

清热利湿活血法联合艾拉莫德片对初治类风湿关节炎的骨代谢影响及临床疗效观察

张迪¹, 王萍², 刘英¹, 姜萍¹, 周海蓉¹, 樊冰¹, 李大可¹

(1 山东中医药大学附属医院, 济南 250011; 2 济南市济阳区人民医院, 济南 250011)

[摘要] **目的:**观察清热利湿活血法联合艾拉莫德片对初次治疗的类风湿关节炎(RA)患者的骨代谢影响及临床疗效与安全性。**方法:**选取自2021年6月至2022年12月于我院风湿病科门诊及病房就诊的初次治疗90例RA湿热瘀阻证患者,随机分为两组,每组各45例,对照组予艾拉莫德片治疗,治疗组在此基础上联合清热利湿活血法治疗,疗程均为12周,观察两组的中医证候有效率、骨密度(BMD)及骨代谢水平,包括血清骨钙素(BGP)、I型前胶原N-端前肽(PINP)、 β -胶原特殊系列(β -CTX)、25羟维生素D(25(OH)D)、甲状旁腺素(PTH),同时评估有效性评价指标包括关节肿胀数(SJC)、压痛数(TJC)、患者整体评价(PGA)、疾病活动指数28-CRP(DAS28-CRP)、抗环瓜氨酸肽抗体(ACPA);炎性指标包括血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP);安全性指标包括血尿便常规、肝肾功能、心电图。**结果:**治疗12周时中医证候疗效比较,治疗组的中医证候有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.07, P < 0.05$)。BMD比较,两组均为右前臂部位较治疗前有显著改善,且治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而两组的腰椎和左髌部位较治疗前均无明显改善。骨代谢水平比较,治疗组较治疗前均有明显改善,且优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而对照组仅有BGP和25(OH)D较治疗前有显著改善,差异有统计学意义($P < 0.05$);有效性评价指标比较治疗组较治疗前均有明显改善,且优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而对照组仅有TJC和ACPA较治疗前有显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。炎性指标比较两组的ESR和CRP较治疗前均有明显下降,且治疗组均优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。安全性指标比较两组均未出现明显心、肝、肾功能不全及严重感染等不良反应。**结论:**清热利湿活血法联合艾拉莫德片在控制RA病情、降低炎症指标的同时,还可改善人体的骨代谢水平,促进骨形成,抑制骨吸收,使骨密度增加,预防及延缓骨质疏松甚至骨折的发生,改善关节功能,提高患者生活质量,且耐受性与安全性好。

[关键词] 清热利湿活血法;艾拉莫德片;初治类风湿关节炎;骨代谢;临床研究

[中图分类号] R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)22-2264-06

The effect of Qingre Lishi Huoxue method combined with iguratimod tablets on bone metabolism and clinical efficacy observation in treating primary rheumatoid arthritis

ZHANG Di¹, WANG Ping², LIU Ying¹, JIANG Ping¹, ZHOU Hai-rong¹, FAN Bing¹, LI Da-ke¹

(1 Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China;

2 Jiyang District People's Hospital of Jinan City, Jinan 251400, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of Qingre Lishi Huoxue method combined with iguratimod tablets

[基金项目] 国家自然科学基金(82274481);山东省中医药科技发展计划项目(2019-0146);山东省中医药科技发展计划项目(2019-0129)

[作者简介] 张迪,女,硕士研究生,主治医师,主要从事中西医结合治疗风湿免疫系统疾病的研究。联系电话:(0531)68901654, E-mail: zhangdi213216000@163.com。

