引用:牛志尊,孙大芳,黄莉华,镇水清 . 马钱子风湿丸合风湿痹痛丸治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎 63 例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2022,38(9):62-65.

马钱子风湿丸合风湿痹痛丸治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎 63 例临床观察

牛志尊,孙大芳,黄莉华,镇水清
(咸宁麻塘中医医院,湖北 咸宁,437000)

[摘要] 目的:观察马钱子风湿丸合风湿痹痛丸治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎(KOA)的临床疗效。方法:将 126 例肝肾亏虚型 KOA 患者随机分为治疗组与对照组,每组各 63 例。对照组采用硫酸氨基葡萄糖泡腾片联合双醋瑞因胶囊治疗,治疗组在对照组基础上加用马钱子风湿丸合风湿痹痛丸治疗。观察 2 组的西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)评分、36 项健康调查简表(SF-36)评分、美国特种外科医院(HSS)评分、中医证候评分及不良反应。结果:总有效率治疗组为 93.65%(59/63),对照组为 76.19%(48/63),组间比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。2 组 WOMAC、SF-36、HSS 评分及膝关节疼痛、腰膝沉重、下肢酸楚、行走疼痛或不适的评分治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。不良反应发生率治疗组为 4.76%(3/63),对照组为 6.35%(4/63),2 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:马钱子风湿丸合风湿痹痛丸治疗肝肾亏虚型 KOA 疗效确切,且安全性高。

[关键词] 膝骨关节炎;肝肾亏虚型;中西医结合疗法;马钱子风湿丸;风湿痹痛丸
[中图分类号]R274.943 [文献标识码]A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2022.09.016

膝骨关节炎(knee osteoarthritis,KOA)是中老年人常见的退行性关节病变,关节症状可出现于发病初期,临床表现为关节肿胀、压痛,活动障碍,活动骨擦音,劳累后症状加重,久病较重者可出现关节畸形、肌肉萎缩等。目前治疗 KOA 的主要目标是减轻关节肿痛,改善关节活动度,矫正关节畸形[1]。中医学认为 KOA 主要因肝肾亏虚,风寒湿气侵袭而发,故补益肝肾、祛风除湿、通络止痛为其基本治法[2]。马钱子风湿丸、风湿痹痛丸是国家级非物质文化遗产《镇氏风湿病马钱子疗法》中的代表性丸药,具有补肝肾、益气血、祛风胜湿散寒、通络止痛的功效。基于此,笔者采用马钱子风湿丸联合风湿痹痛丸治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎 63 例,疗效显著,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2020 年 7 月至 2021 年 6 月于我院治疗的 126 例肝肾亏虚型 KOA 患者,将其按照随机数字表法分为治疗组和对照组,每组各 63 例。治疗组中,男 31 例,女 32 例;平均年龄(52.81±6.82)岁;平均发病时间(4.26±1.24)年。对照组中,男 29 例,女 34 例;平均年龄(51.29±7.14)岁;平均发病时间(4.38±1.52)年。2 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 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合《风湿病诊疗指南》[3]中的诊断标准。1)临床标准:①近 30 d 内膝关节疼痛症状经常发生;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①②③④,或①②⑤,或①④⑤,即可明确诊断。2)临床+影像学+实验室标准:①近 30 d 内膝关节疼痛症状经常发生;②X 线片检查示骨赘形成;③关节液检查符合骨关节炎;④年龄≥40 岁;⑤晨僵时间≤30 min;⑥有骨摩擦音。满足①②,或①③⑤⑥,或①④⑤⑥,即可明确诊断。

1.2.2 中医辨证标准 参照《膝痹病(膝关节骨性关节炎)诊疗方案》[4]拟定肝肾亏虚证的辨证标准。症见膝关节隐痛、空痛,腰膝沉重,关节肿大、僵硬,甚则畸形,筋脉拘急,关节活动屈伸不利,下肢酸楚,行走时疼痛或不适,神疲乏力,畏寒肢冷,舌质红或淡,脉沉弱或弦细。

