

肾痹汤治疗活动期强直性脊柱炎 68 例临床观察

姜 萍* 刘 英* 庞爱梅* 尹玉茹*

摘要 目的:观察肾痹汤治疗活动期强直性脊柱炎的临床疗效及其作用机理。方法:将 108 例患者随机分为治疗组 68 例,服用肾痹汤;对照组 40 例,服消炎痛。并对治疗前后的有关数据进行比较。结果:治疗组总显效率 45.59%,优于对照组,总有效率 95.59%,两组无明显差异;在改善关节症状、体征及阻止骨质破坏方面明显优于对照组,并可明显改善外周血 T 细胞亚群、血液流变学、前列腺素等实验室指标($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:肾痹汤对活动期强直性脊柱炎有很好疗效。其作用机理与抗感染、消除抗原,免疫调节,抑制炎症介质、抗炎镇痛,改善血流变等有关。

主题词 脊柱炎,强直性/中医药疗法,④ 肾痹汤

强直性脊柱炎(AS)是一种以侵犯中轴关节为主的慢性进行性、炎症性疾病。发病率高,易致残,且缺乏良好的治疗手段,已成为风湿类疾病的一大难题。其活动期临床症状重,病情进展迅速,是决定整个疾病转归、预后的关键时期。我们根据多年的临床经验,以清热利湿、活血通督为治法,经反复验证,确立组方为肾痹汤,治疗活动期 AS 取得满意疗效。

1 临床资料

根据 AS 诊断标准^[1]及活动期常用诊断指标^[2]筛选活动期 AS 病例。108 例患者均来自于 1996~2000 年间我院风湿免疫科病房及门诊,随机分为治疗组及对照组。治疗组 68 例,男 64 例,女 4 例,年龄 12~40 岁,平均 24.7 岁,病程 0.5~11 年,平均 5.7 年,病情分期根据骶髂关节炎 X 线平片和 CT 片分 5 级^[1]:早期(骶髂关节炎Ⅱ级)21 例,中期(Ⅲ级)33 例,晚期(Ⅳ级)14 例;对照组 40 例,男 38 例,女 2 例,年龄 13~42 岁,平均 25.3 岁,病程 0.5~14 年,平均 6.9 年,早期 12 例,中期 20 例,晚期 8 例。两组患者在性别、年龄、病情程度、病程及骶髂关节 X 线改变方面差异均无显著性意义($P > 0.05$),具有可比性。10 名健康志愿者年龄、性别分布与患者均无显著性差异。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:治疗组服肾痹汤(组成:金银花 30g,薏苡仁 30g,土茯苓 24g,黄柏 10g,虎杖 20g,赤芍 15g,白芍 15g,川牛膝 18g,水蛭 6g,虻虫 9g,独活 15g),煎

取 250ml,每日 1 剂,早晚分服;对照组饭后服消炎痛,每次 25mg,每日 3 次,1 个月为 1 个疗程,观察两个疗程,部分患者随访 1 年。

2.2 观察项目:两组患者治疗前后临床症状、体征(疼痛及关节功能分级标准参照文献[3])。实验室指标:免疫球蛋白(Ig)、补体 C₃、外周血 T 淋巴细胞亚群(采用 SAP 法,试剂盒由美国 ZYMED 公司提供)、血液流变学、前列腺素(采用放免法,试剂盒由中国医学科学院基础医学研究所提供)等。双侧骶髂关节正位片或 CT 扫描。

2.3 统计学处理:计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验,等级资料采用 Ridit 分析。

3 治疗结果

3.1 疗效评定标准:参照文献[3]标准。

3.2 总疗效比较:治疗组近期控制 5 例,显效 26 例,好转 34 例,无效 3 例,总有效率 95.59%,总显效率 45.59%;对照组近期控制 0 例,显效 10 例,好转 24 例,无效 6 例,总有效率 85%,总显效率 25%。两组总有效率差异无显著性($P > 0.05$),总显效率治疗组明显优于对照组($P < 0.01$)。

