

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2019.01.004

四妙丸联合非甾体抗炎药治疗湿热型强直性脊柱炎的临床研究

王春波

辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110032

摘要 目的 探讨四妙丸加减联合非甾体抗炎药治疗湿热型强直性脊柱炎的临床疗效,并观察其对血清基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)和组织金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)的影响。方法 选择 100 例于本院风湿科治疗的湿热型强直性脊柱炎患者,利用随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组 50 例。对照组采用常规非甾体抗炎药物治疗,观察组在对照组治疗基础上采用四妙丸加减治疗。比较 2 组治疗前后的临床疗效、中医症状评分、炎性指标及特异性血清 MMP-9、TIMP-1 的水平变化。结果 治疗后,观察组临床总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,观察组大便溏泄、口不渴、关节冷痛、四末不温、僵紧、僵痛等中医症状评分均较前明显下降($P < 0.05$),对照组仅僵紧、僵痛评分较前下降($P < 0.05$);与对照组比较,观察组大便溏泄、口不渴、四末不温、关节冷痛评分均显著下降($P < 0.05$)。治疗后,2 组炎性指标均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且观察组降低程度明显大于对照组($P < 0.05$);治疗后,观察组血清 MMP-9、TIMP-1 水平较治疗前及对照组明显降低($P < 0.05$)。结论 四妙丸加减联合非甾体抗炎药能显著改善湿热型强直性脊柱炎患者临床症状,改善血清 MMP-9、TIMP-1 水平,提高临床疗效。

关键词 强直性脊柱炎;四妙丸;非甾体抗炎药;基质金属蛋白酶-9;组织金属蛋白酶抑制剂-1

Clinical Study of Simiao Pills Combined with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Treatment of Damp-Heat Type Ankylosing Spondylitis

WANG Chunbo

Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China

Abstract Objective To explore the clinical effect of Simiao pills addition and subtraction combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of damp-heat type ankylosing spondylitis, and to observe its effect on serum matrix metalloproteinase-9(MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1(TIMP-1). **Methods**

One hundred patients with damp-heat type ankylosing spondylitis who were treated in our hospital were randomly divided into control group($n=50$) and observation group($n=50$). The control group was treated with conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. The observation group was treated with Simiao pills on the basis of the control group. The clinical efficacy, the changes of TCM symptom scores, inflammatory indexes and serum MMP-9, TIMP-1 were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group($P < 0.05$). After treatment, the TCM symptom scores such as loose stools, no thirst, cold joint pain, non-temperature at four limbs, stiffness and pain in the observation group were significantly lower than those before treatment($P < 0.05$), while the scores of stiffness and pain in the control group were lower than those before treatment($P < 0.05$). Compared with the control group, the scores of loose stools, no thirst, non-temperature at four limbs and cold joint pain in the observation group were significantly decreased($P < 0.05$). After treatment, the inflammatory indexes in both groups were significantly lower than those before treatment($P < 0.05$), and the degree of decrease in the observa-

tion group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the level of serum MMP-9 and TIMP-1 in the observation group was significantly lower than that in the control group and before treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** The addition and subtraction of Simiao pills combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs can significantly relieve the clinical symptoms of the patients with damp-heat type ankylosing spondylitis, improve the level of serum MMP-9 and TIMP-1, which is helpful to improve the clinical efficacy and prognosis.

Key words ankylosing spondylitis; Simiao pills; non-steroidal anti-inflammatory drugs; matrix metalloproteinase-9; tissue inhibitor of metalloproteinase-1

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)属于慢性进展性风湿性疾病,主要侵犯中轴关节,可引起晨僵、疼痛等症状,并逐渐演变为关节强直。临床上尚无根治 AS 的方法,目前多采用非甾体抗炎药(NSAIDs)、改善病情药物(DMARDs)、生物制剂、糖皮质激素、功能锻炼等缓解患者的临床症状^[1]。中医药治疗 AS 具有用药灵活、辨证施治、对症治疗等优势。本研究观察四妙丸加减联合非甾体抗炎药治疗湿热型 AS 的临床疗效,并探讨其有关机制,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2016 年 2 月—2018 年 9 月期间于本院风湿科治疗的 AS 患者 100 例,通过随机数字表法将其随机分为对照组和观察组,每组 50 例。对照组,其中男 22 例,女 28 例;平均年龄(54.31 ± 5.12)岁,平均病程(7.12 ± 0.65)年。观察组,其中男 23 例,女 27 例;平均年龄(52.53 ± 7.13)岁,平均病程(6.18 ± 0.69)年。2 组患者在年龄、性别、病程等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

