

編號：CCMP92-RD-030

僵直性脊椎炎之中藥方劑療效評估

魏正宗

中山醫學大學附設醫院過敏免疫風溼科

摘要

僵直性脊椎炎，是一種自體免疫疾病，主要侵犯脊椎與週邊大關節的滑膜、肌腱接骨點及附近軟組織。僵直性脊椎炎的治療，主要有復健及運動治療、非類固醇類消炎止痛藥、免疫調節劑、類固醇局部注射、沙利竇邁、抗腫瘤壞死因子療法等。西藥的副作用及藥物順從性，及新的免疫調節劑與抗腫瘤壞死因子的價格昂貴，使得僵直性脊椎炎的治療效果，仍未能令人滿意。中醫認為僵直性脊椎炎屬於骨痺範疇，主要分為濕熱瘀毒型、肝腎陰虛型及寒濕痺阻三型，但目前仍無公認的分型標準。過去中藥治療僵直性脊椎炎的研究，共同的缺點是研究設計不夠嚴謹，療效評估等未有統一的標準，尚無在國際期刊發表。

本研究納入 34 例活性期僵直性脊椎炎病人，原本之非類固醇消炎藥及疾病修飾抗風濕藥物維持不變，加上濃縮科學中藥方劑治療。依粗略中醫證型分成濕熱瘀毒型服用當歸拈痛湯或桂枝芍藥知母湯，寒濕痺阻型服用薏苡仁湯或羌活勝濕湯，肝腎陰虛型服用黃耆五物湯。三個月後依 ASAS response criteria、病人臨床 BASDAI, BASFI, BAS-G 量表及血清活性指標，評估療效及安全性。初步結果顯示：依 intend-to-treat 分析，「當歸拈痛湯」組中進入試驗者 6 人，退出試驗者 2 人，有效人數為 1 人，總有效率 17%。「薏苡仁湯」組中進入試驗者 4 人，退出試驗者 2 人，有效人數為 1 人，總有效率 25%。「桂枝芍藥知母湯」組中進入試驗者 8 人，退出試驗者 2 人，有效人數為 2 人，總有效率 25%。「黃耆五物湯」組中進入試驗者 6 人，退出試驗者 1 人，有效人數為 1 人，總有效率 17%。「羌活勝濕湯」組中進入試驗者 10 人，退出試驗者 2 人，有效人數為 2 人，總有效率 20%。研究中顯示薏苡仁湯及桂枝芍藥知母湯此兩種中藥方劑療效值得進一步研究分析。當歸拈痛湯、黃耆五物湯及羌活勝濕湯此三種中藥方劑則療效不彰。

第二階段之隨機雙盲安慰劑控制研究臨床試驗中，中藥組（桂枝芍藥知母湯）進入試驗者 20 人，退出試驗者 8 人，有效人數為 1 人，總有效率 5%；安慰劑組中進入試驗者 20 人，退出試驗者 1 人，有效人數為 6 人，總有效率 30%。研究中顯示兩組間並無統計上之差異，因此推測桂枝芍藥知母湯對於僵直性脊椎炎之治療並無療效。

關鍵詞：僵直性脊椎炎、中藥、療效評估

Number : CCMP92-RD-030

Herbs in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind placebo-controlled study

James Cheng-Chung Wei

Immunology and Rheumatology Chung Shan Medical University

ABSTRACT

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic autoimmune disease characterized by sacroiliitis, spondylitis, enthesitis, and peripheral arthritis. Therapies for AS are sometimes unsatisfying.

In the present study, 34 active AS patients with stable background medicines were enrolled into the phase 1 study and divided to 3 groups according to their Chinese medicine symptomatic phenotypes to receive additional traditional Chinese medicine formula for 3 months. In the phase 2 period, a double blind placebo-controlled trial of Gui Zhi Shao Yao Zhi Mu Tang in 40 AS patients for 3 months was done. Efficacy was evaluated by ASAS response criteria, BASDAI, BASFI, BAS-G indices as well as serological markers.

Results: By intend-to-treat among enrollers, 6 patients accepted Dang Gui Lian Tong Tang, 1 met the ASAS response criteria. In the 4 patients under Yi I Ren Tang, 1 was responder. In the 8 patients under Gui Zhi Shao Yao Zhi Mu Tang, 2 were responder. In the 6 patients of Huang Qi Wu Wu Tang, 1 was responder. In the 10 patients of Qiang Huo Sheng Shi Tang, 2 were responder. No serious side effect was noted among these patients. For the double blind placebo controlled trial for Gui Zhi Shao Yao Zhi Mu Tang, 20 patients was enrolled to herbs and 20 to placebo. However, there was no significant difference between these two groups in the end of

trial. We concluded that Gui Zhi Shao Yao Zhi Mu Tang is not effective in the treatment of AS patients. However, Yi I Ren Tang needs further investigation.

Keywords: ankylosing spondylitis, herbs, traditional Chinese medicine

壹、前言

僵直性脊椎炎，是一種與基因有關的自體免疫疾病⁽¹⁵⁾，屬於血清陰性脊椎關節病變⁽¹⁶⁾ (Seronegative spondyloarthropathy) 之一種，好發於 16 至 40 歲的成年人，95% 病人具有 HLA-B27 基因 (1)，估計台灣的僵直性脊椎炎盛行率為 0.2 %，病人總數約兩萬人。主要侵犯脊椎與週邊大關節的滑膜 (synovium)、肌腱接骨點 (entheses)⁽²⁾ 及附近軟組織⁽³⁾。典型症狀是發炎性下背痛、脊椎活動範圍受限及晨間僵硬⁽⁴⁾。主要的病理變化是薦腸關節炎及脊椎炎。肌腱、韌帶、關節滑膜與骨頭的交界點的接骨點發炎，是血清陰性脊椎關節病變的病理特徵之一。40% 左右的病人，會發生髌及膝關節的關節炎。部分病人會有關節外的表徵：皮膚常有乾癬 (psoriasis)；腸胃道經常有症狀或沒有症狀的發炎；泌尿生殖道有發炎或黏膜潰瘍；眼睛會有虹彩炎 (iritis) 或葡萄膜炎 (uveitis)。少數病人甚至可以造成心臟、腎臟、肺等器官侵犯。

僵直性脊椎炎的西醫分型，可依發病年齡分為 16 至 40 歲發病的成年型 (adult AS) 及發生在十六歲以前的幼年型 (juvenile AS)；或依侵犯部位分為軸心型 (axial) 及周邊型 (peripheral)；也可依疾病活動度分為活性期 (active) 及不活性期 (inactive)。

僵直性脊椎炎的治療，是根據疾病的臨床活性以及侵犯的器官程度而定，主要有復健及運動治療、非類固醇類消炎止痛藥 (NSAID)⁽⁵⁾、免疫調節劑 (Disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARD)、類固醇局部注射、抗腫瘤壞死因子 (anti-TNF)⁽⁶⁻⁹⁾ 療法等等。不過，仍有約 20% 的病人難以控制。沙利竇邁 (thalidomide)，近年來被發現有抗發炎、免疫調理及抑制血管增生的作用⁽¹⁰⁾，國內的研究顯示⁽¹²⁾，對 80% 的嚴重僵直性脊椎炎病人有效。在目前 anti-TNF 尚未引進國內及價格的考量下，thalidomide 是替代 anti-TNF 的一個選擇。

西藥的副作用及藥物順從性，及新的免疫調節劑與抗腫瘤壞死因子的價格昂貴，使得僵直性脊椎炎的治療效果，仍未能令人滿意。因此，以中醫藥治療僵直性脊椎炎仍極有空間。

中醫認為僵直性脊椎炎屬於骨痺範疇，多數醫家^(18,19) 主要從邪實、正虛、虛實夾雜著眼進行辨證論治，邪實主要有風勝、寒濕、濕熱、血瘀、痰瘀痹阻型；正虛主要有腎陰、腎陽、肝腎陰虛型；虛實夾雜主要有腎虛寒重、腎虛濕重、腎虛濕熱、腎虛瘀毒、寒熱錯雜型。綜合文獻及各家學說^(21,22,31)，可將僵直性脊椎炎的中醫證型主要分為濕熱瘀毒型、肝腎陰虛型及寒濕痹阻三型。但目前仍無公認的分型標準，也無現代科學的實證依據。中醫證型與西醫臨床分

型亦無交集。

過去許多研究嘗試用專方專法治療 AS：如張氏⁽²²⁾以補腎通痹湯（獨活、桑寄生、杜仲、川牛膝、枸杞子、補骨脂、黃芩、血藤、生地黃、赤芍、丹參）配合雷公藤煎劑口服治療 68 例，結果顯效 25 例，好轉 38 例，總有效率 92.6%。邱氏⁽²³⁾以養陰活血、清熱解毒為法，方用腎痹湯（生地黃、葛根、金銀花、土茯苓、蒲公英、狗脊、赤芍、白芍、王不留行、紅花）加減治療 30 例，結果顯效 9 例，有效 20 例，總有效率 96.7%。高氏⁽²⁵⁾等以扶正化痰為法，藥用蜂房、白芥子、穿山甲、桂枝、海藻、昆布、炒牛蒡子、血竭、黃芩、當歸、葛根、枸杞子等，治療 20 例，結果顯著好轉 10 例，好轉 8 例，無效 2 例。杜氏⁽²⁶⁾等以祛風散寒、清熱解毒、補腎活血通絡為法，方用雷公藤複方（雷公藤、威靈仙、生地黃、細辛、金銀花、蒲公英、獨活、葛根、土蟲、川牛膝、薏苡仁、補骨脂、白芍）加減治療 62 例，結果顯效 28 例，有效 29 例，總有效率 92%。潘氏⁽²⁷⁾等以祛風散寒通痹為法，用散痹湯（青風藤、生地黃、桂枝、生薑、制附子、木通、生石膏、甘草）加減治療 32 例，結果顯效 16 例，有效 13 例，總有效率 90.63%。戴氏⁽²⁸⁾等以溫陽散寒通痹為法，方用烏頭桂枝湯（制川烏、桂枝、白芍、生薑、炙甘草、紅棗）加減治療 89 例，結果臨床治愈 68 例，顯效 16 例，好轉 5 例，總有效率达 100%。

