

中图分类号: R932; R285.6 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)10-0102-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.10.025



强力天麻杜仲丸联合基础免疫治疗显微镜下多血管炎 继发周围神经病变临床研究*

杨涓¹, 刘超², 秦文熠¹, 贾萍¹, 吴大章², 钱春艳^{1△}

(1. 重庆医科大学附属第一医院中西医结合科, 重庆 400016; 2. 太极集团重庆桐君阁药厂有限公司, 重庆 401366)

摘要:目的 探讨强力天麻杜仲丸联合基础免疫治疗显微镜下多血管炎(MPA)继发周围神经病变的临床疗效。方法 选取医院2018年3月至2021年12月收治的MPA患者60例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各30例。两组患者均予基础免疫(包括激素联合环磷酰胺、吗替麦考酚酯及他克莫司等免疫抑制剂)治疗,治疗1个月后,观察组患者加服强力天麻杜仲丸,每次12丸,每日3次。同时,根据两组患者病情逐渐减少激素使用量,免疫抑制剂续用。两组疗程均为12周。结果 与对照组比较,观察组患者治疗后的红细胞沉降率、C反应蛋白、白细胞介素6水平及髓过氧化物酶(MPO)抗体滴度均明显下降($P < 0.05$),各周围神经传导速率及各中医症状评分均明显改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),简明健康状态量表(SF-36量表)的躯体疼痛、整体健康、精神健康维度评分均明显升高($P < 0.05$)。两组不良反应发生率均为20.00%。结论 强力天麻杜仲丸联合基础免疫治疗MPA继发周围神经病变,可有效改善患者的周围神经传导及MPO抗体滴度,减轻炎症反应及中医症状,并提高其生活质量。

关键词:强力天麻杜仲丸;基础免疫;周围神经病变;显微镜下多血管炎;临床疗效;中医症状

Clinical Study of Qiangli Tianma Duzhong Pills Combined with Basic Immunotherapy in the Treatment of Peripheral Neuropathy Secondary to Microscopic Polyangiitis

YANG Juan¹, LIU Chao², QIN Wenyi¹, JIA Ping¹, WU Dazhang², QIAN Chunyan¹

(1. Department of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400016; 2. Chongqing Tongjunge Pharmaceutical Factory Co., Ltd. of Taiji Group, Chongqing, China 401366)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Qiangli Tianma Duzhong Pills combined with basic immunotherapy in the treatment of peripheral neuropathy secondary to microscopic polyangiitis (MPA). **Methods** A total of 60 patients with MPA admitted to the hospital from March 2018 to December 2021 were selected and divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 30 patients in each group. Patients in the two groups were given the basic immunotherapy (hormones combined with immunosuppressants such as cyclophosphamide, mycophenolate mofetil and tacrolimus), on this basis, the patients in the observation group were given Qiangli Tianma Duzhong Pills after one month of immunotherapy, 12 pills each time, three times a day. Meanwhile, the dosage of hormone gradually decreased according to the condition of patients in the two groups, while immunosuppressants were used continuously. The treatment course in the two groups was 12 weeks. **Results** Compared with those in the control group, the erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) levels and myeloperoxidase (MPO) antibody titer in the observation group decreased significantly after treatment ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the peripheral nerve conduction velocities and traditional Chinese medicine (TCM) symptom scores in the observation group improved significantly after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with those in the control group, the body pain, overall health and mental health scores in the 36-Item Short Form (SF-36) in the observation group increased significantly after treatment ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the two groups was 20.00%. **Conclusion** Qiangli Tianma Duzhong Pills combined with basic immunotherapy in the treatment of peripheral neuropathy secondary to MPA can effectively improve the peripheral nerve conduction and MPO antibody titer of patients, alleviate the inflammatory reaction and TCM symptoms, and improve their quality of life.

