

# 骨灵膏及拆方制剂治疗骨性关节炎

陈文超<sup>1</sup>, 周然<sup>2\*</sup>, 王永辉<sup>2</sup>, 关建红<sup>2</sup>, 高丽<sup>2</sup>, 马艳苗<sup>2</sup>

(1. 湖北中医药大学, 武汉 430065; 2. 山西中医学院, 太原 030024)

**[摘要]** **目的:**探讨骨灵膏及拆方制剂骨膏、灵膏对骨性关节炎的临床疗效,确定膏剂疗效最优组方配伍方式。**方法:**实验分为 3 组,采用骨灵膏(Guling gao, GLG)、骨膏(Gu gao, GUG)、灵膏(Ling gao, LG)治疗骨性关节炎(osteoarthritis, OA)患者 153 例,每组 51 例;按照视觉模拟评分法(visual analogous scale, VAS)、Lysholm 膝关节功能评分(Lysholm kneescore, LKSS)等标准判定比较各组疗效。**结果:**各治疗组均能很好改善 VAS 及 LKSS 评分,降低关节肿胀及活动指数,骨灵膏较骨膏、灵膏更明显( $P < 0.05$ )。骨灵膏的疗效明显优于骨膏和灵膏组( $P < 0.05$ )。**结论:**骨灵膏与其拆方配伍制剂骨膏、灵膏比较,在治疗膝关节骨性关节炎方面疗效显著,提示以“脏病、络病”为指导思想联合组方配伍优于拆方。

**[关键词]** 骨碎补; 威灵仙; 膏滋; 骨性关节炎

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)01-0311-04

## Guling Gao and its Components in Treatment of Osteo-arthritis

CHEN Wen-chao<sup>1</sup>, ZHOU Ran<sup>2\*</sup>, WANG Yong-hui<sup>2</sup>, GUAN Jian-hong<sup>2</sup>, GAO Li<sup>2</sup>, MA Yan-miao<sup>2</sup>

(1. Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430065, China;

2. Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030024, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study effect of Guling gao (GLG) and its components like Guo Gao (GUG), Ling Gao (LG) on osteoarthritis and determine the efficacy of optimal compatibility. **Method:** Experiment was divided into 3 groups, GLG, GUG and LG group for treatment of osteoarthritis (OA) in 153 cases, 51 cases in each group; according to the visual analog scale (VAS), Lysholm knee function scores (LKSS) and other criteria were used to compare efficacy. **Result:** The treatment group greatly improved the VAS and LKSS score, reduce joint swelling and activity index, GLG, compared with GUG and LG group, was more obvious ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** GLG, compared with GUG and LG, has notably curative effect in treatment of knee osteoarthritis.

**[Key words]** *Drynaria fortunei*; *Clematis chinensis*; soft extract; osteoarthritis

膝关节骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)属于骨性关节炎范畴,因其发病部位以膝关节损伤为主而成为目前研究的重点,指腕掌关节、髋关节及肩关节等其他部位受损与 KOA 难以截然分开,故一般统称骨关节炎(osteoarthritis, OA)。随着人口老龄化进程的加速,OA 的发病率逐年增加,据统计有 40% 的老年人患有 OA<sup>[1]</sup>。该病已经成为老年人致残的

主要因素。

目前西医对 OA 的治疗以对症抗炎、止痛等改善临床症状为主,不能很好的阻断 OA 软骨退变的进程,缺乏疗效理想的药物;中医对 OA 的治疗主要以活血通络、祛风除湿等治疗邪实即“络病”为主,或者仅仅局限于个别脏腑,而对整体脏腑功能病变的治疗即“脏病”的治疗明显缺失,而在此基础上研制的中药制剂罕见。因此,本实验旨在通过按照“脏病和络病”原理组方配伍而成的中药制剂骨灵膏及其拆方的临床研究,证实其疗效及联合配伍的优势,以期为 OA 的治疗提供疗效理想的药物,奠定脏病和络病同治的联合组方配伍的思想理论基础。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 153 例患者来自太原小店区众济

