

# 青竹汤对气阴两虚, 湿热痹阻型成人 Still病血清皮质醇水平的影响

赵敏, 唐先平\*

(中国中医科学院 望京医院, 北京 100102)

**[摘要]** 目的: 探讨青竹汤对气阴两虚, 湿热痹阻型成人 Still病(AOSD)血清皮质醇水平的影响。方法: 选取2013年10月—2015年6月符合入选标准的AOSD患者(气阴两虚, 湿热痹阻型)60例, 随机分为试验组和对照组, 各30例, 试验组予以青竹汤治疗, 每日1剂, *bid*, 对照组予双氯芬酸钠缓释片治疗, 每次75 mg, *bid*。两组患者持续治疗2周, 分别记录治疗前后症状体征积分, 测定血清皮质醇(CS)水平。疗程结束后第4, 8周随访记录患者症状体征积分。结果: 与治疗前比较, 两组患者的症状体征积分均有明显改善( $P < 0.01$ ), 试验组症状体征积分改善优于对照组( $P < 0.05$ ), 治疗后试验组患者血清CS水平升高( $P < 0.05$ ), 患者症状体征改善程度与血清CS水平呈显著正相关( $r = 0.609$ ), 且症状改善程度对血清CS水平有依存性( $P < 0.05$ )。疗程结束后第4, 8周随访记录患者症状体征积分, 试验组明显优于对照组( $P < 0.01$ )。结论: 青竹汤可通过改善AOSD患者血清CS水平控制病情。

**[关键词]** 成人 Still病; 血清皮质醇; 青竹汤

**[中图分类号]** R593 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)07-0204-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016070204

## Effect of Qingzhu Detection on Cortisol Levels in Serum in Treatment of Adult Onset Still's Disease with Deficiency of Qi, Yin and Damp-heat Blockage Type

ZHAO Min, TANG Xian-ping\*

(Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100102, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of Qingzhu detection on cortisol (CS) levels in serum during treatment of adult onset Still's disease (AOSD) (Qi and Yin deficiency and damp-heat blockage type). **Method:** Totally 60 eligible patients with AOSD from October 2013 to June 2015 were randomly divided into test group ( $n = 30$ ) and control group ( $n = 30$ ). Qingzhu detection, *bid* for two weeks as a period of treatment was given to 30 patients in test group and diclofenac sodium sustained release tablets (150 mg per day, 75 mg·time<sup>-1</sup>, *bid*) were given to 30 patients in control group. The treatment course was 2 weeks for both groups. Scores of symptoms and signs were recorded and CS levels in serum were detected before treatment and after treatment. At week 4 and week 8 after treatment, scores of symptoms and signs were also recorded in both test group and control group. **Result:** Scores of symptoms and signs were significantly improved after treatment in both groups ( $P < 0.01$ ), and scores in test group were obviously superior to those in control group ( $P < 0.05$ ). CS level in serum was increased in patients of test group after treatment ( $P < 0.05$ ). Improvement degree of symptoms and signs was positively correlated with CS level in serum ( $r = 0.609$ ), and improvement degree of symptoms had dependence on CS level in serum ( $P < 0.05$ ). According to the follow-up records of symptom and sign scores at week 4 after treatment, test group was significantly superior to control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Qingzhu detection can effectively control AOSD by improving the level of CS in serum.

