

疏肝健脾固髓方对多发性硬化复发的影响初步报告

周宇倩^{1*} 毛文琴^{1△} 张晓君² 李涛¹

摘要 目的 观察中药疏肝健脾固髓方干预对多发性硬化(multiple sclerosis, MS)复发的影响。**方法** 采用队列研究设计,按照是否联合中药治疗将 MS 患者分为试验组 14 例和对照组 21 例。两组急性期均予皮质激素或丙种球蛋白治疗。缓解期试验组予疏肝健脾固髓方治疗;对照组不予用药或仅用硫唑嘌呤治疗。患者首次就诊后即进行长期随访,连续观察时间 10~131 个月。计算两组患者治疗前后复发间期和年平均复发次数。**结果** 治疗后,试验组复发间期较本组治疗前明显延长,年平均复发次数减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组比较,差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 疏肝健脾固髓方在延长 MS 复发间期、减少年平均复发次数方面有较好疗效,具有进一步研究价值。

关键词 多发性硬化;中药;疏肝健脾固髓方;复发

Effects of Shugan Jianpi Gusui Recipe on Multiple Sclerosis Recurrence: a Primary Report
ZHOU Yu-qian¹, MAO Wen-qin¹, ZHANG Xiao-jun², and LI Tao¹ 1 Department of Neurology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091), China; 2 Department of Neurology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing (100730), China

ABSTRACT Objective To observe the effects of Shugan Jianpi Gusui Recipe (SJGR) on multiple sclerosis (MS). **Methods** A case cohort study was used. The MS patients were assigned to the test group (14 cases) and the control group (21 cases) according to whether they would combine with Chinese herbs. Corticosteroids or gamma globulin was administered to all patients in the acute phase. SJGR was administered to patients in the test group in the remission phase, while those in the control group were not treated or treated by azathioprine alone. They were followed-up for a long time after their first visits. The observation time ranged 10–131 successive months. The recurrence intervals and the yearly average recurrence times were calculated in the two groups. **Results** When compared with before treatment, the recurrence interval was obviously prolonged, and the yearly average recurrence times decreased in the test group after treatment with statistical difference ($P < 0.05$). There was statistical difference in the recurrence interval and the yearly average recurrence times between the test group and the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** SJGR showed better effects in prolonging the recurrence interval and reducing the yearly average recurrence times of MS patients. It is worth further researches.

KEYWORDS multiple sclerosis; Shugan Jianpi Gusui Recipe; recurrence; treatment

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是以神经中枢系统(CNS)白质脱髓鞘病变为特点的自身免疫性疾病。该病临床分为几种亚型,其中复发缓解型占 80%以上,每次发作后遗留神经功能障碍,最终将导致残疾。目前认为,皮质激素和免疫球蛋白可以改善 MS 发作期症状,但不能改变疾病的病程^[1,2]。因此,防止复发是 MS 治疗的关键。近年来,国外已证实应

用 β 干扰素及醋酸格拉泰咪尔(glatiramer)对防止 MS 复发有效,但疗效有限^[3,4],其昂贵的价格和不良反应限制了在国内的应用。近年来国内报道了一些应用中医药治疗 MS 的探索,但数量不多,多为发作期与皮质激素联合治疗,认为对改善急性期症状和减少激素不良反应有一定帮助^[5-11],而对 MS 复发的报道较少^[12]。笔者对 MS 进行了近 10 年的中医治疗和跟踪观察,显示出较好疗效,现将初步结果报道如下。

作者单位:1. 中国中医科学院西苑医院脑病 1 科(北京 100091);
2. 首都医科大学北京同仁医院神经内科(北京 100730)

通讯作者:李涛, Tel.:010-62835331, E-mail:lt0016@263.net

* 现在山西长治医学院附属和济医院中医科(山西长治 046000);[△] 现在江苏省中西医结合医院老年病科(南京 210028)

资料与方法

1 诊断标准 MS 诊断参照 2005 年(修订)的 McDonald MS 标准^[13]:(1)发作次数 ≥ 2 次且 MRI

病灶 ≥ 2 个;(2)发作次数 ≥ 2 次,MRI病灶为1个,MRI显示空间的多发,或 ≥ 2 个与MS临床表现一致的MRI病变加阳性的脑脊液表现,或再一次不同部位的发作;(3)发作1次且MRI病灶 ≥ 2 个,MRI显示时间的多发,或第2次临床发作;(4)发作1次且MRI病灶为1个,MRI显示空间的多发,或 ≥ 2 个与MS临床表现一致的MRI病变加阳性的脑脊液表现且MRI显示时间的多发,或第2次临床发作。符合以上4项标准中的任何1项即可诊断为MS。临床分型采用美国多发性硬化学会1996复发缓解型标准^[14]:疾病早期有反复发作和缓解,两次复发间期病情稳定,对治疗反应佳。

