

1204-1206.

- [2] 叶国平, 苏美玲, 吴明霞, 等. 不同壮数温针灸对膝关节骨性关节炎疗效及关节腔积液的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 4312-4316.
- [3] 吴颖, 谭涛. 膝关节骨性关节炎的推拿疗法治疗进展[J]. 湖北中医杂志, 2015, 37(6): 72-74.
- [4] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(6): 416-419.
- [5] 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: 349-353.
- [6] 王锡友, 高雁冰, 李洋, 等. 孙氏九步八分推拿法治疗膝关节骨性关节炎 30 例临床观察[J]. 北京中医药, 2014, 33(7): 522-525.
- [7] 严广斌. 视觉模拟评分法[J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2014, 8(2): 34.
- [8] 黄乐春, 胡惠民, 梁宇翔. 膝关节功能评分量表评述[J]. 中国医药科学, 2016, 6(13): 50-53.
- [9] 陈斌, 袁普卫, 李小群, 等. 中药热敷配合补肾益气中药治疗膝关节骨性关节炎的临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(1): 91-93.
- [10] 顾柯, 闫宇邱. 现代疼痛治疗模式的思考[J]. 中国医药科学, 2011, 1(11): 9-11.
- [11] 郝军, 高文香, 邹春雨. “筋为骨用”理论方法综合治疗膝关节骨性关节炎 80 例临床观察[J]. 中医杂志, 2009, 50(2): 139-141.
- [12] 刘长信, 温建民, 李多多. 中国式疼痛治疗模式的应用探索[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(10): 3911-3913.
- [13] 樊远志, 房敏, 严隽陶, 等. 推拿手法对膝骨关节炎患者股四头肌肌力影响的临床研究[J]. 中医学报, 2010, 25(5): 1007-1010.
- [14] 李春日, 韩煜, 董宝强. 针刺艾灸推拿治疗对膝骨关节炎 RANTES 和 MCP-1 表达影响研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(10): 79-81.
- [15] 朱鸿飞, 刘益杰, 冯伟, 等. 模拟按压手法对兔膝骨关节炎治疗作用的实验研究[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(9): 72-75.

(责任编辑: 刘淑婷)

关节炎方治疗膝关节骨性关节炎临床研究

黄永青¹, 邵敏², 徐绍俊³, 姜涛¹, 陈庆真², 汪钦生²

1. 广州中医药大学, 广东 广州 510405

2. 广州中医药大学第三附属医院, 广东 广州 510240

3. 广州市正骨医院, 广东 广州 510045

[摘要] 目的: 观察关节炎方治疗膝关节骨性关节炎的临床疗效。方法: 将符合纳入标准的膝关节骨性关节炎患者 128 例随机分为观察组及对照组各 64 例, 给药采用单盲试验, 对照组予双醋瑞因胶囊治疗, 观察组予关节炎方治疗; 疗程均为 3 月, 检测患膝关节液的白细胞介素-1 β (IL-1 β) 含量, 采用疼痛视觉模拟评分法 (VAS) 评估膝骨关节疼痛, 活动与疼痛的关系及功能障碍采用西安大略麦马斯特大学 (WOMAC) 骨关节炎指数, 观察治疗前、治疗 3 月后分别检测血、尿、粪便常规及心、肝、肾功能检查, 记录胃肠道反应情况。结果: 总有效率观察组 81.25%, 对照组 82.81%, 2 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组疼痛 VAS 评分及 WOMAC 骨关节炎指数评分、膝关节液 IL-1 β 的含量分别与治疗前比较, 均有降低, 膝关节的屈伸活动度增大, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 2 组间各指标分别比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 关节炎方治疗膝关节骨性关节炎能获得与双醋瑞因治疗膝关节骨性关节炎同样的临床疗效, 延缓膝关节骨性关节炎的病情进展, 提高患者的生活质量。

