

骨痹饮治疗强直性脊柱炎的临床与实验研究

卢思俭¹ 王 成¹ 尹玉茹²

内容摘要 **目的:**观察骨痹饮治疗强直性脊柱炎的疗效及其机理。**方法:**选择强直性脊柱炎活动期患者 70 例,用骨痹饮(治疗组 40 例)和消炎痛(对照组 30 例)随机分组治疗,并进行了动物实验研究观察。**结果:**临床控显率治疗组(57.5%)优于对照组(23.3%, $P < 0.01$),总有效率两组比较无显著性差异;对缓解关节症状,改善关节功能,防止骨破坏及实验室各项检测指标治疗组均明显优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。骨痹饮对小鼠实验性纸片肉芽肿、佐剂性关节炎以及大鼠腹腔巨噬细胞产生白细胞介素-1(IL-1)、脾细胞产生 IL-2 均有抑制作用。**结论:**骨痹饮具有抗炎镇痛、免疫调节、抑制炎症介质和改善血液流变的作用。

关键词 骨痹饮 强直性脊柱炎 临床观察 实验研究

Clinical and Experimental Study on Treatment of Ankylosing Spondylitis Lu Sijian, Wang Cheng, Yin Yuru
Victory Hospital of Victory Petroleum Administration, Shandong (257055)

Objective: To explore the effect and mechanism of Gubiyin (GBY) in treating ankylosing spondylitis (AS). **Methods:** The 70 patients of AS were randomly divided into two groups, 40 patients in the GBY group were treated with GBY and 30 patients treated with indomethacin for control. Animal experiments were also conducted. **Results:** Clinical observation showed that the markedly effective rate of the GBY group (57.5%) was higher than that of the control group (23.3%, $P < 0.01$), but the total effective rate of the two groups were similar. The effects of GBY in relieving symptoms of joints, improving function of joints, preventing degeneration of bone and improving laboratory parameters were better than those of indomethacin. In animal experiments, GBY showed its inhibition on granuloma formation, adjuvant arthritis in mice, and IL-1 production of abdominal macrophage and IL-2 production of spleen cell in rats. **Conclusion:** GBY has effects of anti-inflammation, analgesic, immunoregulation, inflammation mediator inhibition and hemorrheology improvement.

Key words Gubiyin, ankylosing spondylitis, clinical observation, experimental study

为了观察中药治疗强直性脊柱炎活动期的疗效,自 1996 年 10 月~1998 年 4 月,我们用中药骨痹饮治疗本病 40 例,并与用消炎痛治疗的 30 例患者作对照观察,现将结果报告如下。

临 床 研 究

1 病例选择 所有病例均符合有关文献诊断标准^(1,2)并略加改动。(1)晨僵 ≥ 30 min;(2)外周关节炎;(3)血沉(ESR) > 20 mm/h,或 C 反应蛋白(CRP) > 10 mg/L;(4)肌腱端病。凡符合强直性脊柱炎(AS)诊断标准,并具备以上 4 项中 ≥ 3 项者列为本观察对象。

2 临床资料 70 例患者随机分为两组,治疗组 40 例中,男 37 例,女 3 例;年龄 12~38 岁,平均 26.2

岁;病程 3 个月~14 年,平均 6.2 年;病情分期(根据骶髂关节炎 X 线平片和 CT 的纽约 5 级分类法)⁽³⁾:早期(骶髂关节炎 II 级)11 例,中期(骶髂关节炎 III 级)22 例,晚期(骶髂关节炎 IV 级)7 例。对照组 30 例中,男 28 例,女 2 例;年龄 13~35 岁,平均 25.8 岁;病程 6 个月~11 年,平均 6.8 年;早期 8 例,中期 17 例,晚期 5 例。

3 治疗方法 治疗组口服骨痹饮(方药组成:防己 12g 金银花 30g 土茯苓 30g 黄柏 12g 生水蛭 9g 川牛膝 20g 骨碎补 20g 白芍 20g 独活 15g),每天 1 剂,水煎 2 次取 300ml,分早晚 2 次服。对照组服消炎痛(石家庄第一制药厂生产,批号:960301),每次 25mg,每天 3 次。两组均治疗 1 个月观察疗效。观察期间不服用其他药物。

