

临床研究

亮一脑啡肽对中药(痹痛消)镇痛作用的临床研究

李金学* 向昌菊* 刘秀芹* 程爱华* 王尚全*

摘要 用中药痹痛消治疗神经根型颈椎病所致的颈痛 33 例,以颈复康冲剂所治 31 例作对照,两组治疗后疼痛积分均较治疗前明显减少(P 均 < 0.01),两组治疗前后疼痛积分的差值比较亦有显著性差异($P < 0.05$)。气滞血瘀型和风寒阻络型相比较,其镇痛作用未见明显差异。治疗后治疗组血浆中亮氨酸脑啡肽(LEK)含量明显升高($P < 0.01$),而对照组 LEK 虽有升高趋势,但与治疗前相比差异无显著性($P > 0.05$)。

主题词 镇痛 脑啡肽,亮氨酸/代谢 @ 痹痛消

疼痛是多种伤病的主要症状之一。中医治疗痛症具有悠久的历史、独特的理论和治法。气滞血瘀、痰湿凝聚、经脉痹阻等都可造成疼痛。临床和试验研究发现很多中药具有缓解疼痛、消除粘连、改善微循环等作用,但这些并没有说明镇痛的直接机理。韩济生院士等的研究表明,针刺镇痛是因脑脊液中脑啡肽、强啡肽等多种阿片肽增多实现的^[1~5]。那么中药镇痛的机理如何呢?从 1995 年以来应用中药治疗神经根型颈椎病所致的颈痛 64 例,并用放射免疫等手段研究治疗前后血浆中亮氨酸脑啡肽(LEK)的变化及与疼痛及证型的关系,以探讨中药镇痛的机理,加深对疼痛学的认识,为开发无毒副作用和成瘾性镇痛中药和提高中药镇痛效果开阔思路,提高中医对痛证的内治效果。

1 临床资料

根据卫生部《中药新药治疗颈椎病的临床研究指导原则》中的诊断标准和中医分型,共治疗神经根型颈椎病所致的颈痛 64 例,其中治疗组 33 例(中医辨证为气滞血瘀型者 20 例,风寒阻络型者 13 例),对照组 31 例(中医辨证为气滞血瘀型者 17 例,风寒阻络型者 14 例)。治疗组男性 15 例,女性 18 例;对照组男性 22 例,女性 11 例。年龄最小 26 岁,最大 65 岁,平均年龄 48 岁。两组间性别、年龄等经统计学处理差异无显著性。治疗前采用视觉模拟标尺法(VAS)测定疼痛积分:治疗组为 $63.24 \pm 18.84(\bar{x} \pm s)$,对照组为 $56.58 \pm 17.09(\bar{x}$

$\pm s)$,差异无显著性($P > 0.05$),两组间疼痛程度有可比性。

2 治疗及测定方法

2.1 给药:治疗组给予痹痛消(全蝎 5g,蜈蚣 5g,三棱 8g,莪术 8g,当归 12g,黄芪 15g,桂枝 12g,白芍 15g,细辛 3g,知母 10g,甘草 10g 等),每日 1 剂,水煎 2 次,早晚分服,连用 2 周。对照组采用颈复康冲剂(承德中药厂制,冀卫药准字 1995 第 080193 号),每次 2 袋,每日 2 次,连服 2 周。

2.2 疼痛测定:治疗前后采用视觉模拟标尺法(VAS,McGee 疼痛标尺法,系美国国家卫生研究所沿用的测定临床疼痛的方法)测定疼痛分值。

2.3 血样采集和处理:在疗程前后的清晨 8:00~8:30 之间,让病人静息 15 分钟后,抽取静脉血 4ml,置于预先加有抑肽酶(每毫升全血加 500U)的试管中,混匀,迅速低温离心处理后,取血浆置于 -30°C 冰箱内保存待测。共取得样本 64 个(治疗组 33 个,对照组 31 个)。

