

基于 Zelen’s 设计桂葛灵仙汤联合颈夹脊穴透灸法治疗
神经根型颈椎病风寒湿痹证

孙鹏, 李建*, 樊炜骏, 唐宁, 沙明波, 鲁育, 李华南, 王舒
(天津中医药大学 第一附属医院, 天津 300193)

【摘要】 目的: 基于 Zelen’s 设计,探讨桂葛灵仙汤联合夹脊穴透灸法治疗神经根型颈椎病(CSR)风寒湿痹证临床疗效及作用机制。方法: 将 120 例 CSR 风寒湿痹证患者随机分为中药组和联合组,均 60 例,拟入中药组直接进入中药组,拟入联合组知情同意则进入联合组,不同意则进入中药组。中药组给予桂葛灵仙汤 150 mL/次,2 次/d 口服,联合组患者在中药组治疗基础上给予颈部夹脊穴透灸治疗,30 min/次,1 次/d,两组患者均治疗 8 周。记录入组患者 CSR 20 分量表评分,SF-36 量表评分及典型症状体征缓解时间,治疗结束后统计总有效率和治愈率;酶联免疫夹心法检测治疗前后患者血清白三烯 B₄(LTB₄),白三烯 C₄(LTC₄),白三烯 D₄(LTD₄),甲壳质酶蛋白-40(YKL-40),白细胞介素-1β(IL-1β)及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)含量。结果: 联合组总有效率为 98.11% (52/53),治愈率为 43.39% (23/52),优于中药组总有效率 91.04% (61/69),治愈率 20.89% (14/67)(*P* < 0.05);与中药组比较,联合组患者 CSR 20 分量表,SF-36 量表评分升高(*P* < 0.05),典型症状体征缓解时间缩短(*P* < 0.05);血清中 LTB₄,LTC₄,LTD₄,YKL-40,IL-1β 及 TNF-α 含量降低(*P* < 0.05)。结论: Zelen’s 设计结果显示桂葛灵仙汤联合夹脊穴透灸法治疗 CSR 风寒湿痹证临床疗效确切,值得临床推广,其机制可能与抑制 LT 表达,减少 IL-1β 及 TNF-α 含量在血清中含量,从而促进颈椎软骨修复和提高疼痛阈值有关。

【关键词】 桂葛灵仙汤; 神经根型颈椎病; 透灸法; 白三烯; 炎症; 桂枝加葛根汤
【中图分类号】 R22;R242;R2-031; R287 【文献标识码】 A 【文章编号】 1005-9903(2020)09-0058-06
【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20192326
【网络出版地址】 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190819.1531.005.html>
【网络出版时间】 2019-08-19 15:57

Effect of Zelen’s Guige Lingxian Decoction Combined with Moxibustion at Neck Jiaji
Acupoint in Treatment of Cervical Spondylotic radiculopathy of
Wind-cold-dampness Arthralgia Syndrome

SUN Peng, LI Jian*, FAN Wei-jun, TANG Ning, SHA Ming-bo, LU Yu, LI Hua-nan, WANG Shu
(The First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

【Abstract】 **Objective:** To investigate the clinical efficacy and mechanism of Guige Lingxian decoction combined with moxibustion at neck Jiaji acupoint on cervical spondylotic radiculopathy (CSR) of wind-cold-dampness arthralgia syndrome. **Method:** Totally 120 cases of cervical spondylotic radiculopathy with wind-cold-dampness syndrome were randomly divided into two groups: traditional Chinese medicine (TCM) group and combination group, with 60 cases in each group. The TCM group was treated with Guige Lingxian Tang 150 mL/ time, twice a day. The combination group was treated with moxibustion at neck Jiaji acupoint in addition to the therapy of the TCM group, 30 minutes/time, once a day. Both groups were treated for 8 weeks. CSR 20 subscale score, SF-36 scale score, typical symptoms and signs remission time were recorded. The total effective rate and the

