

益赛普穴位注射治疗强直性脊柱炎临床观察^{*}

张丽琴¹, 肖勇洪², 张 蕾¹, 滕 超¹, 吴 洋^{2△}, 周唯践²

(1. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500; 2. 云南省中医医院, 云南 昆明 650021)

摘要: **目的** 探讨益赛普穴位注射与皮下注射治疗强直性脊柱炎疗效的差异及最佳疗程。**方法** 将 60 例强直性脊柱炎患者分为试验组和对照组, 每组各 30 例。在口服双氯芬酸钠肠溶片基础上, 试验组患者予双侧骶髂关节阿是穴处穴位注射益赛普, 对照组患者予双侧上臂外侧三角肌皮下注射益赛普, 12 周为 1 疗程。治疗 2 周、4 周、8 周、12 周分别进行疗效评估。**结果** 干预 1 个疗程后, 各组患者的 CRP、ESR、VAS 评分、BASDAI、BASFI、晨僵时间均下降, 与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$); 治疗 2 周试验组在 BASFI 评分上改善幅度优于对照组($P<0.05$); 治疗 4 周试验组在 VAS 评分、晨僵时间、BASFI 上改善幅度优于对照组($P<0.05$); 治疗 8 周试验组在 VAS 评分、晨僵时间、BASDAI、BASFI、CRP 上改善幅度优于对照组($P<0.05$); 治疗 12 周试验组在 VAS 评分、晨僵时间、BASDAI、BASFI、CRP 上改善幅度优于对照组($P<0.05$)。**结论** 穴位注射治疗强直性脊柱炎疗效肯定, 在改善患者 VAS 评分、晨僵时间、BASDAI、BASFI、CRP 方面比皮下注射疗效好, 注射 12 周可较好控制病情, 建议以 12 周为 1 疗程。

关键词: 强直性脊柱炎; 益赛普; 穴位注射; 疗效; 临床研究

中图分类号: R245.9*5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2019)02-0061-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2019.02.012

The Clinical Observation of Acupoint Injection of Etanercept in the Treatment of Ankylosing Spondylitis

ZHANG Liqin¹, XIAO Yonghong², ZHANG Lei¹, TENG Chao¹, WU Yang^{1,2}, ZHOU Weijian²

(1. Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China;

2. Yunnan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650021, China)

ABSTRACT: **Objective** To investigate the difference between acupoint injection and subcutaneous injection of etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis (AS). **Methods** Sixty patients with AS were divided into experimental group and control group by random number table method, 30 cases in each one. On the basis of oral diclofenac sodium enteric-coated tablets, patients in the experimental group were injected with etanercept at ashi point of bilateral sacroiliac joint, while patients in the control group were injected with etanercept at bilateral lateral deltoid muscle of the upper arm subcutaneously for a course of 12 weeks. Efficacy was evaluated at 2 weeks, 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks. **Results** After one course of intervention, CRP, ESR, VAS score, bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI), bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI), and morning stiffness time of patients in each group all decreased, and the differences were statistically significant($P<0.05$); 2 weeks treatment group on the BASFI score improvement is better than that of control group ($P<0.05$); 4 weeks treatment of the experimental group on the VAS score, morning stiffness time, BASFI improved better than that of control group ($P<0.05$); The improvement of VAS score, morning stiffness time, BASDAI, BASFI and CRP in the 8-week treatment group was better than that in the control group ($P<0.05$). The improvement of VAS score, morning stiffness time, BASDAI, BASFI and CRP in the 12-week treatment group was better than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Etanercept is effective in the treatment of AS, and injection of etanercept at point a is better than subcutaneous injection in improving patients' VAS score, morning stiffness time, BASDAI, BASFI and CRP.

