

五痹胶囊治疗系统性硬皮病 33 例临床研究

李学增* 李 桂* 王晓军* 夏素萍* 韩聚芳* 钮含春*

摘要 目的:评价五痹胶囊治疗系统性硬皮病(SSc)患者的临床疗效及其对外周血循环内皮细胞水平的影响。方法:将 65 例符合入选标准的 SSc 患者,采用双盲双模拟研究方法,随机分为治疗组和对照组,从 SSc 患者的临床症状积分、外周血循环内皮细胞水平变化等方面进行前瞻性对比治疗研究。结果:SSc 患者较健康人血管内皮细胞水平显著升高($P < 0.01$)。治疗后,两组患者的临床症状积分、血管内皮细胞水平明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗组在总有效率、抗体转阴率、循环内皮细胞水平下降等方面均优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:五痹胶囊能明显改善 SSc 患者的临床症状和体征,提高生活质量,保护血管内皮细胞是其作用机制之一。

主题词 硬皮病,系统性/中医药疗法 @ 五痹胶囊

Clinical Study on Wubi Capsule for Treatment of 33 Cases of Systemic Scleroderma

Li Xuezheng, Li Gui, Wang Xiaojun, et al.

(Ping'an Hospital of Shijiazhuang, Hebei 050021)

Objective: To evaluate clinical therapeutic effect of Wubi Capsule on systemic scleroderma (SSc) and its effects on level of endothelial cell in peripheral blood circulation. **Methods:** Sixty-five cases of SSc meeting the enrolled criteria were randomly divided into a treatment group and a control group by using double blind and double simulation method. Cumulative scores of clinical symptoms, changes of peripheral endothelial cell contents were compared prespectively between the two groups. **Results:** The vascular endothelial cell level significantly increased in the patient of SSc as compared with that of healthy subjects ($P < 0.01$). After treatment, cumulative scores of clinical symptoms and vascular endothelial cell level decreased significantly in both groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The treatment group was superior to the control group in the aspects of total effective rate, antibody-negative rate and the decrease of endothelial cell level in the circulation ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** Wubi Capsule can significantly improve clinical symptoms and signs, increase quality of life in the patient of SSc, and protection vascular endothelial cell might be one of its mechanisms.

Key Words Scleroderma, systemic/TCM therapy; @ Wubi Capsule

为了客观评价五痹胶囊对系统性硬皮病(SSc)患者的临床疗效,我们自 2003 年 5 月~2005 年 4 月,对 65 例符合入选标准的 SSc 患者,采用双盲双模拟研究方法,随机分为五痹胶囊组(治疗组)和薄芝片组(对照组)。观察其临床疗效、临床症状积分、血沉、类风湿因子、抗核抗体(ANA)谱、循环内皮细胞水平等变化及不良反应情况,现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准:西医诊断标准按美国风湿病学会制定的 SSc 诊断标准^[1]执行,中医诊断标准参照《中药新药治疗系统性硬皮病的临床研究指导原则》^[2]及《风湿病中西医诊疗学》^[3],并结合临床实际拟定,辨证为正气亏虚、邪毒瘀结、痹损络证。

1.2 一般资料:所有患者均来自石家庄平安医院。根据初次就诊先后,按区组随机化原则将 65 例 SSc 住院

患者分为治疗组和对照组。治疗组 33 例,男性 4 例,女性 29 例;年龄 21~62 岁,平均(43.35 ± 14.83)岁;病程 8 个月~18 年,平均(5.89 ± 3.28)年。对照组 32 例,男性 6 例,女性 26 例;年龄 19~62 岁,平均(42.55 ± 13.26)岁;病程 9 个月~19 年,平均(5.92 ± 3.45)年。经统计学处理,两组年龄、性别、硬皮病病程等方面差异无显著性意义($P > 0.05$)。15 例健康人标本来自石家庄平安医院健康体检者,其中男性 8 人,女性 7 人;年龄 18~50 岁,平均(28.26 ± 4.45)岁。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:两组患者均嘱其注意调整饮食结构并给予基础治疗。调整饮食结构包括给予低脂肪、富含营养易消化食物,少食多餐等;基础治疗包括青霉素 0.125g,每日 1~3 次,口服,住院期间给予复方丹参注射液 20ml 加入 5% 葡萄糖溶液 200ml,每日 1 次,静脉滴注。治疗组加服五痹胶囊(由土茯苓、威灵仙、薏苡仁、全蝎、蜈蚣、当归、三七、水蛭、黄芪、熟地黄、淫羊藿等组成,本院制剂室提供,批号:20030407,每粒相当于生药 1.05g),口服,每次 5 粒,每日 3 次。对照组加服