【收稿日期】 20190602(002)
【基金项目】 国家自然科学基金项目(81603711)
【第一作者】 孙鹏,主治医师,从事膝骨性关节炎的发病机制与推拿、药物治疗研究,E-mail: ZYsunpeng@126.com
【通信作者】 * 李建,主治医师,从事脊柱关节及相关组织疾病的预防和治疗研究,E-mail: froncojian@163.com

cure rate were recorded after treatment. Serum levels of leukotriene B₄ (LTB₄), leukotriene C₄ (LTC₄), leukotriene D₄ (LTD₄), chitinase protein 40 (YKL-40), interleukin-1β (IL-1β) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) before and after treatment. **Result:** The total effective rate was 98.11% (52/53), and the cure rate was 43.39% (23/53) in the combination group, which were higher than 91.04% (61/67) and 20.89% (14/67) in the TCM group (*P* < 0.05). Compared with the TCM group, the scores of CSR 20 subscale and SF-36 scale in combination group were increased (*P* < 0.05), and the remission time of typical symptoms and signs was shortened. Serum levels of LTB₄, LTC₄, LTD₄, YKL-40, IL-1β and TNF-α were decreased (*P* < 0.05). **Conclusion:** Moxibustion at neck Jiaji acupoint combined with Guige Lingxian decoction is effective in treating CSR of wind-cold-dampness arthralgia syndrome, which is worthy of clinical promotion. Its mechanism may be related to the inhibition of the expression of LT, and the reduction of the content of IL-1β and TNF-α in serum, thus promoting the repair of cervical cartilage and increasing the pain threshold.

[**Key words**] Guige Lingxian decoction; cervical spondylotic radiculopathy; moxibustion; leukotriene; inflammation; Guizhi Jia Gegentang

目前,临床研究大多数采用随机对照实验(RCT)进行研究,其优点在于存在随机性、具有前瞻性且论证强度最强。但如今临床研究必须获得患者知情同意,由于药物经济学及患者自身家庭因素的影响,部分患者并不想对新疗法进行尝试,无形中增加了临床研究的难度,而入组的患者部分内心也并不完全认同新疗法,也降低了实验结果的可信度。Zelen’s 设计被称为“预先随机设计”或“随机征许可设计”,即首先对患者进行分组,再根据患者意愿自行加入不同实验组,更加的符合目前伦理学要求,简化知情同意流程,由于是患者加入了内心中希望分到的组别,使得实验结果更为可信。

神经根型颈椎病(CSR)是颈椎病现代分型的一种,发病率在颈椎病的分型中居首位,临床主要表现为颈肩、颈背以及上肢的放射性疼痛或麻木^[1]。目前中医对于 CSR 的治疗方法多样,如内服、外用、牵引、针灸等,而已有研究证实,多种方法联合治疗更能提高疗效,缩短治疗周期,达到治疗目的^[2-4]。中医认为,CSR 风寒湿痹证多为太阳卫气不强,加之风寒湿邪由腠理渐入经络,客于颈肩,瘀阻脉络,筋脉失荣,造成颈肩臂疼痛麻木。桂葛灵仙汤由《伤寒论》中桂枝加葛根汤基础上加入威灵仙、羌活和白芷合而成方,在原有方剂基础上增强祛风除湿,舒筋镇痛的作用,在本院用于治疗 CSR 风寒湿痹证取得较好的临床疗效。透灸是高希言教授在重灸理论并结合临床经验提出的一种充分发挥灸法功效的治疗方法^[5],主要应用艾条或者特制的灸箱,运用透灸操作技术,使热量透达至机体深部组织,产生明显的灸感,达到气血调和、经络疏通的一种灸治方法。

