

恒古骨伤愈合剂治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎 30 例

谭学松¹ 匡浩铭¹ 熊杰¹ 洪政茹¹ 常裕绅¹ 院一蔚¹ 戎宽² 匡建军^{3△}

[摘要] **目的:**通过观察恒古骨伤愈合剂对膝骨关节炎患者的症状改善情况,评价恒古骨伤愈合剂的临床疗效。**方法:**将 60 例门诊患者随机分为恒古组及对照组,每组各 30 例。对照组口服盐酸氨基葡萄糖片(0.48 g/次,3 次/d),辅以股四头肌锻炼;恒古组口服恒古骨伤愈合剂(每次 25 mL,隔天 1 次),辅以股四头肌锻炼,两组都治疗 3 个月,分析治疗前后患者中医证候疗效、WOMAC 指数、VAS 评分、满意度,评价治疗效果。**结果:**两组患者治疗前一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后中医证候疗效、WOMAC 指数、VAS 评分、满意度差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**恒古骨伤愈合剂辅以股四头肌锻炼,可以明显缓解膝关节疼痛,增强膝关节稳定性,恢复关节功能,提高日常生活质量,且患者依从性及满意度更高,值得临床推广应用。

[关键词] 恒古骨伤愈合剂;膝骨关节炎;肝肾亏虚证;临床观察

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1005-0205(2021)08-0044-04

30 Cases Clinical Observation of Osteoking on Knee Osteoarthritis of Liver and Kidney Deficiency

TAN Xuesong¹ KUANG Haoming¹ XIONG Jie¹ HONG Zhengru¹
CHANG Yushen¹ YUAN Yiwei¹ RONG Kuan² KUANG Jianjun^{3△}

¹Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

²The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, China;

³Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, China.

Abstract Objective: To observe the symptom improvement of osteoking on knee osteoarthritis patients, the clinical efficacy of osteoking was evaluated. **Methods:** 60 outpatients were randomly divided into Henggu group and basic group, with 30 cases in each group. The basic group took oral amino-grape hydrochloride tablets (0.48 g each time, 3 times a day), supplemented by quadriceps exercise, the Henggu group takes oral osteoking (25 mL each time, every other day), supplemented by thigh quadriceps exercises, the two groups were treated at the same time for 3 months. The efficacy of TCM syndromes, WOMAC index, VAS score, and satisfaction before and after treatment were analyzed to evaluate the treatment effect. **Results:** There was no significant difference in the general data of the two groups of patients before treatment ($P>0.05$). The efficacy of TCM syndromes, WOMAC index, VAS score, and satisfaction were significantly better in Henggu group as compared with it in basic group ($P<0.05$). **Conclusion:** Osteoking supplemented with quadriceps exercise, can significantly relieve knee joint pain, enhance knee joint stability, restore joint function, improve the quality of daily life, and have higher patient compliance and satisfaction. It is worthy of clinical promotion application.

Keywords: osteoking; knee osteoarthritis; liver and kidney deficiency syndrome; clinical observation

基金项目:国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目

湖南省科技厅课题(2019ZK4021)

湖南省科技厅课题(2020ZK4070)

¹ 湖南中医药大学(长沙,410208)

² 湖南省中医药研究院附属医院

³ 湖南省中医药研究院

△通信作者 E-mail:13786165656@163.com

骨关节炎(OA, Osteoarthritis)是多因素导致软骨破坏,进而出现关节疼痛甚至功能障碍的骨科常见退行性疾病,而膝关节是最常发病的关节之一。膝骨关节炎(KOA)是老年人下肢疼痛及活动障碍的主要原因,严重影响患者生活质量^[1]。我国老龄化进程逐步

加深,KOA 发病率愈发升高。有流行病学调查显示,55 岁以上群体中 60%有 KOA 影像学改变,其中 65 岁以上人群约 85%患有 KOA^[1]。肝肾亏虚证是膝骨关节炎临床最常见的证型之一,病程迁延,反复发作。恒古骨伤愈合剂源自传统彝药古方,临床常治疗骨折、骨质疏松、腰椎间盘突出症等疾病^[2-6]。门诊应用恒古骨伤愈合剂,联合标准股四头肌锻炼,治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎取得不错疗效。较盐酸氨基葡萄糖组能更好地缓解关节疼痛、恢复关节功能,有较高的患者满意

