

## 病例报告 ·

## 中药联合重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗强直性脊柱炎 2 例

刘 维<sup>1</sup> 杨 慧<sup>2</sup>

强直性脊柱炎属于中医学“痹证”范畴,古人称之为“龟背风”、“竹节风”、“骨痹”、“肾痹”。1997 年中国国家标准《中医病症治法术语》将其归属于“脊痹”<sup>[1]</sup>。目前强直性脊柱炎尚无根治方法,治疗甚是棘手。近年来生物制剂的应用,对治疗强直性脊柱炎取得了一定疗效,但大量临床研究证明其不良反应较多<sup>[2,3]</sup>,而中医药在缓解和消除强直性脊柱炎症状方面有一定优势<sup>[4]</sup>。笔者从事风湿免疫临床 20 余年,对强直性脊柱炎的治疗颇有体会,多在中医辨证下联合生物制剂——重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白(recombinant human TNF- $\alpha$  receptor II-IgG fusion protein for injection, rhTNFR-Fc, 益赛普)治疗,既可控制、缓解病情,又可减少不良反应、改善症状。中医以补肾强督、清热除湿、祛风通络为主辨证论治;采用 rhTNFR-Fc 足量治疗后逐步撤减,即第 1 个月皮下注射 rhTNFR-Fc 25 mg,每周 2 次,第 2 个月减量至每周 1 次,第 3 个月减量至每 2 周 1 次,既能有效控制、缓解病情,又能防止病情反复,还可减轻患者沉重的经济负担。现以医案形式总结如下。

**病例 1** 吴某某,女,30 岁,2011 年 10 月 30 日初诊,骶髂关节疼痛 5 个月。2011 年 5 月患者感受外邪后,出现腰痛、骶髂关节疼痛,就诊于当地社区医院,诊断为“腰椎间盘突出症”,予针灸、理疗等治疗,疼痛有所缓解,停止治疗后不久骶髂关节疼痛加重,夜间甚,晨僵,于天津市医科大学总医院检查骶髂关节 CT 示:双侧骶髂关节面骨质破坏、密度增高,关节间隙变窄,提示强直性脊柱炎,查血常规:WBC  $7.6 \times 10^9/L$ 、HGB 131 g/L、RBC  $4.32 \times 10^{12}/L$ 、PLT  $248 \times 10^9/L$ ,尿常规(-),肝功能:ALT 12.1 U/L、AST 14.2 U/L,肾功能:BUN 4.51 mmol/L、Cr 62.8  $\mu\text{mol/L}$ ,胸部

正位片示:未见明显异常。予羟氯喹、来氟米特、塞来昔布等治疗,效果不明显,故求治于此。刻下症:骶髂关节疼痛,夜间尤甚,屈伸不利,晨僵半小时,右膝关节肿痛,右足跟痛,纳可,寐欠安,舌黯红有瘀斑,苔黄,脉弦滑。查体:“4”字征(+),改良 Schober 试验 0.8 cm,腰椎侧弯左侧 2 cm、右侧 0 cm。西医诊断:强直性脊柱炎(依据 1984 年修订的纽约标准<sup>[5]</sup>)。中医诊断:脊痹。辨证:肾虚督热,湿瘀互结。治法:补肾强督,清热除湿,化瘀通络。方药:葛根 30 g 川芎 10 g 忍冬藤 30 g 杜仲 10 g 牛膝 10 g 威灵仙 15 g 僵蚕 10 g 土茯苓 20 g 茜草 10 g 川断 10 g 防风 15 g 秦艽 20 g 生甘草 6 g 赤芍 15 g 全蝎 10 g,14 剂,水煎服,每日 2 次,早晚分服;予皮下注射 rhTNFR-Fc, 25 mg,每周 2 次。二诊(2011 年 11 月 14 日):患者诉骶髂关节疼痛减轻,右膝关节肿痛已消,腹胀,口干,烦躁。上方加半夏 10 g、麦冬 20 g、厚朴花 10 g、梅花 10 g、金银花 30 g;继续予皮下注射 rhTNFR-Fc 治疗,用法同前。三诊(2011 年 11 月 28 日):患者诉疼痛、晨僵消失,活动无明显受限,上方去全蝎、梅花;rhTNFR-Fc 减量至每周 1 次,25 mg/次。四诊(2011 年 12 月 26 日):服上方 28 剂,患者诉诸症好转,查体:“4”字征(±),改良 Schober 试验 5 cm,腰椎侧弯左侧 1 cm、右侧 11 cm。故效不更方,守原方续服;rhTNFR-Fc 减量至两周 1 次,25 mg/次。随访半年,复查血常规:WBC  $4.08 \times 10^9/L$ 、HGB 125 g/L、RBC  $4.31 \times 10^{12}/L$ 、PLT  $211 \times 10^9/L$ ,尿常规(-),肝功能:ALT 13.2 U/L、AST 13.6 U/L,肾功能:BUN 5.2 mmol/L、Cr 64.6  $\mu\text{mol/L}$ ,胸部正位片示:未见明显异常。诸症悉除,未见复发。

