

追风关节丸联合硫酸氨基葡萄糖治疗肝肾亏虚、瘀血痹阻型膝骨关节炎临床研究^{*}

白艳荣¹ 徐军建¹ 吴茜² 张敏¹ 袁慧^{1**}

(1. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000; 2. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046)

摘要:目的 观察追风关节丸治疗肝肾亏虚、瘀血痹阻型膝骨性关节炎的临床疗效及安全性。方法 选取2015年4月—2019年7月我科收治的符合肝肾亏虚、瘀血痹阻型的膝骨关节炎患者110例,按就诊顺序分为治疗组和对照组,治疗组60例,对照组50例。对照组给予硫酸氨基葡萄糖,治疗组在此基础上联合追风关节丸,观察中医证候积分、疼痛评分(VAS)、膝部评分(Lyshom)、膝关节骨性关节炎指数评分(WOMAC)的变化,并在治疗前后测定血沉、C反应蛋白、软骨厚度,记录治疗周期内的安全事件,评价追风关节丸联合硫酸氨基葡萄糖治疗膝骨性关节炎的临床疗效及安全性。结果 治疗组有效率93.3%高于对照组得68%,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组患者VAS评分、WOMAC量表评分,ESR、CRP、中医证候积分较治疗前均明显降低,Lyshom评分升高($P < 0.05$),且治疗组优于对照组($P < 0.05$)。两组软骨厚度均较治疗前增加,治疗组优于对照组,但无统计学意义($P > 0.05$),两组治疗过程均未观察到明显不良反应($P > 0.05$)。结论 追风关节丸联合硫酸氨基葡萄糖治疗肝肾亏虚、瘀血痹阻型膝骨性关节炎临床疗效较好,且安全性较高。

关键词:追风关节丸;硫酸氨基葡萄糖;骨关节炎;膝;肝肾亏虚;瘀血痹阻

中图分类号:R684.3

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2022)04-0113-04

DOI:10.13424/j.cnki.jscetm.2022.04.025

膝骨性关节炎(knee Osteoarthritis, KOA)是临床最常见的退行性关节疾病之一,不仅导致劳动力下降,亦会加重患者的恐惧、焦虑心理,影响生活质量。目前发病机制尚不清楚^[1],且无确切手段干预疾病的自然进程,氨基葡萄糖可刺激软骨细胞合成生理性的聚氨基葡萄糖和蛋白聚糖,抑制胶原酶和磷脂酶A2的活性,硫酸氨基葡萄糖是临床常用的一种骨保护剂,但单用并不能有效改善患者生活质量,阻断病理进程。追风关节丸系陕西中医药大学附属医院风湿肾内科徐军建教授根据多年临床经验总结、创立的院内制剂,具有价廉效优的特点,在临床治疗膝骨性关节炎方面疗效显著且患者依从性好。本研究以硫酸氨基葡萄糖为对照药物,观察近5年来联合追风关节丸治疗肝肾亏虚、瘀血痹阻型膝骨性关节炎的临床疗效及安全性,现报告如下。

1 资料

1.1 病例资料 所有患者均为2015年4月—2019年7月就诊于陕西中医药大学附属医院

门诊及住院的肝肾亏虚、瘀血痹阻型膝骨性关节炎患者。按就诊顺序分为对照组和治疗组,治疗组60例,对照组50例,治疗组男28例,女32例,年龄45~74(61.34 ± 7.17)岁;病程2~30(13.78 ± 6.51)个月。对照组男24例,女26例,年龄43~72(62.12 ± 6.54)岁;病程1~32(12.42 ± 7.14)个月。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 所选患者均需符合《骨关节炎诊断及治疗指南》中关于膝骨性关节炎的诊断标准^[2],所有患者必须都经过影像学检查(X线、CT或MRI等)所证实;肝肾亏虚、瘀血痹阻型中医诊断标准参考《膝骨性关节炎诊疗方案(2010年

* 基金项目:陕西中医药大学附属医院科研课题(2020QN011)

** 通讯作者:袁慧,主治医师。E-mail:532488049@qq.com

版)》:肝肾亏虚型:膝关节隐隐作痛、腰膝酸软无力、酸困疼痛、遇劳更甚、舌质红、少苔、脉沉细无力;瘀血痹阻型:关节刺痛,或疼痛较剧,入夜尤甚,痛有定处,或伴肢体麻木,不可屈伸,反复发作,骨关节僵硬变形,关节及周围可见瘀斑。舌质紫暗或有瘀点,瘀斑,苔白腻或黄腻,脉细涩^[3]。辩证需有本团队培训的2名以上专业人员辩证一致的患者入组;患者及家属均了解本研究的内容和目的,并签署相关知情同意书。

