

## 骨痹灵片治疗膝关节骨性关节炎临床疗效观察

祁兆建<sup>1</sup> 韩廷成<sup>1</sup> 陈大志<sup>1</sup> 顾荣胜<sup>1</sup> 孟庆国<sup>1</sup> 陆华<sup>1</sup> 范广峰<sup>1</sup> 田敏<sup>1△</sup> 沈龙祥<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的:观察自制中成药骨痹灵片治疗膝关节骨性关节炎的临床疗效。方法:将 60 例膝关节骨性关节炎患者随机分为治疗组和对照组。治疗组口服骨痹灵片,对照组口服盐酸氨基葡萄糖片,连服 4 周。结果:1)两组患者治疗后疼痛症状均较治疗前明显减轻,两组治疗前后 VAS 评分差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),治疗组和对照组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。2)与治疗前相比,两组在疼痛、僵硬、功能以及 WOMAC 总评分上均有明显改善,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。在疼痛评分差值上,两组治疗前后相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),表明治疗组与对照组在改善疼痛方面疗效相近。两组治疗前后僵硬、功能活动以及 WOMAC 总评分差值比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明在改善僵硬、功能方面,治疗组具有优势,且总的治疗效果治疗组优于对照组。3)两组患者停药 4 周与治疗前 WOMAC 评分差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),停药 4 周与治疗后 WOMAC 评分比较,治疗组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),对照组差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明两种药物对于本病均有治疗效果,但治疗组的近期及远期疗效均优于对照组。4)治疗组的总有效率为 93.3%,对照组为 83.3%,说明治疗组疗效明显优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:骨痹灵片可以治疗膝关节骨性关节炎,在改善膝关节疼痛症状方面,与盐酸氨基葡萄糖片效果相近,而在改善膝关节僵硬及功能活动方面,骨痹灵片具有更明显优势。

**[关键词]** 膝关节骨性关节炎;中医药疗法;骨痹灵片

**[中图分类号]** R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2018)09-0032-04

## Clinical Observation of Gubiling Tablets in the Treatment of Knee Osteoarthritis

QI Zhaojian<sup>1</sup> HAN Tincheng<sup>1</sup> CHEN Dazhi<sup>1</sup> GU Rongsheng<sup>1</sup> MENG Qingguo<sup>1</sup>  
LU Hua<sup>1</sup> FAN Guangfeng<sup>1</sup> TIAN Min<sup>1△</sup> SHEN Longxiang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Orthopaedics, Yancheng Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yancheng 224001, Jiangsu China;

<sup>2</sup>The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China.

**Abstract Objective:** To observe the clinical effect of self-made Chinese medicine Gubiling tablets in the treatment of knee osteoarthritis. **Methods:** 60 patients with knee osteoarthritis were randomly divided into treatment group and control group. In the treatment group, Gubiling tablets were taken, and the control group took Glucosamine hydrochloride tablets for 4 weeks. **Results:** 1) the pain symptoms of the two groups reduced obviously after the treatment and there was significant difference in the VAS scores of the two groups before and after treatment ( $P < 0.01$ ), and there was no significant difference between the treatment group and the control group ( $P > 0.05$ ). 2) The two groups showed significant improvement in pain, stiffness, function and total WOMAC score after treatment ( $P < 0.05$ ). In the difference of pain score, there was no statistical difference between the two groups before and after treatment ( $P > 0.05$ ), indicating that the two groups had similar efficacy in improving pain. The difference of stiffness, function and WOMAC total score of the two groups before and after treatment had statistical difference ( $P < 0.05$ ), indicating that the treatment group had advantages in improving stiffness and function, and the total therapeutic effect is better in the treatment group than in the control group. 3)

After stopping for four weeks, there were statistically significant differences in the WOMAC scores before and after treatment in both groups ( $P < 0.05$ ). Compared with the WOMAC scores four weeks ago, there was no significant difference in the treatment group ( $P > 0.05$ ), and the control group had statistical difference ( $P < 0.05$ ). It means both medications have a therapeutic effect on the disease, but the