4 观察指标 主要症状和体征。关节疼痛、肿胀及整体功能分级按照中华全国中医学会内科分会痹病

1. 胜利石油管理局胜利医院(山东 257055);2. 山东中医药大学附属医院

学组制定标准⁽⁴⁾。实验室指标:ESR、CRP、免疫球蛋白(Ig)、补体 C₃、血液流变和大便肺炎克雷伯菌(Kp)培养。X 线常规髌髁关节正位片或 CT 扫描。

统计学方法:采用 χ^2 、 t 检验、方差分析和 Ridit 分析。

5 结果

5.1 疗效评定 按照 1988 年全国中西医结合学会风湿类疾病专业委员会于昆明会议制定的 AS 疗效标准⁽⁴⁾进行评定。

5.2 两组患者疗效比较 治疗组 40 例,近期控制 5 例(12.5%),显效 18 例(45.0%),有效 15 例(37.5%),无效 2 例(5.0%),控显率为 57.5%,总有效率为 95.0%。对照组 30 例,显效 7 例(23.3%),有效 17 例(56.7%),无效 6 例(20.0%),控显率为 23.3%,总有效率为 80.0%。控显率治疗组优于对照组($P<0.01$);总有效率两组间无显著性差异。

5.3 两组患者治疗前后关节疼痛和肿胀积分值比较 见表 1。除对照组膝、踝关节肿胀积分值治疗前后无统计学意义外,两组患者治疗后腰骶、髌疼痛积分值,膝、踝关节疼痛和肿胀积分值比治疗前明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);除髌、膝、踝关节疼痛积分值两组治疗后无显著性差异外,其他积分值治疗组均低于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

5.4 两组患者治疗前后关节功能和主要体征变化 见表 2。除对照组脊柱活动度、20m 行速和治疗

组脊柱侧弯度治疗前后无显著性差异外,两组患者治疗后其他各项指标均得到明显改善($P<0.05$);除脊柱活动度两组治疗后比较无显著性差异外,其他指标改善程度治疗组均优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

5.5 两组患者治疗前后免疫指标和血沉测定结果比较 见表 3。治疗组患者治疗后 Ig、C₃、ESR 较治疗前降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),对照组治疗前后变化不明显;治疗后各指标下降值治疗组优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。CRP 转阴率治疗组为 92.5%(37 例),对照组为 90.0%(27 例),两组比较无显著性差异。

5.6 治疗组患者治疗前后血液流变学变化 治疗前全血高切粘度(mps)、全血还原低切粘度(mps)、血浆比粘度(mps)、纤维蛋白原(g/L)分别为 7.12 ± 0.89 、 21.81 ± 3.72 、 1.81 ± 0.49 、 6.19 ± 1.44 ;治疗后分别为 5.84 ± 0.81 、 18.49 ± 3.70 、 1.61 ± 0.12 和 3.60 ± 0.89 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

5.7 治疗组患者治疗前后大便 Kp 的变化 治疗前大便 Kp 菌培养阳性者 22 例(55%),治疗后转阴 18 例(81.8%, $P<0.01$),仍阳性者 4 例。

5.8 两组患者治疗前后影像学观察 治疗组 40 例中,治疗后未见骨质改变 36 例,4 例较治疗前加重;对照组 30 例中,未见骨质改变 6 例,24 例较前加重,两组比较有显著性差异($P<0.01$)。

表 1 两组患者治疗前后关节疼痛和肿胀积分值比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别		腰骶疼痛	髌疼痛	膝		踝	
				疼痛	肿胀	疼痛	肿胀
治疗	治疗前	$2.4 \pm 0.7(40)$	$3.4 \pm 0.8(23)$	$2.8 \pm 0.7(16)$	$1.67 \pm 0.78(12)$	$2.4 \pm 0.6(14)$	$1.85 \pm 0.80(13)$
	治疗后	$1.2 \pm 0.4(40)^{*\Delta\Delta}$	$1.2 \pm 0.6(23)^{**}$	$1.0 \pm 0.6(16)^{**}$	$0.58 \pm 0.74(12)^{**\Delta}$	$1.2 \pm 0.4(14)^{**}$	$0.53 \pm 0.66(13)^{**\Delta\Delta}$
对照	治疗前	$2.5 \pm 0.5(30)$	$3.3 \pm 0.4(16)$	$2.4 \pm 0.7(11)$	$1.63 \pm 0.75(8)$	$2.3 \pm 0.4(10)$	$1.86 \pm 0.90(7)$
	治疗后	$1.6 \pm 0.4(30)^{**}$	$1.4 \pm 0.6(16)^{**}$	$1.2 \pm 0.8(11)^{**}$	$1.50 \pm 0.76(8)$	$1.0 \pm 0.7(10)^{**}$	$1.57 \pm 0.48(7)$

