

· 临床 ·

骨痹方治疗肾虚血瘀型膝骨关节炎的疗效 观察及对软骨高频超声的影响

姜玉宝¹, 林昌松^{2*}, 李楠¹, 潘东梅¹, 卢军³

(1. 广州中医药大学, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405;
3. 普宁市中医医院, 广东 普宁 515300)

[摘要] **目的:**观察骨痹方治疗肾虚血瘀型膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)的临床疗效,探讨骨痹方的软骨保护作用。**方法:**将2015年6月—2016年2月来自广州中医药大学第一附属医院风湿病科门诊符合要求的86例KOA患者,按随机数字表法随机分配为2组,对照组(43例)给予盐酸氨基葡萄糖胶囊口服,治疗组(43例)在对照组的基础上口服骨痹方,疗程均为12周。于治疗前及治疗后第4、8、12周,通过观察国际骨关节炎常用的评分标准Lequesne指数、膝关节运动功能测试进行患者膝关节症状、功能及生活质量评定,采用高频超声进行关节软骨、滑膜、关节积液的评估,比较两组临床疗效,记录不良反应。**结果:**治疗组临床有效率为95.12%,对照组为77.5%,治疗组优于对照组($P < 0.05$);治疗组能够较快改善患者Lequesne指数评分、膝关节功能及减轻关节滑膜厚度、积液量、血流信号强度,治疗后上述指标治疗组优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$);两组关节软骨厚度均无明显改善,治疗组股骨内髌负重面软骨厚度高于对照组,但差异无统计学意义。**结论:**骨痹方能有效改善膝骨关节炎患者的临床症状及膝关节活动功能,提高生活质量,减轻滑膜炎,具有软骨保护作用。

[关键词] 骨关节炎; 肾虚血瘀; 骨痹方; 高频超声; Lequesne指数

[中图分类号] R287; R274 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)08-0166-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2017080166

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170214.0830.002.html>

[网络出版时间] 2017-02-14 8:30

Efficacy Observation on Gubi Prescription for Kidney Deficiency and Blood Stasis Type Knee Osteoarthritis and Its Effect on Articular Cartilage in High Frequency Ultrasound

JIANG Yu-bao¹, LIN Chang-song^{2*}, LI Nan¹, PAN Dong-mei¹, LU Jun³

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

3. Puning Hospital of Traditional Chinese Medicine, Puning 515300, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical effect of Gubi prescription on kidney deficiency and blood stasis type knee osteoarthritis (KOA) and investigate its protective function for articular cartilage. **Method:** The 86 cases of KOA patients who met the requirements from the department of rheumatology outpatient clinic in the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine since June 2015 to February 2016 were divided into 2 groups according to the random number table method. Patients in control group (43 cases) orally took glucosamine hydrochloride capsules, and patients in treatment group (43 cases) orally took Gubi prescription on the basis of the treatment in control group. The course of treatment was 12 weeks in both groups. Before

[收稿日期] 20160909(021)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81173634);广东省自然科学基金项目(2014A030313403)

[第一作者] 姜玉宝,在读博士,从事风湿病中医药研究,E-mail:jiangyubao163@163.com

[通讯作者] *林昌松,硕士,博士生导师,从事风湿病中医药研究,Tel:13802772276,E-mail:13802772276@163.com

treatment and 4, 8, 12 weeks after treatment, the Lequesne index and knee joint motion function tests were performed in patients to grade the knee joint symptoms, functions and quality of life, and their articular cartilage, synovial membrane and joint effusion were evaluated by high frequency ultrasound. In addition, their clinical curative effects were compared and adverse reactions were recorded. **Result:** The clinical efficacy was 95.12% in treatment group, higher than 77.5% in control group ($P < 0.05$), the treatment group could more quickly improve the Lequesne index score, knee function and reduce the joint synovial thickness, fluid volume, and blood flow signal strength, because after treatment, the above indexes in treatment group were better than those in control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The thickness of articular cartilage was not significantly improved in both groups, and the thickness of cartilage of medial femoral condyle in treatment group was larger than that in control group, but there was no significant difference between the two groups. **Conclusion:** Gubi prescription can effectively improve the clinical symptoms and the knee joint function of the patients with knee osteoarthritis, enhance the quality of life, reduce the inflammation of the synovial membrane, and may have a protective effect on cartilage.

