

· 临床论著 ·

中医辨证治疗强直性脊柱炎的临床疗效评价

冯兴华¹ 姜 泉¹ 刘宏潇¹ 王海隆¹ 何夏秀¹ 张华东¹ 唐晓颇¹ 许凤全¹
刘 健² 周翠英³ 刘 维⁴ 周彩云⁵ 高明利⁶ 李振彬⁷ 姜 楠¹ 曹 炜¹

摘要 目的 评价中药补肾强脊汤和清热强脊汤治疗强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)的疗效及安全性。**方法** 采用分层区组随机、阳性药、平行对照、优效性、多中心临床试验,将 354 例活动期肾虚瘀阻证和湿热瘀阻证 AS 患者随机分入中药组和西药组,中药组采取辨证论治,分别予补肾强脊汤和清热强脊汤加减,西药组予柳氮磺吡啶肠溶片口服,疗程 24 周,采用国际强直性脊柱炎评价(assessments in ankylosing spondylitis, ASAS)工作组制定的 ASAS20 标准、中医证候疗效评价标准,以及 Bath 强直性脊柱炎病情活动指数(BASDAI)、Bath 强直性脊柱炎功能指数(BASFI)、Bath 强直性脊柱炎测量学指数(BASMI)、脊柱痛评分、夜间痛评分、病人总体评价(PGA)、实验室指标 C 反应蛋白(CRP)及血沉(ESR)综合评价中医辨证治疗 AS 的临床疗效。**结果** 补肾强脊汤和清热强脊汤治疗 AS 患者 24 周后,ASAS20 的达标率为 86.75%,中医证候疗效总有效率为 85.47%,能够显著降低患者的中医证候积分、BASDAI、BASFI、BASMI、脊柱痛评分、夜间痛评分和 PGA,与西药组比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 以补肾活血、清热利湿活血立法处方的补肾强脊汤和清热强脊汤治疗 AS 有一定效果。

关键词 强直性脊柱炎;疗效评价;辨证论治

Clinical Effect Analysis of Ankylosing Spondylitis Treated by Chinese Medical Syndrome Differentiation FENG Xing-hua¹, JIANG Quan¹, LIU Hong-xiao¹, WANG Hai-long¹, HE Xia-xiu¹, ZHANG Hua-dong¹, TANG Xiao-po¹, XU Feng-quan¹, LIU Jian², ZHOU Cui-ying³, LIU Wei⁴, ZHOU Cai-yun⁵, GAO Ming-li⁶, LI Zhen-bin⁷, JIANG Nan¹, and CAO Wei¹ 1 Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053), China; 2 Affiliated Hospital of Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei (230038), China; 3 Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250014), China; 4 First Teaching Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300192), China; 5 Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091), China; 6 Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang (110032), China; 7 Bethune International Peace Hospital of the People's Liberation Army, Shijiazhuang (050082), China

ABSTRACT Objective To evaluate the curative effect and safety of Bushen Qiangji Decoction (BQD) and Qingre Qiangji Decoction (QQD) in treating ankylosing spondylitis (AS) patients, and to verify the clinical utility of AS syndrome differentiation and treatment scheme [Shen-deficiency induced stasis obstruction syndrome (SDISOS) and dampness-heat obstruction syndrome (DHOS) being two basic syndrome types, Shen invigorating blood activating method (SIBAM) and heat clearing dampness resolving method (HCDRM) being two basic treatment methods]. Methods Totally 354 AS patients of SDISOS and DHOS were randomly assigned to the treatment group and the control group using a multi-center

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划资助项目(No. 2006BAI04A10-3)

作者单位:1.中国中医科学院广安门医院风湿免疫科(北京 100053);2.安徽中医学院附属医院风湿免疫科(合肥 230038);3.山东中医药大学附属医院风湿免疫科(济南 250014);4.天津中医药大学第一附属医院风湿免疫科(天津 300192);5.中国中医科学院西苑医院风湿免疫科(北京 100091);6.辽宁中医药大学附属医院风湿免疫科(沈阳 110032);7.中国人民解放军白求恩国际和平医院风湿免疫科(石家庄 050082)

