

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2015.08.015

克痹通络汤合独活寄生汤加减治疗强直性脊柱炎肝肾阴虚证患者 54 例临床观察

周献伟, 李 洋*

(河南省洛阳正骨医院, 河南省骨科医院, 河南省洛阳市启明南路 82 号, 471002)

摘要 目的 探讨克痹通络汤合独活寄生汤加减治疗强直性脊柱炎(AS)肝肾阴虚证患者的临床疗效及可能作用机制。方法 108 例 AS 肝肾阴虚证患者随机分为对照组与治疗组各 54 例。对照组予饭后口服吲哚美辛肠溶片 50 mg/次, 3 次/天, 治疗组给予克痹通络汤合独活寄生汤加减治疗, 每日 1 剂, 分早晚两次口服, 两组均治疗 6 个月。观察两组治疗前后体征指标和骨代谢指标变化, 并评价临床疗效及安全性。结果 治疗组临床疗效总有效率为 90.57%, 对照组为 78.85%, 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组患者治疗后枕墙距、指地距、颌柄距、胸廓活动度、腰椎活动度、脊柱活动度、“4”字试验均较治疗前显著改善($P < 0.01$), 且治疗组各指标改善程度均优于对照组($P < 0.01$)。与治疗前比较, 两组患者骨钙素(BGP)均显著升高, 甲状旁腺激素(PTH)均显著降低($P < 0.05$); 治疗后治疗组 BGP 显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗组不良事件发生率(7.55%)与对照组(3.85%)比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 克痹通络汤合独活寄生汤加减治疗 AS 肝肾阴虚证疗效确切, 其作用机制可能与调节骨代谢相关激素有关。

关键词 克痹通络汤; 独活寄生汤; 强直性脊柱炎; 肝肾阴虚证; 骨代谢

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)以侵犯脊柱为主, 同时可累及骶髂关节和周围关节的一种慢性进行性炎性疾病, 严重影响患者的生存质量^[1]。目前常规非甾体类抗炎药或物理疗法等治疗能够缓解症状, 但药物安全性尚存争议, 且停药后极易反复发作^[2]。我们采用克痹通络汤合独活寄生汤加减治疗 AS 肝肾阴虚证, 报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

收集 2010 年 8 月至 2013 年 8 月就诊于河南省洛阳正骨医院脊柱外科的 108 例 AS 门诊患者, 采用随机数字表法分为对照组与治疗组, 每组 54 例。对照组中男 47 例, 女 7 例; 年龄 18~47 岁, 平均(35.6 ± 5.7)岁; 病程 3~12 年, 平均(5.2 ± 2.8)年; 人类白细胞分化抗原 B27(HLA-B27)阳性 45 例; 髋关节受累 23 例。治疗组中男 48 例, 女 6 例; 年龄 19~49 岁, 平均(35.5 ± 5.7)岁; 病程 3~13 年, 平均(5.3 ± 2.8)年; HLA-B27

阳性 46 例; 髋关节受累 24 例。两组患者一般情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准及中医辨证标准

西医诊断标准参考《中华风湿病学》^[3]; 中医诊断及辨证标准参考《中西医结合治疗强直性脊柱炎》^[4]。

1.3 纳入标准

符合上述诊断及辨证标准者; 年龄 18~49 岁; 停用可能干扰本研究结果的药物(如肾上腺皮质激素、甲氨蝶呤或柳氮磺胺吡啶等)1 个月以上; 签署知情同意书。

1.4 排除标准

妊娠期或哺乳期妇女; 既往有严重原发性重要脏器或功能障碍性疾病, 如心脑血管疾病、肝肾功能障碍或造血功能障碍等; 晚期 AS, 且伴有严重关节畸形, 甚至残障; 合并其他风湿病。