3.3 治疗前后症状及体征比较:见表 1~3,治疗后治疗组各部位疼痛均获改善,其中改善腰骶、髋、膝关节疼痛及压痛指数优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。主要体征除胸廓扩张度外,其他指标均获明显改善,显著优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.4 治疗前后免疫指标及血沉比较:见表 4、5。两组患者治疗前免疫球蛋白及补体 C₃、血沉均明显高于正常值($P < 0.01$),说明 AS 活动期处于明显的体液免疫亢进状态。另有 10 例健康人作 T 细胞亚群检测,由表 5 可见,治疗前患者 T 细胞亚群均显著低于健康对照组($P < 0.01$),提示 AS 活动期 T 细胞免疫功能低下,治疗后治疗组各项免疫指标均获改善,明显优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.5 治疗组治疗前后血液流变学变化:治疗前全血高切粘度(mPa·s)、还原低切粘度(mPa·s)、血浆比粘度(mPa·s)、纤维蛋白原(g/L)分别为 7.04 ± 0.99 、 20.83 ± 4.82 、 1.87 ± 0.17 、 6.00 ± 1.61 ,均明显高于正常值($P < 0.01$);治疗后分别为 6.82 ± 0.91 、 18.56 ± 4.84 、 1.75 ± 0.08 、 4.99 ± 2.16 ,除全血高切粘度仅有

* 山东中医药大学附属医院风湿免疫科,山东省济南市文化西路 42 号(250011)

收稿日期:2001-11-26;修回日期:2002-07-30

表 1 两组治疗前后各部位疼痛积分值比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别		腰骶	髌	膝	踝	压痛指数
治疗组	疗前	2.6±0.9(68)	3.3±0.7(42)	2.8±0.5(34)	2.0±0.5(12)	5.6±2.8(68)
	疗后	1.1±0.6(68)△△	1.1±0.6(42)△△▲	1.0±0.7(34)△△▲	1.0±0.3(12)△△	3.0±1.6(68)△△▲▲
对照组	疗前	2.7±0.5(39)	3.4±0.5(24)	3.0±0.8(21)	1.2±0.4(5)	6.0±2.9(40)
	疗后	2.0±0.7(39)△△▲▲	1.5±0.7(24)△△	2.5±0.6(21)△	0.7±0.3(5)△	4.3±3.2(40)△

与本组疗前比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与对照组疗后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 括号内为例数, 下表同

表 2 两组治疗前后脊柱功能比较(cm, $\bar{x} \pm s$)

组别		枕墙距	胸廓扩张度	Schobe 试验		指地距
				腰	腋下	
治疗组	疗前	5.6±3.3(51)	2.6±1.0(25)	2.6±1.1(62)	1.9±1.5(62)	32.8±19.6(57)
	疗后	4.0±2.3(51)△△	3.0±0.8(25)	3.9±1.3(62)△△	2.9±1.2(62)△△	10.5±4.6(57)△△
对照组	疗前	5.8±3.6(28)	2.6±1.3(16)	2.5±0.7(37)	2.0±1.3(37)	27.6±10.8(33)
	疗后	5.2±2.1(28)▲	2.8±1.1(16)	3.1±1.2(37)△△▲	2.4±1.1(37)▲	20.3±11.6(33)△△▲

表 3 两组治疗前后主要体征比较($\bar{x} \pm s$)

组别		20 米行速(s)	整体功能(分)	关节肿胀(分)	晨僵(分)	体温(℃)
治疗组	疗前	27.9±4.8(68)	2.9±1.2(68)	1.8±0.4(16)	108.7±60.4(64)	37.6±0.7(22)
	疗后	16.7±3.6(68)△△▲	1.5±0.7(68)△△▲	0.7±0.3(16)△△	26.1±12.8(64)△△▲	36.7±0.3(22)△△
对照组	疗前	24.6±7.3(36)	2.7±1.4(40)	1.6±0.5(8)	96.8±52.7(28)	37.4±0.8(11)
	疗后	19.6±5.2(36)△△	2.1±0.7(40)△	1.1±0.5(8)	48.7±20.4(28)△△	37.2±0.3(11)

表 4 两组治疗前后体液免疫指标及血沉比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IgG(mg%)	IgA(mg%)	IgM(mg%)	C3(mg%)	ESR(mm/h)
治疗组	疗前	68 1698.0±382.6	442.3±228.5	223.6±114.8	160.2±52.3	57.7±29.6
	疗后	68 1271.3±287.3△△	286.4±68.3△△	136.8±68.5△△	140.8±29.6△	29.0±11.2△△
对照组	疗前	40 1640.0±421.6	402.6±114.9	220.6±70.7	189.1±55.2	50.7±23.1
	疗后	40 1641.0±321.3	381.6±104.2	208.3±68.1	202.1±58.3	45.1±20.9
正常值		1210.0±229.6	203.0±67.6	130.0±41.8	114.0±27.6	<20

注: 正常值来源于我院免疫实验室

表 5 两组治疗前后 T 细胞亚群比较(% , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD ₃	CD ₄	CD ₈	CD ₄ /CD ₈
治疗组	疗前	68 59.78±2.53	36.07±2.32	22.43±1.11	1.60±0.11
	疗后	68 64.02±2.14△△	39.68±2.31△△	24.37±3.29△	1.68±0.13△△
对照组	疗前	40 57.86±3.21	37.26±2.71	22.87±4.09	1.62±0.23
	疗后	40 56.34±2.96△△▲	38.07±5.27	23.06±2.57	1.57±0.36
健康组		67.43±4.32	43.25±4.56	25.47±3.89	1.70±0.23

