

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.11.036

枸橼酸托法替布片联合仙灵骨葆胶囊对类风湿性关节炎合并骨质疏松患者血清炎症细胞因子、骨强度及骨代谢水平影响*

邵平 薛艳艳[△] 相婷 孙占娟 邵海燕

(徐州医科大学附属连云港医院风湿免疫科 江苏 连云港 222002)

摘要 目的:探讨枸橼酸托法替布片联合仙灵骨葆胶囊对类风湿性关节炎(RA)合并骨质疏松患者血清炎症细胞因子、骨强度及骨代谢水平影响。**方法:**纳入 2021 年 8 月至 2022 年 8 月期间徐州医科大学附属连云港医院诊治的 80 例 RA 合并骨质疏松患者。根据随机数字表法将患者分为对照组(雷公藤多苷片联合仙灵骨葆胶囊治疗)和实验组(枸橼酸托法替布片联合仙灵骨葆胶囊治疗),各为 40 例。对比两组疗效、炎症细胞因子、骨强度及骨代谢指标,观察两组不良反应发生率。**结果:**实验组的临床总有效率高于对照组($P<0.05$)。实验组治疗后巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、环氧合酶-2(COX-2)低于对照组同期($P<0.05$)。实验组治疗后横截面积(CSA)、横截面转动惯量(CSMI)、截面系数(Z)、皮质厚度(CT)高于对照组同期($P<0.05$)。实验组治疗后骨钙素 N 端中分子(N-MID)、总 I 型胶原氨基端延长肽(T-PINP)、骨钙素(BGP)、I 型胶原羧基端前肽(PICP)高于对照组同期, β -胶原降解产物(β -CTX)低于对照组同期($P<0.05$)。两组治疗后腰椎骨密度和股骨颈骨密度较治疗前升高,且实验组高于对照组同期($P<0.05$)。两组治疗后血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿关节炎患者病情(DAS28)评分下降,且实验组低于对照组同期($P<0.05$)。两组不良反应发生率组间对比无统计学差异($P>0.05$)。**结论:**枸橼酸托法替布片联合仙灵骨葆胶囊应用于 RA 合并骨质疏松患者,可有效调节骨代谢水平,增强骨强度,降低血清炎症细胞因子水平。

关键词:枸橼酸托法替布片;仙灵骨葆胶囊;类风湿性关节炎;骨质疏松;炎症细胞因子;骨强度;骨代谢

中图分类号:R593.22 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)11-2183-05

Effects of Tofacitinib Citrate Tablets Combined with Xianling Gubao Capsule on Serum Inflammatory Cytokines, Bone Strength and Bone Metabolism Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis Complicated with Osteoporosis*

SHAO Ping, XUE Yan-yan[△], XIANG Ting, SUN Zhan-juan, SHAO Hai-yan

(Department of Rheumatology and Immunology, Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University,

Lianyungang, Jiangsu, 222002, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of Tofacitinib citrate tablets combined with Xianling Gubao capsule on serum inflammatory cytokines, bone strength and bone metabolism levels in patients with rheumatoid arthritis (RA) complicated with osteoporosis. **Methods:** 80 patients with RA complicated with osteoporosis who were diagnosed and treated in Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University from August 2021 to August 2022 were included. The patients were divided into the control group (Tripterygium wilfordii polyglycosides tablets combined with Xianling Gubao capsule) and the experimental group (Tofacitinib citrate tablets combined with Xianling Gubao capsule) according to the random number table method, with 40 cases each. The efficacy, inflammatory cytokines, bone strength and bone metabolism indexes were compared in the two groups, and the incidence of adverse reactions was observed in the two groups. **Results:** The total clinical effective rate in the experimental group was higher than that in the control group ($P<0.05$). Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), interleukin-1 β (IL-1 β) and cyclooxygenase-2 (COX-2) in the experimental group after treatment were lower than those in the control group ($P<0.05$). The cross sectional area (CSA), cross sectional moment of inertia (CSMI), cross sectional coefficient (Z) and cortical thickness (CT) in the experimental group after treatment were higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the N-terminal intermediate molecule of osteocalcin (N-MID), the amino terminal extension peptide (T-PINP), osteocalcin (BGP) and carboxyterminal propeptide of type I procollagen (PICP) in the experimental group were higher than those in the control group at the same period, and the β -collagen degradation products (β -CTX) was lower than that in the control group at the same period ($P<0.05$). Lumbar spine BMD and femoral neck BMD increased after treatment in both groups com-