注:与本组治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$; () 内为例数

表 2 两组患者治疗前后关节功能和体征变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		脊柱(度)			指地距 (cm)	晨僵 (min)	20m 行速 (s)	整体功能 (分)
		前屈	后伸	侧弯				
治疗	治疗前	$64.58 \pm 28.60(32)$	$5.62 \pm 5.22(32)$	$6.12 \pm 4.86(32)$	$33.6 \pm 18.9(40)$	$107.6 \pm 60.3(36)$	$19.48 \pm 7.22(40)$	$2.9 \pm 1.2(40)$
	治疗后	$81.50 \pm 26.46(32)^*$	$8.48 \pm 6.12(32)^*$	$9.62 \pm 8.41(32)$	$10.0 \pm 5.2(40)^{\Delta}$	$26.2 \pm 11.9(36)^{\Delta}$	$15.54 \pm 3.80(40)^{\Delta}$	$1.5 \pm 0.8(40)^{\Delta\Delta}$
对照	治疗前	$67.33 \pm 21.22(23)$	$6.47 \pm 5.92(23)$	$7.45 \pm 6.90(23)$	$28.8 \pm 11.2(30)$	$98.6 \pm 52.8(18)$	$27.60 \pm 5.62(30)$	$2.8 \pm 1.2(30)$
	治疗后	$76.34 \pm 20.10(23)$	$7.24 \pm 6.02(23)$	$9.04 \pm 8.12(23)$	$21.2 \pm 11.4(30)^*$	$49.6 \pm 21.2(18)^*$	$24.62 \pm 7.38(30)$	$2.2 \pm 0.6(30)^*$

注:与本组治疗前比较, * $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$; () 内为例数

表 3 两组患者治疗前后免疫指标和 ESR 测定值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		IgG	IgA	IgM	C ₃	ESR
			(g/L)				(mm/h)
治疗	40	治疗前	16.86±3.83	4.26±2.10	2.19±1.02	1.43±0.46	72.2±25.0
		治疗后	12.74±2.96**△△	2.65±0.72*△	1.38±0.72*△△	1.21±0.33*△	29.0±32.2**△△
对照	30	治疗前	16.52±4.23	4.14±1.13	2.20±0.69	1.48±0.52	60.2±23.1
		治疗后	16.52±3.42	3.88±1.12	2.10±0.67	1.52±0.48	52.8±28.6

注:与本组治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

实验研究

1 材料

1.1 药物 骨痹饮组成和剂量同临床用药,水煎制成 2g/ml(灌胃)和 1g/ml(高压消毒后作细胞培养用)浓度药液。强的松(山东济宁第三制药厂生产,批号:9701152)。地塞米松(江苏连云港制药厂生产,批号:960148)。

1.2 动物 昆明种小鼠,体重(18±2)g,雄性;Wistar 大鼠,体重(160±20)g,雄性;BALB/c 小鼠,体重(18±2)g,雄性,均由山东医科大学实验动物中心提供。

2 方法与结果

2.1 骨痹饮对小鼠纸片肉芽肿的影响 取昆明种小鼠 40 只,无菌于每鼠背部皮下置直径 6mm 纸片,缝合,随机分为模型组、骨痹饮高、低剂量组和强的松组,每组 10 只。造模当天分别灌胃生理盐水、骨痹饮[38g/kg(高)和 17g/kg(低)]、强的松(9mg/kg),共 7 天,第 8 天取纸片称重,干燥后再称重,分别减去置入前纸片重量即为肉芽肿湿、干重量。结果骨痹饮高剂量组和强的松组肉芽肿湿重较模型组减轻($P <$