度,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

本研究共纳入 60 例患者,均来自湖南省中医药研究院附属医院骨科门诊,时间从 2019 年 11 月至 2020 年 10 月,随机分为恒古组和对照组,每组 30 例。比较性别、年龄、病程、单双膝、影像学分级,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本试验方案经本院医学伦理委员会审核通过。

表 1 一般资料

| 组别 | 性别/例 | | 年龄/岁 | 病程/月 | 单膝/双膝 | Kellgren-Lawrence 标准分级 (Ⅰ级:Ⅱ级:Ⅲ级) |
|-------|----------------|----|--------------------|--------------------|----------------|--------------------------------------|
| | 男 | 女 | ($\bar{x}\pm s$) | ($\bar{x}\pm s$) | | |
| 对照组 | 12 | 18 | 60.77 \pm 5.73 | 10.00 \pm 4.73 | 18/12 | 3:15:12 |
| 恒古组 | 9 | 21 | 61.17 \pm 5.54 | 10.17 \pm 4.77 | 22/8 | 5:12:13 |
| 统计检验量 | $\chi^2=0.659$ | | $t=0.275$ | $t=0.136$ | $\chi^2<0.001$ | $\chi^2<0.001$ |
| P | 0.417 | | 0.784 | 0.846 | 1.000 | 1.000 |

1.2 诊断标准

- 1)西医诊断:参照美国风湿病协会 APA 版^[7]。
- 2)中医辨证:参照《中医骨伤科临床诊疗指南·膝痹病(膝骨关节炎)》^[8]中肝肾亏虚证标准,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。

1.3 纳入标准

- 1)满足 KOA 西医诊断标准^[7]:本研究均采用第一条诊断标准,即近 1 个月来有频繁膝关节疼痛,同时 X 线片(站立或负重位)示关节间隙变窄、软骨下骨硬化和(或)囊性变、关节缘骨赘形成。2)满足 X 线影像学标准(Kellgren-Lawrence 放射学诊断标准^[9]Ⅰ~Ⅲ级)。3)满足中医辨证标准。4)年龄 50~75 岁。5)近 1 个月未进行膝骨关节炎的治疗。6)签署知情同意书,同意进入本研究。

1.4 排除标准

- 1)合并心脑血管、消化系统、肝脏、肾脏、内分泌系统、造血系统等严重原发性疾病,导致无法服药或影响治疗完整性者;2)伴有关节脱位、痛风、化脓性关节炎、骨病等其他引起关节疼痛的原发疾病;3)精神疾病及青光眼患者,或无法判定疗效和药物安全性者;4)对本药成分及盐酸氨基葡萄糖过敏者;5)妊娠、围产期女性或备孕者。

1.5 剔除标准

- 1)各种因素导致无法完成治疗者;2)未按规定用药者;3)随访丢失者;4)试验过程中病情持续加重者。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组口服盐酸氨基葡萄糖片(规格为 0.24 g/粒,四川新斯顿制药有限责任公司),2 片/次,3 次/d;

恒古组口服恒古骨伤愈合剂(规格为 25 mL/瓶,云南克雷斯制药股份有限公司)1 瓶/次,隔日 1 次。两组均辅以股四头肌锻炼,都治疗 3 个月。

股四头肌锻炼:嘱患者在床上取仰卧位,膝关节用力伸直,同时踝关节尽量背伸,缓慢抬离床面,到最大高度时坚持 5 s,感觉肌肉酸胀后缓慢放下;充分休息后,重复上述动作;双腿交替完成后为 1 次,1 组 20 次,每天早中晚各 1 组。所有患者均进行动作指导,动作标准后开始锻炼。

2.2 评价标准

2.2.1 中医证候疗效标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]评价:1)临床痊愈:中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$ 。2)显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ 且 $<95\%$ 。3)有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ 且 $<70\%$ 。4)无效:中医临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足 30%。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。