**[收稿日期]** 20120508(011)

**[第一作者]** 陈文超,在读博士,医师, Tel: 13223511001, E-mail: cwc8200@hotmail.com

**[通讯作者]** \*周然,博士生导师,教授,从事中药药理学专业研究, Tel: 13903413552, E-mail: zhour58@sohu.com

门诊、武汉洪山惠民门诊。GLG 组 51 例(男 10 例,女 41 例),年龄 40 ~ 83(61.3 ± 4.7)岁,病程 0.1 ~ 7(3.5 ± 1.7)年。GUG 组 51 例(男 11 例,女 40 例),年龄 40 ~ 79(59.5 ± 6.6)岁,病程 0.1 ~ 7.5(4.1 ± 2.1)年。LG 组 51 例(男 9 例,女 42 例),年龄 40 ~ 80(59.3 ± 2.0)岁,病程 0.1 ~ 7.3(4.0 ± 2.4)年,各组患者性别、年龄、病程等资料均经统计学处理,具有均衡性。

**1.2 诊断标准** 膝关节 OA 现代临床诊断标准:参照《中国骨关节炎诊治指南》<sup>[2]</sup>(2007 年版)①近 1 月内反复膝关节疼痛;②X 射线片(站立或负重位)示关节间隙变窄、软骨下骨硬化和(或)囊性变、关节缘骨赘形成;③关节液(至少 2 次)清亮、黏稠,WBC < 2 000 个/mL;④中老年患者(≥40 岁);⑤晨僵 ≤ 3 min;⑥活动时有关节摩擦音(感)。综合临床、实验室及 X 射线检查,符合① + ②条或① + ③ + ⑤ + ⑥条或① + ④ + ⑤ + ⑥条,可诊断膝关节 OA。OA 的中医诊断标准:参照《中药新药临床研究指导原则》(2002 年修订版):①诊断主症:发病初期膝关节隐隐作痛,时痛时止,关节屈伸不利,活动后减轻,季节变化(以寒冷为主)则加重,缠绵难愈。起病隐袭、发病缓慢,以中老年人多见。次症:局部关节可轻度活动,活动时关节常有摩擦音。严重者可见肌肉萎缩,关节畸形;X 射线检查关节面凹凸不平,关节间隙变窄,软骨下骨质硬化,以及边缘唇样改变,骨赘形成。②症候分类:肢体关节疼痛,重着,屈伸不利,遇寒加重,得温减轻,面色苍白,行寒肢冷(寒湿凝证)。舌淡,苔薄白,脉沉细缓。其余分类有:气滞血瘀、痰湿凝滞等。

**1.3 纳入标准** ①符合诊断标准;②年龄在 40 ~ 83 岁;③了解试验风险,自愿参加研究,并按规定签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①与上述诊断标准或纳入标准不符的患者;②患有各种严重疾病(如心脑血管疾病、糖尿病肾病等)或传染病(HIV, H1N1 等)者;③妊娠期或哺乳期患者;④患有外伤性骨折等疾病者;⑤不能行使自主权利者。

**1.5 治疗方法及膏滋的制备** 分别按照 GLG, GUG, LG 口服(膏滋按汤剂 1 日量折算服用)治疗各阶段患者 45 d,每天 3 次,治疗后统计疗效。GLG 的制备:GLG 的组方骨碎补、威灵仙、巴戟天、羌活、独活、丹参、当归、川芎等。GLG 的(效合提取法)制备工艺:按主要功效分开提取,后合并浓缩,后加辅料(枣胶、金银花蜂蜜)收膏。GLG 的服用剂量:1

剂/d, 600 mL/剂, 200 mL/次, 200 mL 浓缩至 10 g, 单次冲服。GUG 的制备为组方:巴戟天、杜仲、熟地黄、黄芪、党参等。LG 的制备:组方为威灵仙、羌胡、独活、川芎、当归等。其余皆同 GLG。

**1.6 疗效评价标准** 疗效评定标准根据国家卫生部 1993 年颁发的《新药(中药)临床研究指导原则》<sup>[3]</sup>中的“骨痹”证临床疗效评定标准制定。

**1.6.1 临床观察评分** ①关节疼痛程度评定:采用视觉模拟评分法(visual analogous scale, VAS)。即 10 cm 模拟疼痛程度标尺法,该标尺一端为 0 代表无痛,另一端为 10,10 代表患者主观感觉最剧烈的疼痛。由同一治疗师评定患者治疗前及治疗 3 个疗程后,在负重站立 5 min 后感受膝关节疼痛的严重程度,患者在标尺上指出自己的疼痛程度。②关节肿胀指数:0 为无肿胀,1 为平骨标志,2 为高出骨标志,3 为关节周围肿胀或积液囊肿征。③关节活动指数:0 为活动正常,1 为活动度受限 30% 以下,2 为活动度受限 30% ~ 60%, 3 为活动度受限 60% 以上。