2.4 LEK 测定:采用上海第二军医大学神经生物学教研室法(LEK 放免药盒系从上海第二军医大学神经生物学教研室购置)。LEK 抗体滴度 1:20000。测定步骤包括:(1)加样(单位 μl ,总反应体积 $500\mu\text{l}$);(2)分离: 4°C 孵育,24 小时后,每管加入分离剂 $500\mu\text{l}$,混匀后放置 45 分钟,离心(4000rpm,10 分钟),去上清,测沉淀 cpm 数(B);(3)样本含量测定:在 γ 闪烁计数器上测定样品的 LEK 含量。计算标准管与最大结合(B_0)的比 $(B/B_0) \times 100\%$,从标准曲线中找出所测样品抗原(LEK)的含量(均在微机上进行),换算成每毫升血浆 LEK 的含量。

3 结果

3.1 两组治疗前后疼痛程度(VAS)法比较:治疗组治疗前积分 63.24 ± 18.84 ,治疗后积分 23.12 ± 19.32 ,治疗前后积分差值 40.12 ± 19.87 ;对照组治疗前积分 56.58 ± 17.09 ,治疗后积分 25.45 ± 13.11 ,治疗前后积分差值 31.13 ± 16.92 。治疗组和对照组治疗后疼痛积分较治疗前均明显减少,经统计学处理差异均有非常显著性($P < 0.01$)。两组间治疗前后疼痛积

基金项目:国家中医药管理局 1995 年科研课题(95A2519)的一部分。

* 中国中医研究院骨伤科研究所脊柱二科,北京东直门内北新仓 18 号(100700)

收稿日期:1999-10-29

分的差值比较差异亦有显著性($P < 0.05$), 治疗组疼痛程度的缓解优于对照组。

3.2 证型与疼痛程度(VAS 法)比较: 不论是治疗组还是对照组, 血瘀型和风寒型治疗后的疼痛分值与治疗前比较, 均明显降低, 差异具有非常显著性($P < 0.01$)。但各组血瘀型和风寒型治疗前后疼痛分值的差值相比较, 无差异显著性($P > 0.05$), 见附表。

附表 不同证型治疗前后疼痛积分比较

组别	证型	例数	治疗前	治疗后	差 值
治疗组	气滞血瘀型	20	62.90±22.05	23.30±20.32*	39.60±23.56
	风寒阻络型	13	63.77±13.27	22.85±18.41*	40.92±28.63
对照组	气滞血瘀型	17	57.76±16.31	22.65±11.05*	35.12±19.43
	风寒阻络型	14	55.14±18.47	28.86±14.93*	26.29±16.05

注: 表内数据为治疗前均值±标准差, 治疗后均值±标准差, 治疗后~治疗前均差值±标准差; * 与治疗前比较, $P < 0.01$

3.3 两组治疗前后血浆 LEK 含量的变化: 治疗组治疗前血浆 LEK 含量为 $111.4454 \pm 23.31 \text{ pg/ml}$, 治疗后为 $127.8818 \pm 38.43 \text{ pg/ml}$; 对照组治疗前为 $105.3226 \pm 15.05 \text{ pg/ml}$, 治疗后为 $111.7258 \pm 25.01 \text{ pg/ml}$ 。结果表明, 治疗后治疗组血浆 LEK 含量升高, 经统计学处理差异有非常显著性($P < 0.01$); 而对照组治疗后血浆 LEK 含量虽呈增高趋势, 但经统计学处理, 差异无显著性($P > 0.05$)。说明治疗组血浆 LEK 含量的升高大于对照组。

4 讨论

痹痛消方由活血破血、化瘀通络、解痉镇痛的中药组成。本研究结果表明, 它对神经根型颈椎病疼痛具有很强的镇痛作用, 其镇痛作用优于对照组。但是, 以气滞血瘀型和风寒阻络型相比较, 其镇痛作用未见明显差异。