Key words: Qiangli Tianma Duzhong Pills; basic immunotherapy; peripheral neuropathy; microscopic polyangiitis; clinical efficacy; traditional Chinese medicine symptom

抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎(AAV)是一组以血管壁局灶性坏死性炎症病变为特征的多系统疾病,目前主要分为肉芽肿性血管炎(GPA)、显微

镜下多血管炎(MPA)及变应性嗜酸性肉芽肿性血管炎(EGPA)。研究表明,血管炎继发的周围神经病变症状与系统性损害严重程度和病情进展速度有关^[1]。由于供应周围

*基金项目:重庆市卫生计生委中医药科技项目[zy201602117];重庆市2018年全国中药特色技术传承人才培养项目[渝中医[2018]36号]。

第一作者:杨涓,女,苗族,博士,主治医师,研究方向为中西医结合治疗风湿性疾病,(电子信箱)739294301@qq.com。

△通信作者:钱春艳,女,博士,主治医师,研究方向为中西医结合治疗风湿性疾病,(电子信箱)406563671@qq.com。

神经的神经滋养血管发生炎性坏死,导致周围神经病变^[2-4]。目前 AAV 继发的周围神经病变临床治疗效果欠佳,遗留的麻木感及运动功能障碍严重影响患者的生活及工作。AAV 中 MPA 及 EGPA 继发周围神经病变的发病率为 20%~65%。本研究中以强力天麻杜仲丸为干预药物,探究了 MPA 继发周围神经病变的有效治疗方法及可能的作用靶点,为进一步改善预后提供新思路。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:AAV 目前尚无统一的诊断标准,更多依靠临床识别潜在的血管炎性或肉芽肿性疾病类型及组织学、血清学和影像学等辅助检查。AAV 的诊断特征见表 1(AGPA 为变应性肉芽肿性血管炎),具有这些特征的患者均进行血清免疫学检测,ANCA 成对阳性[核周型 ANCA(p-ANCA)与抗髓过氧化物酶抗体(MPO)阳性]者确诊(非成对阳性患者暂未纳入研究)。MPA 的主要临床特征及发生率见表 2。

表 1 AAV 的诊断特征

Tab. 1 Diagnostic characteristics of AAV

特征	MPA	GPA	EGPA	注释
肾小球肾炎	+++	+++	+	不常见进行性肾功能衰竭
肺浸润或结节	++	+++	+++	AGPA 哮喘和嗜酸性粒细胞增多
肺泡出血	++	++	+	
上呼吸道疾病	+	+++	++	眼鼻喉症状通常支持 GPA
皮肤、紫癜	+++	+	++	
周围神经受累	+	++	+++	常为 AGPA 的显著特征
中枢神经受累	+	+	+	

表 2 MPA 的主要临床特征及发生率(%)

Tab. 2 Main clinical characteristics and incidence of MPA (%)

临床特征	发生率	临床特征	发生率
全身症状	76~79	紫癜	40~44
发热	50~72	肺部病变(出血、浸润、积液)	50
肾病变	100	神经病变(中枢、外周)	28
关节痛	28~65	耳、鼻、喉受累	30

纳入标准:依据血清免疫学联合影像学检查确诊为 AAV,且属 MPA;继发神经病变;对本研究拟用药物无禁忌证。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:其他类别 AAV;相关资料不完整;不愿配合研究;心、肝、肾等脏器严重病变。

剔除标准:病程中因药物诱发肝功能损伤、由于病情加重出现肾功能衰竭、严重肺泡出血等危及生命的情况。

病例选择与分组:选取医院 2018 年 3 月至 2021 年 12 月收治的 MPA 继发周围神经病变患者 60 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 30 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

表 3 两组患者一般资料比较($n = 30$)

Tab. 3 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 30$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,月)
观察组	18/12	64.41 $\pm$ 3.27	16.03 $\pm$ 0.05
对照组	16/14	66.29 $\pm$ 1.98	13.46 $\pm$ 0.29
P	> 0.05	> 0.05	> 0.05

详见表 3。

1.2 方法

两组患者均予基础免疫治疗,包括以激素联合环磷酰胺、吗替麦考酚酯及他克莫司等免疫抑制剂。治疗 1 个月后,观察组患者加服强力天麻杜仲丸(太极集团重庆桐君阁药厂有限公司,国药准字 Z20026855,规格为每丸 0.25 g),每次 12 丸,每日 3 次。并根据两组患者病情逐渐减少激素用量,免疫抑制剂续用。两组疗程均为 12 周。

