

# 补肾祛寒治尪汤治疗肾虚血瘀证膝骨性关节炎 65例临床探讨

刘克骏\*, 麻承德, 伍真  
(西宁市第二人民医院, 西宁 810000)

**[摘要]** **目的:**观察补肾祛寒治尪汤治疗肾虚血瘀证膝骨性关节炎(KOA)的临床疗效及对血清和关节液白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平的影响。**方法:**采用随机按数字表法将137例肾虚血瘀型KOA患者分为对照组68例和治疗组各69例。期间对照组脱落3例,治疗组脱落4例。对照组口服盐酸氨基葡萄糖片,480 mg/次,3次/d,治疗组在对照组治疗的基础上采用补肾祛寒治尪汤内服,1剂/d。两组疗程均为6周。采用西部安大略麦克马斯特大学骨关节炎指数可视化量表(WOMAC)对两组患者的症状体征进行评分,检测两组患者治疗前后的血液流变学指标及血清和关节液白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平。**结果:**对照组临床有效率为87.69%,治疗组为96.92,治疗组优于对照组( $P < 0.05$ );治疗后治疗组日常活动、关节僵硬、疼痛和总分均低于对照组( $P < 0.01$ );治疗组治疗后血液流变学各项指标改善均优于对照组( $P < 0.01$ );治疗后治疗组血清和关节液中IL-6和TNF- $\alpha$ 水平均明显低于对照组( $P < 0.01$ )。**结论:**补肾祛寒治尪汤治疗肾虚血瘀型KOA患者临床疗效显著,其作用机制可能与其改善血液循环,减少炎症反应等作用有关。

**[关键词]** 补肾祛寒治尪汤;膝骨性关节炎;血液流变学;白介素-6;肿瘤坏死因子- $\alpha$

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)18-0175-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015180175

**Effect of Bushen Quhan Zhiwang Decoction in Treating 65 Cases with Kidney Deficiency and Blood Stasis Type Knee Osteoarthritis** LLU Ke-jun\*, MA Cheng-de, WU Zhen (Xining Second People's Hospital, Xining 810000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical efficacy of oral administration of Bushen Quhan Zhiwang decoction in the treatment of kidney deficiency and blood stasis type knee osteoarthritis (KOA) and its effect on levels of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) in serum and synovial fluid. **Method:** One hundred thirty-seven patients with kidney deficiency and blood stasis type KOA were divided into control group (68 cases) and treatment group (69 cases) by random number table. Three and four cases were dropped during treatment from control group and treatment group respectively. For control group, patients took glucosamine hydrochloride tablets (480 mg/time, 3 times/d). In addition to the therapy of control group, patients in treatment group were orally administered with Bushen Quhan Zhiwang decoction (1 dose/d, bid) and lantoprost (30 min/time, 1 time/d). Course of treatment were 6 weeks for both groups. The Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) score was used to evaluate the symptoms and signs of patients in two groups before and after treatment. The hemorheological indexes and levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  in the serum and synovial fluid were detected before and after treatment. **Result:** The effective rate of control group was 87.69%, which was superior to 96.92% of treatment group ( $P < 0.05$ ). The scores for daily activities, joint stiffness and pain and total score of WOMAC of treatment group were lower than those of control group ( $P < 0.01$ ). The hemorheological indexes in treatment group were superior to those in control group ( $P < 0.01$ ). The levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  in the serum and synovial fluid in treatment group were lower than that in control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Bushen Quhan Zhiwang decoction for oral administration shows significant efficacy in the treatment of kidney deficiency and blood stasis type KOA, and its mechanism may be related with improving blood circulation

**[收稿日期]** 20150327(151)

**[通讯作者]** 刘克骏, 硕士, 副主任医师, 从事骨科临床工作, Tel: 13639710528, E-mail: lkjenvoy@21.cn.com

and reducing inflammatory reaction.

