

“六味骨痹汤”治疗膝骨关节炎疗效及安全性的临床研究

陈达¹ 彭力平^{2△} 余闾² 廖州伟¹ 谭锐泉² 马笃军²

[摘要] 目的:观察、评价“六味骨痹汤”治疗膝骨关节炎的疗效及安全性。方法:将 60 例肝肾亏虚型膝骨关节炎患者随机分为 2 组,每组 30 例。治疗组接受“六味骨痹汤”治疗,对照组接受硫酸氨基葡萄糖治疗,连续治疗 6 周。采用 VAS 评分、Lequesne 指数作为疗效评价标准,比较两组患者服药前后主观疼痛变化,观察膝关节症状(包括休息痛、运动痛、压痛、肿胀、晨僵和行走能力)的改善程度,并记录用药期间不良反应、生命体征及实验室生化指标等。结果:治疗后两组各项临床评分较治疗前均显著好转,与治疗前差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后两组间差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗组无明显不良反应发生,不良反应率低于对照组,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:“六味骨痹汤”可有效降低 VAS 评分及 Lequesne 指数,对膝骨关节炎疗效良好,安全性高,值得临床推广使用。

[关键词] 六味骨痹汤;膝骨关节炎;硫酸氨基葡萄糖;疗效观察;安全性评价

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2017)05-0026-04

Clinical Research on the Efficacy and Safety of “Liuweigubi Decoction” in Treating Knee Osteoarthritis

CHEN Da¹ PENG Liping^{2△} YU Tian² LIAO Zhouwei¹ TAN Ruiquan² MA Dujun²

¹ The Fourth Clinical Medical College, Affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen 518033, Guangdong China;

² Shenzhen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen 518033, Guangdong China.

Abstract Objective: To observe and evaluate the efficacy and safety of “Liuweigubi decoction” in treating knee osteoarthritis. **Methods:** All 60 patients with liver and kidney deficiency type of knee osteoarthritis were randomly divided into 2 groups, 30 cases in each group. Patients in the treatment group were treated with “Liuweigubi decoction”, while the control group were treated with glucosamine sulfate, continuous treatment for 6 weeks. The VAS score and Lequesne index were used as criteria for evaluation of the efficacy. The changes of the subjective pain in patients of two groups before and after taking were compared, the improvement degree of knee symptoms including pain at rest and movement, tenderness, swelling, morning stiffness and walking ability were observed, and the adverse reactions, vital signs and laboratory biochemical indexes during the treatment were record. **Results:** After treatment, the clinical scores of the two groups were significantly improved compared with before treatment ($P < 0.05$), and there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). There was no obvious adverse reaction in the treatment group, and the rate of the adverse reaction was lower than that of the control group, there was no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion:** “Liuweigubi decoction” can reduce the VAS score and Lequesne index effectively, which has good efficacy and high safety in treating knee osteoarthritis, and it is worthy of clinical application.

Keywords: Liuweigubi decoction; osteoarthritis; glucosamine sulfate; efficacy observation; safety evaluation

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是以关节软骨、软骨基质退变为核心病理改变的慢性关节疾病^[1],为骨科常见病、多发病之一,发病率逐年上升,严重影响患者的生活质量^[2]。目前临床对该病尚无统一的治疗标准,中医药治疗仍然是国内 OA 治疗的重要手段,“六

味骨痹汤”是本院骨科彭力平(广东省名中医继承导师)使用近 20 年的经验处方,已治疗大量膝 OA 病例。本研究采用随机对照的方法,评估、对比了“六味骨痹汤”与硫酸氨基葡萄糖治疗 OA 的有效性及安全性,为其临床应用提供客观依据,现报告如下。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

纳入研究对象为 2015 年 12 月至 2016 年 6 月本院门诊患者共 60 例,采用随机数字表法将合格受试者

¹ 广州中医药大学第四临床医学院(广东 深圳,518033)

² 深圳市中医院

[△]通信作者 E-mail: plp001@sina.com

随机分为治疗组及对照组,每组 30 例。所有患者治疗方法均知情同意且得到医院伦理道德委员会批准。

1.2 诊断标准

符合 2007 年中国骨关节炎诊治指南 OA 的诊断标准^[3]以及中医肝肾亏虚证症候辨证标准^[4]。中医症候诊断标准:膝关节反复发作性肿痛,腰膝酸软、无力,关节屈伸活动不利,或五心烦热、心悸失眠、舌红,或舌胖质淡、苔薄、脉滑或沉细涩。

1.3 纳入标准

1)符合中、西医诊断标准;2)年龄在 40~75 岁之间;3)30 d 以上未接受非甾体类抗炎药、COX-2 特异性抑制剂及其改善病情药物;4)Ⅰ级<X 线检查<Ⅲ级(Kellgren/Lawrence 评分);5)半年内无膝外伤及手术史;6)患者自愿加入本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准