1.3 观察指标

检测感觉神经传导速率。所得数值均与文献[5]中正常值比较,(运动和感觉)神经传导速率 $<$ 正常值-2.58 倍标准差为减慢。检测 MPO 抗体的滴度、红细胞沉降率(ESR)及 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 6(IL-6)水平。中医症状参照《中医症状分级量化表》评价,分为下肢水肿、疼痛、神疲乏力、四肢麻木 4 个症状,症状程度均分为无、轻度、中度、重度,分别计 0,1,2,3 分,得分越高表明症状越严重;生活质量采用简明健康状态量表(SF-36 量表)评分^[6],包括生理功能、躯体疼痛、整体健康、活力状况、社会功能、情感职能、精神健康等维度,得分越高表明生活质量越好。统计患者治疗期间恶心呕吐、脱发、骨髓抑制(表现为白细胞计数下降等)、感染的发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 4 至表 8。表 6 中各症状均以治疗前即出现为准(方便与治疗前后比较)。观察组中有 5 例未出现下肢水肿,15 例未出现神疲乏力;对照组中分别有 6 例、13 例未出现相应症状。

3 讨论

AAV 是一类以寡免疫复合物形成的坏死性肉芽肿性血管炎,临床常累及多系统,以呼吸道、肾脏及周围神经病变较多见。部分患者甚至以神经系统表现为首发症状。累及周围神经时,可出现相应支配区域的烧灼感、疼痛及麻木感,还可出现肌无力、肌萎缩和感觉性

表4 两组患者中医症状评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

Tab. 4 Comparison of TCM symptom scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point)

组别	下肢水肿		疼痛		神疲乏力		四肢麻木	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.24 ± 0.12	0.21 ± 0.09 ^{***}	1.24 ± 0.26	0.29 ± 0.07 ^{***}	1.46 ± 0.81	0.26 ± 0.11 ^{***}	2.58 ± 0.34	0.62 ± 0.21 ^{***}
对照组	1.46 ± 0.23	0.39 ± 0.14 ^{**}	1.73 ± 0.25	0.23 ± 0.03 ^{**}	2.15 ± 0.62	1.94 ± 0.92	2.12 ± 0.64	0.71 ± 0.54 [*]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$ 。表5至表7同。

Note:Compared with those before treatment,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;Compared with those in the control group after treatment,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$ (for Tab. 4 - 7).

表5 两组患者SF-36量表各维度评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 30$)

Tab. 5 Comparison of score of each dimension in SF-36 between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 30$)

组别	时间	生理功能	躯体疼痛	整体健康	活力	社会功能	情感职能	精神健康
观察组	治疗前	54.2 ± 21.7	49.8 ± 21.3	45.3 ± 20.6	48.5 ± 23.3	50.7 ± 23.7	26.0 ± 27.8	60.8 ± 20.5
	治疗后	72.5 ± 23.9 [*]	74.7 ± 25.5 ^{##}	60.9 ± 18.7 ^{##}	56.5 ± 20.1 [*]	67.6 ± 19.1 [*]	52.9 ± 38.5 [*]	78.7 ± 19.8 ^{##}
对照组	治疗前	51.3 ± 20.7	49.2 ± 25.1	47.5 ± 19.4	50.1 ± 20.8	49.6 ± 21.8	25.5 ± 29.2	61.5 ± 21.3
	治疗后	75.3 ± 18.9 [*]	55.5 ± 25.2	50.4 ± 20.1 [*]	52.1 ± 22.9	64.5 ± 24.9 [*]	54.5 ± 43.7 [*]	64.3 ± 20.7

表6 两组患者炎症指标及血清MPO抗体滴度比较($\bar{X} \pm s$, $n = 30$)

Tab. 6 Comparison of inflammatory indexes and serum MPO antibody titer between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 30$)

