

文章编号: 1005-0957 (2022) 12-1200-05

· 临床研究 ·

督灸联合柳氮磺吡啶治疗早中期强直性脊柱炎疗效观察

姚志城, 黄小冰, 卓善蓝, 徐培青, 李桓宇, 梁鼎天

[北京中医药大学深圳医院(龙岗), 深圳 518172]

【摘要】 目的 观察督脉铺灸结合柳氮磺吡啶治疗早中期强直性脊柱炎(AS)的临床疗效及其对患者外周血微小 RNA-223(miR-223)、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)和白介素-6(IL-6)水平及骨代谢指标的影响。方法 将符合纳入标准的 60 例早中期 AS 患者按随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 30 例。对照组予口服柳氮磺吡啶治疗, 观察组在对照组治疗基础上予督脉铺灸治疗。比较两组临床疗效。观察两组外周血血清 miR-223、MMP-3 和 IL-6 水平及骨代谢指标[骨钙素(BGP)和骨特异性碱性磷酸酶(BALP)]的变化。结果 观察组总有效率为 90.0%, 高于对照组的 73.3%, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后外周血血清 miR-223、MMP-3 和 IL-6 水平均低于同组治疗前($P<0.05$), 骨代谢指标 BGP 和 BALP 水平高于治疗前($P<0.05$)。治疗后组间比较, 观察组外周血血清 miR-223、MMP-3 和 IL-6 及骨代谢指标均优于对照组($P<0.05$)。结论 督脉铺灸联合柳氮磺吡啶治疗 AS 疗效优于单纯柳氮磺吡啶治疗, 可能与其能降低外周血 miR-223、MMP-3 和 IL-6 水平以及调节骨代谢有关。

【关键词】 灸法; 隔姜灸; 督脉; 脊柱炎, 强直性; 骨代谢; 微小 RNA-223; 基质金属蛋白酶-3; 白介素-6

【中图分类号】 R246.2 **【文献标志码】** A

DOI:10.13460/j.issn.1005-0957.2022.12.1200

Observations on the Efficacy of Governor Vessel Moxibustion and Sulfasalazine for Ankylosing Spondylitis in Early and Middle Stage YAO Zhicheng, HUANG Xiaobing, ZHUO Shanlan, XU Peiqing, LI Huanyu, LIANG Dingtian. Beijing University of Traditional Chinese Medicine Shenzhen Hospital (Longgang), Shenzhen 518172, China

[Abstract] Objective To observe the clinical efficacy of Governor Vessel spreading moxibustion plus Sulfasalazine for ankylosing spondylitis (AS) in early and middle stage, and its effect on peripheral blood microRNA-223 (miR-223), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) and interleukin-6 (IL-6) levels, and bone metabolism indicators in the patients. **Method** Sixty patients with AS in early and middle stage meeting the inclusion criteria were allocated, using a random number table, to an observation group and a control group, with 30 cases in each group. The control group received oral administration of Sulfasalazine and the observation group received Governor Vessel spreading moxibustion in addition. The clinical therapeutic effects were compared between the two groups. Changes in peripheral blood serum miR-223, MMP-3 and IL-6 levels and bone metabolism indicators (bone- γ -carboxyglutamic acid-containing protein (BGP) and bone specific alkaline phosphatase (BALP) were observed in the two groups. **Result** The total efficacy rate was 90.0% in the treatment group, which was higher than 73.3% in the control group with a statistically significant difference ($P<0.05$). After treatment, peripheral blood serum miR-223, MMP-3 and IL-6 levels decreased and bone metabolism indicators BGP and BALP levels increased in both groups compared with before ($P<0.05$). After treatment, peripheral blood serum miR-223, MMP-3 and IL-6 levels and bone metabolism indicators were better in the observation group than in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Governor Vessel spreading

基金项目: 深圳市龙岗区医疗卫生科技计划项目(20170405191123450)

作者简介: 姚志城(1983—), 男, 主治医师, 硕士, Email:1223838899@qq.com

通信作者: 梁鼎天(1978—), 男, 主任医师, 硕士, Email:454754762@qq.com

moxibustion plus Sulfasalazine is more effective than Sulfasalazine alone in treating AS, which may be related to its reducing peripheral blood miR-223, MMP-3 and IL-6 levels and regulating bone metabolism.