這些過去的研究顯示，中藥治療僵直性脊椎炎，可能有其可取之處。但共同的缺點是研究設計不夠嚴謹，療效評估等未有統一的標準，數據有誇大之嫌，以至尚無在國際期刊發表。因此，本研究希望經由嚴謹的研究設計，國際可接受的療效評估標準，及客觀的實驗室證據，找出可能對僵直性脊椎炎有效的方劑。

經由文獻搜尋與中醫藥專家諮詢，本研究共計收集 34 例活性期的僵直性脊椎炎病人，先選定 5 種方劑進行 open pilot study：桂枝芍藥知母湯、薏苡仁湯、黃耆五物湯、當歸拈痛湯、羌活勝濕湯。這些固有成方，都是知名的骨痹風濕腫痛方劑，經由第一階段的前驅型研究（open pilot study）三個月，找出選擇療效最佳者，進入第二階段之隨機雙盲安慰劑控制研究（randomized double blind placebo-controlled study），40 例雙盲接受固有成方科學中藥膠囊或安慰劑，三個月後比較病人臨床及血清活性指標，以評估其療效及副作用的差異。

貳、材料與方法

一、第一階段

前驅型研究 (open pilot study)，收集 34 例符合僵直性脊椎炎病人，涵蓋不同階段、年齡、性別及臨床表現型態。醫師及病人充分溝通，填寫同意書後，除原本西藥之外，再加上濃縮科學中藥方劑治療，為期三個月。

(一) 病人

入組條件：

1. 符合 1984 年 Modified New York criteria 之僵直性脊椎炎診斷準則。
2. 血中紅血球沈降速率 (ESR) > 10 mm/hr 且 BASDAI 活性指數 (Bath ankylosing spondylitis disease activity index) > 3，間隔一個月以上之至少兩次評估。

1984 年 Modify New York criteria 僵直性脊椎炎診斷標準：

- (1) 下背痛併晨間僵硬超過三個月
- (2) 腰椎運動範圍受限 (Schober 試驗小於 5 公分)
- (3) 擴胸運動範圍受限 (擴胸試驗小於 5 公分)
- (4) X 光有關結炎 (雙側皆第二級以上，或單側第三級以上)

符合以上 1 至 3 點之任一點加上第 4 點，可確定診斷為僵直性脊椎炎。

出組條件：血中 AST > 40 IU/dl, creatinine > 1.5 mg/dl；懷孕；過去三個月曾更動疾病修飾抗風濕藥物 (DMARD)；過去六週內更動非類固醇消炎止痛藥 (NSAID)、類固醇及其他影響疼痛及免疫的藥物者。

疾病修飾抗風濕藥物 (DMARD) 包含 sulfasalazine, methotrexate, hydroxychloroquine, penicillamin, azathioprine, cyclosporin, minocycline, gold salt, thalidomide。非類固醇消炎止痛藥 (NSAID) 包含傳統的 NSAID 或 selective COX-2 inhibitor

(二) 治療藥物

明通製藥股份有限公司出產之科學中藥方劑 5 種：桂枝芍藥知母湯、薏苡仁湯、黃耆五物湯、當歸拈痛湯、羌活勝濕湯。

1. 桂枝芍藥知母湯：桂枝 4 白芍 3 甘草 2 麻黃 2 生薑 5 白朮 5 知母 4 防

風 4 炮附子 2。

2. 薏苡仁湯：薏苡仁. 當歸. 芍藥. 麻黃. 桂枝. 白朮. 甘草.
3. 黃耆五物湯：黃耆 5、白芍 5、桂枝 5、生薑 5、大棗 5。
4. 當歸拈痛湯：當歸. 知母. 羌活. 茵陳. 黃芩. 白朮. 豬苓. 澤瀉. 蒼朮. 防風. 葛根. 人參. 苦參. 升麻. 甘草.
5. 羌活勝濕湯：羌活，獨活，蒿本，防風，蔓荊子，川芎，甘草

(三) 療效評估

1. 接受試驗前三個月為 Wash-out period (不改變此期間內之治療方式)
2. 開始接受治療後之第 0、4、8、12 週分別接受療效評估。
3. 評估之項目為：
 - (1) 病人自我評估：BASDAI 活性量表 (Bath ankylosing spondylitis disease activity index) 僵直性脊椎炎 BASFI 功能量表 (Bath ankylosing spondylitis functional index)、僵直性脊椎炎 BAS-G 整體量表 (Bath ankylosing spondylitis global index)。(附錄一)
 - (2) 醫師臨床評估：評估腰椎彎曲試驗 (Schober test)，關節疼痛程度及數目 (joints count)，接骨點病變及指尖離地 (finger to floor test) 試驗。
 - (3) 實驗室評估：檢測血液常規 (CBC)、尿液常規 (U/R)、紅血球沈降速率 (ESR)、反應球蛋白 (CRP)、免疫球蛋白 A (IgA) 及肝腎功能 (GPT,Cr)
 - (4) 副作用及退出試驗原因評估。

(四) 蝕骨細胞培養

抽取病人周邊血液並分離單核球，以流式細胞儀計算 CD14+蝕骨初始細胞的比例。加入單核球刺激生成因子 (M-CSF)、腫瘤壞死因子 (TNF- α) 及維他命 D 培養，再分別與 receptor activator of nuclear factor-kappa b ligand (RANKL)、IL-1 β 、osteoprotegrin (OPG) 及 lipopolysaccharide (LPS) 培養之後，以化學組織法檢測 tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) 及 vitronectin receptors (VNR) 之表現，做為蝕骨細胞生成之評估。希望此蝕骨細胞培養系統能做為藥物篩檢的平台，找出治療僵直性脊椎炎的藥物。

二、第二階段

選擇「桂枝芍藥知母湯」進入第二階段之隨機雙盲安慰劑控制研究 (randomized double blind placebo-controlled study)。治療組與安慰劑控制組各 20 人，病人入組條件與出組條件同上，以隨機雙盲方式配合安慰劑對照組進行：將病人隨機為二組，一組為試驗組 (接受「桂枝芍藥知母湯」科學中藥膠囊)，另一組為對照組 (接受安慰劑)。服用方式為每日早晚各一次，一次共三顆，三個月後比較病人臨床及血清活性指標 (同上)，以評估其療效及副作用的差異。

參、結果

一、受試者特性：各組方劑受試者之特性請見於表一

表一、受試者特性

中藥類別	階段	完成試驗			退出試驗	有效人數
	總人數	男性	女性	年齡 (歲)	(人)	(人)
當歸拈痛湯	4	4	0	26-44	2	1
薏苡仁湯	2	2	0	44-46	2	1
桂枝芍藥知母湯	6	6	0	19-55	2	2
黃耆五物湯	5	5	0	28-50	1	1
羌活勝濕湯	8	6	2	27-53	2	2
合計	25	23	2		9	7

二、當歸拈痛湯：

進入本組試驗者共 6 人，其中 2 人於第二週時因覺藥物無效退出試驗者，完成試驗者 4 人。試驗三個月後依 ASAS response criteria (請見附錄二) 判讀有效人數為 1 人，總有效率 17%。此組病人其中有一位在服藥期間出現口乾的症狀，其他並無明顯之副作用。本組患者在第 0、4、8、12 週時的 ESR 平均值分別為 28.00、25.25、35.33、22.75 mm/hr，Hs-CRP 平均值分別為 1.49、1.44、1.82 及 1.44 mm/dL，IgA 平均值分別為 424.00、354.00、288.00、337.50 mm/dL。

表二、當歸拈痛湯

	樣本數	0 週	4 週	8 週	12 週	12 週和 0 週差	P*
BasDAI	4	5.24±1.63	4.25±1.87	4.16±1.7	4.94±2.19	-0.31±1.97	0.7749
BasFI	4	2.97±1.83	2.56±1.66	2.73±1.8	3.53±0.89	0.56±0.98	0.3355
Bas-G	4	5.56±1.13	4.86±2.53	5.67±1.94	4.74±2.23	-0.83±1.29	0.2901
ESR (mm/hr)	4	28±4.24	25.25±4.27	35.33±11.15	22.75±10.9	4±5.66	0.5000
CRP (mg/dL)	4	1.49±1.29	1.44±0.83	1.82±1.27	1.44±0.89	-0.42±0.2	0.2048
IgA (mg/dL)	4	424±80.61	354±153.56	288±110.37	337.5±133.63	24.5±21.92	0.3591

*:以 Paired T-test 對第 12 週和第 0 週之差值做檢定

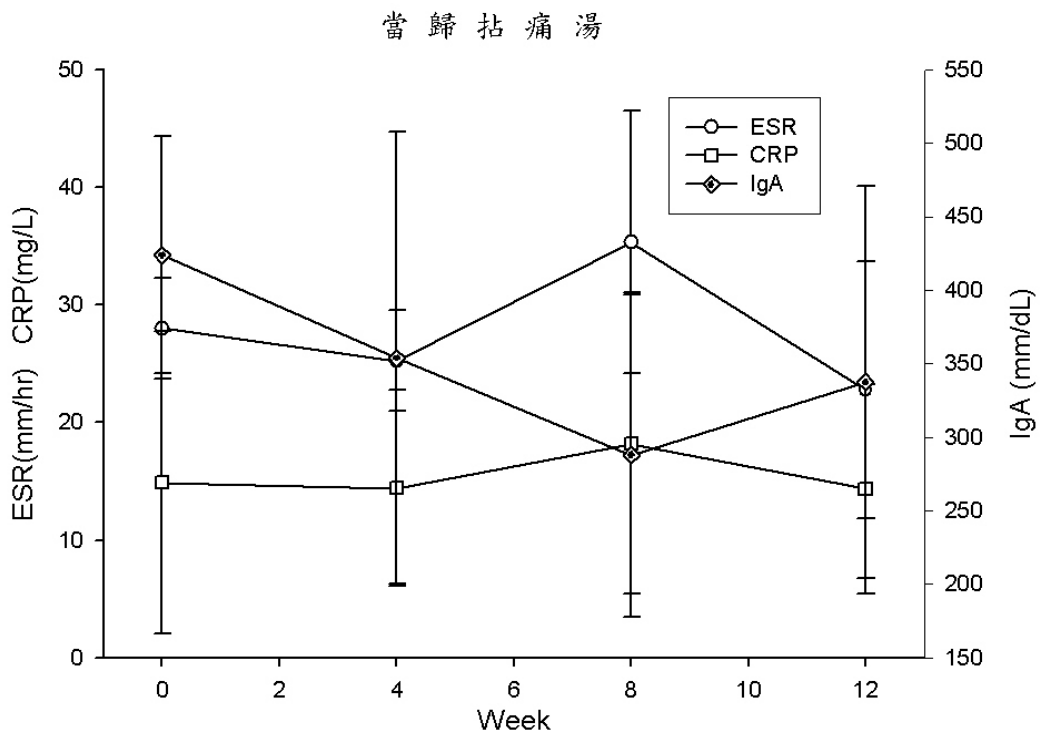


圖 1-1 當歸拈痛湯組第 0 週至第 12 週之血液生化值

ESR (mm/hr) 第 0 週平均值為 28±4.24 至第 12 週平均值 22.75±10.9 ;
 CRP (mm/dL) 第 0 週平均值為 1.49±1.29 至第 12 週平均值 1.44±0.89 ;
 IgA (mm/dL) 第 0 週平均值為 424±80.61 至第 12 週平均值 337.5±133.63 。