2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合MS诊断标准;(2)符合复发缓解型;(3)发病年龄18~65岁;(4)入组前病程 >1 年,复发次数 ≥ 2 次。排除标准:(1)非MS的其他脱髓鞘疾病;(2)入组前6周内使用免疫抑制剂治疗者不作为试验组;(3)严重精神病患者不能配合临床调查者;(4)合并重要器官严重疾病,不适合长期服用中药治疗者;(5)同时参加其他研究者。

3 一般资料 收集2001年4月—2012年4月在中国中医科学院西苑医院及北京同仁医院神经内科门诊及病房就诊的MS患者,共35例,其中试验组14例全部来自中国中医科学院西苑医院,对照组21例来自北京同仁医院神经科。两组患者治疗前平均发病年龄、病程、复发次数比较(表1),差异均无统计学意义($P>0.05$)。

4 治疗方法

4.1 对照组 急性期予皮质激素或丙种球蛋白治疗。皮质激素治疗采用甲强龙(Pfizer Manufacturing Belgium NV生产,注册证号:H20080284,40 mg/瓶)静脉滴注1 000 mg,每日1次,每3日递减半量,至120 mg/日后改为口服醋酸泼尼松片(天津天力生制药股份有限公司生产,5 mg/片)60 mg/日,每周递减10 mg/日,至30 mg/日后每周递减5 mg/日,直至停用;少数使用皮质激素效果不佳患者可以单独或合并使用丙种球蛋白(成都蓉生药业有限责任公司生产,2.5 g/瓶)治疗,给药剂量0.4 g/kg,连续静脉滴注5天。缓解期不予用药或仅用免疫抑制剂依木兰(硫唑嘌呤,德国Excella GmbH公司生产,

50 mg/片),每日口服50 mg治疗,视患者临床反应和血液学情况调整用量。

4.2 试验组 急性期用药同对照组。缓解期予中药汤剂治疗,采用西苑医院经验方疏肝健脾固髓方,处方为:柴胡12 g 白术15 g 白芍15 g 当归12 g 土茯苓15 g 枳壳15 g 甘草6 g。并随症加减:气虚者加黄芪;阳虚者加制附子、桂枝;阴虚者加川牛膝、地黄;血虚者加紫河车、菟丝子;湿热内盛皮肤瘙痒者加地肤子、白鲜皮;热盛者加金银花、连翘、黄芩。每日1剂,水煎400 mL,分两次服,每次200 mL。MS系终身疾病,需长期治疗。试验组在皮质激素减量期,至皮质激素停药后第1个月每日服用中药;皮质激素停药1个月后,若病情稳定,每月连续服用7~10日中药,期间若疾病复发,则按照MS急性发作期治疗方案治疗。一旦入组则对其治疗过程进行追踪观察,并记录。

5 观察指标及方法 详细询问每位初诊患者病史,记录复发情况和用药情况,所有MRI片均拍摄记录。观察患者治疗前后平均复发间期及年平均复发次数。两组患者在首次就诊后即进行长期随访,试验组观察时间不短于治疗前平均复发间期,实际观察时间为10~131个月。

6 统计学方法 利用SPSS 17.0统计软件建立数据库。描述性统计分析,指出均数,标准差,发生率,发生频数。计量资料考察正态分布,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

两组患者治疗前后平均复发间期及年平均复发次数比较(表2) 两组患者治疗前,平均复发间期及年平均复发次数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与本组治疗前比较,试验组治疗后平均复发间期延长、年平均复发次数明显减少,差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组治疗后平均复发间期及年平均复发次数变化不明显,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,试验组平均复发间期明显长于对照组,年平均复发次数较对照组明显减少,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表1 入组时两组患者一般资料比较

| 组别 | 例数 | 发病年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$) | 病程 (月, $\bar{x} \pm s$) | 复发次数(例) | | | | | |
|----|----|-------------------------------|-----------------------------|---------|----|----|----|----|--------|
| | | | | 2次 | 3次 | 4次 | 5次 | 6次 | >7 次 |
| 试验 | 14 | 48.86 \pm 10.54 | 43.36 \pm 39.70 | 3 | 6 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| 对照 | 21 | 46.00 \pm 10.25 | 48.38 \pm 40.52 | 8 | 3 | 4 | 2 | 3 | 1 |

表 2 两组患者治疗前后平均复发间期及
年平均复发次数比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 复发间期(月) | | 复发次数(次/年) | |
|----|----|--------------|-----------------------------|-------------|---------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 试验 | 14 | 11.38 ± 8.80 | 31.76 ± 21.59* [△] | 2.06 ± 1.94 | 0.56 ± 0.36* [△] |
| 对照 | 21 | 12.53 ± 8.23 | 14.26 ± 6.30 | 1.44 ± 0.98 | 1.03 ± 0.49 |