西医诊断标准参考美国风湿病学会 1984 年修订的纽约标准:①下腰背痛病程 ≥ 3 个月,晨僵、疼痛可于活动后有所改善,休息时症状不减轻;②腰椎侧屈及前后方向活动受限;③与同年龄、同性别人群的正常值比较,胸廓扩展范围明显变小;④单侧骶髂关节炎Ⅲ~Ⅳ级或双侧骶髂关节炎Ⅱ~Ⅳ级。若具备条件④及①~③条中的 1 条即可确诊为 AS。

中医诊断标准参考《中医病证诊断疗效标准》^[2]中关于湿热型强直性脊柱炎的中医诊断标准。主症:①下腰痛,疼痛部位固定;②脊背疼痛,疼痛部位固定;③腰脊、背部活动受限;④腰背晨僵感。次症:①四肢关节局部皮温升高或降低,关节疼痛;②腰膝困重、酸软;③发热,体温 $< 38.5^{\circ}\text{C}$ 。舌质红,苔黄、黄

腻、黄厚,脉濡数、滑数。具备 3 项主症兼有 1 项以上次症,并参照舌脉可辨为本证。

1.3 纳入与排除标准

纳入标准:符合西医及中医的诊断标准,经实验室、影像学检查明确诊断;年龄 35~70 岁;BMI $\leq 29 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$;AS 病程 ≤ 10 年;配合检查与治疗,具有良好的依从性;患者知情并签署同意书,临床资料完整;无使用 AS 治疗相关药物史。

排除标准:合并股骨头坏死、严重关节畸形者;合并其他风湿性疾病;长期或大量服用 NSAIDs 且短期不能停用者;肝、肾功能严重异常,或伴有造血系统及心、脑血管严重疾病;精神异常;哺乳、妊娠期妇女;正在接受其他临床试验者。

1.4 治疗方法

对照组给予吲哚美辛肠溶片(山西云鹤制药有限公司,国药准字 H14020771)口服,1 片/次,2 次/日。观察组在对照组治疗基础上给予四妙丸加减,方药组成为制川乌 10 g,黄芪 20 g,黄柏 12 g,川牛膝 20 g,薏苡仁 12 g,远志 12 g,石斛 15 g,苍术 12 g,金银花 30 g。1 剂/日,水煎煮,早晚温服。2 组均治疗 3 个月后进行疗效评价。

1.5 观察指标与疗效判定标准

参考文献[3]制定疗效判定标准,临床控制:治疗后主症、次症基本消失,主要化验指标数值及主要体征恢复正常;显效:治疗后症状总积分值下降 $> 2/3$ 原总积分值,主要化验指标数值及主要体征改善 $> 2/3$,连续治疗病情稳定;有效:1/3 原总积分值 \leq 治疗后症状总积分值下降 $< 2/3$ 原总积分值,1/3 \leq 主要化验指标数值及主要体征改善 $< 2/3$;无效:治疗后主、次症有所改善但并不稳定,症状总积分值下降 $< 1/3$ 原总积分值,主要化验指标数值及主要体征改善 $< 1/3$ 。

根据文献[3]制定中医症状评分标准,分别于治疗前后对 2 组患者主症(关节冷痛、僵紧、僵痛)和次症(大便溏泄、口不渴、四末不温)进行评分,主症从轻到重量化评分为 0 分、2 分、4 分、6 分,次症从轻到重量化评分为 0 分、1 分、2 分、3 分,症状越重评分越高。

分别于治疗前后采集 2 组患者晨起空腹外周静脉血 10 mL,离心后分离血清,应用魏氏法检测 2 组血沉(ESR)水平;应用 ELISA 法检测 2 组血清 C 反应蛋白(CRP)水平;应用 ELISA 法检测 2 组血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、组织金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)水平,ELISA 试剂盒由北京冬歌博业生物科技有限公司提供,严格按照说明书进行操作;

