

双醋瑞因联合独活寄生汤治疗中老年膝骨性关节炎

张磊*,孙德昱

(新疆维吾尔自治区中医医院老年病科,乌鲁木齐 830000)

[摘要] 目的:评价双醋瑞因联合独活寄生汤治疗中老年膝骨性关节炎的临床疗效和安全性。方法:将确诊为膝骨性关节炎患者 120 例随机分为 A、B、C 3 组,A 组为独活寄生汤组,B 组为双醋瑞因组,C 组为独活寄生汤联合双醋瑞因组,分别采用相应治疗。3 组均以 1 个月为 1 个疗程,共观察、治疗 3 个疗程。以 VAS 评分、WOMAC 评分、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)治疗前后变化作为临床疗效判定指标,并对综合疗效评分做出评价,观察治疗过程中不良反应例数。结果:3 个月治疗后,3 组 VAS 评分,WOMAC 评分,ESR,CRP 均较治疗前有显著改善($P < 0.01$),C 组临床疗效指标改善情况要优于药物单用的 B 和 C 组($P < 0.05$),且综合疗效评价效果较好($P < 0.01$),且具有较低的不良反应率(7.5%)。结论:双醋瑞因、独活寄生汤是治疗膝骨关节炎的有效药物,临床疗效良好,联合使用效果更为显著,且无明显不良反应,值得推广。

[关键词] 膝骨性关节炎;双醋瑞因;独活寄生汤;中西医结合疗法

[中图分类号] R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2013)02-0299-04

Clinical Observation of Diacerein Combined with Duhuo Jisheng Decoction
in Treatment of Middle-old People with Knee Osteoarthritis

ZHANG Lei*, SUN De-yu

(Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese
Medicine Senile Diseases Section, Urumqi 830000, China)

[Abstract] Objective: To approach the curative effect and safety of Diacerein combined with Duhuo Jisheng decoction in the treatment of knee osteoarthritis. Method: One hundred and twenty patients with knee osteoarthritis were selected, which were divided into Duhuo Jisheng decoction group (group A), Diacerein group (group B) and combination group (group C) randomly. Every group was handled with the appropriate treatment. One month was a course, and totally with observation and treatment of three month. The VAS score, WOMAC score, ESR and CRP were the indicators of clinical efficacy, and the comprehensive efficacy score was evaluated. Result: After the treatment for three months, the VAS score, WOMAC score, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) were improved significantly than before ($P < 0.01$). The indicators of clinical efficacy in group C were better the group B and C ($P < 0.05$), the comprehensive efficacy score were also best ($P < 0.01$), and with a lower rate of adverse events (7.5%). Conclusion: Diacerein and Duhuo Jisheng decoction were effective drugs for treatment of the knee osteoarthritis; the clinical efficacy was more significant when combined together, and with no obvious adverse events. It is worth promoting.

[Key words] knee osteoarthritis; diacerein; Duhuo Jisheng decoction; Chinese and western therapy

骨性关节炎(osteoarthritis, OA)是临床难治的慢性退行性关节病变,以关节软骨和软骨下骨的破坏为主要特征,以中老年为主要发病群,负重膝关节受累为主要特点。膝关节 OA 的发病率为 9.56%,随着我国人口结构的老龄化,OA 患病率有上升的趋势^[1]。OA 目前的治疗方法很少,并且缺乏特异性的治疗药物。2005 年 5 月双醋瑞因作

[收稿日期] 20120710(018)
[通讯作者] * 张磊,副主任医师,从事中医内科老年病学,
Tel:18099200786, E-mail:24442468246@qq.com

为新药上市,国外的基础和临床研究表明其能够抑制白细胞介素-1(IL-1),能够很好改善 OA 的症状和抑制 OA 的发展^[2-3]。近年来中医药治疗 OA 成为热点,因为其确切的疗效和安全性,以及费用低治疗简便的特点被广泛接受。本项研究采用双醋瑞因联合独活寄生汤治疗 OA,并对其疗效和安全性做出评价。