1)合并扭伤及其他外伤者;2)结核、痛风、风湿、类风湿性关节炎等其他疾病引起的膝关节疼痛者;3)伴有化脓性、非特异性等感染性膝关节炎者;4)合并心、脑、肝、肾、肺系统等严重疾病,妊娠或哺乳期妇女,精神病患者;5)对“六味骨痹汤”、硫酸氨基葡萄糖过敏者;6)依从性差,未能完成规定治疗疗程者。

1.5 剔除和脱落标准

1)观察期间发生需立即治疗的疾病,无法继续接受治疗而退出者;2)受试者依从性差,未按医嘱进行治疗者;3)不能坚持整个治疗过程而中途退出者。

1.6 方法

1.6.1 治疗方法 采用随机数字表法将合格受试者随机分为治疗组及对照组,每组 30 例。治疗组患者口服“六味骨痹汤”(淫羊藿 10 g,南五加皮 10 g,龟甲 20 g,怀牛膝 15 g,骨碎补 10 g,生甘草 5 g),水煎服,1 副/d,分 3 次服。对照组口服硫酸氨基葡萄糖胶囊(信东生技股份有限公司提供,批号 7KO0103,国药产品注册证号 HC20120036),2 粒/次,3 次/d. 治疗时间均为 6 周。

1.6.2 疗效评定标准

1.6.2.1 视觉模拟系统(VAS)评分标准 0 分为无疼痛;1~3 分为轻度疼痛,不影响正常活动;4~6 分为中度疼痛,疼痛发作时影响正常活动;7~9 分为重度

疼痛,影响正常活动;10 分为剧痛。

1.6.2.2 国际骨关节炎评分标准 Lequesne 指数^[5]

由一名不参与本研究的医师进行评分。1)膝关节休息痛:正常为 0;轻度疼痛、不影响工作为 1 分;较重、不影响睡眠为 2 分;重、影响睡眠为 3 分。2)膝关节运动痛:正常为 0 分;上下楼有症状、屈伸无影响为 1 分;上下楼有症状、下蹲疼痛为 2 分;行走时疼痛为 3 分。3)压痛:正常为 0 分;重压时疼痛为 1 分;中度压力疼痛为 2 分;轻压疼痛 3 分。4)肿胀:正常为 0 分;稍肿、膝眼清楚为 1 分;软组织肿胀、膝眼不太清楚为 2 分;膝眼不清、浮髌试验(+)为 3 分。5)晨僵:正常为 0 分;屈伸僵硬但很快恢复(<10 min)为 1 分;僵硬、短时可恢复(10~30 min)为 2 分;僵硬、较长时间才恢复(>30 min)为 3 分。6)行走能力:没有限制为 0 分;超过 1 km,但受限制为 1 分;大约 1 km 或步行 15 min 为 2 分;500~900 m 或 8~15 min 为 3 分;300~500 m 为 4 分;100~300 m 为 5 分;少于 100 m 为 6 分;使用单拐加 1 分;使用双拐加 2 分。分别于治疗前和治疗后对上述 6 项症状评分,以 6 项评分之和为 Lequesne 总指数。

1.6.2.3 安全性评价 安全性指标指不良事件发生率、生命体征及实验室检查结果异常变化。检测全部受试者在治疗前后的静息脉率、血压、饮食、睡眠、生化指标、血常规、尿常规、粪常规、心电图等指标,观察是否有变化。

1.7 统计学分析

用 SPSS20.0 统计软件进行统计学分析。所有计量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间年龄、病程、VAS 评分、Lequesne 指数比较采用 t 检验;治疗前后比较采用配对设计资料的 t 检验;两组患者性别、X 线分级、不良反应率比较采用 χ^2 检验;检验水准取 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

纳入研究的患者共 60 例;其中年龄最大者 75 岁,最小者 43 岁;男 29 例,女 31 例;病程最短 9 个月,最长者 5 年。放射学分级:Ⅰ级<X 线检查<Ⅲ级(Kellgren/Lawrence 评分)。两组患者治疗前年龄、性别、病程及放射学分级等经统计学分析,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别比 (男/女)	年龄(岁) ($\bar{x} \pm s$)	病程(月) ($\bar{x} \pm s$)	X 线分级(例)		
					Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级
治疗组	30	8:22	59±10	29±6	9	13	8
对照组	30	11:19	58±8	30±5	10	14	6
检验统计量		$\chi^2=0.693\ 2$	$t=0.427\ 7$	$t=0.701\ 3$	$\chi^2=0.375\ 4$		
P		0.405\ 1	0.670\ 5	0.485\ 9	0.828\ 9		

2.2 视觉模拟系统(VAS)评分

两组患者 VAS 评分治疗前、后分别行组间两两比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组

VAS 评分较治疗前均显著好转,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前 VAS 评分($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	差值均数	差值标准差	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗组	30	5.23±1.33	2.23±0.90	3.000 0	0.643 3	25.544 1	<0.001
对照组	30	5.57±1.22	2.46±0.94	3.100 0	0.547 7	31.000 0	<0.001
<i>t</i>		1.031 8	0.968 0				
<i>P</i>		0.306 4	0.337 1				

