

· 论著 ·

清肝活血方治疗酒精性肝病的 随机对照临床研究^{*}

王育群¹ 季 光¹ 张 玮¹ 曹承楼² 邢练军¹ 王 奕¹

【摘要】 目的 观察清肝活血方治疗酒精性肝病的疗效及机理。方法 120 例患者采用随机数字表法按 2:1:1 的比例分成 3 组,分别以清肝活血方、小柴胡冲剂、一般支持治疗。结果 清肝活血方能有效改善酒精性肝病患者的症状和体征,对食欲减退、恶心、黄疸等的改善作用显著优于对照组,对 ALT、AST、GGT、TG、纤维化标志物、炎症细胞因子等也有显著的改善作用,总有效率达 95%,综合疗效显著优于对照组。结论 清肝活血方酒精性肝病具有良好的治疗效果,疗效机理可能与保护肝细胞功能、纠正脂质代谢紊乱、抑制免疫炎症反应、抗肝纤维化等有关。

【关键词】 清肝活血方; 酒精性肝病; 肝纤维化标志物; 炎症因子

酒精性肝病是西方国家中青年死亡的主要原因之一,约占欧美国家肝病总数的 80%。在我国,随着人民生活水平的提高,酒精性肝病的发生也呈上升趋势,目前酒精性肝硬化发病率已仅次于病毒性肝炎后肝硬化而居第 2 位,其危害日益受到人们重视。

针对酒精性肝病湿热与瘀血为患的病理证结,我们拟定了以疏肝清热、活血解毒为法的清肝活血方,进行随机对照临床研究,以期进一步验证该方治疗酒精性肝病的疗效并阐明其部分作用机理。

1 临床资料

1.1 一般资料

1997 年 10 月至 2001 年 12 月在上海龙华医院就医的门诊与住院病人中符合诊断标准的酒精性肝病病人作为观察对象。共观察 120 例病人,其中清肝活血方组 60 例,小柴胡冲剂组 30 例,支持疗法组 30 例。120 例患者中男 112 例,女 8 例;年龄 21~81 岁,平均 37.75 ± 12.13 岁,饮酒量 50~400 克/天,平均 $142.76 \pm$

52.50 克/天,饮酒年限 5~42 年,平均 16.82 ± 8.39 年。临床诊断为脂肪肝 86 例,肝炎 8 例,肝硬化 26 例,各组性别、年龄、饮酒量、饮酒年限、临床诊断均无统计学差异,具有可比性($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准

国内目前尚没有统一的诊断标准,参考文献^[1]制定标准如下:饮酒精 ≥ 40 克/天;连续饮酒年限 ≥ 5 年;血清 ALT、AST、AKP、 γ -GT 4 项中有 2 项以上指标升高;经 B 超或 CT 证实有脂肪肝、肝硬化或慢性肝脏损害;排除合并其他肝病。

1.3 病例纳入、排除标准

纳入标准为符合诊断标准;配合治疗方案,病例观察期间未使用其他药物;能坚持 1 个疗程(3 个月)的治疗,并完成主要观察指标。

排除以下情况者:合并乙、丙型肝炎等其他肝脏疾病者;治疗期间复发饮酒者;同时使用了其他治疗方案者;未完成随访,或因其他原因退出治疗,未完成观察指标者。

2 治疗方法

纳入病例依据随机数字表按 2:1:1 顺序分 3 组,即清肝活血方组(由柴胡 9g、黄芩 9g、丹参 15g、鳖甲 9g、葛根 15g 等组成,由我院制

^{*} 本课题受上海市教委发展基金(编号:98C16)和上海市科委青年科技启明星培养计划资助(编号:99QB-14004)

作者单位:1. 200032 上海中医药大学附属龙华医院肝病科

2. 230001 安徽中医学院第一附属医院内科

剂室统一煎煮,真空包装 150ml/袋);小柴胡冲剂组(苏州滋露制药有限公司);支持疗法(肝泰乐 0.2g,维生素 C 0.2g)组,每日 3 次口服。治疗期间均戒酒,1 个疗程 3 个月。

治疗前后观察症状、体征、肝功能、血脂、肝纤维化标志物、细胞因子及 B 超变化。

3 疗效观察

3.1 疗效标准

临床治愈:临床症状消失,肝功能恢复正常。显效:临床症状基本消失,肝功能明显恢复,ALT、AST 正常。有效:临床症状改善,肝功能 ALT、AST 下降 50%以上。无效:临床症状无缓解或加重,肝功能未恢复或加重。

3.2 统计方法

计量资料采用 t 检验,其中治疗前后比较采用成对 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,所有资料统计、分析采用 Microsoft 公司的 Office2000/Access2000、Excell2000 软件包完成。

3.3 结果

3.3.1 清肝活血方对 ALD 患者症状与体征

的改善作用:清肝活血方对食欲减退、恶心、呕吐、乏力和上腹不适、疼痛等症状均有改善作用,对食欲减退、恶心、呕吐的改善作用优于小柴胡冲剂组和支持疗法组。体征中对黄疸的改善作用优于小柴胡冲剂组与支持疗法组,各组腹水、下肢浮肿治疗前构成比不同,缺乏可比性。

3.3.2 清肝活血方对 ALD 患者肝功能的影响:各治疗组治疗前 ALT、AST、GGT 均升高,其中 AST 比 ALT 升高更多,治疗后均明显下降,清肝活血方对 ALT、AST 改善作用优于小柴胡冲剂组和支持疗法组,对 GGT 作用优于支持疗法组。各治疗组均有升高白蛋白作用,但组间无显著差异。见表 1、表 2。

3.3.4 清肝活血方对 ALD 患者血脂的改善作用:清肝活血方对 TG、VLDL 均有显著降低作用,尤其降 TG 作用优于小柴胡冲剂组和支持疗法组,降 VLDL 作用优于支持疗法组,而各组对降低的 TCH 均有升高作用,但组间比较无明显差异,见表 3。

表 1 各组对 ALD 患者 ALT、AST 的作用比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)		Alb(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
清肝活血方组	60	112.59±46.23	31.48±7.15* * # ☆ ☆	156.28±54.23	45.18±9.81* * # ☆ ☆
小柴胡冲剂组	30	120.10±53.24	65.25±19.33* *	154.27±52.45	86.47±19.05* * ☆
支持疗法组	30	117.67±78.18	71.47±28.56* *	151.33±65.24	72.20±25.95* *

注:治疗前后比较,* * $P < 0.01$;与小柴胡汤组比较,# # $P < 0.01$;与支持疗法汤组比较,☆ $P < 0.05$,☆☆ $P < 0.01$

表 2 各组对 ALD 患者 GGT、Alb 的作用比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	GGT(U/L)		Alb(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
清肝活血方组	60	189.48±47.18	55.74±19.65* * ☆ ☆	35.93±3.19	43.72±3.49* *
小柴胡冲剂组	30	184.48±38.72	69.71±33.11* *	36.63±4.23	42.12±4.68* *
支持疗法组	30	177.61±29.38	98.18±26.98* *	36.63±6.17	44.89±7.31* *

注:治疗前后比较,* * $P < 0.01$;与支持疗法汤组比较,☆☆ $P < 0.01$

3.3.4 清肝活血方对 ALD 患者肝纤维化标志物的改善:各治疗组对 ALD 患者肝纤维化标志物 LN、PⅢP、HA 均有一定的降低作用,尤以清肝活血方的作用为明显,与小柴胡冲

剂、支持疗法比较有显著意义见表 4,各样本治疗前后差值的检验。

3.3.5 清肝活血方对 ALD 患者细胞因子的改善作用:各治疗组治疗后比治疗前 IL-1、IL

一、TNF 均有改善,其中清肝活血方对 IL-6、TNF 作用优于小柴胡冲剂和支持疗法,对 IL-1 作用优于支持疗法。见表 5,各样本治疗前后差值的检验。

表 3 各组对 ALD 患者血脂作用比较(̄x±s)