KEY WORDS: ankylosing spondylitis(AS); etanercept; acupoint injection; curative effect; clinical research

收稿日期: 2019-03-16

^{*} 基金项目: 国家中医药管理局国家中医临床研究基地(云南)建设项目; 云南省高校重点实验室建设计划资助; 国家中医药管理局 2015 年中医行业科研专项(201507001-07); 云南省中青年学术技术带头人后备人才培养项目(2015HB052); 云南省医疗卫生单位内设研究机构科研项目基金(2018NS0044)

第一作者简介: 张丽琴(1994-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中医风湿病研究。

△通信作者: 吴洋, E-mail: wuyang201719@126.com

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)为一种侵害脊柱、骶髂关节及其外周关节的慢性进行性自身免疫性病变,好发于青年男性,发病率占我国内陆总人口的 0.1%~1%左右,目前病因尚未完全明确,临床主要表现为腰骶部疼痛、活动受限、晨僵,并可累及多个组织器官,起病隐匿,若不及时规范治疗则病程后期导致脊柱关节融合和强直,出现脊柱“竹节样”改变,给患者心理和身体均造成巨大创伤^[1-4]。目前,AS 尚无法根治,只能依靠早期诊断及合理治疗以改善相关症状,临床多采用非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、改善病情抗风湿药(disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)、糖皮质激素、肿瘤坏死因子抑制剂(tumor necrosis factor inhibitors, TNFI)等药物治疗以及物理、外科手术矫正^[5-6]。NSAIDs、糖皮质激素控制 AS 症状短期疗效较好,DMARDs 对 AS 疗效缺乏循证依据,而 TNFI 能有效改善 AS 临床症状、实验室指标及预后^[7]。重组人 II 型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白(依那西普, etanercept, 商品名为益赛普)为治疗 AS 目前临床应用最广泛的 TNF- α 拮抗剂,疗效肯定,益赛普也是治疗难治性 AS 的 TNF- α 拮抗剂,与 NSAIDs 联合治疗效果较好^[8-9]。但临床上尚未明确规范益赛普治疗 AS 的疗程及注射方式,现临床多采用皮下注射方式给药,益赛普穴位注射治疗 AS 研究文献较少。本研究通过观察益赛普皮下注射与穴位注射,对比两者临床疗效,以期提供益赛普治疗 AS 新的给药途径,并探索其最佳给药方式及疗程。

1 资料

1.1 一般资料 本研究 60 例 AS 患者均来源 2017 年 1 月—2018 年 12 月云南省中医医院风湿科门诊,采用随机数字表法分为试验组和对照组,每组各 30 例。在双氯芬酸钠肠溶片(国药准字 H11021640,商品名为扶他林)抗炎基础上,试验组穴注射益赛普,对照组皮下注射益赛普。试验组男性 29 例,女性 1 例,年龄 20~45 岁,平均年龄为(34.1 $\pm$ 9.2)岁,病程 5 个月~9 年,平均病程(6.5 $\pm$ 2.7)年。对照组男性 28 例,女性 2 例,年龄 22~49(35.6 $\pm$ 8.9)岁,病程 3 个月~10 年,平均病程(6.9 $\pm$ 3.1)年。2 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。

1.2 入选标准 ①强直性脊柱炎诊断标准参照 1984 年美国风湿病学会(ACR)修订的纽约标准中 AS 的

诊断标准^[10];②年龄 16~60 岁;③无精神疾病者,能充分配合医生;④既往未接受过生物制剂治疗;⑤无肝炎、结核、梅毒等传染病及无严重的全身感染者。

1.3 排除标准 ①不遵医嘱,中途停用或换用其他生物制剂者;②合并严重心脑血管疾病、传染病者;③出现严重不良反应;④哺乳期或妊娠期女性患者;⑤对研究用药过敏者。

2 治疗方法

在双氯芬酸钠肠溶片抗炎基础上,试验组患者双侧骶髂关节阿是穴处进针,出现酸胀感后回抽无血液,两侧各 25 mg 穴位注射益赛普(重组人 II 型肿瘤坏死因子受体—抗体融合蛋白,上海中信国健药业股份有限公司生产,国药准字:S20050058),每周 1 次,疗程为 12 周。对照组患者双侧上臂外侧三角肌处进针回抽无血液,两侧各 25 mg 皮下注射益赛普,用法用量、疗程等同试验组。