0.01);骨痹饮高、低剂量组和强的松组肉芽肿干重较模型组也减轻($P < 0.01$);而骨痹饮高、低剂量组肉芽肿湿、干重较强的松组均明显重($P < 0.01$)。见表 4。

表 4 各组小鼠纸片肉芽肿湿、干重比较 (mg, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	湿重	干重
模型	10	23.31±5.79	3.44±1.15
骨痹饮(低)	10	20.13±3.40 [△]	2.01±0.45 ^{*△}
(高)	10	12.28±2.69 ^{*△}	1.69±0.70 ^{*△}
强的松	10	7.37±3.45 [*]	0.94±0.42 [*]

注:与模型组比较,^{*} $P < 0.01$;与强的松组比较,[△] $P < 0.01$

2.2 骨痹饮对佐剂性关节炎的影响 取大鼠 24 只,用 Freund's 完全佐剂造模后随机分为模型组、骨痹饮组和地塞米松组,每组 8 只,第 8 天分别灌胃生理盐水、骨痹饮(18g/kg)和地塞米松(1mg/kg),至第 21 天停药,第 24 天处死动物。造模前后分别测每鼠左右足跖厚度,同侧致炎前后厚度之差值为肿胀度。结果骨痹饮和地塞米松两组右足肿胀度,除第 18 天外其他时间的肿胀度较模型组明显小($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);骨痹饮组和地塞米松组第 24 天左足肿胀度较模型组也小($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。骨痹饮组和地塞米松组左右足跖肿胀度比较无显著性差异。见表 5。

2.3 骨痹饮对白细胞介素 1、2(IL-1、IL-2)产生

表 5 3 组小鼠足跖致炎后不同时间肿胀度比较 (cm, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	致炎后不同时间				
		12	15	18	21	24(天)
模型	8 左	0.20±0.07	0.21±0.06	0.21±0.06	0.21±0.10	0.25±0.08
	右	0.29±0.11	0.35±0.09	0.24±0.11	0.31±0.11	0.34±0.14
骨痹饮	8 左	0.16±0.08 [△]	0.18±0.12 [△]	0.19±0.06 [△]	0.13±0.07 [△]	0.17±0.07 ^{*△}
	右	0.20±0.04 ^{*△}	0.23±0.12 ^{*△}	0.20±0.11 [△]	0.14±0.09 ^{**△}	0.23±0.10 ^{*△}
地塞米松	8 左	0.18±0.08	0.13±0.04	0.18±0.05	0.18±0.05	0.13±0.04 ^{**}
	右	0.16±0.07 ^{**}	0.16±0.05 ^{**}	0.17±0.08	0.15±0.05 ^{**}	0.13±0.04 ^{**}

注:与模型组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与地塞米松组比较,[△] $P > 0.05$

的影响 按文献^[5~7]方法。以大鼠腹腔巨噬细胞、脾细胞同骨痹饮和脂多糖或刀豆素培养获取富含 IL-1、IL-2 上清;采用小鼠胸腺细胞、脾细胞增殖法,分别

检测待测上清 IL-1、IL-2 的放射活性。结果见图 1。当骨痹饮浓度为 1.25g/L 时即可抑制大鼠腹腔巨噬细胞产生 IL-1、脾细胞产生 IL-2($P < 0.01$),并随药物浓度增加其抑制作用也相应增强。

讨 论

AS 活动期是疾病进展时期,它直接影响着 AS 的发展和预后。此期主要表现为腰骶部疼痛僵硬加重,夜间尤甚,活动后减轻,多伴发热、下肢关节肿痛、舌红或暗红、舌苔黄腻、脉濡数等湿热瘀阻标实的证候。中医学认为本病多有先天禀赋不足、肾督虚损之本虚,故治疗应辅以补肾壮督之品以顾本虚。