降低趋势之外, 其余指标与治疗前相比, 均获明显改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 说明本方可改善患者的血液循环状态。

3.6 治疗组治疗前后前列腺素(PGE₂)含量的变化: 治疗前为 654.29±335.90μg/L, 治疗后为 354.29±108.14μg/L, 两者比较差异有显著性($P < 0.05$), 说明本方可降低血清前列腺素含量。

3.7 两组治疗前后影像学改变: 两个疗程后, 治疗组中 57 例未见进展, 11 例较前加重; 对照组中 12 例无进展, 28 例加重。两组比较差异有显著性($P < 0.01$), 治疗组明显优于对照组。为进一步观察中药对骨质破坏的远期影响, 对治疗组中依从性较好的 11 例患者随访 1 年, 其中 7 例有所改善, 表现为骨质疏松改善, 关节模

糊减轻, 软骨下囊性变减轻; 4 例骨质疏松及破坏加重。提示中药与非甾体抗炎药不同, 有可能阻止或改善骨病变的进展, 需进一步扩大样本观察。

3.8 毒副作用观察: 治疗组有 4 例服药后出现轻度上腹部不适, 便秘, 持续 2~4 天自愈, 疗程结束均未见肝肾功能及血尿便常规的异常。

4 讨论

AS 属于中医学的“骨痹”、“肾痹”范畴, 根据多年的临床观察, 我们认为其主要病机为本虚标实。肾精亏虚, 督脉失养, 太阳经疏为发病的内在基础, 风寒湿热诸邪侵袭为发病的外部条件, 内外合邪, 久郁不散, “风变为火, 寒变为热, 湿化为痛”, 湿热瘀浊胶结, 留着骨节筋络, 郁遏肾经督脉, 形成活动期以标实为主的病机

所在^[4]。对两组 108 例患者临床表现分析:感腰骶部刺痛或痛有定处 100 例(92.5%),感灼痛 18 例(16.7%),晨僵 93 例(86.1%),膝踝关节肿胀 24 例(22.2%),发热 32 例(29.6%),舌暗红或有瘀点 36 例(33.3%),舌红 45 例(41.7%),苔黄或黄腻 75 例(69.5%),脉滑 82 例(75.9%),亦证明了这一点,故确定“清热利湿,活血通督”为主要治则,直折其势,使邪去正安,阻止病情进展。方中重用金银花、薏苡仁甘淡微寒,清热利湿,宣通经脉而不蕴邪,“善清络中风火湿热”,又无苦寒败胃之虞,以土茯苓、黄柏、虎杖清利下焦湿热,赤芍、白芍、川牛膝、虻虫、水蛭草木虫类动静相合,攻补相宜,通血脉柔筋利关节,更选独活入肾督膀胱经,可祛除肾督间邪气,又可补肝肾强筋骨顾其本虚,且能引诸药入督,直达病所。全方清、利、宣、通相辅相成,相互为用。

目前对 AS 的病因及发病机制尚未完全明了,国内外学者提出了分子模拟学说、关节源性致病肽学说、T 细胞抗原受体学说等假说。据本研究结果,结合现代医学研究进展,证明本方的作用机理在于:(1)抗感染,除抗原。分子模拟学说认为,以克雷白杆菌(KP)为主的肠道阴性菌感染是 AS 的始发因素,且与病情活动呈正相关^[5]。方中金银花、黄柏、虎杖、白芍、薏苡仁等对大肠杆菌等肠道阴性菌均有较强的抑制作用,且能增强巨噬细胞活性而消灭抗原。治疗组因肠道感染诱发或加重的 17 例,随着感染的解除,病情亦得到控制。因此,清除或抑制肠道阴性菌,削弱感染因素,可减轻外来抗原对机体的持续刺激和损伤,阻断发病的始动环节。(2)免疫调节作用。AS 患者存在着细胞免疫及体液免疫的异常。对其体液免疫亢进已趋于认同,细胞免疫报道不一^[6]。本组资料显示,活动期 CD₃、CD₄、CD₈ 及 CD₄/CD₈ 均低于正常,提示其存在细胞免疫低下状态。Vinje^[7]认为,其存在着 CD₈ 数目及功能的减退,导致体液免疫亢进,本研究结果倾向这一观点。带有 CD₈ 表面抗原的 Ts 在 T 细胞的免疫调节网络中有重要意义,可分泌抗原特异的及非特异的抑制因子,抑制 T_c、T_H 及 B 细胞的功能。推测由于 CD₈ 降低,抑制其他 T 细胞亚群及 B 细胞产生抗体功能减弱,导致 B 细胞系统的过度激活,产生大量抗体,发生针对自身组织的交叉免疫反应,造成炎症和组织损伤^[8]。治疗组在临床症状、体征改善的同时,CD₃、CD₄、CD₈、CD₄/CD₈ 及免疫球蛋白等指标均获改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。另有动物实验证明,本方不仅可以抑制免疫亢进小鼠的 QHS 及溶血素水平,而且可以调节免疫亢进及抑制小鼠的 L₃T₄⁺、Lyt-2⁺ 及 L₃T₄⁺/Lyt-2⁺ 比值,且对胸