基金项目:江苏省中医药管理局科技项目:苏中科教

(2015)9 号(YB2015131)

<sup>1</sup> 江苏盐城市中医院骨伤一科(江苏 盐城, 224001)

<sup>2</sup> 上海交通大学附属第六人民医院骨科

<sup>△</sup>通信作者 E-mail: thawgem@163.com

recent and forward curative effect of treatment group was better than that of the control group. 4) The total effective rate of the treatment group was 93.3%, and 83.3% in the control group, indicating that the efficacy of the treatment group was significantly better than that of the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Gubiling tablets can treat knee osteoarthritis. It is similar to Glucosamine hydrochloride tablets on improving pain symptom of knee joint, and is of great advantage in improving knee joint stiffness and function.

**Keywords:** knee osteoarthritis; Chinese medicine therapy; gubiling tablets

膝关节骨性关节炎 (Osteoarthritis of the Knee, KOA) 常见于中老年人, 临床以膝关节疼痛、畸形、活动障碍为主要症状。患者因膝关节疼痛导致日常生活能力下降, 使患者的老年生活受到很大影响。随着社会人口的老齡化, KOA 的社会经济负担已被广泛认为是一个重要的世界性卫生问题。目前, 西医对于该病的治疗主要通过口服消炎镇痛药减轻膝关节的炎症来缓解局部疼痛的症状, 疗效并不能持久, 而且相关药物的胃肠道反应、心血管系统反应、肝肾损害等副作用明显。为了观察中医药治疗该病的疗效, 自 2015 年 12 月至 2017 年 12 月, 本研究以西药盐酸氨基葡萄糖片为对照对自制中成药骨痹灵片治疗膝关节骨性关节炎的疗效进行了临床观察, 现报告如下。

## 1 研究对象与方法

### 1.1 研究对象

本组 60 例患者均来自本院门诊及住院患者, 按简单随机法分为治疗组和对照组, 每组 30 例。对两组患者治疗前一般资料进行比较, 经统计学处理, 结果显示两组病例资料之间具有均衡性、可比性, 见表 1。

### 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 参照中华医学会骨科学分会关于骨关节炎诊治指南 (2007 版) 中膝关节骨性关节炎的诊断标准<sup>[1]</sup>: 1) 近 1 个月内反复膝关节疼痛; 2) X 线摄片 (站立或负重位) 示关节间隙变窄, 软骨下骨硬化和 (或) 囊性变, 关节边缘骨赘形成; 3) 骨关节炎性滑液 (至少 2 次) 透明、黏性,  $WBC < 2\ 000$  个/mL; 4) 中老年患者, 年龄  $\geq 40$  岁; 5) 晨僵  $\leq 30$  min; 6) 关节活动时有关节摩擦感 (音)。综合临床及 X 线检查, 符合 1) + 2) 条或 1) + 3) + 5) + 6) 条或 1) + 4) + 5) + 6) 条, 可诊断膝关节骨性关节炎。

**1.2.2 中医证候诊断标准** 参照《中药新药临床研究指导原则》诊断标准<sup>[2]</sup>, 证属肝肾不足、筋脉瘀滞证: 1) 初起膝关节隐隐作痛, 屈伸不利, 轻微活动稍缓解, 气候变化加重, 反复缠绵不愈; 2) 起病隐袭, 发病缓慢, 多见于老年人; 3) 膝关节轻度肿胀, 活动时常有异响; 伴有耳鸣, 腰酸, 舌质淡红苔白, 脉滑或弦。

### 1.3 纳入标准

符合上述诊断标准确诊为膝关节骨性关节炎者; 病情分级参照 X 线平片的 Kellgren 和 Lawrence 分级标准中 I 级 ~ III 级膝关节骨性关节炎患者<sup>[3]</sup>; 中医辨证属于肝肾不足、筋脉瘀滞证者; 年龄在 45 ~ 75 岁; 无合并严重心、脑、肾脏器疾病者; 近 3 周末使用治疗