2.2.2 WOMAC 指数 WOMAC 指数(美国西安大略和麦克马斯特大学骨关节指数)设计了 24 个问题,包括疼痛、僵硬、功能,多方面评估膝关节情况。每个问题都包含五个选项(正常、轻、中、重、非常重),分别对应得分为 0~4 分,总分的高低与 KOA 严重程度直接相关。

2.2.3 VAS 评分 应用视觉模拟评分法(VAS)评价患者的疼痛程度,将一段 10 cm 长的标尺分为 10 等份,从头至尾依次标记节点(0~10),数字大小与疼痛程度成正比,由患者选择最能代表其疼痛程度的节点^[11]。

2.3 统计学方法

采用 SPSS25.0 统计学软件,组间计量资料用

$\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

3 结果

表 2 两组患者中医证候疗效比较[例(%)]

| 组别 | 例数/例 | 临床痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率/% |
|-------|------|------------|------------|------------|-----------|---------------------|
| 对照组 | 30 | 4(13.33%) | 8(26.67%) | 10(33.33%) | 8(26.67%) | 73.33 |
| 恒古组 | 30 | 11(36.67%) | 13(43.33%) | 4(13.33%) | 2(6.67%) | 93.33 ¹⁾ |
| 统计检验量 | | $Z=-3.137$ | | | | $\chi^2=10.629$ |
| P | | 0.002 | | | | 0.014 |

注:1)与对照组比较。

3.2 两组患者治疗前、治疗 1 个月和 3 个月后的 WOMAC 指数比较

对照组及恒古组在治疗前 WOMAC 指数差异无统计学意义,治疗 1 个月和 3 个月后两组 WOMAC 指数差异均有统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 两组患者 WOMAC 指数比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数/例 | 治疗前/分 | 治疗 1 个月后/分 | 治疗 3 个月后/分 |
|-----|------|------------|--------------------------|----------------------------|
| 对照组 | 30 | 56.53±6.33 | 52.57±7.09 | 43.83±6.48 |
| 恒古组 | 30 | 57.13±6.52 | 45.57±5.33 ¹⁾ | 32.53±5.75 ¹⁾²⁾ |
| t | | 0.532 | 4.845 | 9.441 |
| P | | 0.351 | <0.001 | <0.001 |

注:1)2)与对照组同期比较。

表 4 两组患者 VAS 评分比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数/例 | 治疗前/分 | 治疗 1 个月后/分 | 治疗 3 个月后/分 |
|-----|------|-----------|-------------------------|---------------------------|
| 对照组 | 30 | 5.70±1.29 | 4.70±1.21 | 3.73±0.99 |
| 恒古组 | 30 | 5.77±1.25 | 4.37±0.97 ¹⁾ | 2.40±0.94 ¹⁾²⁾ |
| t | | 0.237 | 2.065 | 7.919 |
| P | | 0.521 | <0.001 | <0.001 |

注:1)2)与对照组同期比较。

3.4 满意度调查

所有患者完成 3 个月治疗后,从疗效、易用性及依从性综合评价满意度(见表 5)。恒古组满意度为

3.1 两组患者中医证候疗效比较

恒古组中医证候总有效率(93.33%)高于对照组(73.33%),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

3.3 两组患者治疗前、治疗 1 个月和 3 个月后的 VAS 评分比较

对照组及恒古组在治疗前 VAS 评分差异无统计学意义($P>0.05$),治疗 1 个月和 3 个月后两组 VAS 评分差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

93.33%,高于对照组的满意度 66.67%,说明两组满意度差异有统计学意义($P<0.05$)。

4 讨论

表 5 两组患者满意度比较[例(%)]

| 组别 | 例数/例 | 非常满意 | 满意 | 尚可 | 不满意 | 总满意度/% |
|-----|------|------------|------------|-----------|------------|---------------------|
| 对照组 | 30 | 6(20.00%) | 8(26.67%) | 6(20.00%) | 10(33.33%) | 66.67 |
| 恒古组 | 30 | 15(50.00%) | 11(36.67%) | 2(6.67%) | 2(6.67%) | 93.33 ¹⁾ |