* 基金项目:江苏省卫生计生委科研项目(H20170658)

作者简介:邵平(1979-),男,本科,副主任医师,从事风湿免疫疑难危重病诊治方向的研究,E-mail: shaoping791008@126.com

[△] 通讯作者:薛艳艳(1986-),女,硕士,副主任医师,从事类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等风湿免疫病诊治方向的研究,

E-mail: xueyanyan0405@126.com

(收稿日期:2022-12-05 接受日期:2022-12-27)

pared with before treatment, and were higher in the experimental group than in the control group during the same period ($P<0.05$). Erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), rheumatoid arthritis patient condition (DAS28) scores decreased in both treatment groups, and were lower in the experimental group than in the control group during the same period ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions in the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Tofacitinib citrate tablets combined with Xianling Gubao capsule is applied to the patients with RA with osteoporosis, which can effectively regulate the bone metabolism level, enhance bone strength and reduce the serum inflammatory cytokines level.

Key words: Tofacitinib citrate tablets; Xianling Gubao capsule; Rheumatoid arthritis; Osteoporosis; Inflammatory cytokines; Bone strength; Bone metabolism

Chinese Library Classification(CLC): R593.22 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)11-2183-05

前言

类风湿性关节炎(RA)是以周身关节对称性损伤以及晨僵为主要特征的一种慢性、系统性免疫疾病^[1]。骨质疏松症是其常见并发症之一,以骨量减少、脆骨性增加、骨组织结构改变为主要特征^[2]。RA合并骨质疏松可大大增加骨折发生率,严重影响患者的日常生活^[3]。在临床治疗中,通常采用免疫制剂、抗风湿以及非甾体抗炎药治疗,例如采取雷公藤多苷片同时辅以中成药治疗,具有一定的疗效^[4,5]。但仍有小部分患者因病情较重、不良反应或药物无应答导致病情控制效果不佳,预后差^[6]。枸橼酸托法替布片是一种新型的口服蛋白酪氨酸激酶抑制剂,适用于甲氨蝶呤疗效不足或对其无法耐受的中重度 RA 患者^[7]。本研究探讨枸橼酸托法替布片联合仙灵骨葆胶囊对 RA 合并骨质疏松患者血清炎症细胞因子、骨强度及骨代谢水平的影响,以期为临床治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2021 年 8 月至 2022 年 8 月期间徐州医科大学附属医院连云港医院诊治的 80 例 RA 合并骨质疏松患者。纳入标准:(1) RA 符合《2018 中国类风湿关节炎诊疗指南》^[8],骨质疏松符合《中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014 版)》^[9];(2)骨密度 T 值 ≤ -2.5 ;(3)患者或其家属知情本研究,且签署了同意书;(4)对本次研究用药无过敏和禁忌症者;(5)年龄 ≥ 18 岁,男女不限;(6)对甲氨蝶呤疗效不足或无法耐受的中度、重度活动性 RA 成年患者。排除标准:(1)原发性骨质疏松者;(2)伴其他类型骨性病者;(3)有精神病史者;(4)合并其他自身免疫性疾病患者;(5)妊娠及哺乳期患者;(6)合并严重肝、肾、心、肺以及血液系统疾病者。本次研究通过我院伦理学委员会批准。将患者根据随机数字表法分为对照组($n=40$)和实验组($n=40$)。两组一般资料具体如表 1 所示,组间对比差异不显著($P>0.05$),具有可比性。

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data in the two groups

Groups	Male/female	Age(years)	Course of RA (years)	Body mass index (kg/m ²)	Course of osteoporosis(years)	Severity (moderate/severe)
Control group($n=40$)	9/31	49.82 $\pm$ 4.31	5.59 $\pm$ 0.62	22.91 $\pm$ 1.37	3.94 $\pm$ 0.52	21/19
Experimental group($n=40$)	11/29	50.16 $\pm$ 5.29	5.63 $\pm$ 0.68	23.15 $\pm$ 1.28	3.91 $\pm$ 0.46	22/18
χ^2/t	0.267	-0.315	-0.275	-0.810	0.273	0.050
P	0.606	0.753	0.784	0.421	0.785	0.823