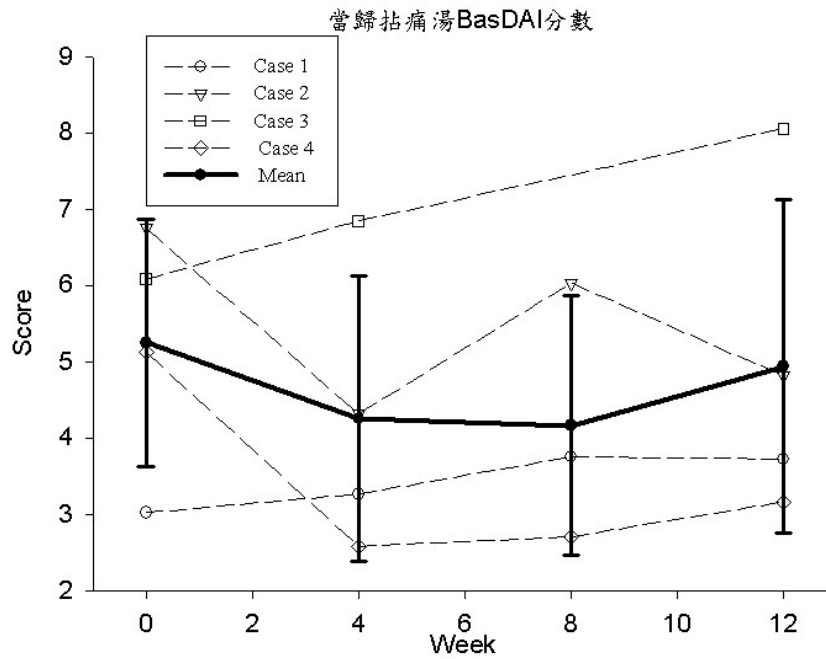


圖 1-2 當歸拈痛湯組第 0 週至第 12 週之 BASDAI 值

BASDAI 第 0 週平均分數為 5.24 ± 1.63 至第 12 週平均分數 4.94 ± 2.19

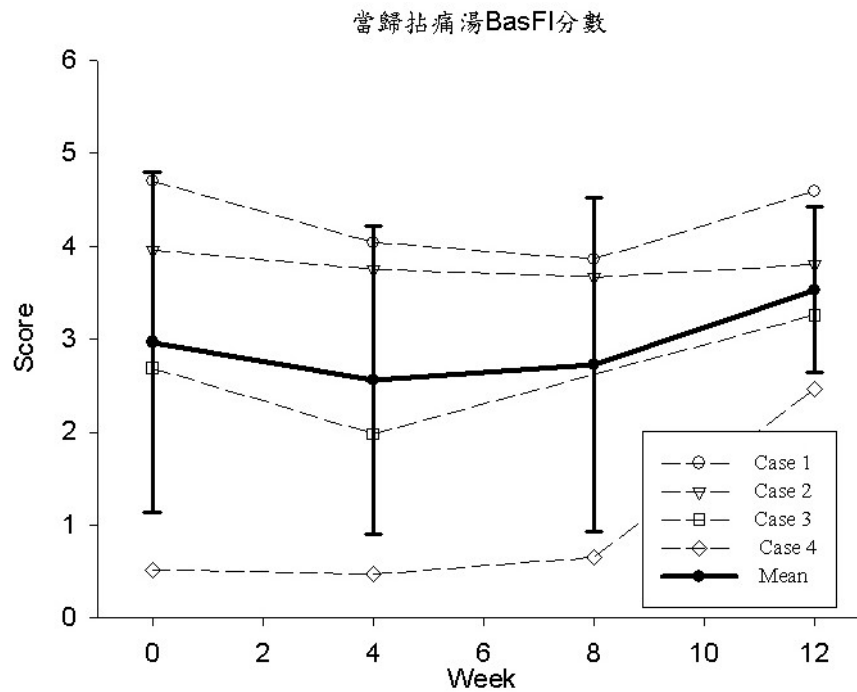


圖 1-3 當歸拈痛湯組第 0 週至第 12 週之 BASFI 值

BASFI 第 0 週平均分數為 2.97 ± 1.83 至第 12 週平均分數 3.53 ± 0.89

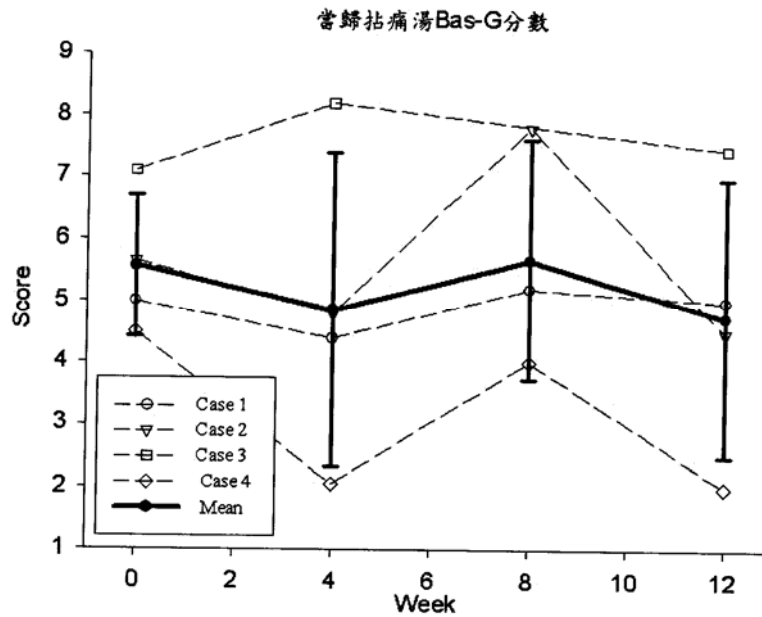


圖 1-4 當歸拈痛湯組第 0 週至第 12 週之 BAS-G 值

BAS-G 第 0 週平均分數為 5.56 ± 1.13 至第 12 週平均分數 4.74 ± 2.23

三、薏苡仁湯

進入本組試驗者 4 人，退出試驗者 2 人，完成試驗者 2 人，有效人數為 1 人，總有效率 25%。服藥期間一位病患出現腹瀉、精神不濟以及容易疲勞等副作用。本組患者在第 0、4、8、12 週時的 ESR 平均值分別為 30.50、29.00、31.00、25.00 mm/hr，Hs-CRP 平均值分別為 1.71、2.40、2.12 及 1.45 mm/dL，IgA 平均值分別為 648.50、587.00、627.50、622.50 mm/dL。

表三、薏苡仁湯

	樣本數	0 週	4 週	8 週	12 週	12 週和 0 週差	P*
BasDAI	2	4.18±0.98	3.61±1.71	0.68±	4.09±4.26	-0.09±3.28	0.9753
BasFI	2	4.02±3.49	3.46±3.95	0.28±	3.75±4.55	-0.27±1.06	0.7800
Bas-G	2	5.2±4.17	4±5.23	0.5±	3.88±4.99	-1.33±0.81	0.2607
ESR (mm/hr)	2	30.5±26.16	29±15.56	31±19.8	25±16.97	-5.5±9.19	0.5529
CRP (mg/dL)	2	1.71±2.11	2.4±2.71	2.12±2.57	1.45±1.62	-0.27±0.49	0.5799
IgA (mg/dL)	2	648.5± 567.81	587±502.05	627.5± 555.08	622.5± 528.21	-26±39.6	5236