1.6 统计学处理

研究数据应用 SPSS 19.0 统计学软件处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)来表示,采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床总有效率比较

治疗后,观察组总有效率 80.00%,对照组总有效率为 52.00%,组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组中医症状评分比较

治疗后,观察组僵紧、僵痛、关节冷痛、四末不温、口不渴、大便溏泄等症状评分均较治疗前明显下降($P < 0.05$),对照组仅僵紧、僵痛评分较前下降明显($P < 0.05$)。与对照组比较,观察组治疗后大便溏泄、口不渴、四末不温、关节冷痛评分均显著下降($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 2 组患者临床总有效率比较($n=50$,例,%)

组别	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
对照组	9	7	10	24	26(52.00)
观察组	14	10	16	10	40(80.00) [△]

与对照组比较[△] $P < 0.05$

表 2 2 组患者中医症状评分比较($n=50$,分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	僵痛	僵紧	关节冷痛	四末不温	口不渴	大便溏泄
对照组	治疗前	5.13±0.87	4.73±1.12	3.91±1.04	2.13±1.11	1.08±0.82	0.97±0.46
	治疗后	2.36±0.79*	2.15±0.93*	3.01±1.13	1.92±0.69	0.94±0.55	0.86±0.16
观察组	治疗前	5.03±0.82	4.83±1.01	4.01±1.05	2.26±1.03	1.19±0.74	1.06±0.22
	治疗后	2.61±0.94*	2.32±0.94*	2.01±0.86* [△]	1.34±0.79* [△]	0.55±0.26* [△]	0.25±0.13* [△]

与治疗前比较* $P < 0.05$;与对照组比较[△] $P < 0.05$

2.3 2 组炎症指标比较

治疗后,2 组 ESR、CRP 均较治疗前降低($P < 0.05$),且观察组上述指标降低更明显($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者炎症指标比较($n=50$, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	ESR(mm·h ⁻¹)	CRP(mg·L ⁻¹)
对照组	治疗前	85.53±11.61	45.46±10.26
	治疗后	58.31±10.53*	26.25±4.26*
观察组	治疗前	83.43±13.32	47.34±7.21
	治疗后	42.12±7.14* [△]	22.13±4.23* [△]

与治疗前比较* $P < 0.05$;与对照组比较[△] $P < 0.05$

2.4 2 组血清 MMP-9、TIMP-1 水平比较

治疗后,观察组血清 MMP-9、TIMP-1 水平较治疗前及对照组明显降低($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者血清 MMP-9、TIMP-1 比较

($n=50$,ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	MMP-9	TIMP-1
对照组	治疗前	4.59±1.02	4.72±1.21
	治疗后	3.91±1.03	4.03±1.04
观察组	治疗前	4.42±1.12	4.65±1.12
	治疗后	1.51±0.98* [△]	3.41±0.96* [△]

与治疗前比较* $P < 0.05$;与对照组比较[△] $P < 0.05$

3 讨论

根据其临床表现,中医将早期 AS 归属于“腰痛”、“胯疼”、“肾着”等范畴,随着病情进展,处于疾病后期的 AS 可归属于中医“腰腿痛”范畴,若出现脊柱弯曲、畸形、严重受限等,则属于“骨痹”、“肾痹”等范畴。中医认为 AS 发病与感受湿邪及肾虚相关,表现为正虚受邪,亦与痰瘀、湿热有关,总体表现为湿热毒邪互

结^[4],病情缠绵,治疗应以透热达邪、清热解毒为主。

四妙丸出自《成方便读》,具有清热利湿的功效,研究^[5]表明,其对缓解痹证疼痛疗效显著。方中黄柏性苦寒,清热燥湿,为君药,其性沉降,可泻相火坚阴、清下焦湿热;苍术性辛散、苦燥,健脾燥湿,可助黄柏增强燥湿之力;薏苡仁性甘、淡、凉,健脾除痹,渗湿清热,助君药黄柏清热利湿,与苍术相合健脾燥湿;川牛膝性酸、苦、平,可引血下行、活血化瘀,与苍术、薏苡仁共为臣药,助君药利湿清热;制川乌通络蠲痹,金银花清热解毒。诸药相合,起到通络止痛、清热利湿之功。本研究结果表明,四妙丸加减治疗湿热型 AS 可显著改善关节僵痛、僵紧等症状,提高生活质量。