[**Key words**] osteoarthritis; kidney deficiency and blood stasis; Gubi prescription; high frequency ultrasound; Lequesne index

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是以关节软骨细胞、细胞外基质以及软骨下骨组织正常合成和降解耦联失衡为特征的退行性病变^[1]。膝关节作为重要的负重关节, KOA 最为常见。临床主要表现为膝关节疼痛, 及关节肿胀、僵硬、萎软乏力、活动受限等。本病以中老年人多见, 40 岁人群的患病率为 10% ~ 17%, 60 岁以上为 50%, 75 岁以上人群则高达 80%^[2]。随着人口老龄化的进展, 本病发病率呈逐年上升趋势, 严重影响患者的健康及生活质量。由于发病机制尚不明确, 国内外尚无 OA 被彻底治愈的报道, 临床治疗以缓解疼痛、改善关节功能为目标, 主要给予口服非留体抗炎药、关节腔内注射玻尿酸钠等治疗, 疗效有限, 有一定副作用, 且不能减慢和阻止疾病的发展, 严重者需进行关节置换手术治疗^[3-4]。近年研究发现, 干细胞移植可促进软骨修复再生, 并证明了其治疗骨关节炎的有效性和安全性, 但仍处于基础实验研究阶段^[5]。

骨关节炎属于中医学中的“骨痹”范畴, 《黄帝内经》中指出: “痹在于骨则重, 在于脉则血凝而不流”, 林昌松教授认为, KOA 主要为肾虚血瘀证, 以“补益肝肾、活血通络”为指导原则, 将经典结合临床, 在《金匱要略》桂枝茯苓丸原方基础上进行化裁, 创制骨痹方, 用之临床, 能够明显改善 KOA 患者关节肿痛及活动功能。研究证明, KOA 患者存在血液循环异常, 伴有凝血-纤溶系统激活, 存在高凝及前血栓状态, 引起微循环障碍^[6-7]; 而补肾活血中药能够改善 KOA 血液流变学, 具有抗炎、抗氧化作用, 并可通过抑制滑膜细胞 Wnt/ β -链蛋白 (β -catenin) 信号通路, 减轻滑膜炎、改善滑膜、软骨微环境,

抑制软骨降解, 有利于 OA 的缓解和恢复^[8-9]。本研究采用骨痹方联合盐酸氨基葡萄糖胶囊口服, 治疗肾虚血瘀型 KOA, 观察其临床疗效, 并探讨其对关节软骨的保护作用, 为其在临床中的应用提供有力依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料 将 2015 年 6 月—2016 年 2 月来自广州中医药大学第一附属医院风湿病科门诊符合要求的 86 例 KOA 患者, 按随机数字表法分为对照组和治疗组, 各 43 例, 两组患者年龄、性别、病程及 X 射线 Kellgren-Lawrence (K-L) 分级等基线资料比较, 差异均无统计学意义, 具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较 ($n = 43$)

Table 1 Comparison of general information between two groups ($n = 43$)

组别	性别		年龄 ($\bar{x} \pm s$) /岁	病程 ($\bar{x} \pm s$) /年	K-L 分级/例		
	男	女			I 级	II 级	III 级
对照	12	31	56.61 ± 9.58	8.43 ± 4.26	12	26	5
治疗	9	34	55.73 ± 11.02	8.61 ± 5.11	15	24	4

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照中华医学会风湿病学分会 2010 年修订的《骨关节炎诊断及治疗指南》^[2] 之膝 OA 分类标准, 临床标准, ①近 1 个月大多数时间有膝关节疼痛; ②有骨摩擦音; ③晨僵时间 ≤ 30 min; ④年龄 ≥ 38 岁; ⑤有骨性膨大。满足 ① + ② + ③ + ④ 条, 或 ① + ② + ⑤ 条或 ① + ④ + ⑤ 条者可诊断膝 OA。临床 + 放射学 + 实验室标准, ①近 1 个月大多数时间有膝关节疼痛; ②X 射线示骨赘形