组别	例数	TG(mmol/L)		TCH(mmol/L)		VLDL(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
清肝活血组	60	2.14±0.80	1.14±0.22* * # ☆ ☆	4.14±0.91	4.37±1.02* *	0.35±0.10	0.28±0.04* * ☆ ☆
小柴胡组	30	2.41±0.63	2.01±0.39* *	4.16±0.99	4.68±1.09*	0.31±0.10	0.24±0.08☆
支持疗法组	30	2.16±0.41	1.91±0.48*	4.14±1.21	5.11±1.25*	0.35±0.06	0.33±0.09* *

注:治疗前后比较 * P<0.05, * * P<0.01;与小柴胡汤组比较, # # P<0.01;与支持疗法汤组比较, ☆ P<0.05, ☆ ☆ P<0.01

表 4 各组对 ALD 患者肝纤维化标志物的改善作用(̄x±s)

组别	例数	LN(μg/L)	PⅢP(μg/L)	HA(μg/L)
清肝活血方组	60	37.27±12.48 # # ☆ ☆	9.29±4.33 # # ☆ ☆	157.23±70.1 # # ☆ ☆
小柴胡冲剂组	30	17.28±5.14	3.22±1.01☆	87.94±78.65
支持疗法组	30	21.32±8.04	0.94±0.26	103.44±87.28

注:与小柴胡冲剂组比较, # # P<0.01;与支持疗法组比较 ☆ P<0.05, ☆ ☆ P<0.01

表 5 各组对 ALD 患者 IL-1、IL-6 及 TNF 的改善作用(̄x±s)

组别	例数	IL-1(ng/L)	IL-6(ng/L)	TNF(μg/L)
清肝活血方	60	64.33±13.11 ☆ ☆	30.03±11.61 # # ☆ ☆	2.39±0.31 # # ☆ ☆
小柴胡冲剂	30	65.37±15.37 ☆ ☆	18.84±10.11☆	1.79±0.84
支持疗法	30	51.38±20.04	12.29±2.34	1.36±0.52

注:与小柴胡方组比较, # # P<0.01;与支持疗法组比较 ☆ P<0.05, ☆ ☆ P<0.01

3.3.6 清肝活血方、小柴胡冲剂、支持疗法对 ALD 的疗效:清肝活血方组总体疗效优于小柴胡冲剂组及支持疗法组, αP<0.05。

表 6 清肝活血方、小柴胡冲剂、支持疗法对 ALD 的疗效比较(例,%)

组别	临床治愈	显效	有效	无效	总有效率
清肝活血方组	17	25	15	3	95.00* *
小柴胡冲剂组	5	9	12	4	86.67
支持疗法组	3	10	13	4	86.67

注:与小柴胡冲剂组比较, # P<0.05;与支持疗法组比较, * P<0.05

4 讨论

祖国医学早就认识到酒对人体的危害,两千多年前的《内经》中即指出“以酒为浆”可以致病,张仲景在《金匱要略》中列出“酒疸”病名。

历代医家认为,酒属于湿热有毒之邪,味甘、苦辛,性温,有毒,入心、肝、肺、胃经^[2]。少量饮酒可祛寒通脉,活血和气,有益健康,而过量饮酒则有害。在发病过程中又可因酒毒湿热之邪蕴积中焦,熏蒸肝胆,胆汁不循常道,泛溢肌肤而发为酒疸。《景岳全书》“因酒后伤湿而得者,曰酒疸。”《证治要诀》“黄疸,因酒食过度,脏腑极热,复为风湿所搏,结滞不散,湿热郁蒸,故通身眼目俱黄,或发寒热宜煎药。酒疸,因酒过度而黄,俗名酒黄”^[3]。截断病因,尽早戒酒为治疗的根本。

我们根据酒精性肝病发病过程中湿热与瘀血为患的病理症结,积累多年经验,并参考国内外关于小柴胡汤成功治疗酒精性肝病的基础上,针对小柴胡汤长于疏肝和胃,乏于活血功效,而以清肝利湿、活血散结为法,拟定清肝活

血方。方中首用柴胡、黄芩清肝利湿,共为君药。柴胡味苦微寒,入肝胆二经,疏肝解郁,和解退热。黄芩,性味苦寒,入肺、脾、胆、大小肠经,清热燥湿,泻火解毒。两者合奏清热疏肝,利湿解毒之功效。臣药选用丹参、鳖甲。丹参苦微寒,入心、肝经,凉血消肿,清热去烦,养血和血,去瘀生新。鳖甲味咸,性微寒,归肝肾经,滋阴潜阳,软坚散结,退热除蒸。两药共用可活血化瘀,软坚散结。方中佐药葛根,味甘辛,性平,归脾胃经,解肌退热,生津止渴,升发清阳。全方清肝、活血并用,切中酒精性肝病病机特点。

肝细胞内的转氨酶可透过肝细胞膜到肝窦状隙,进入血液,肝细胞膜损伤通透性增加时,血内转氨酶活性升高,在一定程度反映了肝细胞损害的坏死的程度。在酒精性肝病,由于乙醇对吡哆醇代谢的影响,导致吡哆醇缺乏,使血清 ALT 及 AST 下降,ALT 活性比 AST 更低下,因此酒精性肝病患者 AST 比 ALT 升高更甚。本研究临床各治疗组治疗前显示类似改变,而清肝活血方对 ALT、AST 均有明显改善作用,优于对照组,显示该方有稳定肝细膜作用。肝脏炎症可刺激肝细胞酶合成增加,使血中 GGT、AKP 升高,在酒精性肝病中 GGT 显著升高常可作为与其他肝病鉴别的依据。清肝活血方及小柴胡冲剂对 GGT、AKP 均有改善,提示两者均有抑制、修复炎症的作用,可能与两方中柴胡皂甙、黄芩甙、丹参素等的抗炎作用有关。乙醇可抑制中链脂肪酸的氧化,诱导肝内甘油三酯合成,同时增加外周脂肪动员而被肝脏摄取利用,肝脏合成 VLDL 的增加导致高脂血症,血中 TG、VLDL 升高。肝内甘油三酯的

蓄积可导致脂肪肝^[4],清肝活血方对 TG、VLDL 均有降低作用,从而拮抗肝细胞脂肪变。酒精性肝病时 HA、LN 均增高,临床研究显示清肝活血汤对 HA、PIIIP、LN 的改善作用优于对照组,提示该方有良好抗肝纤维化作用,可能是该方保护肝细胞、抗炎、调节免疫的综合效应。

临床研究提示清肝活血方对 ALD 患者有明显治疗作用,尤其是对食欲减退、恶心、呕吐、黄疸的改善作用及对 ALT、AST、TG 的作用优于对照组,总体疗效优于支持疗法和小柴胡冲剂。可以认为清肝活血方是治疗酒精性肝病,尤其是酒精性脂肪肝、早期酒精性肝硬化的有效方剂。

综合我们的研究结果,清肝活血方对酒精性肝病有明显防治作用,总体疗效优于小柴胡汤和一般支持疗法,其作用机理可能是:①抗脂质过氧化损害,稳定肝细胞膜。②纠正肝内脂质代谢紊乱,防止肝内脂质蓄积。③调节免疫活性因子,抗炎。④抗肝纤维化发生。

参考文献

- 1 张道明,王远新,戴希真,等.酒精性肝病的临床与病理-附84例肝穿病理分析.中华消化杂志,1993,13(3):132.
- 2 李东良,郭晓萍,邓岚,等.试论酒精性肝病的病因病机及治法.中医药学报,1996,(4):9.
- 3 季光,曹承楼.酒精性肝病的中医研究.辽宁中医杂志,2001,28(4):199.
- 4 吴东方,张宏泉,周本宏,等.阿魏酸钠抗肝脂质过氧化作用机制探讨.中国中药杂志,1996,21(5):297.