1.5 脱落标准

由于失去联系或自行退出等因素影响, 无法持续治疗或无法评价治疗效果者; 未能按照要求配合治疗者。

* 通讯作者: zhouxianwei525@126.com, 13838875583

2 方法

2.1 治疗方法

对照组饭后口服吲哚美辛肠溶片（广东华南药业集团有限公司生产，国药准字 H44020701）50 mg/次，3 次/天。治疗组给予克痹通络汤合独活寄生汤加减治疗，方药组成：金牛七 3 厘（先煎），铁牛七 3 厘（先煎），太白三七 15 g，白芍 30 g，黄芪 30 g，当归 15 g，地龙 20 g，川芎 12 g，桂枝 10 g，鸡血藤 15 g，独活 9 g，醋乳香 9 g，醋没药 9 g，杜仲 9 g，茯苓 6 g，秦艽 6 g，防风 6 g，细辛 6 g，桑寄生 6 g，全蝎 6 g，人参 6 g，蜈蚣 2 条，甘草 6 g。按照《内科疾病诊断与疗效标准》^[9] 中关于 AS 的辨证加减：偏寒加炮附片 6 g；偏热加桑枝 12 g；湿重加薏苡仁 30 g；疼痛加金钱白花蛇 10 g；关节变形肌肉萎缩加紫河车 10 g。每日 1 剂，分早晚两次口服。两组患者均连续治疗 6 个月。治疗期间，每 2 周复查 1 次，治疗组辨证发生改变按照上述方药加减调整用药。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 体征指标^[6-7] 治疗前后分别测量患者枕墙距、指地距、颌柄距、胸廓活动度、腰椎活动度（Schober 试验）、脊柱活动度和“4”字试验（Likert4 级评分）^[8]。

2.2.2 骨代谢指标 采用放射免疫法测定骨钙素（BGP）和降钙素（HCT），采用酶联免疫法检测甲状旁腺激素（PTH）。

2.2.3 安全性指标 记录治疗期间与治疗方案相关消化系统症状和神经系统症状，如恶心、便秘和睡眠障碍。同时观察血常规、尿常规和肝功能、肾功能等情况。

2.3 疗效判定标准

依据《内科疾病诊断与疗效标准》^[9] 制定，临床控制：临床症状、体征基本消失；显著改善：临床症状、体征（包括受累关节疼痛及时晨僵、脊柱活动度等）明显改善；缓解：中医临床症状、体征有所缓解；无效：中医临床症状、体征未见缓解，甚至加重。

2.4 统计学方法

应用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理，计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间比较采用 t 检验，计数资料组间比较采用 χ^2 检验。

3 结果

对照组脱落 2 例，1 例因无法承受医疗费用自愿出院，1 例转院治疗；治疗组因转院脱落 1 例。

3.1 两组患者临床疗效比较

表 1 示，治疗组总有效率为 90.57%，略高于对照组的 78.85%，但差异无统计学意义（ $\chi^2 = 2.7913$ ， $P > 0.05$ ）。

表 1 两组强直性脊柱炎肝肾阴虚证患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	临床控制	显著改善	缓解	无效	总有效
对照组	52	19 (36.54)	12 (23.08)	10 (19.23)	11 (21.15)	41 (78.85)
治疗组	53	21 (39.62)	15 (28.30)	12 (22.64)	5 (9.43)	48 (90.57)

3.2 两组患者骨代谢指标比较

表 2 示，与本组治疗前比较，两组患者治疗后 BGP 显著增高、PTH 显著降低（ $P < 0.05$ ），两组 HCT 治疗前后比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。治疗组治疗后 BGP 显著高于对照组（ $P < 0.01$ ），PTH、HCT 与对照组比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

表 2 两组强直性脊柱炎肝肾阴虚证患者治疗前后骨代谢指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	时间	例数	BGP (ng/L)	HCT (pg/L)	PTH (ng/L)
对照组	治疗前	52	0.35 ± 0.21	2.54 ± 1.74	68.19 ± 21.37
	治疗后	52	0.54 ± 0.23*	2.48 ± 1.70	44.09 ± 19.84*
治疗组	治疗前	53	0.34 ± 0.21	2.52 ± 1.75	68.21 ± 21.35
	治疗后	53	0.69 ± 0.25*△	2.49 ± 1.72	43.89 ± 19.85*