**1.6.2 膝关节功能评定**<sup>[4]</sup> 根据目前临床上常用的 Lysholm 膝关节功能评分(lysholm knee score, LKSS)评定,评分主要针对其中 8 大项共 35 小项,根据 Lysholm 膝关节功能评分表统计得出,总分 100 分,分数和临床症状呈正相关。

**1.6.3 疗效评定标准** Lysholm 膝关节功能评分:显效 > 70 分;有效 51 ~ 70 分;改善 31 ~ 50 分;无效 < 30 分。

**1.7 统计学方法** 数据处理采用 SPSS 14.0 统计软件, VAS, LKSS, 关节肿胀指数, 活动指数各组内治疗前后评分采用成对比较的 *t* 检验;上述检测项目组间比较采用 Student-Newman-Keuls 法;等级资料比较采用 Ridit 分析、近似  $\chi^2$  法检验统计量;计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 VAS 评分** GLG, GUG, LG 各组治疗前比较差异无统计学意义。各组治疗后,组内比较 VAS 评分有显著差异( $P < 0.05$ );组间比较, GLG 较 GUG, LG 改善 VAS 评分更明显( $P < 0.05$ ),表明 GLG 减轻疼痛效果优于其他组。见表 1。

**2.2 关节肿胀指数评分** 各组治疗前肿胀指数比较无差异。治疗后,各组内比较有显著差异( $P < 0.05$ );组间比较, GLG 较其他组肿胀指数改善最明显( $P < 0.05$ ),表明 GLG 能更好减轻关节肿胀体

表 1 各组治疗前后 VAS 评分( $\bar{x} \pm s, n = 51$ ) 分

组别	治疗前	治疗后
GLG	8.11 ± 0.54	1.10 ± 0.24
GUG	8.14 ± 0.27	5.39 ± 0.63 <sup>1)</sup>
LG	8.07 ± 0.69	3.71 ± 0.85 <sup>1)</sup>

注:与 GLG 组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$  (表 2 ~ 5 同)。

征。见表 2。

表 2 各组治疗前后关节肿胀指数评分( $\bar{x} \pm s, n = 51$ ) 分

组别	治疗前	治疗后
GLG	2.21 ± 0.24	0.50 ± 0.11
GUG	2.14 ± 0.30	1.39 ± 0.43 <sup>1)</sup>
LG	2.16 ± 0.19	1.21 ± 0.66 <sup>1)</sup>

**2.3 关节活动指数评分** 各组治疗前比较差异无统计学意义。各组治疗后,组内比较,关节活动指数有显著差异( $P < 0.05$ );组间比较,GLG 较 GUG, LG 关节活动指数改善最明显( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 各组治疗前后关节活动指数评分( $\bar{x} \pm s, n = 51$ ) 分

组别	治疗前	治疗后
GLG	2.13 ± 0.84	0.31 ± 0.11
GUG	2.17 ± 0.67	1.29 ± 0.23 <sup>1)</sup>
LG	2.15 ± 0.45	1.12 ± 0.43 <sup>1)</sup>

**2.4 LKSS 评分** 各组治疗前比较差异无统计学意义。各组治疗后,组内比较 LKSS 评分有显著差异( $P < 0.05$ );组间比较,GLG 较 GUG、LG 评分更高( $P < 0.05$ ),表明 GLG 整体改善 OA 症状优于其他组。见表 4。

表 4 各组治疗前后 LKSS 评分( $\bar{x} \pm s, n = 51$ ) 分

组别	治疗前	治疗后
GLG	23.61 ± 5.74	95.55 ± 6.74
GUG	23.59 ± 4.27	55.79 ± 7.83 <sup>1)</sup>
LG	23.67 ± 5.54	61.71 ± 4.51 <sup>1)</sup>

**2.5 各组疗效评定** 根据 Ridit 分析、近似  $\chi^2$  法检验统计出  $\chi_{0.05(2)}^2 = 18.48$ , GLG 与其他组比较疗效显著( $P < 0.05$ );表明 GLG 疗效优于拆方各组。见表 5。