腺、脾脏等免疫器官无影响。提示本方作用机理不同于免疫抑制药物,具有针对不同的免疫状态发挥免疫调节的作用,从而减轻自身免疫的发生发展。(3)抗炎消肿镇痛。AS 的基本病变为附着端炎。活动期抗体产生增多刺激补体,补体 C₃ 活化致肥大细胞、嗜碱性粒细胞脱颗粒,释放组胺、前列腺素等炎性介质,从而增强血管通透性,促进炎性水肿,致痛,促进成纤维细胞增生和胶原形成。试验组治疗后补体 C₃ 及 PGE₂ 显著降低,脊柱及外周关节疼痛、肿胀及发热亦获缓解。表明本方可通过抑制补体活化及 PGE₂ 的合成和/或释放,发挥抗炎消肿镇痛作用,减轻附着端炎和骨破坏。(4)降低血液粘度,改善循环状态。AS 存在血液流变学及微循环异常^[9],本研究结果与之相符。本方可通过改善血流状态,促进炎症吸收,减少致痛物质,抑制结缔组织增生;并增进脊柱、关节及周围组织的血液供应,改善营养状态,从而缓解症状,促进功能恢复。

综上所述,肾痹汤可通过多环节、多方面协同发挥作用,控制活动期 AS 病变,达到良好的治疗效果。

参考文献

- Schwarzer AC, Aprill CN, Bogduk N. The sacroiliac joint in chronic low back pain. Spine, 1995, 20(1): 31-37.
- Creemers MC, Franssen MJ, van de Putte LB, et al. Methotrexate in severe ankylosing spondylitis: An open study. J Rheumatol, 1995, 22(6): 1104-1107.
- 王兆铭, 郭晓庄, 白人驹. 中西医结合治疗风湿类疾病. 天津: 天津科技出版社, 1989: 542-551.
- 姜萍. 强直性脊柱炎论析. 浙江中医杂志, 1995, (12): 536-537.
- 袁国华, 施桂英. 抗肺炎克雷白杆菌抗体与强直性脊柱炎. 中华内科杂志, 1993, 32(7): 467-469.
- 黄峰, 陈香美, 刘成贵, 等. 强直性脊柱炎与类风湿性关节炎外周血淋巴细胞亚群测析. 中国实验临床免疫学杂志, 1991, 3(2): 32-35.
- Vinje O, Dobloug JH, Forre O, et al. Immunoregulatory T cells in the peripheral blood of patients with Bechterew's syndrome. Ann Rheum Dis, 1982, 41(1): 41-46.
- 尹玉茹, 姜萍, 姜贵宁, 等. 强直性脊柱炎免疫指标测析. 中国中西医结合风湿病杂志, 1997, 6(2): 73-75.
- 应森林, 陈建中. 强直性脊柱炎患者血液流变学的临床观察. 中国中西医结合风湿病杂志, 1994, 3(3): 144-146.

风湿病专科培训招生

本校为风湿病专科培训基地,办学 6 年来,已培养了大批专科人才,校长陶纪志治疗风湿病积累了 10 余年的治疗经验。本校主要传授中药内服外用治疗风湿病的新疗法及类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、无菌性骨坏死、肩周炎、坐骨神经痛、椎间盘突出症、颈椎、腰椎、膝关节等部位的骨质增生、产妇产后受寒引起的腰腿痛、麻、凉等治疗方法。

本校常年招生,每月 1 日、20 日开课,学期 10 天,汇 10 元报名费索取详细资料及入学通知书。学习期满成绩合格者发邢台市教委统一印制的钢印学业证书。地址:河北省巨鹿县朝阳路中医风湿病专科培训学校,邮编:055250,电话:(0319) 4338888,联系人:李老师。广告批号:2002004 号,广告编号:20030113