第一作者:牛志尊,男,医学硕士,主治医师,研究方向:中西医结合防治风湿免疫性疾病

1.3　纳入标准　1)符合上述西医诊断及中医辨证标准;2)无性别限制,年龄 40~70 岁;3)虽使用过激素或非甾体类抗炎药等治疗,但已停药 1 个月者;4)Kellgren-Lawrence (K-L)分级为Ⅰ级、Ⅱ级[3];5)采取自愿原则,患者签署同意书,能配合完成研究。

1.4　排除标准　1)合并严重胃肠道溃疡穿孔或出血,肝肾功能异常,心脑血管疾患,糖尿病等内分泌疾患,以及血液系统疾患等;2)由结核、肿瘤、类风湿性关节炎等导致的膝关节损害;3)膝关节严重畸形,有明显外伤,或患肢有严重神经血管疾患;4)过敏体质或对本研究药物过敏;5)妊娠期或哺乳期妇女。

2　治疗方法

2.1　对照组　采用硫酸氨基葡萄糖泡腾片联合双醋瑞因胶囊治疗。硫酸氨基葡萄糖泡腾片(南京海辰药业有限公司,批准文号:国药准字 H20090310,规格:0.25 g/粒)泡服,0.5 g/次,3 次/d。双醋瑞因胶囊(昆明积大制药股份有限公司,批准文号:国药准字 J20150097,规格:50 mg/粒)口服,50 mg/次,2 次/d。

2.2　治疗组　在对照组基础上加用马钱子风湿丸合风湿痹痛丸治疗。马钱子风湿丸(水泛丸,咸宁市荣恩堂药业有限公司,批准文号:鄂药制字 Z20180289,规格:60 g/瓶)由马钱子、熟地黄、盐杜仲、醋鳖甲、白术、黄芪、赤芍、红花、炙甘草等组成,临睡口服,每次 5 g,服药后立即卧床休息 6~8 h。风湿痹痛丸(水泛丸,咸宁市荣恩堂药业有限公司,批准文号:鄂药制字 Z20180292,规格:60 g/瓶)由熟地黄、盐杜仲、醋鳖甲、白术、黄芪、赤芍、红花、炙甘草等组成,10 g/次,早、中饭后各服 1 次。

2 组均连续治疗 12 周。

3　疗效观察

3.1　观察指标　1)膝关节功能。采用西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)评价。包括关节疼痛、僵硬、日常活动、综合评分 4 项。总分为 96 分。评分数值越低,说明膝关节功能越好;评分数值越高,说明膝关节功能越差[5]。2)生活质量。采用 36 项健康调查简表(SF-36)评价。包括生理功能、生理职能、躯体疼痛、一般健康状况、精力、社会功能、情感职能、精神健康 8 个维度。总分 100 分,评分数值越高,说明生活质量越好[6]。3)膝关节活动状态。采用美国特种外科医院(HSS)评分评价。包含功能、疼痛、活动度、肌力、稳定性及屈曲畸形 6 个维度。总分 100 分。分为 4 个等级:优(≥85 分)、良(70~84 分)、可(60~69 分)、差(<60 分)[7]。4)中医证候评分。主症包括膝关节疼痛、腰膝沉重;次症包括下肢酸楚、行走时疼痛或不适、畏寒肢冷、神疲乏力。根据各分级量化指标的程度不同进行赋分,主次症均分为无、轻、中、重度 4 个等级,主症分别计为 0、2、4、6 分,次症则计为 0、1、2、3 分[8]。5)不良反应。每个月定期询问患者的服药情况,并监测血常规、大小便常规、肝肾功能等指标。发现异常则及时予以对症处理。

3.2　疗效标准　参照《骨关节炎诊断及治疗指南》[9]拟定。临床控制:患膝关节无肿痛,活动正常,关节腔无异常积液;显效:患膝关节肿痛明显减轻,关节活动受限明显好转,膝关节积液基本消失;有效:患膝关节肿痛有所减轻,关节活动受限有所好转,膝关节积液明显减少;无效:患膝关节肿痛未见任何改善,甚或加重。

3.3　统计学方法　采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。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 U 检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.4　治疗结果

3.4.1　2 组综合疗效比较　总有效率治疗组为 93.65%,对照组为 76.19%,组间比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。(见表 1)