[关键词] 膝关节骨性关节炎; 关节炎方; 白细胞介素-1 β (IL-1 β); 骨关节炎指数; 视觉模拟评分法 (VAS)

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 05-0104-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.05.027

[收稿日期] 2017-11-13

[作者简介] 黄永青 (1993-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 中医药治疗骨伤科疾病。

[通信作者] 邵敏, E-mail: shaomin98@aliyun.com。

Clinical Study of Arthritis Prescription for Knee Osteoarthritis

HUANG Yongqing, SHAO Min, XU Shaojun, JIANG Tao, CHEN Qingzhen, WANG Qinsheng

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of arthritis prescription for knee osteoarthritis. Methods: Divided 128 cases of patients with knee osteoarthritis who met the inclusion criteria into the observation group and the control group randomly, 64 cases in each group. Drugs were administered by a single blind test. The control group was given diacerein capsules for treatment, while the observation group was given arthritis prescription for treatment. The courses of treatment were both three months. Detected the content of interleukin-1 β (IL-1 β) of synovial fluid in lesioned knees, evaluated pain of knee joint by means of pain visual analogue scale(VAS), and evaluated relationships between activity and pain and dysfunction by using Western Ontario and McMaster University(WOMAC) osteoarthritis index. Respectively observed blood routine, urine routine, stool routine and functions of heart, liver and kidney before treatment and after 3 months of treatment, and recorded gastrointestinal reactions. Results: The total effective rate was 81.25% in the observation group and 82.81% in the control group, difference being insignificant ($P > 0.05$). After treatment, compared scores of pain VAS and WOMAC osteoarthritis index and content of IL-1 β in knee joint fluid in two groups with those before treatment, these indexes all showed an evident decrease, while the flexion and extension range of motion of knee joint was increased, differences being significant ($P < 0.05$). There were no significant difference being found in the comparisons of those indexes in the two groups ($P > 0.05$). Conclusion: The therapy of arthritis prescription for knee osteoarthritis has the same clinical effect as diacerein capsules for knee osteoarthritis, and it can delay the progress of this disease and improve the quality of life of patients.

Keywords: Knee osteoarthritis; Arthritis prescription; Interleukin-1 β (IL-1 β); Osteoarthritis index; Visual analogue scale (VAS)

膝关节骨性关节炎又称为膝关节退行性病变(Knee osteoarthritis, KOA)，是由增龄、劳损、肥胖、创伤、关节先天性异常等各种因素引起，临床以膝关节疼痛、外观畸形、活动受限为主要特点。它多发于中老年人，随着老龄化社会的出现，该病的发病率也呈上升趋势，会减少中老年人社会活动的参与，严重影响患者的生活质量。关节炎方是邵敏教授临床使用多年的经验方，该方具有温肾补阳、活血健骨、祛风利湿之功效。为系统研究使用关节炎方内服治疗膝关节骨性关节炎的临床疗效，笔者观察膝关节骨性关节炎患者128例，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《骨关节炎诊断及治疗指南》^[1]中的诊断标准：①近1月大多数时间有膝关节疼痛，②X线摄片示骨赘形成，③关节液检查符合骨关炎，④年龄 ≥ 40 岁，⑤晨僵 ≤ 30 min，⑥有骨摩擦音；满足①②条或①③⑤⑥条，或①④⑤⑥条者可诊断膝关节骨性关节炎。双膝均发病者取疼痛较重的一侧进行评价。