基金项目:河北省科技攻关项目(03146493A)

* 石家庄平安医院风湿免疫科,河北省石家庄市金丰路 31 号
(050021)

收稿日期:2006-01-04;修回日期 2006-06-14

Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

薄芝片(浙江瑞新药业股份有限公司生产,批号:20030128,每片含薄盖灵芝菌发酵液干浸膏 0.16g),口服,每次 4 片,每日 3 次。两组均以 3 个月为 1 个疗程,共治疗 2 个疗程。

2.2 主要症状积分观察方法:主要观察 SSc 患者皮肤、手指、关节、食管、胃肠道、肺部病变、心脏病变、肾脏病变症状及雷诺现象、消瘦、发热等其他临床症状。所有症状均采用半定量症状分级法进行观察记录。症状按严重程度分别计为 0、1、2、3、4、5 分,最后进行评分,采用尼莫地平法进行数据处理。计算公式:相对积分(S) = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 × 100%。

2.3 检测指标及方法:所有患者均于试验前 1 日及用药后第 60 天、120 天、180 天隔夜空腹采血 8ml,进行测定。用实验室常规检测方法检测外周血血沉、类风湿因子、自身抗体谱的含量,采用密度梯度离心法进行循环内皮细胞分离、计数^[4]。

2.4 统计学方法:所有数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,自身前后比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用 *t* 检验或方差分析,计数资料采用 χ^2 检验。所有资料均采用 SPSS11.0 统计软件进行统计分析。

3 治疗结果

3.1 疗效评定标准:参照《中药新药治疗系统性硬皮病的临床研究指导原则》^[2]制定。临床痊愈:症状消失,皮肤变软,各脏器系统的病变基本控制,实验室各项检测指标恢复正常, $S \geq 90\%$ 。显效:主要症状消失,皮肤基本变软,各脏器系统的病变大部分控制,实验室各项检测指标部分项目恢复正常, $70\% \leq S < 90\%$ 。有效:部分症状、体征消失,皮肤基本变软,各脏器系统的病变部分控制,实验室各项检测指标部分项目恢复正常或有所好转, $30\% \leq S < 70\%$ 。无效:症状、体征、各脏器系统的病变、实验室各项检测指标均无改善, $S < 30\%$ 。

3.2 两组总体疗效比较:表 1 示,治疗组临床痊愈 1 例,显效 13 例,有效 17 例,无效 2 例,总有效率为 93.94%;对照组分别为 0 例、7 例、13 例、12 例、62.50%。治疗组总体疗效明显优于对照组($P < 0.01$)。

表 1 两组总体疗效比较[例(%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	33	1(3.03)	13(39.39)	17(51.52)	2(6.06)	31(93.94)
对照组	32	0	7(21.88)	13(40.63)	12(37.50)	20(62.50)

3.3 两组患者治疗前后实验室指标变化比较:表 2 示,本实验 65 例 SSc 患者治疗前抗体谱检出结果分别是 ANA 检出率为 64.6%(42/65)、抗 Scl-70 检出率为 24.6%(16/65)、类风湿因子检出率为 27.7%(18/65),血沉水平升高。治疗后治疗组和对照组 ANA 转阴率分别是 65%(13/20)、22.7%(5/22),抗 Scl-70 转阴率分别是 55.6%(5/9)、28.6%(2/7),类风湿因子转阴率分别是 60%(6/10)、37.5%(3/8),两组间比较差异有显著性意义($P < 0.05$)。两组治疗后血沉水平与治疗前比较差异均有显著性意义($P < 0.01$),但两组间比较差异无显著性意义($P > 0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后血沉变化比较(mm/h, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	血沉
治疗组	治疗前	33	38.84 ± 21.49
	治疗后	33	19.36 ± 10.37 *
对照组	治疗前	32	38.33 ± 22.01
	治疗后	32	23.42 ± 14.58 *

