

舒筋健腰丸治疗腰椎间盘突出症(肝肾不足,风湿瘀阻证)的多中心随机对照试验

高景华¹ 王宝剑¹ 高春雨^{1△} 杨克新¹ 罗杰¹ 许劲羽² 张陆³ 高文山⁴
董建文⁵ 张天生⁶ 巴虎山⁷ 王锐⁸ 韩雪松⁹ 郭荣光¹⁰ 王玲¹¹

[摘要] **目的:**观察舒筋健腰丸治疗腰椎间盘突出症(肝肾不足,风湿瘀阻证)的临床疗效及安全性。**方法:**采用多中心、随机、对照临床研究方案,将符合纳入标准的腰椎间盘突出症患者 240 例随机分为两组,试验组 180 例,对照组 60 例。两组患者基本资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。试验组口服舒筋健腰丸与腰痹通胶囊模拟剂,对照组口服舒筋健腰丸模拟剂与腰痹通胶囊,两组疗程均为 4 周。观察治疗前第 14 天和第 28 天的腰痛及下肢窜痛 VAS 评分、中医证候积分、简化 McGill 疼痛量表评分、JOA 评分、Oswestry 功能障碍指数(ODI),并记录不良反应。**结果:**两组在腰痛及下肢窜痛 VAS 评分、中医证候总积分、简化 McGill 疼痛量表评分、JOA 评分、ODI 评分方面基线、第 14 天和第 28 天的组内比较差异均有统计学意义($P<0.01$),两组在第 28 天腰痛及下肢窜痛 VAS 评分和中医证候总积分的组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);两组在腰痛及下肢窜痛 VAS 评分和中医证候总积分的变化上(治疗前减第 28 天)组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);第 28 天两组中医证候总有效率的差异有统计学意义($P<0.05$),而 JOA 评分总有效率差异无统计学意义($P>0.05$)。两组不良事件以及严重不良事件的发生率差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**舒筋健腰丸用于治疗肝肾不足,风湿瘀阻型腰椎间盘突出症的疗效确切,尤其在改善腰腿疼痛程度以及中医证候积分方面具有优势,且具有较高的安全性。

[关键词] 腰椎间盘突出症;舒筋健腰丸;临床研究

[中图分类号] R681.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2019)09-0011-04

Multicenter Randomized Controlled Trial of Shujinjianyao Pill in the Treatment of Lumbar Disc Herniation (Ganshenbuzu and Fengshiyuzu Syndrome)

GAO Jinghua¹ WANG Baojian¹ GAO Chunyu^{1△} YANG Kexin¹ LUO Jie¹ XU Jinyu²
ZHANG Lu³ GAO Wenshan⁴ DONG Jianwen⁵ ZHANG Tiansheng⁶ BA Hushan⁷ WANG Kai⁸
HAN Xuesong⁹ GUO Rongguang¹⁰ WANG Ling¹¹

¹ Wangjing Hospital, Chinese Academy of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;

² Yangjiang Hospital of Chinese Medicine, Yangjiang 529500, Guangdong China;

³ Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450053, China;

⁴ Hebei University Affiliated Hospital, Baoding 071000, Hebei China;

⁵ Second Affiliated Hospital of Shandong University of Chinese Medicine, Jinan 250000, China;

⁶ Third Affiliated Hospital of Shanxi College of Chinese Medicine, Taiyuan 030006, China;

⁷ International Mongolian Medical Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010098, China;

⁸ Taizhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taizhou 225300, Jiangsu China;

⁹ Daqing People's Hospital, Daqing 163316, Heilongjiang China;

¹⁰ Jilin People's Hospital, Jilin 132001, Jilin China;

¹¹ Changzhi People's Hospital, Changzhi 046000, Shanxi China.

基金项目:广东省科技计划项目(2013A032500020)

¹ 中国中医科学院望京医院(北京,100102)

