

# 独活寄生汤加减对强直性脊柱炎肾虚督寒证骨代谢和炎症因子的影响

孙鹏<sup>1\*</sup>, 李建<sup>1</sup>, 沙明波<sup>1</sup>, 陈爽<sup>2</sup>

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193; 2. 天津市泰达医院, 天津 300457)

**[摘要]** 目的:观察独活寄生汤加减治疗强直性脊柱炎(AS)肾虚督寒证的临床疗效及对骨代谢指标和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素-6(IL-6)等炎症因子的影响。方法:将 120 例 AS 患者随机按数字表法分为对照组和观察组各 60 例。对照组采用美洛昔康片+柳氮磺胺吡啶片治疗。观察组采用独活寄生汤加减内服。两组疗程均为 4 个月。评价治疗前后脊柱疼痛视觉模拟评分(VAS),巴氏强直性脊柱炎功能指数(BASFI),炎症病情活动指数(BASDAI),胸廓活动度,腰椎活动度(Schober)试验,枕-墙距、臀-地距、“4”字试验和患者整体评分(PGA)和肾虚督寒证评分等指标;检测治疗前后血沉(ESR),C 反应蛋白(CRP),TNF- $\alpha$ ,IL-6,降钙素(HCT),甲状旁腺激素(PTH),骨碱性磷酸酶(BALP)和骨钙素(BGP)等指标;进行安全性评价。结果:观察组达到 AS 疗效评价标准 20 反应(ASAS20)达标率为 70.91%,高于对照组的 51.79% ( $\chi^2 = 4.275, P < 0.05$ );观察组 ASAS50 达标率为 54.54%,高于对照组的 19.64% ( $\chi^2 = 14.513, P < 0.01$ );观察组 ASAS70 达标率为 32.72%,高于对照组的 8.93% ( $\chi^2 = 9.566, P < 0.01$ );观察组 BASDAI50 达标率为 50.91%,高于对照组的 16.07% ( $\chi^2 = 15.156, P < 0.01$ );治疗后观察组患者疼痛 VAS, BASFI, BASDAI, PGA, “4”字试验评分均低于对照组,枕-墙距、指-地距均短于对照组,胸廓活动度和腰椎活动度均大于对照组 ( $P < 0.05, P < 0.01$ );观察组肾虚督寒证评分低于对照组 ( $P < 0.01$ );观察组患者 ESR, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 水平均低于对照组 ( $P < 0.01$ );治疗后两组患者 PTH 水平均下降 ( $P < 0.01$ ),组间 PTH 水平差异无统计学意义;治疗后观察组患者 BGP 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ );观察组的不良反应发生情况少于对照组。结论:采用独活寄生汤加减内服治疗 AS 肾虚督寒证患者能缓解症状,提高运动活动能力,降低疾病活动度,并能下调炎症因子,防止骨量丢失,临床疗效优于对照组,且副作用少。

**[关键词]** 强直性脊柱炎; 肾虚督寒证; 独活寄生汤; 骨代谢; 炎症因子

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)24-0202-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017240202

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170926.1051.028.html>

**[网络出版时间]** 2017-09-26 10:51

## Effect of Addition and Subtraction Treatment of Duhuo Jisheng Tang on Bone Metabolism and Inflammatory Factors of Patients with Ankylosing Spondylitis and Kidney Deficiency

SUN Peng<sup>1\*</sup>, LI Jian<sup>1</sup>, SHA Ming-bo<sup>1</sup>, CHEN Shuang<sup>2</sup>

(1. The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2. Tianjin TEDA Hospital, Tianjin 300457, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical efficacy of addition and subtraction treatment of Duhuo Jisheng Tang on ankylosing spondylitis (AS) with kidney deficiency, and investigate its effect on levels of bone metabolism and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6) and inflammatory mediators. **Method:** One hundred and twenty patients with AS were randomly divided into control group (60 cases) and observation