已有研究证实,透灸法结合电针治疗 CSR 导致的肩臂疼痛有明确疗效^[6]。

甲壳质酶蛋白-40(YKL-40)又被称为人软骨糖蛋白 39,对软骨损伤程度做出良好反应^[7]。白三烯(LT)是花生四烯酸在白细胞中的代谢产物,可使毛细血管和微静脉通透性增加,造成水肿,同时又具有炎症细胞趋化性,刺激炎症细胞释放出肿瘤坏死因子-α(TNF-α),白细胞介素-1β(IL-1β)等具有痛觉增敏效应的炎症因子^[8]。符积勤等^[9]应用加味羌活汤和离子导入治疗风寒湿痹证 CSR,发现在患者临床症状减轻的同时,血清中 IL-1β 及 TNF-α 含量亦随之下降,说明炎症反应参与了 CSR 风寒湿痹证的发生与发展。本研究拟通过观察桂葛灵仙汤联合颈夹脊穴透灸法治疗 CSR 风寒湿痹证临床疗效,记录治疗前后 CSR 20 分量表评分,SF-36 量表评分及典型症状体征缓解时间,并检测血清 LT 含量,探究桂葛灵仙汤联合颈夹脊穴透灸法是否通过抑制 LT 表达,降低对 TNF-α,IL-1β 募集作用,从而起到抑制炎症发展,减轻软骨损伤的作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料 天津中医药大学附属医院 2017 年 8 月至 2019 年 3 月收治的 CSR 风寒湿痹证患者 120 例,基于 Zelen’s 设计进行分组,首先采用随机数字表法将入组患者分为中药组和联合组,各 60 例,对患者咨询,获得知情同意后,联合组 7 例患者自行选择加入中药组,最终中药组 53 例,联合组 67 例。其中,联合组男 30 例,女 23 例,年龄(31~64)岁,平均年龄(48.71±10.86)岁,病程 5~10 个月,平均病程(6.25±1.42)个月;中药组患者男 38 例,

女 29 例, 年龄 (30 ~ 62) 岁, 平均 (46.95 ± 11.53) 岁, 病程 4 ~ 11 个月, 平均病程 (5.94 ± 1.21) 个月。两组患者性别、年龄及病程均无统计学差异, 具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 CSR 诊断参照《中药新药临床研究指导原则》^[10] 制定, 即病情反复, 颈部 CT 或核磁共振结果显示颈椎形态、周围关节或韧带、椎管口径等有病理性改变; 具有典型的神经根症状, 且疼痛、麻木感与颈神经根支配范围一致; 压颈试验或臂丛神经牵拉试验呈阳性反应; 痛点阻滞无明显疗效。

1.2.2 中医证型诊断标准 风寒湿痹证诊断标准参考《中医病证诊断疗效标准》^[11] 制定, 主证为颈、肩、上肢串痛麻木, 以痛为主; 次证为头有沉重感, 颈部僵硬, 活动不利, 恶寒畏风, 舌淡红, 苔薄白, 脉弦紧。

1.2.3 纳入标准 ①入组患者均需符合 CSR 西医诊断及风寒湿痹证诊断标准; ②年龄 25 ~ 65 岁; ③治疗前 2 个月未接受其他 CSR 相关药物及非药物治疗, 治疗前 1 个月内未服用镇痛类药物; ④入组患者均签署知情同意书, 通过天津中医药大学第一附属医院伦理委员会审查, 伦理批件号 TYLL2017 [K] 字 030。

1.2.4 排除标准 ①不符合上述诊断标准者; ②患有精神障碍类疾病及沟通障碍患者; ③患有恶性肿瘤患者; ④患有药物性肝炎患者; ⑤合并其他类型颈椎病患者; ⑥对试验药物已知成分过敏者; ⑦3 个月内颈部皮肤出现烧伤或仍存在其他开放性损伤患者。