[Key words] Moxibustion; Ginger-partitioned moxibustion; Governor vessel; Spondylitis, Ankylosing; Bone metabolism; MicroRNA-223; Matrix metalloproteinase-3; Interleukin-6

强直性脊柱炎(ankylosaur spondylitis, AS)是一种以新骨形成和韧带骨化为主要病理改变的炎症性疾病。骨质疏松症与新骨形成共存,成为 AS 的早期特征,在活动性疾病中尤为明显^[1]。AS 中炎症、新骨形成和骨质减少(骨质疏松)的机制尚不完全清楚。炎症可能在早期起主导作用,腰椎和股骨颈的低骨密度在早期和轻度疾病中均伴有炎症^[2]。在晚期,关节强直导致活动性降低,导致废用性骨质疏松症^[3]。因此,早、中期采取积极的治疗,对预防骨质疏松、延缓病情的发展具有重要意义。督脉铺灸是一种独具特色的中医外治法,前期临床研究证实督脉铺灸治疗 AS 疗效明显,能改善患者的临床症状和实验室指标,提高生活质量,优于单纯西药治疗^[4]。本研究拟观察督脉铺灸联合柳氮磺吡啶治疗早、中期 AS 的临床疗效及其对患者外周血

微小 RNA-223(microRNA-223, miR-223)、基质金属蛋白酶-3(matrixmetalloproteinase-3, MMP-3)和白介素-6(interleukin-6, IL-6)水平及骨代谢指标的影响。

1 临床资料

1.1 一般资料

共 60 例早、中期 AS 患者均来自北京中医药大学深圳医院(龙岗),就诊时间为 2019 年 4 月至 2020 年 4 月。按随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组 30 例。两组患者性别、年龄、病程及骶髂关节 X 线影像改变分期比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	骶髂关节 X 线影像改变分期(例)		
		男	女			I 级	II 级	III 级
观察组	30	19	11	31±6	3.46±1.18	8	17	5
对照组	30	17	13	32±6	3.61±1.43	7	19	4

1.2 诊断及分期标准

参照《强直性脊柱炎诊断及治疗指南》^[5]和《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]中相关标准制定 AS 的西医诊断及分期标准。

1.3 纳入标准

①符合 AS 的西医诊断标准,且骶髂关节 X 线影像改变处于 I~III 期;②年龄 18~55 岁;③停用镇痛抗炎、免疫抑制等 1 个月及以上;④签署知情同意书。

1.4 排除标准

①妊娠期或哺乳期者;②合并多系统严重原发性疾病或精神疾病者;③严重关节畸形者;④合并其他风湿性疾病者;⑤对艾灸不耐受或拒绝艾灸者。

2 治疗方法

2.1 对照组

予口服柳氮磺吡啶肠溶片(上海信谊天平药业有限公司,生产批号 170923,规格 0.25 mg×100 片),

第 1 周剂量为每次 0.25 g,第 2 周剂量为每次 0.5 g,第 3 周剂量为每次 0.75 g,第 4 周开始剂量为每次 0.75 g。每日 3 次,连续服用 12 周。

2.2 观察组

在对照组口服药物治疗基础上予督脉铺灸治疗。嘱患者俯卧,暴露背部,把备用纱布平铺于患者腰背部督脉上(自大椎至腰俞穴),再将打碎的姜末均匀铺在纱布上(宽约 2 cm,厚约 1.5 cm),将丁麝粉(含丁香 25%、麝香 50%、肉桂 25%等)平铺在姜末上,然后将艾绒做成垛状铺在姜末上,依次点燃艾绒头、尾、中 3 个部位。根据患者耐受程度以皮肤潮红为度,持续约 1.5 h,每周 1 次,连续治疗 12 周。

3 治疗效果

3.1 观察指标

3.1.1 外周血 miR-223、MMP-3 和 IL-6 水平

治疗前后分别抽取两组患者外周静脉血 3 mL,离

心后取血清于 - 80 °C 冰箱冻存待检。采用实时荧光定量聚合酶链式反应法检测外周血血清 miR-223 的表达水平,采用酶联免疫吸附法检测外周血血清 MMP-3 和 IL-6 的水平。上述指标检测的具体步骤严格按试剂盒说明进行操作。

3.1.2 骨代谢指标

治疗前后分别抽取两组患者外周静脉血 3 mL,离心后取血清于 - 80 °C 冰箱冻存待检。采用酶联免疫吸附法检测外周血血清骨代谢指标 [骨钙素 (bone-γ-carboxyglutamic acid-containing protein, BGP) 和骨特异性碱性磷酸酶 (bone specific alkaline phosphatase, BALP)] 水平。上述指标检测的具体步骤严格按试剂盒说明进行操作。