### 3 讨论

OA 是中老年常见的慢性进行性骨关节疾病,又称退变性关节炎、增生性关节炎、软骨软化性关节炎等,其病因多为生物因素和力学因素刺激软骨、滑膜、软骨下骨,引起软骨细胞坏死、凋亡,软骨基质合

表 5 各组治疗前后临床疗效评定( $n = 51$ )

组别	显效/例	有效/例	改善/例	无效/例	总有效率/%
GLG	38	7	4	2	96.1 <sup>1)</sup>
GUG	16	14	9	12	76.5
LG	21	13	12	5	90.2

成代谢失衡而降解,滑膜组织炎性浸润而至粘连,软骨下骨硬化或囊性变,关节边缘骨赘形成,最终造成关节肿胀变形而致残。

中医认为 OA 属于“痹证”的范畴,而痹症主要原因是由于筋骨颓废失用而至,始发于脏腑功能低下,以肝肾衰退为主要病因病机,在《黄帝内经》有“肾主骨,肝主筋”;《素问·痹论》亦指出:“肾者,水脏也,今水不胜火,则骨枯而髓虚,故是不任厚,发为骨痛”。可见,肾气盛、肾精足则机体骨骼强健。通过补肾壮骨胶囊对兔膝骨性关节炎软骨细胞凋亡的影响<sup>[5]</sup>,研究表明:补肾壮骨胶囊可以抑制 Bax,促进 Bcl-2 表达,提高 Bcl-2/Bax,抑制关节软骨细胞的凋亡。通过健骨蠲痹胶囊抗炎镇痛作用的实验研究表明<sup>[6]</sup>:健骨蠲痹胶囊具有抗炎和镇痛的作用。目前通过独活寄生汤治疗膝骨关节炎临床观察表明<sup>[7]</sup>:独活寄生汤治疗膝 OA 疗效明显优于硫酸氨基葡萄糖组,具有较好的安全性。季卫锋等<sup>[8]</sup>研究表明:补肾法与活血法对 SD 大鼠膝骨性关节炎 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  及软骨 MMP-13, ADAMTS-5 mRNA 的影响在不同时期具有不同的作用,早期活血法作用较补肾法明显,但晚期补肾法较活血法显著,同时补肾活血法治疗效果最为明显。通过柔肝中药金利胶囊治疗 KOA 的作用及机制的实验表明<sup>[9]</sup>:其能延缓 OA 软骨退变,促进骨骼肌收缩蛋白基因的表达,改善软骨基质蛋白多糖的代谢。通过威灵仙对兔膝骨关节炎 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub> 的影响研究表明:威灵仙水提取液可降低兔膝骨关节炎局部 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub> 而发挥治疗作用<sup>[10]</sup>。周荣魁等<sup>[11]</sup>通过骨碎补总黄酮对骨关节炎兔膝软骨 MMP-1, MMP-3 和 TIMP-1 表达的研究表明:传统中药骨碎补总黄酮防治兔膝骨关节炎的作用机制可能为其能抑制骨关节炎兔膝软骨中 MMP-1, MMP-3 的表达。通过川芎嗪对鼠骨关节炎关节软骨 MMP-1, TIMP-1 表达的影响表明<sup>[12]</sup>:川芎嗪能明显降低软骨退变的程度,降低 MMP-1 的水平,增加 TIMP-1 的水平,具有保护和修复早期 OA 关节软骨的作用,可延缓 OA 的病理过程。通过当归多糖对大鼠骨性关节炎形态改变的影响研究表明<sup>[13]</sup>:当归多糖对大鼠骨性关节炎形态改变的影响研究表明<sup>[13]</sup>:当归多糖对大鼠骨性关节炎形态改变的影响研究表明<sup>[13]</sup>:当归多糖对大鼠骨性关节炎形态改变的影响研究表明<sup>[13]</sup>。

可促进退变软骨修复,降低滑膜炎症和纤维化程度。目前研究淫羊藿及骨形态发生蛋白 2 与家兔的骨折愈合的关系表明<sup>[14]</sup>:淫羊藿促进家兔骨折愈合的效果明显,与 BMP-2 的效果相当;淫羊藿能促进骨痂的形成,促进软组织增殖形成骨基质,从而促进软骨质内成骨过程。有研究表明<sup>[15]</sup>:独活寄生汤能降低 KOA 患者关节滑液中 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  和高敏 CRP 的产生,从而抑制炎症因子对关节软组织的破坏,延缓关节软组织的退变。因此通过整体脏腑、经络联合治疗必将是 OA 治疗的最优方法。