1.3 治疗方法 桂葛灵仙汤组成: 桂枝 6 g, 白芍 15 g, 生姜 9 g, 炙甘草 6 g, 葛根 12 g, 威灵仙 9 g, 羌活 9 g, 白芷 6 g, 大枣 3 枚。药物购自天津中医药大学第一附属医院中药房, 由本院制剂室药师王晓鹏鉴定合格, 根据中药煎制标准制作, 批号均为 20170235。将桂葛灵仙汤中药饮片浸泡水中 30 min, 每剂药物加水 500 mL 煎取 300 mL。颈夹脊穴透灸法: 将 5 段艾条 (长 2.5 cm 清艾条), 一端点燃后, 放入灸箱中均匀排列。患者俯卧位, 将灸箱置于颈部夹脊穴部位施灸, 外层覆盖可视灸毯。每次施灸约 40 min, 透灸过程中主动询问感受, 若局部出现潮红、汗出, 并感觉到热力的渗透向远端传导, 并且患者表述出现舒适、沉重、痒等得灸感, 则说明达到透灸效果。中药组患者给予桂葛灵仙汤 150 mL/次, 2 次/d 口服; 联合组患者在中药组治疗

基础上给予颈部夹脊穴 (6 对) 透灸治疗, 30 min/次, 1 次/d; 两组患者均治疗 8 周。

1.4 疗效观察

1.4.1 观察指标 采用日本田中靖久制定的 CSR 20 分量表法^[12] 和中文版健康调查量表评分 (SF-36 量表) 评价入组患者治疗前后临床症状改善程度。CSR 20 分量表法其中包括症状与主诉 (满分 9 分, 最低 0 分), 工作和生活能力 (满分 3 分, 最低 0 分), 手的功能 (满分 0 分, 最低 -2 分) 和体征 4 个方面 (满分 8 分, 最低 0 分), 满分为 20 分, 得分越高, 表示生活质量越高, 临床症状越轻。SF-36 量表包括躯体健康功能、躯体角色功能、躯体疼痛、总的健康状况、活力、社会功能、情绪角色和心理健康等 8 个维度, 单项满分均为 100 分。并且记录患者 CSR 症状体征明显缓解时间, 包括上肢麻木、疼痛感和椎间孔挤压试验阳性, 以评价见效速度。

1.4.2 临床疗效评价 临床疗效参考《中医病证诊断疗效标准》^[11] 中对 CSR 临床疗效的评价, 治愈, 症状完全消失; 显效, 颈部、上肢功能临床症状显著改善或减轻; 有效, 颈部、上肢功能临床症状显著改善或减轻; 无效, 临床症状无缓解甚至加重。总有效率 = (治愈 + 显效 + 有效) 人数 / 本组总人数 × 100%; 治愈率 = 治愈人数 / 同组总人数 × 100%。

1.5 血清 LT 及炎症相关因子检测 入组患者于治疗前后抽取静脉血 3 mL, 静置 1 h 后分离血清, 置于 -80 ℃ 冰箱保存, 每 6 个月进行 1 次集中检测, 血清中 LTB₄, LTC₄, LTD₄, 甲壳质酶蛋白-40 (YKL-40), IL-1β 及 TNF-α 均采用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 进行检测, 严格按照说明书操作。其中 LTB₄, LTC₄, LTD₄ 试剂盒购自 Cayman 公司, 货号分别为 175149, 172638, 175366; TNF-α, IL-1β 试剂盒购自深圳欣博盛生物科技有限公司, 货号分别为 EHC107b. 96, EHC002b. 96; YKL-40 试剂盒购自 Abcam 公司, 货号 ab135148。

1.6 统计学处理 全部数据用 SPSS 19.00 统计软件分析, 计量资料正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示。治疗前后变化采用配对 *t* 检验, 组间比较采用成组 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 计数资料为单向有序变量采用秩和检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 CSR 20 分量表评分比较 与本组治疗前比较, 两组患者 CSR 20 分量表中症状与主诉、工作生活能力、手功能及体征评分升高 (*P* < 0.05);

治疗后与中药组比较,联合组患者上述评分均升高 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 CSR 20 分量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Changes of CSR 20 subscale scores before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s$)							分
组别	例数	时间	症状与主诉	工作生活能力	手功能	体征	
联合	53	治疗前	2.76 ± 0.45	0.83 ± 0.07	-2.04 ± 0.35	2.73 ± 0.4	
		治疗后	7.46 ± 1.33 ^{1,2)}	2.14 ± 0.37 ^{1,2)}	-0.46 ± 0.122 ^{1,2)}	7.01 ± 1.59 ^{1,2)}	
中药	67	治疗前	2.81 ± 0.48	0.86 ± 0.13	-2.07 ± 0.33	2.8 ± 0.53	
		治疗后	5.37 ± 1.15 ¹⁾	1.56 ± 0.22 ¹⁾	-0.84 ± 0.07 ¹⁾	5.19 ± 1.46 ¹⁾	