KOA 的任何药物。

### 1.4 排除标准

膝关节严重畸形、感染、结核、骨性强直、肿瘤、妊娠、哺乳; 诊断为其他关节炎的: 色素沉着绒毛结节滑膜炎、创伤性关节炎等。

### 1.5 方法

**1.5.1 治疗组** 口服中成药骨痹灵片, 批号: 苏药制字 Z04000957 (本院制剂, 由盐城市中医院药剂科提供, 主要成分有狗脊、威灵仙、川芎、当归、生黄芪、独活等), 0.5 g/片, 4 片/次, 2 次/d, 餐后口服, 连服 4 周。

**1.5.2 对照组** 口服盐酸氨基葡萄糖片, 批号: 国药准字 H20060647 (市售药, 江苏正大清江制药有限公司生产, 每片含盐酸氨基葡萄糖 750 mg), 1 片/次, 2 次/d, 餐后口服, 连服 4 周; 治疗期间不得使用其他治疗本病的药物, 不进行任何其他方法治疗。

### 1.6 疗效观察及评定

**1.6.1 安全性观察指标** 治疗前、治疗结束时分别记录 1 次。主要包括: 体温、心率、血压、呼吸等一般项目; 以及血常规、尿常规、大便常规, 肝肾功能生化检查。

**1.6.2 疗效观察指标** 分别于治疗前、治疗四周后及停止治疗四周后记录患者的膝关节疼痛视觉模拟评分 (VAS)<sup>[4]</sup>、西安大略和麦克马斯特大学骨性关节炎指数量化评分 (the western Ontario and McMaster universities osteoarthritis index, 简称 WOMAC 骨关节炎指数评分)<sup>[5]</sup>, 评估膝关节功能恢复情况。随访时记录患者满意度及并发症发生情况。

**1.6.3 疗效评定** 两组患者经过治疗均获随访, 随访时间 1 ~ 5 个月, 平均 3 个月。参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[2]</sup> 将疗效分为临床治愈、显效、有效、无效。主要依据膝关节疼痛、肿胀等症状缓解程度以及关节活动改善程度评定疗效。

### 1.7 统计学方法

使用 SPSS19.0 统计软件进行分析。统计描述: 根据观察指标和数据的不同, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 计量资料采用  $t$  检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验, 计数资料以率或构成比表示,  $P < 0.05$  差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

对两组患者治疗前一般资料进行比较, 经统计学处理, 结果显示两组病例资料之间具有均衡性、可比性, 见表 1。

表 1 两组患者治疗前一般资料比较(̄x±s)

组别	例数	年龄(岁)	性别比(男/女)	病程(d)
治疗组	30	62.20±4.43	6/24	1 033.2±3.2
对照组	30	62.33±5.21	4/26	1 024.3±4.2
检验值		<i>t</i> =0.135	$\chi^2=1.322$	<i>t</i> =5.243
<i>P</i>		0.866	0.242	0.786

2.2 安全性观察

治疗期间两组均无严重不良反应发生,治疗前后血常规、尿常规、大便常规及肝肾功能生化检查结果均无异常,表明治疗组和对照组均具有较高的安全性。

2.3 两组患者治疗前后 VAS 评分结果

如表 2 所示:两组患者治疗前后 VAS 评分差异有统计学意义(*P*<0.01),可以看出两组患者膝关节疼痛症状治疗后与治疗前比较明显减缓。治疗前后两组患者的 VAS 评分的差值显示差异无统计学意义(*P*>0.05),表明骨痹灵片在缓解膝关节疼痛方面的疗效与盐酸氨基葡萄糖片相近。

表 2 两组患者治疗前后 VAS 评分比较(̄x±s)

组别	例数	治疗前评分	治疗后评分	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗组	30	5.46±0.66	0.78±0.88	27.445	<0.01
对照组	30	5.56±0.68	0.82±0.76	28.033	<0.01