**[收稿日期]** 20170508(113)

**[基金项目]** 天津市科学技术研究计划项目(2015JQ4014G)

**[通讯作者]** \* 孙鹏, 硕士, 主治医师, 从事腰椎、脊柱疾病的临床与科研工作, Tel:13920939109, E-mail: lingyuezishang@126.com

group (60 cases) by random number table. Patients in control group got meloxicam tablets and sulfasalazine tablets, and the patients in observation group received addition and subtraction treatment of Duhuo Jisheng Tang. The treatment course was 4 months in both groups. Scores of visual analogue scale (VAS) for spinal pain, bath AS function index (BASFI), bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI), thoracic activity, lumbar vertebra activity (Schober test), pillow-wall distance, buttocks-ground distance, "4" figure test and physicians global assessment (PGA), as well as kidney deficiency scores were evaluated and recorded before and after treatment. Before and after treatment, levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), TNF- $\alpha$ , IL-6, human calcitonin (HCT), parathyroid hormone (PTH), bone alkaline phosphatase (BALP) and osteocalcin were detected, and safety was evaluated. **Result:** The compliance rate of assessment in ankylosingspondylitis 20 (ASAS20) was 70.91% in observation group, higher than 51.79% in control group ( $\chi^2 = 4.275, P < 0.05$ ). The compliance rate of ASAS50 was 54.54% in observation group, higher than 19.64% in control group ( $\chi^2 = 14.513, P < 0.01$ ). The compliance rate of ASAS70 was 32.72% in observation group, higher than 8.93% in control group ( $\chi^2 = 9.566, P < 0.01$ ). The compliance rate of BASDAI50 was 50.91% in observation group, higher than 16.07% in control group ( $\chi^2 = 15.156, P < 0.01$ ). Scores of VAS of pain, and BASFI, BASDAI, PGA, "4" figure test and physicians global assessment were lower than those in control group, and pillow-wall distance, finger-ground distance were shorter than those in control group, thoracic activity and lumbar activity were larger than those in control group after treatment ( $P < 0.05, P < 0.01$ ). Score of kidney deficiency and levels of ESR, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 in observation group were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). PTH levels were decreased in two groups ( $P < 0.01$ ), and there was no statistical significance between two groups. Level of BGP in observation group was higher than that in control group ( $P < 0.01$ ). Adverse reactions in observation group were less than those in control group. **Conclusion:** Addition and subtraction treatment of Duhuo Jisheng Tang can relieve symptoms, improve athletic ability, reduce disease activity, downgrade inflammatory factors and prevent loss of bone mass for ankylosing spondylitis. The clinical efficacy was better than that in western medicine treatment, with less side effects.

[ **Key words** ] ankylosing spondylitis; kidney deficiency; Duhuo Jisheng Tang; bone metabolism; inflammatory factor

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种慢性炎症性自身免疫性疾病,主要侵犯中轴骨骼、外周关节等组织,首发症状主要以腰背痛或不适(中轴)症状为主,病因和发病机制至今尚未明确,无特效治疗药物,可发生脊柱畸形和关节强直,有较强的致残性,造成巨大的心理负担和劳动能力丧失,是较严重的公共卫生问题,是公认的世界医学难题<sup>[1-2]</sup>。近年来治疗 AS 目的,仍是缓解疼痛、减轻僵硬和疲劳,同时维持良好的姿势以及良好的生理和心理功能。临床以药物治疗为主,包括采用非甾体抗炎药(NSAIDs),抗炎性细胞因子的生物制剂(如肿瘤坏死因子拮抗剂)、慢作用抗风湿药、糖皮质激素和抗风湿植物药等<sup>[3]</sup>。NSAIDs 迅速改善 AS 患者腰背部疼痛和晨僵,有效改善关节活动和躯体功能,但其胃肠道不良反应仍是临床医生面临的难题。生物制剂的靶向治疗给患者带来新希望,但其应用时间有限,其安全性需要关注,且高昂费用仍是

可望而不可及的难题。病情改善药如柳氮磺吡啶(SSZ),甲氨蝶呤(MTX)等在我国未被食品药品监督管理局批准用于 AS 的治疗,也没有足够的证据支持对 AS 患者的脊柱症状与功能改善<sup>[4]</sup>。因此寻求安全性、有效的治疗方法是临床迫切需要的。