[通讯作者] 李大可,女,博士研究生,主任医师,主要从事中西医结合治疗风湿免疫性疾病的研究。联系电话:(0531)68901654, E-mail: 2351039700@qq.com。

on bone metabolism and observe the clinical efficacy in treating primary rheumatoid arthritis. **Methods:** Ninety patients with RA of damp-heat paralysis type who were treated for the first time in the rheumatology department of our hospital from June 2021 to December 2022 were selected and randomly divided into two groups, 45 cases in each group. The control group was treated with iguratimod tablets, while the treatment group was treated with Qingre Lishi Huoxue method in addition. At 12 weeks of treatment, the effective rate of TCM syndromes in the two groups was observed, and the changes of BMD and bone metabolism levels were measured, including serum osteocalcin (BGP), type I procollagen N-terminal propeptide (PINP), β -collagen special series (β -CTX), 25-hydroxy vitamin D (25(OH)D), and parathyroid hormone (PTH); at the same time, disease activity indicators were evaluated, including joint swelling number (SJC), tenderness number (TJC), the patient global assessment (PGA), disease activity index 28-CRP (DAS28-CRP), anti-cyclic citrullinated peptide antibody (ACPA), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and safety indicators such as blood and urine routine, liver and kidney function, and ECG. **Results:** At 12 weeks of treatment, the effective rate of TCM syndromes in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($\chi^2 = 5.07, P < 0.05$). The BMD level of the right forearm in both the treatment group and the control group was significantly improved compared with that before treatment ($P < 0.05$). The BMD levels of the lumbar spine and left hip in the two groups were improved compared with those before treatment, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The BMD level of the right forearm in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The bone metabolism levels in the treatment group were significantly improved compared with those before treatment ($P < 0.05$), however, for the control group only the levels of BGP and 25(OH)D were improved compared with those before treatment. The efficacy evaluation indexes in the treatment group were significantly improved compared with those before treatment ($P < 0.05$), while in the control group, only TJC and ACPA were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$). The levels of ESR and CRP in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Comparison of safety indicators showed that neither group experienced significant adverse reactions such as heart, liver, and kidney dysfunction or severe infections. **Conclusion:** Qingre Lishi Huoxue method combined with iguratimod tablets can improve bone metabolism, promote bone formation, inhibit bone resorption, increase bone density, prevent and delay osteoporosis and even fractures while controlling RA disease and reducing inflammatory indicators, improve joint function, and improve the quality of life of patients, with good tolerance and safety.

[**Key words**] Qingre Lishi Huoxue method; iguratimod tablets; primary rheumatoid arthritis; bone metabolism; clinical research

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以侵蚀关节软骨及骨而导致关节肿痛、晨僵的系统性自身免疫性疾病,如得不到积极有效的治疗,易出现关节变形^[1]。多项研究^[2-4]已证实 RA 患者普遍存在骨密度下降、骨量丢失、骨代谢异常,继发骨质疏松症(osteoporosis, OP)的发生率较高,是 RA 常见的并发症之一。

目前,骨密度(BMD)检测仍为诊断 OP 的金标准,可反映骨强度的 70%,体现骨量丢失的具体程度,临床应用广泛。但由于 BMD 变化相对迟缓,单纯检测 BMD 存在着一定的局限性,不能及时动态地反映骨量丢失情况,而随着医学检验方法的不断更

新和深入,骨代谢指标[骨形成指标血清骨钙素(BGP)、I 型前胶原 N-端前肽(PINP);骨吸收指标 β -胶原特殊系列(β -CTX);骨转化指标 25 羟维生素 D(25(OH)D)、甲状旁腺素(PTH)]作为无创性检查方法,可以更敏感地发现影像学尚不能确定的早期骨质破坏现象^[5],体现 RA 患者整体骨代谢状态。

既往中医药对骨代谢水平的研究多主要以补肾为治则,但多项基础与临床研究发现,RA 骨破坏在早期即可发生,而肾虚型多出现于 RA 晚期,单纯补肾治则无法完全概括 RA 骨破坏的疾病特点,其骨代谢异常与原发病 RA 的病情活动关系密切^[6],且

RA 活动期以热痹多见^[7],热毒通过痹阻经脉关节,致气血运行不畅而发病,湿、热、瘀在一定程度上反映了 RA 患者的高疾病活动,关节红肿热痛等热毒表现是常见临床症状,伴血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)等炎性因子明显升高,影响骨代谢平衡,导致骨破坏。因此,本临床研究旨在评估应用清热利湿活血法对初次治疗的 RA 患者骨代谢方面的影响及临床疗效与安全性,现报道如下。