*:以 Paired T-test 對第 12 週和第 0 週之差值做檢定

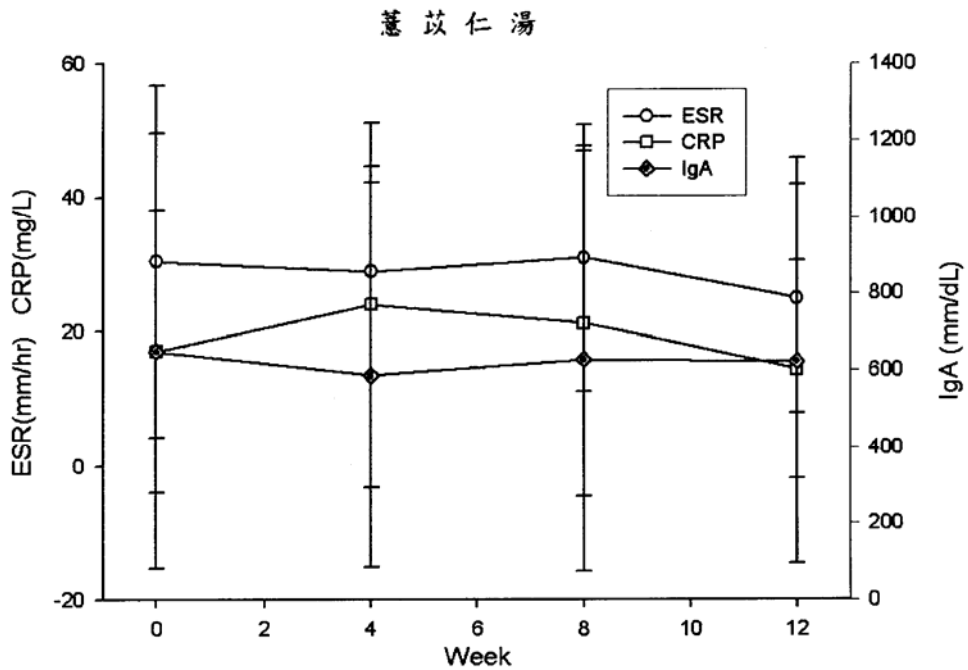


圖 2-1 薏苡仁湯組第 0 週至第 12 週之血液生化值

ESR (mm/hr) 第 0 週平均值為 30.5 ± 26.16 至第 12 週平均值 25 ± 16.97

CRP (mm/dL) 第 0 週平均值為 1.71 ± 2.11 至第 12 週平均值 1.45 ± 1.62

IgA (mm/dL) 第 0 週平均值為 648.5 ± 567.81 至第 12 週平均值 622.5 ± 528.21

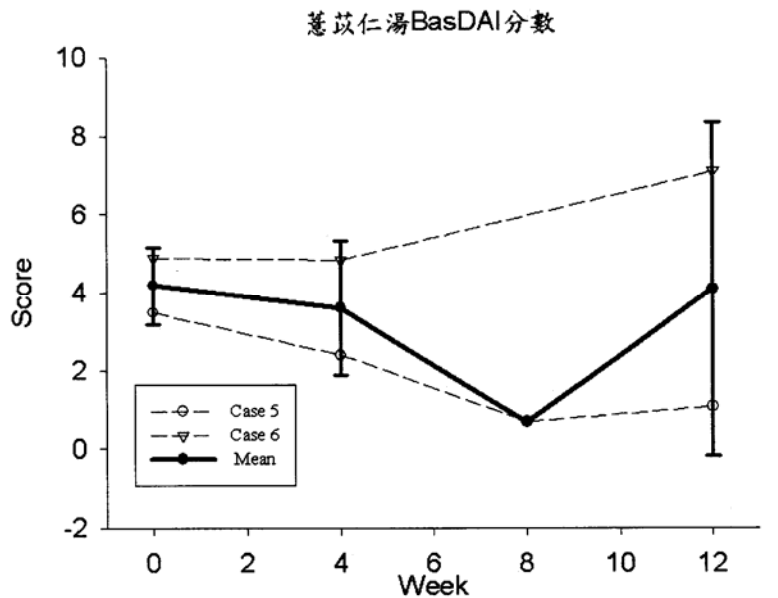


圖 2-2 薏苡仁湯組第 0 週至第 12 週之 BASDAI 值

BASDAI 第 0 週平均分數為 4.18 ± 0.98 至第 12 週平均分數 4.09 ± 4.26

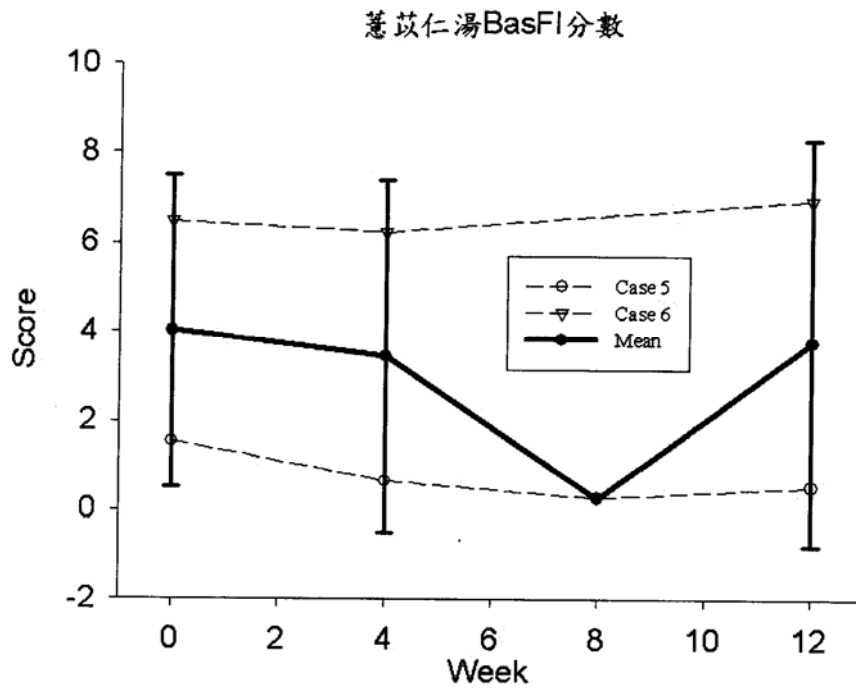


圖 2-3 薏苡仁湯組第 0 週至第 12 週之 BASFI 值

BASFI 第 0 週平均分數為 4.02 ± 3.49 至第 12 週平均分數 3.75 ± 4.55

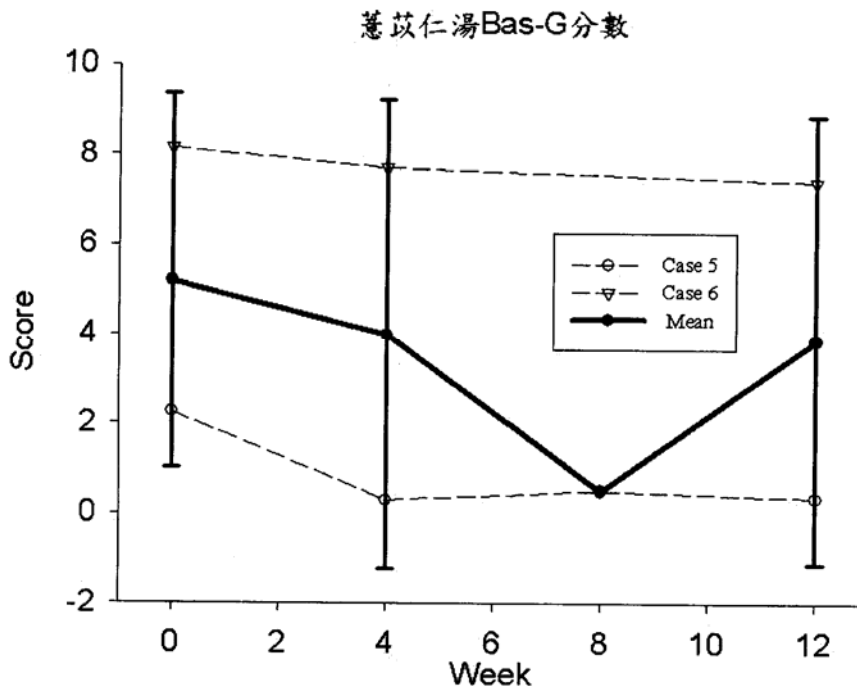


圖 2-4 薏苡仁湯組第 0 週至第 12 週之 BAS-G 值

BAS-G 第 0 週平均分數為 5.2 ± 4.17 至第 12 週平均分數 3.88 ± 4.99

四、枝芍藥知母湯

組中本組進入試驗者 8 人，因肚子脹痛或藥物無效而退出試驗者 2 人，有效人數為 2 人，總有效率 25%。本組患者在第 0、4、8、12 週時的 ESR 平均值分別為 27.75、20.33、28.50、27.50 mm/hr，Hs-CRP 平均值分別為 1.05、0.54、0.87 及 0.92 mm/dL，IgA 平均值分別為 349.50、370.33、356.25、360.75 mm/dL。

表四、桂枝芍藥知母湯

	樣本數	0 週	4 週	8 週	12 週	12 週和 0 週差	P*
BasDAI	5	4.95±1.55	3.95±2.31	3.10±1.74	3.09±1.93	-1.85±2.6	0.1857
BasFI	5	3.25±2.82	2.97±3.34	1.58±1.04	1.54±0.88	-1.71±2.16	0.1513
Bas-G	5	4.59±2.01	4.18±1.29	3.16±1.38	2.72±1.40	-1.87±2.71	0.1975
ESR (mm/hr)	5	36.00±20.6	36.50±32.89	32.20±17.68	28.60±12.97	-7.40±16.56	0.3743
CRP (mg/dL)	5	1.85±2.07	2.30±3.54	1.39±1.41	1.10±0.61	-0.75±1.61	0.3577
IgA (mg/dL)	5	396.20±147.31	441.50±203.51	401.60±157.62	411.80±172.03	15.60±27.82	2781