² 阳江市中医医院

³ 郑州人民医院

⁴ 河北大学附属医院

⁵ 山东中医药大学第二附属医院

⁶ 山西中医学院第三中医院

⁷ 内蒙古自治区国际蒙医医院

⁸ 泰州市中医院

⁹ 大庆市人民医院

¹⁰ 吉林市人民医院

¹¹ 长治市人民医院

△通信作者 E-mail:gaochunyu8526@qq.com

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy and safety of Shujinjianyao Pill in the treatment of LDH(lumbar disc herniation)(Ganshenbuzu and Fengshiyuzu syndrome). **Methods:** 240 LDH patients who met the inclusion criteria were randomly divided into two groups, 180 in the experimental group and 60 in the control group. There was no significant difference in the basic data between the two groups, which was comparable. The experimental group was given Shujinjianyao pill and Yaobitong capsule simulator orally, while the control group was given Shujinjianyao pill simulator and Yaobitong capsule orally. The treatment course of the two groups was 4 weeks. The VAS score, TCM(Traditonal Chinese Medicine)syndrome total score, simplified McGill pain scale score, JOA score, ODI(Oswestry dysfunction index)on day 0, 14 and 28 of treatment were observed, and adverse reactions were recorded. **Results:** There were significant differences in VAS score, TCM syndrome total score, simplified McGill pain scale score, JOA score, ODI between two groups at baseline, 14 d and 28 d($P < 0.01$). There were significant differences in VAS score and TCM total syndrome score between the two groups at 28 d($P < 0.05$). There were significant differences in VAS score and TCM syndrome total score between the two groups(day 0 minus day 28)($P < 0.05$). There was significant difference in total effective rate of TCM syndrome total score between the two groups on day 28($P < 0.05$), while there was no significant difference in total effective rate of JOA score($P > 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse events and serious adverse events between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion:** Shujinjianyao pill is effective in the treatment of Ganshenbuzu and Fengshiyuzu syndrome LDH, especially in improving the degree of lumbar-leg pain and TCM syndrome score, and has high safety.

Keywords: Shujinjianyao pill; lumbar disc herniation; randomized controlled trial

腰椎间盘突出症(LDH)是指在腰椎间盘突出退变的基础上纤维环破裂髓核突出进而压迫和刺激神经根所引起的一系列症状和体征的疾病,该病也是引起腰腿痛的最常见原因之一^[1]。肝肾亏虚、筋骨失养是其发病的内在因素,风、寒、热、湿、瘀邪闭阻经络是发病外在因素,故临床常以补益肝肾、祛邪通络为主要治法^[2]。舒筋健腰丸由狗脊、金樱子、鸡血藤等 13 味中药材组成,具有补益肝肾,强健筋骨,驱风除湿,活络止痛的功效。临床上适用于 LDH 肝肾不足、风湿瘀阻等证。本研究采用随机、双盲双模拟、阳性药对照、多中心临床试验的方法对舒筋健腰丸治疗 LDH 的临床疗效及安全性进行科学评价。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

观察病例来源于 2015 年 6 月至 2016 年 11 月就诊于中国中医科学院望京医院、阳江市中医医院、郑州人民医院、河北大学附属医院、山东中医药大学第二附属医院、山西中医学院第三中医院、内蒙古国际蒙医医院、泰州市中医院、大庆市人民医院、吉林省人民医院、长治市人民医院患者,共观察病例 240 例。按照试验组与对照组 3:1 的比例采用计算机程序随机分组,试验组 180 例,对照组 60 例。

1.2 西医诊断标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]及《实用骨科学》^[1]制定:1)腰痛或放射性腿痛:疼痛沿神经根分布区放射,疼痛与腹压增高、活动、体位、天气变化等因素有关;2)腿麻无力,受累神经支配区有感觉减退或过敏,肌肉无力或萎缩;3)大小便功能变化,椎间盘突出压迫硬膜囊较重时,马尾神经损害可引起二便失控,会阴部感觉减退或消失;4)腰椎侧凸,腰部活动受限且以前屈受限最明显,压痛及骶棘肌痉挛;5)坐骨神经牵拉试验,直腿抬高和加强试验、屈髋伸膝试验、仰卧挺腹试验阳性;6)腰椎 CT 可见相应节段的髓核突出压迫

硬脊膜或相应的神经根。

1.3 中医证候诊断标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]及《中医病证诊断疗效标准》^[4]制定肝肾不足、风湿瘀阻证的诊断标准:1)主症:(1)腰痛;(2)下肢窜痛。2)次症:(1)腰膝酸软;(2)肢体麻木;(3)肢体沉重;(4)腰椎活动受限。3)舌脉象:舌暗或有瘀斑,苔白或腻,脉沉涩。以上主症具备,次症具备 2 项,结合舌象、脉象即可诊断。