**[Key words]** adult onset Still's disease; cortisol; Qingzhu detection

**[收稿日期]** 20150904(004)

**[第一作者]** 赵敏, 硕士, 主治医师, 从事中医风湿病学研究, Tel: 010-84739046, E-mail: wjyzyzm@163.com

**[通讯作者]** \*唐先平, 博士, 主任医师, 从事中医风湿病学研究, Tel: 010-84739046, E-mail: txp1268@126.com

成人斯蒂尔病(AOSD)又称成人 Still 病,变应性亚败血症,是一种自身免疫性疾病,以长期高热,一过性皮疹,关节炎(痛)和白细胞明显增高为主要特征,严重者可累及多个系统<sup>[1]</sup>。近年来随着其发病率逐年上升,已引起更多国内外学者关注。现阶段西医仍以糖皮质激素和/或非甾体类抗炎药作为其主要的治疗药物<sup>[2]</sup>,但是激素使用过程中易出现感染,骨质疏松等副作用,且减量,撤药过程中易导致病情反复;常规应用的免疫抑制剂因其具有肝肾损害,骨髓抑制等副作用<sup>[3]</sup>,患者接受度较低;一些新型免疫抑制剂及生物制剂,因其感染,结核等风险<sup>[4]</sup>及价格昂贵,临床应用相对受到限制。近年来中医药对该病的认识和治疗已取得不少进展,特别是对其发热症状的减轻及激素用量的顺利撤减甚至替代彰显出中医药的优势<sup>[5-6]</sup>,不少学者以清热、凉血、解毒为法论治本病<sup>[7-8]</sup>。但是笔者通过前期对该病的证型分布研究总结发现气阴两虚兼湿热痹阻证为最常见,而且胡荫奇等<sup>[9]</sup>也提出正气亏虚是本病发生的内在病因,湿热内伏为其病机转化关键,气阴两虚,湿热瘀结是病情反复发作之源,唐先平等<sup>[10]</sup>也认为其病机特点是气阴两虚,湿热瘀互结。故本研究选用自拟方青竹汤以益气养阴,清热利湿为大法,通过临床对照研究青竹汤对 AOSD 患者血清皮质醇(CS)水平的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 所有病例均来源于中国中医科学院望京医院 2013 年 10 月—2015 年 6 月风湿科住院的 AOSD 患者,将符合入选标准的患者随机分为试验组和对照组,各 30 例。试验组男 11 例,女 19 例;年龄 22~59 岁,平均(37.8±12.2)岁;对照组男 12 例,女 18 例;年龄 19~68 岁,平均(39.2±15.2)岁;病程 1 月~8 年,平均 28 个月。患者一般资料经统计学处理差异无显著性,具有可比性。

**1.2 诊断标准** 西医诊断标准参照 2010 年中华医学会风湿病分会修订的《成人斯蒂尔病诊断及治疗指南》<sup>[11]</sup>的 AOSD 诊断标准。主要条件:①发热≥39℃并持续 1 周以上;②关节痛持续 2 周以上;③典型皮疹;④血白细胞≥10×10<sup>9</sup>个/L。次要条件:①咽痛;②淋巴结和(或)脾肿大;③肝功能异常;④类风湿因子和抗核抗体阴性。以上诊断指标符合 5 项或更多条件(至少含 2 项主要条件),并排除感染性疾病,恶性肿瘤,其他风湿性疾病者。

中医诊断标准参照《简明中西医结合风湿病学》<sup>[9]</sup>中 AOSD 气阴两虚,湿热痹阻型的中医证候

诊断标准。气阴两虚,湿热痹阻证:热势渐缓但低热持续不退,五心烦热,两颧潮红,盗汗,身疲乏力,皮疹隐隐未净,关节酸痛而胀,夜间尤甚,口干溲赤,舌质嫩红或兼瘀斑,苔薄白或薄黄而干,脉细。

**1.3 纳入标准** ①发热≥39℃并持续 1 周以上;②关节痛持续 2 周以上;③血白细胞≥10×10<sup>9</sup>个/L;④咽痛;⑤类风湿因子和抗核抗体阴性;⑥符合中医辨证诊断气阴两虚,湿热痹阻证型标准;⑦发病年龄 18~70 岁;⑧意识清楚,能按时服药,愿意配合检测,接受定期随访并签知情同意书。

**1.4 排除标准** ①年龄在 18 岁以下,70 岁以上者;②感染性疾病,恶性肿瘤,其他风湿性疾病患者;③合并严重的心血管、肝、肾、造血系统及消化道溃疡等疾病患者;④哺乳期,孕期患者;⑤精神病患者。

**1.5 治疗方法** 试验组予中药汤剂口服青竹汤(青蒿 20 g,炙鳖甲 15 g,知母 10 g,地骨皮 20 g,丹皮 12 g,竹叶 12 g,生石膏 20 g,生薏米 30 g,党参 10 g,麦冬 10 g,法半夏 9 g,炙甘草 6 g,半枝莲 15 g),由药剂科统一制作,每日 1 剂, *bid*,连服 2 周。对照组予口服扶他林(双氯芬酸钠缓释片,北京诺华制药有限公司,国药准字 H10980297), *bid*,每次 75 mg,连服 2 周。

**1.6 观察指标** 参照《中药新药临床研究指导原则》观察主、次证设计症状积分表,总分 31 分(积分越高,症状越重)。两组患者持续治疗 2 周,分别记录并分析治疗前及疗程结束后症状积分,试验室指标。试验室指标:外周血白细胞(WBC),C-反应蛋白(CRP),血沉(ESR),血清铁蛋白(SF),血清皮质醇(CS)。入选患者于入院第 2 天 8:00 静脉穿刺采血检测 CS,CS 检测采用放射免疫分析法(RIA)<sup>[12]</sup>。安全性指标:血常规,肝、肾功(化验指标高于治疗前 20%视为异常)及不良反应。

