· 临床论著 ·

323 例强直性脊柱炎患者健脾化湿益肾通络方药应用的队列研究

方妍妍[1] 刘 健[2] 万 磊[2] 忻 凌[2] 董文哲[1] 文建庭[1]

摘要 **目的** 通过随访强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)出院患者健脾化湿益肾通络方药的应用情况,分析中医药治疗与终点事件发生的相关性。**方法** 采用队列研究设计。电话随访安徽中医药大学第一附属医院 2012 年 1 月 1 日—2016 年 6 月 30 日 AS 住院患者 399 例,依据出院后服用中成药、中药汤剂的时间,将随访成功 323 例患者分为高暴露组(159 例),中暴露组(38 例),低暴露组(70 例),非暴露组(56 例),采用 χ^2 检验、*Logistic* 回归分析(健脾化湿代表药:茯苓、薏苡仁、陈皮,祛风益肾代表药:威灵仙、川芎、桑寄生,活血通络代表药:丹参、桃仁、红花)治疗与终点事件(全因死亡、手术治疗、再发入院、关节外病变)发生的相关性。**结果** 失访率 19.05%(76/399);出院后应用中成药、中药汤剂≥28 天的 AS 患者共 267 例,应用频次较高的口服中成药依次为杜仲壮骨丸、新风胶囊、黄芩清热除痹胶囊、雷公藤多苷片等,中药汤剂依次为四妙散、独活寄生汤、身痛逐瘀汤、桃红四物汤等。终点事件共发生 6 例,其中高暴露组发生 0 例,中暴露组 1 例(26.32%),低暴露组 2 例(28.57%),非暴露组 3 例(53.57%),发生率差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 终点事件的发生与中医药治疗的强度相关,以陈皮、桑寄生等为代表的健脾化湿益肾方药能减少 AS 患者终点事件的发生。

关键词 强直性脊柱炎; 健脾化湿益肾通络药; 终点事件; 队列研究

Chinese Herbs for Pi Invigorating, Dampness Resolving, Shen Benefiting, and Collaterals Dredging Treated 323 Ankylosing Spondylitis Patients: a Cohort Study

FANG Yan-yan[1], LIU Jian[2], WAN Lei[2], XIN Ling[2], DONG Wen-zhe[1], and WEN Jian-ting[1] *1 Graduate School, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei (230038); 2 Department of Rheumatology, First Affiliated Hospital, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei (230031)*

ABSTRACT **Objective** To analyze the correlation between TCM treatment and endpoint events by follow-ups of the application of Chinese herbs for Pi invigorating, dampness resolving, Shen benefiting, and collaterals dredging (CHs-PIDSSBCD) for treating ankylosing spondylitis (AS) patients. **Methods** A cohort study design was used. Totally 399 AS inpatients were followed-up at First Affiliated Hospital, Anhui University of Traditional Chinese Medicine from January 1, 2012 to June 30, 2016 by telephone. According to the time points of taking Chinese patent medicine and Chinese medicine decoction after discharge, patients successfully followed-up were assigned to high exposure group (159 cases), middle exposure group (38 cases), low exposure group (70 cases), and non-exposure group (56 cases). Using χ^2 test and *Logistic* regression analysis (representative drugs of Pi invigorating and dampness resolving: poria, coix seed, tangerine peel; representative drugs of wind removing and Shen invigorating: *Radix et Rhizoma* Clematidis, *Ligusticum Chuanxiong*, *Taxillus Chinensis*; representative drugs of blood activating and collaterals dredging: *Salvia Miltiorrhiza*, peach kernel, safflower), the correlation between

基金项目:国家中医药重点学科中医痹病学建设项目(No. 国中医药发[2009]30 号);国家临床重点专科中医风湿病科建设项目(No. 财社[2013]239 号);安徽省重点实验室建设项目(No. 1306c083035);国家科技支撑计划课题(No. 2012BA126B02);安徽省重点实验室:现代中医内科应用基础与开发研究(No. 1606c08238)

作者单位:1.安徽中医药大学研究生院(合肥 230038);2.安徽中医药大学第一附属医院风湿病科(合肥 230031)