3.2 疗效标准

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6] 相关标准制定。

临床缓解:主要症状基本消失、主要生化指标恢复正常。

显效:主要症状好转,主要生化指标恢复正常。

有效:主要症状有所改善,主要化验指标数值有所下降。

无效:未达到上述有效标准或加重者。

总有效率 = [(临床缓解 + 显效 + 有效) 例数 / 总例数] × 100%。

3.3 统计学方法

采用 SPSS21.0 统计软件进行分析。计数资料比较用卡方检验。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差表示,比较采用 t 检验。等级资料比较采用秩和检验。以 P < 0.05 表示差异具有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 两组临床疗效比较

经治疗,观察组中临床缓解 1 例,显效 19 例,有效 7 例,无效 3 例,总有效率为 90.0%;对照组中显效 12 例,有效 10 例,无效 8 例,总有效率为 73.3%。观察组总有效率高于对照组,差异具有统计学意义 (P < 0.05)。

3.4.2 两组治疗前后外周血血清 miR-223、MMP-3 和 IL-6 水平比较

两组治疗前外周血血清 miR-223、MMP-3 和 IL-6 水平比较,差异无统计学意义 (P > 0.05)。两组治疗后外周血血清 miR-223、MMP-3 和 IL-6 水平均低于同组治疗前 (P < 0.05);治疗后组间比较,观察组外周血血清 miR-223、MMP-3 和 IL-6 水平均低于对照组 (P < 0.05)。详见表 2。

表 2 两组治疗前后外周血血清 miR-223、MMP-3 和 IL-6 水平比较 (x̄ ± s)

组别	例数	miR-223 (copy/μL)		MMP-3 (ng/L)		IL-6 (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	7203.84 ± 1645.72	5357.27 ± 1506.93 ¹⁾²⁾	188.39 ± 26.64	149.56 ± 21.47 ¹⁾²⁾	154.23 ± 60.84	84.38 ± 21.55 ¹⁾²⁾
对照组	30	7159.69 ± 1598.35	6491.54 ± 1488.13 ¹⁾	179.88 ± 24.12	163.85 ± 19.29 ¹⁾	151.77 ± 64.31	101.42 ± 29.79 ¹⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾P < 0.05;与对照组比较²⁾P < 0.05。

3.4.3 两组治疗前后骨代谢指标比较

两组治疗前骨代谢指标 BGP 和 BALP 比较,差异无统计学意义 (P > 0.05)。两组治疗后骨代谢指标 BGP

和 BALP 水平均高于治疗前 (P < 0.05);治疗后组间比较,观察组骨代谢指标 BGP 和 BALP 水平高于对照组 (P < 0.05)。详见表 3。

表 3 两组治疗前后骨代谢指标比较 (x̄ ± s, ng/L)

组别	例数	BGP		BALP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	21.24 ± 4.15	38.32 ± 5.41 ¹⁾²⁾	32.85 ± 5.73	51.48 ± 6.22 ¹⁾²⁾
对照组	30	20.78 ± 4.42	25.26 ± 4.73 ¹⁾	33.32 ± 5.19	39.27 ± 5.96 ¹⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾P < 0.05;与对照组比较²⁾P < 0.05。

4 讨论

强直性脊柱炎(AS)是一种影响轴向骨骼的慢性炎症性疾病,除了炎性背痛和关节炎破坏外,由病理性新骨形成增加引起的脊柱强直是 AS 的典型特征,导致残

疾,造成巨大的社会经济负担^[7]。目前,AS 无法根治,其治疗的目的在于控制炎症,减轻或缓解症状,防治畸形。柳氮磺胺吡啶为磺胺类抗菌药,有较好抗菌消炎和免疫抑制作用,是临床治疗 AS 的常用药物,但存在一