*:以 Paired T-test 對第 12 週和第 0 週之差值做檢定

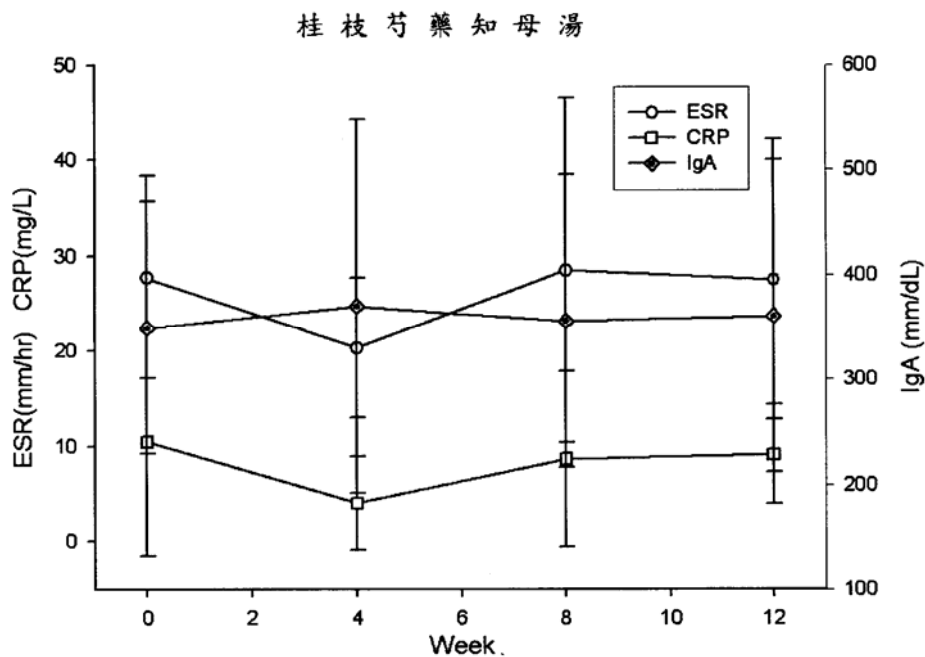


圖 3-1 桂枝芍藥知母湯組第 0 週至第 12 週之血液生化值

ESR (mm/hr) 第 0 週平均值為 27.75±10.59 至第 12 週平均值 27.5±14.71

CRP (mm/dL) 第 0 週平均值為 1.05±1.2 至第 12 週平均值 0.92±0.52

IgA (mm/dL) 第 0 週平均值為 349.5±119.98 至第 12 週平均值 360.75±148.61

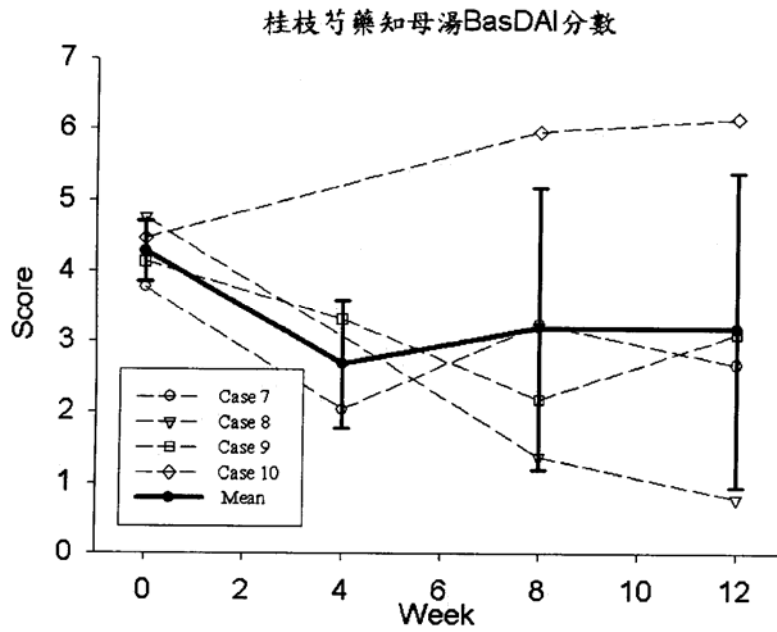


圖 3-2 桂枝芍藥知母湯組第 0 週至第 12 週之 BASDAI 值
 BASDAI 第 0 週平均分數為 4.28 ± 0.43 至第 12 週平均分數 3.17 ± 2.22

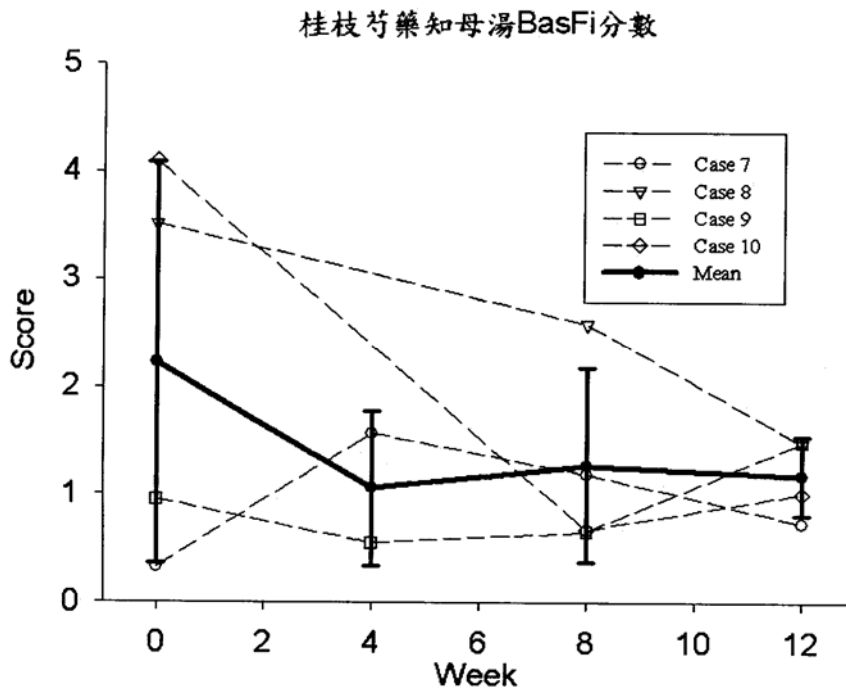


圖 3-3 桂枝芍藥知母湯組第 0 週至第 12 週之 BASFI 值
 BASFI 第 0 週平均分數為 2.22 ± 1.87 至第 12 週平均分數 1.18 ± 0.37

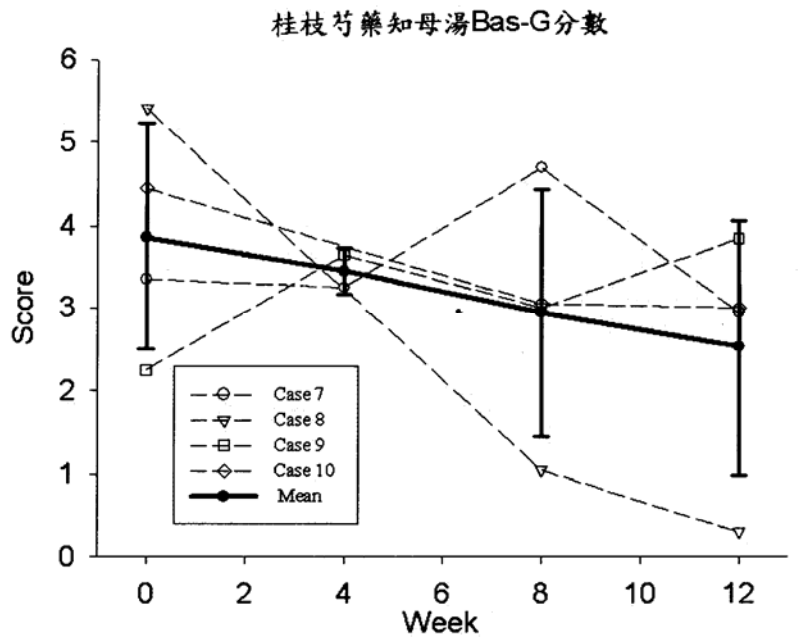


圖 3-4 桂枝芍藥知母湯組第 0 週至第 12 週之 BAS-G 值

BAS-G 第 0 週平均分數為 3.86 ± 1.36 至第 12 週平均分數 2.53 ± 1.54

五、黃耆五物湯

進入本組試驗者 6 人，因藥效不明顯而退出試驗者 1 人，有效人數為 1 人，總有效率 17%。其中一位患者出現有容易疲勞及暈眩等症狀。本組患者在第 0、4、8、12 週時的 ESR 平均值分別為 18.25、15.00、14.50、14.00 mm/hr，Hs-CRP 平均值分別為 0.31、0.31、0.22 及 0.29 mm/dL，IgA 平均值分別為 538.00、515.75、520.25、512.75 mm/dL。

表五、黃耆五物湯

	樣本數	0 週	4 週	8 週	12 週	12 週和 0 週差	P*
BasDAI	4	4.63±2.84	2.97±2.5	3.72±2.82	3.92±2.74	-0.71±0.82	0.1795
BasFI	4	3.95±2.9	3.27±2.44	3.3±2.95	3.83±2.81	-0.12±0.52	0.6694
Bas-G	4	5.99±3.56	4.94±3.66	4.35±3.02	4.61±3.12	-1.38±1.82	0.2274
ESR (mm/hr)	4	18.25±13.5	15±8.72	14.5±6.24	14±10.61	-4.25±8.81	0.4057
CRP (mg/dL)	4	0.31±0.16	0.31±0.05	0.22±0.1	0.29±0.11	-0.02±0.22	0.8914
IgA (mg/dL)	4	538±359.69	515.75±357.31	520.25±360.09	512.75±353.08	-25.25±15.44	0.0467

*:以 Paired T-test 對第 12 週和第 0 週之差值做檢定

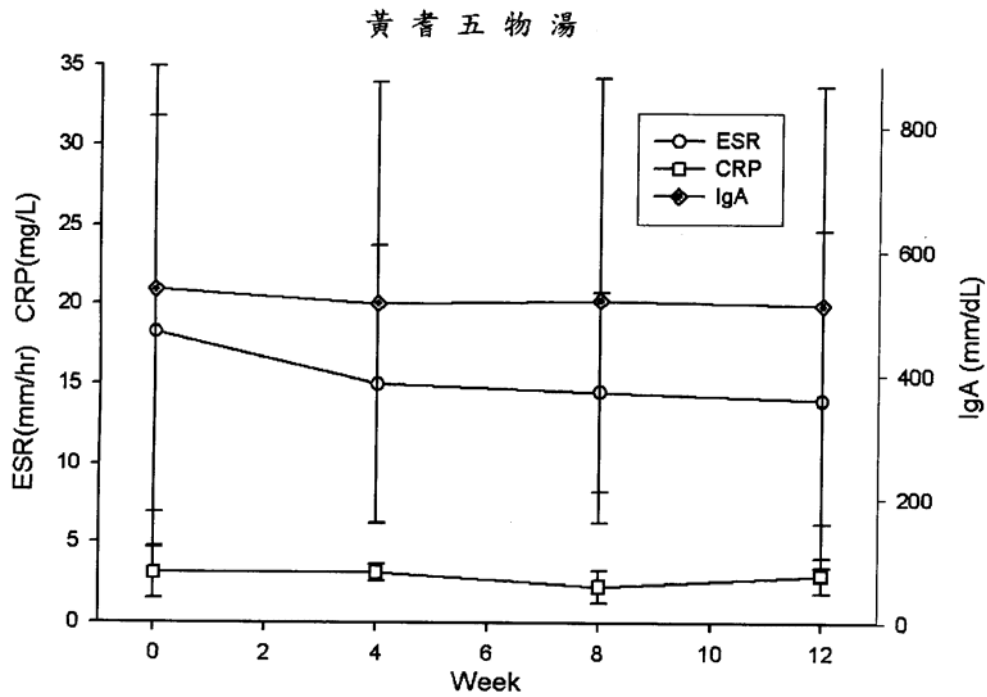


圖 4-1 黃耆五物湯組第 0 週至第 12 週之血液生化值

ESR (mm/hr) 第 0 週平均值為 18.25±13.5 至第 12 週平均值 14±10.61
 CRP (mg/L) 第 0 週平均值為 0.31±0.16 至第 12 週平均值 0.29±0.11
 IgA (mm/dL) 第 0 週平均值為 538±359.69 至第 12 週平均值 512.75±353.08