1.2 方法

对照组接受雷公藤多苷片(国药准字 Z32021007,规格:10 mg,生产单位:江苏美通制药有限公司)和仙灵骨葆胶囊[国药准字 Z20025337,规格:每粒装 0.5 g,生产单位:国药集团同济堂(贵州)制药有限公司]治疗,其中雷公藤多苷片口服,按体重每 1 kg 每日 1-1.5 mg,三次饭后服用;仙灵骨葆胶囊口服,一次 3 粒,一日 2 次。实验组接受枸橼酸托法替布片[进口药品注册证号 H20181078,规格:5 mg(以托法替布计),生产单位:德国 Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH 公司]和仙灵骨葆胶囊治疗,仙灵骨葆胶囊治疗方案参考对照组,枸橼酸托法替布片口服,5 mg/次,1 次/d。同时辅以止痛、补充钙剂、护胃等治疗。两组患者均接受 12 周的治疗。

1.3 疗效判定标准^[10]

显效:治疗后患者关节疼痛消失,肿胀消失;有效:治疗后

患者偶有关节疼痛和肿胀;无效:治疗后患者病情无改善甚至恶化。总有效率=显效率+有效率。

1.4 观察指标

(1)采集两组治疗前后的晨起空腹外周静脉血 5 mL,离心(离心半径:8 cm,离心时间:13 min,离心速率:3400 r/min),取上清液。采用酶联免疫吸附试验检测巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、环氧合酶-2(COX-2)水平。采用放射免疫法检测 C 反应蛋白(CRP)水平。采用 ESR-30 全自动动态血沉仪检测血沉(ESR)。采用双抗体夹心法检测骨代谢指标:骨钙素 N 端中分子(N-MID)、总 I 型胶原氨基端延长肽(T-PINP)、 β -胶原降解产物(β -CTX)、骨钙素(BGP)、I 型胶原羧基端前肽(PICP)水平。(2)治疗前后利用广东睿佳医疗科技有限公司生产的数字 X 线摄影系统(型号规格:RG-II-DR)检测两组患者的骨强度指标。包括:横截面积(CSA,反映骨骼

粗细和机械强度)、横截面转动惯量(CSMI,反映股骨抵抗转动、屈曲等动作的能力)、截面系数(Z,衡量管状物抵抗弯曲载荷的指标)、皮质厚度(CT,反映股骨皮质厚度)。(3)治疗前后采用EXA-3000经双能X线骨密度仪(上海艾迅医疗设备有限公司)测定两组患者腰椎骨密度和股骨颈骨密度,T值 ≤ -2.5 则提示存在骨质疏松症。(4)观察并记录两组用药安全性,包括白细胞和血小板减少、肌肉疼痛、带状疱疹、胃肠道反应等不良反应发生情况。(5)治疗前后采用类风湿关节炎患者病情(DAS28评分)^[11]评价患者的病情严重程度。DAS28评分包括以下四项:①血清学。抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子高滴度阳性为3分,低滴度阳性为2分,均为阴性为0分。②关节受累的情况。超过10个小关节为5分,4~10个小关节为3分,1~3个小关节为2分,2~10个中等关节或者大关节为1分,关节受累有1个

中到大关节为0分。③急性期反应物。ESR及CRP均异常或有一项异常为1分,均正常为0分。④症状持续的时间。症状持续 <6 周为0分, >6 周为1分。

1.5 统计学方法

采用SPSS23.0软件进行数据处理。计数资料用 $n(\%)$ 表示,行卡方检验。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验。统计检验均采用双侧检验, P 值 <0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效对比

实验组的临床总有效率(92.50%)高于对照组(75.00%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 疗效对比 [$n(\%)$]

Table 2 Comparison of efficacy [$n(\%)$]

Groups	Effective	Valid	Invalid	Total effective rate
Control group($n=40$)	11(27.50)	19(47.50)	10(25.00)	30(75.00)
Experimental group($n=40$)	15(37.50)	22(55.00)	3(7.50)	37(92.50)
χ^2				4.501
P				0.034