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与中药组比较²⁾ $P < 0.05$ (表 2~6 同)。

2.2 两组患者 SF-36 量表评分比较 与本组治疗前比较,两组患者治疗后 SF-36 量表各项评分均升高 ($P < 0.05$);治疗后与中药组比较,联合组 SF-36 量表各项评分均升高 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前 SF-36 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Changes of SF-36 score scale before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s$)							分
组别	例数	时间	躯体疼痛	躯体健康功能	躯体角色功能	心理健康	
联合	53	治疗前	53.76 ± 10.33	46.39 ± 8.47	31.72 ± 7.66	69.85 ± 21.3	
		治疗后	86.18 ± 8.67 ^{1,2)}	78.43 ± 8.26 ^{1,2)}	85.53 ± 9.6 ^{1,2)}	88.34 ± 10.28 ^{1,2)}	
中药	67	治疗前	54.04 ± 14.46	47.86 ± 9.92	32.39 ± 8.08	71.44 ± 19.68	
		治疗后	80.26 ± 37.75 ¹⁾	69.27 ± 10.33 ¹⁾	72.11 ± 9.97 ¹⁾	82.34 ± 8.62 ¹⁾	
组别	例数	时间	活力	社会功能	情绪角色	总体健康状况	
联合	53	治疗前	56.29 ± 7.12	60.78 ± 11.34	42.16 ± 6.83	53.83 ± 6.74	
		治疗后	85.67 ± 8.37 ^{1,2)}	90.43 ± 8.63 ^{1,2)}	85.17 ± 9.42 ^{1,2)}	87.12 ± 9.46 ^{1,2)}	
中药	67	治疗前	58.42 ± 9.75	61.38 ± 15.27	43.83 ± 7.97	54.45 ± 7.12	
		治疗后	80.06 ± 15.22 ¹⁾	83.04 ± 10.64 ¹⁾	78.29 ± 8.44 ¹⁾	80.26 ± 9.04 ¹⁾	

2.3 两组患者症状体征明显缓解时间比较 与中药组比较,联合组患者上肢麻痛缓解时间及椎间孔挤压试验阳性时间均缩短 ($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后临床症状体征比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Significant relief time of clinical symptoms and signs before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)				d
组别	例数	上肢麻痛缓解时间	椎间孔挤压试验阳性时间	
联合	53	5.73 ± 1.52 ²⁾	5.34 ± 1.07 ²⁾	
中药	67	8.62 ± 2.45	6.53 ± 1.28	

2.4 两组患者临床疗效比较 与中药组比较,联合组总有效率、治愈率均升高 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者临床疗效比较

Table 4 Comparison of clinical efficacy between two groups						
组别	例数	治愈 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
联合	53	23	17	12	1	98.11 ²⁾
中药	67	14	19	28	6	91.04

2.6 两组患者血清炎症相关因子含量变化 与本组治疗前比较,两组患者治疗后血清 YKL-40, IL-1 β 及 TNF- α 均降低 ($P < 0.05$);治疗后与中药组比较,联合组患者血清 YKL-40, IL-1 β 及 TNF- α 含量降低