骨痹饮是我们多年来治疗本病的有效组方,方中金银花、防己清热利湿、解毒止痛为主药;土茯苓利湿除热、解毒利关节;黄柏入肾经,清热燥湿坚阴,二者为

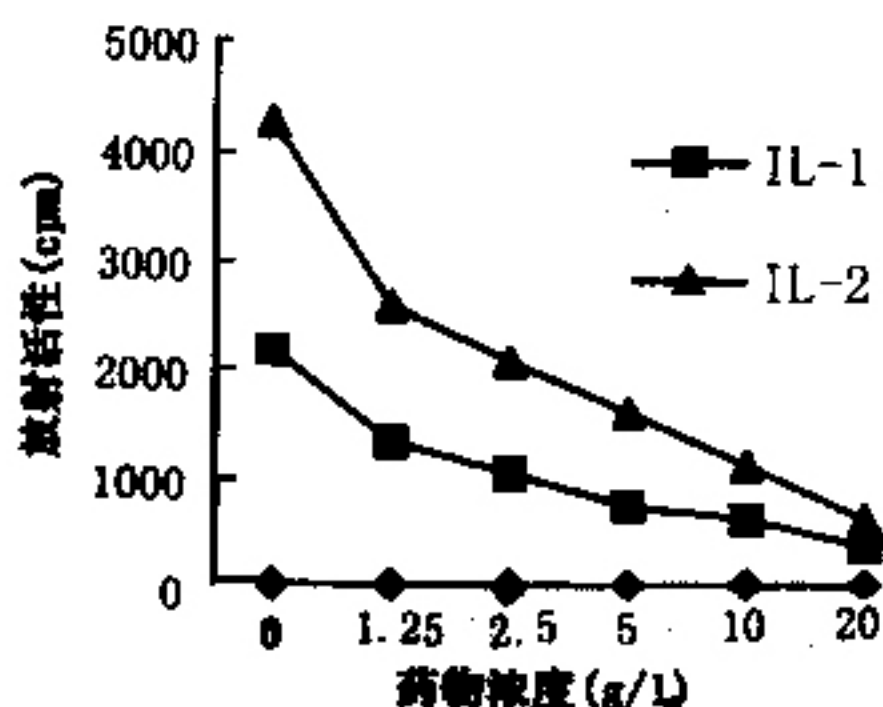


图 1 骨痹饮对 IL-1、IL-2 产生的影响

辅药;水蛭破血逐瘀,生用效更佳;川牛膝下行走腰膝,活血化瘀,补肝肾,强筋骨;骨碎补补肾坚骨,祛骨风,活血化瘀;白芍养血柔筋,缓急止痛;独活祛风湿,通经络,蠲痹止痛,能引诸药达病所。全方配伍共奏清热祛湿、化瘀补肾之功。

临床和动物实验研究表明,骨痹饮具有显著的抗炎镇痛,阻遏 AS 病情发展,保护关节结构和功能的作用,其作用机理可能通过清除肺炎克雷伯菌(分子模拟学说)、抑制亢进的体液免疫,调节 IL-1、IL-2 炎性介质,以及改善血液流变来促进循环等机制发挥治疗作用的。

参 考 文 献

1. Engleman EG, Englemen EP. Ankylosing spondylitis. Med

Clin North Am 1977;61:347.

2. 刘毅,蔡醒华.肺炎克雷伯菌肠道亚临床感染与强直性脊柱炎.中国中西医结合风湿病杂志 1994;3(1):30—32.
3. Bennet PH, Burch TA. Population study of the rheumatic disease. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation, 1968:305.
4. 王兆铭.中西医结合治疗风湿类疾病.天津:天津科技出版社,1989:542—551.
5. 梁君山,魏伟,周爱武,等.白细胞介素 1 的检测及白芍总甙对其产生的影响.中国药理学通报 1989;5(6):354—356.
6. 魏伟,梁君山,周爱武,等.白芍总甙对白细胞介素-2 产生影响.中国药理学通报 1989;5(3):176—178.
7. 丁莉,林志彬.银耳多糖对小鼠脾细胞产生白细胞介素 2 (IL-2)的影响.药学学报 1992;27(1):1—3.