成;③关节液检查符合 OA;④年龄 ≥ 40 岁;⑤晨僵 ≤ 30 min;⑥有骨摩擦音。满足① + ②条或① + ③ + ⑤ + ⑥条或① + ④ + ⑤ + ⑥条者可诊断膝 OA。

1.2.2 中医诊断标准 参照国家中医药管理局《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》^[10] 制定,膝关节隐隐作痛或刺痛,痛处固定,局部有僵硬感,或麻木不仁,腰膝酸软无力,酸困疼痛,遇劳更甚,关节肿胀,关节活动障碍等,舌质暗淡或有瘀斑、瘀点,苔白或少苔,脉沉或细涩。

1.3 纳入标准 符合骨关节炎中、西医诊断标准;年龄 40 ~ 70 岁;膝骨关节炎 X 射线 K-L 分级^[11] I ~ III 级者;研究经广州中医药大学第一附属医院伦理委员会批准,患者自愿参加,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 伴有其他风湿病如类风湿关节炎、银屑病性关节炎、痛风性关节炎等及半月板撕裂、韧带损伤、代谢性骨病者;妊娠或哺乳期的妇女及精神病患者,无自制力,不能确切表达者;过敏体质或曾经对盐酸氨基葡萄糖胶囊及虫类中药过敏者;合并有心脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病及其他严重慢性疾病者;经研究人员判断,有其他原因不适合参与临床试验的患者。

1.5 治疗方法 对照组予盐酸氨基葡萄糖胶囊(山西中远威药业有限公司,国药准字 H20020306, 0.24 g/粒),2 粒/次,每日 3 次,饭后口服。治疗组在对照组的基础上口服骨痹方,骨痹方组成及煎服法如前期研究^[12],桂枝 10 g,茯苓 20 g,牡丹皮 10 g,白芍 15 g,桃仁(焯)10 g,姜黄 15 g,杜仲(盐)20 g,续断 15 g,全蝎 5 g,炙甘草 6 g。药物购自广州中医药大学第一附属医院中药房,水煎至 200 mL,每日 1 剂,饭后 1 次温服。两组疗程均为 12 周。

1.6 观察指标 根据《中药新药临床研究指导原则》^[13] 中骨关节炎疗效标准进行疗效评定:病情改善率 = (治疗前评分 - 治疗后评分) / 治疗前评分 $\times 100\%$ 。临床痊愈,疼痛等症状消失,关节活动正常,积分减少 $\geq 95\%$;显效,疼痛等症状消失,关节活动不受限,积分减少 $\geq 70\%$,且 $< 95\%$;有效,疼痛等症状基本消失,关节活动轻度受限,积分减少 $\geq 30\%$,且 $< 70\%$;无效,疼痛等症状及关节活动无明显改善,积分减少 $< 30\%$ 。

Lequesne 指数,参照 Lequesne 指数量表^[14],于患者治疗前后行 Lequesne 指数评分,评分包括膝关节休息痛(0 ~ 3 分),运动痛(0 ~ 3 分),局部压痛

(0 ~ 3 分),肿胀(0 ~ 3 分),晨僵(0 ~ 3 分)和行走能力(0 ~ 8 分),评分越高,则病情越重。

膝关节运动功能测试,①快速自由行走试验(Self-paced walk, SPW)^[15],在长度为 40 m 的直线试验场地,标明起止点,嘱患者在承受范围内尽可能快地行走,重复测试 2 次,中间充分休息,取时间较短者作为结果,时间单位为 s。②计时起立-行走试验(timed "Up & Go" test, TUG)^[16],要求患者坐在标准手扶椅上,起立并以安全舒适的步伐行走 3 m,并返回手扶椅上坐好。重复测试 2 次,取时间较短者作为结果,时间单位为 s。