1.2 纳入标准 符合膝关节骨性关节炎西医疾病诊断标准及中医膝痹诊断标准；年龄40~80岁；近1月大多数时间有膝痛，即为关节痛症状发作期；X线

Kellgren-Lawrence 影像学分级标准^[2]中Ⅰ~Ⅲ级的患者予以纳入。

1.3 排除标准 孕妇，哺乳期妇女；年龄 < 40 岁， > 80 岁；患有继发性膝关节骨性关节炎或膝关节的手术史、感染史、肿瘤史；X线为Kellgren-Lawrence 影像学分级标准中的Ⅳ级；虽符合疾病诊断标准，但近1月大部分日子无膝痛，即症状缓解期；诊断虽符合中医膝痹的诊断标准，但为湿热证(膝部灼痛，遇热痛增，触之局部灼热，口干口苦，舌红苔黄，脉滑数)；有严重的重要脏器如心、脑、肝、肾、肺等器官疾患及活动性胃、十二指肠溃疡病；患有糖尿病、高血压、冠心病等慢性病；高尿酸血症；过敏体质；膝关节周围皮肤有溃疡或伤口；病例脱落或无依从性的患者。

1.4 终止试验条件 患者提出退出试验或患者出现严重不良反应者则终止试验。本研究无出现以上情况。

1.5 一般资料 纳入观察的病例128例均为2017年1—6月在广州中医药大学第三附属医院住院或门诊的患者。男47例，女81例；40~55岁17例，56~70岁78例，71~80岁33例；年龄40~80岁，平均67.6岁；病程2月~14年，平均14.5月。采用随机数字表法将患者分为2组各64例。观察组男23例，

女41例；平均年龄(68.8 ± 8.6)岁；平均病程(14.2 ± 3.2)月。对照组男24例，女40例；平均年龄(66.4 ± 8.8)岁；平均病程(14.8 ± 3.3)月。2组性别、年龄、病情严重程度、X线表现分级等进行比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 予双醋瑞因胶囊(TRB Pharma S.A.生产，批准文号：H20150130)，每次50 mg，每天早、晚2次，饭后30 min服用，连用3月。

2.2 观察组 予关节炎方治疗，处方：葫芦巴20 g，薜荔果、列当、旱莲草、决明子、白蒺藜、降香、三七、鹿蹄草、紫石英、薤白、沙苑子、茅根各10 g，菝葜、灯芯草各5 g；每天1剂，煎煮方法：水500 mL，浸没中药30 min，大火煮沸后文火煎至200 mL；煎煮后提供给患者温服，分早、晚2次饭后30 min服用，连用3月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①治疗前、治疗3月后分别检测以下项目：患膝疼痛、活动功能情况；②患膝关节液的白细胞介素-1 β (IL-1 β)含量。③采用疼痛视觉模拟评分法(VAS)作为膝骨关节疼痛评分法，活动与疼痛的关系及功能障碍采用西安大略麦马斯特大学(WOMAC)骨关节炎指数评分^[3]。④观察治疗前、治疗3月后分别检测血、尿、粪便常规及心、肝、肾功能检查；记录胃肠道反应情况。注：试剂：白细胞介素-1 β (IL-1 β)检测试剂盒，美国Rapid Bio Lab公司生产批号：05230401。仪器：KHB ST-360酶标仪，HITACHI 7600-020全自动生化分析仪等。

3.2 统计学方法 采用SPSS20.0对数据进行统计学处理，计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示。对两独立样本的分类资料采用 χ^2 检验。对两样本资料进行正态性检验及方差齐性检验(F 检验)，若服从正态分布且方差齐的两独立样本数据采用 t 检验，服从正态分布且方差齐的两配对样本数据采用配对 t 检验，对服从正态分布但方差不齐的采用 t' 检验，对一组或两组样本不服从正态分布的采用基于秩次的非参数检验，即秩和检验($n > 50$ ，统计量为 Z 值)。同一组治疗前后的比较为配对样本的比较(Wilcoxon signed-rank test)，2组间的比较为两独立样本的比较(Wilcoxon ranksum test)。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则