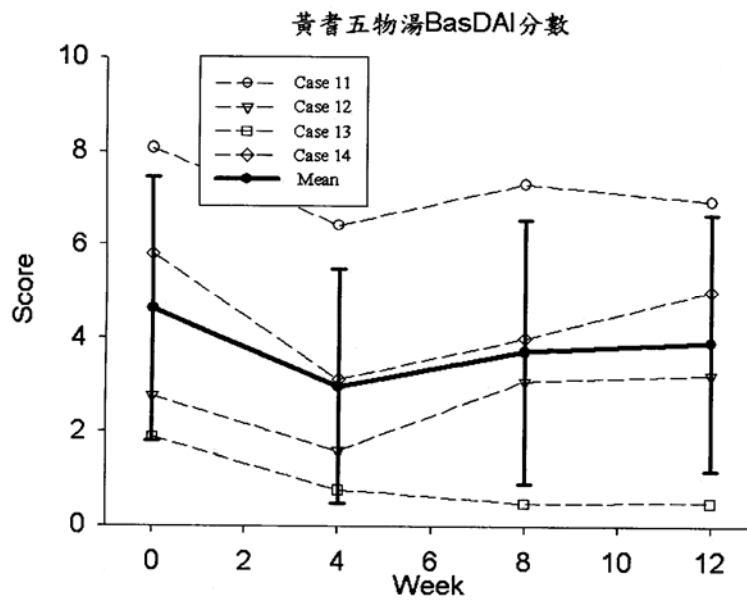


圖 4-2 黃耆五物湯組第 0 週至第 12 週之 BASDAI 值

BASDAI 第 0 週平均分數為 4.63±2.84 至第 12 週平均分數 3.92±2.74

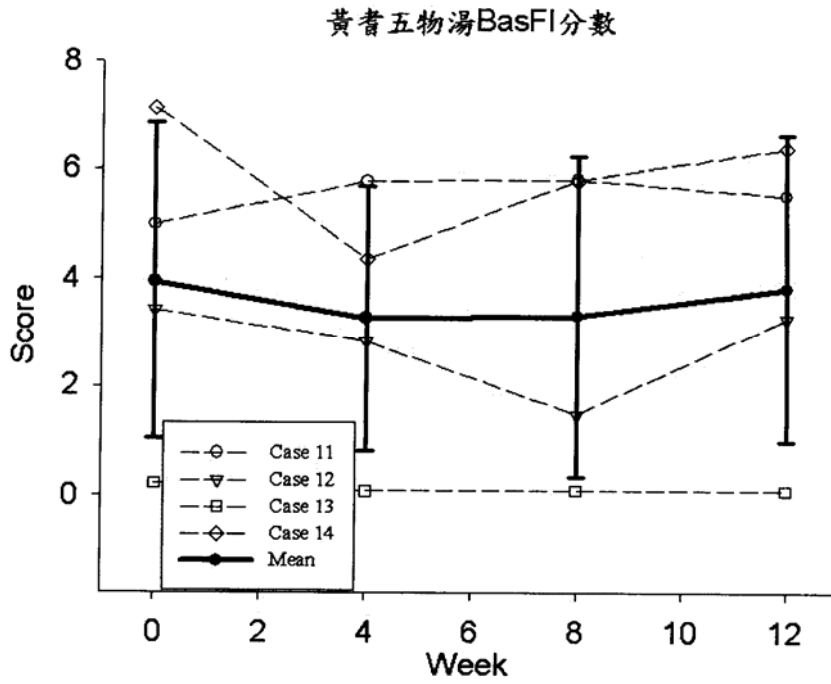


圖 4-3 黃耆五物湯組第 0 週至第 12 週之 BASFI 值

BASFI 第 0 週平均分數為 3.95 ± 2.9 至第 12 週平均分數 3.83 ± 2.81

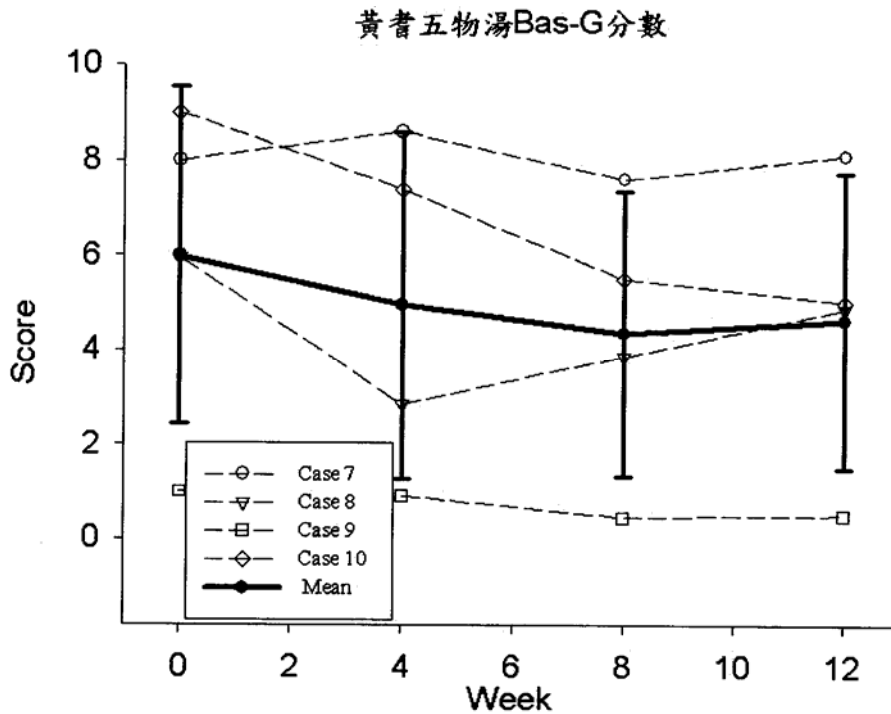


圖 4-4 黃耆五物湯組第 0 週至第 12 週之 BAS-G 值

BAS-G 第 0 週平均分數為 5.99 ± 3.56 至第 12 週平均分數 4.61 ± 3.12

六、羌活勝濕湯

進入本組試驗者 10 人，因覺臀部疼痛、便秘而退出試驗者 2 人，有效人數為 2 人，總有效率 20%。本組患者在第 0、4、8、12 週時的 ESR 平均值分別為 18.1、15.5、13.0、13.8 mm/hr，Hs-CRP 平均值分別為 1.35、0.95、0.66 及 0.45mm/dL，IgA 平均值分別為 296、296、305、269 mm/dL。

表六、羌活勝濕湯

	樣本數	0 週	4 週	8 週	12 週	12 週和 0 週差	P*
BasDAI	4	5.30±0.83	3.96±1.42	4.59±0.60	3.42±1.85	-1.88±1.90	0.1423
BasFI	4	2.49±1.79	2.09±2.18	2.22±2.51	1.35±1.68	-1.14±1.35	0.1904
Bas-G	4	4.65±1.18	4.30±1.46	4.17±1.89	3.16±1.60	-1.49±2.10	0.2509
ESR (mm/hr)	4	19.75±15.50	14.50±7.94	7.67±6.66	17.33±9.02	-4.00±17.78	0.7343
CRP (mg/dL)	4	0.79±0.40	0.59±0.35	0.41±0.42	0.37±0.51	-0.33±0.16	0.0735
IgA (mg/dL)	4	319.00±181.26	320.25±181.42	333.00±196.24	241.00±65.96	10.00±14.18	0.3463

*:以 Paired T-test 對第 12 週和第 0 週之差值做檢定

七、蝕骨細胞轉型之相關機轉

本研究的體外試驗探討僵直性脊椎炎患者蝕骨細胞轉型過程中之相關機轉。試驗以活動期僵直性脊椎炎患者分離週邊血液單核球，於體外給予不同的前發炎細胞激素 (TNF- α and IL-1 β)，與 RANKL，結果發現，單獨給予 RANKL 與合併給予 TNF- α 之細胞有極明顯的酒石酸限制性酸性磷酸 (tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP) 生成 (5 ng/ml, Figure 2, ### P<0.001)，且細胞型態與 TRAP 染色更證實其為轉化後之蝕骨細胞，且研究中指出，RANKL 比 TNF- α (10 ng/ml, ## P<0.01) 與 IL-1 β (1 ng/ml, 無顯著差異) 在蝕骨細胞轉化過程中扮演更重要的角色。為了更進一步探討 RANKL 在蝕骨細胞轉化過程中扮演的角色，我們利用 osteoprotegerin (OPG) 來專一性的抑制 RANKL 的作用，結果顯示，OPG 可有效的抑制 RANKL 對於單核細胞轉化為蝕骨細胞，TRAP 染色呈現差異極為顯著之作用 (***) P<0.001)，在 RANKL 與 TNF- α 併用的條件下亦得到相同的抑制作用 (***) P<0.001)，IL-1 β 的條件下有顯著的抑制作用 (* P<0.05)，但明顯的對於 TNF- α 所引發之蝕骨細胞轉化並無影響。

綜合上述結果可以知道，RANKL 對於僵直性脊椎炎患者之蝕骨細胞生成具有絕對的影響，且 OPG 可有效的抑制 RANKL 對於單核細胞轉化為蝕骨細胞的過程，由本研究可得知，單核球與淋巴球的發炎活化反應對於蝕骨細胞轉型