**1.7 统计学方法** 采用 SPSS 19.0 统计软件包进行数据分析,计数资料采用例数,百分数,中位数描述,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示。计量资料采用 *t* 检验及单因素方差分析,计数资料采用  $\chi^2$  检验,双侧检验以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。相关性分析用 Pearson 分析。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 试验组总有效率为 93.3%,明显优于对照组的总有效率 83.3% ( $P < 0.05$ ),见表 1。

**2.2 两组患者随访症状体征积分比较** 治疗后两

表 1 两组患者临床疗效评价比较 (n = 30)

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups (n = 30)

组别	控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
试验	7	14	7	2	93.3 <sup>1)</sup>
对照	5	14	6	5	83.3

注:与对照组比较<sup>1)</sup>P < 0.05。

组患者的症状体征积分均有明显改善 (P < 0.01), 试验组症状体征积分改善优于对照组 (P < 0.05), 两次随访试验组症状体征积分改善明显优于对照组 (P < 0.01), 见表 2。

2.3 两组患者治疗前后 WBC, CRP, ESR, SF, CS 比较 治疗前后两组外周血 WBC, CRP 均有改善 (P <

表 3 两组患者治疗前后 WBC, CRP, ESR, SF, CS 比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

Table 3 Comparison of WBC, CRP, ESR, SF and CS before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	时间	WBC/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	CRP/ $mg \cdot L^{-1}$	SF/ $mg \cdot L^{-1}$	ESR/ $mm \cdot h^{-1}$	CS/ $nmol \cdot L^{-1}$
试验	治疗前	13.92 ± 4.92	64.99 ± 35.44	1 020.99 ± 845.85	51.30 ± 26.38	41.93 ± 35.34
	治疗后	8.33 ± 3.56 <sup>1,3)</sup>	13.51 ± 15.87 <sup>1,3)</sup>	424.49 ± 581.2 <sup>1,3)</sup>	24.44 ± 17.69 <sup>1,3)</sup>	117.54 ± 61.12 <sup>1,3)</sup>
对照	治疗前	13.57 ± 4.26	52.09 ± 39.45	1 165.20 ± 778.64	60.45 ± 37.03	61.73 ± 58.32
	治疗后	10.95 ± 3.15 <sup>1)</sup>	38.44 ± 44.60 <sup>1)</sup>	812.47 ± 730.60	49.05 ± 34.58	63.60 ± 50.73

2.4 相关性分析 治疗后试验组血清 CS 水平与症状改善成正相关 (r = 0.609, P < 0.01); 治疗后试验组血清 CS 水平与症状积分经回归分析 (r = 0.034, P < 0.01)。说明 AOSD 患者血清 CS 水平对症状改善影响较大。

### 3 讨论

目前认为 AOSD 的病因和发病机制主要与免疫调节机制异常密切相关, 其诊断仍建立在排除性诊断的基础上, 维持阶段病情易复发, 毛桐俊等<sup>[13]</sup>发现 AOSD 患者可出现病情反复, 一般需大剂量激素治疗, 联合免疫抑制剂可增加疗效, 减少复发<sup>[14]</sup>。中医对该病的辨证施治的安全性及显著疗效已被多数学者证实并且逐渐为患者所认可, 中医药对其症状的控制方面应有广泛的应用空间。

AOSD 的临床特征是以高热、皮疹、关节痛为主, 符合温病的发展规律, 大多数学者认为本病属于温病范畴, 病机以气阴两虚为主, 疾病的初始阶段即热象偏重, 表现为卫气同病或气血两燔的临床特点, 与一般温热病不同, 其发生乃机体素虚, 内蕴伏热, 复感温热病邪而发病, 病初温邪上受犯肺, 继之温邪化火, 传入气分, 气分炽热波及营分, 营热外窜伤及肌表血脉及经络关节。由于其缺乏严格的季节性, 不具有传染性, 不是一般的四时温病所能比拟, 故有学者提出可将其看做是有湿温特点的特殊综合征,

表 2 两组患者治疗前后及随访症状积分比较 (n = 30) 分

Table 2 Comparison of scores of symptoms and signs between two groups before and after treatment and follow-up (n = 30) score