2.5 两组患者血清 LT 含量比较 与本组治疗前比较,两组患者治疗后血清 LTB₄, LTC₄, LTD₄ 含量降低 ($P < 0.05$);治疗后与中药组比较,联合组患者血清 LTB₄, LTC₄, LTD₄ 含量降低 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后血清 LTB₄, LTC₄ 及 LTD₄ 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of changes in LTB ₄ , LTC ₄ and LTD ₄ between two groups($\bar{x} \pm s$)						ng·L ⁻¹
组别	例数	时间	LTB ₄	LTC ₄	LTD ₄	
联合	53	治疗前	48.64 ± 7.38	104.62 ± 15.72	81.56 ± 9.42	
		治疗后	25.13 ± 6.29 ^{1,2)}	63.92 ± 9.47 ^{1,2)}	47.20 ± 8.41 ^{1,2)}	
中药	67	治疗前	49.36 ± 11.87	105.76 ± 12.48	82.03 ± 13.74	
		治疗后	39.89 ± 8.46 ¹⁾	87.95 ± 16.35 ¹⁾	52.03 ± 4.49 ¹⁾	

($P < 0.05$), 见表 6。

表 6 两组患者治疗前后血清 YKL-40, IL-1 β , TNF- α 及 IL-17 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of changes in YKL-40, IL-1 β , TNF- α and IL-17 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	YKL-40 / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-1 β / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	TNF- α / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
联合	53	治疗前	42.57 $\pm$ 8.65	6.48 $\pm$ 1.34	16.24 $\pm$ 2.86
		治疗后	21.45 $\pm$ 5.83 ^{1,2)}	1.62 $\pm$ 0.36 ^{1,2)}	7.39 $\pm$ 1.28 ^{1,2)}
中药	67	治疗前	41.29 $\pm$ 7.26	6.53 $\pm$ 2.06	16.37 $\pm$ 3.26
		治疗后	33.67 $\pm$ 5.49 ¹⁾	3.71 $\pm$ 0.82 ¹⁾	12.17 $\pm$ 2.35 ¹⁾

2.7 不良反应分析 联合组在透灸过程中出现 4 例皮肤水泡,但并未退出本研究,其余患者治疗前后均未出现其他不良反应。

3 讨论

由于现代生活、工作模式的改变,颈椎病患率逐年升高,CSR 更是占颈椎病发病人数的 60% ~ 71%,虽预后较好,但严重影响人们正常工作生活^[13]。《黄帝内经·素问·痹症论篇》曰:“风寒湿三气杂至,合而为痹也”,阻滞脉络,致使关节增生,椎间盘变性,椎间隙变窄,引发临床症状。据此应以“温经散寒,活络止痛”治之。透灸法虽源于重灸,但又有别于重灸,透灸的关键是艾灸部位出现热量向组织深处传达的灸感,并透达深部,但灸后又不留瘢痕。既往研究表明,透灸法持续的热效力可增强血管扩张能力,加快血流速度,有效改善微循环,消除神经根炎症和局部水肿,缓解肌肉或其他组织对周围神经的压迫,促进神经功能恢复^[14]。夹脊穴在 CSR 的治疗中凸显得尤为重要,其本就为颈痛具体的部位体现,更是临床外治法治疗 CSR 必不可少的近端穴位^[15]。葛根灵仙汤由桂枝、白芍、生姜、炙甘草、葛根、威灵仙、羌活、白芷、大枣组成,方中桂枝合生姜,可辛温解表,驱散风寒湿邪;白芍合炙甘草、大枣,一方面酸甘化阴,缓解肌肉疼痛,另一方面,再加桂枝可取芍药甘草汤“胫尚温拘急”之意。现代药理学证实,葛根可扩张血管、改善血流变学指标,起到调节平滑肌活动、缓解肌肉痉挛的作用^[16]。《本草正义》所载:“葛根气味皆薄,最能生发脾胃清阳之气”;《张氏医通》曰:“胃气升发,诸邪毒不能自留而散矣”。方中加葛根本“发汗解肌”的同时,更可引药上行,祛风散寒,解痉止痛。白芷气味辛温,与羌活、威灵仙合用,增强本方解表散寒,祛风止痛功效,更可通上肢经络,增强膀胱经卫气。

