± 0.2	0.4 ± 0.2 ^a

注:与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

风湿性关节炎合并骨质疏松的治疗原则从缓解疼痛和恢复关节功能着手,并辅以改善患者骨密度以及提供患者生活质量为主要追求的目标,并根据患者病情程度选择合适的治疗药物。目前应用类风湿性关节炎合并骨质疏松的治疗药物有多种,非甾体抗炎药是应用较多的一种,但该类药物对骨质疏松的疗效一般。糖皮质激素也可用于治疗类风湿性关节炎,同但长期应用会加重骨质疏松症状。甲氨蝶呤作为二氢叶酸还原酶抑制药,可导致患者的嘌呤合成受阻,抑制胸腺嘧啶合成,减少中性粒细胞的趋化效应,抑制患者炎性细胞因子的释放,从而发挥较强的药效作用。临床观察表明甲氨蝶呤对于类风湿性关节炎的治疗效果显著。阿仑膦酸钠也是治疗该病的常用药物,通过降低患者破骨细胞活性,加速患者的骨形成,减少骨吸收量,从而显著提高患者骨密度^[9]。汉防己甲素是汉防己中提取的主要活性成分,临床药理学研究表明汉防己甲素具有很强的抗炎镇痛效果,还可以改善患者的骨质疏松症状^[10,11]。

本研究观察汉防己甲素联合阿仑膦酸钠治疗类风湿性关节炎继发骨质疏松的疗效,结果提示汉防己甲素的应用可进一步提高临床疗效,使患者的疼痛减轻,关节肿胀程度好转,关节活动功能得到改善。膝关节功能指标包括VAS评分、SJS评分、晨僵时间,均反映患者风湿性关节炎的治疗效果,本研究结果显示,观察组患者治疗后VAS评分、SJS评分、晨僵时间等指标显著改善,且明显优于对照组。血钙、ESR、BMD等均为骨代谢代表性指标,能反映患者机体的骨质疏松状态。由于类风湿性关节炎症状的改善,继而使患者的骨质疏松症状得到缓解。观察组患者治疗后血钙、ESR、BMD等指标显著改善,且明显优于对照组。本研究结果显示,汉防己甲素联合阿仑膦酸钠治疗的安全性较好,两组患者不良反应发生率无明显差异,且均未出现严重不良反应。随访结果显示,观察组患者生活质量得到显著提高,且明显高于对照组,表明汉防己甲素联合阿仑膦酸钠治疗类风湿性关节炎合并骨质疏松,能够持久发挥疗效,使得患者能够获得更好的远期生活质量。

综上所述,汉防己甲素联合阿仑膦酸钠治疗风湿性关节炎合并骨质疏松疗效显著,能改善患者关节功能、增加骨密度、提高生活质量,效果明显优于甲氨蝶呤联合阿仑膦酸钠,且用药安全性好,值得临床推广应用。

参 考 文 献

- 1 刘文,徐胜前. 类风湿性关节炎合并骨质疏松性骨折的危险因素研究进展[J]. 中华全科医师杂志, 2016, 15(2): 152-156
- 2 王文娇,王亮,马远征,等. 类风湿性关节炎合并骨质疏松的老年患者骨转换生化标志物水平的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(12):1441-1444
- 3 章丽和,金珍木,项光博,等. 汉防己甲素片治疗急性痛风性关节炎效果观察[J]. 中国乡村医药, 2017, 24(17):120-122
- 4 林昌松,李楠,姜玉宝,等. 类风湿性关节炎的中西医结合治疗研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(11): 5020-5023
- 5 黄燕,王承德,陈伟,等. 类风湿性关节炎诊疗指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(11):150-151
- 6 陈宇航,庄宇,叶石保,等. 类风湿性关节炎继发骨质疏松患者的生命质量调查及慢性病管理[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(9):1187-1190
- 7 王涛,王钢,王佳,等. 消痹汤联合西药治疗瘀血痹阻型类风湿性关节炎 30 例的临床观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(7):904-907
- 8 刘军,甄平,周胜虎,等. 高屈曲假体加延长杆在晚期类风湿性关节炎伴重度膝外翻畸形和严重骨质疏松患者中的临床疗效研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(23):2852-2857
- 9 Xie Z, Liu G, Tang P, et al. Bone-targeted methotrexate-alendronate conjugate inhibits osteoclastogenesis *in vitro* and prevents bone loss and inflammation of collagen-induced arthritis *in vivo*[J]. Drug Delivery, 2018, 25(1):187-193
- 10 黄静宜,黄振俊,张立俭. 汉防己甲素片结合滋肾骨康丸治疗类风湿性关节炎合并骨质疏松症 34 例[J]. 河南中医, 2015, 35(12):2992-2994
- 11 张玉忠. 汉防己甲素联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床医生杂志, 2014, 43(9):55-56

(2018-07-30 收稿 201-12-20 修回)