通讯作者:冯兴华, Tel:010-88001030, E-mail: fxh2188@sina.com

DOI: 10.7661/CJIM.2013.10.1309

randomized, positive drug parallel-controlled clinical trail. Patients in treatment group were treated by BQD or QQD according to syndrome typing, while those in the control group took Sulfasalazine enteric-coated tablet (SECT), 24 weeks as one therapeutic course. After treatment, the clinical efficacy was evaluated by using ASAS20 standard (set by Assessment in Ankylosing Spondylitis working group), Chinese medical efficacy evaluation standards, and BASDAI, BASFI, BASMI, night-pain index, spinal pain index, PGA, C-reactive protein (CRP), and erythrocyte sedimentation rate (ESR). Results After 24 weeks of treatment by BQD or QQD, ASAS20 standard rate was 86.75% in the treatment group, and the total effective rate of Chinese medical syndrome was 85.47%. They could significantly reduce patients' integrals of Chinese medical syndrome, BASDAI, BASFI, BASMI, night-pain index, spinal pain index, and PGA (all $P < 0.01$). Conclusions QQD and BQD got confirmable clinical effects in treating AS, providing strong evidence of evidence-based medicine for syndrome differentiation and treatment of AS.

KEYWORDS ankylosing spondylitis; efficacy evaluation; syndrome differentiation and treatment

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是以骶髂关节和脊柱慢性炎症为主的全身性疾病,病因及发病机制至今不明,其特征性病理变化为肌腱、韧带附着点炎症,常引起纤维性和骨性强直。我国 AS 的患病率在 0.35% 左右^[1],主要累及青年男性。起病隐匿,病程长,缠绵难愈,误诊率及致残率很高,严重影响患者的生活质量。

AS 属中医学“痹证”、“大偻”等范畴,本科自 20 世纪 80 年代开展中医痹病的研究,在 AS 诊治方面积累了丰富的经验,并且通过大量的文献研究、临床病例总结,在系统归纳国内专家治疗 AS 经验及中医治疗进展基础上,对中医辨证治疗 AS 的方案不断进行优化,明确提出肾虚瘀阻证和湿热瘀阻证为本病的两个基本证型,补肾活血法和清热利湿活血法为本病的基本治法。为进一步验证此方案的临床实用性,评价中医辨证治疗 AS 的临床疗效及安全性,我们采用分层区组随机、阳性药、平行对照、优效性、多中心临床试验,对 354 例活动期肾虚瘀阻证和湿热瘀阻证 AS 患者进行了为期 24 周的临床观察,采用国际强直性脊柱炎评价(assessment in ankylosing spondylitis, ASAS)工作组制定的 ASAS20 标准及中医证候疗效评价标准,客观评价中医辨证治疗强直性脊柱炎的临床疗效。

资料与方法

1 诊断标准 AS 的诊断标准采用 1984 年提出修订的纽约标准^[2]:(1)下腰背痛的病程持续至少 3 个月,疼痛随活动改善,但休息不减轻;(2)腰椎在前后和侧屈方向活动受限;(3)胸廓扩展范围小于同年龄和性别的正常值;(4)双侧骶髂关节炎 II ~ IV 级,或单侧骶髂关节炎 III ~ IV 级。如果患者具备(4)并分别

附加(1)~(3)条中的任何 1 条可确诊为 AS。X 线骶髂关节分级:0 级:正常;I 级:可疑变化;II 级:轻度异常,可见局限性侵蚀、硬化、但关节间隙无改变;III 级:明显异常,为中度或进展性骶髂关节炎,伴有以下 1 项或 1 项以上改变:侵蚀、硬化、关节间隙增宽或狭窄,或部分强直;IV 级:为严重异常,即完全性关节强直。

中医辨证分型标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]中关于 AS 的中医分型诊断标准分为 2 型。肾虚瘀阻证:腰骶、颈、背、腰疼痛,或酸痛,或刺痛,疼痛夜甚,俯仰不利,晨僵,肢冷畏寒,四肢关节痛,舌暗苔薄,脉滑沉细;湿热瘀阻证:腰骶、颈、背、腰疼痛,疼痛夜甚或刺痛,俯仰不利,晨僵,四肢关节肿热疼痛,肢体沉重,口干口渴,或有发热,舌暗红,苔黄或厚腻,脉滑数。