AS 属于中医学“痹证”、“大傩”等范畴,目前医家主要从肾督、脾、湿热、血瘀等论治 AS,除内服中药,还有针灸、理疗、药浴等方法,具有整体和双向调节作用,且能因人而异地进行辨证施治,起到祛邪扶正,促进机体自身的免疫调节,从而使症状好转和康复,具有多靶点、多途径、多层次、整体调节的特点<sup>[5-6]</sup>。独活寄生汤出自《备急千金要方》,是治疗痹证的经典方,具有祛风湿、止痹痛、益肝肾、补气血之功,药理研究显示具有较好的抗炎镇痛作用<sup>[7]</sup>,近现代医家广泛以本方加减治疗各种痹证,收效颇丰。系统评价显示独活寄生汤联合化学药物治疗 AS 疗效优于单用化学药,可以改善患者中医证候,

降低 C 反应蛋白 (CRP) 水平<sup>[8]</sup>。本研究以独活寄生汤为基础,结合补肾强督<sup>[5]</sup>的思路,论治 AS 肾虚督寒证,取得了较好的临床疗效。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本组 120 例 AS 患者均来源于 2014 年 3 月—2016 年 10 月天津中医药大学第一附属医院风湿科门诊。采用随机按数字表法分为对照组和观察组各 60 例。对照组男 46 例,女 14 例;年龄 18~65 岁,平均(34.4±13.2)岁;病程 33~145 个月,平均(56.5±23.7)个月;人类白细胞分化抗原 B27(HLA-B27)阳性 49 例,有家族史 11 例。观察组男 43 例,女 17 例;年龄 20~63 岁,平均(33.6±12.9)岁;病程 31~153 个月,平均(58.2±20.5)个月;HLA-B27 阳性 45 例,有家族史 15 例。除去脱落、失访对照组完成 56 例,观察组完成 55 例。两组患者性别、年龄、病程,HLA-B27 阳性情况、家族阳性史等基线资料组间比较,差异均无统计学意义,具有可比性。

### 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 采用国际脊柱关节炎评估工作组(ASAS)推荐的中轴型脊柱关节炎(SpA)的分类标准<sup>[9-10]</sup>。起病年龄<45 岁和腰背痛>3 个月的患者,加上符合下述中 1 条标准,①影像学提示骶髂关节炎加上≥1 个 SpA 特征;②HLA-B27 阳性加上≥2 个 SpA 特征。其中影像学提示骶髂关节炎指的是①核磁共振成像(MRI)提示骶髂关节活动性(急性)炎症,高度提示与 SpA 相关的骶髂关节炎或②明确的骶髂关节炎影像学改变(根据 1984 年修订的纽约标准)<sup>[11]</sup>。

**1.2.2 肾虚督寒证辨证标准** 参照《中药新药临床研究指导原则》制定标准。主证为腰骶痛,髋关节疼痛,僵硬,晨起僵滞,脊柱活动不利,足跟痛,脊柱强直或驼背畸形。次证为腰膝酸软无力,畏寒喜暖,阴囊湿冷(白带清滑),大便清稀,小便清长,舌淡红,舌苔薄白或白厚,脉沉弦或沉细弦,尺弱。

**1.3 纳入标准** ①符合 2009 年 ASAS 发布关于 SpA 的诊断标准;②符合肾虚督寒证辨证标准;③年龄 18~65 岁,男女不限;④强直性脊柱炎疾病活动指数(ASDAS-CRP)<sup>[9]</sup>≥2.1 分;⑤经本院医学伦理委员会审查批准,并取得患者签署的知情同意书。