通讯作者:刘 健, Tel: 13955109537, E-mail: liujianahzy@126.com

DOI: 10.7661/j. cjim. 20181126. 093

treatment and endpoint events (all-cause death, surgical treatment, re-admission, extra-articular lesions) were analyzed. Results　A total of 323 patients completed follow-ups, and the follow-ups loss rate was 19.05% (76/399). There were 267 AS patients who took Chinese patent medicine and Chinese medicine decoction for at least 28 days after discharge. Chinese patent medicines with higher frequency of application were sequenced as Duzhong Zhuanggu Pill, Xinfeng Capsule, Huangqi Qingre Chubi Capsule and Tripterygium Polyglycosides Tablet, and so on. Traditional Chinese medicine decoctions with higher frequency of application were sequenced as Simiao Powder, Duhuo Jisheng Decoction, Shentong Zhuyu Decoction, Taohong Siwu Decoction, and so on. End point event occurred in 6 cases, including 0 cases in the high exposure group, 1 case (26.32%) in the middle exposure group, 2 cases (28.57%) in the low exposure group, and 3 cases (53.57%) in the non-exposure group (P <0.05). Conclusions　The occurrence of endpoint events was correlated to the intensity of TCM treatment. CHs-PIDSSBCD represented by tangerine peel dried and *Taxillus Chinensis* could reduce the occurrence of endpoint events in AS patients.

KEYWORDS　ankylosing spondylitis; Chinese herbs for Pi invigorating, dampness resolving, Shen benefiting, and collaterals dredging; endpoint event; cohort study

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种常见的,主要累及中轴关节、骶髂关节的自身免疫性疾病,呈慢性、进行性,后期致脊柱强直僵硬,严重者可引起心、肺等功能下降[1,2],而西药治疗 AS 不良反应较大、停药易复发及治疗费用较高等。健脾化湿益肾通络中药治疗 AS 已取得较好的疗效且无明显不良反应[3],汪四海等[4]运用健脾化湿通络疗法治疗 30 例AS 患者,临床治愈 6 例,显效 9 例,有效 13 例,有效率为 93.3%。谌曦等[3]清热补肾健脾通络法合新风胶囊治疗 25 例活动期 AS 患者 3 个月,晨僵时间显著缩短(P < 0.01)。本团队针对 AS 患者出院后进行电话随访,观察健脾化湿益肾通络药的服用情况对终点事件发生的影响,整理临床常用方剂中药物,探讨健脾化湿益肾通络中药治疗 AS 与终点事件发生的相关性。

资料与方法

1　诊断标准

1.1　AS 西医诊断标准　参照 1984 年美国风湿病学会修订的 AS 诊断标准[5]。

1.2　中医辨证分型标准　参照《中药新药治疗痹病的临床研究指导原则》[6]标准诊断。若符合以下 4 项以上者评定为该病处于活动期:(1)晨僵≥30 min;(2)因疼痛、僵硬、夜甚而影响睡眠;(3)外周关节炎;(4)血沉(ESR)≥30 mm/h(魏氏法);(5)C-反应蛋白(CRP)≥20 mg/L;(6)血清 IgA 含量≥3.9 g/L;(7)脊柱痛;(8)正常呼吸时胸痛或颈活动时疼痛或僵硬;(9)昼或夜间双臀痛。

2　纳入标准　(1)符合 AS 的西医诊断标准及中医辨证分型标准;(2)年龄 18 ~60 岁;(3)全部患者知情同意并签署知情同意书。

3　排除标准　(1)疾病晚期脊柱强直,严重关节畸形患者;(2)合并急性眼炎需用肾上腺皮质激素治疗者;(3)合并有心脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者;(4)妊娠、哺乳期的女性患者。