2.2 炎症细胞因子对比

两组治疗前M-CSF、IL-1 β 、COX-2组间比较,统计学差异不显著($P>0.05$)。两组治疗后M-CSF、IL-1 β 、COX-2较治疗前

降低($P<0.05$)。实验组治疗后M-CSF、IL-1 β 、COX-2低于对照组同期($P<0.05$)。见表3。

表3 炎症细胞因子对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of inflammatory cytokines($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	M-CSF(pg/mL)	IL-1 β (pg/mL)	COX-2(pg/mL)
Control group($n=40$)	Before treatment	1745.68 $\pm$ 234.63	1.42 $\pm$ 0.33	19.27 $\pm$ 4.84
	After treatment	1027.53 $\pm$ 235.80 ^a	0.97 $\pm$ 0.26 ^a	13.26 $\pm$ 4.17 ^a
Experimental group($n=40$)	Before treatment	1751.36 $\pm$ 341.49	1.39 $\pm$ 0.27	19.18 $\pm$ 5.47
	After treatment	699.35 $\pm$ 204.96 ^{ab}	0.74 $\pm$ 0.18 ^{ab}	8.82 $\pm$ 3.37 ^{ab}

Note: Compared with before treatment in the group, ^a $P<0.05$. Comparison with the control group after treatment, ^b $P<0.05$.

2.3 骨强度指标对比

两组治疗前CSA、CSMI、Z、CT组间比较,统计学差异不显著($P>0.05$)。两组治疗后CSA、CSMI、Z、CT较治疗前升高

($P<0.05$)。实验组治疗后CSA、CSMI、Z、CT高于对照组同期($P<0.05$)。见表4。

表4 骨强度指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of bone strength indexes($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	CSA(cm^2)	CSMI(cm^2)	Z(cm^3)	CT(cm)
Control group($n=40$)	Before treatment	2.19 $\pm$ 0.24	1.98 $\pm$ 0.25	1.26 $\pm$ 0.18	0.11 $\pm$ 0.02
	After treatment	2.35 $\pm$ 0.26 ^a	2.31 $\pm$ 0.26 ^a	1.38 $\pm$ 0.19 ^a	0.14 $\pm$ 0.03 ^a
Experimental group($n=40$)	Before treatment	2.17 $\pm$ 0.26	1.97 $\pm$ 0.28	1.27 $\pm$ 0.16	0.11 $\pm$ 0.04
	After treatment	2.54 $\pm$ 0.31 ^{ab}	2.57 $\pm$ 0.29 ^{ab}	1.49 $\pm$ 0.18 ^{ab}	0.16 $\pm$ 0.05 ^{ab}

Note: Compared with before treatment in the group, ^a $P<0.05$. Comparison with the control group after treatment, ^b $P<0.05$.

2.4 骨代谢指标对比

两组治疗前N-MID、T-PINP、 β -CTX、BGP、PICP组间比较,统计学差异不显著($P>0.05$)。两组治疗后N-MID、T-PINP、

BGP、PICP较治疗前升高, β -CTX较治疗前下降($P<0.05$)。实验组治疗后N-MID、T-PINP、BGP、PICP高于对照组同期, β -CTX低于对照组同期($P<0.05$)。见表5。

表 5 骨代谢指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of bone metabolic indexes($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	N-MID(ng/mL)	T-PINP(ng/mL)	β -CTX(pg/mL)	BGP(ng/mL)	PICP(ng/mL)
Control group (n=40)	Before treatment	14.71 $\pm$ 2.08	32.75 $\pm$ 4.24	0.82 $\pm$ 0.16	24.31 $\pm$ 4.72	82.63 $\pm$ 8.41
	After treatment	20.97 $\pm$ 2.74 ^a	45.87 $\pm$ 5.32 ^a	0.71 $\pm$ 0.29 ^a	30.72 $\pm$ 3.69 ^a	124.63 $\pm$ 14.57 ^a
Experimental group (n=40)	Before treatment	14.39 $\pm$ 2.37	33.29 $\pm$ 5.36	0.81 $\pm$ 0.24	24.08 $\pm$ 3.60	83.09 $\pm$ 9.25
	After treatment	29.42 $\pm$ 3.18 ^{ab}	56.98 $\pm$ 7.46 ^{ab}	0.53 $\pm$ 0.26 ^{ab}	37.63 $\pm$ 4.71 ^{ab}	149.83 $\pm$ 13.71 ^{ab}

Note: Compared with before treatment in the group, ^a $P < 0.05$. Comparison with the control group after treatment, ^b $P < 0.05$.