**1.4 排除标准** ①近 2 周采用过 NSAIDs 治疗者;近 4 周采用过病情改善药或生物制剂治疗者;③妊娠或哺乳期妇女;④晚期严重关节畸形、残废的患者;⑤合并严重心、脑、肝、肾及血液系统原发疾病、

肿瘤及精神病患者;⑥合并其他脊柱关节病,或其他风湿性疾病患者;⑦过敏体质或对本研究已经药物成分过敏者;⑧同期采用其他中药治疗,影响疗效判断者。

**1.5 治疗方法** 对照组口服美洛昔康片(上海勃林格殷格翰药业有限公司,国药准字 H20020217),15 mg·d<sup>-1</sup>,疼痛缓解后改为 7.5 mg·d<sup>-1</sup>;柳氮磺胺吡啶片(上海中西三维药业有限公司,国药准字 H31020450),1 g/次,2 次/d,口服。观察组采用独活寄生汤加减,药物组成为独活 20 g,桑寄生 30 g,杜仲 10 g,牛膝 15 g,狗脊 15 g,淫羊藿 10 g,鹿角胶 6 g<sup>(烊化)</sup>,秦艽 15 g,茯苓 20 g,川芎 10 g,人参 10 g,甘草 6 g,当归 10 g,土鳖虫 10 g,丹参 15 g,地黄 20 g,熟地黄 20 g,山茱萸 10 g,肉苁蓉 10 g,蜈蚣 5 g。1 剂/d,饮片由天津中医药大学第一附属医院中药房提供,采用煎药机统一煎煮,每剂药物煎煮 2 次,混合药液至 400 mL,200 mL/次,分早、晚饭后温服。两组疗程均为连续治疗 4 个月。

### 1.6 观察指标

**1.6.1 主要症状、体征** 脊柱疼痛采用视觉模拟法(VAS),巴氏强直性脊柱炎功能指数(BASFI),炎症病情活动指数(BASDAI),胸廓活动度,腰椎活动度(Schober 试验),枕-墙距、臀-地距、“4”字试验和患者整体评分(PGA)<sup>[9,11]</sup>。治疗前后各评价 1 次。

**1.6.2 肾虚督寒证评分** 参照《中药新药临床研究指导原则》,分无、轻、中、重 4 级,主证分别计 0, 2, 4, 6 分,次证分别计 0, 1, 2, 3 分。治疗前后各评价 1 次。

**1.6.3 炎症因子** 血沉(ESR),C 反应蛋白(CRP),肿瘤坏死因子-α(TNF-α),白细胞介素-6(IL-6),TNF-α 和 IL-6 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,试剂盒(南京建成生物科技有限公司,批号 201612092)。治疗前后各检测 1 次。

**1.6.4 骨代谢指标** 降钙素(HCT),甲状旁腺激素(PTH),骨碱性磷酸酶(BALP)和骨钙素(BGP)。治疗前后各检测 1 次。

**1.6.5 安全性评价** 检测血常规、尿常规和肝功能、肾功能,记录治疗期间的不良事件,并与药物相关性进行分析。

**1.7 疗效评价标准** 采用国际 AS 评价组推荐的 AS 疗效评价标准 20 反应(ASAS20)方案<sup>[9]</sup>进行评价,以 ASAS20,ASAS50,BASDAI70 和 BASDAI50 进行疗效评估。ASAS20 定义<sup>[11]</sup>为与基线值相比下列 4 个指标至少有 3 个改善达到 20%,并且 VAS 绝对

分值至少有 1 分进步;4 个指标包括 PGA, 脊柱痛 VAS, BASFI, 脊柱炎症 (BASDAI 中最后两项的平均值)。ASAS50 和 BASDAI70 以此类推。BASDAI50 为改善达到 50% 的受试者比例。

**1.8 统计学方法** 数据采用 SPSS 20.0 软件进行分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验, 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 治疗后观察组 ASAS20 达标率 70.91%, 高于对照组的 51.79% ( $\chi^2 = 4.275, P < 0.05$ ); 观察组 ASAS50 达标率 54.54%, 高于对照组的 19.64% ( $\chi^2 = 14.51, P < 0.01$ ); 观察组 ASAS70 达标率 32.72%, 高于对照组的 8.93% ( $\chi^2 = 9.566, P < 0.01$ ); 观察组 BASDAI50 达标率 50.91%, 高于对照组的 16.07% ( $\chi^2 = 15.156, P < 0.01$ ), 见表 1。