按:先天不足,感受外邪,日久郁而化热,痰湿内生,瘀血内停,湿瘀互结,阻滞督脉,痰、瘀、热流注筋骨、关节,经络闭阻而致腰背强痛,使脊痹加重。中医认为督脉“循背而行于身后,为阳脉之总督”<sup>[6]</sup>,至虚之处,必是留邪之所。《类证治裁》曰:“久痹,必有湿痰、败血,瘀滞经络”<sup>[7]</sup>。先天禀赋不足,肾虚督空是本病的内因,感受外邪,内生湿热痰瘀是重要的致病因子。治宜清热除湿搜痰,化瘀活络。川断、杜仲、牛膝补益肝肾、强筋健骨,葛根可发散足太阳膀胱经表邪,解阳明经肌肉之郁热,

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81273709);天津中医药大学第一附属医院“拓新工程”基金项目(No.院 0825)

作者单位:1.天津中医药大学第一附属医院风湿免疫科(天津 300093);2.天津中医药大学中西医结合学院(天津 300093)

通信作者:刘 维, Tel:022-27432720, E-mail: fengshiliuwei@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.01.0123

以缓解项背强几几,治疗颈背疼痛<sup>[8]</sup>,防风、秦艽祛风湿,清湿热,通络止痛,川芎、茜草、赤芍、忍冬藤、威灵仙、廋虫活血散瘀、通络止痛,土茯苓清热除湿化痰,全蝎解痉止痛,生甘草解毒和中,调和诸药,全方共奏补益肝肾,强筋健骨,清热除湿,祛痰活血,通络止痛之功。考虑患者多种西药效果均不佳,故予 rhTNFR-Fc 足量治疗,以控制病情发展。二诊患者出现腹胀,口干,烦躁,故予金银花以清解热毒,予半夏、厚朴花以行气除胀,予麦冬、梅花以养阴生津,并 rhTNFR-Fc 酌情减量,以减少不良反应。三诊患者疼痛消失,故去全蝎有毒之品;口干缓解,故去生津之梅花。

**病例 2** 彭某某,男,33 岁,2011 年 1 月 12 日初诊,颈部、背部疼痛 13 年余。1998 年冬季因运动后汗出受寒,出现颈部、背部疼痛,于当地医院自购膏药外敷后缓解。2002 年上诉症状加重,就诊于洛阳医院,查 HLA-B27(+),诊为“强直性脊柱炎”,行小针刀治疗,予柳氮磺吡啶,效果不显,不良反应大,患者自行停药。现求中西医结合诊治,查血常规:WBC  $7.76 \times 10^9/L$ 、HGB 151 g/L、RBC  $5.08 \times 10^{12}/L$ 、PLT  $192 \times 10^9/L$ ,尿常规(-),肝功能:ALT 35.6 U/L、AST 20.3 U/L,肾功能:BUN 4.56 mmol/L、Cr 74.6  $\mu\text{mol/L}$ ,胸部正位片示:未见明显异常。刻下症:颈部、背部、腰骶部疼痛,活动受限,晨僵,畏寒恶风,纳可,寐安,舌淡,苔白厚,脉沉细。检查:ESR 28 mm/h,CRP 28.6 mg/L。西医诊断:强直性脊柱炎。中医诊断:脊痹。辨证:肾虚督空,风寒湿侵。治法:祛风散寒除湿,温肾壮督。方药:葛根 30 g 川芎 10 g 防风 15 g 桂枝 10 g 白芍 10 g 杜仲 15 g 全蝎 10 g 蜈蚣 2 条 狗脊 15 g 山萸肉 10 g 鸡血藤 30 g 细辛 3 g 甘草 6 g,28 剂,水煎服,每日 2 次,早晚分服。予皮下注射 rhTNFR-Fc 25 mg,每周 2 次。二诊(2011 年 2 月 10 日):患者诉颈部、背部疼痛缓解,晨僵不显,畏寒恶风减轻。故效不更方,守方续服 28 剂, rhTNFR-Fc 减量至每周 1 次,25 mg/次。三诊(2011 年 3 月 11 日):患者诉疼痛、晨僵消失,后背僵硬间作,复查:ESR 3.0 mm/h,CRP <3.19 mg/L。上方去全蝎、蜈蚣,续服 28 剂, rhTNFR-Fc 减量至每 2 周 1 次,25 mg/次。又服 2 月,诸症悉除。随访半年,复查血常规:WBC  $7.09 \times 10^9/L$ 、HGB 153 g/L、RBC  $5.19 \times 10^{12}/L$ 、PLT  $185 \times 10^9/L$ ,尿常规(-),肝功能:ALT 18.5 U/L、AST 16.7 U/L,肾功能: BUN 4.55 mmol/L、Cr 72.1  $\mu\text{mol/L}$ ,胸部正位片示:未见明显异常。未见复发。