(收稿日期:2002-02-15)

· 论著 ·

中西医结合诊治胆汁性肝硬化 32 例临床观察

李 林¹ 钟德珍² 钟德雄³

【关键词】

胆汁性肝硬化(以下简称 PBC)在临床上并不少见,但治疗困难,预后较差。以前在治疗上以使用肾上腺皮质激素为主,虽然有一定疗效,但副作用较多,近年来我们用中药治疗 PBC 收到一定效果,现报告如下。

1 观察对象

自 1988 年 9 月~1999 年 9 月在北京建工医院及中日友好医院住院及门诊长期治疗并能随访到的 32 例病人为观察对象。以中药为主而不用肾上腺皮质激素治疗的为观察组,以主要用激素治疗的为对照组。两组病例均诊断明确,病情严重程度相似。女性 27 例,男性 5 例。年龄在 25~50 岁之间,其中 35~50 岁者 28 例占 87.5%。发生黄疸至少一年以上,抗线粒体抗体(AMA)全部阳性,脾大,皮肤瘙痒,未查到甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒标记物。AMA 阴性与本症极为相似的原发性硬化性胆管炎(PSC),不在本观察之内。ALT 在 50~300U, T-Bil 在 8~25mg 之间。伴眼睑部黄色瘤者 11 例;肝穿活检者 20 例,均为肝内毛细胆管及小胆管壁增厚,其周围有淋巴球浸润,汇管区淋巴球浸润明显,肝内纤维组织增生。食道静脉曲张者 21 例。行 B 超检查脾增大增厚者占 100%,伴有脾门静脉扩张者(直径>0.8cm) 28 例占 87.5%。A/G 倒置者 15 例,1.5<A/G<1.7 例。患者在早期球蛋白增高而白蛋白在正常范围内亦发生 A/G 低平乃至倒置,后期白蛋白低下造成 A/G 倒置伴有腹水及下肢浮

肿。

2 治疗方法

对照组病例在治疗中口服强的松 100mg 1 日 3 次。有的病人也曾用中药但不是报告观察组用药。观察组以服中药为主也曾服对症处理药物如利尿剂、退热剂等,但不服降酶退黄药,始终不用激素类药物。治疗组用药分两种。

清热利胆活血化瘀方(处方 1)茵陈 30g,黄芩 12g,黄柏 10g,知母 10g,生栀子 12g,金钱草 30g,香附 12g,丹参 12g,泽兰 12g,桃仁 10g,红花 10g,茯苓 30g,鬼箭羽 12g,山茱萸 12g,鸡内金 12g。服上方中药可以降低酶退黄,一旦黄疸消退可以缓解皮肤瘙痒。

但 PBC 患者多数正气虚损,服上方一段时间后往往出现乏力,消化不良,腹胀或大便溏等现象,我们转用健脾补气养阴活血方(处方 2):黄芪 30g,党参 12g,白术 10g,茯苓 30g,甘草 6g,砂仁 10g,鸡内金 12g,白扁豆 12g,当归 10g,泽兰 12g,金钱草 30g,香附 12g,丹参 12g,红花 10g,远志肉 10g,炒枣仁 30g。

待上述症状改善后可再用处方一,两方可随证加减,但基本方义不变。多年来两方轮换,症状明显好转, T-Bil 在 5mg 以下时可暂时停药观察。

3 结果

经过十年的用药观察及随访显示用中药组疗效较对照组稳定,远期效果好,副作用少,可长期使用,故而延长了生命。

治疗 PBC 时最主要的临床疗效指标就是胆红素定量,黄疸消退病情即趋稳定。统计两组病例 T-Bil 能稳定在 5mg 以下半年以上者治

作者单位:1. 100029, 中日友好医院

2. 100050, 北京建工医院

3. 410300, 湖南浏阳中医医院

疗组显著优于对照组。

表 1 两组生存时间对照表(年)

分组	例数	生存时间			
		1~2	3~4	5~10	10 以上
中药组	20	2	3	10	5
激素组	12	3	3	3	1

表 2 两组用药后 T-Bil 定量对照表(mg)

分组	例数	T-Bil 定量				
		2~3	3~5	5~10	10~20	20 以上
中药组	20	5	11	2	1	1
激素组	12	1	2	3	3	1

用激素治疗 70% 的病例在用药 1 个月时可使黄疸有所下降,但大多数病例,约占 80% 用药 3~6 个月后再次上升,或引起糖尿病、溃疡病、感染等合并症而被迫停药,只有 20% 的人可长期使用。总之,用激素似不能阻止病情进展,肝硬化腹水出现的较早。

用中药治疗退黄的速度在起初没有用激素快,大约用药 1~2 个月后才可见明显退黄,但疗效巩固,远期疗效好,副作用少。有些病例寒凉药用久,可引起食欲减退、乏力、消化不良、腹泻。必将用处方 2,待症状改善后再用处方 1,这样反复使用可使多数患者 T-Bil 维持在 3~5mg 之间,肪至 2~3mg。保持病情长期稳定,不产生腹水及各种肝硬化的晚期现象。有些病例 T-Bil 在 3~5mg 之间可以恢复正常生活和从事较轻工作。在治疗中我们观察到若患者一般情况好, T-Bil 维持在 5mg 以下可以停药观察或间断用药。有人在病情基本稳定时因为仍有 4~5mg 胆红质,急于求成,大量用苦寒中药,或激素等反而使病情恶化。

实践证明病史较短,黄疸在 10mg 以下,年龄较轻的病例疗效较好。已出现腹水,黄疸较深,凝血酶元活动度较低者预后较差。抗线粒体抗体(AMA)阴转很困难,本观察只有中药组中一例轻型女患者阴转,其余各例均无阴转。

在诊断上我们体会到 B 超显像上很有特点即胆囊壁增厚,肝内小胆管壁增厚而形成等号(=)征,胆囊及小胆管周围有云雾状高回声区可以协助诊断。

4 讨论

不因不明确,一般认为与自身免疫有关。因此,自身免疫抗体阳性。除 AMA 阳性外往往抗核抗体(ANA),抗平滑肌抗体(ASMA)亦阳性。以毛细胆管及小胆管壁增生、纤维化、无菌坏死、小管内外细胞浸润为主要病理变化。从而使胆管壁变厚,内腔变小,不通畅形成小胆栓造成黄疸,搔痒、胆固醇增高、碱性磷酸酶(AKP)、转氨酶(r-GT)增高。故治疗的重点是调解免疫,控制自身免疫造成的病理过程,通畅胆管。用肾上腺皮质激素虽有一定效果但副作用较多不能长期使用。中医辨证认为本病多属气血瘀滞。胆汁不通畅发自血瘀,而血瘀又发自气滞,故本病不同于一般肝炎,属正气已虚,但又不能单纯用补气血的方法,因为又存在在瘀久化火发为黄疸的现象。多种病机混杂,因此本病难治。鉴于此,本疗法设计清热利胆理气化瘀与补气健脾养阴活血交替使用收到一定效果。用现代医学观点观察活血化瘀可以改善微循环从而改变胆小管的纤维化及水肿,再加上理气健脾起通透小胆管的作用。本疗法借鉴这些成功经验用于治疗难治疾病胆汁性肝硬化收到一定疗效,值得进一步研究。

(收稿日期:2002-02-06)