治疗组治疗后血浆 LEK 较对照组升高明显, 统计学处理有非常显著性差异。说明痹痛消方具有升高血中 LEK 的作用, 据查这一发现在国内外尚未报道。邱氏等用放射免疫法测定了正常国人血浆中 LKE 的浓度^[6]: 男性 15~30 岁为 $126.2 \pm 7.8 \text{ pg/ml}$, 31~60 岁为 $131.1 \pm 13.0 \text{ pg/ml}$, 女性 15~30 岁为 $121.6 \pm 12.5 \text{ pg/ml}$, 31~60 岁为 $101.4 \pm 25.6 \text{ pg/ml}$ 。与之相比, 本组病人治疗前血浆中 LEK 普遍偏低, 而治疗后均升高, 提示血中 LEK 与疼痛有关。有人在脑内注射 P 物质、电针夹脊穴或在麻醉诱导期均见脑内及血中 LEK 增高也支持这一观点^[6~8]。

研究表明, 颈椎病造成的颈痛与脊髓、神经、血管等组织的刺激、粘连和压迫等病理改变有关。这些改变

可引起局部神经根、硬脊膜等组织的炎症和微循环及神经传导功能的障碍。近年来中药镇痛主要以活血化瘀、通经活络和理气止痛的中药为主, 并以消炎镇痛和改善微循环为主要观察指标, 但对于因炎症、损伤和神经压迫等可能引发的中枢和外周神经介质的改变报道很少。现已证明, 甲硫氨酸和亮氨酸脑啡肽分布于脑、脊髓、肺、肾上腺髓质、神经节和外周神经组织。脑啡肽可作用于中枢神经的阿片受体或感觉神经末梢的脑啡肽受体, 抑制感觉神经末梢释放致痛的 P 物质等, 从而产生镇痛作用^[9~13]。实验表明, 脑啡肽可以提高痛阈, 静脉注射有明显的镇痛作用。脑啡肽还影响中枢胶质细胞的激活、增殖和分泌等, 而胶质细胞是中枢神经系统中一氧化氮的主要来源之一, 依其来源、生成量及氧化还原状态的不同而具有神经保护或神经毒作用。体外培养胶质细胞生成的一氧化氮可引起神经元死亡, 而脑啡肽可抑制一氧化氮的生成和跨膜释放, 提示脑啡肽可增强胶质细胞的神经营养作用^[14]。且胶质中的中间神经元可释放脑啡肽而抑制伤害性信息的传入而镇痛^[3]。顾氏等发现助阳药附子可使二肾一夹型高血压的大鼠脑组织的脑啡肽明显降低, 六味地黄方则使其回升^[15], 而刘氏等则发现针刺对阳虚的慢性疼痛效果较好, 血中 LEK 含量增加, 非阳虚的慢性疼痛效果较差, 血中 LEK 含量降低^[1]。针刺后不仅中枢 LEK 含量升高, 外周血中 LEK 亦见增加^[2,4]。甚至灸法治疗也可使脊髓中 LEK 保持较高水平, 认为灸法的疗效与激活脊髓内啡肽系统有关^[5]。熊氏等应用激光照射大鼠足三里使得痛阈升高和脊髓后角释放脑啡肽^[17]。中药对血中 LEK 影响的研究很少, 活血破血作用很强的痹痛消方不仅可以明显地缓解临床疼痛, 而且可以显著地升高血中 LEK, 这一结果表明中药痹痛消不仅可能通过改善微循环和血液流变状态而达镇痛作用, 还可能通过调节内啡肽(如 LEK)和某些疼痛介质, 作用于疼痛调制系统而产生镇痛作用, 因而它的镇痛作用至少是双重途径的。

志谢 本课题的部分工作得到中国中医研究院针灸研究所王友京研究员等大力协助和支持, 特此致谢。

参考文献

- 1 Han JS. Acupuncture and stimulation produced analgesia. In handbook of pharmacology. Spinger, 1992; 105-125.
- 2 邓颖, 曹蔚红, 陆卓珊. 大鼠脑内 P 物质在针刺镇痛中的作用及其与脑啡肽的关系. 针刺研究, 1990, 15(2): 104-108.
- 3 高秀. 针刺镇痛机制的研究. 国外医学中医中药分册, 1999, 21(3): 21-25.
- 4 李其松, 奚桂芳, 刘忠英. 针刺镇痛血中内阿片样肽含量的变化. 针