1.4 纳入标准

1)符合腰椎间盘突出症的西医诊断标准者;2)符合肝肾不足,风湿瘀阻证中医辨证标准;3)年龄 18~65 周岁;4)自愿签署知情同意书。

1.5 排除标准

1)因腰椎结核、腰椎肿瘤、腰椎管狭窄症等所导致的腰腿痛,或椎间盘完全突出脱垂者;2)经严格保守治疗无效或有手术指征者;3)妊娠或半年之内准备妊娠,哺乳期妇女;4)过敏体质或已知对本试验中所用药物及其成分过敏者;5)合并心、脑、肝、肾、造血系统、内分泌系统等严重原发性疾病及精神病患者,其中血 ALT、AST>正常者,血肌酐(Cr)>正常上限者;6)不适合参加临床研究的特殊人群(盲、聋、哑、智力或精神障碍、肢体残疾等);7)研究者认为存在任何不适合入选或者影响参与或完成研究因素的患者;8)近 3 个月参加其他临床试验者。

1.6 方法

1.6.1 治疗方法 1)试验组:舒筋健腰丸,口服,5 g/次,3 次/d。腰痹通胶囊模拟剂,口服,3 粒/次,3 次/d。2)对照组:舒筋健腰丸模拟剂,口服,5 g/次,3 次/d;腰痹通胶囊,口服,3 粒/次,3 次/d。疗程 4 周。以上药物均由广州白云山陈李济药厂有限公司提供,并保证模拟剂与真实药物包装统一。

1.6.2 观察指标 1)主要疗效指标:(1)腰痛及下肢窜痛 VAS 评分;(2)中医证候总积分。2)次要疗效指标:(1)SF-MPQ(简化 McGill 疼痛量表评分);(2)改

良 JOA 评分;(3)Oswestry 功能障碍指数评分(ODI)。

1.6.3 疗效评定标准 1)中医证候疗效判定标准:(1)痊愈为临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 90\%$;(2)显效为临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ 且 $< 90\%$;(3)有效为临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ 且 $< 70\%$;(4)无效为临床症状、体征无明显改善,甚至加重,证候积分减少 $< 30\%$ 。参照尼莫地平法,计算公式为[(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分] $\times 100\%$ 。

2)改良 JOA 评分:(1)临床控制为改善率 $> 75\%$;(2)显效为改善率 $50\% \sim 75\%$;(3)有效为改善率 $25\% \sim 50\%$;(4)无效为改善率 $< 25\%$ 。治疗后评分改善率=[(治疗后评分-治疗前评分)/(满分 29 分-治疗前评分)] $\times 100\%$ 。

3)ODI 和 SF-MPQ 评分:采用相应的统计方法分别对两组患者治疗前后 ODI 及 SF-MPQ 差值进行组间和组内分析。

1.6.4 安全性评价 治疗前及治疗后检查血常规、尿常规、便常规、心电图、肝功能(ALT,AST,TBIL, γ -GT 及 ALP)、肾功能(BUN 和 Cr)等安全性指标,并

随时记录试验中出现的不良事件(用药后随时观察)。

1.6.5 统计学方法 所有统计计算用 SPSS 22.0 软件进行分析。定量数据以均数、标准差、例数等描述,两组组间比较用独立样本 t 检验或秩和检验,组内不同时间点对比用单因素重复测量方差分析;对定性数据以频数表、百分率等描述,两组组间或组内对比用 χ^2 检验、秩和检验。除优效性和非劣效检验外,假设检验统一使用双侧检验,取 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共脱落 17 例,违反临床试验方案(超窗)10 例,最终纳入分析病例共 213 例,其中试验组 162 例,对照组 51 例;男 95 例,女 118 例;年龄 $18 \sim 65$ 岁,中位数 51 岁;病程 $1 \sim 240$ 个月,中位数 24 个月。如表 1 所示,两组患者在年龄、性别、病程、腰痛和下肢窜痛 VAS 评分、中医证候总积分、SF-MPQ 总分、JOA 评分、ODI 评分等一般资料构成等方面,两组间差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。其他实验室检查指标正常,符合入组方案。

表 1 两组患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	性别比 (男/女)	年龄/岁	病程/月	腰痛及下肢 窜痛 VAS 评分	中医证候 积分	SF-MPQ 总分	JOA 评分	ODI 评分
试验组	81/99	50.54 \pm 10.31	29.30 \pm 32.27	5.65 \pm 1.49	13.54 \pm 3.76	9.85 \pm 5.90	16.79 \pm 4.14	30.65 \pm 12.73
对照组	26/34	50.57 \pm 10.99	32.77 \pm 37.75	5.41 \pm 1.60	13.17 \pm 3.99	9.62 \pm 5.62	17.23 \pm 4.59	30.75 \pm 14.28
统计检验值 $\chi^2=0.051$	$z=0.144$	$z=0.601$	$z=-0.991$	$z=-0.744$	$z=-0.131$	$z=0.896$	$z=-0.281$	
P	0.822	0.886	0.548	0.322	0.457	0.896	0.370	0.779