1 资料与方法

1.1 病例资料 选择病例为 2010 年 12 月至 2012 年 2 月门诊和住院的膝 OA 患者较为完整病例资料 120 例,随机分为 A,B,C 3 组,每组各 40 例。其诊断符合 1995 年美国风湿病协会修订的分类标准^[4]。A 组中,男 12 例,女 28 例;年龄 38~82 岁,平均(56±14)岁,年龄中位数 50 岁;病程 4 个月~24 年,平均(8.9±6.2)年,病程中位数 7.2 年。B 组中,男 14 例,女 26 例;年龄 40~79 岁,平均(53±16)岁,年龄中位数 51 岁;病程 1~21 年,平均(8.1±7.1)年,病程中位数 7.4 年。C 组中,男 11 例,女 29 例;年龄 40~83 岁,平均年龄 57±10 岁,年龄中位数 55 岁;病程 4 个月~27 年,平均(8.3±5.9)年,病程中位数 7.4 年。3 组基线稳定,差异无统计学意义,具有可比性。病例中排除继发性骨关节炎、感染性关节炎等其他原因所致的关节疾患;晚期残毁性 OA;伴有严重心、肝、肾等疾病活动性胃肠病变者;孕期或哺乳期妇女。3 组一般资料比较无统计学差异,具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 干预措施 A 组给予双醋瑞因胶囊口服,双醋瑞因胶囊(商品名安必丁,规格为 50 mg/粒,云南积华药业有限公司)50 mg,早晚餐后口服,时间为 3 个月,若早晚餐后 2 次出现腹泻,改为晚餐后 50 mg 服用,若仍出现腹泻的 OA 患者需被剔除。B 组口服独活寄生汤(新疆维吾尔自治区中医院提供,药物组成:独活、细辛、秦艽、防风、肉桂、桑寄生、杜仲、牛膝、党参、茯苓、地黄、芍药、当归、甘草,并随

症加减),每次 1 袋(150 mL),每日 2 次,早晚饭后温服。C 组采用以上两种服药方法服药。

基础治疗包括疼痛严重时加用非甾体类抗炎药(NSAIDs)、保胃药物;直腿交替抬高练习,抬腿30~45°后保持 5~10 s,随后放松,每天 1 次,时间为 10 min 左右。

1.2.2 疗效评定指标 ①关节触痛和 20 m 步行痛改善情况:视觉模拟疼痛程度标尺法(visual analog scale,VAS 法,0~100 mm)^[5];②WOMAC 评分^[6]:满分为 96 分(包括 WOMAC 疼痛指数、WOMAC 关节僵硬指数、WOMAC 功能障碍指数);③红细胞沉降率(ESR)和 C 反应蛋白(CRP)。

1.2.3 综合疗效指标 患者对治疗反应的评价(满分 4 分;0 为无,1 为差,2 为一般,3 为好,4 为很好);医生对疾病情况的全面评价(满分 4 分;0 为很差,1 为较差,2 为一般,3 为好,4 为很好)。3 组分别于治疗前、治疗 12 周后对以上指标进行评定。

1.2.4 安全性评价 试验期间至结束后对患者进行临床症状、体征及血常规、尿常规、肝肾功、血沉等检查,收集试验期间所有临床不良事件,有严重反应则停药。

1.2.5 统计学方法 采用 SPSS 11.0 软件对 3 组的疗效、安全性进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异采用方差分析,计数资料率的比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效评价 无论单用独活寄生汤、双醋瑞因还是二者联合使用,VAS 评分,WOMAC 评分,ESR,CRP 治疗后均较治疗前有显著改善($P < 0.01$)。治疗后各组间比较,独活寄生汤和双醋瑞因的联用对 VAS 评分,WOAMC 评分,ESR,CRP 的改善要优于二者单用($P < 0.05$),独活寄生汤单用与双醋瑞因单用在改善 VAS 评分和 WOMAC 评分方面疗效相当,对 ESR,CRP 的改善双醋瑞因要优于独活寄生汤($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组患者临床疗效评价前后比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	VAS 评分/分	WOMA 评分/分	ESR/mm·h ⁻¹	CRP
A	治疗前	7.2±1.6	71.5±21.3	34.6±9.6	26.9±8.7
	治疗后	3.8±1.1 ^{1,2)}	42.8±11.4 ^{1,2)}	24.5±6.2 ^{1,2)}	18.4±6.7 ^{1,2)}
B	治疗前	6.9±1.4	71.8±22.9	32.1±8.5	25.3±8.4
	治疗后	3.7±1.3 ^{1,2)}	37.9±10.7 ^{1,2)}	21.4±5.8 ^{1,3,4)}	15.3±6.5 ^{1,2,4)}
C	治疗前	7.1±1.3	72.5±20.4	33.8±9.1	26.5±7.9
	治疗后	2.9±1.0 ¹⁾	29.1±9.3 ¹⁾	18.3±4.7 ¹⁾	11.2±5.4 ¹⁾

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;组间比较,C 组与 A,B 组间比较²⁾ $P < 0.01$,³⁾ $P < 0.05$,A 与 B 组间比较⁴⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 综合疗效指标 两组独活寄生汤和双醋瑞因的联用组患者自身评价和医生评价均优于单用组 ($P < 0.01$),单用组自身评价与医生评价效果相当。见表 2。