- 刺研究, 1991, 16(3~4): 255-256.
- 5 陆卓珊, 董晓彤, 张霆均. 灸法治疗关节痛的疗效与神经组织中的 P 物质和脑啡肽的关系, 中医杂志, 1989, 9(1): 69-74.
 - 6 邱喜盛, 符荣根, 叶明皓, 等. 人血浆中亮氨酸-脑啡肽放射免疫测定法及其临床应用. 上海第二医学院学报, 1983, 2: 6-9.
 - 7 李希成, 阮怀珍, 赵邦云. 脑内注射 P 物质对大鼠痛阈、电针镇痛和不同脑区甲啡肽含量的影响. 第三军医大学学报, 1989, 11(4): 257-261.
 - 8 奚桂芳, 丁秀娟, 李丽卿, 等. 不同麻醉诱导期血浆 B 内啡肽、亮啡肽和去甲肾上腺素含量的变化. 针刺研究, 1991, 16(3~4): 280-281.
 - 9 Butler SH, Godefroy F, Besson JM, et al. A limited arthritic model for chronic pain studies in the rat. Pain, 1992, 48: 73-81.
 - 10 Albe-Fessard D, Suaudeau C. Action of antibiotics in two animal models of pain. Advances in Pain Research and Therapy, 1992, 20: 55-62.
 - 11 Zimmermann M. Pathophysiological mechanisms of fibromyalgia. Chin J Pain Suppl, 1991, 1: 8-15.
 - 12 Hyyppä MT, Alaranta H, Lahtela K, et al. Neuropeptide converting enzyme activities in CSF of low back pain patients. Pain, 1990, 43: 163-168.
 - 13 Russell NJ, Schaible HG, Schmidt RF. Opiates inhibit the discharges of fine afferent units from inflamed knee joint of the cat. Neurosci Lett, 1987, 76(1): 107-112.
 - 14 魏光伟, 杜位娜, 朱粹青. 脑啡肽增强胶质细胞的神经营养作用与 NO 生成减少有关. 生理学报, 1999, 51(3): 327-332.
 - 15 顾德官, 邱望望, 邱喜盛, 等. 中医阴阳的实验研究. 中西医结合杂志, 1985, 5(2): 105-107.
 - 16 刘忠英, 何连芳, 吴燕燕, 等. 针刺镇痛血浆中亮啡肽、皮质醇含量及中医辨证的关系. 针刺研究, 1991, 16(3~4): 158.
 - 17 熊进军, 李和, 刘胜洪. He-Ne 激光穴位照射脊髓后角 SP 与 ENK 免疫组化观察及超微结构研究. 针刺研究, 1989, 14(1-2): 183-184.

透脓散治疗脓毒血症后发热不退 10 例

林 仰 光*

笔者根据部分脓毒血症患者渡过极期进入恢复期后仍发热不退的病理特点, 自 1992 年以来选用透脓散治疗上述病症 10 例, 均治愈。报告如下。

1 临床资料

共 10 例, 其中男 6 例, 女 4 例。年龄 7~66 岁, 平均 27.2 岁。原发病均为身体某处的化脓性感染, 计有颈痛 2 例, 面部疔疮 1 例, 臀部脓肿 1 例, 急性化脓性乳腺炎 1 例, 腕部出现奇痛奇痒皮疹, 抓破后化脓感染 1 例, 中耳炎 1 例, 创伤化脓感染 3 例。本组 10 例均出现寒战, 高热, 其中 6 例皮肤出现红疹, 所有病例的血常规检查其白细胞数及中性粒细胞的比例均显著增高, 血液细菌培养均检出化脓性细菌, 其中计有金黄色葡萄球菌 5 例, 白色葡萄球菌合并金黄色葡萄球菌 2 例, 乙型链球菌 1 例, 绿色(甲型)链球菌 1 例, 肺炎双球菌 1 例。就诊时均已渡过了极期进入恢复期, 表现为发热较前减轻, 皮疹消退, 血细菌培养均已转阴, 但仍发热不退, 全天或每天有一段时间体温(腋温)均超过 37.5℃, 最高达 40.6℃, 每天最高体温平均为 38.57℃。至就诊时发热时间已有 10~87 天, 平均为 27.33 天。查血常规, 白细胞数 $(8.51 \sim 13.4) \times 10^9/L$, 平均为 $10.67 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 0.6~0.87, 平均为 0.7826。