Zelen’s 设计是由哈佛大学教授 Marvin Zelen 提出的观察性研究与 RCT 杂交在一起的临床研究设计^[17],即第一组直接采用标准干预措施,第二组进入知情同意流程,询问患者是否接受新方法进行治疗,如不同意则接受标准治疗,简而言之即先随机分组,再知情同意的临床研究设计。本研究采用 Zelen’s 设计,观察桂葛灵仙汤联合颈夹脊穴透灸法治疗 CSR 风寒湿痹证临床疗效,结果显示,联合组有 7 人未能接受新治疗方案,换组率为 11.67%,说明联合透灸法仍可被大多数患者所接受。另外,研究结果显示联合治疗较单独应用中药方剂疗效更为确切,患者 CSR 20 分量表评分, SF-36 量表评分均升高,说明口服中药加之透灸法颈部局部治疗更能减轻患者疼痛程度,改善患者生活能力及手功能,对患者由于疼痛带来的心理压力及社会角色压力均可减轻,其原因可能为内服药物“通经络,散风寒,止痹痛”,加之透灸法热量深达病灶,荡除颈部客邪,活化局部经血,增强治疗 CSR 风寒湿痹证的效果。

为了探究桂葛灵仙汤联合颈夹脊穴透灸法治疗 CSR 风寒湿痹证的深层机制,本团队对入组患者治疗前后血清中 LTB₄, LTC₄, LTD₄, YKL-40, TNF- α 及 IL-1 β 含量进行检测。LT 对中性粒细胞有较强的募集作用,并可刺激中性粒细胞释放 TNF- α 及 IL-1 β ^[18]。另有研究显示,IL-1 β 可诱导 TNF- α 生成并释放,促进炎症反应,是椎间盘退行性病变的始动因素^[19]。TNF- α 在炎症发展中诱导神经髓鞘损伤,引起神经传导障碍,并刺激周围神经感觉末梢受体,降低疼痛阈值^[20]。已有大量研究证实, YKL-40 可抑制软骨细胞凋亡及分解,促进软骨细胞生长及Ⅲ型胶原蛋白增多,目前已成为评价软骨细胞损伤程度的新指标^[21-23]。本研究结果显示,两组患者与治疗前比较,血清中 LTB₄, LTC₄, LTD₄, YKL-40, IL-1 β 及 TNF- α 含量均降低,说明单独应用桂葛灵仙汤与联合治疗均可降低患者血清中 LT 含量,减少炎症因子的表达。与中药组患者比较,联合组患者上述血清检测指标改善趋势更加明显。从治疗方法功效方面分析,桂葛灵仙汤具有“舒经活络,散寒止痛”之功效,而透灸法其热度可直达深层肌肉或组织,在驱散风寒湿邪的同时,也具有加速局部血液循环,减轻炎症反应的功效。桂葛灵仙汤联合颈夹脊穴透灸法治疗 CSR 风寒湿痹证由于其治疗方法的不同,可能产生治疗效果的叠加。从分子角度分析,本研究结果证实桂葛灵仙汤联合颈夹脊穴透灸法治疗可进一步减少 CSR 患者血清中 LTB₄, LTC₄ 及 LTD₄ 表

达,抑制中性粒细胞聚集,减少炎症因子 IL-1 β 及 TNF- α 合成,延缓患者椎间盘软骨退变的同时提高患者痛阈值,从而减轻风寒湿痹证 CSR 患者临床症状。值得注意的是 YKL-40 是软骨细胞的保护因素,但经治疗后 YKL-40 含量下降,分析其原因认为当软骨细胞损伤时,YKL-40 在血清中的含量属于代偿性增高,当软骨细胞经药物治疗后抑制了炎症发生后,YKL-40 因软骨组织退变情况改善而回落。

综上所述,Zelen’s 设计结果显示,桂葛灵仙汤联合颈夹脊穴透灸法治疗 CSR 风寒湿痹证疗效确切,其机制可能与其减少 LT 在外周血含量,降低炎症痛敏因子表达,减轻局部炎症与水肿,促进椎间盘软骨修复有关,从而起到改善 CSR 风寒湿痹证患者临床症状与体征的作用,值得临床推广。

[参考文献]

[1] 赵明新,董亚静,齐立卿,等. 活血通络汤内服联合活络术治疗气虚血瘀证神经根型颈椎病 99 例[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(17):181-185.