注：BGP，骨钙素；HCT，降钙素；PTH，甲状旁腺激素；与本组治疗前比较，* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，△ $P < 0.01$

3.3 两组患者体征指标比较

表 3 示，两组患者治疗后各体征指标均较治疗前显著改善（ $P < 0.01$ ），且治疗组各指标改善均优于对照组（ $P < 0.01$ ）。

表 3 两组强直性脊柱炎肝肾阴虚证患者治疗前后体征相关指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	时间	例数	枕墙距 (cm)	指地距 (cm)	颌柄距 (cm)	胸廓活动度 (cm)	腰椎活动度试验 (cm)	脊柱活动度 (°)	“4”字试验 (分)
对照组	治疗前	52	3.78 ± 1.45	33.35 ± 10.63	3.56 ± 1.32	2.48 ± 1.46	3.39 ± 1.16	30.44 ± 12.37	1.23 ± 0.38
	治疗后	52	2.47 ± 1.38*	25.49 ± 9.96*	2.61 ± 1.28*	3.79 ± 1.51*	4.28 ± 1.24*	38.51 ± 12.55*	0.88 ± 0.35*
治疗组	治疗前	53	3.79 ± 1.45	33.38 ± 10.64	3.55 ± 1.33	2.49 ± 1.45	3.40 ± 1.15	30.45 ± 12.36	1.25 ± 0.38
	治疗后	53	1.65 ± 1.35*△	14.57 ± 9.93*△	2.10 ± 1.25*△	4.85 ± 1.52*△	5.54 ± 1.31*△	49.57 ± 13.08*△	0.51 ± 0.37*△

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

3.4 两组患者安全性指标比较

治疗期间, 对照组出现轻微恶心 1 例, 轻度便秘 1 例; 治疗组出现轻微恶心 2 例, 轻度便秘 1 例, 睡眠障碍 1 例。治疗组不良事件发生率 7.55% (4/53) 与对照组的 3.85% (2/52) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。所有不良事件患者经对症处理后未影响后期治疗, 所有患者未发现血常规、尿常规和肝功能、肾功能等异常改变。

4 讨论

现代医学认为, AS 是一种血清阴性脊柱关节病, 其主要病变部位在脊柱, 可累及骶髂关节诱发脊柱强直和纤维化, 表现为不同程度骶髂关节炎、腰椎病变、胸椎病变、颈椎病、周围关节病变等关节病变表现, 同时可侵犯心脏、眼部、耳部、肺部、神经系统、肾以及前列腺等多个系统^[1]。AS 属中医学“痹病”“历节”“骨痹”“腰痛”“龟背风”“骨蚀”“肾痹”等范畴^[2], 发病原因与风、寒、湿、热、毒、劳伤、产后、外伤及七情失调等有关, 肝肾阴虚, 气血运行缓慢, 督脉运行不利、筋骨不能得到濡养, 久而久之影响脊柱活动状态。治疗以补肝肾、益气血和通经络为主。枕墙距、指地距、颌柄距、胸廓活动度、腰椎活动度试验、脊柱活动度和“4”字试验等是评价脊柱活动状态的主要指标。

克痹通络汤合独活寄生汤^[3]具有滋补肝肾、散瘀通络、搜风祛湿以治痹的配伍特点, 共奏补肝肾、益气血和通络之功。现代药效学研究证实, 克痹通络汤能有效清除风湿、类风湿因子及其代谢产物形成的抗原抗体复合物, 改善骨代谢指标, 从而祛除深层炎症因子^[4]; 且可促进骨细胞对钙的吸收和骨细胞增殖, 改善软骨细胞功能和增加骨密度, 从而激活成骨细胞活性和抑制破骨骨细胞, 促进脊柱功能的早期康复^[5]。本研究结果显示, 治疗组治疗后 BGP 显著高于对照组, 可能是克痹通络汤合独活寄生汤加减能够促进成骨细胞的增殖和分化, 抑制机体内破骨细胞的活性和数量, 修复骨质和恢复