定的不良反应,如消化道症状、肝功能改变等。

从 AS 的临床表现来看,可将其归属于中医学“痹证”“骨痹”“肾痹”“大偻”等范畴。AS 发病以骶髂关节与脊柱慢性炎症为主,疾病后期常出现椎间盘纤维环及附近韧带钙化和骨性强直,其发病部位与经络中督脉、膀胱经走向高度重合。《素问·骨空论》中提及“督脉为病,脊强反折,腰痛不可以转摇”,《东医宝鉴·外形篇》中记载“膀胱肾间冷气攻冲背脊,腰脊强仰不利”。由古籍论述可知,AS 病位在督脉,以肾阳亏虚为内在基础,继而风、寒、湿外邪侵袭,致使痰、湿、瘀等痹阻骨节、筋肉和经络发而为病。因此,众多学者在治疗 AS 时,提倡以温阳通督为治则^[8-9]。对于早中期 AS 患者,骨骼、关节硬化及融合症状尚不明显,尤其当先行温阳通督、消炎镇痛之法。

艾灸疗法是中医外治法之一,具有疗效确切、操作简便、不良反应少等特点,深受历代医家的重视,某些情况下,灸法可取得比针刺或汤药更好的疗效^[10]。督脉铺灸属于大艾灸疗法,又称长蛇灸,以“督脉生病治督脉,治在骨上”“病在骨,焯针药熨”为理论基础,将经络、腧穴、药物、艾灸综合运用,发挥补肾通督、调和阴阳、温通气血、祛寒除湿的作用。施灸时,所取部位为大椎至腰俞的大段督脉,与督脉走向基本重合,施灸面积广,作用时间长,最大程度上振奋督脉阳气,起到温肾通阳补气之功效。此外,麝香、丁香、肉桂为芳香走窜之品,有助于艾灸的温通之力由近到远、由浅入深的传导,使其功效迅速发挥且作用持久。督脉铺灸施治部位切合 AS 的病位所在,功效主治符合早中期 AS 的治疗原则,是中医临床治疗 AS 的特色疗法之一。杨继国等^[11]采用红外热像技术评价督灸对 AS 的干预效果,发现本法能明显改善患者的症状、体征和炎症指标,显著降低患者热像图温度差和面积差,优于针刺和西药。大量临床研究^[12-13]也指出,督灸治疗 AS 具有显著的疗效,无明显不良反应。

AS 为炎症侵袭导致的病理性改变,其发生、发展与炎症介质密不可分。细胞外基质(ECM)成分的降解是慢性关节炎的病理特征,研究^[14]表明,基质金属蛋白酶(MMPs)在 ECM 的降解和重塑中扮演重要角色,其中 MMP-3 起主要作用。据报道,AS 患者 MMP-3 水平高于正常人,且与病情活动度、骨量关系密切^[15-16],说明 MMP-3 参与了 AS 的发生发展,可用于监测和评估 AS 患者的病情进展、骨质破坏等。白细胞介素主要是由多种免疫

细胞共同合成与分泌,为炎症反应的主要细胞因子,其中 IL-6 参与促炎和抗炎通路,其过度表达和异常激活是自身免疫和癌症侵袭性疾病的重要指标^[17]。相关研究^[18-19]表明,AS 患者 IL-6 水平高于正常人,活动期水平高于稳定期水平,早期患者高于晚期,且 IL-6 水平升高与 AS 患者骨密度(BMD)减低有关,提示 IL-6 是 AS 炎症及骨质破坏的重要因素。miRNA 是一组内源性的非编码单链 RNA 分子,在 AS 的发生发展中有重要的调控作用。近年研究^[20-21]表明,miR-223 通过靶向 STAT3 调控 IL-6 分泌,上调 MMP-3 的表达,诱导致炎因子的释放,从而促进 AS 炎症的发生以及介导软骨和骨质的破坏。骨代谢能力可以反应 AS 的骨质变化。其中骨钙素(BGP)是由成骨细胞分泌的一种活性多肽,其水平反映成骨细胞活性;骨特异性碱性磷酸酶(BALP)由成骨细胞分泌,其含量变化反应成骨细胞活性。miRNA 通过调控多条成骨信号通路及破骨细胞生成,参与 AS 骨代谢的调控^[22]。

本研究中 AS 患者在接受 12 周治疗后,两组患者治疗后外周血血清 miR-223、MMP-3、IL-6 水平低于治疗前,且观察组上述指标优于对照组,提示督脉铺灸结合柳氮磺吡啶可能通过抑制病原微生物,提高机体免疫力,减轻炎症因子对机体的损害,从而延缓病情的发展。同时,两组患者骨代谢指标 BGP 和 BALP 水平高于治疗前,且观察组骨代谢指标优于对照组,说明督脉铺灸结合柳氮磺吡啶能够促进成骨细胞合成,提高软骨细胞活性,增强骨钙化,修复受损骨质,诱导新骨生成,从而调节骨代谢。观察组的总有效率高于对照组,提示联合督脉铺灸较单纯西药治疗效果更优。