(试行)^[4]。治愈：疼痛、麻木等症状、体征积分减少 $\geq 95\%$ ，关节活动正常。显效：疼痛、麻木等症状、体征积分减少 $\geq 70\%$ ，但 $< 95\%$ ，关节活动不受限。有效：疼痛、麻木等症状、体征积分减少 $\geq 30\%$ ，但 $< 70\%$ ，关节活动稍改善。无效：疼痛、麻木等症状、体征积分减少 $< 30\%$ ，关节活动无改善。按尼莫地平法计算公式：疗效指数=(治疗后得分-治疗前得分)/治疗前得分×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。总有效率观察组81.25%，对照组82.81%，2组比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，提示2组疗效相当。

表1 2组临床疗效比较

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	64	15	16	21	12	81.25
对照组	64	17	13	23	11	82.81

4.3 2组治疗前后VAS评分比较 见表2。治疗后，2组VAS评分分别与治疗前比较，经秩和检验， $Z_{\text{观察组}} = 6.955$ ， $Z_{\text{对照组}} = 6.956$ ，差异均有统计学意义($P < 0.05$)；2组间比较， $Z_{\text{组间}} = -1.168$ ，差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表2 2组治疗前后VAS评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	64	7.53 ± 1.25	$2.60 \pm 1.19^{\textcircled{1}}$
对照组	64	7.37 ± 0.92	$2.71 \pm 1.21^{\textcircled{1}}$

与治疗前比较，^① $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后WOMAC骨关节炎指数比较 见表3。治疗后，2组WOMAC骨关节炎指数分别与治疗前比较， $Z_{\text{观察组}} = 6.966$ ， $t_{\text{对照组}} = 92.21$ ，差异均有统计学意义($P < 0.05$)；2组间治疗后比较， $t_{\text{组间}} = -0.55$ ，差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表3 2组治疗前后WOMAC骨关节炎指数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	64	56.9 ± 8.7	$24.2 \pm 8.8^{\textcircled{1}}$
对照组	64	55.2 ± 10.2	$25.1 \pm 9.3^{\textcircled{1}}$

与治疗前比较，^① $P < 0.05$

4.5 2组治疗前后膝关节屈伸活动度变化情况比较 见表4。治疗后，2组膝关节屈伸活动度变化情况分别与治疗前比较， $Z_{\text{观察组}} = -6.381$ ， $Z_{\text{对照组}} = -6.409$ ，差异均有统计学意义($P < 0.05$)；2组间治疗后比较，

$Z_{\text{组间}} = -0.563$, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表4 2组治疗前后膝关节屈伸活动度变化情况比较($\bar{x} \pm s$) °			
组别	n	治疗前	治疗后
观察组	64	77.5 ± 8.7	91.2 ± 19.0 ^①
对照组	64	79.1 ± 9.3	93.1 ± 17.3 ^①

与治疗前比较, ^① $P < 0.05$

4.6 2组治疗前后膝关节液 IL-1β 含量比较 见表5。治疗后, 2组膝关节液 IL-1β 的含量分别与治疗前比较, $Z_{\text{观察组}} = 6.956$, $Z_{\text{对照组}} = 6.956$, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 2组治疗后比较, $Z_{\text{组间}} = -1.813$, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。提示两种治疗方法均能降低膝关节炎的炎症反应。

表5 2组治疗前后膝关节液 IL-1β 含量比较($\bar{x} \pm s$) pg/mL			
组别	n	治疗前	治疗后
观察组	64	103.23 ± 23.63	25.63 ± 9.94 ^①
对照组	64	106.91 ± 18.24	27.63 ± 10.54 ^①

与治疗前比较, ^① $P < 0.05$

4.7 安全性比较 治疗前后2组血常规、尿常规、粪便常规及心、肝、肾功能检查进行比较, 无明显差异, 未发现过敏反应, 无严重胃肠道反应。提示两种治疗方法在耐受性及安全性方面无明显差异。