骨关节代偿功能, 改善骨基质分子结构, 加强骨结构力学特征, 从而促进骨的早期重建。

综上所述, 克痹通络汤合独活寄生汤加减治疗 AS 肝肾阴虚证效果确切, 可改善临床症状与体征, 改善脊柱关节活动状态, 调节骨代谢指标。

参考文献

- [1] 梁善皓, 蓝文锐, 李义凯. 正清风痛宁治疗强直性脊柱炎疗效与安全性的系统评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(21): 323-330.
- [2] 王芳. 中西医结合治疗活动期强直性脊柱炎 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(6): 265.
- [3] 蒋明, DAVID YU, 林孝义, 等. 中华风湿病学 [M]. 北京: 华夏出版社, 2004: 1014.
- [4] 伊智雄. 中西医结合治疗强直性脊柱炎 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 88-89.
- [5] 朱文玲. 内科疾病诊断与疗效标准 [M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 2006: 272.
- [6] 齐向阳. 补肾通痹汤治疗强直性脊柱炎的临床研究 [J]. 济南: 山东中医药大学, 2012: 10.
- [7] 贾凯君. 三种治疗方案对强直性脊柱炎证型的干预研究 [J]. 济南: 山东中医药大学, 2012: 5.
- [8] 吕昊哲, 常惟智, 孙妍, 等. 蠲痹汤治疗强直性脊柱炎的临床研究 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 7(13): 26-27.
- [9] 彭建英, 阎小萍. 补肾强督方治疗强直性脊柱炎 50 例临床研究 [J]. 北京中医药大学学报 (中医临床版), 2011, 18(6): 18-19.
- [10] 秦俭, 姚建, 佟颖. 健脊方汽疗配合康复训练对强直性脊柱炎患者关节状态的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(13): 246-247.
- [11] 白宝华, 鲁伟丽. 克痹通络汤合独活寄生汤加减治疗强直性脊柱炎临床观察 36 例 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(8): 2074-2075.
- [12] 张建英, 杨继国, 王海军, 等. 补肾中药治疗强直性脊柱炎安全性系统评价 [J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(1): 71-73.
- [13] 张楠, 阎小萍, 陶庆, 等. 综合强化疗法治疗强直性脊柱炎 40 例临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(4): 558-559.

Combination with Modification of *Kebi Tongluo Tang* (克痹通络汤) and *Duhuo Jisheng Tang* (独活寄生汤) for Ankylosing Spondylitis with Liver and Kidney Yin Deficiency Pattern: A Clinical Observation on 54 cases
ZHOU Xianwei, LI Yang

(Luoyang Bone Setting Hospital of Henan Province, Henan Province Hospital Department of orthopedics, Henan Province, 471002)

ABSTRACT Objective To analyse the effect and its possible mechanism of modification of *Kebi Tongluo Tang* and *Duhuo Jisheng Tang* on treating ankylosing spondylitis (AS) patients with liver and kidney Yin Deficiency pattern.

Methods One hundred and eight AS patients were randomly divided into a control group and a treatment group, with