组别	时间	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	IL-6(mg/L)	MPO抗体滴度
观察组	治疗前	115.64 ± 3.21	33.62 ± 5.74	186.72 ± 5.15	123.32 ± 8.23 ^{##}
	治疗后	49.61 ± 0.33 ^{##}	14.69 ± 3.65 ^{##}	25.06 ± 6.45 ^{##}	43.69 ± 2.56 ^{##}
对照组	治疗前	109.37 ± 4.83	31.02 ± 4.16	150.63 ± 7.64	134.35 ± 4.33
	治疗后	86.76 ± 4.01 [*]	22.95 ± 6.49 [*]	67.76 ± 6.21 ^{**}	45.32 ± 6.25 ^{**}

表7 两组患者周围神经传导速率比较($\bar{X} \pm s$,m/s, $n = 30$)

Tab. 7 Comparison of peripheral nerve conduction velocity between the two groups ($\bar{X} \pm s$, m/s, $n = 30$)

周围神经	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
正中神经	91.24 ± 3.81	76.98 ± 5.27 ^{##}	97.68 ± 6.13	93.10 ± 7.73
桡神经	87.52 ± 5.89	60.18 ± 4.85 ^{##}	87.38 ± 4.35	84.24 ± 6.02
尺神经	85.03 ± 3.89	66.82 ± 5.13 ^{##}	88.72 ± 5.69	86.94 ± 2.65
胫神经	68.84 ± 5.34	54.05 ± 6.32 ^{##}	71.83 ± 0.32	67.68 ± 1.83
腓总神经	67.20 ± 2.54	52.69 ± 2.06 ^{##}	69.17 ± 2.39	65.28 ± 1.63

表8 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 30$]

Tab. 8 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n = 30$]

组别	恶心呕吐	脱发	骨髓抑制	感染	合计
观察组	4(13.33)	0(0)	2(6.67)	0(0)	6(20.00)
对照组	5(16.67)	0(0)	1(3.33)	0(0)	6(20.00)

共济失调。在AAV中,继发的周围神经病变较常见。MPA是与ANCA相关且主要侵犯小血管的系统性坏死性血管炎,病理特征为小血管节段性纤维样坏死,可导致现肾、肺、周围神经等重要脏器受累,死亡率^[6-8]。大多数患者可发生周围神经病变,部分患者甚至以神经病变为主要临床表现而被发现。受累类型可能为多

发性单神经炎、对称性或非对称性多神经病变,颅神经受累相对少见。由于神经系统损害不可逆,故MPA患者遗留的神经病变症状如麻木、疼痛、肢体运动障碍等较难得到改善。

ESR,CRP,IL-6的水平与MPA的活动度相关,3个指标水平越高,疾病预后也越差。本研究中,行基础免疫治疗前,两组患者的ESR和CRP水平均显著升高,符合MPA患者的血清学特征。经免疫治疗(激素联合免疫抑制剂方案)后,两组患者ESR,CRP,IL-6水平均较治疗前明显下降。本研究中发现,患者血清学中炎症指标升高的程度与患者周围神经病变的严重程度及累及神经数目无显著相关性,且超过半数的患者出现双下肢胫神经及腓总神经损伤,成为MPA继发周围神经病变的主要类型。本研究中发现,两组患者免疫治疗后相关炎症指标水平均明显下降,观察组患者炎症指标的改善程度较对照组更明显,且神经传导速率均明显改善,提示加用强力天麻杜仲丸可更好地改善免疫炎症症状,从而抑制周围神经进一步损害。

本研究中,观察组患者后续病程中极少出现中医神疲乏力症状。同时患者的生活质量评分较对照组显著升高,这可能与强力天麻杜仲丸组方药物具有散风活血、舒筋止痛功效有关。该药可改善中风后肢体麻木症状,临床疗效显著。天麻素和对羟基苯甲醇为天麻的主要成分,分别具有镇痛解痉、祛风通络及抗血小板聚集作用;当归和藁本中均含阿魏酸,具有抗炎、缓解血管痉挛等作用;杜仲、当归和藁本等药物中含咖啡酸、绿原酸,有镇痛及活血抗炎作用^[9-11]。可见,强力天麻杜仲丸可显著抑制炎症细胞的浸润,显著提高神经的抗氧化强度,增强神经的耐缺氧能力,故其在一定程度上能有效抑制MPA周围神经系统的损伤进程,从而提高疗效。强力天