按:《医经精义》曰:“骨内有髓,骨者髓所生,周身

之骨,以脊背为主,肾系贯脊,肾藏精,精生髓,髓生骨,故骨者肾之所合也”<sup>[9]</sup>。肾气充则骨髓充满,筋骨强劲;肾气不足,骨髓失充,筋骨失养。肾虚督空,易致风寒湿邪乘虚而入,着于筋骨,留余脊背,气血闭阻,诱发本病。正如《素问·逆调论》曰:“肾者水也,而生于骨,肾不生则髓不能满,故寒甚至骨也……病名曰骨痹,是人当挛节也”<sup>[10]</sup>。先天禀赋不足,肾虚督空是本病的内因,风寒湿邪是重要的致病因素。治宜祛风散寒除湿,温肾壮督。杜仲、狗脊、山萸肉补肝肾、强筋骨,葛根解肌,防风、桂枝、细辛祛风散寒、胜湿止痛,均为风药之润剂,川芎活血行气,祛风止痛,为血中之气药,鸡血藤行血养血、舒筋活络,全蝎、蜈蚣息风镇痉、通络止痛,白芍滋阴养血、缓急止痛,甘草调和诸药。全方共奏补肾强督,祛风散寒,活血行气,胜湿止痛之功。考虑患者病程较长,故初诊便予足量 rhTNFR-Fc 治疗,以缓解病情,根据病情发展,逐步撤减。二诊患者诸症均有所缓解,故效不更方,根据经验, rhTNFR-Fc 减量。三诊患者疼痛消失,化验指标好转,故去蜈蚣、全蝎有毒之品, rhTNFR-Fc 减量,以减少不良反应。

#### 参 考 文 献

- [1] 刘维主编. 中西医结合风湿免疫病学[M]. 武汉:华中科技大学出版社, 2009:312-323.
- [2] Antoni C, Braun J. Side effects of anti-TNF therapy: current knowledge[J]. Clin Exp Rheumatol, 2002, 20(6): 152-157.
- [3] Maksymowych WP, Poole AR, Hiebert L, et al. Etanercept exerts beneficial effects on articular cartilage biomarkers of degradation and turnover in patients with ankylosing spondylitis [J]. J Rheumatol, 2005, 32(10): 1911-1917.
- [4] 周宝宽, 周探. 强直性脊柱炎验案 3 则[J]. 中医学报, 2012, 40(5): 120-121.
- [5] Baraliakos X, Brandt J, Listing J, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data [J]. Arthritis Rheum, 2005, 53(6): 856-863.
- [6] 明·李时珍著. 柳长华校注. 频湖脉学·奇经八脉考[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2012:47-48.
- [7] 清·林佩琴著. 李德新校注. 类证治裁[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:300.
- [8] 陶庆文, 阎小萍. 葛根在风湿病中的配伍应用[J]. 中医杂志, 2010, 51(2): 73-74.
- [9] 唐·唐容川著. 张立光校注. 医经精义[M]. 北京:学苑出版社, 2012:33.
- [10] 田代华校注. 黄帝内经素问[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:67.

(收稿:2013-10-06 修回:2015-04-30)