表 2 3 组综合治疗观察指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$) 分

组别	患者评价	医生评价
A	2.8 ± 0.6 ¹⁾	2.7 ± 0.9 ¹⁾
B	2.7 ± 0.9 ¹⁾	2.5 ± 0.5 ¹⁾
C	4.1 ± 1.1	4.8 ± 1.2

注: C 组与 A、B 组间比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 不良反应 A 组腹泻 1 例, 恶心 2 例, 腹胀 1 例, 不良反应率 10%, B 组腹泻 4 例, 上腹痛 2 例, 腹胀 1 例, 恶心 1 例, 呕吐 1 例, 双下肢轻度浮肿 2 例, 不良反应率 22.5%, C 组腹泻 1 例, 恶心 1 例, 头晕 1 例, 不良反应率 7.5%。其他血常规、尿常规、肝肾功、血沉等检查正常。独活寄生汤与双醋瑞因联合治疗组较单用双醋瑞因可降低不良反应率, $P < 0.05$ 。联合治疗组与单用中药汤剂组不良反应率相当, 无显著性差异。

3 讨论

随着全球老龄化, OA 已经成为全球性疾病。其发病机制尚不完全清楚, 目前认为与关节软骨的破坏和修复有关, 生物机械学、生物化学、炎症及免疫学因素都参与了 OA 的发病过程^[7]。传统治疗 OA 的常用药物为非甾体类抗炎药 (NSAIDs)。此类药物对关节疼痛、积液、肿胀具有较好作用, 但抑制关节软骨修复, 不能从根本上缓解病情^[8], 并因疼痛的缓解让患者放松治疗并过度使用关节, 加重软骨损伤, 且停药后易复发。受类风湿关节炎 (RA) 早期、联合、积极、长程 DMARDs 治疗策略的影响, OA 也应着眼于“改善病情治疗”, 早期应用预防软骨降解和促进软骨修复的药物。

双醋瑞因是一种新型的白介素抑制剂, 是从大黄中提取的蒽醌衍生物。研究认为, IL-1 β 在 OA 发病过程中起重要作用, 可致炎、致软骨分解^[9]。双醋瑞因则能抑制引起 OA 炎症反应的细胞因子 (如 IL-1 β , IL-6 等), 可逆转 IFN γ /LPS 诱导的铁调节蛋白 (IRP) 的活化^[10], 同时也抑制金属蛋白酶、激活软骨生长因子 (如 TGF- β), 从而具有软骨保护作用, 抑制软骨降解, 减少骨钙素而促进骨矿化, 促进软骨修复^[11]。国外多项临床试验显示, 双醋瑞因具有不弱于 NSAIDs 改善 OA 疼痛和关节功能的疗效^[12], 同时还能改善 OA 关节间隙狭窄的进程, 是一种新型改善 OA 症状和病情的慢作用药物 (SYSADOA)。

中医认为本病属骨痹范畴, 肾藏精主骨, 肝藏血主筋, 精血互化, 肝肾同源, 肝肾亏虚, 肾虚无以主骨, 肝虚无以养筋而致筋骨弛纵、膝痛无力, 加之气虚血瘀、痰浊阻滞、劳损外伤等而发生膝骨性关节炎。在治疗上宜标本兼顾, 以补益肝肾、强筋健骨为主, 再佐以活血化瘀、通络止痛, 以独活寄生汤为主方。方中独活、细辛、秦艽、防风长于祛风湿、止痹痛, 肉桂散寒邪、温血脉, 桑寄生、杜仲、牛膝补肝肾、强筋骨, 牛膝又可引诸药下行, 党参、茯苓、地黄、芍药、当归、甘草补肾活血健脾, 扶助正气。诸药相伍, 祛风散寒除湿, 补肝肾, 益气血, 全方祛邪扶正, 标本兼顾, 可使气血足而风湿除, 肝肾强而痹痛愈。王爱武等^[13]对独活寄生汤抗炎、镇痛作用的药效学进行了研究, 发现该方可明显抑制福尔马林致痛试验的第二时相的疼痛强度, 达到镇痛抗炎作用; 独活寄生汤对大鼠佐剂性关节炎原发性病变有明显的拮抗作用、对继发性病变也有显著的治疗作用, 说明独活寄生汤能通过减轻或抑制滑膜组织炎症而达到减轻或消除关节肿胀的作用。在膝 OA 症状较重时使用独活寄生汤治疗可以较快地缓解症状, 改善关节功能, 在膝 OA 长期治疗时, 应首选独活寄生汤, 因其疗效持久且具有较好的耐受性。^[14]

本研究结果显示, 经双醋瑞因联合独活寄生汤 3 个月治疗, 可使患者临床症状和体征明显改善, 并能较可靠地控制疾病活动, 同时明显降低单用双醋瑞因时产生的不良反应是一种理想、有效、安全的治疗组合, 为临床治疗膝 OA 提供了新的选择及理论支持。

[参考文献]

[1] 吴东海, 王国春. 临床风湿病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008; 508.