研究证实,基质金属蛋白酶(MMPs)为体内重要的蛋白水解酶家族,对组织重构有重要影响。多种疾病进程如免疫炎症、肿瘤转移、血管重构、关节软骨破坏均涉及 MMPs 介导的基质降解。研究^[6]证实,MMP-9 与 AS 疾病活动度相关,原因可能为 AS 患者体内由于炎症刺激产生大量 MMP-9,进而降解软骨中的胶原成分,破坏滑膜组织中的破骨细胞,引起软骨损伤。因此,MMP-9 可能是参与炎性骨破坏的重要因素,可作为观察 AS 疾病活动的有效标志。组织金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)属于低分子蛋白,在体内广泛分布;正常情况下,MMPs 与 TIMPs 保持相对平衡状态,这种动态平衡在组织修复中具有重要意义^[7]。AS 活动期,MMPs、TIMPs 表达水平明显偏高,二者的动态平衡被破坏,导致细胞外基质过度降解,严重影响预后^[8]。本研究结果显示,治疗后观察组血清 MMP-9、TIMP-1 水平显著低于对照组;观察组大便溏泄、口不渴、四末不温、关节冷痛、僵紧、僵痛等评分均较治疗前显著下降,且观察组大便溏泄、口

不渴、四末不温、关节冷痛评分均显著低于对照组;提示四妙丸加减联合非甾体抗炎药治疗 AS 疗效明显,可显著改善临床症状,原因可能与其显著下调 MMP-9、TIMP-1 水平相关。

综上所述,四妙丸加减联合非甾体抗炎药能显著改善湿热型 AS 的症状,提高临床疗效,其机制可能与其降低 MMP-9、TIMP-1 水平,阻断炎性因子的大量释放,改善内环境,减轻炎症反应有关。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,1994.
- [3] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [4] 王新立,景丽媛,胡培森.辨证论治强直性脊柱炎思路探析[J].中国中医药现代远程教育,2015,13(21):141-142.
- [5] 雷静,刘志豪,贾琼.四妙丸加味联合英夫利昔单抗治疗强直性脊柱炎 30 例临床观察[J].中医药导报,2015,21(15):74-76.
- [6] 林宁,林新,邓之奎.强直性脊柱炎患者血清基质金属蛋白酶-1、3、9 水平及意义[J].检验医学,2008,23(4):357-359.
- [7] 蔡林奕,孔祥丽,谢强,等.NF- κ B 通路在 TNF- α 调控软骨细胞 MMPs/TIMPs 比例中的作用研究[J].四川大学学报(医学版),2016,47(5):642-648.
- [8] 张英泽,阎小萍.基质金属蛋白酶和细胞因子在强直性脊柱炎骨破坏中的作用[J].中国骨伤,2006,19(8):505-507.

(收稿日期:2019-01-10)

《中西医结合研究》编辑部关于处理一稿两投的声明

为维护《中西医结合研究》的声誉和读者的权益,本刊特对一稿两投问题的处理声明如下。

1. 作者向本刊投寄的文稿,经审稿专家、本刊编辑委员会和编辑部审阅,发现已在他刊(其他文种期刊除外)发表,或审稿专家已为他刊审过此稿,尽管两篇文稿在文题、文字的表达和讨论的叙述方面略有不同,但其主要数据和图表相同,本刊则认定此文稿为一稿两投。

2. 作者向本刊投稿,在收到回执满 3 个月后仍未收到退稿或退修通知,系此稿仍在处理中。作者如欲改投他刊,应事先与本编辑部联系并说明理由。如作者未与本刊联系而改投他刊并发表,本刊也视为该作者一稿两投。

3. 一稿两投一经证实,本刊将择期在杂志上刊登其作者单位和姓名以及撤销该论文的通告,并就此事件向作者所在单位进行通报。对该论文第一作者所撰写的一切文稿,2 年内将拒绝在本刊发表。

(本刊编辑部)