表 2 两组患者治疗前后主要症状、体征比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of the main symptoms and signs in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	脊柱痛 VAS/分	PGA/分	BASFI/分	BASDAI/分	“4”字试验/分
对照	56	治疗前	5.56 ± 1.06	6.16 ± 1.75	14.63 ± 3.05	25.63 ± 6.58	1.46 ± 0.45
		治疗后	2.72 ± 0.85 <sup>1)</sup>	3.11 ± 1.25 <sup>1)</sup>	9.34 ± 2.38 <sup>1)</sup>	15.72 ± 4.29 <sup>1)</sup>	0.95 ± 0.37 <sup>1)</sup>
观察	55	治疗前	5.61 ± 1.10	6.10 ± 1.71	15.18 ± 3.39	25.34 ± 6.79	1.52 ± 0.48
		治疗后	1.89 ± 0.88 <sup>1,3)</sup>	2.09 ± 1.06 <sup>1,3)</sup>	7.10 ± 1.93 <sup>1,3)</sup>	11.25 ± 4.17 <sup>1,3)</sup>	0.63 ± 0.31 <sup>1,2)</sup>

  

组别	例数	时间	Schober/cm	胸廓活动度/cm	枕-墙距/cm	指-地距/cm	肾虚督寒证/分
对照	56	治疗前	4.61 ± 1.86	2.52 ± 1.03	3.94 ± 1.85	14.35 ± 4.76	26.25 ± 6.38
		治疗后	5.27 ± 2.26	3.68 ± 1.45 <sup>1)</sup>	3.06 ± 1.52 <sup>1)</sup>	9.78 ± 3.17 <sup>1)</sup>	12.31 ± 4.93 <sup>1)</sup>
观察	55	治疗前	4.58 ± 1.98	2.57 ± 0.97	4.06 ± 1.78	14.88 ± 4.83	14.88 ± 4.83
		治疗后	6.35 ± 2.57 <sup>1,2)</sup>	4.26 ± 1.89 <sup>1,2)</sup>	2.15 ± 2.39 <sup>1,2)</sup>	6.32 ± 2.75 <sup>1,3)</sup>	8.77 ± 3.36 <sup>1,3)</sup>

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

**2.3 两组患者治疗前后肾虚督寒证评分比较** 治疗后两组患者肾虚督寒证评分均明显下降 ( $P < 0.01$ ), 治疗后观察组肾虚督寒证评分低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

表 3 两组患者治疗前后 ESR, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of levels of ESR, CRP, TNF- $\alpha$  and IL-6 in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	ESR/mm·h <sup>-1</sup>	CRP/mg·L <sup>-1</sup>	TNF- $\alpha$ /ng·L <sup>-1</sup>	IL-6/ng·L <sup>-1</sup>
对照	56	治疗前	59.62 ± 17.85	22.59 ± 5.13	20.32 ± 3.84	34.28 ± 5.71
		治疗后	24.58 ± 7.43 <sup>1)</sup>	11.61 ± 3.79	13.47 ± 2.63	19.80 ± 4.65
观察	55	治疗前	62.37 ± 18.46	23.16 ± 16.41	19.87 ± 3.68	33.49 ± 5.64
		治疗后	18.76 ± 5.27 <sup>1,2)</sup>	8.32 ± 2.84 <sup>1,2)</sup>	10.08 ± 2.24 <sup>1,2)</sup>	15.25 ± 3.91 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

**2.5 两组患者治疗前 HCT, PTH, BALP 和 BGP 变化情况比较** 两组患者治疗前后 HCT 和 BALP 水

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	例数	ASAS20	ASAS50	ASAS70	BASDAI50
对照	56	29(51.79)	11(19.64)	5(8.93)	9(16.07)
观察	55	39(70.91) <sup>1)</sup>	30(54.54) <sup>2)</sup>	18(32.72) <sup>2)</sup>	28(50.91) <sup>2)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