2.5 骨密度指标对比

两组治疗前腰椎骨密度和股骨颈骨密度组间比较,统计学

差异不显著($P > 0.05$)。两组治疗后腰椎骨密度和股骨颈骨密度较治疗前升高,且实验组高于对照组同期($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 骨密度指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of BMD indexes($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	Lumbar BMD(g/cm ²)	Bone mineral density of femoral neck(g/cm ²)
Control group(n=40)	Before treatment	0.79 $\pm$ 0.08	0.77 $\pm$ 0.06
	After treatment	0.88 $\pm$ 0.09 ^a	0.86 $\pm$ 0.08 ^a
Experimental group(n=40)	Before treatment	0.78 $\pm$ 0.07	0.76 $\pm$ 0.08
	After treatment	0.96 $\pm$ 0.11 ^{ab}	0.97 $\pm$ 0.07 ^{ab}

Note: Compared with before treatment in the group, ^a $P < 0.05$. Comparison with the control group after treatment, ^b $P < 0.05$.

2.6 两组 ESR、CRP、DAS28 评分对比

两组治疗前 ESR、CRP、DAS28 评分组间比较,统计学差异

不显著($P > 0.05$)。两组治疗后 ESR、CRP、DAS28 评分下降,且实验组低于对照组同期($P < 0.05$)。见表 7。

表 7 两组 ESR、CRP、DAS28 评分对比($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Comparison of ESR, CRP and DAS28 scores between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	DAS28 Score(Scores)
Control group(n=40)	Before treatment	28.73 $\pm$ 4.51	17.56 $\pm$ 3.26	9.23 $\pm$ 1.23
	After treatment	21.27 $\pm$ 3.61 ^a	12.58 $\pm$ 3.21 ^a	6.89 $\pm$ 0.94 ^a
Experimental group(n=40)	Before treatment	28.68 $\pm$ 5.47	17.19 $\pm$ 4.82	9.18 $\pm$ 1.16
	After treatment	16.79 $\pm$ 2.42 ^{ab}	8.73 $\pm$ 2.78 ^{ab}	4.03 $\pm$ 0.85 ^{ab}

Note: Compared with before treatment in the group, ^a $P < 0.05$. Comparison with the control group after treatment, ^b $P < 0.05$.

2.7 不良反应发生率对比

对照组不良反应发生率为 10.00%(4/40),分别出现 1 例白细胞减少和 1 例血小板减少、2 例胃肠道反应。实验组不良反应发生率为 12.50%(5/40),分别出现胃肠道反应 1 例、感染 1 例、带状疱疹 1 例、肌肉疼痛 1 例、血清肌酐升高 1 例。两组不良反应发生率组间对比无统计学差异($\chi^2=0.125$, $P=0.723$)。

3 讨论

骨质疏松是 RA 常见并发症之一,在 RA 患者中普遍存在^[12]。在 RA 漫长的发病过程中,炎性介质在其发生发展过程中发挥着重要作用,各类炎症细胞因子诱导破骨细胞分化并抑制成骨细胞的成熟,使得骨动态平衡被破坏,骨质流失,进而导致继发性骨质疏松的发生^[13]。以往的研究证实^[14],RA 合并骨质疏松骨折的群体远高于正常群体,因此,为 RA 合并骨质疏松人群提供一种安全可持续的治疗方案意义重大。雷公藤多苷片、仙灵骨葆胶囊是临床治疗 RA 合并骨质疏松患者的常用药物,其中雷

公藤多苷片具有较强的抗炎及免疫抑制作用,一可通过拮抗和抑制炎症介质的释放达到消炎的目的;二可通过抑制 T 细胞功能,抑制延迟型变态反应^[15,16]。而仙灵骨葆胶囊的主要成分为丹参、补骨脂、熟地黄和淫羊藿,具有接骨续筋、滋肝补肾、壮骨强身的功效^[17]。以往有报道证实:雷公藤多苷片应用于 RA 合并骨质疏松患者,可在一定程度上阻止疾病进展^[18]。近年来,雷公藤多苷片治疗的疗效也已达到瓶颈期,故需寻找更为安全有效的方案以快速控制此类患者的病情。