2 纳入标准 (1)符合西医诊断标准;(2)符合湿热瘀阻证或肾虚瘀阻证中医分型标准;(3)年龄 18 ~ 50 岁;(4)自愿参加临床研究并签署知情同意书;(5)病情处于活动期:病情活动的判断标准为 Bath 强直性脊柱炎疾病活动性指数(BASDAI) ≥ 4 , 脊柱痛评分 ≥ 4 ;(6)经中国中医科学院广安门医院医学伦理委员会批准:曾使用柳氮磺吡啶(SASP)、甲氨蝶呤(MTX)、来氟米特(Lef),须停药 1 个月后方可入组;使用生物制剂需停药 3 个月以上方可入组;使用非甾体类抗炎药(NSAIDs),需停药 2 周后方可入组。

3 剔除标准 (1)符合诊断标准但不符合纳入标准;(2)不愿配合使用试验用药物或不愿参加临床试验;(3)依从性差。

4 排除标准 (1)妊娠哺乳期的女性患者;(2)其他血清阴性脊柱关节病;(3)疾病晚期脊柱强直,严重关节畸形患者;(4)合并急性眼炎需用肾上腺皮质激素治疗者;(5)合并有心、脑血管,肝、肾和造血系统

等严重原发性疾病者。

5 脱落标准 (1) 试验过程中自行退出者; (2) 疗程未结束失访者; (3) 试验期间, 受试者发生了某些合并症、并发症或特殊生理变化, 不适宜继续接受验证者。

6 一般资料 354 例患者均为 2008 年 9 月—2009 年 12 月中国中医科学院广安门医院、中国中医科学院西苑医院、山东中医药大学附属医院、天津中医药大学第一附属医院、中国人民解放军白求恩国际和平医院、辽宁中医药大学附属医院、安徽中医学附属医院风湿免疫科门诊 AS 患者。所有患者均符合纳入标准, 按 2:1 随机分入中药治疗组和西药对照组, 中药组 236 例(肾虚瘀阻证和湿热瘀阻证患者各 118 例), 剔除 2 例, 西药组 118 例, 剔除 1 例。中药组和西药组患者性别、年龄及治疗前病情比较(表 1), 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组治疗前资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	中药组 (234 例)	西药组 (117 例)	$\chi^2/t/Z$	P 值
性别(男/女)	188/46	97/20	1.631	0.202
年龄[例(%)]			5.097	0.165
18~20 岁	23(9.83)	16(13.68)		
20+~30 岁	91(38.89)	55(47.01)		
30+~40 岁	71(30.34)	30(25.64)		
>40 岁	49(20.94)	16(13.68)		
BASDAI	5.52 ± 0.97	5.40 ± 0.84	1.920	0.058
Bath 强直性脊柱炎 功能指数(BASFI)	4.56 ± 1.61	4.26 ± 1.49	1.680	0.094
Bath 强直性脊柱炎 测量学指数(BASMI)	3.11 ± 1.71	3.18 ± 1.55	0.340	0.737
脊柱痛评分(分)	6.65 ± 1.44	6.59 ± 1.34	2.050	0.052
夜间痛评分(分)	6.22 ± 1.60	6.06 ± 1.45	1.850	0.061
病人总体评价(PGA, 分)	6.03 ± 1.63	5.75 ± 1.46	1.580	0.116
中医证候积分(分)	18.05 ± 2.67	17.99 ± 2.59	1.880	0.059
C 反应蛋白(CRP, mg/L)	13.52 ± 18.26	14.50 ± 19.95	0.553	0.581
血沉(ESR, mm/h)	24.76 ± 22.84	26.21 ± 23.44	0.647	0.518

7 治疗方案 中药组: 采用中医辨证分型论治。肾虚瘀阻证: 治以温阳补肾、祛瘀通络, 予补肾强脊汤加减(淫羊藿 15 g 骨碎补 10 g 杜仲 10 g 续断 10 g 菟丝子 10 g 怀牛膝 10 g 枸杞子 10 g 丹参 15 g 川芎 15 g 赤芍 15 g 当归 15 g 莪术 10 g 羌活 10 g 细辛 3 g)。湿热瘀阻证: 治以清热除湿、祛瘀通络, 予清热强脊汤加减(苦参 10 g 金银花 30 g 黄柏 10 g 苍术 10 g 土茯苓 15 g 续断 15 g 川牛膝 15 g 丹参 15 g 莪术 10 g 川芎 15 g 萆薢 15 g 羌活 10 g)。加减法: 发热加生石