2 治疗方法

以透脓散(《医学心悟》)为基本方: 黄芪 20g, 当归 10g, 穿山甲 10g(先煎), 皂角刺 5g, 川芎 10g, 金银花 15g, 白芷 10g, 牛蒡子 10g, 小儿剂量酌减, 每日 1 剂, 上午服第 1 煎, 下午服第 2 煎。15 天为 1 疗程。

若 15 天内任何 1 天已热退, 则从热退起继服 3 天以巩固

疗效。若 15 天内体温明显下降, 但未完全恢复正常, 则停药 3 天后再开始第 2 疗程 15 天。若 15 天内体温无下降, 则不进入第 2 疗程。

3 治疗结果

疗效判定标准: 治愈: 每天最高体温(腋温)低于 37℃, 随访观察半月未再回升, 自觉症状明显好转至消失。有效: 每天最高体温(腋温)低于 37.5℃, 自觉症状明显好转。无效: 15 天后体温(腋温)仍高于 37.5℃。

第 1 疗程后, 治愈 7 例, 有效 3 例, 其中最快为服中药 3 剂后热退; 第 2 疗程后其余 3 例有效者亦愈, 最慢为第 25 天热退, 平均退热天数为 7.67 ± 3.09 天。

4 讨论

脓毒血症后若在恢复期仍长期发热不退, 笔者认为此除与高热后神经失调, 兴奋偏亢有关外, 还与脓毒血症中的致病菌, 可能与在败血症期时通过血流在机体某处形成的个别细小病灶仍未完全清除也有一定关系。方中黄芪能补气托毒、排脓生肌, 现代药理研究亦认为, 黄芪有(1)抗菌作用: 对金黄色葡萄球菌, 白色葡萄球菌, α -溶血性链球菌、 β -溶血性链球菌等均有作用;(2)增强免疫功能, 能加强网状内皮系统吞噬功能, 并使 IgM, IgE 及 cAMP 增加, 对干扰素有促进作用;(3)增进微循环;(4)改善局部营养状态。这些, 对于治疗脓毒血症后机体免疫功能下降, 小病灶不能完全清除而发热不退是有利的。川芎、当归有活血祛瘀作用, 现代医学亦认为, 该作用能促进增生及变性的结缔组织转化吸收, 对病灶形成的肉芽肿和组织粘连有抑制作用, 促进炎症的吸收, 皂角刺、穿山甲、白芷能促进排脓, 金银花、牛蒡子均能清热解毒。对金葡菌等化脓性细菌有抑制作用, 全方具扶正祛邪、托毒溃脓之效, 以治痈毒内已成脓, 不穿破者。脓毒血症后发热不退可能存在与痈疮因正虚血瘀而不散不溃相似的病理变化, 我们“外为内用”, 用透脓散治疗。

* 汕头大学医学院第一附属医院中医教研室, 广东省汕头市 (515041)

收稿日期: 1999-05-07

ABSTRACTS FROM ORIGINAL ARTICLES

Clinical Study on Analgesic Action of Chinese Medicine (Bitongxiao) to Leucic-eukephalin

Li Jinxue, Xiang Changju, Liu Xiuqin, et al

33 cases of pain due to neural-root type cervical spondylosis were treated by Bitongxiao, with another 31 cases treated by Jingfukang granule as control. The pain scores in both groups before and after the treatment were markedly decreased (all $P < 0.01$), so were that of the difference of values between them ($P < 0.05$). For the analgesic action between the type of qi-stagnation blood-stasis and the type of channel blocked by wind-cold evil, there was no difference. The content of leucic-eukephalin (LEK) in the plasma of the treatment group after treatment increased dramatically ($P < 0.01$), but that in the control group, though tending to increase, showed no significant difference.