与本组治疗前比较, * $P < 0.01$

3.4 两组患者治疗前后主要症状积分变化比较:表 3 示,治疗组治疗后各主要症状积分均明显降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),对照组治疗后手指关节、食管、胃肠道、心脏、肺部及其他症状积分明显降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。两组间比较,治疗组食管、胃肠道、心脏及其他症状积分的改善明显优于对照组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。说明五痹胶囊能较好地改善 SSc 患者食管、胃肠道、皮肤及手指关节症状;改善心肺功能,减少或减轻心肺合并症的发生;可缓解雷诺现象、消瘦、发热等症状,从而提高 SSc 患者的生存质量,加速康复进程。

3.5 两组患者治疗前后血浆血管内皮细胞水平变化比较:表 4 示,治疗前 SSc 患者血浆血管内皮细胞水平明显高于健康人群,治疗后两组血管内皮细胞水平降低,与治疗前比较差异有显著性意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),两组间比较差异亦有显著性意义($P < 0.05$),与

表 3 两组患者治疗前后主要症状积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	皮肤	手指关节	食管、胃肠道	心脏	肺部	肾脏	其他
治疗组	治疗前	33	16.69 ± 6.28	5.28 ± 2.41	21.49 ± 4.72	3.98 ± 2.29	3.35 ± 3.08	2.15 ± 2.08	6.21 ± 3.28
	治疗后	33	10.15 ± 7.21 **	3.21 ± 1.87 **	9.38 ± 4.04 * △△	1.28 ± 1.37 * △	1.79 ± 1.42 *	1.19 ± 1.42 *	3.09 ± 1.21 * △△
对照组	治疗前	32	16.31 ± 6.49	5.37 ± 2.35	21.87 ± 4.54	3.95 ± 2.33	3.27 ± 3.13	2.17 ± 2.33	6.19 ± 3.44
	治疗后	32	13.69 ± 6.96	3.28 ± 1.94 **	15.37 ± 6.28 **	2.16 ± 1.55 **	2.01 ± 1.62 *	1.41 ± 1.36	4.32 ± 1.63 **

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$

健康人群比较差异无显著性意义($P > 0.05$)。可见五痹胶囊对 SSc 患者血管内皮细胞有一定的保护作用。

表 4 两组患者治疗前后血浆血管内皮细胞水平比较($\times 10^6$ 个/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	33	6.79 ± 2.33	$4.11 \pm 1.59^{**\Delta}$
对照组	32	6.73 ± 2.45	$5.77 \pm 1.65^*$
健康组	15	3.96 ± 0.87	—

与本组治疗前比较, $* P < 0.05$, $** P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

4 讨论

SSc 是一种以弥漫性皮肤及各系统胶原纤维硬化为特征的全身性结缔组织病。临床除皮肤肿胀、硬化、萎缩影响功能致残外, 还常累及肌肉、骨关节、食管、胃肠道、肺脏、心脏、肾脏以及血管、神经等。中医将 SSc 归属于“痹证”范畴, 与“皮痹”最为相近。我们在长期的临床诊治中认识到 SSc 属本虚标实之证, “脏微浊踞, 络瘀毒壅”是其主要发病机制。“脏微”即脾肾亏虚, 气血不足; “浊踞”乃痰浊、瘀血交结阻滞; “络瘀”指脉络瘀塞; “毒壅”是邪毒壅结。该病以脾肾亏损, 气血不足为本; 痰瘀毒互结, 脉络瘀塞为标。正虚是 SSc 发病的内在基础, 邪毒外侵和(或)内生是 SSc 的发病始因, 毒瘀互结是 SSc 的主要病理症结。可以说 SSc 起于正虚, 发于邪毒, 害于瘀毒互结, 终致脏腑衰败, 正气虚损贯穿病变的始终。