1.3 排除标准 存在肝肾等器官功能严重异常者;妊娠、哺乳期妇女及治疗期间有生育要求;在膝关节严重创伤、骨结核、骨肿瘤、大骨节病等其他关节病者;既往1个月内服用糖皮质激素、非甾体类抗炎药,或其他软骨保护剂、接受关节内药物注射治疗患者。

1.4 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]制定,具体而言:治愈:膝关节功能恢复正常,临床症状消失;显效:膝关节功能基本恢复正常,临床症状基本消失;有效:膝关节功能较治疗前有明显改善,临床症状消除;无效:膝关节功能、临床症状等较治疗前无明显变化。有效率 = (治愈 + 显效 + 有效) / $n \times 100\%$ 。

2 方法

2.1 治疗方法 对照组给予硫酸氨基葡萄糖胶囊(生产厂家:信东生技股份有限公司,批准文号:HC20120036)2粒/次,3次/日,早晨及进食时服用。治疗组在此基础上联合追风关节丸9g/次,3次/日,分别于早、午、晚餐后服用,具体组成:续断、青风藤、威灵仙、伸筋草、附子、红花、川芎、当归、鸡血藤、皂刺、桂枝、芍药、甘草(具体由陕西中医药大学附属医院制剂科生产),2个月为1个疗程,共治疗3个疗程。

2.2 观察指标

2.2.1 骨性关节炎中医证候量化标准积分^[5]

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[4]对症状设定分值,主症:分为患者关节痛的自我评价、医生评价、关节肿胀、晨僵、关节活动不利5方面,根据VAS分为4个等级:0级=0分,1~3级=1分,4~6级=2分,7~10级=3分;次症:根据关节冷痛、灼热、酸软乏力、变形、头晕耳鸣、骨蒸烦

热、面色无华/心悸气短、正常舌象、正常脉象9个方面有无积分,无=0分,有=1分。上述总分≤10分为轻度,11~15分为中度,>15分为重度。

2.2.2 疼痛评分(VAS) 由我团队培训的专业人员采用视觉疼痛模拟评分法(visual analogue scale,VAS)评估治疗前后关节疼痛的变化,具体而言:医师在纸上面划一条10cm长的横线,横线的一端用0作标记,表示无痛;另一端为用10作标记,表示剧痛;二者之间部分用1~9作标记,分别表示不同程度的疼痛。患者在标尺上标记出最能代表其疼痛强度的点,评分越高疼痛程度越重。

2.2.3 Lyshom 膝部评分量表 Lyshom 膝部评分量表由8项问题组成,分值为1~100分,在我团队培训的专业人员指导下由患者或家属填写,评分越高说明膝部功能越好。

2.2.4 膝关节骨关节炎指数 美国西部 Ontario 和 McMaster 大学膝关节骨关节炎指数(the western Ontario and McMaster universities osteoarthritis index,WOMAC)包括3方面的内容:关节疼痛严重程度(5个问题)、关节僵硬(2个问题)及生理功能情况(17个问题),每个问题分值为0~4分,在我团队培训的专业人员指导下由患者或家属填写,评分越高提示患者的病情越严重。

2.2.5 软骨厚度 两组在治疗前后采用膝关节超声检查,由陕西中医药大学附属医院B超室固定的专科医师进行。其中B超采用高频线阵探头,频率5~10MHz,患者宜取坐位,注意两腿伸直,探头置于髌骨上方,进行横扫与半球切检查。

2.2.6 生化指标 红细胞沉降率(Erythrocyte sedimentation rate,ESR)、C反应蛋白(C-reactive protein,CRP),分别于治疗前和治疗后抽取2组患者空腹肘部静脉血5mL,分离血清,使用全自动生化分析仪监测ESR、CRP的指标的水平,由陕西中医药大学附属医院检验科完成。

2.3 不良反应 由本团队培训的专业人员记录2组治疗期间不良反应发生情况,并计算不良反应发生率。

3 统计学方法

应用SPSS 20对数据进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料

以率(%)表示,采用 χ^2 检验。假设检验统一使用双侧检验,以 $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义。

4 结果

4.1 两组临床疗效的比较 治疗组总有效率为93.3%,显著高于对照组68.7% ($P < 0.05$),具体见表1。

4.2 两组治疗前后中医证候积分、VAS 评分、Lyshom 评分、WOMAC 评分的比较 两组治疗前VAS 评分、Lyshom 评分、WOMAC 评分、中医证候积分比较无统计学意义 ($P > 0.05$);两组治疗后

VAS 评分、WOMAC 评分、中医证候积分均降低, Lyshom 评分升高 ($P < 0.05$);治疗组治疗后 VAS 评分、WOMAC 评分、中医证候积分低于对照, Lyshom 评分高于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),具体见表2。

表1 治疗后治疗组与对照组疗效对比[n(%)]