**[Key words]** Bushen Quhan Zhiwang decoction; knee osteoarthritis; hemorheology; interleukin-6; tumor necrosis factor-alpha

骨性关节炎(OA)是中老年人常见病、多发病。随着人口老龄化问题的日益凸显,膝骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)的发病率将越来越高。膝关节作为机体主要的负重关节,是骨关节炎中最易发病的关节, KOA产生的膝关节软骨退行性变,已严重影响患者的工作和日常生活,因此临床防治KOA是急需解决的难题。

临床治疗该病的方法较多,由于KOA病因多、病程长,而手术疗法创伤大、术后产生各种并发症等,目前治疗该病尚无特别有效的方法和药物<sup>[1]</sup>。针对KOA肾虚血瘀证患者的病症特点,笔者近年采用补肾祛寒治尪汤治疗KOA,临床疗效良好。补肾祛寒治尪汤是我国名老中医焦树德教授创立的方剂,由《金匱要略》桂枝芍药知母汤合《和剂局方》虎骨散化裁而成,具有补肾祛寒,活血通络之功效。目前,补肾祛寒治尪汤已被用于风湿和类风湿病的治疗,其临床疗效良好<sup>[2-3]</sup>。盐酸氨基葡萄糖片是目前临床用于治疗KOA的常用西药<sup>[4]</sup>。本研究观察组在对照组治疗基础上加服补肾祛寒治尪汤治疗KOA的临床疗效,并对其作用机制进行了初步探讨。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 137例患者均来源于2012年2月—2014年7月西宁市第二人民医院骨科。随机按数字表法分为治疗组69例和对照组68例。治疗期间因临床资料不全、受试者依从性差和自行退出,治疗组脱落4例,对照组脱落3例。其中对照组65例,男性35例,女性30例;年龄49~70岁,平均(60.4±10.3)岁;病程1.2~5.5年,平均(2.3±1.1)年;左膝29例,右膝36例;治疗组65例,男性33例,女性32例;年龄51~70岁,平均(61.1±9.7)岁;病程1.1~6.2年,平均(2.5±1.3)年;左膝28例,右膝37例。两组患者在年龄、性别、病程等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 参照中华骨科学会的《骨性关节炎诊治指南草案》<sup>[5]</sup>标准制定。①近1个月大部分时间有膝痛;②关节活动时有关节摩擦感;③晨僵<30 min;④年龄≥38岁;⑤X射线片(站立或负重位):关节间隙变窄、软骨下骨硬化和(或)囊性变、关节缘骨赘形成;⑥关节液(至少2次)清亮、黏

稠,白细胞(WBC)<2 000个/mL。综合临床、实验室及X射线检查,符合①,②,③,④或①,③,⑤,⑥或①,②,③或①,④,⑤,⑥即可诊断为KOA。

**1.2.2 肾虚血瘀证诊断标准** 参照《中医病证诊断疗效标准·骨痹》<sup>[6]</sup>和膝关节骨性关节炎Ⅱ期临床试验方案<sup>[7]</sup>诊断标准制定。①主证:关节肿胀刺痛,痛有定处,拒按,关节活动不利;②次证:腰膝酸软,头晕耳鸣;③舌质紫暗或有瘀斑,脉沉细。

**1.3 纳入标准** ①符合上述西医和中医证候诊断标准;②年龄45~70岁;③近段时间未服用任何活血化瘀中药;④同意治疗过程中放弃其他治疗措施,依从本治疗方案;⑤患者签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①合并心血管、脑血管、肝、肾、造血系统、内分泌系统等严重原发性疾病及精神病;②病情危重,难以对本治疗方案的有效性作出确切评价者;③发病影响到关节者,如梅毒性神经病、代谢性骨病、急性创伤等;④过敏体质或对本治疗方案过敏者;⑤依从性差者。

**1.5 治疗方法** 对照组采用口服盐酸氨基葡萄糖片(江苏正大清江制药,国药准字H20060647),480 mg/次,3次/d;治疗组在对照组治疗的基础上采用补肾祛寒治尪汤内服,药物组成:补骨脂15 g,熟地黄20 g,续断15 g,淫羊藿10 g,制附片9 g<sup>(先煎)</sup>,骨碎补15 g,桂枝9 g,赤芍9 g,白芍9 g,知母9 g,羌活10 g,独活10 g,防风10 g,麻黄6 g,苍朮10 g,威灵仙15 g,伸筋草30 g,牛膝15 g,松节15 g,炙穿山甲9 g,地鳖虫10 g,透骨草20 g,寻骨风15 g,自然铜9 g。1剂/d,水煎煮2次,早晚温服。两组疗程均为6周。