3 观察指标

观察 2 组治疗前后 C-反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、夜间视觉模拟评分法(VAS)评分、Bath 强直性脊柱炎病情活动性指数(bath ankylosing spondylitis disease activity index, BASDAI)评分、强直性脊柱炎功能指数(bath ankylosing spondylitis functional index, BASFI)、患者晨僵时间及用药不良反应情况。2、4、8、12 周进行 VAS 评分,晨僵时间, BASDAI, BASFI 评估,4、8、12 周抽血进行 ESR、CRP 评估。

4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据统计分析。计量资料以用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间、组内比较采用 t 检验,方差不齐采用 t' 检验或秩和检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

5 结果

5.1 2 组 VAS 评分、晨僵时间、BASDAI、BASFI 观察

2 组治疗前在 VAS 评分、晨僵时间、BASDAI、BASFI 方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 2 周、4 周、8 周、12 周各组治疗后与治疗前相比均有统计学意义($P<0.05$);治疗 2 周相比,在 BASFI 评分两者差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 4 周相比,在 VAS 评分、晨僵时间、BASFI 上 2 组有统计学意义($P<0.05$);治疗 8 周、12 周相比在 VAS 评分、晨僵时间、BASDAI、BASFI 上均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表1 2组治疗后VAS评分、晨僵时间、BASDAI、BASFI比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间/周	VAS 评分	晨僵时间/min	BASDAI/cm	BASFI/cm
试验组	治疗前	6.62±2.35	29.32±19.65	4.09±2.17	6.01±1.30
	2	5.03±1.72*	25.17±13.52*	3.52±1.85*	4.61±1.07* [△]
	4	3.11±1.27* [△]	15.43±10.65* [△]	2.79±1.37*	3.29±1.24* [△]
	8	2.54±0.92* [△]	9.76±7.02* [△]	1.72±0.95* [△]	2.13±0.73* [△]
	12	1.62±0.54*	5.91±3.41* [△]	1.19±0.31* [△]	1.37±0.80* [△]
对照组	治疗前	6.57±2.44	28.67±20.01	4.18±2.11	5.93±1.47
	2	5.12±1.64*	25.43±12.15*	3.62±1.79*	5.21±1.19*
	4	3.97±1.37*	20.49±11.09*	2.81±1.42*	4.17±1.05*
	8	3.29±0.62*	15.32±10.64*	2.30±1.30*	3.04±0.97*
	12	2.31±0.72*	9.31±6.07*	1.73±1.05*	2.19±0.77*

注:和治疗前比较,* $P<0.05$;与同期对照组比较,[△] $P<0.05$

5.2 2组ESR、CRP观察 2组治疗前在ESR、CRP上比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后4周、8周、12周各组治疗后与治疗前相比均有统计学意义($P<0.05$);治疗4周相比,在ESR、CRP上差异无统计学意义($P>0.05$);治疗8周相比,在CRP上有统计学意义($P<0.05$);治疗12周相比,在CRP上有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 2组治疗后ESR、CRP比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间/周	ESR/(mm/h)	CRP/(mg/L)
试验组	治疗前	59.1±14.8	62.9±12.1
	4	47.7±11.2*	42.2±11.6*
	8	27.1±10.5*	15.7±8.6* [△]
	12	16.4±9.3*	5.3±2.7* [△]
对照组	治疗前	60.7±13.5	61.0±13.8
	4	48.1±11.9*	43.7±10.7*
	8	28.4±11.3*	24.2±7.4*
	12	17.8±9.2*	10.4±4.9*

注:和治疗前比较,* $P<0.05$;与同期对照组比较,[△] $P<0.05$

5.3 2组治疗后不良反应情况 试验组不良反应率为10%,对照组不良反应率为13.33%,2组相比没有统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 2组患者不良反应发生情况比较

组别	n	皮疹	局部皮肤 红肿	上呼吸道 感染	$n(\%)$ 发生率 /%
试验组	30	1(3.33)	0(0)	2(6.67)	10
对照组	30	0(0)	3(10)	1(3.33)	13.33