超声检查方法,采用日立 Hitach 二郎神彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 5 ~ 12 MHz,选择骨骼肌肉低速血流条件,脉冲多普勒取样容积为 1 mm,声束与血流夹角 $< 60^\circ$ 。专定 1 名超声科副主任医师进行超声检查。检查方法,患者取仰卧位,观察髌上囊,先将受检者下肢伸直抬高 10° ,以使膝关节腔内液体汇入髌上囊,然后关节屈曲 30° ,连续纵、横切面探查髌上囊,探头切勿按压,于纵切面最大液深处测量。测量积液后用力按压探头,至髌上囊内液体刚消失为止,测量其内低回声带即滑膜的最大厚度,之后探查滑膜血流,于血流最丰富处冻结,对血流信号进行分级。令患者最大程度屈膝,以暴露股骨负重关节面软骨,使超声束近乎垂直于软骨面,超声波探头置于髌骨上方,垂直于皮肤作横向检查,测量股骨滑车关节窝的软骨厚度。将超声波探头置于髌骨两侧,纵向检查测量股骨内、外髌负重面软骨厚度,并评价软骨回声的清晰度。

关节软骨厚度评价,参照文献[17],股骨内、外侧髌负重面软骨厚度正常值范围为 1.2 ~ 1.9 mm,当 < 1.2 mm 为受损。滑膜厚度及关节腔积液深度评价,参照文献[18]标准:滑膜厚度 ≥ 2 mm 为增厚,关节间隙无回声区深度 > 2 mm 为关节积液。

滑膜血流信号按文献[19]分为 4 级,0 级,无彩色血流信号;I 级,有 1 ~ 2 处点状血流信号;II 级,有 3 ~ 4 处短线状或点状血流信号,且分布不超过 1/2 滑膜面;III 级,有树枝状及网状血流信号,且分布超过 1/2 滑膜面。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 11.0 进行统计学处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,同组前后用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者完成及脱落情况 共 86 例患者纳入

研究,对照组退出 3 例,其中 2 例失访,1 例因左足外伤后中断治疗,共 40 例完成观察;治疗组退出 2 例,其中 1 例失访,1 例中途症状缓解自行停药,予以退出,共完成 41 例观察。

2.2 两组患者临床疗效比较 治疗组临床有效率为 95.12%,对照组为 77.5%,治疗组优于对照组($\chi^2 = 5.3573, P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗后临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy in two groups

组别	例数	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	14	5	12	9	77.50
治疗	41	26	6	7	2	95.12 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者 Lequesne 指数评分比较 两组患者治疗前 Lequesne 指数评分无显著性差异。两组治疗 8,12 周后 Lequesne 指数评分均较治疗前显著降低($P < 0.01$),治疗组在第 4,8,12 周 Lequesne 指数评分均显著低于对照组($P < 0.01$);第 8,12 周两组 Lequesne 指数评分持续显著下降($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 Lequesne 指数评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of Lequesne index scores in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	Lequesne 指数评分
对照	治疗前	43	12.29 ± 3.16
	第 4 周	43	11.36 ± 2.87
	第 8 周	42	9.29 ± 2.36 ^{1,2)}
	第 12 周	40	6.34 ± 1.81 ^{1,2)}
治疗	治疗前	43	12.51 ± 3.72
	第 4 周	42	9.82 ± 2.41 ^{1,3)}
	第 8 周	42	7.23 ± 2.26 ^{1,2,3)}
	第 12 周	41	4.93 ± 1.75 ^{1,2,3)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与治疗组第 4 周比较²⁾ $P < 0.01$;与对照组同一时间点比较³⁾ $P < 0.01$ 。

2.4 两组患者膝关节运动功能比较 两组患者治疗前 SPW 与 TUG 用时比较,差异无统计学意义。治疗组在第 4,8,12 周 SPW 明显优于对照组($P < 0.05$),在第 8,12 周 TUG 明显优于对照组($P < 0.05$),两组治疗 8,12 周后 SPW, TUG 均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且第 12 周显著优于第 8 周($P < 0.01$)。见表 4。