针对 SSc 内外相因, 邪毒兼挟, 本虚标实, 病情顽固的特点, 五痹胶囊以祛风除湿、攻毒通络、益气养血、调补阴阳多法并施, 整体辨治。方中土茯苓、威灵仙、薏苡仁除湿祛风散寒, 兼具清热解毒, 除病变之动因; 全蝎、蜈蚣解毒攻毒、通络散结, 解风湿之顽痹; 三七、水

蛭活血化瘀, 搜脉络之瘀结; 再以黄芪益气, 当归养血, 熟地黄滋阴, 淫羊藿温阳, 四药合用具有调补气血阴阳, 补益五脏之功效, 全方祛邪以复正, 扶正以祛邪, 紧扣病机, 药证相符。药理学研究证实, 黄芪、淫羊藿、地黄有良好的免疫调节性药物, 可改善恢复异常的免疫功能; 土茯苓、当归、蜈蚣能抑制抗体生成和细胞免疫反应; 水蛭、三七、当归扩张血管, 抑制血小板凝聚, 降低血黏度; 黄芪、淫羊藿抑制成纤维细胞增生, 减少胶原合成, 从而减轻组织纤维化。

SSc 患者存在血管异常, 血管内皮细胞的损伤是 SSc 血管异常的重要病理过程。已有研究证明, 外周血管内皮细胞的水平反映血管内皮损伤的程度, 与 SSc 疾病活动程度、多系统受累程度密切相关^[5]。本研究表明, 五痹胶囊在改善 SSc 患者的临床症状和体征的同时, 能有效下调循环血液的血管内皮细胞数量, 提示五痹胶囊对 SSc 患者的血管内皮细胞损伤具有良好的治疗和保护作用。五痹胶囊能较好地改善 SSc 患者的组织纤维化、自身免疫反应和血管功能异常状态, 验证了温补脾肾、益气养血、祛风除湿、攻毒通络法在 SSc 治疗中的实际应用价值。

参考文献

- 1 吴东海. 系统性硬皮病诊治指南. 中华风湿病学杂志, 2005, 9: 47~49.
- 2 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 第 2 辑. 1995: 196~198.
- 3 周崔英, 孙素平, 傅新利主编. 风湿病中西医诊疗学. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 375.
- 4 杨映波, 王正国, 刘怀琼, 等. 100 例我国正常人循环内皮细胞的数量及形态学研究. 中华医学检验杂志, 1993, 16(1): 36~38.
- 5 苏厚桓, 李凝, 马卫华, 等. 血清中抗血管内皮细胞抗体在系统性硬皮病和系统性红斑狼疮中的临床意义. 中华风湿病学杂志, 2002, 6(3): 204.

欢迎订阅 2007 年《中医杂志》

《中医杂志》由中华中医药学会和中国中医科学院联合主办, 从 1955 年创刊以来始终坚持“以提高为主, 兼顾普及”的办刊方针, 是我国中医药界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响的国家级医药期刊。是中国自然科学核心期刊, 首届国家期刊奖获得者。2007 年《中医杂志》正文将增至 96 页, 内容将做重大调整和充实。中医药界的重大研究进展、动态及最新成果等将及时得到反映。

本刊主要栏目中“当代名医”和“临证心得”介绍名老中医辨证用药治疗疑难病的经验, 即学即用; “专题笔谈”介绍常用中药应用的新经验, 启发思路; “临床研究”介绍中医药治疗的新方法、新成果, 真实可靠; “临床解惑”回答读者遇到的各类疑难问题, 深入浅出。此外, 还辟有病例讨论、针灸经络、思路与方法、综述、百家园、中医教学等栏目。读后可使您掌握最新信息与治疗方法, 成为您学习中医药、研究中医药, 不断提高临床及研究水平的良师益友。

《中医杂志》(月刊, 大 16 开本, 96 页), 2007 年每册 8.80 元, 各地邮局办理订阅, 邮发代号: 2-698, 国外代号: M 140

《中医杂志》英文版(季刊), 本刊自办发行, 每册定价 22.00 元。

地址: 北京市东直门内南小街 16 号, 邮编: 100700, 电话: (010) 64035632。

网址: www.jtcm.net.cn, 电子信箱: jtcmcn@188.com