注:2组相比, $P>0.05$

6 讨论

AS是一种慢性、全身性自身免疫性疾病,目前尚无根治方法,近年研究证实TNF- α 与脊柱关节病的发生及发展密切相关,TNF- α 可促进滑膜成纤维细胞增生,并不断分泌白细胞介素6、趋化因子等效应分子,加重AS的病情。益赛普属于TNF- α 拮抗剂,与肿瘤坏死因子有着强烈的亲和力,能明显降低肿瘤坏死因子活性,消除无菌性炎症,改善AS患者病情^[11-13]。临床上益赛普广泛运用于AS的治疗,具有较好临床疗效,但目前用药方式及疗程缺乏规范性。

AS属中医学“骨痹”“腰痹”“竹节风”“大偻”等范畴,李中梓《医宗必读·卷之十·痹症》曰:“肾痹者,善胀,尻以代踵,脊以代头^[14]。”《素问·至真要大论》曰:“诸暴强直,皆属于风。”本病关键病机可概括为阳虚邪凑,即肝肾不足,督脉亏虚为AS发病之本,贼邪外侵为发病之标,病位在腰骶脊柱,病性为本虚标实^[15-18]。中医药治疗AS有明显疗效,其中中医外治法尤为重要,目前针灸治疗已形成了较为成熟的理论体系,现研究证实针灸刺激穴位能明显改善AS病情。针刺阿是穴能增强人体体液免疫和细胞免疫能力,并有明显改善局部血液循环、调节神经功能、疏利关节及有镇痛作用^[18-20]。而穴位注射疗法是一种结合药物、针刺的综合疗法,既有针刺之机械性刺激又有药物化学性刺激的双重作用,阿是穴处穴位注射可以使药物更快地作用于病变部位,明显缓解椎旁肌肉紧张感,阻止纤维组织增生及韧带钙化,达到缓解症状和延缓脊柱畸形的作用^[21-23]。

笔者根据《备急千金要方》曰：“有阿是之法，言人有病痛，即令捏其上，若里当其处，不问孔穴，即得便成痛处，即云阿是，灸刺皆验，故曰阿是穴也。”从而采用穴位注射刺激阿是穴结合益赛普来治疗 AS。本研究结果显示，两组强直性脊柱炎患者经益赛普治疗后在 CRP、ESR、VAS 评分、BASDAI、BASFI、晨僵时间均下降，与治疗前相比差异有统计学意义 ($P<0.05$)；治疗 2 周试验组在 BASFI 评分上改善幅度优于对照组 ($P<0.05$)；治疗 4 周试验组在 VAS 评分、晨僵时间、BASFI 上改善幅度优于对照组 ($P<0.05$)；治疗 8 周试验组在 VAS 评分、晨僵时间、BASDAI、BASFI、CRP 上改善幅度优于对照组 ($P<0.05$)；治疗 12 周试验组在 VAS 评分、晨僵时间、BASDAI、BASFI、CRP 上改善幅度优于对照组 ($P<0.05$)。本研究进一步证实益赛普治疗 AS 是有效的，且在中医理论指导下阿是穴处穴位注射益赛普疗效明显优于皮下注射，益赛普穴位注射 2 周起效，4 周病情缓解，8 周临床各项指标趋于稳定，12 周可较好控制病情，故建议以 12 周为 1 疗程。

综上所述，AS 患者主要以腰骶部疼痛，活动受限为主要临床表现，骶髂关节阿是穴处穴位注射能使益赛普直达病所，使药效迅速作用于病变部位，且可以刺激局部穴位，激发经络气血，改善局部血液循环，能较好缓解病情。故治疗 AS 使用骶髂关节阿是穴处穴位注射有临床价值。