表 1　2 组综合疗效比较[例(%)]

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效
治疗组	63	23(36.51)	22(34.92)	14(22.22)	4(6.35)	59(93.65)
对照组	63	11(17.46)	24(38.10)	13(20.63)	15(23.81)	48(76.19)
Z 值						-2.795
P 值						0.005

3.4.2　2 组治疗前后 WOMAC 评分比较　2 组 WOMAC 评分治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。(见表 2)

表 2　2 组治疗前后 WOMAC 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
治疗组	63	65.69±6.79	22.74±4.83	24.953	<0.01
对照组	63	64.23±7.69	36.27±5.69	22.748	<0.01
t 值		1.365	12.763		
P 值		0.214	<0.01		

3.4.3　2 组治疗前后 SF-36 评分比较　2 组 SF-36 评分治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。(见表 3)

表3 2组治疗前后SF-36评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后	t值	P值
治疗组	63	52.36±7.79	75.16±7.63	11.256	<0.01
对照组	63	51.62±7.32	63.74±6.37	9.973	<0.01
t值		0.387	8.138		
P值		0.758	<0.01		

3.4.4 2组治疗前后HSS评分比较 2组HSS评分治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。(见表4)

3.4.5 2组治疗前后中医证候评分比较 2组膝关节疼痛、腰膝沉重、下肢酸楚、行走疼痛或不适的评分治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义($P<0.01$);而畏寒肢冷、神疲乏力的评分治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。(见表5)

表4 2组治疗前后HSS评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后	t值	P值
治疗组	63	63.17±6.53	86.25±7.38	12.957	<0.01
对照组	63	62.75±6.74	72.36±6.65	9.836	<0.01
t值		0.272	7.438		
P值		0.812	<0.01		

表5 2组治疗前后中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	膝关节疼痛		t值	P值	腰膝沉重		t值	P值	下肢酸楚		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	63	4.81±1.73	1.27±0.85	13.568	<0.01	4.94±1.28	1.16±0.36	12.857	<0.01	2.37±0.56	0.76±0.42	12.947	<0.01
对照组	63	4.63±1.45	2.52±0.74	9.976	<0.01	4.62±1.37	2.36±0.42	10.463	<0.01	2.44±0.64	1.51±0.57	8.763	<0.01
t值		0.245	8.839			0.265	8.351			0.172	11.672		
P值		0.806	<0.01			0.762	<0.01			0.823	<0.01		

组别	例数	行走疼痛或不适		t值	P值	畏寒肢冷		t值	P值	神疲乏力		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	63	4.74±1.57	1.32±0.75	11.429	<0.01	2.20±0.26	1.82±0.43	2.163	0.126	1.85±0.65	1.74±0.46	1.582	0.204
对照组	63	4.71±1.32	2.61±0.63	9.984	<0.01	2.15±0.32	1.85±0.54	1.872	0.174	1.87±0.76	1.76±0.37	1.647	0.193
t值		0.317	7.625			0.314	0.983			0.723	0.395		
P值		0.783	<0.01			0.774	0.312			0.282	0.825		

3.4.6 2组不良反应发生情况 治疗组3例(4.76%)出现不良反应,其中胃胀痛2例,腹泻1例;对照组4例(6.35%)出现不良反应,其中肝功能异常1例,腹泻2例,皮肤瘙痒1例;不良反应发生率组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。2组不良反应予以对症治疗后均恢复正常。

4 讨 论

KOA是中老年人的常见病,以长期体力劳动引起的关节损伤为常见诱发因素,基本病理改变为关节局部炎症水肿,关节内压增高,关节软骨变性,进而导致软骨蛋白多糖合成代谢异常,出现骨质增生、硬化等变化[10]。KOA的发病机制复杂,多种炎症因子、细胞合成及代谢因子、激素等均有参与[11-13]。保守治疗、手术治疗及生物细胞学治疗是目前治疗KOA的常用手段[14-17]。硫酸氨基葡萄糖、双醋瑞因是常用的治疗药物。硫酸氨基葡萄糖具有一定的抗炎作用,还可抑制破坏性酶,防止软骨、肌腱、韧带损伤。双醋瑞因对炎症细胞增殖具有抑制作用,能促进软骨修复的转化生长因子-β的生成和软骨基质物形成而起到治疗作用。