· 论著 ·

嗅法治疗缺血性脑血管病伴意识障碍的临床研究

张晓霞 冯 毅 刘惠林

【关键词】 脑梗塞； 意识障碍； 嗅法

嗅法是传统医学中治疗疾病的一种独特方法,早在古籍中就有“闻(吸)药香”的记载。该法也是一种特殊的给药途径,由于种种原因这种给药途径在临床中应用甚少。本研究通过将麝香等芳香开窍类中药加工后通过雾化形式,经过鼻粘膜、呼吸道进入肺泡并迅速吸收,在治疗缺血性脑血管病方面尚未见报道。临床中我们用该法治疗急性缺血性脑血管病伴有意识障碍的共 100 例。在此我们探讨了嗅法改善神经功能缺损,特别是在意识障碍方面的作用;探讨了嗅法应用在凝血、机体抗氧化及改善脑血流速度方面所发挥的作用。

1 临床资料

1.1 研究对象

观察病例均来自北京中医院针灸门、急诊及病房的病人,病程数小~20 天的颈内动脉及椎基底动脉系统的脑梗塞患者,共 200 例。凡有意识障碍的按标准分为 4 级。有心、肝、肾等严重并发症、严重糖尿病及感染者均不入选。上述患者按入院次序一次分为治疗组与对照组。

治疗组 100 例,其中男 65 例,女 35 例,年龄 37~70 岁,平均年龄 61.1 岁。病程为 5h~20 天,平均 5.6 ± 4.7 d。按 1995 年第四次脑血管病学术会议标准分型:轻型 59 例、中型 34 例、重型 7 例。轻度意识障碍 28 例,中度意识障碍 9 例,重度意识障碍 3 例。

对照组 100 例,其中男 58 例,女 42 例,年龄 41~70 岁,平均 64.5 岁,病程为 8h~20 天,

平均 6.9 ± 4.2 d。按 1995 年第四次脑血管病学术会议标准分型:轻型 64 例、中型 28 例、重型 8 例。轻度意识障碍 22 例,中度意识障碍 8 例,重度意识障碍 2 例。经统计学处理,两组患者在年龄、病程、病情严重程度方面无显著差异,故具有可比性。

1.2 病情程度评价标准和实验室观察指标

1.2.1 神经功能缺损评分:根据 1995 年成都全国第四次脑血管病学术会议通过的《脑卒中患者神经功能缺损程度评分标准》评分。

1.2.2 意识障碍分级标准:根据 Kameyama 意识障碍分级标准进行分级。1 级:神志清楚。2 级:轻度意识障碍:淡漠无欲、或呈欣快状态,注意力不能集中,记不清发病日期,完不成复杂任务。3 级:中度意识障碍:嗜睡或木僵,对强刺激有反应。4 级:重度意识障碍:处于昏迷前期或昏迷状态。

1.2.3 意识障碍评分标准:根据 Glasgow-pittsburgh 昏迷评分量表进行评分。

1.2.4 观察治疗前后血浆 FIB 的变化。

1.2.5 观察治疗前后血浆 RBC-SOD 的变化。

1.2.6 观察治疗前后经颅多谱勒测定脑血流速度的变化。

2 实验方法

2.1 治疗组采用吸入麝香开窍剂的方法和静脉滴注血栓通。麝香开窍剂由人工麝香、檀香、冰片、青木香、陈香、苏合香油、川芎、红花、牛膝等按一定比例组合而成,将其制成安瓿,每支约 10ml(每人每天约用 10ml,每 10ml 含生药 1.5g),到入氧气湿化瓶中,以氧流量 4.5ml/min 通过,经单侧鼻孔吸入,每次 30min,1 日 2 次,4

作者单位:100010,北京中医院

周为一疗程。静点血栓通 20ml/d, 2 周为一疗程。对照组采用氧气吸入(氧流量及吸氧时间同上), 同时给予静脉滴注血栓通 20ml/d, 2 周为一疗程。根据病情两组患者均可进行针灸、脱水、降颅压、降压、降糖等治疗。

2.2 FIB 测定: 分别在治疗前、治疗第 14 日进行测定。

2.3 RBC-SOD 测定: 分别在治疗前、治疗第 28 天进行测定。

2.4 结果用 t -test 进行统计学处理。

3 结果

3.1 治疗 28 天后神经功能缺损程度的改变,

见表 1。

表 1 治疗 28 天后神经功能缺损评分

组别	例	治疗前	治疗后
治疗组	100	16.6±7.6	12.3±6.5
对照组	100	15.8±9.2	12.4±8.4

经统计学处理, 治疗组与对照组在治疗前后的评分比较, 均有统计学意义($P < 0.05$), 两组疗效相当。

3.2 Glasgow-pittsburgh 昏迷评分量表评分, 见表 2。

表 2 Glasgow-pittsburgh 昏迷分量表评分($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后第 1 天	治疗后第 2 天	治疗后第 5 天
治疗组	27.9±2.4*	29.2±2.9	31.0±2.6*△	32.6±2.4
对照组	28.8±2.6	29.2±2.4	29.3±2.8△	32.3±2.6

* 经 t 检验, 治疗后 2 天, 治疗组评分与治疗前比较有统计学意义, $P < 0.05$ 。△ 经 t 检验, 治疗后第 2 天, 治疗组评分与对照组评分比较有统计学意义, $P < 0.05$ 。

治疗后第 5 天, 治疗组评分、对照组评分分别与治疗前比较有显著统计学差别, $P < 0.01$ 。但二组间比较无统计学意义, $P > 0.05$ 。

3.3 FIB 增高患者治疗前与治疗第 14 天测定, 见表 3。

表 3 FIB 治疗前后第 14 天测定($\bar{x} \pm s$)

组别	例	治疗前	治疗后
治疗组	37	430.5±67.4	446.0±60.6
对照组	34	440.3±75.2	430.1±70.2

经统计学处理, 治疗组与对照组在治疗前后的评分比较, 均无统计学意义($P > 0.05$)。

3. 治疗前与治疗 28 天后的血浆 RBC-SOD

测定, 见表 4。

表 4 治疗前后血浆 RBC-SOD 测定($\bar{x} \pm s$)

组别	例	治疗前	治疗后
治疗组	90	582.4±505.0	715.1±567.9
对照组	90	554.64±43.4	598.6±54.6

经统计学处理, 治疗组在治疗前后比较 RBC-SOD 明显升高, 有统计学意义($P < 0.01$), 对照组治疗前后比较 RBC-SOD 无明显升高($P > 0.05$)。

3.5 两组治疗前后主要脑血管血流速度变化的比较, 见表 5。

表 5 两组治疗前后脑血管血流速度比较($\bar{x} \pm s$, mm/s)

组别	例数	患侧治疗前血流速度				患侧治疗后血流速度				血流速度增值			
		MCA	ACA	VA	BA	MCA	ACA	VA	BA	MCA	ACA	VA	BA
治疗组	100	61±9	56±7	25±3	32±7	69±11	60±13	45±7	53±5	8±7	4±10	20±1	21±1
对照组	100	60±8	57±10	27±2	31±4	65±10	61±7	39±5	51±7	5±9	4±8	18±3	20±6

经统计学处理两组治疗前各相应血管的血

流速度, 无显著性差异, 说明两组有可比性。

治疗组中 MCA、ACA 的血流速度在治疗前后无明显变化,而 VA、VB 的血流速度则有明显差异($P < 0.05$),说明 VA、BA 的血流速度经药氧治疗后有明显提高。从以上数据看,对照组各血管血流速度虽然比治疗前有所增加,但经统计学处理 $P > 0.05$,无显著性差异。