综上所述,督脉铺灸联合柳氮磺吡啶治疗 AS 疗效优于单纯柳氮磺吡啶治疗,可能与其能降低外周血血清 miR-223、MMP-3 和 IL-6 水平以及调节骨代谢有关。

参考文献

- [1] CAI P L, YAN Y Y, WEI W, *et al.* The bone mineral density of hip joint was reduced in the initial stage of ankylosing spondylitis?[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(8):e19132.
- [2] BAO J, CHEN Y, BAO Y X. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in juvenile onset ankylosing spondylitis[J]. *Calcif Tissue Int*, 2014, 95(2):108-111.
- [3] DEMINGER A, KLINGBERG E, LORENTZON M, *et*

- al. Which measuring site in ankylosing spondylitis is best to detect bone loss and what predicts the decline: results from a 5-year prospective study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1):273.
- [4] 姚志城, 黄小冰, 卓善蓝. 督脉铺灸结合柳氮磺吡啶治疗早中期强直性脊柱炎临床观察[J]. *新中医*, 2020, 52(6):114-117.
- [5] 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.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:119-123.
- [7] LI X, CHEN S, HU Z, *et al*. Aberrant upregulation of CaSR promotes pathological new bone formation in ankylosing spondylitis[J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(12):e12109.
- [8] 张雅静, 胡莎莎, 何兴伟. 从温阳通督法论治强直性脊柱炎探讨[J]. *中医药通报*, 2021, 20(4):28-30.
- [9] 黄雪琪, 沙正华, 林海, 等. 温阳通督法在强直性脊柱炎治疗中的应用[J]. *中医杂志*, 2018, 59(2):160-162.
- [10] 张楠. 中医灸法之源流发展与应用[J]. *世界中西医结合杂志*, 2017, 12(9):1221-1224.
- [11] 杨继国, 刘源香. 督灸对强直性脊柱炎脊背热像图影响的临床研究[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(2):377-379.
- [12] 何静, 李敏, 李程, 等. 督灸治疗强直性脊柱炎的 Meta 分析[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(2):102-107.
- [13] FENG H, MA Y H, WANG X M, *et al*. Moxibustion on Governor Vessel for ankylosing spondylitis due to kidney yang deficiency: a clinical controlled study[J]. *J Acupunct Tuina Sci*, 2015, 13(6):361-367.
- [14] ZHU Y, LI S, Huang Z, *et al*. Association study between matrix metalloproteinase-3 gene (MMP3) polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(7):e00752.
- [15] 张莉. 强直性脊柱炎患者 MMP-3、MMP-9 表达及临床意义[J]. *中国现代医药杂志*, 2019, 21(12):18-22.
- [16] 武树朋, 王静, 李芳, 等. 强直性脊柱炎患者血清 MMP-3 和 IL-15 水平的表达及临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(14):2729-2731.
- [17] 郭团茂, 曹伟宁, 行艳丽, 等. 白细胞介素与强直性脊柱炎的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(15):1896-1901.
- [18] 刘小莉, 张红梅, 唐敏, 等. 不同疾病分期强直性脊柱炎患者外周血 DKK-1、MMP-3、TNF- α 和 IL-6 的表达及治疗前后水平变化[J]. *现代免疫学*, 2020, 40(4):300-305.
- [19] 陈国阳, 苏松森, 张清平, 等. 脂肪因子, 白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 水平与强直性脊柱炎患者骨密度相关性研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(3):398-402.
- [20] LOU J, WANG Y L, ZHANG Z M, *et al*. Activation of MMPs in macrophages by mycobacterium tuberculosis via the miR-223-BMAL1 signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(12):4804-4812.
- [21] Hou X, YIN S, REN R, *et al*. Myeloid-cell-specific IL-6 signaling promotes microRNA-223-enriched exosome production to attenuate NAFLD-associated fibrosis[J]. *Hepatology*, 2021, 74(1):116-132.
- [22] 黄杨竣, 周红海, 陈龙豪, 等. 非编码 RNA 对强直性脊柱炎的调控机制研究进展[J/OL]. *海南医学院学报*:1-10[2022-12-12]. DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20210824.002.

收稿日期 2022-02-28