(收稿:1998-09-28 修回:1999-04-10)

中西医结合治疗糖尿病足坏疽合并酮症酸中毒 24 例

叶秀敏

1993~1997 年,我们用中西医结合治疗糖尿病足坏疽合并酮症酸中毒 24 例,现介绍如下。

临床资料 本组 24 例,男 14 例,女 10 例;年龄 55~75 岁,平均 65 岁;糖尿病史 2~24 年,平均 13 年;其中服降糖药中断者 8 例,未能对血糖有效控制者 16 例;均为糖尿病足坏疽,足背、足跖出现坏死及肌腱坏死感染,合并趾跖骨髓炎;感染面积:超过踝关节者 6 例,超过小腿下 1/3 者 2 例;就诊时血糖 20~25mmol/L;尿酮体 +++ 19 例,++++ 5 例;二氧化碳结合力均 <16mmol/L;白细胞 $(15\sim30)\times 10^9/L$;均伴有恶心、呕吐、嗜睡及高热、寒战等中毒症状。

治疗方法

1 纠正酮症酸中毒与抗感染治疗 在开始数小时内给予足量胰岛素,以便迅速控制血糖。在严重感染下可给 70~80u 普通胰岛素加入生理盐水或复方氯化钠注射液 1000ml 中,40~60 滴/min,同时皮下注射普通胰岛素 20u,每隔 2h 复查尿酮体 1 次,如为阳性,仍皮下注射普通胰岛素 20u,直至尿酮体阴性为止。二氧化碳结合力低于 20mmol/L 予碳酸氢钠纠正。待酮症酸中毒纠正后,根据血糖量再计算胰岛素量,即每次用其计量的全日量,再以尿糖“+”调整用量,每增加 1 个“+”则增加普通胰岛素 4u。在纠正酮症酸中毒同时加用抗生素。

2 中药治疗 生黄芪 60g 党参 30g 当归 15g 川芎 12g 赤芍 20g 生地 30g 牛膝 15g 金银花 30g 连翘 30g 皂刺 60g 紫花地丁 30g 白花蛇舌草 30g。兼阴虚口渴者加知母 10g,石斛 10g,天花粉 15g;兼瘀血阻塞者加蜈蚣 10g,全蝎 6g,僵蚕 10g,水蛭 6g,穿山甲 10g;兼高热、神昏谵语者加紫雪散及安宫牛黄丸。每日 1 剂,水煎 300ml 分早晚两次服。1

个月为 1 个疗程。

3 清创治疗 沿坏死肌腱近端切开 1~1.5cm 小口,切开皮肤、皮下组织,切断肌腱,然后从原切口将坏死肌腱抽去;对屈趾肌腱及腱鞘感染,将病变腱鞘全部切开。清创后用 3% 双氧水、0.9% 生理盐水、甲硝唑液冲洗,最后用甲硝唑湿纱布包扎,术后每日用中药生肌象皮膏纱条换药。

4 点状植皮 对于面积较大及难愈合的创面,可采用点状植皮法加速伤口愈合。

结 果 (1)疗效标准:尿酮体消失,伤口愈合为痊愈;尿酮体消失,伤口尚未痊愈为好转;尿酮体未纠正及伤口未能控制为无效。(2)结果:本组 24 例,痊愈 16 例,好转 6 例,无效 2 例,其中死亡 1 例(死于心肌梗塞),截肢 1 例。治疗时间:66~124 天,平均 65 天。出院后随访痊愈患者 16 例,伤口无 1 例复发,其中 2 例患者原健侧足部出现坏疽,再次来我院用本法治疗而痊愈。

体 会 (1)纠正酮症酸中毒及控制感染,应使用大剂量胰岛素,由于此类患者对胰岛素均有不同程度的抵抗,病情越重,抵抗作用越强,此时一般用普通胰岛素为常用量的 6~8 倍,一旦病情控制,抗胰岛素的作用也随之减弱,用量依据血糖高低相应增减。临床实践证实如最初 4h 用足量胰岛素,尿酮体在 8~12h 可转为阴性。(2)中药具有活血化瘀,扶正祛邪作用,活血化瘀能调整内分泌而起降血糖,改善肢体血液循环,促进组织细胞修复作用。(3)积极清创是消除病因重要环节。中医学认为“腐不去则新肉不生”,“脓腐祛尽,新肉顿生”。积极清创预防炎症扩散,减轻中毒症状。(4)点状植皮可缩短疗程,但要掌握好时机,待坏死组织脱净,肉芽新鲜方可植皮,成活率可达 95% 以上,真正起到促进伤口早日愈合的目的。

(收稿:1998-11-16 修回:1999-04-02)