[2] Domagala F, Marti N G, Bog Danow I C Z P, et al. Inhibition of interleukin-1 β -induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF-Kappa β and AP-1: potential mechanism for Diacerein effects in osteoarthritis [J]. Biorheology, 2006, 43 (3/4): 577.

[3] Deisla N G, STOLTZ J F. *In vitro* inhibition of IL-1 β catabolic effects on cartilage: a mechanism involved on diacerein in anti-OA properties [J]. Biorheology, 2008, 45 (3/4): 433.

[4] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊治指南 (草案) [J]. 中华风湿病杂志, 2003, 7 (11): 702.

[5] 赫双林, 田宝斌, 王铃, 等. VAS 测痛法的临床初步评估 [J]. 中国医学科学院学报, 1994, 16 (5): 397.

中西医结合治疗昏迷患者 74 例

王宏宇*

(湖北省新华医院,湖北 汉口 430018)

〔摘要〕 目的:探讨中西医结合治疗昏迷患者的临床疗效观察。方法:选择我院 2009 年 1 月至 2011 年 1 月收治的 173 例昏迷患者,将患者按随机抽样法随机分为研究组和对照组,两组均根据病情给予原发病治疗。对照组 87 例患者,给予西医常规治疗(维持循环功能,纳洛酮促醒,保持呼吸道通畅,纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱等)。研究组 86 例患者,在对照组基础上给予中药复方中药治疗,观察两组治疗效果,苏醒时间以及测定昏迷观察量表(G-pcs)。结果:对照组有效率 75.86%,研究组有效率为 88.37%,两者比较,差异显著,有统计学意义($P<0.05$),与对照组苏醒时间(18.34 ± 4.64)h 比较,治疗组苏醒时间(11.56 ± 2.67)h,两者比较,差异显著,有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前比较,两组患者(G-pcs)评分均升高,差异显著,有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,与对照组患者(G-pcs)评分比较,研究组(G-pcs)评分均增加。两者比较,差异显著,有统计学意义($P<0.05$)。结论:中西医结合治疗昏迷效果显著,不良反应发生率低,值得临床推广。

〔关键词〕 中西医结合;昏迷;疗效观察

〔中图分类号〕 R287 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2013)02-0302-03

Clinical Observation of 74 Comatose Cases with A Combination of Traditional Chinese and Western Medicine Treatment

WANG Hong-yu*

(Hubei Xinhua Hospital, Hankou 430018, China)

〔收稿日期〕 20120826(018)

〔通讯作者〕 *王宏宇,Tel:13397189225,E-mail:745380869@qq.com

[6] Bellamy N, Buchanan W W, Golds Mith C H, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee[J]. J Rheumatol, 1988, 15 (12): 1833.

[7] 周江涛,刘献祥. 骨性关节炎软骨破坏机制及治疗研究进展[J]. 中医正骨,2004,16(11):56.

[8] 施桂英. 关节炎概要[M]. 2 版. 北京:中国医药科技出版社,2005:656.

[9] Blumenfeld I, Livne E. The role of transforming growth factor (TGF)-beta, insulin-like growth factor (IGF)-1, and interleukin (IL)-1 in osteoarthritis and aging of joints [J]. Exp Gerontol, 1999, 34 (7): 821.

[10] Pietrangelo A, Montosi G, Recalcati S, et al. Diacerein blocks iron regulatory protein activation in inamed human monocytes [J]. Life Sci, 1998, 63(3):L213.

[11] Boileau C, Tat S K, Pelletier J P, et al. Diacerein inhibits the synthesis of resorptive enzymes and reduces osteoclastic differentiation/survival in osteoarthritic subchondral bone: a possible mechanism for a protective effect against subchondral bone remodelling [J]. Arthritis Res Ther, 2008, 10(3): R71.

[12] Pavelk A K, Trc T, K Arpas K, et al. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double2 blind, placebocon trolled study with primary end points at two months after the end of a three2 month treatment period [J]. Arthritis Rheum, 2007, 56 (12): 4055.

[13] 王爱武,刘娅,雒琪,等. 独活寄生汤抗炎、镇痛作用的药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2008, 14(12): 61.

[14] 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):216.

〔责任编辑 邹晓翠〕