注:1)与对照组比较, $P<0.05$ 。

膝骨关节炎为包括遗传、代谢、生化和生物力学综合作用导致的软骨细胞、软骨下骨和细胞外基质合成及降解失衡,出现关节代谢异常,进而出现软骨消失,软骨下骨病变,滑膜非特异性炎症,导致关节疼痛、甚至功能受损^[12]。软骨破坏是最关键的一条机制,而大量致病因素均导致软骨破坏^[13],故目前大量研究集中在如何抑制软骨破坏、促进软骨修复。非甾体抗炎药是治疗 KOA 的一线用药,短期应用可抗炎止痛,但长期应用无软骨修复作用且胃肠道反应发生率较高。氨基葡萄糖、硫酸软骨素等骨关节炎症状慢作用药有一定的抗炎、抗凋亡作用,可以缓解膝关节破坏^[14],但短

期临床疗效不尽如人意^[15]。非药物治疗是药物治疗及手术治疗的基础,如股四头肌锻炼、健康教育等^[8],其中股四头肌锻炼的重要性逐渐被发现。股四头肌是伸膝装置的重要组成部分,维持膝关节的稳定与运动功能。当股四头肌无力时,膝关节稳定性不足,在站立或负重运动过程中,关节应力分布改变,进而加速 KOA 疾病进展。刘福英等^[16]应用股四头肌等张等长锻炼治疗 KOA,发现能缓解关节疼痛,增强关节稳定性,改善关节功能,其远期效果优于玻璃酸钠,故本研究基础方案均采用标准股四头肌锻炼方法。

传统医学典籍中没有膝骨关节炎的病名,按照症状

划分,膝骨关节炎应归属于中国传统医学的“痹病”“骨痹”范畴,其多以年老体衰、肝肾亏耗、筋骨不荣为内因,风寒湿邪杂至为外因,从而导致关节气滞血瘀痰凝、经络闭阻^[17]。恒古骨伤愈合剂是拥有完全自主知识产权的彝药,临床报道以治疗骨折、腰椎间盘突出、股骨头坏死等疾病为多,治疗膝骨关节炎的系统评价缺少。其主要成分为杜仲、鳖甲、陈皮、红花、三七、人参、黄芪、洋金花、钻地风。全方杜仲为君,补肝肾、强筋骨,《本草汇言》记载:“凡下焦之虚,非杜仲不补;下焦之湿,非杜仲不利;足胫之酸,非杜仲不去;腰膝之疼,非杜仲不除。”红花活血通经、祛瘀止痛;三七化瘀止血、活血定痛;钻地风舒筋活络、祛风活血;红花、三七、钻地风、洋金花四药为臣药,达活血通络、化瘀止痛之效。配合人参补脾益肺,生津安神,黄芪补气固表,鳖甲滋阴潜阳,陈皮理气健脾,全方共奏补益肝肾、活血益气之效。现代药理研究发现,恒古骨伤愈合剂中的杜仲不仅可以通过调控 NF- κ B 通路抑制炎症^[18],抑制膝关节软骨破坏^[19],还可以通过促进骨髓间充质细胞及成骨细胞增殖、抑制破骨细胞生长、促进矿物质化多途径调节骨代谢,来抑制骨量丢失,保护骨关节^[20-22]。方中红花、三七、川芎、人参、黄芪等活血益气药物可以改善微循环,有局部抗炎、消除关节水肿作用。

本研究显示恒古组临床总有效率高于对照组,两项评分均明显降低。两组患者治疗后症状均有所改善,但恒古组患者膝关节疼痛、膝关节功能好转程度较对照组更显著。说明恒古骨伤愈合剂辅以股四头肌锻炼,可以明显缓解膝关节疼痛,增加关节稳定性,恢复关节功能。早期干预可以明显改善症状,控制疾病进展,提高生活质量,同时患者依从性及满意度高,适合临床推广应用。但本研究未能对患者进行长期随访,由于膝骨关节炎都具有病史长、持续进展的特点,很难有效评价本治疗方案的远期疗效,因此仍需进一步研究。