资料与方法

1 一般资料

本研究经山东中医药大学附属医院伦理委员会批准[批件号(2020)伦审第(053)号—KY]。选取自 2021 年 6 月至 2022 年 12 月于我院风湿病科门诊及病房就诊的初次治疗 90 例 RA 湿热瘀阻证患者,均符合纳入及排除标准。其中对照组男性 8 例,女性 37 例,年龄 35 ~ 75 岁,平均年龄(61.91 ± 9.46)岁,体重指数 15.61 ~ 33.2,平均体重指数(23.31 ± 4.13);治疗组男性 10 例,女性 35 例,年龄 31 ~ 74 岁,平均年龄(62.60 ± 12.56)岁,体重指数 16.02 ~ 32.05,平均体重指数(23.13 ± 3.70)。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 西医诊断标准

参照 2010 年美国风湿病学会(ACR)与欧洲抗风湿病联盟(EULAR)共同发布的 RA 分类标准^[8],各项分数相加 ≥ 6 分者即可诊断为 RA。

3 中医证候诊断标准

参照中华中医药学会风湿病分会制定的《类风湿关节炎病证结合诊疗指南》中的湿热瘀阻证^[9]。主症:① 关节红肿疼痛。② 关节触之热感或自觉热感。次症:① 皮色发红。② 发热。③ 心烦口渴。④ 小便黄。舌脉:舌质红,苔黄厚、腻,脉滑数或弦滑。具备主症 2 项或主症 1 项 + 次症 2 项,结合舌脉即可诊断。

4 纳入及排除标准

纳入标准:符合 RA 西医诊断标准和中医证候诊断标准;初次治疗的 RA 患者;年龄 18 ~ 75 岁;自愿参加临床研究并签署知情同意书。

排除标准:既往应用激素、免疫抑制剂及其他影响骨代谢水平药物者;原发性 OP 者;有骨折病史者;合并其他自身免疫性疾病(系统性红斑狼疮、干燥综合征、皮炎等)、内分泌代谢系统疾病(甲状

腺、甲状旁腺疾病等)者。

5 治疗方法

对照组口服艾拉莫德片(先声药业有限公司,国药准字 H20110084,规格:25 mg),每次 25 mg, *bid*,连续治疗 12 周。治疗组在对照组基础上联合清热利湿活血方药(四妙散加减),方药组成:麸炒苍术 15 g,盐黄柏 12 g,麸炒薏苡仁 20 g,川牛膝 20 g,金银花 15 g,连翘 20 g,虎杖 10 g,猫爪草 10 g,忍冬藤 20 g,大血藤 12 g,炒白术 30 g,甘草 6 g。中药汤剂均由山东中医药大学附属医院中药房煎煮,每日 1 剂,水煎 200 mL,分早、晚 2 次温服,连续治疗 12 周。于用药开始及治疗 12 周时各记录 1 次,评价其骨代谢水平变化及临床疗效,并观察其不良反应发生情况。

6 观察指标与检测方法

BMD 采用双能 X 线骨密度仪(MEDIX 90,法国 MEDILINK 公司)分别测量患者的前臂、腰椎及髋关节 3 个部位的 BMD。对于绝经后女性,50 岁及以上男性,BMD 应用 T-值表示, $T\text{-值} = (\text{骨密度的实测值} - \text{同种族同性别正常青年人峰值骨密度}) / \text{同种族同性别正常青年人峰值骨密度的标准差}$ 。对于绝经前女性和 50 岁以下男性,BMD 应用 Z-值表示, $Z\text{-值} = (\text{骨密度测定值} - \text{同种族同性别同龄人骨密度均值}) / \text{同种族同性别同龄人骨密度标准差}$ 。

骨代谢指标 BGP, PINP, 25(OH)D, PTH, β -CTX 均采用酶标免疫分析仪检测,各项测定过程严格按照产品说明书进行。

有效性评价指标 SJC 和 TJC 分别指的是双肩、肘、腕、膝、双手掌指、近指关节共 28 个关节的肿胀数和压痛数;患者整体评价(patient global assessment, PGA)采用视觉模拟评分(VAS)进行评价,以 0 ~ 10 分表示,得分越高者表示病情越严重;DAS28-CRP 计算公式: $0.56 \times \sqrt{TJC28} + 0.28 \times \sqrt{SJC28} + 0.36 \times \ln(CRP + 1) + 0.014 \times PGA + 0.96$;抗环瓜氨酸肽抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody, ACPA)采用酶联免疫吸附法(Elisa)。