活化有絕對的相關，這與前人發表的論文中對於類風濕性關節炎患者單核細胞轉化為蝕骨細胞的過程有相同的機轉，我們將進一步中藥及其有效成份透過抑制單核球與淋巴球的活化，與調節其細胞激素的分泌，將有助於緩解關節炎患者骨質疏鬆的嚴重程度。

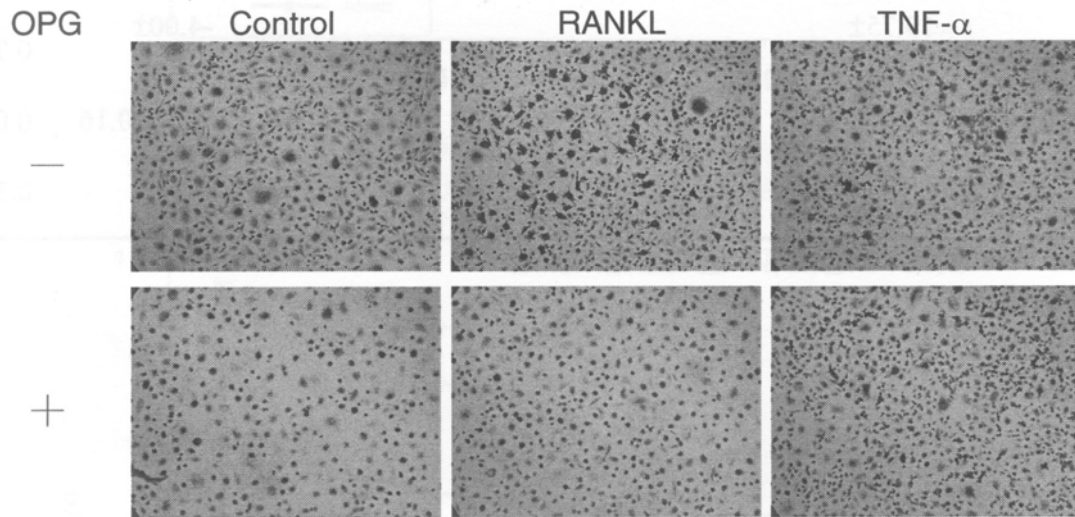


圖 5 PBMC was culture in control medium (RPMI 1640, 10% FBS, 100 mM Vit. D3, 10 ng/ml M-CSF, 100 mM dexamethasone) and osteoclast transforming conditions that contain 5 ng/ml of RANKL or 10 ng/ml of TNF- α and with or without OPG to antagonist osteoclast transformation

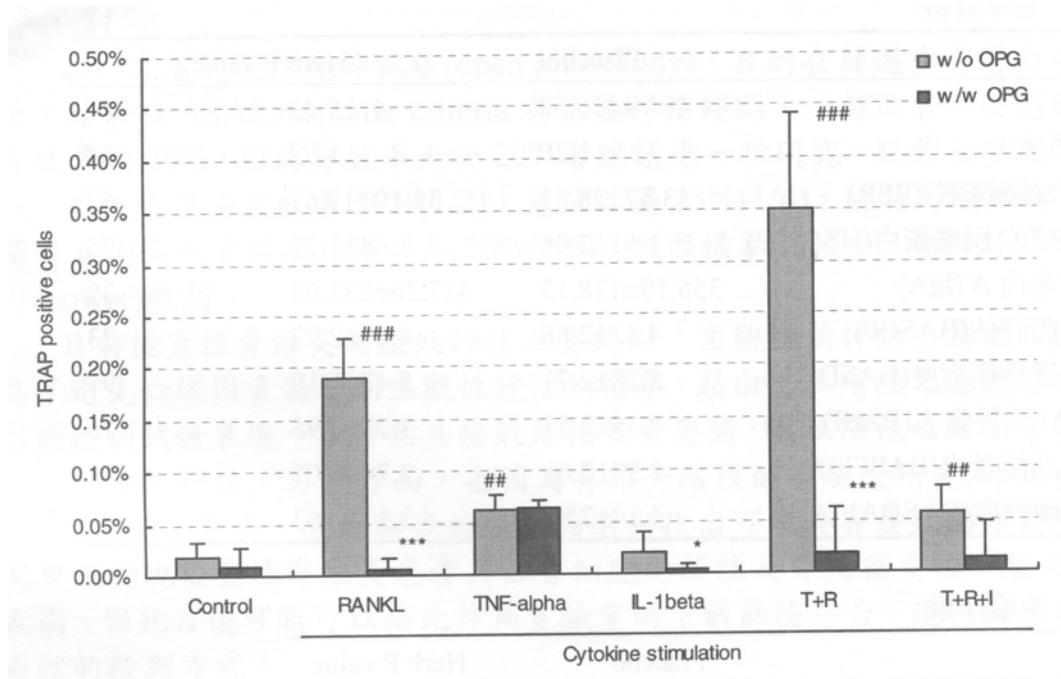


圖 6 Cytokine stimulation modulated osteoclast transformation in TRAP staining. RANKL and RANKL combined with TNF- α (T+R) can very significantly stimulate osteoclast transformation (### P<0.001), and TNF- α can significantly increased TRAP positive cells (## P<0.01). In the OPG antagonist osteoclast transformation, OPG can significantly inhibit RANKL and RANKL combined with TNF- α (T+R), *** P<0.001. In the treatment in IL-1 β , OPG also can significantly inhibit osteoclast transformation (* P<0.05).

八、第二階段之隨機雙盲試驗

第二階段之隨機雙盲安慰劑控制研究臨床試驗中，中藥組（桂枝芍藥知母湯）進入試驗者 20 人，退出試驗者 8 人，有效人數為 1 人，總有效率 5%，其中二位患者出現有口乾及暈眩等症狀；安慰劑組中進入試驗者 20 人，退出試驗者 1 人，有效人數為 6 人，總有效率 30%，其中有 4 位患者曾出現有口乾、胃不適或胸悶等症狀。

Table 7. 基本資料

	Placebol	Herb	P value
年齡	40.14±10.53	41±9.43	.61
性別 (男/女)	1/20	17/2	.60
紅血球沈降速率 (ESR)	33.57±28.31	32.19±17.61	.67
高敏感度 C 反應蛋白 (HS-CRP)	1.61±2.06	1.64±1.72	.75
免疫球蛋白 A (IgA)	356.19±138.13	427.26±232.03	.39
病人整體評估 (BASG0)	4.42±2.88	4.07±2.77	.73
病人自覺疼痛程度 (BASDAI2)	5.28±2.71	5.47±2.18	.97
BASDAI 活性量表 (BASDAI0)	4.35±2.51	3.77±1.95	.26
BASFI 功能量表 (BASFI0)	2.99±2.61	2.74±2.05	.98
晨間僵硬程度 (BASDAI/2)	4.14±2.94	3.37±2.63	.38

Table 8. 治療結果

	Placebo	Herb	P value
ESR (12week)	26.42±15.06	27.69±19.01	.67
HS-CRP (12week)	.99±1.18	1.44±1.92	.75
IGA (12week)	349.95±97.74	416.58±242.76	.39
BASG1 (12week)	3.52±3.08	3.83±2.48	.73
BASG0 (12week)	3.55±2.71	3.93±2.47	.79
BASDAI2 (12week)	3.86±2.85	4.58±2.19	.97
BASAI0 (12week)	3.43±2.53	3.66±1.63	.26
BASFI0 (12week)	2.46±2.38	2.79±2.02	.98
BASDAI/2 (12week)	3±2.66	3.18±2.38	.38
ESR (12w-baseline)	-6.53±20.79	-1.62±7.34	.36
HSCRIP (12w-baseline)	-.56±1.11	-.03±.98	.37
IGA (12w-baseline)	6.37±32.22	1.25±58.08	.86
BASG1 (12w-baseline)	-.25±1.82	-.25±1.82	.56
BASG0 (12w-baseline)	-.39±1.78	-.39±1.78	.70
BASDAI2 (12w-baseline)	-1.21±1.92	-1.21±1.92	.59
BASAI0 (12w-baseline)	-.26±1.22	-.26±1.22	.24
BASFI0 (12w-baseline)	.12±1.22	.12±1.22	.48
BASDAI/2 (12w-baseline)	-.79±1.46	-.79±1.46	.77
中途退出 (退出/未退出)	2/19	7/12	.06

肆、討論

本研究屬開放性先導試驗 (open pilot study)，目的在篩選出有潛力的中藥，結果以 ASAS response criteria 為主要評估終點，一般而言，安慰劑的有效率約 20%，因此有效率大於 20% 者建議進一步研究。目前初步結果發現，羌活勝濕湯有效率 50% (1/2)，薏苡仁湯 25% (1/4)，桂枝芍藥知母湯、黃耆五物湯及當歸拈痛湯皆為 20% (1/5)。但因樣本數較少，使得統計檢定力 (power) 較弱。

目前僵直性脊椎炎的療效評估主要是以「主觀性的評估」為主，因此為了避免心理因素影響到主觀性評估的標準，藉由第二階段之隨機雙盲安慰劑控制試驗來進一步評估其療效是相當重要的，藉以降低心理因素影響藥物療效之評估。另一方面，也因為有第一階段的前驅型研究 (open pilot study) 的研究基礎，才能初步的分析篩選出找出可能具有療效的方劑。研究中並發現僵直性脊椎炎患者其蝕骨細胞的活性及分化程度較一般正常人高，因此日後可能可以藉此作為實驗室的中藥篩檢平台，進行臨床藥物療效的檢測方式。

由本研究的初步結果中發現，「黃耆五物湯」組的 4 位病人，他們的 BASDAI 值、ESR 及 IgA 在試驗的第 4 週時，皆有明顯的下降，在第 12 週時，IgA 有顯著的進步 (538±359.69 vs 512.75±353.08, $p < 0.05$)。就整體評估而言，黃耆五物湯具有改善僵直性脊椎炎疼痛的療效，是值得進一步研究分析之方劑。