2.4 WOMAC 评分变化

与治疗前比较两组患者在疼痛、僵硬、功能以及 WOMAC 总评分上均有明显的改善,差异有统计学意义(*P*<0.05)。两组患者治疗前后疼痛评分差值相比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),表明两组患者在缓

解膝关节疼痛症状方面疗效相近。两组患者治疗前后僵硬、功能以及 WOMAC 总评分差值相比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),表明在缓解膝关节僵硬、改善功能方面,治疗组疗效明显,而且总的治疗效果比对照组更优,见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 WOMAC 评分比较(̄x±s)

项目	治疗组(30 例)			对照组(30 例)		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
疼痛	12.86±2.08	8.76±1.88	4.10±1.36	12.12±2.28	8.88±1.66	3.24±1.98
僵硬	3.86±1.28	2.96±0.78	0.88±0.86	4.26±1.08	3.12±0.88	1.14±0.96
功能	33.78±10.88	25.56±9.08	8.22±6.18	35.76±10.28	27.86±8.76	7.90±5.76
总分	50.86±12.11	36.73±9.08	14.13±2.88	51.76±9.48	38.26±9.22	11.26±3.46

注:治疗组治疗前后比较:疼痛,*t*=13.234,*P*=0.012;僵硬,*t*=12.223,*P*=0.020;功能,*t*=13.826,*P*=0.022;总分,*t*=15.605,*P*=0.016。对照组治疗前后比较:疼痛,*t*=12.126,*P*=0.022;僵硬,*t*=13.102,*P*=0.024;功能,*t*=14.342,*P*=0.020;总分,*t*=14.456,*P*=0.018。两组治疗前后评分差值比较:疼痛,*t*=11.220,*P*=0.521;僵硬,*t*=13.240,*P*=0.018;功能,*t*=14.832,*P*=0.012;总分,*t*=14.342,*P*=0.026。

2.5 停药 4 周后的 WOMAC 评分变化

两组患者停药 4 周与治疗前 WOMAC 评分相比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05),治疗组停药 4 周与治疗后 WOMAC 评分相比较,差异无统计学意义

(*P*>0.05),对照组停药 4 周与治疗后 WOMAC 评分相比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。表明两种药物均有较好的疗效,但在近期及远期疗效上,治疗组要优于对照组,见表 4。

表 4 停药 4 周后与治疗前后 WOMAC 评分比较(̄x±s)

项目	治疗组(30 例)			对照组(30 例)		
	治疗前	治疗后	停药 4 周	治疗前	治疗后	停药 4 周
疼痛	12.86±2.08	8.76±1.88	7.10±1.86	12.12±2.28	8.88±1.66	9.64±2.28
僵硬	3.86±1.28	2.96±0.78	2.46±0.46	4.26±1.08	3.12±0.88	4.22±1.28
功能	33.78±10.88	25.56±9.08	24.22±4.42	35.76±10.28	27.86±8.76	30.23±7.76
总分	50.86±12.11	36.73±9.08	34.43±8.88	51.76±9.48	38.26±9.22	43.44±5.21

注:停药 4 周与治疗前比较,治疗组:疼痛,*t*=12.440,*P*=0.024;僵硬,*t*=12.324,*P*=0.042;功能,*t*=12.446,*P*=0.032;总分,*t*=14.452,*P*=0.026。对照组:疼痛,*t*=12.032,*P*=0.032;僵硬,*t*=13.001,*P*=0.026;功能,*t*=13.360,*P*=0.032;总分,*t*=14.342,*P*=0.028。停药 4 周与治疗后比较,治疗组:疼痛,*t*=8.420,*P*=0.554;僵硬,*t*=7.862,*P*=0.650;功能,*t*=8.452,*P*=0.662;总分,*t*=9.322,*P*=0.636。对照组:疼痛,*t*=12.220,*P*=0.014;僵硬,*t*=13.452,*P*=0.030;功能,*t*=14.482,*P*=0.022;总分,*t*=15.652,*P*=0.026。

2.6 临床疗效评定结果

在总有效率方面,治疗组为 93.3%,对照组为 83.3%,说明治疗组临床疗效比对照组好,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 5。