2.5 两组患者关节超声检查比较 治疗前两组膝关节软骨厚度及滑膜厚度、积液量、滑膜血流信号强度均无明显差异。治疗 12 周后,两组关节软骨厚度

表 4 两组患者治疗前后膝运动关节功能比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of knee function before and after treatment in two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	SPW	TUG
对照	治疗前	43	75.29 ± 26.74	27.97 ± 12.05
	第 4 周	43	71.18 ± 24.37	26.31 ± 10.33
	第 8 周	42	63.46 ± 22.17 ¹⁾	22.01 ± 8.81 ^{1,3)}
	第 12 周	40	51.32 ± 16.51 ^{2,4)}	16.93 ± 6.59 ^{2,4)}
治疗	治疗前	43	74.56 ± 25.61	27.04 ± 11.81
	第 4 周	42	58.18 ± 22.93 ^{2,5)}	25.22 ± 9.83
	第 8 周	42	49.82 ± 15.34 ^{2,6)}	18.46 ± 7.03 ^{2,4,5)}
	第 12 周	41	36.75 ± 12.30 ^{2,4,6)}	13.20 ± 5.77 ^{2,4,6)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与治疗组第 4 周比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$;与对照组同一时间点比较⁵⁾ $P < 0.05$,⁶⁾ $P < 0.01$ (表 6 同)。

均有下降趋势,与治疗前比较无统计学差异,治疗组股骨内髁负重面软骨厚度高于对照组,两组差异无统计学意义。见表 5。与治疗前比较,治疗组治疗 4 周后积液开始明显减轻($P < 0.05$),第 8 周后滑膜厚度和血流信号开始明显减轻($P < 0.05, P < 0.01$),至第 12 周后显著减轻($P < 0.01$);对照组治疗 8 周后积液量开始明显减轻($P < 0.05$),第 12 周显著减轻($P < 0.01$),治疗 12 周后滑膜厚度和血流信号均较治疗前明显减轻($P < 0.05, P < 0.01$);治疗 12 周后,治疗组滑膜厚度、积液量、滑膜血流信号强度均明显低于对照组($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 6。

表 5 两组患者治疗前后膝关节软骨厚度比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of knee cartilage thickness in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	髁间窝	外髁负重面	内髁负重面
对照	治疗前	43	1.92 ± 0.24	0.85 ± 0.29	0.78 ± 0.24
	第 4 周	43	1.92 ± 0.21	0.85 ± 0.26	0.76 ± 0.25
	第 8 周	42	1.91 ± 0.22	0.84 ± 0.26	0.75 ± 0.26
	第 12 周	40	1.90 ± 0.19	0.83 ± 0.25	0.75 ± 0.25
治疗	治疗前	43	1.94 ± 0.24	0.86 ± 0.31	0.79 ± 0.26
	第 4 周	42	1.93 ± 0.22	0.86 ± 0.28	0.79 ± 0.24
	第 8 周	42	1.92 ± 0.23	0.85 ± 0.26	0.78 ± 0.25
	第 12 周	41	1.93 ± 0.10	0.85 ± 0.24	0.78 ± 0.23

2.6 不良反应 对照组 1 例,出现腹泻;治疗组 1 例,出现服药后胃胀。予对症处理后症状消失,顺利完成观察。对照组及治疗组不良反应发生率分别为 2.50%, 2.43%, 差异无统计学意义。

表 6 两组患者膝关节滑膜厚度、积液深度、滑膜血流信号强度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of knee joint synovial thickness, effusion depth, and synovial blood flow signal strength in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	滑膜厚度/mm	积液深度/mm	滑膜血流信号/个			
					0 级	I 级	II 级	III 级
对照	治疗前	43	4.95 ± 1.53	10.81 ± 3.68	6	9	21	7
	第 4 周	43	4.76 ± 1.49	9.66 ± 3.31	6	11	20	6
	第 8 周	42	4.32 ± 1.41	9.13 ± 2.91 ¹⁾	8	12	18	4
	第 12 周	40	3.84 ± 1.37 ²⁾	7.02 ± 2.78 ^{2,4)}	9	14	15	2 ^{1,3)}
治疗	治疗前	43	5.03 ± 1.61	11.09 ± 3.74	5	8	23	7
	第 4 周	42	4.87 ± 1.53 ¹⁾	9.24 ± 3.22	7	11	19	5
	第 8 周	42	4.19 ± 1.33 ^{1,3)}	8.05 ± 2.81 ²⁾	11	12	17	2 ¹⁾
	第 12 周	41	3.24 ± 1.17 ^{2,4,5)}	5.34 ± 2.55 ^{2,4,6)}	17	14	9	1 ^{2,3,5)}