注:表 1 资料为 240 例 FAS 全分析数据集(试验组 $n=180$,对照组 $n=60$),本文其他表格资料为 213 例 PPS 符合方案数据集(试验组 $n=162$,对照组 $n=51$)

2.2 观察指标比较

组内比较:两组的腰痛及下肢窜痛 VAS 评分、中医证候总积分、SF-MPQ 总分、JOA 评分、ODI 评分在基线、第 14 天及第 28 天的组内比较差异均有统计学意义($P<0.01$),说明两种药品在改善疼痛程度、中医证候积分、功能障碍指数等方面均有显著的疗效。组

间比较:两组各指标在 3 个时间点两两比较显示,第 28 天腰痛及下肢窜痛 VAS 评分和中医证候总积分组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),其余时间点及指标组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。说明在改善疼痛程度及中医证候积分方面,舒筋健腰丸比腰痹通胶囊更具优势,见表 2。

表 2 两组不同时间点各观察指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间点	腰痛及下肢 窜痛 VAS 评分	中医证候总积分	SF-MPQ 总分	JOA 评分	ODI 评分
试验组	治疗前	5.68 \pm 1.48	13.60 \pm 3.74	10.08 \pm 6.05	16.70 \pm 4.12	30.85 \pm 12.30
	第 14 天	4.41 \pm 1.52	10.12 \pm 3.90	7.04 \pm 4.60	19.48 \pm 3.80	23.75 \pm 11.00
	第 28 天	2.54 \pm 1.52** Δ	6.27 \pm 3.29** Δ	4.1 \pm 3.31**	22.20 \pm 4.03**	16.80 \pm 9.93**
对照组	治疗前	5.48 \pm 1.55	13.43 \pm 3.81	9.57 \pm 5.32	16.82 \pm 4.54	31.63 \pm 14.34
	第 14 天	4.30 \pm 1.55	9.86 \pm 3.74	6.80 \pm 4.26	19.49 \pm 3.43	23.16 \pm 9.80
	第 28 天	3.12 \pm 1.60**	7.08 \pm 3.29**	4.24 \pm 2.83**	22.43 \pm 3.18**	17.09 \pm 8.21**

注:同组组内各时间点经单因素重复测量方差分析比较,** $P<0.01$;同时点与对照组组间经独立样本秩和检验比较, $\Delta P<0.05$ 。

在两组各观察指标的变化中(治疗前减第 28 天),腰痛及下肢窜痛 VAS 评分和中医证候总积分组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),其余指标变化均无

统计学意义($P>0.05$),说明在改善疼痛程度及中医证候积分方面,舒筋健腰丸比腰痹通胶囊更具优势,见表 3。

表 3 两组各观察指标变化(治疗前减第 28 天)比较(±s)

项目	试验组	对照组	z	P
腰痛及下肢窜痛 VAS	3.14±1.95	2.36±1.76	-2.321	0.020*
中医证候总积分	7.09±3.65	5.93±4.42	-2.078	0.038*
SF-MPQ 总分	5.90±4.60	5.33±4.12	-0.689	0.491
JOA 评分 [#]	5.51±4.56	5.61±3.66	0.077	0.939
ODI 评分	14.54±11.46	14.05±10.96	0.265	0.791

注:与对照组经秩和检验比较,*P<0.05;#JOA 评分为第 28 天减治疗前的差值。

2.3 疗效比较

第 28 天试验组与对照组中医证候总有效率分别为 85.80% 和 78.43%, 差异有统计学意义(P<0.05); 两组的 JOA 评分总有效率分别为 74.07% 和

82.35%, 差异无统计学意义(P>0.05)。说明在中医证候疗效方面, 舒筋健腰丸比腰痹通胶囊的总有效率高, 在改善中医证候方面更有优势, 而在改善 JOA 评分方面二者疗效相当, 见表 4。

表 4 两组第 28 天疗效评定比较[n(%)]