炎性指标 ESR 采用仪器法,CRP 采用免疫比浊法。安全性评价指标于治疗前及治疗第 12 周时各检查 1 次血、尿、便常规加潜血,检查肝肾功能和心电图,统计不良反应发生率。

7 疗效判定标准

中医证候疗效判定参照《中药新药临床研究指导原则》^[10]。

8 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件进行统计分析。计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行统计描述, 组内治疗前后比较符合正态分布的采用配对样本 t 检验, 不符合正态分布的采用秩和检验, 组间比较符合正态分布和方差齐的采用单因素方差分析, 不符合正态分布和方差齐的采用秩和检验; 计数资料采用百分比进行统计描述, 比较采用卡方检验。

均以 $\alpha = 0.05$ 为标准, $P < 0.05$ 时差异具有统计学意义。

结果

1 两组中医证候疗效比较

治疗 12 周时, 治疗组的中医证候有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.07, P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组中医证候疗效比较

组别	例数	疗程	治愈/例(%)	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)	总有效/例(%)
对照组	45	12 周	0(0)	5(11.11)	31(77.78)	9(0.20)	36(80)
治疗组	45	12 周	3(6.67)	17(37.78)	23(51.11)	2(4.44)	43(95.56) ^a

与对照组比较, a: $P < 0.05$

2 两组不同部位 BMD 比较

治疗前, 两组 3 个不同部位 BMD 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 12 周时, 治疗组和对照组均为右前臂部位的 BMD 较治疗前有显著改善, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 而两组的腰椎和左

髋部位的 BMD 水平虽较治疗前有所提高, 但差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗组右前臂部位的 BMD 水平显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组不同部位 BMD 比较

组别	例数	时间	腰椎/ $g \cdot cm^{-2}$	右前臂/ $g \cdot cm^{-2}$	左髋/ $g \cdot cm^{-2}$
对照组	45	治疗前	-1.05 ± 1.32	-2.75 ± 1.62	-0.91 ± 1.19
		治疗 12 周	-0.96 ± 0.59	-2.06 ± 0.23^a	-0.83 ± 0.61
治疗组	45	治疗前	-1.02 ± 1.33	-2.92 ± 1.59	-1.00 ± 1.22
		治疗 12 周	-0.87 ± 0.36	$-1.03 \pm 0.39^{a,b}$	-0.79 ± 0.42

组内治疗后与治疗前比较, a: $P < 0.05$; 组间治疗组与对照组治疗后比较, b: $P < 0.05$

3 两组骨代谢指标比较

治疗前两组骨代谢指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 12 周时, 治疗组骨代谢水平较治疗前均有明显改善, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而对照组仅有 BGP 和 25(OH)D 较治疗前有显著改

善, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), PINP, PTH 和 β -CTX 水平虽较治疗前有所改善, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗组骨代谢指标水平改善程度显著优于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组骨代谢指标比较

组别	例数	时间	BGP/ $ng \cdot mL^{-1}$	PINP/ $ng \cdot mL^{-1}$	25(OH)D/ $ng \cdot mL^{-1}$	PTH/ $ng \cdot mL^{-1}$	β -CTX/ $ng \cdot mL^{-1}$
对照组	45	治疗前	18.36 ± 3.27	51.63 ± 5.53	20.89 ± 3.92	39.67 ± 3.93	0.53 ± 0.37
		治疗 12 周	26.50 ± 4.13^a	52.95 ± 6.37	28.17 ± 4.01^a	38.21 ± 5.26	0.50 ± 0.28
治疗组	45	治疗前	18.12 ± 3.65	52.51 ± 5.24	20.61 ± 2.64	40.04 ± 4.21	0.56 ± 0.19
		治疗 12 周	$29.88 \pm 5.39^{a,b}$	$58.26 \pm 5.39^{a,b}$	$31.16 \pm 6.20^{a,b}$	$30.11 \pm 4.83^{a,b}$	$0.21 \pm 0.05^{a,b}$