4　一般资料　399 例均为 2012 年 1 月 1 日—2016 年 6 月 30 日安徽中医药大学第一附属医院 AS 住院患者,出院后以服用中成药和中药汤剂为主,并将应用口服中成药及中药汤剂时间 <28 天(包括用中药者)定义为非暴露组,将口服中成药及中药汤剂时间 >28天定义为暴露组,其中 28 天 ~3 个月为低暴露组,3$^+$ ~6 个月为中暴露组, >6 个月为高暴露组。根据队列研究样本量计算公式[7],设 α =0.05, β =0.2,查表得式中 U1-α/2 =1.96, U1-β =1.28; c 为暴露组与非暴露组的人数之比,此处设为 1; P1 = 暴露组的发生率, P0 = 非暴露组的发生率, P = 两组发生率的平均值。查阅文献[8 -10]益气健脾化湿通络中药新风胶囊的临床平均有效率约为 84%,西医常规对照用药柳氮磺吡啶的有效率为 66%。计算样本量为: $N = (1.96 + 1.28)2 \times 2 \times 0.75 \times (1 - 0.75)/(0.84 - 0.66)2 = 121.5$,即每组需要约 122 例病例,结合所设定 20%失访率,最终确定需收集样本量至少为 292 例,本研究获本院伦理委员会批准[伦理号:2012AH -023 -01(C1)(J)]。

5　治疗药物　参照《强直性脊柱炎相关指南》[11],记录随访期间患者应用。(1)常规西药:包括塞来昔布、沙利度胺、柳氮磺吡啶、甲氨蝶呤等。(2)出院后常用的口服中成药:杜仲壮骨丸、新风胶囊、黄

芩清热除痹胶囊、雷公藤多苷片、颈椎活血胶囊、新癀片等;(3)中药汤剂包括四妙散、独活寄生汤、身痛逐瘀汤、桃红四物汤、宣痹汤、防风汤、二陈汤、丹参饮等。

6 观察指标

6.1 AS 患者的年龄、性别。

6.2 健脾化湿益肾通络方药的应用种类及服用时间。

6.3 AS 患者再发入院、手术治疗、关节外病变及全因死亡的时间、依据。

6.4 AS 患者终点事件多元 *Logistic* 回归分析各因素赋值:年龄(<30 岁、≥30 岁分别为 0、1),性别(男、女分别为 0、1),暴露强度(非、低、中、高分别为 0、1、2、3),茯苓(有、无分别为 0、1),薏苡仁(有、无分别为 0、1),陈皮(有、无分别为 0、1),威灵仙(有、无分别为 0、1),川芎(有、无分别为 0、1),桑寄生(有、无分别为 0、1),丹参(有、无分别为 0、1),桃仁(有、无分别为 0、1),红花(有、无分别为 0、1),终点事件(未发生、发生分别为 0、1)。

7 病案调查 制作《强直性脊柱炎患者队列研究调查表》(以下简称《调查表》)。以“AS”诊断作为检索对象,查阅国际疾病分类应用指导手册,最终锁定疾病检索代码(ICD-10 编码为:M45.X91)。然后在病案室工作人员及信息中心专业人员指导下,通过安徽中医药大学第一附属医院病案室病案管理系统分别检索代码段所示病名为出院主诊断及出院次诊断的病例。根据病例信息列表在病案库中查阅命中病例,按照纳入、排除标准严格筛选,对诊断为“脾肾虚证”的 AS 患者方药应用情况的队列研究,符合要求的病例信息及时录入病案调查表中。电话随访患者中医药应用情况和终点事件发生情况,并填写《调查表》。

8 统计学方法 采用 Epidata 3.02 软件,建立 AS 患者队列研究数据库,录入数据。导出至 Excel 2003 及 SPSS 21.0 软件包,采用频数统计方法统计口服中成药、中药汤剂的使用情况,及各暴露组、非暴露组终点事件发生情况,采用 χ^2 方检验、多元 *Logistic* 回归分析各因素与终点事件发生的关系。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 随访结果 纳入 AS 患者 399 例,随访成功 323 例,失访率 19.05%(76/399)。其中男性 231 例,女性 92 例;年龄 18 ~ 60 岁,平均(36.92 ± 11.31)岁;随访时间 15 天 ~50 个月,平均(10.12 ± 12.71)个月。随访期间高暴露组 159 例,男性 115 例,女性 44 例,年龄(35.70 ± 11.70)岁;中暴露组 38 例,男性 26 例,女性 12 例,年龄(35.74 ± 10.54)岁;低暴露组 70 例,男性 48 例,女性 22 例,年龄(36.15 ± 11.10)岁;非暴露组 56 例,男性 40 例,女性 16 例,年龄(35.57 ± 11.57)岁。