KOA属中医学“痹证”范畴。《素问·痹论》曰:“风寒湿三气杂至,合而为痹。”《张氏医通》记载:“膝痛无有不因肝肾虚者,虚则风寒湿气袭之。”其根本病机主要责之于肝肾亏虚,加之风、寒、湿邪气侵袭而发,故应补益肝肾、祛风除湿、通络止痛之法以治之。马钱子风湿丸、风湿痹痛丸为我院院内制剂,是在镇氏祖传秘方基础上改良而成。方中马钱子苦寒,有大毒,具有补肝肾、益气血、祛风胜湿散寒、通络止痛的功效,《医学衷中参西录》云此药“开通经络,透达关节之力,实远胜于他药也”。临床中对于有毒中药,应遵循“慎用而不拒用”的原则。马钱子经我院特殊炮制后,减其毒性,应用安全,能充分发挥其散结消肿、通络止痛的作用。熟地黄、盐杜仲、醋鳖甲均归肝、肾经,合用则可补精益髓、强筋壮骨。白术、黄芪相配,既可健脾燥湿,防止寒湿内阻,又可益气固表,使气旺表实,外邪难侵。红花、赤芍可活血散瘀止痛,治疗诸多气血瘀滞的关节肿痛。炙甘草既能调和诸药,又能健脾益气、缓急止痛。诸药相伍,共奏补肝肾、益气血、祛风胜湿散寒、通络止痛之效。现代药理研究表明,

马钱子具有较好的抗炎镇痛作用,还可通过超氧化物歧化酶途径抑制一氧化氮介导的软骨细胞凋亡,修复软骨损伤[18-20]。熟地黄提取物可调节白细胞介素-2 和肿瘤坏死因子-α 水平,提高免疫功能[21]。杜仲水提取物具有抗炎、镇痛、免疫调节作用[22]。白术醇提物可抑制炎症细胞因子肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-1β 和前列腺素 E2 的合成和释放,抗炎镇痛、抑制关节肿胀[23]。黄芪总苷可调节血液流变性,改善微循环[24]。赤芍中所含的赤芍苷能降低炎症因子的水平,赤芍 801 可抑制环氧化酶 2 活性而起到抗炎作用[25-26]。红花中的西红花酸、羟基红花黄色素 A 等成分能通过多种途径平衡软骨细胞代谢,减少软骨降解,保护骨组织[27-28]。

本研究结果显示,总有效率治疗组为 93.65%,对照组为 76.19%,组间比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。治疗后,治疗组的 WOMAC、SF-36、HSS 评分及膝关节疼痛、腰膝沉重、下肢酸楚、行走疼痛或不适的评分均优于治疗前,且改善幅度优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。研究结果表明,与口服硫酸氨基葡萄糖泡腾片、双醋瑞因胶囊治疗相比,联合运用马钱子风湿丸及风湿痹痛丸治疗肝肾亏虚型 KOA 的疗效更为显著,且安全性高,值得在临床中推广应用。

参考文献

[1] BHANDARIM,BANNURU R R,BABINSEM,et al. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of kneeo steoaritis:A canadian evidence-based perspective[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis,2017,9(9):231-246.

[2] 龚幼波,张琥,杜敏,等. 痹祺胶囊治疗肝肾亏虚型膝关节炎疗效及对患者红细胞免疫功能变化的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志,2019,27(8):15-19.

[3] 胡绍先. 风湿病诊疗指南[M]. 北京:科学出版社,2013:135-136.

[4] 刘方铭,刘垒,刘维菊,等. 膝痹病(膝骨关节炎)诊疗方案[C]//中华中医药学会. 中华中医药学会第 6 次中医药防治疼痛学术年会论文集. 北京:中华中医药学会,2015:236-242.

[5] GABDEK B. Measurement properties of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index:A systematic review[J]. Arthrit Care Res,2015,67(2):216-229.

[6] 方积乾. 生存质量测定方法及应用[M]. 北京:北京医科大学出版社,2000:302.