3 讨论

OA 是一种以负重关节受累为主,累及全身多关节的退行性病变,其主要病理表现为软骨的退化及滑膜炎、关节积液、骨赘形成,表现为关节肿痛、僵硬,活动受限,甚至关节畸形^[19-20]。膝关节是重要的承重关节,最易受累,对生活质量影响较大,因此早期诊断和治疗 KOA 非常重要。本病的检查手段以 X 射线检查最为常用,可见关节间隙变窄,骨质增生等表现,但难以显示关节软骨病变及滑膜增生等改变;磁共振成像(MRI)可以敏感地观察到软骨的退变、滑膜及关节周围软组织的改变,但因价格昂贵,限制了其广泛的应用;高频超声是一种无创无辐射的检查手段,分辨率高,能敏感地观察到软骨、滑膜的早期改变,其敏感性及准确性与 MRI 相当,且价格低廉,可在临床上广泛应用^[21-22]。本研究将关节彩超作为评估手段。

OA 的治疗以止痛为主,非甾体类消炎药(NSAIDs)最为常用,因 OA 常为中老年人多发,服用后易出现胃肠道损害,故临床用药多有顾忌,研究表明,长期口服 NSAIDs 可使关节软骨蛋白多糖和透明质酸的合成减少,加重关节软骨的破坏^[23]。氨基葡萄糖是一种糖胺聚糖,它能够促进关节软骨蛋白聚糖的合成,刺激关节软骨细胞的再生,保护软骨的正常形态结构;提高关节软骨的营养物质与水分的吸收;消除炎症,抑制炎症因子的生成,阻断炎症物质的扩散途径,有抗炎止痛,延缓或修复软骨病变的作用,已经作为一种治疗骨关节炎的临床常用药^[24]。

骨关节炎在中医属“痹证”、“骨痹”范畴,多因肝肾不足、瘀阻络脉而致。林昌松教授认为,本病因肾虚不能主骨生髓,迁延难愈,病久入络,络脉瘀阻,

不通则通,属虚实夹杂之证。且现代研究表明,骨性增生及退行性关节疾病相关疼痛可能缘自静脉回流受限和骨内血管阻塞^[25],与血瘀之病机暗合。林教授结合岭南地域特点,以补益肝肾、祛瘀通络为法,兼以祛风湿止痛,拟定骨痹方。本方以《金匱要略》桂枝茯苓丸为主,进行加减运用。方中白芍、桃仁、牡丹皮活血祛瘀通脉,通络止痛;桂枝、姜黄温经通络止痛;茯苓、炙甘草健脾益气,使生化有源,脾健湿去而痹除;杜仲、续断补益肝肾而强筋壮骨;全蝎具走窜之性,搜风剔络止痛。研究证明,桂枝茯苓丸方剂及单药均有抗炎、促进血液循环的作用^[26-27];姜黄有效成分亦能通过抑制肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6 等多种炎症因子及与炎症相关的大量分子靶向相互作用,而具有抗急性慢性炎症作用^[28]。杜仲、牛膝可以调节骨代谢、促进骨形成,刺激软骨细胞增殖,增加软骨 II 型胶原表达,恢复软骨基质成分,修复软骨损伤并且可以保护关节软骨^[29-32];全蝎有良好的镇痛及改善血液循环作用^[33-34]。全方配伍,使瘀去而新生,肾健骨壮,湿去痹除,共奏补肾健骨、活血通络之功。

本研究结果显示,治疗组临床有效率明显优于对照组,关节疼痛及功能改善亦明显优于对照组,说明骨痹方联合盐酸氨基葡萄糖胶囊,可有效改善骨关节炎的临床症状、关节功能,进而提高生活质量。关节超声观察到 OA 有明显的关节滑膜增厚、血流型号增强、关节积液及软骨的变薄,经治疗后,滑膜炎症可明显减轻,且治疗组优于对照组;超声观察到试验结束时,软骨厚度均有所降低,并且治疗组软骨厚度高于对照组,说明骨痹方可能具有软骨保护作用。