两组 VA、BA 的血流速度在治疗后均有所增加,但经统计学处理,只有治疗组的提高有显著差异($P_{VA} < 0.01, P_{BA} < 0.05$)。

4 讨论

缺血性脑血管病急性期所见的神昏、嗜睡等症状主因风、痰、瘀等邪毒壅滞,令气机闭塞、清窍失养所致。抓住这一病机,选用以麝香为主的芳香开窍剂,治以开窍醒神。麝香一药芳香走窜,无所不达,开窍后闭令气血经脉畅通。现代药理实验证明,小剂量麝香与麝香酮对中枢神经系统有兴奋作用。我们将麝香开窍剂用于神昏窍闭之虚实各证型之中,以 4 周为一疗程,未见不良反应。对于有轻中度意识障碍的患者,用药后第 2 天,治疗组意识障碍评分明显优于对照组,说明嗅法治疗脑梗塞急性期

的意识障碍效果明显,而意识障碍的尽早恢复对于疾病的预后积极的意义。本法对于重度意识障碍的患者经观察无显著疗效。治疗后 28 天结果显示,嗅法治疗急性脑梗塞在改善神经功能缺损程度上与对照组比较在疗效上无明显统计学差异。鉴于住院时间较短,未能观察意识障碍的早期恢复对于长期疗效的影响。本文初步探讨了药物吸入疗法的作用在凝血机制及机体抗氧化抽制上的影响,结果表示:(1)嗅法疗法对于缺血性脑血管病中 FIB 增高者,没有降低纤维蛋白原的作用。(2)嗅法治疗后能明显提高患者的 RBC-SOD 活性。RBC-SOD 是需氧生物体内的一种含金属离子的酶蛋白,具有强大的抗氧化作用,能中断氧自由基的连锁反尖,催化超氧自由基的歧化反应,从而对机体起到保护作用。(3)嗅法治疗后经经颅多普勒测定 VA、BA 的血流速度确有增加,说明嗅法可以改善椎基底动脉的供血,而对颈内动脉供血的改善无太大意义。

(收稿日期:2002-04-04)

· 论著 ·

和血祛风冲剂治疗类风湿性关节炎的临床研究^{*}

王玉明¹ 谢幼红¹ 张华东¹ 王 北²
邓弟妹² 赵 华² 于凤华³ 金敬善³

【摘要】 目的 观察和血祛风冲剂治疗类风湿性关节炎(RA)的疗效及安全性。方法 将 120 例患者随机分为两组,治疗组 90 例,对照组 30 例,观察治疗前后临床症状、体征及实验室指标血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)、补体 C3、血小板宽度(PDW)、血小板体积(MPV)、血流变学及外周血清介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子(TNF)的变化。并观察了两组患者贫血的改善情况。结果 显示该药可改善临床症状、体征,降低 ESR、CRP,降低 MPV、PDM 和血流变学指标;对所观察的免疫指标有不同程度的改善;贫血的改善较对照组有显著差异;总有效率 86.67%,优于对照组。结论 机理可能与通过养血活血改善局部供氧和调节免疫有关。

【关键词】 和血祛风冲剂; 类风湿性关节炎; 贫血; 活血养血

1 临床资料

1.1 病例来源

选择 RA 属于寒湿瘀血阻络型患者 120 例,来自 1997 年 7 月~2001 年 7 月北京中医医院风湿科和中医研究院广安门医院风湿科门诊和住院患者。

1.2 治疗前两组均衡性比较

120 例观察病中,住院患者 62 例,门诊患者 58 例。治疗组 90 例、对照组 30 例。其中女性 103 例,男性 17 例,男女之比 1:6。年龄最少的 25 岁,最大的 65 岁,平均年龄,治疗组 4.5 ± 5.4 岁,对照组 39.3 ± 7.2 岁。病程最短 6 个月,最长 7 年,平均病程,治疗组 3.7 ± 4.3 年,对照组 3.3 ± 3.1 年。两组患者性别、年龄、病程经统计学处理($P > 0.05$),无显著差异,具有可比性。

1.3 诊断标准

1.3.1 中医诊断依据卫生部《中医新药治疗痹

病的临床指导原则》为标准^[1]。中医辨证:主症:肢体关节冷痛沉重或有刺痛感,痛处固定,肿胀,屈伸不利。舌质紫暗或有瘀斑,苔白腻,脉沉细涩或沉弦。次症:局部畏寒,遇寒痛增,得热痛减,局部或有硬结、肌肤甲错或干燥无光。

1.3.2 西医诊断标准 1987 年美国风湿病协会修订诊断标准^[2]。

1.4 病例选择标准

1.4.1 病例纳入标准①符合上述呀知和西医诊断标准并符合中医辨证寒湿瘀血阻络者;②年龄在 18~65 岁之间者。

1.4.2 病例排除和剔除标准①不符和纳入标准者;②妊娠或哺乳期妇女,过每体质或对本药过敏者,合并有心脑血管、肝肾、造血系统等严重原发性疾病及精神病患者;③未按规定用药,无法判断疗效或资料不全者。

1.5 分组方法

采用随机单盲分为治疗组、对照组。治疗组 90 例,对照组 30 例。

2 治疗与观察方法

2.1 治疗方法

^{*} 本课题为北京市中医管理局科研课题资助项目

作者单位:1. 100010,北京中医医院风湿科

2. 100053,中医研究院广安门医院内科

3. 100010,北京市中医研究所

活血养血祛风散寒胜湿。治疗组服和血祛风冲剂 6g/次,日 3 次,该药由本院制剂室制成冲剂,6g/袋(症状重者,先予和血祛风汤,水煎服,日 1 剂,药物组成:当归 30g,川芎 30g,黄芪 30g,白芍 15g,桂枝 10g,制水蛭 5g,三七粉 3g。羌活 10g,防风 10g,忍冬藤 30g,获效后改服冲剂);对照组服寒湿痹颗粒 10g,日 3 次。该药由辽宁省本溪市第三制药厂生产提供。疗程为 12 周。

2.2 观测指标

2.2.1 疗效性观测:(1)症状分级标准:①关节疼痛 0 分:无痛;1 分:轻度痛可耐受,不影响睡眠。2 分:中度疼痛,不活动也痛,影响睡眠。3 分:重度疼痛,日夜持续难忍,影响功能。②关节压痛积分 0 分:无压痛;1 分:在关节边缘按压或被动活动时诉痛。2 分:按压或被动活动时表情痛苦。3 分:按压时退缩或拒按,被动活动严重受限。③关节肿胀积分 0 0 分:无肿胀;1 分:轻度肿胀,关节周围骨性标志清楚。2 分:中度肿胀,与关节周围骨性标志相平。3 分:重度肿胀,肌性标志消失。④关节功能 0 分:功能正常。1 分:轻度受限,可从可正常活动。2 分:明显受限,生活可自理,但不能从事一般活动。3 分:活动功能丧失,生活不能自理。⑤晨僵 0 分:无晨僵。1 分:晨僵时间<30min。2 分:晨僵时间>30min。3 分:晨僵时间>60min。(2)其他指标:①实验室化验指标:ESR、CRP、补体 C3、IgG、IgA、IgM、RF、

MPV、PDW、IL-1、TNF、血流变学。②不良反应观测:与治疗药物可能有关的不良反应情况详细记录。

2.2.2 安全性观测:一般体检项目;血、尿、便常规检查;心电图、肝、肾功能检查。

3 疗效统计

3.1 疗效评定标准

3.1.1 中医证候疗效标准:按照《中药新药治疗痹病的临床研究指导原则》^[1]。临床控制:疗后症状基本消失,症状积分 0~1 分。显效:疗后症状明显好转,症状积分下降 $\geq 2/3$ 分。有效:疗后症状改善,症状积分下降 $\geq 1/3$ 。无效:未达到有效标准或病情加重。