项目	组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%	χ ²	P
中医证候疗效	试验组	2(1.23%)	40(24.69%)	97(59.88%)	23(14.20%)	85.80	4.339	0.037*
	对照组	2(3.92%)	6(11.76%)	32(62.75%)	11(21.57%)	78.43		
JOA 评分疗效	试验组	35(21.60%)	45(27.78%)	40(24.69%)	42(25.93%)	74.07	1.460	0.227
	对照组	7(13.73%)	10(19.61%)	25(49.02%)	9(17.65%)	82.35		

注:与对照组经卡方检验比较,*P<0.05。

2.4 不良反应

试验期间试验组 19 个患者发生不良事件 23 例次, 其中包括 1 例严重不良事件; 对照组 4 个患者发生不良事件 6 例次, 未发生严重不良事件。两组患者不良事件以及严重不良事件的发生率差异均无统计学意义(P>0.05)。

3 讨论

目前研究者普遍认为 80%~90% 的初发性 LDH 患者可通过非手术治疗而消除症状^[5], 而中医药保守治疗本病疗效显著, 发挥着独特的优势, 是非手术治疗的常用方法。中药内服治疗是建立在辨证论治的基础上, 其处方遣药综合考虑患者的全面因素, 体现治疗的个体化。中药治疗 LDH 的机制可能与其在减轻水肿、改善血液循环、抑制炎性递质释放及免疫调节等方面的作用有关^[6,7]。

本试验所用舒筋健腰丸由狗脊、金樱子、鸡血藤、千斤拔、黑老虎、牛大力、女贞子、桑寄生、菟丝子、延胡索、两面针、乳香、没药 13 味中药材组成, 具有补益肝肾, 强健筋骨, 驱风除湿, 活络止痛的功效。现代药理学研究表明^[8,9]舒筋健腰丸能明显缓解慢性压迫性坐骨神经损伤模型大鼠坐骨神经组织的病理变化, 降低 IL-1β 和 IL-6 等血清内炎症因子的含量, 从而改善模型大鼠的热痛过敏行为, 提示舒筋健腰丸对坐骨神经痛具有明确的治疗作用。

本研究采用了多中心随机对照试验的临床方案, 旨在为舒筋健腰丸的临床应用提供更可靠的依据, 最终结果显示舒筋健腰丸在治疗 LDH 方面有较好疗效。舒筋健腰丸与腰痹通胶囊均能够显著降低 LDH 患者腰痛及下肢窜痛的疼痛程度, 并能够改善功能障碍指数及中医证候总积分。其中, 在改善腰痛、下肢窜痛以及中医证候总评分方面, 舒筋健腰丸疗效优于腰

痹通胶囊。而在改善功能障碍指数方面, 二者疗效相当。安全性指标分析结果显示, 舒筋健腰丸在治疗 LDH 中仅出现 1 例严重不良反应, 且与对照组组间比较差异无统计学意义, 表明用药安全。

综上所述, 舒筋健腰丸用于治疗肝肾不足, 风湿瘀阻型 LDH 的疗效值得肯定, 该药物尤其在改善腰腿疼痛以及中医证候积分方面具有明显优势, 且其安全性较高, 值得临床推广应用。

参考文献

[1] 胥少汀, 葛宝丰, 徐印坎. 实用骨科学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2005: 1021-1030.

[2] 唐福宇, 黄承军, 徐敏, 等. 腰椎间盘突出症的中医药治疗进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2009, 13(5): 68-70.

[3] 国家食品药品监督管理局. 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: 356-359.

[4] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 201.

[5] 贾龙, 张华. 手法结合其他中医疗法治疗腰椎间盘突出症的研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(10): 75-78.

[6] 刘志超, 张帆, 祝永刚, 等. 身痛逐瘀汤方对椎间盘退变中 PI3K/AKT 通路影响的研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(10): 14-19.

[7] 朱宇, 刘锦涛, 姜宏. 益气活血方促进破裂型腰椎间盘突出重吸收的机制研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2015, 23(9): 1-4.

[8] 石洪超, 欧慧瑜, 何风雷, 等. 舒筋健腰丸对坐骨神经痛大鼠坐骨神经组织及血清细胞因子的影响[J]. 中国医药导报, 2017, 14(22): 11-15.

[9] 谢琳, 吴启富, 王笑丹, 等. 舒筋健腰丸对骨关节炎大鼠关节软骨和血清中细胞因子的影响[J]. 今日药学, 2014, 24(12): 862-865.