膏 15 g, 知母 10 g; 肢冷畏寒加制附子 10 g; 肢体困重加薏苡仁 15 g, 萆薢 15 g; 关节肿甚加泽泻 30 g, 猪苓 15 g; 颈痛加葛根 15 g; 肩痛加姜黄 15 g, 威灵仙 15 g; 胸胁痛加柴胡 10 g, 姜黄 15 g; 疼痛甚加全蝎 5 g, 蜈蚣 2 条, 或加制乳没各 5 g, 大便干加玄参 15 g, 生地黄 15 g, 或加大黄 5 g; 口渴加天花粉 15 g, 黄芩 10 g。根据临床突出的 1~2 个症状进行加减用药, 一般情况下只加不减。煎服法: 每日 1 剂, 水煎 300 mL, 口服, 早晚各 1 次。西药组予柳氮磺吡啶肠溶片(每片 250 mg, 上海中西三维药业有限公司), 口服每次 1.0 g, 每日 2 次。疗程为 24 周, 并分别于 4、12、24 周进行评价。

8 观察项目和检测方法

8.1 脱落情况。

8.2 脊柱痛评分、夜间痛评分及 PGA 采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS), 将疼痛用 1 线段表示。该线段分 10 段, 0 为无痛, 1~3 为轻度疼痛, 4~6 为中度疼痛, 7~9 为重度疼痛, 10 为极度疼痛, 在线上标出代表疼痛强度的点, 测量 0 到标出点的距离即为疼痛强度评分值。

8.3 BASDAI 参照文献[4]评定, 观察内容包括 6 项, 即患者过去 1 周的身体疲倦程度、颈背髋关节的疼痛程度、其他关节的疼痛或肿胀程度、肌腱端炎、晨僵程度及晨僵时间。评定方法: 每项得分为患者自我评价的 VAS(0-10)评分, $BASDAI = 0.2 \times [第 1 项 + 第 2 项 + 第 3 项 + 第 4 项 + 0.5 \times (第 5 项 + 第 6 项)]$ 。

8.4 BASFI 参照文献[5]测定, 共包括 10 个问题, 前 8 个问题评定患者功能活动, 后 2 个问题是评价患者解决日常生活的能力, 每个项目得分为患者自我评价的 VAS(0-10)评分, 10 个问题评分的均值作为 BASFI。

8.5 BASMI 参照文献[6]测量, 包括患者的颈椎旋转度(度)、耳屏-墙距(cm)、腰椎侧弯(cm)、腰椎前屈(cm)、踝间距(cm), 并换算成相应的分值(0-10), $BASMI = 0.2 \times$ 各项评分之和。

8.6 中医证候积分评分 标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]制定。肾虚瘀阻证和湿热瘀阻证均需观察的症状 4 项, 即腰骶、腰背、颈部疼痛和夜间痛(按程度给予 0、2、4、6 分), 关节活动受限和晨僵(按程度给予 0、1、2、3 分); 肾虚瘀阻证需单独观察的症状 3 项, 即外周关节疼痛、肢冷畏寒和腰膝酸软(按程度给予 0、1、2、3 分); 湿热瘀阻证需单独观察的症状 3 项, 即口干口渴、外周关节肿热疼痛和发热(按程

度给予 0、1、2、3 分),患者中医证候积分为各项评分之和。中医证候疗效分为 4 个等级,临床缓解:中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 > 95%; 显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 70%~95%; 有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 30%~69%; 无效:中医临床症状、体征均无明显改善甚或加重,证候积分减少 < 30%。计算采用尼莫地平法[公式为:(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%]。

8.7 疾病疗效评价 采用 ASAS 工作组提出的 ASAS20 疗效评价标准来判断是否有效。ASAS20 是指 PGA、脊柱疼痛 VAS 评分、BASFI、脊柱炎症评分(晨僵程度和持续时间)4 个方面与初诊值相比,4 个指标中有 3 个改善 ≥ 20%,并且绝对分值至少有 1 分的进步;而未能达到 20% 改善的一项,与初诊相比无恶化^[7]。达到 ASAS20 标准为有效,否则判之为无效。

8.8 实验室指标 ESR 采用魏氏法检测,CRP 采用酶联免疫吸附双抗体夹心法(ELISA)检测。

8.9 不良反应 观察患者血、尿常规,肝(ALT)肾(Cr、BUN)功能,心电图。

9 统计学方法 采用 SAS 统计分析软件进行。计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较及治疗前后比较,符合正态分布采用 *t* 检验,不符合正态分布采用非参数检验。计数资料以频数(构成比)表示,采用 χ^2 检验,等级计数资料采用 χ^2 检验或非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 本试验共纳入 351 例患者,脱落 30 例,包括失访 23 例,自觉缺乏疗效退出者 5 例,因不良事件退出试验者 2 例。