5 讨论

骨关节炎患者来医院就诊的主诉最主要的是膝痛。因为疼痛而关节活动受限, 屈伸不利会较大地影响患者的日常活动。目前, 临幊上西医治疗膝关节骨性关节炎的保守治疗主要为口服非甾体类抗炎药, 虽能缓解患者的疼痛, 但长期下来会对患者的肠胃、肝、肾等器官造成不同程度上的损害, 不宜长期使用; 而关节腔注射药物则容易造成膝关节感染^[5]与周围软组织的损伤。手术治疗如关节镜术、截骨术、关节置换术等, 往往给患者增加心理及经济负担。随着对中医药研究的不断深入, 发现中草药内服对治疗膝关节骨性关节炎有较好的疗效^[6], 且具有较强的临床优势和突出的诊疗特色。

骨关节炎属中医学痹证、骨痹范畴, 是因气血亏虚, 风寒湿热等外邪侵袭人体, 闭阻经络而导致气血运行不畅、筋骨失养的病症。关于膝关节骨性关节炎的发病机理, 不少学者都认同, 肝肾亏虚是膝关节骨性关节炎的发病根本, 用补肾的中药治疗能取得良好的效果^[7]。

关节炎方中葫芦巴^[8], 味苦性大温, 入肾经, 有温肾阳、逐寒湿之功效; 薜荔果^[9], 味酸性平, 有补肾固精、活血通瘀之功效; 列当, 味甘性温, 有补肾助阳、强筋骨等功效^[10]; 以温肾补肾的葫芦巴、薜荔果、列当作为君药, 能温肾祛寒、补肾强筋; 臣药中的旱莲草不仅能滋补肝肾, 治疗腰膝酸软, 且能强化机体的运动能力, 有助于治疗膝关节骨性关节炎^[11]。三七有效活性成分为皂昔类物质, 其活性成分止痛效果持久且明显, 能增强人体免疫力, 改善老年人的血瘀状态^[12], 通则不痛; 白蒺藜、薤白、沙苑子、紫石英、降香、鹿蹄草等也作为臣药, 有补肝肾、调气血、祛风湿之功效; 再佐以菝葜、灯芯草、茅根等消肿利湿清热药。各药配伍得当, 具有温肾补阳、活血健骨、祛风利湿之功, 从而达到治疗骨关节炎的目的。在治疗期间, 我们也会建议膝关节骨性关节炎患者少爬山、爬楼梯, 注意保暖, 减轻过多的载荷、外界寒冷等不利的因素对其膝关节的刺激, 增强关节炎方的治疗效果。

在本研究的观察组中, 根据医嘱应用关节炎方的患者, 其膝痛 VAS 评分较治疗前显著下降($P < 0.05$)。膝痛得到缓解, 生活质量的提高, 这是治疗期间随访到的患者所反映的最主要结果。而在作为评估患者膝关节骨性关节炎病情严重程度受到广泛应用的 WOMAC 骨性关节炎指数评分方面, 经治疗后观察组较治疗前 WOMAC 评分下降($P < 0.05$), 提示膝关节骨性关节炎患者的病情明显改善, 因此, 关节炎方在缓解膝痛方面的作用是值得肯定的。且在观察完成阶段, 观察组的膝关节屈伸活动度较治疗前有所增加, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 提示关节炎方对关节僵硬有一定的治疗作用, 关节活动度改善的机制笔者考虑是随着膝痛的减轻, 进而促使患者膝关节的活动不受限。

患者治疗前关节液中的 IL-1β 处于较高水平, 笔者认为膝关节骨性关节炎出现疼痛等炎症反应即“痹”, 与 IL-1β 的水平是密切相关的, 作为分解性细胞因子的 IL-1β, 它的增多会引起膝关节炎症而使患者感觉到膝痛^[13], 抑制了患者膝关节的主动屈伸活动, 长期以往会导致周围肌肉萎缩、韧带松弛, 不利于膝关节的稳定和活动。观察组内服关节炎方 3 月后 IL-1β 明显降低($P < 0.05$), 也提示了本方治疗膝关节骨性关节炎能减轻膝关节的炎症反应, 缓解症状,