Authors' address: Institute of Ortho-traumatology, China Academy of TCM, Beijing 100700

Key words: analgesia eukephalin, leucine/metabolism @ bitongxiao

(Original article on page 148)

Observation on the Therapeutic Effect of Ganbi Decoction on Post-antituberculous Liver Injury

Gong Xianfeng, Pu Lanyuan, Xian Yinsheng

Seventy-four cases of post-antituberculous liver injury (called medicinal hepatopathy in western medicine) were randomly assigned to treatment group of 38 cases and control group of 36 cases which were treated with Ganbi Decoction and glucuronolactone respectively. The improvement in clinical syndromes, signs, time for recovery of liver function and indices of T-lymphocytic sub-group were observed before and after the treatment. Result revealed that all the observed indices in the treatment group were significantly different as compared with the control group ($P < 0.01$). The cured and total effective rates of the treatment group were all higher than that of the control ($P < 0.05$ or $P < 0.01$).

Author's address: Xi'an Hospital of Tuberculosis and Chest Tumors, Xi'an 710061

Key words: liver disease/TCM therapy antitubercotics/side-effect @ Ganbi Decoction

(Original article on page 157)

Clinical Study on Infantile Lactose Intolerant Diarrhea Treated by TCM

Zhu Jinshan, Chen Liuying, Chao Jianxin, et al

The subjects were 486 cases aged all under 1.5-year-old. Their fresh stool were observed closely by pH value, lead acetate (la) method and chromatography. Standards for lactose intolerant (LI) included $\text{pH} < 6$, la 2 +,

chromatography +. 148 cases were assigned to 3 groups. Group I was treated with regular western drug; group II, regular western drug plus delactose diet; group III, traditional Chinese remedies with Zhixie I, Zhixie II administered to acute (damp-heat), chronic (persisting) types, and observed for 5 and 10 days respectively. Results showed that the incidence of LI in 486 cases infantile diarrhea was 54.73%, of them, the incidence of chronic type being 72.73%. For acute diarrhea LI, there was no significant difference among its group ($P > 0.05$). While for the chronic group, the effects in II, III were superior to I (all $P < 0.05$). Delactose diet yielded good effect for both types of LI. For chronic persisting LI, traditional Chinese remedies can rapidly ameliorate vomiting, diarrhea and abdominal distention with satisfactory effect.

Authors' address: Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, 518026

Key words: diarrhea, infantile/TCM therapy @ intolerant to lactose

(Original article on page 161)

Analysis of Lingual Picture in 329 Cases of Drug Addicts During Different Stages of Drug-withdrawal

Li Yu, Liu Shuang

The results of the observation were: in the early stage ($< 1/2$ month), the tongue body was scarlet with white or yellow greasy coat with prickles, the body was bulky, with fissures. As the time of withdrawal went on, the ratio of scarlet, prickly tongue decreased, while that of bulky, fissured, and white greasy coat increased. Over 3 months after drug withdrawal, the ratio of all the above tongue pictures all tended to decrease, with an increase of pink tongue. By analysis of lingual picture, the main pathology was injury of yin by evil-heat and deficiencies of qi-blood, and damp filth and deficient spleen at the early stage; while at the intermediate stage, the main manifestations were yin-injury by fire-evil, damp-filth and deficient spleen; at the late stage, the main manifestations were damp-filth and deficient spleen and deficient blood and qi. Hence, the principles of strengthening the spleen and benefiting qi, protecting and nourishing the stomach yin should be persistently given during the whole therapeutic course. For different stages of withdrawal, different prescriptions should be accordingly administered.

Authors' address: Shanghai Convalescence Center for Drug-withdrawal, Shanghai 200434

Key words: behaviour, addiction, abnormal lingual picture @ withdrawal stage

(Original article on page 174)