2 两组西医疗效评价 治疗 4、12、24 周后,中药组达到 ASAS20 标准的患者分别为 47 例(20.09%)、155 例(66.24%)、203 例(86.75%);而

西药组分别为 9 例(7.69%)、41 例(35.04%)、78 例(66.67%)。两组比较,差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 8.934、15.785、19.709, $P < 0.01$)。

3 两组治疗前后中医证候积分比较(表 2) 治疗 4、12、24 周后,两组中医证候积分较治疗前均明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$);治疗 12、24 周后,中药组中医证候积分显著低于西药组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

表 2 两组治疗前后中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	中医证候积分
中药	234	治疗前	18.05 ± 2.67
		治疗 4 周	15.64 ± 3.13*
		治疗 12 周	12.17 ± 3.47* [△]
		治疗 24 周	7.14 ± 3.81* [△]
西药	117	治疗前	17.99 ± 2.59
		治疗 4 周	16.12 ± 2.84*
		治疗 12 周	13.95 ± 2.91*
		治疗 24 周	11.67 ± 3.56*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与西药组同期比较,[△] $P < 0.01$

4 两组中医证候疗效比较(表 3) 治疗后 4 周比较,差异有统计学意义($Z = 2.245, P < 0.05$);治疗后 12 周,差异亦有统计学意义($Z = 4.875, P < 0.01$);治疗后 24 周,经秩和检验,差异有统计学意义($Z = 7.823, P < 0.01$)。

5 两组治疗前后 BASDAI、BASFI、BASMI、脊柱痛、夜间痛、PGA 情况比较(表 4) 在治疗 4、12、24 周后,两组患者 BASDAI、BASFI、脊柱痛、夜间痛、PGA,中药组患者 BASMI 较治疗前均明显改善,差异均有统计学意义($P < 0.01$);在治疗 12、24 周后,西药组患者 BASMI 较治疗前明显改善,差异均有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$);治疗 12、24 周后,中药组 BASDAI、BASFI、脊柱痛、夜间痛、PGA 显著低于西药组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);治疗 24 周后,中药组 BASMI 显著低于西药组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 两组中医证候疗效比较 [例(%)]

组别	例数	时间	临床缓解	显效	有效	无效	总有效
中药	234	4 周	0(0.00)	0(0.00)	41(17.52)	193(82.48)	41(17.52)
		12 周	0(0.00)	7(2.99)	117(50.00)	110(47.01)	124(52.99)
		24 周	11(4.70)	65(27.78)	124(52.99)	34(14.53)	200(85.47)
西药	117	4 周	0(0.00)	0(0.00)	10(8.55)	107(91.45)	10(8.55)
		12 周	0(0.00)	1(0.85)	29(24.79)	87(74.36)	30(25.64)
		24 周	0(0.00)	2(1.71)	63(53.85)	52(44.44)	65(55.56)

表 4 两组治疗前后 BASDAI、BASFI、BASMI、脊柱痛、夜间痛、PGA 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	BASDAI	BASFI	BASMI	脊柱痛(分)	夜间痛(分)	PGA(分)
中药	234	治疗前	5.52 ± 0.97	4.56 ± 1.61	3.11 ± 1.71	6.65 ± 1.44	6.22 ± 1.60	6.03 ± 1.63
		治疗 4 周	4.67 ± 1.09**	3.76 ± 1.59**	2.92 ± 1.67**	5.99 ± 1.42**	5.25 ± 1.78**	5.10 ± 1.57**
		治疗 12 周	3.45 ± 1.26** $\Delta\Delta$	2.77 ± 1.46** $\Delta\Delta$	2.70 ± 1.58**	4.59 ± 1.58** $\Delta\Delta$	3.87 ± 1.72** $\Delta\Delta$	3.82 ± 1.59** $\Delta\Delta$
		治疗 24 周	1.93 ± 1.48** $\Delta\Delta$	1.57 ± 1.36** $\Delta\Delta$	2.36 ± 1.52** Δ	2.75 ± 1.90** $\Delta\Delta$	2.04 ± 1.80** $\Delta\Delta$	2.15 ± 1.62** $\Delta\Delta$
西药	117	治疗前	5.40 ± 0.84	4.26 ± 1.49	3.18 ± 1.55	6.59 ± 1.34	6.06 ± 1.45	5.75 ± 1.46
		治疗 4 周	4.71 ± 0.89**	3.79 ± 1.43**	3.11 ± 1.49	5.87 ± 1.41**	5.29 ± 1.44**	5.14 ± 1.40**
		治疗 12 周	4.14 ± 0.96**	3.24 ± 1.43**	2.99 ± 1.52*	5.36 ± 1.57**	4.46 ± 1.54**	4.55 ± 1.49**
		治疗 24 周	3.31 ± 1.18**	2.55 ± 1.29**	2.83 ± 1.49**	4.46 ± 1.78**	3.55 ± 1.83**	3.61 ± 1.65**