现有的研究认为^[19],RA 合并骨质疏松发病机制复杂,是基因、环境等因素相互作用的结果。相关研究指出,M-CSF、IL-1 β 、COX-2 等细胞因子能通过 JAK 通路及转录激活因子(STAT)通路传递炎症信号,而 JAK-STAT 级联家族被认为是重要的炎症信号通路,能够促进炎症和关节破坏^[20-22]。因此,这为 JAK 抑制剂用于治疗 RA 合并骨质疏松奠定了理论基础。枸橼酸托法替布片属于 JAK 通路抑制剂,是一种新型的口服蛋白酪氨酸激酶抑制剂^[23]。本次研究结果显示,枸橼酸托法替

布片联合仙灵骨葆胶囊应用于 RA 合并骨质疏松患者,可提高临床总有效率。考虑主要与枸橼酸托法替布片可控制炎症反应、调节骨代谢,从而提高临床疗效有关^[23]。RA 滑膜细胞能够产生炎症因子,其中炎症细胞因子 IL-1 β 能够通过介导类滑膜炎性反应,参与病变过程^[24]。M-CSF、COX-2 等炎症因子则可诱导破骨细胞祖细胞向成熟破骨细胞分化,导致细胞浸润和组织破坏,造成关节及软骨的侵蚀^[25,26]。本次研究也发现,枸橼酸托法替布片联合仙灵骨葆胶囊可有效改善 RA 合并骨质疏松患者的血清 M-CSF、COX-2、IL-1 β 水平。枸橼酸托法替布片对 JAK2 和 TYK2 的活性抑制较小,对 JAK1、JAK3 的选择性更高,经 JAK 磷酸化后,阻断 JAK/STAT 通路,进而调控处于下游的多种炎症细胞因子如 M-CSF、IL-1 β 、COX-2 等的合成降低,促进骨形成和拮抗骨吸收,进而改善 RA 合并骨质疏松的临床症状^[23]。骨代谢异常、骨强度下降是导致 RA 合并骨质疏松患者功能异常、易骨折的重要原因之一^[2]。N-MID、T-PINP、 β -CTX、BGP、PICP 作为骨代谢标志物,能够反映患者骨合成、骨破坏抑制情况^[27]。CSA、CSMI、Z、CT、BR 则是反映骨强度的常见指标,其中 CSA 反映骨骼粗细和机械强度,CSMI 反映股骨抵抗转动、屈曲等动作的能力,Z 衡量管状物抵抗弯曲载荷的指标,CT 反映股骨皮质厚度^[28]。本研究结果显示,枸橼酸托法替布片联合仙灵骨葆胶囊应用于 RA 合并骨质疏松患者,可有效提高骨强度。这可能与这类用药方法可更好地控制炎症反应,减轻炎症细胞对骨的侵蚀程度,减少骨质流失,从而改善骨强度有关^[29,30]。本次研究发现,枸橼酸托法替布片联合仙灵骨葆胶囊应用于 RA 合并骨质疏松患者,不会明显增加不良反应发生率,具有较好的安全性。

综上所述,枸橼酸托法替布片联合仙灵骨葆胶囊应用于 RA 合并骨质疏松患者,可有效降低血清炎症细胞因子,调节骨代谢水平,增强骨强度,临床应用效果较好。

参考文献(References)