**2.2 两组患者治疗前后主要症状、体征比较** 治疗后两组患者脊柱疼痛 VAS 评分, BASFI, BASDAI, PGA, “4”字试验评分均有下降;枕-墙距、指-地距缩短,胸廓活动度增加;观察组 schober 增加 ( $P < 0.01$ ), 对照组腰椎活动度变化无统计学意义;观察组 VAS 评分, BASFI, BASDAI, PGA, “4”字试验评分均低于对照组, 枕-墙距、指-地距均短于对照组, 胸廓活动度和 schober 均大于对照组 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 见表 2。

**2.4 两组患者治疗前后 ESR, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 变化情况比较** 治疗后两组 ESR, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 均明显下降 ( $P < 0.01$ ), 治疗后观察组患者 ESR, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 水平均低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 3。

平变化均无统计学意义;治疗后两组患者 PTH 水平均下降 ( $P < 0.01$ ), 治疗后两组间 PTH 水平差异无

统计学意义;治疗后两组患者 BGP 水平均升高( $P < 0.01$ ),治疗后观察组患者 BGP 水平高于对照组

( $P < 0.05$ ),见表 4。

**2.6 安全性评价** 对照组有 13 例(23.21%)患者

表 4 两组患者治疗前 HCT, PTH, BALP 和 BGP 变化情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of changes of HCT, PTH, BALP and BGP in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	HCT/ng·L <sup>-1</sup>	PTH/ng·L <sup>-1</sup>	BALP/μg·L <sup>-1</sup>	BGP/ng·L <sup>-1</sup>
对照	56	治疗前	2.47 ± 1.13	65.47 ± 16.35	18.18 ± 6.24	0.36 ± 0.18
		治疗后	2.54 ± 1.09	42.01 ± 12.39 <sup>1)</sup>	17.62 ± 5.95	0.52 ± 0.21 <sup>1)</sup>
观察	55	治疗前	2.51 ± 1.07	63.62 ± 17.25	18.43 ± 6.03	0.34 ± 0.17
		治疗后	2.65 ± 1.15	40.37 ± 11.56 <sup>1)</sup>	17.13 ± 4.82	0.67 ± 0.20 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ 。

出现消化道症状,表现为消化不良、恶心、呕吐症状、腹痛、便秘、胀气等,程度为轻度,对症处理后消失,考虑与药物有关。对照组有 6 例(10.71%)肝功能异常,程度为轻度,考虑与柳氮磺胺吡啶有关。对照组有 10 例(17.85%)患者出现瘙痒、皮疹,程度为轻度,考虑与药物有关。观察组出现 5 例(9.1%)胃肠道反应,表现腹泻、恶心,程度为轻度,可能与服用中药有关。

### 3 讨论

AS 的发病可能与遗传、感染、免疫和环境等因素有关,其病理过程经历炎症阶段、骨化强直阶段和关节融合阶段,初起为关节囊、肌腱、韧带等附着点的慢性无菌性炎症,进而为附着点的侵蚀、骨髓炎症、水肿及炎性肉芽组织的形成,受累部位纤维化,病理性新骨形成和骨量丢失,韧带骨赘的形成,脊柱、骶髂关节的强直<sup>[12]</sup>。主要累及脊柱、骶髂等中轴骨骼,临床表现为炎性腰背痛、晨僵、疲乏等,也可合并炎性肠病、葡萄膜炎、银屑病等关节外表现,严重影响患者的生活质量<sup>[10]</sup>。目前临床诊断仍以 1984 年修订的 AS 纽约标准为主,但其早期表现通常不典型,而骶髂关节出现放射学改变时,患者发病可能已非早期,大部分患者在确诊时其病程已进入稳定期,失去治疗的良好时机,且病程不可逆转,不利于本病的早期治疗<sup>[2,10]</sup>。调查显示 AS 在第一个症状出现后,10 年之内就会丧失脊柱的绝大部分运动能力<sup>[13]</sup>,因此早期诊断、及时治疗已成为当务之急。ASAS 推荐的中轴型 SpA 的分类标准提高了 SpA 的早期诊断率,具有较高的敏感性和特殊性<sup>[10]</sup>,因此本研究以此为诊断标准。