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与西药组同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

6 两组治疗前后 CRP 及 ESR 测定结果比较 (表 5) 在治疗 12、24 周后,两组 CRP、ESR 均较治疗前降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$);治疗 12、24 周,中、西药组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 5 两组治疗前后 CRP 及 ESR 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)
中药	234	治疗前	13.52 ± 18.26	24.76 ± 22.84
		治疗 12 周	10.62 ± 15.71*	19.93 ± 20.15*
		治疗 24 周	8.57 ± 12.84*	17.88 ± 18.04*
西药	117	治疗前	14.50 ± 19.95	26.21 ± 23.44
		治疗 12 周	10.57 ± 16.32*	18.61 ± 17.98*
		治疗 24 周	9.81 ± 14.37*	19.19 ± 17.64*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$

7 不良反应 中药组有 6 例患者出现轻度的肝功能异常(ALT:41~80 U/L),采取对症处理后,肝功能均转为正常;西药组有 1 例出现尿蛋白,1 名患者出现过敏,退出试验。1 名患者出现泌尿系感染,未予特殊处理。1 名患者出现中度的肝功能异常(ALT:135 U/L),采取停药及对症处理后,肝功能转为正常。中、西药组发生不良事件的比例分别为 2.54%(6/236)和 3.39%(4/117),差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

AS 是一种临床常见的风湿病,早期的症状为腰背的疼痛或僵硬,晚期可发生脊柱强直、畸形以致严重的功能障碍。AS 属中医学“痹证”范畴,认为本病是由于先天肾气不足,筋骨失养,正虚复感外邪而致,病久则化生痰、瘀、热、毒,致使虚实错杂、寒热相兼、缠绵难愈;在治疗上,大多采用分型分期进行辨证论治,总体上可分为寒、热两型,热证以湿热阻络为主,寒证多以肾阳亏虚为主;治疗中分别以清热利湿通络和温补

肾阳为主进行治疗。而且诸多医家均强调活血通络在治疗本病中的重要作用^[8-10]。我们采用临床流行病学的研究方法,对 AS 患者的证候分布进行分析,发现湿热痹阻证、肾阳亏虚证、瘀血痹阻证 3 种证候的出现频率最高,且湿热痹阻证、肾阳亏虚证多为主证,瘀血痹阻证多以兼证形式存在,AS 的证型以两证组合为主,其中主要是湿热痹阻、肾阳亏虚与瘀血痹阻证的组合^[11]。因此,本课题组针对 AS 肾虚瘀阻证和湿热瘀阻证这两个基本证型,以补肾活血、清热利湿活血立法处方,采用补肾强脊汤、清热强脊汤加减进行治疗。多中心临床研究,以评价中医辨证治疗 AS 的临床疗效及安全。