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	60	24(40.0)	18(30.0)	11(23.3)	4(6.7)	28(93.3)*
对照组	50	10(20.0)	11(22.0)	13(26.0)	16(32.0)	34(68.0)

注: * 与对照组相比, $P < 0.05$

表2 两组治疗前后 VAS 评分、Lyshom 评分、WOMAC 评分、中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	VAS 评分	Lyshom 评分	WOMAC 评分	中医证候积分
治疗组	60	治疗前	7.64 ± 1.05	26.10 ± 4.21	53.81 ± 2.57	16.01 ± 2.65
		治疗后	3.65 ± 0.98 [△]	63.52 ± 6.87 [△]	43.67 ± 3.17 [△]	9.34 ± 2.18 [△]
对照组	50	治疗前	7.69 ± 1.07 [#]	26.00 ± 4.09 [#]	53.39 ± 2.32 [#]	15.91 ± 3.15 [#]
		治疗后	4.39 ± 0.79* [△]	51.85 ± 5.77* [△]	49.55 ± 2.25* [△]	12.41 ± 2.93* [△]

注: [#]治疗前,两组各项指标无统计学差异 ($P > 0.05$)。 [△]治疗后,两组 VAS 评分、WOMAC 评分、中医证候积分较治疗前下降, Lyshom 评分较治疗前升高 ($P < 0.05$); * 治疗后,治疗组 VAS 评分、WOMAC 评分、中医证候积分低于对照组, Lyshom 评分高于对照组 ($P < 0.05$)

4.3 两组治疗前后 ESR,CRP 及软骨厚度的比较

两组治疗前 ESR,CRP 及软骨厚度比较无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后两组 ESR,CRP 均低于治疗前,且治疗组低于对照组 ($P < 0.05$),治疗后两组软骨厚度均较治疗前增加,且治疗组优于对照组,但无统计学意义 ($P > 0.05$),具体见表3。

表3 两组治疗前后 ESR、CRP 及软骨厚度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	ESR (mm · h ⁻¹)	CRP (mg · L ⁻¹)	软骨厚度 (mm)
治疗组	治疗前	37.67 ± 10.24	31.50 ± 12.7	1.55 ± 0.47
	治疗后	11.83 ± 3.96 [△]	7.40 ± 2.93 [△]	1.56 ± 0.38 [△]
对照组	治疗前	36.553 ± 10.29 [#]	30.00 ± 11.6 [#]	1.53 ± 0.42 [#]
	治疗后	17.24 ± 4.77* [△]	16.18 ± 6.16* [△]	1.54 ± 0.4* [△]

注: [#]治疗前,两组 ESR、CRP 及软骨厚度无统计学差异 ($P > 0.05$); [△]治疗后两组 ESR、CRP 均较治疗前下降 ($P < 0.05$),软骨厚度较治疗前变厚 ($P > 0.05$); * 治疗后,治疗组 ESR、CRP 低于对照组 ($P < 0.05$),软骨厚度较对照组变厚 ($P > 0.05$)

4.4 两组不良反应 治疗期间两组均出现了胃肠道反应(恶心、烧心、胃胀、胃痛)、肝功能的异常(谷丙转氨酶 ALT,谷草转氨酶 AST 的轻度升高),皮疹。但均较轻微,经对症治疗或用药时间的延长,大部分可得到缓解。

5 讨论

骨性关节炎是一种常见的慢性退行性关节炎,以关节软骨变性、骨赘形成和软骨下骨质囊性变为特点^[6],最常见的发病部位是膝关节^[7],以中老年患者最为多见^[8],随着人口老龄化,其发病率逐年上升。传统中医学认识认为,该病属于中医“痹证”的范畴,病名为鹤膝风,其发生发展与体质、气候、环境等因素密切相关,正虚不固是其产生的内在基础,外邪内袭是诱发其发生的外在条件^[9],严用和在《济生方·痹》中所言:“皆因体虚,腠理空疏,受风寒湿气而成痹也。”肾主骨、肝主筋,患者平素肝肾不足,导致筋骨关节失于濡润而日渐空疏,风、寒、湿、热、痰、瘀等外邪易趁虚内袭,留滞于体内,造成络道阻滞,气血不得宣通,血滞为瘀,不通则痛,发为本病。故该病之发病,常以肝肾不足为本,瘀血阻络为标,总属本虚标实、虚实夹杂之证。故临床治疗以补益肝肾、活血通络为根本大法,同时根据邪气的偏盛,予以祛风、除湿、散寒,兼顾“宣痹散邪”。