2 健脾化湿益肾通络方药使用情况

2.1 口服中成药 323 例患者服用口服中成药总频次为 215 次,共有 10 个品种,杜仲壮骨丸 70 次(32.56%);新风胶囊 50 次(23.26%);黄芩清热除痹胶囊 19 次(8.83%);雷公藤多苷片 15 次(6.98%);颈椎活血胶囊 10 次(4.65%);新癀片 10 次(4.65%);其他类 41 次(19.07%)。服用中成药时间为 0.5 ~50 个月,平均(10.12 ± 12.71)个月。

2.2 中药汤剂 323 例 AS 患者口服中药汤剂总频次为 556 次,包括 13 种中药汤剂,四妙散 152 次(27.34%);独活寄生汤 92 次(16.55%);身痛逐瘀汤 66 次(11.87%);桃红四物汤 53 次(9.53%);宣痹汤 23 次(4.14%);防风汤 20 次(3.60%);二陈汤 11 次(1.98%);其他类 139 次(25.00%)。应用中药汤剂时间为 0.25 ~50 个月,平均(7.93 ± 11.88)个月。

2.3 各暴露组健脾化湿益肾通络药应用频次 323 例 AS 患者应用健脾化湿药共 716 次,其中非暴露组 116 次,低暴露组 159 次,中暴露组 90 次,高暴露组 351 次;祛风益肾药共 405 次,其中非暴露组 69 次,低暴露组 83 次,中暴露组 48 次,高暴露组 205 次;活血通络药共 726 次,其中非暴露组 125 次,低暴露组 156 次,中暴露组 101 次,高暴露组 344 次。

3 终点事件的发生情况 随访患者中发生再发入院 4 例,其中非暴露组 2 例,低暴露组 1 例,中暴露组 1 例;非暴露组关节外病变 1 例;低暴露组手术治疗 1 例;无全因死亡。

4 AS 患者终点事件的 χ^2 检验结果(表 1) AS 患者性别、年龄与终点事件的发生差异无统计学意义($\chi^2_{性别}=0.036$, $\chi^2_{年龄}=0.000$, $P>0.05$),暴露强度与终点事件的发生差异有统计学意义($\chi^2=5.184$, $P=0.023$)。

表 1 AS 患者终点事件的 χ^2 检验结果

因素		例数	终点事件(例)	发生率(%)
性别	男	231	5	2.16
	女	92	1	1.09
年龄	<30 岁	89	2	2.25
	≥30 岁	234	4	1.71
暴露强度	非暴露	56	3	5.36
	高暴露	159	0	0.00

中国中西医结合杂志

5　AS 患者终点事件多元 *Logistic* 回归分析(表 2)　将各自变量同时放入 *Logistic* 回归模型可见,暴露强度、陈皮、桑寄生、威灵仙 4 个因素与终点事件相关 ($P<0.05$, B >0 且 *OR* 值 <1)。

表 2　AS 患者终点事件的 *Logistic* 回归分析

自变量	终点事件		
	回归系数(B)	*P* 值	*OR* 值
暴露强度	-1.045	0.047	0.352
性别	-0.278	0.462	0.757
年龄	1.507	0.241	4.513
茯苓	0.845	0.439	2.328
薏苡仁	-1.241	0.255	0.289
陈皮	-1.959	0.040	0.141
威灵仙	-0.946	0.049	0.388
川芎	-1.435	0.360	0.012
桑寄生	-4.403	0.046	0.012
丹参	1.432	0.381	4.188
桃仁	-1.959	0.442	0.141
红花	-0.983	0.301	0.374

讨　论

AS 的典型症状为腰背疼痛,晨起关节僵硬等,中医学认为风、寒、湿、热聚而为痹,不通则痛。属中医学“痹证”、“大偻”范畴。本病之发病,不外乎本虚标实,其本虚体现在脾、肾,标实表现为湿热痰瘀。脾虚易内生湿邪,郁久化热,湿热胶着,病久成瘀。肾为先天之根,后天脾虚生化乏源,无以滋先天,再者久病及肾,致肾虚血瘀。痰瘀痹阻,复感风寒湿热发而为病。而现代医学 AS 确切的发病机制尚不明确。