**1.6 观察指标** ①西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC指数)<sup>[8]</sup>评分,包括5个疼痛项目,2个僵硬项目和17个日常生活受限项目,每个项目设5个等级评分为:0分(无),1分(轻),2分(中),3分(重),4分(严重);所得评分越低,膝关节功能恢复越好;②血液流变学检测,采用XN-3型血液黏度细胞电泳自动计检测两组治疗前、治疗后检测高切血液黏度、低切血液黏度、红细胞沉降率、纤维蛋白原和红细胞压积比;③检测治疗前后患者血清和膝关节液IL-6和TNF-α水平测定采用酶联免疫吸附法,IL-6试剂盒(上海韵涵生物,批号FKSH-001),TNF-α试剂盒(南京森贝伽生物,批号

SBJ\_H0038)。

**1.7 疗效标准** 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。对每位患者进行疼痛、关节僵硬、日常活动的症状、体征分级量化评分。治疗后根据评分结果按以下公式计算：

$$\text{主要症状体征改善率} = (\text{治疗前评分} - \text{治疗后评分}) / \text{治疗前评分} \times 100\%$$

治疗效果分为临床控制、显效、有效、无效四级。临床控制：疼痛、肿胀等症状消失，关节活动正常，积分减少  $\geq 90\%$ ；显效：疼痛、肿胀等症状基本消失，关节功能基本正常，能参与工作和日常活动，积分减少  $70\% \sim 95\%$ ；有效：疼痛、肿胀等症状基本消失，关节活动轻度受限，参与工作和日常活动的的能力有所改善，积分减少  $30\% \sim 69\%$ ；无效：与治疗前比较，各方面均无进步，积分减少  $< 30\%$ 。

**1.8 统计学处理** 数据分析采用 SPSS 17.0 统计分析软件，计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示，采用  $t$  检验进行组间比较，计数资料比较采用  $\chi^2$  检验，以  $P < 0.05$  表示比较有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床疗效比较** 治疗后治疗组临床疗效

有效率为  $96.92\%$ ，优于对照组的  $87.69\%$ ，两组比较有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	临床控制 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	有效率 /%
对照	14	28	15	8	87.69
治疗	25	27	11	2	96.92 <sup>1)</sup>

注：与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

**2.2 两组治疗前后 WOMAC 指数评分比较** 治疗后两组 WOMAC 量表各项指数评分与治疗前比较均有明显降低 ( $P < 0.01$ )；治疗后治疗组的日常活动受限、关节僵硬、关节疼痛和 WOMAC 总积分均低于对照组 ( $P < 0.01$ )，见表 2。

**2.3 两组治疗前后血液流变学比较** 治疗后两组患者的高切血液黏度、低切血液黏度、红细胞沉降率、纤维蛋白原和红细胞压积均比治疗前明显降低 ( $P < 0.01$ )，治疗组上述指标明显低于对照组 ( $P < 0.01$ )，见表 3。

表 2 两组患者治疗前后 WOMAC 评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 65$ )

Table 2 Comparison of WOMAC score between both groups ( $\bar{x} \pm s, n = 65$ )

组别	时间	日常活动受限	关节僵硬	关节疼痛	WOMAC 总积分
对照	治疗前	46.09 $\pm$ 11.12	4.62 $\pm$ 2.31	9.94 $\pm$ 3.40	58.39 $\pm$ 14.10
	治疗后	21.79 $\pm$ 6.61 <sup>1)</sup>	2.22 $\pm$ 0.93 <sup>1)</sup>	3.89 $\pm$ 1.22 <sup>1)</sup>	29.92 $\pm$ 3.97 <sup>1)</sup>
治疗	治疗前	46.22 $\pm$ 11.76	4.81 $\pm$ 2.51	10.01 $\pm$ 4.45	57.27 $\pm$ 13.65
	治疗后	15.82 $\pm$ 5.92 <sup>1,2)</sup>	1.19 $\pm$ 0.60 <sup>1,2)</sup>	2.75 $\pm$ 0.97 <sup>1,2)</sup>	20.03 $\pm$ 8.36 <sup>1,2)</sup>

注：与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ；与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$  (表 3 ~ 4 同)。

表 3 两组治疗前后各血液流变学指标变化比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 65$ )

Table 3 Comparison of hemorheological index between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 65$ )