参考文献

- [1] 陆艳红,石晓兵.膝骨关节炎国内外流行病学研究现状及进展[J].中国中医骨伤科杂志,2012,20(6):81-84.
- [2] QIN D,ZHANG H J,ZHANG H F, et al. Anti-osteoporosis effects of osteoking via reducing reactive oxygen species[J]. J Ethnopharmacol,2019,244:112045.
- [3] 蒙锡波,邓丽丽.恒古骨伤愈合剂联合活血补肾汤治疗激素性股骨头坏死疗效及对骨密度的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(1):82-85.
- [4] 何帮剑,毛强,华江,等.恒古骨伤愈合剂在胫骨中下段骨折术后的应用及作用机制[J].中医正骨,2020,32(5):15-18.
- [5] 曹闲雅,匡浩铭,苏翔,等.恒古骨伤愈合剂治疗腰椎间盘突出症肾虚血瘀证的临床研究[J].湖南中医药大学学报,2020,40(12):1548-1552.

- [6] 陈剑明,徐丁,汪帅伊,等.恒古骨伤愈合剂治疗绝经后骨质疏松症的临床研究[J].中国中医骨伤科杂志,2020,28(8):46-49.
- [7] HOCHBERG M C,ALTMAN R D,BRANDT K D, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology[J]. Arthritis Rheum,1995,38(11):1541-1546.
- [8] 中华中医药学会骨伤科分会膝痹病(膝骨关节炎)临床诊疗指南制定工作组.中医骨伤科临床诊疗指南·膝痹病(膝骨关节炎)[J].康复学报,2019,29(3):1-7.
- [9] COMPSTON J. Monitoring osteoporosis treatment[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol,2009,23(6):781-788.
- [10] 国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:349-353.
- [11] DAVIDOVITCH R I,JORDAN C J,EGOL K A, et al. Challenges in the treatment of femoral neck fractures in the nonelderly adult[J]. J Trauma,2010,68(1):236-242.
- [12] 郑晓芬.骨关节炎发病机制和治疗的最新进展[J].中国组织工程研究,2017,21(20):3255-3262.
- [13] GOLDRING M, BERENBAUM F. Emerging targets in osteoarthritis therapy[J]. Curr Opin Pharmacol,2015,22:51-63.
- [14] HENROTIN Y,LAMBERT C. Chondroitin and glucosamine in the management of osteoarthritis: an update [J]. Curr Rheumatol Rep,2013,15(10):361-365.
- [15] 周帅琪,梁龙,于杰,等.最新膝骨关节炎循证国际指南纵览[J].海南医学院学报,2020,26(5):388-391.
- [16] 刘福英,刘卫华.股四头肌等长等张收缩锻炼在治疗膝骨关节炎中的作用[J].中国医药科学,2013,15(3):40-42.
- [17] 谭开云,卢敏.加味独活寄生合剂治疗风寒湿痹、肝肾亏虚型膝骨关节炎临床疗效观察[J].中华中医药学刊,2016,34(2):425-427.
- [18] JEONG H J,KOO H N,NA H J, et al. Inhibition of TNF- α and IL-6 production by aucubin through blockade of NF- κ B activation in RBL-2H3 mast cells [J]. Cytokine,2002,18(5):252-259.
- [19] RIGOGLOU S,PAPAVASSILIOU A G. The NF- κ B signalling pathway in osteoarthritis[J]. Int J Biochem Cell Biol,2013,45(11):2580-2584.
- [20] TROEBERG L,NAGASE H. Proteases involved in cartilage matrix degradation in osteoarthritis[J]. Biochim Biophys Acta,2012,1824:133-145.
- [21] LIN J,FAN Y J,MEHL C, et al. Eucommia ulmoides Oliv antagonizes H₂O₂-induced rat osteoblastic MC3T3-E1 apoptosis by inhibiting expressions of caspases 3,6,7, and 9[J]. J Zhejiang Univ Sci B,2011,12(1):47-54.
- [22] LI Y,WANG M J,LI S, et al. Effect of total glycosides from Eucommia ulmoides seed on bone microarchitecture in rats[J]. Phytother Res,2011,25 (12):1895-1897.

(收稿日期:2020-12-20)