除药物治疗外,AS 治疗措施还包括物理治疗、功能锻炼和手术治疗。功能锻炼是 AS 基础,并得到循证医学证据,已经成为各国 AS 防治指南中整体治疗策略的重要组成部分,早期、足量、规律药物

治疗和功能锻炼是迅速抑制炎症、延缓新骨形成和影像学进展的重要方法<sup>[4]</sup>。

中医认为本病乃禀赋不足,素体虚弱,肝肾精血不足,肾督阳气不足,风寒湿之邪乘虚深侵肾督,筋脉挛急,骨质受损而成。肾精亏虚,生髓不足或肾阳虚损,骨失温养均可致腰骶背部隐痛或酸痛不适;外感风寒邪,寒性凝滞,凝痰成瘀,导致脊柱疼痛僵硬,强直变形。著名医家焦树德教授认为 AS 属于大痿,督肾相联,督肾同病,肾督两虚和阳气开阖失常,风寒湿热诸邪深侵肾督所致,学者在此基础总结出强直性脊柱炎“肾虚为本,寒热辨证为纲”辨证体系,提出以补肾强督法为主的治疗方法,临床与实验研究均显示出了较好的临床疗效<sup>[14-15]</sup>。

独活寄生汤加减方中桑寄生、狗脊补肝肾,强筋骨、祛风湿,杜仲补益肝肾、强筋壮骨,淫羊藿补肾阳、强筋骨、祛风湿,鹿角胶温补肝肾、益精养血,牛膝补肝肾、强筋骨、逐瘀通经,川芎活血行气、祛风止痛,土鳖虫破血逐瘀、续筋接骨,丹参活血祛瘀、通经止痛,当归补血活血,独活祛风胜湿、散寒止痛,秦艽祛风湿、舒筋络、清虚热,熟地黄补血养阴、填精益髓,山茱萸补益肝肾,地黄清热、凉血、生津,肉苁蓉补肾壮阳、填精补髓、养血润燥,蜈蚣熄风镇痉、攻毒散结、通络止痛,人参、茯苓、甘草益气健脾生血,补后天之本以滋肝肾。全方标本兼顾共奏补肝肾,益精血,强腰脊,祛风湿,通血络,止痹痛之功。

本组资料显示治疗后观察组患者 VAS, BASFI, BASDAI, PGA, “4”字试验评分均低于对照组,枕-墙距、指-地距均短于对照组,胸廓活动度和 schober 均 > 对照组,观察组肾虚督寒证评分低于组,观察组 ASAS20, ASAS50, ASAS70 和 BASDAI50 的达标率均高于对照组,说明了独活寄生汤加减治疗 AS 肾虚督寒证患者的疗效优于柳氮磺胺吡啶片 + 美洛昔康片的治疗。

如前所述骨量丢失是 AS 重要的病理变之一,也是致残的重要原因,AS 普遍存在骨量减少和骨质疏松,因而容易使骨脆性增加、易发生骨折。其发生炎症和维生素 D 水平有关,机制十分复杂,通过单一的运动、抗炎等途径来间接调节骨代谢异常,临床疗效较差,并且还会出现诸多不良反应<sup>[16-17]</sup>。本研究显示治疗后两组患者 PTH 水平均下降,BGP 水平均升高,治疗后观察组患者 BGP 水平高于对照组,提示独活寄生汤加减能抑制机体内破骨细胞的活性,提高了成骨细胞的增殖和分化,从而有利于骨质的修复和骨的早期重建。

AS 为自身免疫性疾病,炎症反应主要与免疫活性细胞分泌的细胞因子有密切关系<sup>[18]</sup>。TNF- $\alpha$  能作用于纤维母细胞和骨细胞,与关节僵硬有关。研究显示 AS 患者 TNF- $\alpha$  表达量高于健康人,是强直性脊柱炎发病机制中一种重要细胞因子<sup>[19]</sup>。IL-6 是一种促炎性细胞因子,可促进 B 细胞产生多种炎症因子,参与免疫调节,并与 AS 患者的 BASDAI,CRP 相关,是反映 AD 疾病活动的重要指标<sup>[20]</sup>。本组资料显示治疗后观察组患者 ESR,CRP,TNF- $\alpha$ ,IL-6 水平均低于对照组,独活寄生汤加减能下调 AS 肾虚督寒证患者的炎症因子,控制了疾病活动度,从而有利 AS 患者的病情的改善。