组别	治疗前	治疗后	第 1 次随访 (4 周)	第 2 次随访 (8 周)
试验	21.13	5.933 <sup>2,4)</sup>	8.703 <sup>2,4)</sup>	12.73 <sup>2,4)</sup>
对照	19.173	8.9373 <sup>2)</sup>	16.053	19.10

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>P < 0.05, <sup>2)</sup>P < 0.01; 与对照组治疗后比较<sup>3)</sup>P < 0.05, <sup>4)</sup>P < 0.01(表 3 同)。

0.05), 试验组 SF, ESR 亦有改善 (P < 0.05)。治疗后两组外周血 WBC, CRP 明显升高 (P < 0.05)。治疗后试验组血清 CS 水平升高 (P < 0.05)。说明试验组改善炎症指标优于对照组。见表 3。

因湿热交蒸而为患。因本病患者多数以关节痛, 屈伸不利, 行走不便为主, 故也有学者认为本病可归属于痹病范畴。

本研究选用自拟方青竹汤是在经方青蒿鳖甲汤与竹叶石膏汤的基础上加减而成, 其中青蒿鳖甲汤出自《温病条辨》, 有养阴透热之功效, 竹叶石膏汤为《伤寒论》中治疗因温病发热而致气津两伤之名方。本方以经方为基础, 养阴透热, 复又加入清热除痹之品而达治疗之效, 方中青蒿辛寒清热透络, 引邪外出, 竹叶辛甘清热泻火, 除烦生津, 二者共为君药。鳖甲咸寒以滋阴退热, 入络搜邪, 与青蒿配伍, 实为一出一入之妙; 石膏辛寒以清热泻火, 除烦止渴, 生薏米甘淡以健脾渗湿, 清热, 除痹, 半枝莲之辛甘淡以清热解毒, 利水消肿, 四者共为臣药。地骨皮、知母之甘寒以清热泻火, 丹皮苦寒, 配青蒿内清血中伏热, 外透伏阴之邪, 党参甘平以益气生津, 半夏甘寒以降逆止呕, 共为佐药。甘草、麦冬味甘以益气养阴调和诸药, 共为使药。诸药合用, 清热, 透邪, 益气, 养阴四者并施。本研究中试验组使用该方剂后总有效率, 症状改善程度, WBC, ESR, CRP, SF, CS 指标改善情况优于对照组, 说明青竹汤对病情的改善, 预后有一定疗效。

现代药理表明上述诸药均有不同程度的解热镇痛及调节免疫系统, 增强巨噬细胞的吞噬能力之效<sup>[15-21]</sup>。其中青蒿<sup>[15]</sup>尤善抑制免疫功能亢进, 鳖

甲<sup>[15]</sup>在抑制结缔组织增生方面凸显优势,竹叶<sup>[17]</sup>、石膏<sup>[18]</sup>可抑制发热时过度兴奋的体温调节中枢,具有强而快的解热作用。而且亦有报道中药有调节皮质醇,降低 ESR,CRP 水平的作用,且可通过改善血清 CS 水平,调节下丘脑—垂体—肾上腺皮质(HPA)轴功能来有效控制炎症和缓解关节症状<sup>[21-22]</sup>。现代研究表明免疫系统疾病患者体内血清 CS 水平较健康人群有所降低<sup>[23]</sup>,HPA 轴对维持机体免疫内环境的平衡起着重要作用<sup>[24]</sup>,并且与免疫系统相互作用密切<sup>[25]</sup>,其免疫调节功能主要是通过分泌 CS 来实现<sup>[26]</sup>,同时 CS 也是 HPA 环路的重要因子<sup>[23]</sup>。本研究结果显示青竹汤对患者外周血 WBC 及 CRP 改善有明确疗效,说明经过治疗患者炎症活动性得到了控制,病情得以缓解;同时经青竹汤治疗后患者血清 CS 水平显著改善并伴随症状明显缓解,说明青竹汤可通过抑制炎症反应,调节免疫水平控制病情,其作用机制可能与青竹汤通过改善患者血清 CS 水平,调节 HPA 轴功能进而提升机体的抗炎能力有关。

因本病属少见病种,国外报道其发病率低于 1/10 万<sup>[27-28]</sup>,近年国内针对本病的大样本设计多以长周期的回顾性研究为主<sup>[12-13]</sup>,本研究治疗周期相对较短,故收集病例数相对较少,存在一定局限性。