[7] 胡永成. 骨科疾病疗效评价标准[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:338-340.

[8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002.

[9] 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.

[10] KRAUSVB,COLLINSJE,HARGROVE,et al. Predictive validity of biochemical biomarkers in knee osteoarthritis:Data from the FNIH OA Biomarkers Consortium[J]. Annals of the Rheumatic Diseases,2017,76(1):186-195.

[11] 王建. IL-17、IL-19 及 IGF-1 在退行性膝关节炎滑膜组织中的表达及意义[D]. 青岛:青岛大学,2015.

[12] SAITO T,FUKAI A,MABUCHI A,et al. Transcriptional regulation of endochondral ossifi cation by HIF-2α during skeletal growth and osteoarthritis development[J]. Nature Medicine,2010,16(6):678-686.

[13] 卢双晶,刘又文,王会超. 雌激素与女性骨关节炎的相关性[J]. 风湿病与关节炎,2014,3(4):74-76.

[14] 陈志伟,张钰敏,方晓明,等. 火龙灸结合电针治疗寒湿型退行性膝关节炎 30 例[J]. 中国中医骨伤科杂志,2018,26(5):72-74.

[15] 张瑞鹏,李石伦,尹英超,等. 腓骨截骨+胫骨高位截骨四点支撑钢板撑开固定治疗重度骨性膝关节炎[J]. 河北医科大学学报,2018,39(10):1224-1226.

[16] 鞠昌军,严伟,姜红江,等. 外翻支具辅助下行细胞因子关节腔注射治疗膝关节炎 50 例[J]. 中国中医骨伤科杂志,2017,25(12):59-61.

[17] ANNETTE,W-DAHL,LARS,et al. lntroducing prospective national registration of knee osteotomies. A report from the first year in Sweden[J]. lnt Orthop,2015,39 (7):1283-1288.

[18] 崔姣,许慧琴,陶玉菡. 马钱子碱透皮贴剂镇痛实验研究及对大鼠脑啡肽含量的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2015,35(5):7-9.

[19] 李长雷,马宝苗,柳威,等. 马钱子对家兔骨折愈合的影响[J]. 中国组织工程研究,2015,19(11):1647-1651.

[20] 吴建方. 分析马钱子对骨关节炎中软骨细胞凋亡与增殖的影响[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(77):167,175.

[21] 李国辉,刘佳,刘建伟,等. 地黄提取物对小鼠免疫功能的影响[J]. 中国兽医学报,2018,38(4):765-769.

[22] 宋林奇,杜先婕,林飞,等. 杜仲籽总苷抗炎镇痛作用研究[J]. 第二军医大学学报,2009,30(4):413.

[23] 赵桂芝,浦锦宝,周洁,等. 白术醇提物的抗炎镇痛活性研究[J]. 中国现代应用药学,2016,33(12):1507-1512.

[24] 刘亚静,刘长江,宁佳,等. 黄芪总苷氯化钠注射液治疗冠心病的临床疗效观察[J]. 河北医药,2017,39(19):2989-2991.

[25] 秦燕勤,陈玉龙,冯素香,等. 人参、浙贝母、赤芍有效组分对 A549/THP-1 细胞共培养炎症模型炎症因子的影响[C]//中国中西医结合学会. 第十四次中国中西医结合实验医学学术研讨会论文汇编. 青岛:中国中西医结合学会,2017:17-20.

[26] 蒋跃绒,殷惠军,陈可冀. 赤芍 801 对小鼠巨噬细胞 COX-1 和 COX-2 活性、mRNA 及蛋白表达的影响[J]. 中国药理学通报,2006,22(10):1188-1194.

[27] 齐秀春,陈昕,曹玉净,等. 西红花酸对白细胞介素 1β 诱导人膝关节原代软骨细胞炎症因子表达的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2020,34(6):436-441.

[28] YANG ZM,TANG YX,ZHAO Q,et al. Down-regulation of microRNA-23b aggravates LPS-induced inflammatory injury in chondrogenic ATDC5 cells by targeting PDCD4[J]. Iran J Basic Med Sci,2018,21(5):529-535.

(收稿日期:2022-05-07)