综上所述,骨痹方治疗肾虚血瘀型膝骨关节炎

疗效显著,可以改善骨关节炎的临床症状及关节功能,并且具有一定的软骨保护作用,延缓病情进展,充分体现了中药整体观念在临床中的重要性,临床应尽早进行中药干预。由于观察时间尚短,未能观察到软骨厚度变化统计学上的差异,本方是否可以阻止软骨的退化,乃至促进关节软骨的修复,有待进一步研究。因生活、环境、体重、体内激素变化等多重因素对 OA 的影响,欲实现软骨破坏的逆转、从根本上改善疾病的进展,须将多重因素综合考虑、综合干预,才能达到预期的治疗效果。

[参考文献]

[1] 张平平,向川. 骨髓间充质干细胞治疗骨关节炎:可能与未来[J]. 中国组织工程研究,2014,18(6):968-973.

[2] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华医学会风湿病学分会,2010,14(6):416-419.

[3] 王瀚,马敏,尹峰. 脂肪干细胞治疗骨关节炎的研究进展及应用前景[J]. 中华关节外科杂志:电子版,2016,10(3):337-340.

[4] 王朴,刘遛,阳筱甜,等. 体外冲击波对兔膝关节软骨保护和软骨下骨重塑的作用与机制研究[J]. 四川大学学报:医学版,2014,45(1):120-125.

[5] Jo C H, Lee Y G, Shin W H, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a Proof-of-Concept clinical trial [J]. Stem Cells,2014,32(5):1254-1266.

[6] 刘健,万磊,冯云霞,等. 四种风湿病患者血小板参数变化及外周血 BTLA、Treg 观察[J]. 中国免疫学杂志,2014,30(4):508-511.

[7] Iba T, Gando S, Murata A, et al. Predicting the severity of systemic inflammatory response syndrome (SIRS)-associated coagulopathy with hemostatic molecular markers and vascular endothelial injury markers [J]. J Trauma,2007,63(5):1093-1098.

[8] 高戈,吴彝,田静,等. 补肾活血祛瘀方治疗膝骨关节炎临床疗效及其对血液流变学、抗炎、抗氧化的影响[J]. 中国中药杂志,2012,37(3):390-396.

[9] 肖志锋,王德刚,许传勇,等. 补肾活血方对 Wnt/ β -catenin 信号通路介导的人滑膜细胞与正常软骨细胞共培养体系的调控作用[J]. 中国中医骨伤科杂志,2016,24(4):1-6.

[10] 国家中医药管理局. 22 个专业 95 个病种中医诊疗方案[M]. 北京:中国中医药出版社,2010:129-130.

[11] Kellgren J H, Lawrence J S. Radiological assessment of osteoarthritis [J]. Ann Rheum Dis, 1957, 16(4):494-502.

[12] 李楠,林昌松,杨织杼,等. 骨痹方治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 时珍国医国药,2016,27(1):120-122.

[13] 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:人民卫生出版社,1993:349-353.

[14] 唐立龙,邓华亮,赵勇,等. 健康大学生生活事件与躯体健康状况的关系研究[J]. 世界中医药,2013,8(2):117-121.

[15] Kennedy D M, Stratford P W, Wessel J, et al. Assessing stability and change of four performance measures: a longitudinal study evaluating outcome following total hip and knee arthroplasty [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2005,6(1):3.

[16] Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons [J]. J Am Geriatr Soc, 1991,39(2):142-148.

[17] Aisen A M, McCune W J, MacGuire A, et al. Sonographic evaluation of the cartilage of the knee [J]. Radiology,1984,153(3):781-784.

[18] Wahher M, Harms H, Krenn V, et al. Synovial tissue of the hip at power Doppler US: correlation between vascularity and power Doppler US signal [J]. Radiology, 2002,225(1):225-231.

[19] Lagnoco A, Epis O, Delle-sedie A, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist XVII: role of color Doppler and power Doppler [J]. Clin Exp Rheumatol, 2008,26(5):759-762.

[20] 郭泰,宣雯霞,毕树雄. 膝骨关节炎的治疗进展[J]. 中国药物与临床,2014,14(3):330-332.