基于上述理论,根据《素问·至真要大论》“留者攻之”“逸者行之”的原则,徐军建主任医师创立了追风关节丸。方中续断性苦味辛,微温,归肝、

肾经,甘温助阳,辛以散瘀,既有补益肝肾,强健筋骨,通络止痛之能,又具活血散瘀,通利血脉之功,故为君药;青风藤、威灵仙、伸筋草、附子,善祛风除湿,温经通络,能补肝肾、强腰膝、坚筋骨,善行能补,共为臣药;红花、川芎、当归、鸡血藤、皂刺,能行血养血,祛瘀止痛,寓“治风先治血,血行风自灭”之意,共为佐药;桂枝、芍药、甘草三药取其桂枝汤调和一身营卫之意,柔肝缓急,以助舒筋,共为使药。诸药合而用之,使肝肾健益,血活瘀化,则诸症可愈,为治痹症之良方。

本研究结果显示,追风关节丸组临床有效率为93.3%显著高于对照组($P < 0.05$),可能与该方能显著降低患者中医证候积分、VAS评分、WOMAC评分,血沉、C反应蛋白水平($P < 0.05$),提高Lyshom评分有关,具体可能与该方中续断抑制滑膜组织中炎性指标IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的含量^[10-12],鸡血藤、青风藤、伸筋草抑制CaN/NFAT信号通路,从而促进成骨细胞分化和增殖^[13-16],川芎、红花的有效成分降低关节滑液中IL-8和PGE2含量,可促进软骨细胞分泌合成代谢因子^[17-18],当归抑制MMP-1与Bax的表达,从而抑制破骨细胞成熟,抑制骨吸收,保护关节软骨有关^[19]。在治疗期间,两组不良反应均较轻微,提示追风关节丸安全性较好。

追风关节丸紧扣肝肾亏虚、瘀血痹阻型膝骨性关节炎的病因病机,可有效改善患者临床症状,提高疗效,同时无不良反应,为中医药治疗膝骨性关节炎提供一定的证据,但本研究仍有诸多不足,如样本量尚不够大,观察时间尚短,以及未能观察该方对软骨的干预作用和中医药最佳干预时机等,有待今后进一步深入研究。

参考文献

- [1] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013:2660.
- [2] 陈明光, 陈仕强, 白小军, 等. 中药外敷配合活血止痛法治疗早期创伤性膝骨性关节炎40例[J]. 陕西中医药大学学报, 2019, 42(5):100-104.
- [3] 王强, 陈元川, 庞坚, 等. 膝骨关节炎证候分型与疼痛程度的相关性分析[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(5):9-13, 16.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北

京:中国医药科技出版社, 2002:350-353, 115-119.

- [5] 阎小萍. 常见风湿病诊治手册[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2011.
- [6] Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, et al. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ[J]. Arthritis and Rheumatism, 2012, 64(6):1697-1707.
- [7] Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review[J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2011, 19(11):1270-1285.
- [8] Bijlsma JW, Berenbaum F, Lefeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice[J]. The Lancet, 2011, 377(9783):2115-2126.
- [9] 何建成. 浅析痹证发病机理及辛桂通痹胶囊的组方特点[J]. 甘肃中医, 1998, 11(5):10.
- [10] 周煜虎, 段明明, 曹强. 续断醇提物对骨关节炎的治疗作用及相关分子机制的研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2020, 28(7):1-5.
- [11] 汪文来, 鞠大宏, 刘梅洁, 等. 续断有效成分药理学研究进展[J]. 中国医药导刊, 2015, 17(10):1059-1060.
- [12] 刘开飞. 川续断皂苷VI通过抑制破骨细胞生成来保护胶原诱导型关节炎引起的骨破坏[D]. 广州:南方医科大学, 2019.
- [13] 谢雁鸣, 秦林林, 邓文龙. 骨碎补总黄酮对成骨细胞体外培养作用的机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(3):161-162.
- [14] 田坤, 尹文哲, 刘伟. 二磷酸盐和骨碎补总黄酮对诱导后成骨细胞影响的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2007, 13(8):559-563.
- [15] 蔡卓亚, 周自桂, 李萍, 等. 伸筋草化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(2):297-304.
- [16] 张梦颖, 葛卫红, 姚瑶. 青风藤醇提液对关节炎大鼠关节骨破坏的影响[J]. 医药导报, 2013, 32(5):565-568.
- [17] 欧阳建江, 黄有荣, 熊仁英, 等. 川芎嗪对大白兔膝关节炎性关节炎血清SOD, MDA及NO的影响[J]. 广西中医药, 2004, 27(5):40-42.
- [18] 金晓东, 张鸣. 红花注射液对兔膝骨关节炎软骨组织学及关节滑液PGE2、IL-8的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2009, 17(3):18-19.
- [19] 张汉庆, 肖嫚, 刘勇. 单味中药治疗骨性关节炎研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(1):65-67.

(修回日期:2021-04-20 编辑:巩振东)