- [1] Sparks JA. Rheumatoid Arthritis [J]. Ann Intern Med, 2019, 170(1): ITC1-ITC16
- [2] Wysham KD, Baker JF, Shoback DM. Osteoporosis and fractures in rheumatoid arthritis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2021, 33(3): 270-276
- [3] Raterman HG, Bultink IE, Lems WF. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: an update in epidemiology, pathogenesis, and fracture prevention [J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21 (14): 1725-1737
- [4] 陈曾凤, 兰培敏, 陈汉玉, 等. 雷公藤多苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎活动期患者的疗效及对血清 CD62p、CD41 的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(20): 5
- [5] 陈桂武, 郭明蔚, 侯晓东. 雷公藤多苷联合塞来昔布治疗类风湿性关节炎的疗效[J]. 西北药学杂志, 2020, 35(5): 724-729
- [6] 胡娟, 徐嘉荣. 仙灵骨葆胶囊治疗类风湿关节炎合并骨质疏松症的效果分析[J]. 当代医药论丛, 2021, 19(13): 100-102
- [7] 王丹, 张薇, 鲍蕴琦, 等. 枸橼酸托法替布片对不同性别中重度类风湿关节炎患者的疗效评价 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(24): 3607-3609
- [8] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251
- [9] 张智海, 刘忠厚, 李娜, 等. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014 版)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9): 1007-1010
- [10] 张缪佳. 类风湿关节炎的诊断与治疗 [J]. 中华全科医学, 2015, 13(10): 1562-1563
- [11] van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34(5 Suppl 101): S40-S44
- [12] Adami G, Saag KG. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthritis[J]. Curr Rheumatol Rep, 2019, 21(7): 34
- [13] Yu XH, Yang YQ, Cao RR, et al. Rheumatoid arthritis and osteoporosis: shared genetic effect, pleiotropy and causality [J]. Hum Mol Genet, 2021, 30(21): 1932-1940
- [14] Auréal M, Machuca-Gayet I, Coury F. Rheumatoid Arthritis in the View of Osteoimmunology[J]. Biomolecules, 2020, 11(1): 48
- [15] 龙洁, 王涛, 曲晨, 等. 雷公藤多苷片联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的效果[J]. 中国医药导报, 2019, 16(7): 71-75
- [16] 铁宁, 张桂芝. 甲氨蝶呤与雷公藤多苷片联用对类风湿性关节炎大鼠的治疗作用[J]. 中国中医急症, 2016, 25(4): 655-657, 674
- [17] 葛向军, 陈国铭, 史佩玉, 等. 基于网络药理学探讨仙灵骨葆胶囊治疗骨质疏松症的作用机制 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(5): 710-718, 730
- [18] 谷敬欣, 赵振军, 左惠芬, 等. 雷公藤多苷片联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎合并骨质疏松患者血清骨代谢标志物水平及炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(22): 5
- [19] Matuszewska A, Szechiński J. Mechanizmy powstawania osteoporozy u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów [Mechanisms of osteoporosis development in patients with rheumatoid arthritis] [J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2014, 68: 145-152
- [20] 刘旭, 王海龙, 陈洪涛, 等. MiR-467b 调控 JAK/STAT 信号通路在脂多糖诱导 ATDC5 细胞增殖及炎症反应中的作用 [J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(3): 503-509
- [21] 喻晶, 张宜, 刁波. JAK-STAT 信号通路、IL-1 β 和 IL-6 在 X 射线辐照诱导 PC12 细胞损伤中的调控作用[J]. 中国病理生理杂志, 2017, (1): 174-178
- [22] YU H, LIU Z, ZHOU H, et al. JAK-STAT pathway modulates the roles of iNOS and COX-2 in the cytoprotection of early phase of hydrogen peroxide preconditioning against apoptosis induced by oxidative stress [J]. Neuroscience Letters: An International Multidisciplinary Journal Devoted to the Rapid Publication of Basic Research in the Brain Sciences, 2012, 529(2): 166-171
- [23] Yamaoka K. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis: an update[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2019, 15(6): 577-588
- [24] Hong H, Zeng Y, Jian W, et al. CDK7 inhibition suppresses rheumatoid arthritis inflammation via blockage of NF- κ B activation and IL-1 β /IL-6 secretion[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(2): 1292-1301
- [25] Starlinger J, Sarahrudi K, Kecht M, et al. The influence of M-CSF on fracture healing in a mouse model[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 22326
- [26] Cheng MH, Kim SJ. Inhibitory Effect of Probenecid on Osteoclast Formation via JNK, ROS and COX-2[J]. Biomol Ther (Seoul), 2020, 28(1): 104-109
- [27] 马晓龙, 刘强, 吴斗, 等. 骨转换标志物在骨质疏松诊治中的分析评价及临床应用前景 [J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2018, 4(1): 52-56
- [28] 孟增东, 裴福兴. 骨强度指标在指导骨质疏松治疗中的作用[J]. 现代康复, 2001, 5(22): 120, 122
- [29] 南鹤, 张铎, 杨林. 托法替布治疗老年中重度类风湿关节炎疗效及安全性[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(17): 3734-3737
- [30] 李冬萍, 李舜君, 山永仪, 等. 仙灵骨葆胶囊治疗骨质疏松疼痛患者的疗效及其对骨密度及骨代谢的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(24): 4756-4759