表 5 两组治疗后综合临床疗效的比较(例)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	30	3	16	9	2	93.3
对照组	30	1	13	11	5	83.3

注:两组疗效比较,经 Ridit 分析, $U=1.898\ 5,P<0.05$ 。

3 讨论

膝关节骨性关节炎是临床常见的中老年人退变性疾病,是骨伤科门诊的常见病、多发病<sup>[6]</sup>。目前对 KOA 的病因和发病机理还没有完全阐明,临床上缺乏治疗本病的特效药物,只能采取对症治疗的方法。对于病程长、症状严重、膝关节畸形者,保守治疗难以奏效,只能考虑手术治疗。祖国医学对此病认识已久,相关文献对膝关节骨性关节炎的研究记载较多。《素问》称之为“膝痹”,《素问·逆调论》曰:“营气虚则不仁,卫气虚则不用,荣卫俱虚,则不仁且不用。”<sup>[7]</sup>《素问·痹论篇》:“痹者闭也,三气杂至,雍闭经络,血气不行,故名为痹。”又云:“风寒湿杂至,合而为痹。”提出了风寒湿三邪闭阻经络而致痹的理论。经过诸多医家总结,目前对本病病因病机较为统一的认识为:由于肝肾阴虚,风寒湿邪乘虚而入,邪气痹阻于关节;或长期劳损,气血不和,久之则经脉、关节失于濡养而发病<sup>[8,9]</sup>。本病多由年老体衰、先天或后天不足而致肝肾亏虚,筋骨失养;或外伤瘀血、骨节留瘀,风寒湿邪乘虚侵袭及骨骼关节,外邪与瘀血闭阻骨骼关节,最终形成骨痹。故膝关节骨性关节炎是本虚标实之证,治疗上应从肝肾入手,配合祛风除湿止痛等方法,主要以肝肾亏虚、瘀阻经络进行辨证用药,宜行“急则治标,缓则治本”之法则。

骨痹灵片是本院骨伤科三代人临床使用 60 余年的经验方<sup>[10-12]</sup>,由狗脊、威灵仙、川芎、当归、生黄芪、独活等十余味中药组成。方中狗脊补肝肾、强腰膝、祛风湿,具有强腰健膝之良效。威灵仙通经络、止痹痛,为临床治疗风湿痹痛、肢体麻木、筋脉拘挛、屈伸不利的常用药。配伍以川芎、当归、生黄芪等补益气血、活血通络,使淤血得活,气滞得畅,骨骼得以营养;佐使以独活以取其祛风湿、强筋骨、止痹痛之效。诸药相伍,相得益彰,扶正祛邪,标本同治,共奏补肾亏,行淤血,止疼痛之功。本方完全符合治疗中老年人膝关节骨性关节炎的要求——标本兼治:一方面,滋补肝肾以治其本;另一方面,祛风除湿、活血通络以治其标,迅速改善疼痛症状<sup>[13]</sup>。

研究显示中药治疗膝关节骨性关节炎的主要机理

为三个方面<sup>[14]</sup>:1)改善骨内血流动力学和血液流变状态,降低骨内压,从而缓解疼痛等症状;2)抑制滑膜组织内炎性介质的释放及关节液的产生,降低血管组织的炎症反应;3)改善骨内微循环,延缓软骨的退变,促进软骨的修复。大量现代临床药理研究结果表明:中药狗脊具有多种生物活性,具有抗炎、抗风湿、抗骨质疏松、抑制血小板聚集、镇痛、抑菌等作用<sup>[15]</sup>。动物实验研究显示威灵仙具有较强的抗炎镇痛作用,能迅速改善实验大鼠关节肿胀及屈伸不利的症状<sup>[16]</sup>。大量实验及临床研究显示,补肾、活血中药的作用主要体现在两个方面:1)降低血清、滑膜及关节软骨中一氧化氮水平,从而延缓骨关节炎的组织学改变进程<sup>[17]</sup>;2)抗脂质过氧化、提高抗氧化酶活性、保护软骨细胞免于自由基损害、延缓关节软骨的进一步退变、促进关节软骨的自我修复<sup>[18]</sup>。