3.1.2 疾病疗效标准:[参照新药(西药)临床指导原则中治疗风湿病的疗效评定标准]^[1]。临床缓解:症状、体征消失,实验室主要指标恢复正常或接近正常。显效:症状体片基本消失,实验室主要指标明显改善,下降度 $\geq 50\%$ 。有效:主要症状体征减轻,实验室主要指标改善。无效:症状体征与实验室主要指标无改善。

统计方法:采用 SPSS 软件进行统计学处理。计数资料用卡方检验。计量资料用 t 检验。等级资料用 Ridit 分析。

3.2 实验结果

3.2.1 症状、体征疗效:两组患者治疗前后症状、体征改善情况:两组患者治疗前后症状、体征自身比较均有明显改善,见表 1。

表 1 两组患者治疗前后症状、体征改善情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	关节疼痛 (级)	压痛指数 (个)	关节肿胀 (个)	关节肿胀 积分(分)	晨僵时间 (h)	平均握力 (Kpa)	关节功能 (级)
治疗组								
治疗前	90	3.56 $\pm$ 1.15	10.78 $\pm$ 8.70	7.23 $\pm$ 3.84	2.72 $\pm$ 0.82	3.85 $\pm$ 2.55	10.12 $\pm$ 3.5	2.36 $\pm$ 0.55
治疗后		1.13 $\pm$ 0.65*	7.81 $\pm$ 3.42*	1.57 $\pm$ 1.98**	1.02 $\pm$ 0.38**	0.89 $\pm$ 0.73*	16.52 $\pm$ 5.09	1.49 $\pm$ 0.31*
对照组								
治疗前	30	3.19 $\pm$ 1.07	8.88 $\pm$ 13.8	7.40 $\pm$ 3.62	2.06 $\pm$ 1.63	4.20 $\pm$ 3.12	9.06 $\pm$ 8.7	1.99 $\pm$ 1.02
治疗后		1.22 $\pm$ 0.72*	3.96 $\pm$ 2.63*	3.64 $\pm$ 1.48*	1.72 $\pm$ 1.07**	1.64 $\pm$ 0.93*	12.45 $\pm$ 2.43	1.53 $\pm$ 0.94*

注:与治疗前比较 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

治疗后比较两组患者关节疼痛、压痛、肿胀、关节功能疗效,经 Ridit 分析, $P < 0.05-0.01$ 。

01,说明治疗组优于对照组。

3.3 两组患者免疫球蛋白、补体 C3 治疗前后的比较:见表 2。治疗前后自身比较两组患者 IgG、IgM 下降,有显著差异;治疗组补体 C3 升

高,有显著差异。

3.4 治疗前后 IL-1 β 、TNF 的变化:见表 3。与正常组比较治疗前两组均升高,有显著差异,治疗后治疗组无显著差异。

表 2 治疗前后 IgG、IgA、IgM、补体 C3 比较($\bar{x}\pm s$,g/L)

组别	例数	IgG	IgA	IgM	补体 C3
治疗组	90				
治疗前		23.41 $\pm$ 1.37	3.65 $\pm$ 0.75	1.35 $\pm$ 0.76	1.56 $\pm$ 0.72
治疗后		12.29 $\pm$ 2.48**	2.48 $\pm$ 0.26	1.21 $\pm$ 0.64*	2.47 $\pm$ 0.52*
对照组	23				
治疗前		21.79 $\pm$ 2.23	2.79 $\pm$ 0.33	1.85 $\pm$ 0.12	1.71 $\pm$ 0.69
治疗后		15.89 $\pm$ 1.78*	2.91 $\pm$ 0.43	1.53 $\pm$ 0.66	1.97 $\pm$ 0.77

注:与治疗前比较 * $P<0.05$ ** $P<0.01$

表 3 治疗前后 IL-1 β 、 α -TNF 变化($\bar{x}\pm s$,ng/ml)

组别	例数	IL-1 β	α -TNF
治疗组	87		
治疗前		6.72 $\pm$ 1.12*	1.89 $\pm$ 0.21**
治疗后		4.04 $\pm$ 1.03 [#]	1.17 $\pm$ 0.15 [#]
对照组	23		
治疗前		5.88 $\pm$ 1.43**	1.55 $\pm$ 0.12**
治疗后		4.25 $\pm$ 1.77	1.56 $\pm$ 0.33
正常组	32	3.89 $\pm$ 1.22	1.07 $\pm$ 0.39

注:与正常组比 * $P<0.01$ ** $P<0.05$ [#] $P>0.05$

3.5 治疗前后 MVP、PDW 的变化:见表 4。与正常组比较,两组患者治疗前均有显著差异,治疗后治疗组无明显差异。

表 4 治疗前后 MVP、PDW 的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MVP(fl)	PDW(GSD)
治疗组	90		
治疗前		13.35 $\pm$ 1.05*	21.82 $\pm$ 0.09*
治疗后		10.01 $\pm$ 1.07 [#]	18.11 $\pm$ 1.01 [#]
对照组	30		
治疗前		13.76 $\pm$ 1.49**	20.18 $\pm$ 0.12*
治疗后		12.89 $\pm$ 1.65*	19.59 $\pm$ 0.43*
正常组	42	10.58 $\pm$ 1.42	17.62 $\pm$ 0.64

注:与正常组比 * $P<0.05$ ** $P<0.01$ [#] $P>0.05$

3.6 治疗前后血流变学变化:见表 5。治疗前两组血液流变学指标均高于正常值, $P<0.05$

表 5 治疗前后血流变学变化比较($\bar{x}\pm s$)

项目	治疗组(70 例)		对照组(25 例)		常值
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
全血粘度(比)高切	5.21 $\pm$ 0.52	3.32 $\pm$ 0.77**	5.89 $\pm$ 0.14	4.78 $\pm$ 1.07*	3.74~4.61
全血粘度(比)中切	6.58 $\pm$ 1.19	4.85 $\pm$ 1.00*	6.45 $\pm$ 1.43	5.59 $\pm$ 1.04	5.23~6.59
全血粘度(比)低切	10.47 $\pm$ 1.16	8.11 $\pm$ 1.10**	11.11 $\pm$ 1.05	9.04 $\pm$ 1.26*	7.67~10.29
全血还原粘度(比)高切	10.82 $\pm$ 1.78	8.29 $\pm$ 1.56*	10.29 $\pm$ 1.66	8.97 $\pm$ 1.26	4.78~9.79
全血还原粘度(比)中切	12.91 $\pm$ 1.12	8.60 $\pm$ 1.07*	12.40 $\pm$ 1.32	8.74 $\pm$ 1.06	6.59~13.04
全血还原粘度(比)低切	15.08 $\pm$ 1.13	12.70 $\pm$ 2.57	14.78 $\pm$ 1.59	12.35 $\pm$ 2.72	13.09~25.72
血浆粘度(比)	1.77 $\pm$ 0.12	1.03 $\pm$ 0.32**	1.62 $\pm$ 0.32	1.44 $\pm$ 0.44*	1.12~1.63
红细胞压积(%)	45.31 $\pm$ 2.22	36.10 $\pm$ 2.4	44.18 $\pm$ 2.08	38.10 $\pm$ 2.88	35~45
红细胞电泳时间(秒)	6.51 $\pm$ 0.67	5.03 $\pm$ 0.95*	6.42 $\pm$ 0.27	5.42 $\pm$ 0.15	4.35~6.29
红细胞聚集指数	2.83 $\pm$ 0.12	2.45 $\pm$ 0.47*	2.94 $\pm$ 0.16	2.68 $\pm$ 0.12	1.55~2.73
红细胞刚性指数	5.76 $\pm$ 2.24	3.83 $\pm$ 1.72*	5.28 $\pm$ 1.68	4.07 $\pm$ 1.77	3.71~5.61
红细胞变形指数	0.88 $\pm$ 0.25	0.66 $\pm$ 0.21	0.79 $\pm$ 0.31	0.58 $\pm$ 0.31	0.65~0.96