组内治疗后与治疗前比较, a: $P < 0.05$; 组间治疗组与对照组治疗后比较, b: $P < 0.05$

4 两组有效性评价指标比较

治疗前两组有效性评价指标比较差异无统计学

意义 ($P > 0.05$)。治疗 12 周时, 治疗组有效性评价指标较治疗前均有明显改善, 差异有统计学意义

($P < 0.05$), 而对照组仅有 TJC 和 ACPA 较治疗前显著下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), SJC, PGA 和 DAS28-CRP 水平虽较治疗前有所下降, 但差异无

统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗组有效性评价指标水平显著低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组有效性评价指标比较

								$\bar{x} \pm s$
组别	例数	时间	SJC/个	TJC/个	PGA/分	DAS28-CRP	ACPA/RU·mL ⁻¹	
对照组	45	治疗前	8.02 ± 2.62	18.80 ± 3.03	7.23 ± 0.95	5.24 ± 0.98	646.06 ± 25.22	
		治疗 12 周	7.38 ± 1.57	10.21 ± 2.17 ^a	6.89 ± 0.62	4.71 ± 0.55	300.51 ± 19.69 ^a	
治疗组	45	治疗前	8.34 ± 2.91	19.27 ± 2.62	7.14 ± 1.01	5.37 ± 1.01	629.22 ± 23.54	
		治疗 12 周	2.10 ± 0.33 ^{a,b}	4.02 ± 0.68 ^{a,b}	2.13 ± 0.29 ^{a,b}	2.17 ± 0.38 ^{a,b}	217.26 ± 20.15 ^{a,b}	

组内治疗后与治疗前比较, a: $P < 0.05$; 组间治疗组与对照组治疗后比较, b: $P < 0.05$

5 两组炎性指标比较

治疗前两组 ESR 和 CRP 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 12 周时, 两组 ESR 和 CRP 较治疗前均有明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而治疗组炎性指标水平显著低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组炎性指标比较

		$\bar{x} \pm s$		
组别	例数	时间	ESR/mm·h ⁻¹	CRP/mg·L ⁻¹
对照组	45	治疗前	50.45 ± 5.24	31.88 ± 5.69
		治疗 12 周	30.16 ± 5.69 ^a	17.06 ± 2.13 ^a
治疗组	45	治疗前	49.24 ± 4.58	32.99 ± 6.03
		治疗 12 周	16.17 ± 2.26 ^{a,b}	9.68 ± 1.07 ^{a,b}

组内治疗后与治疗前比较, a: $P < 0.05$; 组间治疗组与对照组治疗后比较, b: $P < 0.05$

6 脱落情况及安全性评价

两组患者均按要求规定用药, 无脱落病例, 且安全性指标均未见异常, 未见不良反应发生。

讨 论

在临床实践过程中, 医生与患者对于控制 RA 的疾病活动、减少关节肿痛数目和降低炎症指标非常积极, 却有时忽视了 RA 对骨骼也存在着潜在的负面影响, 没有足够重视骨密度甚至骨代谢指标的动态变化, 因此没有及时合理应用药物以对抗骨流失, 导致继发性 OP 甚至骨折的发生。骨质疏松诊疗指南、国际骨质疏松基金会和骨折风险预测工具都将 RA 列为骨质疏松独立的危险因素^[11]。随着 RA 病情进展, 继发性骨质疏松性骨折一旦发生, 患者在经济和心理方面遭受双重打击, 不仅加重 RA 疾病本身导致的低生活质量, 骨折后的长期卧床还会大大增加血栓风险。随着我国 RA 发病率的日益

升高, 老龄化问题的凸显, 如何早期且精准地评估 RA 患者继发 OP 甚至骨折风险的危险因素, 并科学有效地指导临床治疗方案的选择, 成为亟待解决的难点与重点。