组别	时间	血液黏度/mPa·s		红细胞沉降率 /mm·h <sup>-1</sup>	纤维蛋白原 /g·L <sup>-1</sup>	红细胞压积 /%
		高切	低切			
对照	治疗前	5.22 $\pm$ 2.44	15.91 $\pm$ 5.77	11.66 $\pm$ 4.93 <sup>1)</sup>	5.11 $\pm$ 1.90 <sup>1)</sup>	47.91 $\pm$ 12.87
	治疗后	4.16 $\pm$ 2.75 <sup>1)</sup>	13.24 $\pm$ 4.03 <sup>1)</sup>	8.99 $\pm$ 2.76 <sup>1)</sup>	4.13 $\pm$ 1.49 <sup>1)</sup>	45.11 $\pm$ 10.70 <sup>1)</sup>
治疗	治疗前	5.29 $\pm$ 2.43	15.85 $\pm$ 5.39	11.89 $\pm$ 4.91 <sup>1)</sup>	4.97 $\pm$ 1.78 <sup>1,2)</sup>	48.05 $\pm$ 13.29
	治疗后	3.04 $\pm$ 1.52 <sup>1,2)</sup>	11.21 $\pm$ 3.33 <sup>1,2)</sup>	7.03 $\pm$ 2.25 <sup>1,2)</sup>	3.10 $\pm$ 1.89 <sup>1,2)</sup>	43.09 $\pm$ 10.33 <sup>1,2)</sup>

**2.4 两组治疗前后血清和关节液 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平比较** 治疗后两组血清和关节液中 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平均明显下降 ( $P < 0.01$ )，且治疗后治疗组血清和关节液中 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平均明显低于对照组 ( $P < 0.01$ )，见表 4。

## 3 讨论

KOA 又称退行性关节炎或骨关节病，是由滑膜

关节退变引起的以关节僵硬、疼痛和屈伸不利为特征的膝骨关节病变。中医学认为 KOA 属于“痹证”、“膝痹”范畴。《证治准绳》记载：“有风，有湿，有寒，有热，有闪挫，有瘀血，有滞气，有痰积，皆标也，肾虚，其本也”。因此，人至中年以后，肝肾逐渐亏虚，不能养骨则膝痹骨痛；气血不足，又感风寒湿邪，气机运行不畅，血脉瘀阻，导致经脉痹阻，不通则

表 4 两组血清和关节液中 IL-6 和 TNF- $\alpha$  比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 65$ )

组别	时间	IL-6		TNF- $\alpha$	
		血清	关节液	血清	关节液
对照	治疗前	52.76 $\pm$ 9.92	111.33 $\pm$ 22.83	521.71 $\pm$ 78.13	214.22 $\pm$ 42.70
	治疗后	50.15 $\pm$ 8.80 <sup>1)</sup>	73.52 $\pm$ 14.07 <sup>1)</sup>	157.41 $\pm$ 29.03 <sup>1)</sup>	61.25 $\pm$ 20.02 <sup>1)</sup>
治疗	治疗前	53.39 $\pm$ 9.85	112.97 $\pm$ 23.20	511.02 $\pm$ 78.79	213.95 $\pm$ 42.94
	治疗后	47.28 $\pm$ 8.05 <sup>1,2)</sup>	62.63 $\pm$ 13.56 <sup>1,2)</sup>	134.12 $\pm$ 27.95 <sup>1,2)</sup>	50.57 $\pm$ 18.17 <sup>1,2)</sup>

ng·L<sup>-1</sup>

痛。可见肝肾亏虚是 KOA 的发病基础,外伤及风寒湿邪侵袭是诱因。

补肾祛寒治尪汤是焦树德教授总结创立,临床用于治疗肾虚寒盛型尪痹的有效方剂。现已广泛用于治疗类风湿关节炎肾虚寒盛证,从临床反馈信息来看,补肾祛寒治尪汤对类风湿关节炎肾虚寒盛证患者能够缓解临床症状、改善关节功能活动及体征,是治疗类风湿关节炎肾虚寒盛证的有效方药<sup>[2]</sup>。在本研究中,笔者采用补肾祛寒治尪汤治疗 KOA 肾虚寒盛证,取得较好临床效果。