注:治疗后两组比较 * $P<0.05$ ** $P<0.01$

~0.01 有显著差异,两组间比较无显著差异;治疗后两组间比较,全血粘度(比)、血浆粘度(比)、红细胞电泳时间(秒)红细胞聚集指数、红细胞变形指数 $P<0.05$ -0.01,有显著差异。

3.7 两组患者贫血治疗前后比较:见表 7。治疗组与对照组比较,Ridit 分析 $U=2.31$ $P<0.05$ 。说明治疗组对贫血的疗效优于对照组。

表 6 治疗前后 CRP、ESR、RF 的变化比较($\bar{x}\pm s$)

项目	例数	CRP(mg/L)		ESR(mm/h)		RF(倒数 log 值)(mm/h)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	90	19.54±9.6	8.02±3.11*	76.47±16.8	22.27±12.83*	2.12±0.75	1.96±0.45*
对照组	30	17.66±8.42	9.75±5.61*	69.21±14.22	25.15±10.63*	2.37±0.91	2.02±0.76*

注:与治疗前比较 * $P<0.05$

表 7 两组患者贫血疗效比较(例,%)

项目	例数	治疗前				治疗后			
		正常	轻度	中度	重度	正常	轻度	中度	重度
治疗组	90	48(53.33)	32(35.56)	9(10.00)	1(1.11)	78(86.76)	8(8.89)	4(4.44)	0(0)
对照组	30	30(56.67)	10(33.33)	3(10.00)	0(0)	21(70.00)	7(23.33)	2(6.67)	0(0)

表 8 两组患者临床疗效比较(例,%)

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	90	19(21.11)	35(38.89)	24(26.67)	12(13.33)	86.67
对照组	30	4(13.33)	9(30.00)	11(36.67)	6(20.00)	80.00

3.8 总疗效分析见表 8。两组患者临床总疗效比较,Ridit 分析 $U=2.299$,有显著差异,说明治疗组的疗效优于对照组。

3.9 安全性检测

实验中对 90 例受试者进行了安全性检测,结果显示:血常规治疗前 48 例低于正常,治疗后 34 例恢复正常。尿常规治疗前 2 例异常为尿路感染,治疗后无明显变化。心电图治疗前 5 例异常,均为 ST-T 改变,治疗后无明显变化。见表 9。

3.10 不良反应

在观察期间服用和血祛风冲剂者,有 4 例出现轻度胃肠反应,未影响服药;5 例月经量增多,第于经期停药,经后恢复服药,未影响治疗。

4 讨论

RA 是一种以关节病变为主的慢性全身免

疫系统疾病,属于中医痹证范畴。根据不同阶段的病机特点和正邪偏盛辨证用药是祖国医学治疗该病取效的关键。

表 9 实验组安全性检

项目	例数	治疗前		治疗后	
		正常	异常	正常	异常
血常规	90	42	48	76	14
尿常规	90	88	2	88	2
尿素氮	87	87	0	87	0
血肌酐	87	87	0	87	0
心电图	90	85	5	85	5
ALT	87	87	0	87	0
AST	87	87		87	0

RA 初期,风挟寒湿热之邪乘虚侵入人体,邪客肌表,阻遏经遂,气血不通,疼痛即生。治

则以驱邪为主,重在分清寒热。RA 晚期,久病不已,内舍于脏,邪入筋骨,关节畸形,功能障碍。治则以扶正为主,重在补肾。RA 中期病机最为复杂多变,其特点是初期迁延失治或治疗不当使外邪入里更伤正气,并可引动内生之寒、热、湿邪,内外邪相合。邪留日久,由经入络,痹阻血脉,着而成瘀;阻滞津液,凝而成痰。正虚、邪悬殊,瘀血、痰浊紧密联系,相互影响,互为因果。内外邪交混,正虚邪进。治则应扶正驱邪并重。因体质有气血亏虚和脾肾亏虚之偏重;寒湿热邪之多少;病程之久暂;病位之深浅;痰浊、瘀血之轻重等因素的各异。此期的治疗难守一法,宜有治气治血治肾的不同。在临床实践中我们观察到部分中期患者属于血虚血瘀,寒湿阻络。《医林绳墨》曰:“痹证皆因正气空虚而邪气乘之,气血不能和平,治宜祛风理气而兼养血清湿可也,气虚者必用补气而行气,血虚者宜养血而生血……如此调治则气血和平。”针对这一证型特点,以治血为主拟养血活血,祛风胜湿散寒通络之法,选药组方制成和血祛风冲剂。

方中当归、川芎为主药,养血活血。黄芪亦是主药,益气生血,升阳通阳,散寒止痛,利水消肿。辅药水蛭、三七活血化瘀通络止痛驱内邪。桂枝、白芍调和营卫以固表通阳散寒,阻止外邪反复入侵加重病情,防风、羌活祛风散寒以胜湿驱外邪,六味辅药功效全面。忍冬藤为佐使,通行经络,疏利关节,舒挛缓痛。寒湿邪闭阻经络,日久必有瘀滞化热,此药性甘寒,既可祛风通络,又可佐全方不温燥太过,且藤者善走经通络,方中用之有引药达病所之效。诸药共奏益气养血活血,祛风散寒胜湿,通络止痛功效。

本研究发现该药临床用于治疗 RA 中期邪虽入络尚未入骨,属寒湿瘀血阻络证的患者,总有效率达 86.67%。对缓解关节疼痛肿胀晨僵及改善关节功能均优于对照组。

本研究检测了两组患者 MPV、PDW 及血液流变学指标显示治疗前均存在异常,与大量实验研究证实 RA 患者存在高凝状态一致。治疗后治疗组 MPV、PDW 明显降低与正常组比

较无异常;血液流变学指标下降与对照组比较有显著差异,说明该药可改善高凝状态。方中川芎用量大是该药一特点。药理研究证明:川芎所含生物碱川芎嗪能扩张血管,增加肢体血流量,改善缺氧及微循环,减低外周阻力;能降低血小板表面活性,抑制血小板聚集,可预防血栓形成;水煎剂对动物中枢神经有镇痛作用。川芎所含酚性物质阿魏酸对免疫系统有一定调整作用^[5]。川芎配以水蛭、三七加强活血化瘀,当归、白芍养血活血使血脉充盈,黄芪、桂枝益气通阳,推动血液运行。通过降低血粘稠度,改善微循环,增加关节组织供氧使症状得到缓解可能是该药疗效的重要机理。

本研究发现经和血祛风冲剂治疗后患者血清 TNF、IL-1 较治疗前下降,IGG、IGM 下降,补体升高与对照组比较有显著差异。提示该药可在一定程度上调节增强免疫功能,这可能是取得疗效的另一机理。药理研究证明:黄芪、当归、川芎、白芍诸药均有调节人体免疫功能作用。具体是那一个环节起的作用,还需进一步研究。

贫血是 RA 关节外最常见的表现之一,16%~64% 的患者有中、轻度贫血,而贫血的机制与许多种因素有关,一些细胞因子如 TNF、IL-1 均影响造血细胞,异常时可产生贫血^[6]。有研究显示 RA 伴贫血患者血清 IL-1 β 浓度高于正常对照组,说明 IL-1 β 在 RA 贫血的发生中起一定作用^[7]。RA 伴贫血患者对铁剂治疗反应不好,但可随 RA 治疗的进步得到改善。该观察发现治疗组患者贫血得到明显改善,与对照组比较有显著差异。中医认为瘀血阻络,新血不生。方中黄芪、当归益气生血,当归、川芎、白芍是养血经典方四物汤的主要成分,活血养血为该药的重要功能。从现代医学分析,贫血的改善可能是随 RA 改善的结果,是否与该药降低血清 IL-1、TNF 亦有关,有待进一步探讨。

临床实验提示该药治疗 RA 有一定疗效,机理可能与促进血循环改善局部供氧和调节免疫有关。我们将通过动物实验对该药的疗效机

理做进一步研究。

致谢 本文承蒙北京市中医院张炳原教授指导,在此谨感谢。

参考文献

- 1 中华人民共和国卫生部,中药新药临床研究指导原则,1993;201-213.
- 2 Amett FC,Edworthy S,Block DA,et al. The 1987 revised ARA criteria for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 1987,30:17.
- 3 于孟学. 现代风湿性疾病诊疗手册. 北京:中国协和医科大

学出版社,2000,101.