54 cases in each group. The control group was treated with oral administration of indomethacin enteric-coated tablets after a meal, 50 mg per time, trice per day for 6 months, and the treatment group was given modification of *Kebi Tongluo Tang* and *Duhuo Jisheng Tang*, one dose daily, half in the morning and half in the evening for 6 months. The changes of physical signs and bone metabolism were observed before and after treatments, and the efficacy and security were also evaluated. **Results** The total effective rate in the treatment group was 90.57%, showed no obviously difference compared with 78.85% in the control group ($P > 0.05$). Compared with pre-treatment, the physical signs indexes including the pillow-wall distance, finger-floor distance, jaw-handle distance, the mobility of the thoracic, lumbar vertebra and spine, and the Gaenslen test were significantly improved in both groups ($P < 0.01$), and the treatment group showed more improved than the control group ($P < 0.01$). Meanwhile, the bone gla protein (BGP) of patients were much increased and the parathyroid hormone (PTH) were markedly descend in both groups ($P < 0.05$), especially BGP in the treatment group ($P < 0.05$). There is no significant difference in the adverse event rate between the treatment group (7.55%) and the control group (3.85%) ($P > 0.05$). **Conclusion** The modification of *Kebi Tongluo Tang* and *Duhuo Jisheng Tang* had good efficiency in treating AS, and its mechanism might be related with regulating the hormones associated with the bone metabolism.

Keywords *Kebi Tongluo Tang*; *Duhuo Jisheng Tang*; ankylosing spondylitis (AS); liver and kidney yin deficiency pattern; bone metabolic marker

(收稿日期: 2014-04-11; 修回日期: 2014-09-20)

编辑: 焦爽

中药上市后大品种二次研发高层培训班通知

由世界中医药学会联合会国际合作部《世界中医药》杂志社联合主办的国家中医药继续教育项目“中药上市后大品种二次研发高层培训班”拟于 2015 年 5 月在北京举办。由北京华盛国际医药信息交流中心、北京漫青国际医药科技有限公司承办,由中国中医科学院中药所药物安全性评价中心主任、博士生导师、世界中联中药新型给药系统专业委员会会长、药品管理与中药知识产权保护委员会主任委员叶祖光首席研究员,中国中医科学院临床医院研究所常务副所长谢雁鸣研究员、中国中医科学院西苑医院翁维良首席研究员以及上海中医药大学(原国家药审中心中医临床部部长)张磊教授等主讲。

1. 授课内容:中成药大品种上市后再评价;循证医学在中药临床再评价中应用;中药注射剂的风险评估与管理;基于真实世界的临床研究;中药 IV 期临床研究与再评价;基于临床的中药新药的研发;中药上市后合理用药的研究与评价;中药上市后安全性再评价的研究;中成药进入医保社保相关政策解读;中药新药临床研究的进展等。

2. 培训对象:各医药企业公司(厂)、保健品公司(厂)董事长、总经理、科研、市场、媒体筹划、产品开发(研发)、公共事务部、学术等部门负责人和各大院校(所)医院科研管理及研究人员等。

3. 培训时间与学费:学期 4 天(报到 1 天,授课 3 天),每位学员学费 2960 元/人,海外学员 3980 元/人(含午餐、场地费、讲议费、专家课时费、证书费、纪念品等)。报名时交个人身份证复印件,2 寸免冠照片 2 张。报名:国内报名费 200 元/人(含在学费中);海外学员报名费 400 元/人(含学费中,可将报名费汇到指定帐户或邮局)。

4. 学满课时待遇:按国家中医药继续教育之规定,学满课时颁发中英文对照结业证书,并授予 I 类学分 12 学分证书。参加学习班学员的投稿达到《世界中医药》杂志登刊标准者优先发表。

5. 培训地点与住宿:中国中医科学院内(北京市东直门内南小街 16 号)。

6. 汇款方式:邮局汇款收款人:北京华盛国际医药信息交流中心,地址:北京市朝阳区小营路 19 号财富嘉园 A 座 301 室;银行汇款户名:北京华盛国际医药信息交流中心,开户银行:兴业银行知春路支行,帐号:321180100100043563。

7. 联系方式:北京市朝阳区小营路 19 号财富嘉园 A 座 301 室,世界中医药学会联合会国际合作部。邮编:100101。联系人:王炳岐、徐晖、赵和爱、景晓杨(13901318403),邓爱英(13051608026)。邮箱:13901318403@139.com。电话/传真:(010)58239066、(010)58239055。叶恒(13501288390)。邮箱:hy0388@163.com。