本临床观察发现,两组均有无效病例,结合症状、辅助检查发现,均为年龄较大、症状较重、X 线片分级Ⅲ级膝关节骨性关节炎患者,提示对这类患者的药物治疗效果不佳,需要寻求手术等其他治疗方法。也不排除诸如本临床研究病例较少、技术不足、现有膝关节评分系统对膝关节的病情评估各有优势和不足等因素,结果可能有些偏倚,不能从整体上评价药物治疗的临床效果。

总之,在改善膝关节疼痛症状方面,骨痹灵片治疗膝关节骨性关节炎疗效与盐酸氨基葡萄糖片相近,而在改善膝关节僵硬、功能活动方面,骨痹灵片更具有明显优势。而且,骨痹灵片为纯中药浓缩片剂,温开水送服,入胃后崩解快,收效好;剂量易控制,质量可靠,使用安全,不含任何目前已知的毒性成分,经过数十年的临床应用,未见副作用,是一种治疗膝关节骨性关节炎安全有效的药物。

参考文献

[1] 中华医学会骨科分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J]. 中华骨科杂志,2007,27(10):793-796.

[2] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:349-353.

[3] Lawrence JS. Rheumatism in population[M]. London: William Heinemann Med Book LTD,1997:153.

[4] Huskisson EC. Mesurement of pain[M]. Lancet,1974: 1127.

[5] Boers M,Brooks P,Strand VC,et al. The OMERACT filter for outcome measures in rheumatology[J]. J Rheumatol,1998,25(2):198-199.

[6] 李文庆,廉春光,王定,等. 骨性关节炎的基础研究进展[J]. 中医正骨,2009,21(5):67-70.

(上接第 35 页)

- [7] 马烈光,张新渝.黄帝内经·素问[M].成都:四川科技出版社,2008.
- [8] 汪俊红,柴喜平,王承祥.自拟骨痹痛消方治疗膝骨性关节炎的临床观察[J].中医临床研究,2013,5(11):94-95.
- [9] 王正强,周驱,宁安,等.除痹汤治疗膝骨关节炎临床报告[J].中国中医骨伤科杂志,2012,20(1):47-48.
- [10] 董松林,魏春红,王富贵.腰椎骨性关节炎 228 例诊治报告[J].中国中医骨伤科杂志,1994,2(1):19-20.
- [11] 董松林,王富贵,阮勇彬,等.骨痹灵片治疗腰椎增生性关节炎 879 例[J].辽宁中医杂志,2001,28(9):545-546.
- [12] 祁兆建,董松林,陈大志,等.骨痹灵片治疗腰椎骨性关节炎临床观察[J].中医正骨,2011,23(8):15-16.
- [13] 张冲,赵伟,赵建,等.中药补肾固筋方治疗膝骨关节炎的临床观察[J].中国骨质疏松杂志,2013,19(5):514—518.
- [14] 刘付强.活血祛瘀胶囊治疗膝骨性关节炎临床疗效观察[J].光明中医,2011,26(2):272-273.
- [15] 时圣明,袁永兵,兰新新,等.狗脊的化学成分及药理作用研究进展[J].药物评价研究,2016,39(3):489-492.
- [16] 徐小云,王云霞,李智勇.威灵仙化学成分和药理作用研究进展[J].现代中医药,2003,16(4):67-69.
- [17] 杨平林,刘德玉,贺西京,等.补肾活血中药对膝骨性关节炎家兔血清、滑膜及关节软骨一氧化氮水平的影响[J].中国骨伤,2003,16(11):667-669.
- [18] 姚啸生,李洪久,宋雅梅,等.加味补肾壮筋汤对膝骨关节炎氧自由基代谢的影响[J].中医正骨,2005,17(9):5-6.

(收稿日期:2018-02-06)