达到治疗膝关节骨性关节炎的目的。

作为对照组的治疗，双醋瑞因是一种蒽醌类衍生物药物，与其活性代谢产物(大黄酸)均可有效抑制IL-1 β 的产生，抑制炎症发生，具有有效改善骨关节炎患者的疼痛感以及患者的关节功能，且有一定的安全性^[14~15]。从疼痛VAS评分、WOMAC骨关节炎指数评分、膝关节屈伸活动度的治疗前后的变化，也说明了双醋瑞因治疗膝关节骨性关节炎能减轻临床症状。研究结果表明，治疗后2组间的各指标比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。可以认为，关节炎方治疗膝关节骨性关节炎能获得与双醋瑞因治疗膝关节骨性关节炎同样的临床疗效，延缓膝关节骨关节炎的病情进展，提高患者的生活质量。

当然，本次研究开展中也遇到部分患者对中医中药不接受，而致使病例的纳入数量不够大，地区也相对狭窄，这是接下来要改善的不足。此次研究结果肯定了关节炎的内服疗效，而外用一直是中医中药的另一特色疗法，在临幊上关于外用关节炎方的疗效，将会在接下来开展，以期进一步探讨关节炎方的临床应用。

【参考文献】

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(6): 416~418.
- [2] Maetzel A, Mäkelä M, Hawker G, et al. Osteoarthritis of the hip and knee and mechanical occupational exposure: a systematic Over-view of the evidence [J]. J Rheumatol, 1997, 24(8): 1599~1607.
- [3] 黄肖华, 冯英华, 李生, 等. 疏肝祛瘀方对早中期膝关节骨性关节炎的临床疗效研究[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(4): 291~293.
- [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.
- [5] 徐驰, 倪明, 张庆猛, 等. 膝关节注射治疗的频次、药物及医院等级对注射后膝关节感染率的影响[J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(2): 109~111.
- [6] 黄肖华, 喻辉. 膝骨关节炎病机与中药专方治疗发展概况[J]. 贵阳中医学院学报, 2014, 36(5): 51~52.
- [7] 曾意荣, 樊粤光, 刘少军, 等. 补肾活血中药治疗肾虚血瘀型膝骨性关节炎的临床研究[J]. 广州中医药大学学报, 2007, 24(4): 276~278.
- [8] 兰卫, 高晓黎, 毛新民. 葫芦巴药理作用的研究进展[J]. 西北药学杂志, 2008, 23(5): 335~337.
- [9] 余世荣, 周本宏, 刘芳. 薜荔果本草考证及现代研究概况[J]. 中国药师, 2010, 13(9): 1343~1345.
- [10] 李永金. 列当属植物研究进展[J]. 青海草业, 2016, 25(1): 47~51, 22.
- [11] 寇建民. 旱莲草提取物对耐力训练大鼠血清生化指标和糖原含量的影响[C]. 2014年中国运动生理生化学术会议论文集, 2014: 282.
- [12] 陈志超, 张翠. 三七伤药胶囊口服加中药熏洗联合玻璃酸钠关节腔内注射治疗膝关节骨性关节炎临床观察[J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(6): 15~17.
- [13] Ebbinghaus M, Uhlig B, Richter F, et al. The role of interleukin 1 β in arthritic pain: Main involvement in thermal, but not mechanical, hyperalgesia in rat antigen-induced arthritis[J]. Arthritis Rheum., 2012, 64(12): 3897~3907.
- [14] 李爽, 李振彬, 杨静. 双醋瑞因口服与玻璃酸钠关节腔注射联合中药外敷治疗重症膝关节骨性关节炎的疗效安全性研究[J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(12): 29~31, 36.
- [15] 赵俊杰. 双醋瑞因治疗骨关节炎临床效果分析[J]. 中国处方药, 2016, 14(7): 49~50.

(责任编辑: 刘淑婷)