RA 属于中医学“尪痹”范畴。张富渊等^[12]报道活动期 RA 以湿热瘀阻证多见。张鸣鹤认为热毒的致病特点与患者体内炎症因子导致的滑膜炎病理特征相吻合^[13-14]。正如《灵枢·刺节真邪》言“热胜其寒, 则烂肉腐肌为脓, 内伤骨为骨蚀”, 顾松园在《顾氏医镜》中所述: “邪郁病久, 风变为火, 寒变为热, 湿变为痛”, 叶天士在《临证指南医案》提出了“久病入络”理论: “风寒湿三气合而为痹, 经年累月, 外邪留着, 气血皆伤, 其化为败瘀凝痰, 混处经络”。多项研究表明, 清热利湿活血方药不仅可改善 RA 患者的症状, 降低炎性指标, 还可延缓 RA 患者骨破坏进展速率^[15-18]。

因此, 在本临床研究中, 中药方选具有清热利湿、活血通络之效的四妙散加减, 其中黄柏长于清热利湿, 为君药; 苍术擅于健脾燥湿, 薏苡仁功擅淡渗利湿, 兼以清热, 共为臣药; 配以川牛膝清热利湿兼活血, 金银花、连翘、虎杖清热利湿通络, 猫爪草、忍冬藤、大血藤活血通络散结, 炒白术健脾益气和中, 共为佐药; 生甘草清热解毒, 调和药性, 为使药。诸药配伍, 谨守病机, 共奏清热利湿、活血通络之效。现代药理学研究表明, 金银花可通过减少炎症因子发挥其对骨及软组织的保护作用^[19]。大血藤含有的总酚可降低炎性细胞浸润, 以减少 RA 对骨及软组织的侵蚀^[20-21]。

基于治疗前基线可以发现前臂的 BMD 均值较腰椎、髌 2 个部位低, 说明前臂的骨丢失速率最早、最快、最明显。治疗 12 周时, 治疗组和对照组均为前臂部位的 BMD 较治疗前有显著改善, 而两组的腰

椎和髌部位的 BMD 水平虽较治疗前有所提高,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。且治疗组右前臂部位的 BMD 水平显著高于对照组,再次验证 BMD 的变化较为缓慢,检测前臂 BMD 可以判断预后,且清热利湿活血方药在改善前臂 BMD 方面有其优势。RA 的病情活动可导致骨形成与骨吸收均更加活跃,呈高转换型骨代谢异常,提示骨代谢指标不仅可以评估患者的骨代谢状态,而且对于判断 RA 疾病活动及预后也具有重要意义。治疗 12 周时,治疗组骨代谢水平较治疗前均有明显改善,而对照组仅有 BGP 和 25(OH)D 较治疗前有显著改善,PINP,PTH 和 β -CTX 水平虽较治疗前有所改善,但差异无统计学意义($P > 0.05$),且治疗组骨代谢指标水平改善程度显著优于对照组,说明清热利湿活血方药在减少骨吸收指标、升高部分骨形成指标、降低骨转换速度方面更有优势。治疗 12 周时,治疗组 TJC, SJC, PGA, ACPA 和 DAS28-CRP 较治疗前均有明显改善,而对照组仅有 TJC 和 ACPA 较治疗前有显著下降, SJC, PGA 和 DAS28-CRP 水平虽较治疗前有所下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$),且治疗组显著低于对照组,说明清热利湿活血方药在改善关节肿胀数、患者对疾病整体评价、疾病活动度方面更有优势。

本临床研究纳入初次治疗的 RA 患者,排除因病程日久、其他药物(缓解病情抗风湿药及糖皮质激素)引起的继发性 OP,联合检测 BMD 与骨代谢指标以评价骨代谢水平,具体到多项量化指标,非单一指标更客观、真实、可靠,可以更科学、合理、全面地评估 RA 患者的病情及骨破坏程度,利于 OP 的早期诊断、治疗,预防并发症,且两者的联合检测可指导临床用药方案(促进骨形成药物或抑制骨吸收药物)的选择及调整,临床应用前景广阔。

本临床研究过程中,未发现有明显心、肝、肾功能不全及严重感染等不良反应发生,安全性好。

综上所述,清热利湿活血法联合艾拉莫德在控制 RA 病情、降低炎症指标的同时,还可改善人体的骨代谢水平,升高骨形成指标,降低骨吸收指标,通过促进骨形成,抑制骨吸收,恢复骨代谢平衡,以减少骨丢失,使骨密度增加,预防及延缓骨质疏松甚至骨折的发生。