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同期比较, $^{\Delta}P < 0.05$

讨 论

流行病学资料表明,在 MS 的早期阶段,复发缓解型达患者总数的 80% 以上。MS 每次发病所产生的后遗症会呈现进行性积累,从而最终导致残疾和生活障碍。由于目前还无根治方法,因此,如何延长复发时间成为 MS 防治中亟需解决的问题。

目前 β 干扰素是国内少数临床用于预防 MS 复发的西药,对于减少复发具有一定作用,但流感样症状、肝功能损害、白细胞减少或贫血及严重过敏反应等不良反应,以及昂贵的价格限制了其在我国的应用。

中医无多发性硬化的病名,目前根据临床症状确定疾病归属,以肢体无力或瘫痪为主者,属痿证、风痺;走路不稳、共济失调者,属骨繇;以视力障碍为主者,属昏渺、青盲、视歧等。中医学理论认为,脾主肌肉,脾失健运,水谷精微乏源,不能充养四肢则痿软无力。肝藏血而主筋脉,开窍于目,肝血不足则视物昏渺;肾为先天之本,主骨,生髓,肾水不足则肝阳偏亢,化风则肢体震颤。而患者情志郁闷、两胁胀满、或急躁易怒等表现较为常见,显肝郁气滞之征。从症状分析,MS 主要累及脾、肝、肾三脏,及气血输布失常,表现为本虚标实之证。禀赋不足,脏腑功能虚弱为其主因,本虚气血不足,卫外不固,故常因外感毒邪而导致脏腑虚损。患者久病症状迁延不愈,复加情志不遂,气血逆乱,故而发病或病情加重。虽然先天禀赋不足药力难以逆转,然而祛除毒邪内扰,平复气血逆乱,气血畅达则脏腑可充分发挥其功能,进而促进病症的康复与稳定。本研究针对 MS 缓解期,毒邪内扰表现已不明显,而气血逆乱未平是为复发加重的主要原因。肝藏血,主疏泄,输布气血以濡养筋脉、四肢百骸、开窍于目,是脏腑虚损与疾病发生之纽带,为本病发病的核心病机。故治宜标本兼顾,调肝以抚平逆乱之气机,健脾以充实生化之源,祛除残余毒邪则可减少复发。故以调肝理气健脾养血为主,祛毒邪为辅。

疏肝健脾固髓方为中国中医科学院西苑医院李涛主任医师治疗 MS 的经验方,以古代名方四逆散加味为基础随症加减。基本方中柴胡疏肝解郁,透邪外出;

白芍养血柔肝滋阴;当归养血活血,与白芍合用,养肝体以助肝用,并可牵制柴胡,以防升散太过而耗阴伤血;白术健脾益气,以化生营血;枳壳理气解郁,与柴胡为伍,一升一降,加强舒畅气机之功,并奏升清降浊之效;与白芍相配,又能理气和血,使气血调和;土茯苓除湿解毒,既助气血流通,又通利关节,治 MS 久病后之拘挛;甘草既健脾又调和诸药,共奏透邪解郁,疏肝理气,调和气血之效,使邪去郁解,气血调畅,缓解拘挛症状,防止复发。并视兼症情况随证加减,以切合患者寒热体质及脏腑气血变化。

本方治疗 MS 的机理尚不明确,但近年来的中药药理学研究认为,柴胡通过促进下丘脑—垂体—肾上腺素系统功能,从而促进 ATCH 分泌,提高血清中皮质酮水平^[15]。柴胡有解热抗炎作用,抑制组织胺的释放和多形核白细胞游走,对肉芽肿有较强的抑制作用^[16]。对二甲苯所致耳肿胀模型和蛋清所致大鼠足趾肿胀模型有抑制作用^[17];芍药提取物对大鼠蛋清急性炎症、水肿有显著的抑制作用,抑制鼠肉芽肿增生,影响机体内前列腺素 F2 α 和前列腺素 E $_3$ 的水平^[18,19]。甘草对肾皮质的 11 β -羟化类固醇脱氢酶有抑制作用,可使血液中糖皮质激素水平升高,具有皮质激素样作用^[20]。另外,枳壳也有抗过敏作用^[21],土茯苓对二甲苯所致小鼠耳肿胀、蛋清及角叉菜胶所致小鼠足趾肿胀均有明显抑制作用^[22]。综上,疏肝健脾固髓方可能通过抗过敏、抗炎作用,调整 MS 的免疫功能而减少复发,进而延缓患者的累积性神经功能损伤。这与当前 MS 治疗的有效药物无论是皮质激素还是 β 干扰素大多通过影响炎症反应而发挥治疗作用的机理具有相似之处。