- 4 赵武述. 现代临床免疫学. 北京:人民军医出版社,1994, 592-593.
- 5 雷载权. 中药学. 上海:上海科技出版社,1995,199.
- 6 蔡青. 类风湿性关节炎的病理生理及生物学治疗进展. 中华风湿病学杂志,2000,4(3):183.
- 7 Baer AN,Dessypris EN,Krantz SB. The anemia in rheumatoid arthritis rheum. 1990,19:209.
- 8 张乃峥. 临床风湿病学. 上海:上海科学技术出版社,1999, 127.

(收稿日期:2002-02-08)

· 老中医经验 ·

张志礼治疗系统性红狼疮的经验

时水治

【摘要】 系统性红斑狼疮是自身免疫病也是皮肤病中疑难重症。张志礼教授针对本病以脾肾两虚、阴阳失调为核心的病理机制,采用健脾益肾、调和阴阳为主的方法辨证论治,取得了奶好的疗效。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 健脾益肾、调和阴阳

国家中医药管理局全国皮肤科医疗中心主任、中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会主任委员、著名中西医结合专家张志礼教授,从事临床、教学工作 40 余年,医术精湛,勇于创新,现撷其治疗系统性红斑狼疮经验点滴以飨同道。并示对于恩师不幸逝世之顷怀。

1 学术思想

红斑狼疮(IE)是一种全身性自身免疫性疾病,可侵犯结缔组织、血管、内脏、皮肤等多种器官。张老师积数十年治疗 IE 经验,指出本病临床征象虽然复杂,但“虚”是本病之本,阴阳失调,气血失和造成的机体机能与代谢失调、体质虚弱,抵抗力下降,则是发病的原因。急性期病情突出表现为毒热的标象。从根本上看还是虚中挟实,标实本虚,而慢性病人更是久病为虚,虚中有虚。在治疗本病时,应切记虚是本病之本,始终注重扶正重于祛邪的指导思想,即使在急性期本着“急则治其标”的原则,采用清热解毒凉血药,也不要忘记顾护阴液。病情迁延后几型辨证则均以扶正固本为基本原则。这些阐发 IE 病的学术观点,切中肯繁,对临床有重要的指导意义。

2 辨证与治则

张老师临证时,针对不同的 IE 疾病,始终以皮则补之,调和阴阳;热则清之,凉血活血,清热解毒;瘀则通之,养血活血,化瘀通络的治则。《内经》曰“治病必求其本”的思想,强调在临证

治病时应以治本为原则。鉴于肾不是阴阳不调是本病最常见病型,张老拟狼疮基本方,健脾益气、补益肾阴肾阳以治之。药用生黄芪、太子参、白术、云茯苓、女贞子、菟丝子、枸杞子、仙灵脾。毒热炽盛、气血两燔加羚羊粉、生地、丹皮、白茅根凉血护阴,草河车、白花蛇舌草、凌霄花清热解毒、凉血活血。气阴两伤、血脉瘀阻加石斛、玄参、麦冬、青蒿养阴清热毒,丹参、鸡血藤、秦艽、乌蛇养血活血、化瘀通络。脾肾不足、气血瘀滞加附子、桂枝、车前子、泽泻温阳利水,丹参、鸡血藤养血活血、化瘀通络。肝肾阴虚、气血失调加旱莲草、生熟地滋补肝肾,首乌藤、鸡血藤、丹参、益母草养血活血。脾虚肝郁、经络阻隔加舒肝散、柴胡、枳壳、赤白芍、陈皮、丹参、草河车、白花蛇舌草舒肝健脾、活血理气、解毒通络。风湿痹阻、经络阻隔加秦艽、鸡血藤、乌昆、桑寄生、首乌藤、桂枝温阳祛风化湿,养血活血,化瘀通络。

3 病案举例

陈某某,女,55岁,2人,2000年5月初诊。患者5年前始发面部红斑皮损,关节疼痛,腰痛,脱发,乏力,日光照后面部红斑加重。尿蛋白(++++)+,当地医院诊断SIE,狼疮性肾炎。曾用强的松60mg/d,渐减至20mg/d维持。治疗后病情虽有好转,但经常反复发作。近3月来,腰痛加重,乏力,双下肢浮肿,双眼睑红肿,抗ds-DNA(+),ANA(+)1:640,ESR98mm/h,PRO(++++)+,颗粒管型(+),舌质淡,苔白腻,脉沉细弱。辨证:脾肾不足、阴阳两虚。治则:益气健脾、滋阴益肾、温阳利水、解毒

通络。以狼疮基本方加减：生黄芪 30g、太子参 10g、白术 10g、茯苓 10g、枸杞子 10g、女贞子 10g、菟丝子 10g、仙灵脾 10g、桂枝 10g、车前子 15g（包煎）、秦艽 15g、白茅根 30g、重楼 15g、白花蛇舌草 20g。28 剂后，水肿基本消退，脱发减少，乏力减轻。守上方加鸡血藤。又服 28 剂后，腰痛缓解。ESR 44mm/h PRO(+)，强的松 17.5mg/d。随症加减治疗 3 个月，病情稳定，ESR 24mm/h，PRO(±)，ANA(+)1:160，自行停服激素。连服中药共半年，长妯满头黑发，间断服中药维持，随访至今未复发。

4 体会

系统性红斑狼疮以脾肾两虚为多见，占辨证分型的 62%。张老师治疗此病始终以健脾益肾，调和阴阳，扶正固本的指导思想。现代医学研究脾肾两虚，表现为免疫功能低下，消化功能减退，垂体—肾上腺皮质系统兴奋性降低，应激能力明显减退。齐用外益脾肾的法则可发挥调整人体的神经、内分泌及代谢功能，提高垂体—肾上腺皮质系统的兴奋性，从而改善机体免

疫状态，提高非特异性免疫功能，促进胃肠蠕动及消化腺分泌功能，提高胃肠道屏障作用。狼疮基本方中，芪、术、苓合用可补充气，益心脾，利水肿。现代药理研究证明，其具有免疫双向调节作用。女贞子、菟丝子、仙灵脾三药合并，可肾阴肾阳兼而补之。现代药理证实，养阴补肾药有明显的调节免疫反应作用，可抑制 T 淋巴细胞对 IgE 和 IgG 的免疫调节作用，可减轻机体对免疫抑制剂引起的副作用，还能抑制免疫功能亢进。而清热解毒药有免疫抑制作用。这些都为应用益气健脾、外肾养阴法治疗 SLE 提供了理论和实验依据。

SLE 急性进展期应用皮质激素及细胞毒性免疫抑制药物控制病情后，中西医结合治疗，可使激素撤减快，从而减少其副作用及合并症，提高和巩固疗效，防止复发。

张老师的学术经验博大精深，本文仅从 SLE 方面粗浅论述，借以使张老师的经验发扬光大，促进中医药事业不断发展。

(收稿日期:2002-05-09)