骨灵膏是我院周然教授多年的经验方通过特殊工艺“效合提取法”制备而成的膏滋剂型,其主要组方特点是将治疗“脏病”和“络病”联合一体,通过骨碎补、威灵仙、巴戟天、淫羊藿、枸杞、熟地黄、白芍等肝肾同补恢复颓废失用之筋骨功能;同时通过黄芪、党参、石斛、麦冬、茯苓等调理脾脏恢复人体后天气血生化之源,使筋骨润泽厚实;通过丹参、丹皮、生地黄及柴胡、羌活等调补心肺起到水火即济、气机调畅,令机体宗气充沛,气机舒畅,则络病自愈,再以川芎、当归、桃仁、赤芍、川牛膝等活血通络治疗“络病”联合,则对 OA 起到标本兼治的作用。本实验通过骨灵膏及其拆方制剂骨膏和灵膏的临床作用比较,证实按“脏病”和“络病”结合组方制剂骨灵膏能显著降低患者膝骨关节疼痛评分 VAS、减轻关节肿胀指数、改善病变关节活动度;Lysholm 膝关节功能评分 GLG 高于其他各组。因此骨灵膏在改善 OA 患者临床症状上明显优于单独补益脏腑的“骨膏”和单独活血化瘀的“灵膏”,证实其是治疗 OA 的一种疗效理想的制剂,值得临床推广应用。

#### [参考文献]

[1] Dieppe P A, Lohmander L S. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis[J]. Lancet, 2005 (9463):965.  
[2] 王澍寰,卢世壁,戴尅戎. 骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J]. 中华关节外科杂志,2007,1(4):281.

[3] 梁茂新,高天舒.《中药新药临床研究指导原则》脏腑诸证考察与分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2008,14(5):330.  
[4] 秦波,郭晓华,边琴. 骨痹康治疗膝关节骨性关节炎的临床观察[J]. 医药论坛杂志,2010,31(7):99.  
[5] 张世华,滕加文,王富军,等. 补肾壮骨胶囊对兔膝骨性关节炎软骨细胞凋亡的影响[J]. 杏林中医药, 2011,31(11):1126  
[6] 田纪祥,李洪梅,李小芹,等. 健骨蠲痹胶囊抗炎镇痛作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(5):186.  
[7] 余建华,张衡. 独活寄生汤治疗膝骨关节炎临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(7):215.  
[8] 季卫锋,童培建,袁小凤,等. 补肾法与活血法对 SD 大鼠膝骨性关节炎滑膜 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  及软骨 MMP-13、ADAMTS-5mRNA 的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志,2012,20(20):1.  
[9] 庞坚,曹月龙,石印玉,等. 金利胶囊对膝骨关节炎兔骨骼肌收缩蛋白基因与软骨基质蛋白多糖表达的影响[J]. 浙江中医药大学学报,2011,35(3):378.  
[10] 周效思,周凯,封芬. 威灵仙对兔膝骨关节炎 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub> 的影响[J]. 时珍国医国药,2011,22(5):1143.  
[11] 周荣魁,陈昌红,李贺,等. 骨碎补总黄酮对骨关节炎兔膝软骨 MMP-1、MMP-3 和 TIMP-1 表达的研究[J]. 江苏中医药,2011,43(1):80.  
[12] 李应池,王晓霞,邱桐,等. 川芎嗪对鼠骨关节炎关节软骨 MMP-1、TIMP-1 表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2011,29(9):2120.  
[13] 刘军,陈廖斌,汪晖,等. 当归多糖对大鼠骨性关节炎形态改变的影响[J]. 武汉大学学报:医学版,2010,31(5):608.  
[14] 王欣文,何爱咏,蔡羽中,等. 淫羊藿及骨形态发生蛋白 2 与家兔的骨折愈合[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2011,15(11):2030.  
[15] 程维,张玉辉. 独活寄生汤对膝骨关节炎患者关节滑液中细胞因子的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011,13(10):216.

[责任编辑 邹晓翠]