近年来,虽然有一些采用中医药治疗 MS 的报道,但疗程较短,大多在急性期皮质激素和免疫球蛋白基础上应用^[5,8],对中药疗效的评价容易受到西药的干扰;而对于 MS 中药治疗远期疗效的报道相对较少,在长期研究过程中难以获得随机对照是目前所面临的共同问题^[10-12]。本研究开始阶段即采用中、西医医院合作队列研究方式,未能做到完全随机对照。

本研究主要针对缓解期预防复发,长期跟踪观察显示,中药可以延长 MS 的缓解期时间并减少复发次数,而且中药毒副反应较小,多数患者经济负担在可接受范围,利于临床普及使用,这在缓解期尚无理想西药治疗的情况下,中药可以为 MS 患者提供新的治疗选择。

由于该病发病率较低,复发周期长达数月甚至 1 年以上,疗效观察周期常常需要 1 年以上,研究进行

非常困难。本文报道病例尽管有超过 10 年的追踪观察,但收集的病例数较少,还做不到随机对照,确切疗效有待今后进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Myhr KM, Mellgren SI. Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis [J]. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2009, (189): 73-80.
- [2] 董会卿,刘峥,张晋,等.长期应用糖皮质激素治疗对 RRMS 患者临床复发和神经功能残疾进展的影响[J].*中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2010, 17(5): 323-326.
- [3] Comi G, Hartung HP, Martinelli BF. Evidence for use of glatiramer acetate in multiple sclerosis [J]. *Lancet Neurol*, 2005, 4(2): 75-76. Discussion 76-77.
- [4] Panitsh H, Goodin DS, Francis G, et al. Randomized, comparative study of interferon beta 1a treatment regimens in MS: the Evidence Trial [J]. *Neurology*, 2002, 59(10): 1496-1506.
- [5] 樊永平.二黄方治疗多发性硬化急性发作的临床观察[J].*北京中医药大学学报*, 2006, 29(4): 273-276, 280.
- [6] 郑燕芳.长疗程辨证治疗多发性硬化的体会[J].*陕西中医*, 2007, 28(11): 1572-1573.
- [7] 梁健芬,董少龙,姚春.中西医结合治疗多发性硬化疗效观察[J].*辽宁中医杂志*, 2000, 27(5): 221-222.
- [8] 王殿华,李永利,平阳.益髓灵胶囊治疗多发性硬化 60 例临床观察[J].*山东中医杂志*, 2005, 24(3): 151-152.
- [9] 陈阳.辨证治疗多发性硬化 32 例临床观察[J].*国医论坛*, 1997, 12(6): 28.
- [10] 张晓雪.补肾益气活血汤治疗多发性硬化 49 例临床观察[J].*山西中医*, 2006, 22(4): 13-14.
- [11] 王宝亮,钱百成.中西医结合治疗多发性硬化症 163 例[J].*中医研究*, 2009, 22(3): 44-45.
- [12] 高敏,高聪,杨宁,等.地黄合剂预防多发性硬化复发的临床观察[J].*中国中医药信息杂志*, 2003, 10(7): 59.
- [13] McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from international panel on the diagnosis of multiple sclerosis [J]. *Ann Neurol*, 2001, 50(1): 121-127.
- [14] Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis [J]. *Neurology*, 1996, 46(4): 907-911.
- [15] Yokoyama H, Hiai S, Oura H, et al. Effects of total of saponins extracted from several crude drugs on rat adrenocortical hormone secretion [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1982, 102(6): 555-559.
- [16] 王浴生主编.中药药理与应用[M].北京:人民卫生出版社,1983:86.
- [17] 李振宇,李振旭,韩华,等.北柴胡根及其地上部分抗炎药理作用的比较研究[J].*中医药信息*, 2009, 26(6): 34-35.
- [18] 李金生.白芍食疗的回顾与展望[J].*中药通报*, 1987, 12(8): 54.
- [19] 杨琪伟,杨莉,熊爱珍,等.赤芍和白芍抗炎作用的 UP-LC-MS 代谢组学初步研究[J].*中国中药杂志*, 2011, 36(6): 694-697.
- [20] 张宝恒,贾健宁,王惠琴,等.乌拉尔甘草的抗炎作用[J].*中草药*, 1991, 22(10): 452-453.
- [21] 明彩荣,刘海星,井欢,等.中药抗过敏反应的显微分子干涉显微镜观察[J].*中医药学刊*, 2001, 19(3): 275.
- [22] 张白嘉,刘亚欧,刘榴,等.土茯苓及落新妇苷抗炎、镇痛、利尿作用研究[J].*中药药理与临床*, 2004, 20(1): 11-12.

(收稿:2012-03-15 修回:2012-09-07)