补肾祛寒治尪汤方中以续断、补骨脂补肾阳、壮筋骨,制附片壮肾阳、祛寒邪,熟地黄补肾填精、养肝益血,共为君药;以骨碎补活血化瘀,祛骨风,淫羊藿补肾阳、祛肾风,透骨草、寻骨风、自然铜祛风壮骨,桂枝、羌活、独活、威灵仙搜散少阴、太阳经及肢体风寒湿邪,白芍养血荣筋、缓急舒挛,共为辅药;又以防风散风,麻黄散寒,配熟地黄可温肌腠,苍朮化湿,赤芍活血化瘀,知母滋肾清热,穿山甲通经散结,地鳖虫活瘀壮筋骨、伸筋草舒筋活络,松节通利关节共为佐药;其中赤芍、知母、地鳖虫兼具反佐之用,以防温药化热;牛膝益肾并能引药入肾为使药。诸药合用,共奏补肾祛寒,化湿疏风,活瘀通络,强筋壮骨之功。结果显示,补肾祛寒治尪汤内服治疗 KOA 减轻患者关节僵硬、疼痛以及日常生活受限临床症状,降低血液黏度,改善血液循环,且临床疗效优于对照组。

近年发现,细胞因子 IL-6 和 TNF- $\alpha$  过度表达均可引起软骨基质的异常降解,损害关节软骨和滑膜<sup>[9]</sup>。IL-6 作为骨性关节炎发病过程中的主要炎性细胞因子,能刺激产生蛋白酶及前列腺素 E<sub>2</sub>,从而破坏和抑制软骨修复,导致关节软骨进行性损伤<sup>[10]</sup>。TNF- $\alpha$  介导了软骨基质的降解,在抑制蛋白聚糖合成和软骨胶原产生中发挥重要作用,并可促进其降解,介导骨关节炎的软骨破坏<sup>[11]</sup>。本研究显示补肾祛寒治尪汤内服和离子导入联合西药治疗能降低患者血清和关节液 IL-6, TNF- $\alpha$  水平,提示补肾消痹汤和离子导入治疗 KOA 的作用机制可能是降

低血清和关节液中异常升高的 IL-6, TNF- $\alpha$ , 从而减轻炎症刺激,抑制上述因子的关节软骨基质破坏。其作用机制可能与其抑制患者关节液中 IL-6, TNF- $\alpha$  水平有关。

[参考文献]

[1] 徐颖鹏,谢利民,王文岳. 中药外治与西药治疗膝骨关节炎疗效及安全性 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(19): 2977-2984.

[2] 王建明,陶庆文,张英泽,等. 补肾祛寒治尪汤联合甲氨喋呤治疗类风湿关节炎肾虚寒盛证的疗效与安全性评价[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(5): 614-618.

[3] 田鑫,严泽,王伟钢,等. 补肾祛寒治尪汤及其拆方对胶原诱导性关节炎大鼠治疗作用的研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(2): 629-631.

[4] 高山,刘少楠,王传林,等. 盐酸氨基葡萄糖胶囊联合氯诺昔康片治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19(17): 2728-2731.

[5] 中华医学会骨科分会. 骨关节炎诊治指南[J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(10): 793-796.

[6] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 48-49.

[7] 高益民. 膝关节骨关节炎 II 期临床试验方案[J]. 中药新药与临床药理, 1998, 9(1): 16-18.

[8] Bellamy N. Pain assessment in osteoarthritis: experience with the WOMAC osteoarthritis index [J]. Semin Arthritis Rheum, 1989, 18(Suppl2): 14-17.

[9] Dias C N, Vasilceac F A, Durigan J L, et al. Analysis of local and systemic TNF- $\alpha$  and IL-1 $\alpha$  expression in the acute phase of knee osteoarthritis of rats[J]. Cytokine, 2014, 66(2): 164-165.

[10] 黄建武,黄影,黄建华. 软骨寡聚基质蛋白及细胞因子在补虚通络汤合双醋瑞因胶囊治疗膝骨关节炎中的表达[J]. 风湿病与关节炎, 2012, 1(4): 5-6.

[11] 程维,张玉辉. 臭氧注射治疗对膝骨性关节炎关节液中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的影响[J]. 西南国防医药, 2014, 24(4): 417-419.

[责任编辑 何希荣]