本临床研究尚存在一定的问题,观察周期较短(仅为 12 周),且为单中心临床研究,仍须进一步开展多中心、大样本、长期随访的随机对照研究,在早

期评估 RA 骨量丢失和预测骨折风险等方面产生高质量医学证据,提高并加深临床医生对 RA 继发 OP 的认识,为延缓 RA 骨破坏进展及 RA 临床治疗方案优化提供优质原始依据。

[参 考 文 献]

- [1] 张迪,樊冰,刘英,等.基于 OPG/RANKL/RANK 信号通路探讨清热利湿活血法对活动期类风湿关节炎骨代谢的影响及临床疗效观察[J].中国新药杂志,2022,31(23):2333-2337.
- [2] 宋梦歌,姜泉,巩勋,等.基于病证结合的类风湿关节炎中成药治疗思考[J].中国新药杂志,2022,31(23):2304-2309.
- [3] 张迪,刘英,姜萍,等.清热活血法联合托珠单抗治疗类风湿关节炎的临床疗效观察[J].时珍国医国药,2019,30(8):1928-1931.
- [4] LISA T, MINNA W, JAN AN, et al. Changes in bone mineral density over 10 years in patients with early rheumatoid arthritis [J]. *RMD Open*, 2020, 6(1):e011142.
- [5] 段姣姣,马丹,张莉芸,等.骨免疫学在类风湿关节炎中的研究进展[J].中华风湿病学杂志,2020,24(7):479-483.
- [6] 赵磊,万磊,刘健,等.类风湿关节炎骨破坏作用机制及中医药治疗研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2021,27(9):1379-1394.
- [7] 王钢,李平顺,周孟茹,等.基于 RANKL-RANK-OPG 系统探讨中医药干预 RA 性骨病的研究进展[J].中华中医药杂志,2020,35(11):5648-5655.
- [8] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria; an American college of rheumatology/european league against rheumatism collaborative initiative [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(9):2569-2581.
- [9] 中华中医药学会风湿病分会.类风湿关节炎病证结合诊疗指南[J].中医杂志,2018,59(20):1794-1800.
- [10] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [11] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J].中国全科医学,2023,26(14):1671-1691.
- [12] 张富渊,姜泉,李达,等.清热活血方药重塑类风湿关节炎骨免疫微环境的研究思路[J].中医杂志,2023,64(10):999-1003.
- [13] 曹培晨,付新利.张鸣鹤教授清热解法论治类风湿关节炎[J].吉林中医药,2022,42(11):1269-1272.
- [14] 刘英,姜萍,孙素平,等.张鸣鹤治疗风湿病临证精粹[M].北京:中医古籍出版社,2022.
- [15] 代雪双,刘英,姜萍,等.基于医案数据探讨明清医家及张鸣鹤辨治类风湿关节炎规律[J].山东中医杂志,2021,40(1):32-36.
- [16] 刘蔚翔,巩勋,姜泉,等.类风湿关节炎湿热与寒湿证候病情指标差异探讨[J].中华中医药杂志,2020,35(5):2515-2518.
- [17] 刘晓玲,陈彦竹,应森林,等.解毒凉血化瘀法治疗活动期类风湿关节炎热毒痹阻证临床研究[J].时珍国医国药,2020,31(9):2169-2172.
- [18] 常岑,何东仪.类风湿关节炎的中医药精准医疗策略[J].时珍国医国药,2021,32(11):2724-2726.
- [19] 祝家笙,高维浩,范红艳.金银花提取物物理作用的研究进展[J].吉林医药学院学报,2022,43(2):130-132.
- [20] 雷丽娟.大血藤总酚及其抗类风湿性关节炎骨破坏作用研究[D].贵州大学,2019.
- [21] 宋梦歌,姜泉,巩勋,等.基于病证结合的类风湿关节炎中成药治疗思考[J].中国新药杂志,2022,31(23):2304-2309.

编辑:杨青/接受日期:2023-08-21