[21] Kasukawa R, Shio K. Color flow signals of six-joint Doppler sonography correlate with disease activity in patients with rheumatoid arthritis [J]. Mod Rheumatol, 2013,23(1):203-204.

[22] Esen S, Akarimrak U, Aydin F Y, et al. Clinical evaluation during the acute exacerbation of knee osteoarthritis: the impact of diagnostic ultrasonography [J]. Rheumatol Int,2013,33(3):711-717.

[23] Verkleij S P, Luijsterburg P A, Bohnen A M, et al. NSAIDs vs acetaminophen in knee and hip osteoarthritis: a systematic review regarding heterogeneity influencing the outcomes [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2011,19(8):921-929.

[24] 韩国栋,蒋再轶,谭洁,等. 仙灵骨葆胶囊联合盐酸氨基葡萄糖片治疗膝骨性关节炎[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(17):263-265.

[25] 吕厚山,孙铁铮,刘忠厚. 骨关节炎的诊治与研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2004,10(1):7-22.

[26] 黄浔芳. 桂枝茯苓丸治疗子宫内膜异位症的疗效观察[J]. 当代医学,2013,10(3):400-402.

- [27] Kim B H, Lee Y G, Lee J, et al. Regulatory effect of cinnamaldehyde on monocyte/macrophage-mediated inflammatory responses [J]. *Mediators Inflamm*, 2010, doi:10.1155/2010/529359.
- [28] Jurenka J S. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *curcuma longa*; a review of preclinical and clinical research [J]. *Altern Med Rev*, 2009, 14(2):141-153.
- [29] LIN J, FAN Y J, Mehl C, et al. *Eucommia ulmoides* Oliv. antagonizes H₂O₂-induced rat osteoblastic MC3T3-E1 apoptosis by inhibiting expressions of Caspases 3, 6, 7, and 9 [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2011, 12(1):47-54.
- [30] 谢国平, 王胜楠, 姜楠. 杜仲苷对炎性环境下软骨细胞的增殖和Ⅱ型胶原蛋白分泌的影响[J]. *按摩与康复医学*, 2014, 5(4):213-215.
- [31] Kim J Y, Lee J I, SONG M K, et al. Effects of *eucommia ulmoides* extract on longitudinal bone growth rate in adolescent female rats [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(1):148-153.
- [32] 李成付, 王玖忠, 边瑜健, 等. 牛膝醇提物促进兔骨关节炎软骨修复的作用及其机制的实验研究[J]. *中国临床研究*, 2015, 28(7):844-847.
- [33] 孔成诚, 张传标, 方成武. 不同提取方法全蝎镇痛、镇静、抗惊厥作用的考察[J]. *中国医药科学*, 2012, 2(4):39-41.
- [34] 谭璇, 彭延古, 黄莺, 等. 全蝎纯化液对凝血酶诱导血管皮细胞纤溶活性的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2010, 8(12):1484-1485.
- [责任编辑 张丰丰]

《中国实验方剂学杂志》简介

《中国实验方剂学杂志》主编为吴以岭院士,由国家中医药管理局主管,中国中医科学院中药研究所和中华中医药学会共同主办。以报道、介绍中医药研究为主旨的专业性学术期刊,创刊于1995年10月,目前为半月刊。

随着中医药政策扶持力度的加大和中医药科技创新的振兴,在中医药事业蓬勃发展的进程中,《中国实验方剂学杂志》也进入快速发展阶段!以下是本刊在各权威数据库中的最新评价数据及收录情况:

①中国知网《中国学术期刊影响年报》(2016年版):影响力指数(CI)学科排序3/122(中医药类122本期刊中排第3名);复合影响因子1.319,学科排序9/122;

②万方数据《中国科技期刊引证报告(扩刊版)》:H指标为16,总被引频次15664,复合影响因子1.620,在中医药类122本期刊中排序分别为第2,2,11名;

③入选“中国科学引文数据库来源期刊”(CSCD 2015—2016);

④入选最新版《北大中文核心期刊要目总览》(2014年版);

⑤入选“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊2016年版);

⑥被评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”(《中国学术期刊评价研究报告(武大版)(2017—2018)》)。