【参考文献】

[1] Senthilvel E, Aphrodite I. Adult-Onset Still Disease (AOSD) [J]. JABFM, 2010, 23 (3): 418-422.  
[2] Masashi O, Kenji O, Michihito K. Successful treatment with acrolimus of refractory adult-onset Still's disease [J]. Korean Intern Med, 2014, 29(2): 259-261.  
[3] Clio P, Mavragani, Evangelos G. Adult onset Still's disease from pathophysiology to targeted therapies [J]. Rheum Dis, 2012, 87(9): 201.  
[4] 蔡宝云, 张金福. 成人 Still 病的诊治进展 [J]. 中国临床医生, 2013, 41(4): 12.  
[5] 郭永昌, 曹玉举. 郭会卿教授“甘温除热法”治疗成人 still 病经验 [J]. 中医药导报, 2012, 18(7): 18-20.  
[6] 陆燕, 杨利. 应用伏气理论辨治成人斯蒂尔病探析 [J]. 吉林中医药, 2011, 31(10): 938-940.  
[7] 连金诗. 中西医结合治疗成人 Still 病 25 例临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2014, 21(2): 216-217.  
[8] 刘志为, 陶秋莲, 于吉超. 中药治疗成人斯蒂尔病 40 例临床研究 [J]. 新中医, 2012, 44(8): 52-53.  
[9] 胡荫奇, 唐先平. 简明中西医结合风湿病学 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2009: 39-40.  
[10] 唐先平, 王飞, 胡悦. 《内经》“壮火、少火”理论在成人斯蒂尔病诊疗中的应用 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(8): 869-870.

[11] 中华医学会风湿病分会. 成人斯蒂尔病诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(7): 487-488.  
[12] Elamin M B, Murad M H, Mullan R, et al. Accuracy of diagnosis tests for cushing syndrome: a systematic review and meta-analyses [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93 (5): 1553-1562.  
[13] 毛桐俊, 许国飞, 李志, 等. 82 例成人斯蒂尔病临床特点和疗效分析 [J]. 皖南医学院学报, 2014, 33(5): 396-399.  
[14] 李红霞, 张江林, 黄烽. 235 例成人斯蒂尔病的临床特点回顾性研究 [J]. 军医进修学院学报, 2012, 33(3): 217-218.  
[15] 金美花. 青蒿的药理作用与临床新用 [J]. 现代医药卫生, 2009, 25(15): 23-52.  
[16] 李彬, 郭立城. 鳖甲的化学成分和药理作用研究概况 [J]. 中医药信息, 2009, 26(1): 25-27.  
[17] 宋秋烨, 吴启南. 中药淡竹叶的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(3): 526-527.  
[18] 孙姝. 石膏的药理作用与微量元素的探究 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 7(5): 170.  
[19] 王颖异, 郭宝林, 张立军. 知母化学成分的药理研究进展 [J]. 科技导报, 2010, 28(12): 110-115.  
[20] 张秀云, 周凤琴. 地骨皮药理及临床应用研究进展 [J]. 广州化工, 2012, 40(7): 48-49.  
[21] 张艳, 范均安. 中药材牡丹皮研究概况 IV 丹皮药理作用研究概况 [J]. 重庆中草药研究, 2009(1): 26-37.  
[22] 陈秀芳, 金晨宇, 温成平. 桂乌汤对类风湿性关节炎的内分泌免疫调节作用 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2008, 18(1): 6-8.  
[23] 喻建平, 张艳珍, 李学勇, 等. 健脾活血法对类风湿关节炎患者血清促肾上腺皮质激素与血管内皮生长因子水平的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(7): 593-595.  
[24] Eijsbouts A M, Kempers M J, Hoogen F H, et al. Effects of naproxen and sulphasalazine or methotrexate on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with rheumatoid arthritis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2011, 29(1): 35-42.  
[25] 高珊, 李瑞, 田环环, 等. HPA 轴与 2 型糖尿病发病机制相关性的研究 [J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 17(1): 113-116.  
[26] Ottaviani E, Franchini A, Genedani S. ACTH and its role in immune-neuroendocrine functions: a comparative study [J]. Curr Pharm Des, 1999, 5(9): 673-681.  
[27] Karalis K, Muglia L J, Bae D, et al. CRH and immune system [J]. Jneuroimmunol, 1997, 72(2): 131-136.  
[28] Ishaq M, Nazir L, Riaz A, et al. Adult-onset Still's disease a case series and review in a south Asian population [J]. Int J Rheum Dis, 2012, 15(5): 96-100.

【责任编辑 张丰丰】