参考文献：

- [1] LENNEL L, NICHOLAS S. Spinal fractures in patients with ankylosing spondylitis and neoplastic disease (primary and metastatic) [J]. Orth Trauma, 2016, 30 (5): 430-439.
- [2] 赵宇, 沈生军. 三种 TNF- α 拮抗剂治疗中老年强直性脊柱炎的有效性及其安全性对比 [J]. 海南医学院学报, 2018, 24 (20): 1810-1812.
- [3] 赵文甲, 刘维, 吴沅峰. 针灸治疗强直性脊柱炎随机对照临床研究文献的 Meta 分析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24 (12): 1743-1749.
- [4] 徐愿, 陶庆文, 孔维萍, 等. 强直性脊柱炎骨化临床研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21 (12): 1504-1507.
- [5] 翟佳羽, 吕青, 赵敏菁, 等. 甲氨蝶呤和柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎安全性和有效性的 Meta 分析 [J]. 中山大学学报 (医学科学版), 2015, 36 (1): 42-54.
- [6] 陈静, 郑擎, 曾志勇, 等. 沙利度胺治疗强直性脊柱炎有效性与安全性的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15 (1): 75-82.
- [7] OSMAN M S, MAKSYMOWYCH W P. An update on the use of tumor necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of ankylosing spondylitis [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2017, 13 (2): 125-131.
- [8] 戴璐. 柳氮磺胺吡啶联合益赛普治疗不同年龄强直性脊柱炎临床效果及对患者生活质量的影响研究 [J]. 陕西医学杂志, 2019, 48 (2): 262-265.
- [9] 扈世亮. 益赛普联合沙利度胺用于难治性强直性脊柱炎的疗效研究 [J]. 中国医学创新, 2013, 10 (22): 32-33.
- [10] 中华医学会风湿病学分会. 强直性脊柱炎诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14 (8): 557-559.
- [11] 陈永强. 益赛普组合柳氮磺胺吡啶在强直性脊柱炎中的疗效观察 [J]. 北方药学, 2016, 13 (11): 11-12.
- [12] 李秋菊, 李亚龙, 刘国民, 等. 依那西普和英夫利昔单抗治疗青少年强直性脊柱炎的临床疗效和安全性评价 [J]. 吉林大学学报 (医学版), 2018, 44 (1): 151-156.
- [13] 李凤菊. 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合沙利度胺、柳氮磺胺吡啶治疗强直性脊柱炎骶髂关节病变的临床研究 [J]. 中国医药科学, 2013, 3 (18): 55-57.
- [14] 李忠梓. 医宗必读 [M]. 呼和浩特: 内蒙古人民出版社, 2006: 373.
- [15] 张俐. 中医骨病学 [M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 33.
- [16] 肖勇洪, 杨磊, 汪学良, 等. 彭江云辨治强直性脊柱炎肾亏督寒证诊疗特色 [J]. 长春中医药大学学报, 2017, 33 (4): 557-559.
- [17] 肖勇洪, 秦天楠, 刘念, 等. 彭江云教授辨治强直性脊柱炎经验探析 [J]. 风湿病与关节炎, 2017, 6 (7): 49-50.
- [18] 陈昕, 陈述荣, 施少云, 等. 电针夹脊穴治疗强直性脊柱炎的疗效分析 [J]. 云南中医学院学报, 2017, 40 (6): 89-91.
- [19] 李丹慧, 汤丽群, 陈朝明. 强直性脊柱炎的针灸康复治疗进展 [J]. 针灸临床杂志, 2017, 33 (7): 84-87.
- [20] 余青, 钟兰, 王钰珏. 针灸治疗强直性脊柱炎取穴规律现代文献研究 [J]. 江苏中医药, 2013, 45 (7): 61-63.
- [21] 许云祥, 郭茵, 陈贵珍. 阿是穴形成及其镇痛机制探讨 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16 (6): 80-82.
- [22] 许明辉. 针灸治疗强直性脊柱炎临床研究进展 [J]. 广西中医学院学报, 2008 (3): 104-106.
- [23] 张迪, 刘维, 杨会军, 等. 针药并用治疗强直性脊柱炎的临床研究进展 [J]. 中国针灸, 2016, 36 (8): 893-896.