[2] 王睿,庄艺,秦尔奇,等. 颈痛宁合剂穴位电透入治疗神经根型颈椎病的疗效观察[J]. 中成药,2015,37(1):234-236.

[3] 王赛娜,盛锋,潘云华,等. 推拿配合耳穴磁疗对贴治疗神经根型颈椎病临床研究及成本比较[J]. 中国针灸,2015,35(8):773-777.

[4] 江建春. 神经根型颈椎病的中医治疗研究概况[J]. 中医正骨,2015,27(11):71-74.

[5] 高希言. 高希言教授温针透灸法应用经验摘要[J]. 中国针灸,2018,38(12):1325-1328.

[6] 李钦. 透灸法结合电针在神经根型颈椎病患者中的疗效观察及对 VAS 评分的影响研究[J]. 按摩与康复医学,2018,9(12):17-18.

[7] KLOCKEE R, LEVASSEUR K, KITAS G D, et al. Cartilage turnover and intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis[J]. Rheumatol,2018,38(3):455-459.

[8] 王雅鑫,舒化青,姚尚龙. 白三烯与疼痛的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2012,33(12):849-852.

[9] 符积勤,周利民. 加味羌活汤内服和离子导入治疗风寒湿痹证神经根型颈椎病 67 例临床分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(20):184-187.

[10] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原

则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:346-349.

[11] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京:中国中医药出版社,2017:189-190.

[12] 姜宏,施杞. 介绍一种神经根型颈椎病的疗效评定方法[J]. 中华骨科杂志,1998,18(6):381.

[13] PARK M S, JU Y S, MOON S H, et al. Reoperation rates after anterior cervical discectomy and fusion for cervical spondylotic radiculopathy and myelopathy: a national population-based study [J]. Spine, 2016, 41 (20): 1593-1599.

[14] 高希言,徐翠香,王鑫. 透灸法治疗腰椎间盘突出症临床研究[J]. 中医学报,2013,28(11):1749-1751.

[15] 刘悦平,胡晶晶,张唐法,等. 针灸颈夹脊穴治疗神经根型颈椎病临床研究进展[J]. 湖北中医杂志,2008,30(1):63-64.

[16] 张艳梅,王越,董大伟,等. 葛根的解肌作用及药理学研究[J]. 黑龙江医药,2010,23(3):416-417.

[17] ZELEN M. A new design for randomized clinical trials [J]. N Eng J Med,1979,300(22):1242-1245.

[18] 张其镇,苗雨,王大力,等. 独活寄生汤配合温针灸治疗风寒湿痹型膝关节炎患者的临床疗效及对血清疼痛介质、炎症介质、白三烯的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(18):153-158.

[19] SOLOVIEVA S, KOUHIA S, LEINO-ARJAS P, et al. Intervertebral disc degeneration in relation to the COL9A3 and the IL-1 gene polymorphisms [J]. Eur Spine J,2006,15(5):613-619.

[20] OMOTE K, KAWAMATA T, NAKAYAMA Y, et al. Effects of a novel sekective agonist for prostagland in receptor subtype EP4 on hyperalgesia and inflammation in monoarthritic model [J]. Anesthesiology, 2002, 97(1):170-176.

[21] 贺元,廖明芳,曲乐丰. YKL-40 在炎症性疾病中的作用及其信号通路研究进展[J]. 医学研究生学报,2016,29(8):883-888.

[22] 陈喜德,魏波,刘军. 骨关节炎大鼠关节软骨中 YKL-40 与Ⅲ型胶原的相关性[J]. 广东医学,2012,33(22):3364-3367.

[23] KARALILOVA R, KAZAKOVA M, BATALOV A, et al. Correlation between protein YKL-40 and ultrasonographic findings in active knee osteoarthritis [J]. Med Ultrason,2018,1(1):57-63.

[责任编辑 张丰丰]