就臨床評估而言，桂枝芍藥知母湯似乎是十分具有療效的，但在紅血球沉降速率 (ESR)、反應球蛋白 (CRP) 及免疫球蛋白 A (IgA) 等血液生化分析中，卻未明顯觀察到其改善效果，因此桂枝芍藥知母湯是一項很值得我們再進一步確認其療效之方劑，目前本研究小組正針對桂枝芍藥知母湯進行隨機雙盲安慰劑控制的研究，對其療效加以深入研究。

羌活勝濕湯由於目前完成的樣本數較少，因此仍無法判讀其療效。而當歸拈痛湯及薏苡仁湯就試驗中各項評估數值而言其療效較其他方劑低。由於本研究入組時採辨證論治的方式，在進入試驗前，初略就其「證型評估」加以分類，若證型為濕熱瘀毒型，通常會開以當歸拈痛湯或桂枝芍藥知母湯，若為肝腎陰虛型則開以黃耆五物湯，若為寒濕痹阻型則開以薏苡仁湯或羌活勝濕湯。但在試驗期間並不隨症加減。因推測缺乏嚴謹之證型分類，可能也是影響各方劑之療效表現的因素之一。

第一階段的研究退出試驗的人數有 6 位，退出試驗的原因大多是覺得中藥方劑的療效較慢、服用的藥物過多或因輕微的副作用而退出，因此建議日後在臨床試驗的研究上試驗前做好充分的溝通、加強病患服藥的順從性以及服藥的

方便性，已提高試驗的完成率。

本研究收案人數不足的原因為受到 SARS 影響而延滯計劃進行的時間，以及多數病患抱怨「方劑療效較慢、服用的藥物過多」等因素，因此減少第一階段的收案數，將方劑改以濃縮之科學中藥，減少藥物顆數，進行第二階段的雙盲試驗。

伍、結論與建議

初步研究中顯示當歸拈痛湯、黃耆五物湯及羌活勝濕湯在改善僵直性脊椎炎上並無顯著效果，而其他兩種中藥方劑：薏苡仁湯及桂枝芍藥知母湯則可能有效，值得進一步研究分析。就服藥之安全性而言，此五種方劑在服用上並無明顯之副作用。利用「前驅型研究」並同時配合實驗室評估之研究方式，應是僵直性脊椎炎療效評估之可行模式，但最後評估仍需藉由大規模之隨機雙盲安慰劑控制試驗以進一步確定。



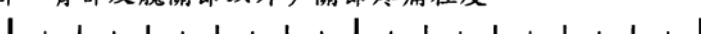
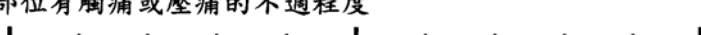

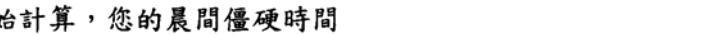
第二階段之隨機雙盲安慰劑控制研究臨床試驗中，就服藥之安全性而言，除少數病患有口乾、胃不適或胸悶等症狀，其他並無明顯之副作用。研究結果顯示中藥組（桂枝芍藥知母湯）及安慰劑組兩組間並無統計上之差異，因此推測桂枝芍藥知母湯對於僵直性脊椎炎之治療並無療效。

誌謝




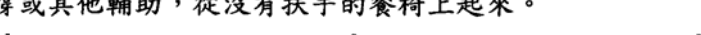
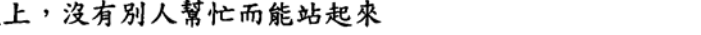
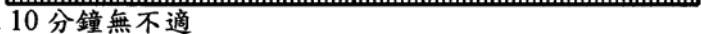
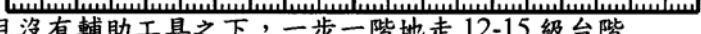
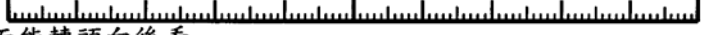


本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會，計畫編號 CCMP92-RD-030 提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

附錄一


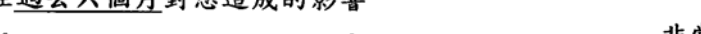
BASDAI·活性量表：過去一週內，這些問題的嚴重程度，在每一條線上標上 | 記號：

1. 疲累的感覺
完全沒有  非常嚴重
 2. 脊椎（包含頸部、背部及髖關節）疼痛程度
完全沒有  非常嚴重
 3. 其他（頸部、背部及髖關節以外）關節疼痛程度
完全沒有  非常嚴重
 4. 身體任何部位有觸痛或壓痛的不適程度
完全沒有  非常嚴重
 5. 早上起床晨間僵硬程度
完全沒有  非常嚴重
 6. 從起床開始計算，您的晨間僵硬時間
完全沒有  非常嚴重
- 0 0.5 1 1.5 2 小時

僵直性脊椎炎 BASFI 功能量表：過去一週內，下列這些問題的嚴重程度：

1. 沒有別人幫忙或輔助工具之下，穿上襪子或緊身褲。
非常容易  完全做不到
2. 沒有輔助工具之下，彎腰撿起地上的筆
非常容易  完全做不到
3. 沒有輔助工具之下，從高架架上拿東西
非常容易  完全做不到
4. 不用手支撐或其他輔助，從沒有扶手的餐椅上起來。
非常容易  完全做不到
5. 平躺在地板上，沒有別人幫忙而能站起來
非常容易  完全做不到
6. 不扶物站立 10 分鐘無不適
非常容易  完全做不到
7. 不扶欄杆且沒有輔助工具之下，一步一階地走 12-15 級台階
非常容易  完全做不到
8. 不用轉身而能轉頭向後看
非常容易  完全做不到
9. 從事運動，園藝，物理治療等活動
非常容易  完全做不到
10. 在家或工作場所從事一整天的活動。
非常容易  完全做不到

僵直性脊椎炎 BAS-G 整體量表

1. 您的疾病在過去一週對您造成的影響
完全沒有  非常嚴重
2. 您的疾病在過去六個月對您造成的影響
完全沒有  非常嚴重

附錄二

ASAS Criteria for response

Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group, Anderson et

al. A&R, 2001, Sep. 1876-86

Improvement of $\geq 20\%$ and absolute improvement of ≥ 10 units (on a scale of 0–100) in \geq of the following 4 domains:

- Patient global assessment
- Pain
- Function
- Inflammation

Absence of deterioration in the potential remaining domain, where deterioration is defined as a change for the worse of $\geq 20\%$ and net worsening of ≥ 10 units (on a scale of 0–100)

陸、參考文獻

1. Laval SH, Calin A, Wordsworth BP et al: Whole-genome screening in ankylosing spondylitis: evidence of non-MHC genetic-susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2001; 68:918-26.
2. McGonagle D: Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet* 1998;352:1137-41.
3. Braun J, Sieper J: Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24:697-705.
4. Dougados M: The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-25.
5. Dougados M, Behier JM, Jolchine I et al: Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001; 44:180-5.
6. Mease PJ, Bernard S: Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356:385-7.
7. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D et al: Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor-[alpha] (infliximab) in spondyloarthropathy: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000; 9:428-32.
8. Brandt J, Haibel H, Cornely D et al: Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1346-52.
9. Braun L, Sieper J: Anti-TNF[alpha]: a new dimension in the pharmacotherapy of the spondyloarthropathies !? *Ann Rheum Dis* 2000; 59:404-6.
10. Breban M, Gombert B, Amor B: Efficacy of thalidomide in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:580-1.
11. Maksymowych WP, Jhangri GS, Russell AS. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory

- ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:766-73.
12. Huang F, Wei CC, Breban M: Thalidomide in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002 (in press).
 13. Wei CC: HLA-B27 subtypes in Chinese with ankylosing spondylitis and normal controls. *J Rheumatol* 1998; 25 (suppl 54): 27.
 14. Wei CC: HLA-A, B antigens in HLA-B27 negative ankylosing spondylitis patients in Taiwan. *J Rheumatol* 2000; 27: 28-9.
 15. 魏正宗，僵直性脊椎炎，臺灣醫界，1995; 38:699-704.
 16. 魏正宗，血清陰性脊椎關節病變，當代醫學，2001; 28:674-8.
 17. 周運炳、陳德新、王川等，螞蟻風濕靈治療強直性脊柱炎 75 例療效觀察，四川中醫，1994，12（2）44~45
 18. 李在堯，中西醫結合治療強直性脊椎炎 80 例臨床觀察，新中醫，1994，26（7）24~27
 19. 陸肇中，強直性脊柱炎的辨證論治體會，天津中醫，1996，13（3）19~22
 20. 孟德儒、趙叢森、常忠等，強脊效靈丹治療強直性脊柱炎臨床研究，湖北中醫雜誌，1995，17（3）37~39
 21. 王鳳儀、馬在山，老中醫治療強直性脊柱炎的經驗，北京中醫，1993（2）43~44
 22. 松春、盧燕等，中醫辨證治療兒童強直性脊柱炎 34 例，北京中醫，1997（1）29
 23. 張恩霖，雷公藤配合中藥治療強直性脊柱炎 68 例，福建中醫藥，1996，27（2）12~13
 24. 邱玉珍，腎痹湯治療強直性脊柱炎 30 例，陝西中醫，1991，12（12）62
 25. 高根德、程春葵，扶正化痰為主治療強直性脊椎炎，上海中醫藥雜誌，1991（9）15~16
 26. 杜秀蘭、付新利、劉英，雷公藤複方治療強直性脊椎炎 62 例，山東中醫雜誌，1995，14（12）544~545
 27. 潘青海、李永燦，散痹湯治療強直性脊柱炎 32 例，陝西中醫，1990，11（3）177

28. 戴朝壽、賀秀蓮，烏頭桂枝湯治療強直性脊柱炎 89 例，國醫論壇，1996，11 (2) 16
29. 嚴碧玉、楊少峰、薑習灸等，中藥抗風濕片治療強直性脊柱炎療效觀察，中西醫結合雜誌，1990，10 (11) 652~654
30. 郭遠清、饒光立、姚鳳祥等，風濕康膠囊治療強直性脊柱炎 120 例，中國中西醫結合雜誌，1993，13 (10) 622
31. 陳紀藩、邱聯群，通痹靈治療強直性脊椎炎 32 例療效觀察，新中醫，1994，26 (7) 22~2