本回顾性队列研究随访期间口服中成药应用较多者为杜仲壮骨丸(32.56%)、新风胶囊(23.26%)。杜仲壮骨丸为贵州名方,由杜仲、白术、人参、三七、细辛、川芎、淫羊藿、附片等组成,具有益气健脾、活血通络、强筋骨、祛风除湿之功效。其中,杜仲、淫羊藿补肾、强骨、祛风,白术、人参益气健脾,三七、川芎活血、通络、止痛,细辛、附片祛风、散寒、止痛。新风胶囊是安徽中医药大学第一附属医院的院内制剂(皖药制 Z20050062),其组成药物包括黄芪、薏苡仁、蜈蚣、雷公藤,具有健脾化湿、活血通络作用。黄芪补气健脾,薏苡仁健脾除湿,蜈蚣通络,雷公藤祛风通络。中药汤剂应用较高者为四妙散(27.34%)、独活寄生汤(16.55%)、身痛逐瘀汤(11.87%)。中成药配合中药汤剂服用,辨证施治,共达健脾益肾,活血通络之效。

本项队列研究表明,健脾化湿益肾通络方药可降低患者终点事件发生的风险,长期服用可改善预后。

队列研究是重要的流行病学、由因到果的研究方法,其研究结果论证因果关系的能力较强,结果真实可靠。队列研究的疗效评价在临床研究证据等级中占居第二,具有评价复杂干预条件的结局、允许个体化治疗、易于评价结果等特点,在中医药疗效评价过程中日益被重视。队列研究在用于疗效评价时其关键环节在于暴露的定义和测量[12]。本次研究共检索患者 700 余例,经严谨的设计、严格的病例筛选、事件确认、方剂回查,力求数据的真实性和全面性。虽采用规范严格的纳入、排除标准和培训随访者等措施,但由于随访时间长以及随访条件的限制,仍不可避免出现失访偏倚,望后期研究工作者可提高队列研究的质量,为中医药疗效寻找更有说服力的证据。

利益冲突:无。

参　考　文　献

[1] 齐亚军, 刘健, 郑力, 等. 基于 Keap1-Nrf2-ARE 探讨强直性脊柱炎患者心功能降低的机制[J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(5): 654 -661.

[2] 刘健, 齐亚军, 郑力, 等. 基于 Keap1-Nrf2-ARE 探讨强直性脊柱炎患者肺功能降低的机制[J]. 风湿病与关节炎, 2014, 3(7): 9 -16.

[3] 谌曦, 黄传兵, 刘健. 清热补肾健脾通络法合新风胶囊治疗活动期强直性脊柱炎 25 例[J]. 安徽中医学院学报, 2011, 30(5): 32 -35.

[4] 汪四海, 刘健, 张金山, 等. 中医健脾单元疗法治疗强直性脊柱炎临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(5): 401 -404.

[5] 中华医学会风湿病学分会. 强直性脊柱炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(8): 557 -559.

[6] 郑筱萸主编. 中药新药治疗痹病的临床指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 119 -123.

[7] 史周华, 张雪飞主编. 中医药统计学[M]. 北京: 科学出版社, 2009: 325 -336.

[8] 王桂珍, 黄传兵, 汪元, 等. 新风胶囊治疗早中期强直性脊柱炎 30 例临床观察[J]. 北京中医药杂志, 2009, 28(10): 799 -800.

[9] 刘健, 盛长健, 谢秀丽, 等. 新风胶囊对强直性脊柱炎的疗效及焦虑抑郁的影响[J]. 天津中医药, 2010, 27(2): 96 -98.

[10] 黄传兵, 谌曦, 汪元, 等. 新风胶囊联合来氟米特治疗强直性脊柱炎临床研究[J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(5): 405 -406.

[11] 张安林, 费云. 强直性脊柱炎中西医结合诊治指南探讨[C]. 北京: 全国第七届中西医结合风湿病学术会议论文汇编, 2008: 36 -37.

[12] 王建华, 袁聚祥, 高晓华主编. 预防医学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2013: 170 -183.

(收稿: 2017 -04 -06　在线: 2019 -03 -07)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