综上,采用独活寄生汤加减方内服治疗肾虚督寒证患者能缓解症状,提高运动活动能力,控制疾病活动度,并能下调炎症因子,防止骨量丢失,临床疗效优于西医治疗,且临床副作用少。

#### [参考文献]

[1] 吴珊珊,段振华,潘发明. 强直性脊柱炎流行病学研究进展[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(8): 988-992.

[2] 韩仁芳,陈梦雅,刘瑞,等. 强直性脊柱炎 2261 例流行特征及功能状态现状分析[J]. 安徽医药, 2017, 21(1): 73-76.

[3] 广东省药学会. 风湿免疫疾病超药品说明书用药专家共识(之三)——强直性脊柱炎[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(3): 451-457.

[4] 文琼芳,黄烽. 强直性脊柱炎的治疗[J]. 临床荟萃, 2016, 31(5): 465-469.

[5] 温俊茂,李佳颖,陈鹏,等. 强直性脊柱炎的中医药临床研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(11): 1574-1576.

[6] 徐子琦,宋俊垚,刘宏潇. 中医药治疗强直性脊柱炎现代研究新进展[J]. 世界中医药, 2016, 11(11): 2467-2471.

[7] 车萍,季旭明,梁粟,等. 独活寄生汤对佐剂性关节

炎大鼠的抗炎镇痛作用及血清中 5-HTP,5-HIAA 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 170-173.

[8] 吴豫云,周倩仪,崔家康,等. 独活寄生汤联合化学药治疗强直性脊柱炎疗效的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2016, 27(21): 2945-2947.

[9] Rudwaleit M, Landewé R, van der Hejde, et al. The development of assessment of spondyloArthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal[J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(6): 770-776.

[10] 刘越,赵艳梅,夏群. 强直性脊柱炎的诊断与治疗进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2015, 23(3): 235-238.

[11] Goie The H S, Steven M M, van der Linden S M, et al. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a comparison of the Rome, New York and modified New York criteria in patient with a positive clinical history screening test for ankylosing spondylitis [J]. Br J Rheuma-tol, 1985, 24(3): 242-249.

[12] Sampaio-Barros P D, Keiserman M, Meirelles E D S, et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da espondilite anquilosante [J]. Rev Bras Reumatologia, 2013, 53(3): 242-257.

[13] Karadag O, Maras Y, Kisacik B. Ankylosing spondylitis has a more severe disease course when coexist with familial mediterranean fever [J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(12): 4050-4051.

[14] 阎小萍,陶庆文,孔维萍,等. 补肾强督法为主的综合疗法治疗强直性脊柱炎临床和实验系列研究[J]. 风湿病与关节炎, 2012, 1(3): 10-18.

[15] 金笛儿,张楠,张英泽,等. 补肾强督法治疗强直性脊柱炎 184 例多中心双盲随机对照临床研究[J]. 中医杂志, 2016, 57(23): 2011-2016.

[16] 马丽瑶,李涯松. 强直性脊柱炎骨量丢失的中西医结合诊治进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(1): 136-140.

[17] 孔维萍,阎小萍,张卫,等. 强直性脊柱炎患者血清骨保护素、骨密度、骨代谢生化指标的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(1): 27-30, 38.

[18] 杨喜云,郭健,陈志茹,等. 针刀治疗对强直性脊柱炎患者 P 物质,IL-6,IL-2, TNF- $\alpha$  表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(6): 723-724.

[19] 张璐,邹红云,余伍忠,等. 强直性脊柱炎患者 TNF- $\alpha$  表达水平测定分析[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(4): 589-592.

[20] 梅杨,高静,潘发明,等. 强直性脊柱炎患者 Th17/Treg 相关细胞因子的研究[J]. 安徽医科大学学报, 2011, 46(3): 269-272.

[责任编辑 何希荣]