2005 年 ASAS 工作组及欧洲风湿病联盟(European League of Arthritis, EULAR)关于 AS 管理的循证医学建议项目中推荐在临床实践及临床观察试验中应用 ASAS 的评价方法^[7,12,13]。ASAS 改善标准包括 PGA、脊柱疼痛 VAS 评分、BASFI、脊柱炎症评分(晨僵程度和持续时间)4 个方面。其中 PGA 从患者的角度评价疾病的情况,包括活动性、功能、结构破坏。脊柱疼痛,炎症性背痛对于诊断中轴关节病变的敏感性及特异性高达 75%。BASDAI^[4]评价 AS 疾病的活动性,是一个评估疲劳感、中轴及外周关节疼痛和僵硬、肌腱端病的复合指数,快速且易于施行,是临床中应用最普遍的评价方法。脊柱炎症评分为 BASDAI 最后两条问题得分的均值。BASFI^[5]将“功能障碍”定量化,评估患者在相当范围内的身体功能情况及日常生活能力。BASMI^[6]是综合评价脊柱活动度和髋关节活动功能的复合指数,包括耳屏-墙距、颈椎旋转、腰椎屈曲、腰椎侧弯、内踝间距,与 AS 患者的功能丧失强相关。本研究不仅分析了补肾强脊汤和清热强脊汤治疗 AS 的 ASAS20 达标率和中医证候疗效,还分别评价了中药对 BASDAI 评分、BASFI 评分、BASMI 评分、PGA、夜间痛、脊柱痛的疗效。

研究结果显示:补肾强脊汤和清热强脊汤治疗 AS 有一定疗效。治疗 24 周后,ASAS20 的达标率为 86.75%,中医证候疗效总有效率为 85.47%;中药对 AS 患者的中医证候积分、BASDAI 评分、BASFI 评分、BASMI 评分、PGA、夜间痛、脊柱痛均有明显的改善作用,能够很好的降低患者的疾病活动度,并能明显改善患者的功能状况,对实验室指标 ESR、CRP 亦有改善作用。提示以补肾活血、清热利湿活血立法处方补肾强脊汤和清热强脊汤疗效确切。此外,我们前期的药效学研究表明补肾强脊方及清热强脊方可有效改善佐剂性关节炎模型大鼠致炎足周长、抑制蛋清致大鼠足跖肿胀、抑制化学刺激引起的疼痛,表明其具有很好的抗炎镇痛作用^[14,15]。亦有研究提示中药可能从调节免疫、抗骨化、抗骨破坏等环节发挥治疗作用^[16-18]。值得进一步深化研究。

参 考 文 献

- [1] 吴东海,王国春,马丽,等. 临床风湿病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008: 268-269.
- [2] 蒋明,David Yu,林孝义,等. 中华风湿病学[M]. 北京:华夏出版社, 2004: 1018-1019.
- [3] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2001: 119-123.
- [4] Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [J]. J Rheumatol, 1994, 21(12): 2286-2291.
- [5] Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index [J]. J Rheumatol, 1994, 21(12): 2281-2285.
- [6] Jenkinson T, Mallorie PA, Whitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index [J]. J Rheumatol, 1994, 21(9): 1694-1698.
- [7] Zochling J, Braun J. Assessment of ankylosing spondylitis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2005, 23(5 Suppl 39): S133-S141.
- [8] 张显彬,王海隆,冯兴华. 强直性脊柱炎中医辨证分型文献分析 [J]. 湖南中医杂志, 2006, 22(6): 71-72.
- [9] 许凤全,冯兴华. 强直性脊柱炎中医证候分型研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(8): 104-105.
- [10] 袁永. 现代名老中医治疗强直性脊柱炎的经验 [D]. 北京:北京中医药大学, 2008.
- [11] 殷海波,周雍明. 194 例强直性脊柱炎中医证候分布特点分析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2007, 2(1): 47-49.
- [12] Zochling J, van der Heijde D, Burgosvargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis [J]. Ann Rheum Dis, 2005, 65(4): 1136-1137.
- [13] Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis [J]. Ann Rheum Dis, 2005, 65(4): 423-432.
- [14] 冯兴华,何夏秀,张华东,等. 补肾强脊颗粒主要药效学研究 [J]. 光明中医, 2004, 19(6): 59-60.
- [15] 冯兴华,何夏秀,张华东,等. 清热强脊颗粒主要药效学研究 [J]. 北京中医, 2004, 23(4): 253-254.
- [16] 王海隆. 补肾强脊颗粒对强直性脊柱炎患者临床及外周血 CD4⁺T 细胞 AICD 影响的实验研究 [D]. 北京:中国中医科学院, 2007.
- [17] 刘宏潇. 补肾活血法治疗强直性脊柱炎临床研究及抗骨化作用实验探讨 [D]. 北京:中国中医科学院, 2005.
- [18] 卞华,冯兴华,胡久略,等. 补肾活血方对强直性脊柱炎患者 RANKL/OPG 表达的影响 [J]. 新中医, 2012, 44(1): 55-57.

(收稿:2012-09-03 修回:2013-05-28)