2.3 国际骨关节炎评分标准 Lequesne 指数

治疗前,两组患者各指数差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者膝关节休息痛、运动痛、压痛、肿

胀、晨僵及行走能力较治疗前均明显改善,Lequesne 总指数显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3~4。

表 3 两组患者治疗前 Lequesne 指数($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	休息痛	运动痛	压痛	肿胀	晨僵	行走能力	总指数
治疗组	30	1.90±0.76	2.20±0.61	2.30±0.54	1.67±0.61	1.27±0.69	2.53±0.94	11.43±1.59
对照组	30	1.87±0.76	2.27±0.58	2.33±0.61	1.57±0.63	1.33±0.66	2.60±0.97	12.00±1.70
<i>t</i>		0.152 9	0.396 9	0.201 7	0.624 6	0.344 2	0.283 8	1.341 3
<i>P</i>		0.879 0	0.692 9	0.840 9	0.534 7	0.732 0	0.777 5	0.185 1

表 4 两组患者治疗后 Lequesne 指数($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	休息痛	运动痛	压痛	肿胀	晨僵	行走能力	总指数
治疗组	30	0.37±0.49	0.70±0.54	0.80±0.48	0.40±0.49	0.27±0.45	1.03±0.67	4.60±0.77
对照组	30	0.40±0.50	0.73±0.52	0.77±0.57	0.37±0.49	0.23±0.43	1.07±0.69	4.77±0.77
<i>t</i>		0.234 7	0.219 2	0.220 5	0.237 1	0.352 0	0.227 8	0.855 1
<i>P</i>		0.815 3	0.827 3	0.826 3	0.813 4	0.726 1	0.820 6	0.396 0

注:治疗前后组间比较:治疗组休息痛 $t=13.356\ 0, P<0.001$;运动痛 $t=12.041\ 6, P<0.001$;压痛 $t=14.354\ 5, P<0.001$;肿胀 $t=10.845\ 7, P<0.001$;晨僵 $t=8.514\ 7, P<0.001$;行走能力 $t=14.354\ 5, P<0.001$;总指数 $t=34.481\ 9, P<0.001$ 。对照组:休息痛 $t=13.706\ 3, P<0.001$;运动痛 $t=11.500\ 0, P<0.001$;压痛 $t=11.788\ 2, P<0.001$;肿胀 $t=10.770\ 3, P<0.001$;晨僵 $t=9.918\ 8, P<0.001$;行走能力 $t=14.699\ 3, P<0.001$;总指数 $t=31.000\ 0, P<0.001$ 。

2.3 不良反应、生命体征及实验室生化指标

治疗期间,治疗组未出现明显不良反应,对照组有 3 例出现不良反应,均表现为轻中度的胃肠道不适,经对症处理后,不良反应消失,两组不良反应率分别为 0%和 10.0%,差异无统计学意义($\chi^2=1.403\ 5, P=0.236\ 1$)。两组患者的饮食、睡眠、血压、脉搏、生化指标、血常规、尿常规、粪常规、心电图等指标在治疗前后均未有临床意义上的变化。上述指标治疗组与对照组比较,差异无统计学意义。

3 讨论

OA 好发于 50 岁以上的中老年人,且患病率随年龄增加而逐渐升高^[6],随着老龄化社会的到来,呈逐渐上升的趋势,其致残率高,对人民健康危害极大,给患者、家庭和社会带来了巨大的经济负担^[7]。OA 是中医骨科的优势病种^[8],从目前临床发表的文献来看,中医治疗仍然是国内 OA 治疗的重要手段,具有疗效可靠,价格合适,不良反应少等优点^[9,10],故越来越受到医学界的关注。已有研究表明^[11,12],有些方药能够起到同类西药相当的疗效,一些补益肝肾类中药(淫羊藿、骨碎补、牛膝、鹿茸等)能促进软骨修复与增殖,但

对软骨修复作用机制尚不十分清楚。

OA 属于中医“痹证”范畴,与“痹证”中“鹤膝风”“骨痹”“筋痹”相类似^[13]。其发病与肝、脾、肾亏虚,风、寒、湿及瘀血客于局部有关,最终都导致局部血瘀气滞,经络痹阻不通而发病。本病以正虚为本,邪实为标。肝肾亏虚是病变的根本,风寒湿痰瘀痹阻经络为标。肝藏血,主筋,肾藏精,主骨,老年肝肾不足或劳损、外伤损伤气血,复受风寒湿(热)邪,邪滞膝部,气滞血瘀,经络闭阻,筋骨失荣为本病的基本病机。国家中医药管理局“十一五”重点专科协作组在《膝痹病诊疗方案》中将膝痹分为四型:风寒湿痹证、风湿热痹证、瘀血痹阻证、肝肾亏虚证^[14],而统计研究发现临床中尤以肝肾亏虚型膝痹病最为多见^[15]。

“六味骨痹汤”是本院骨科彭力平(广东省名中医继承导师)使用近 20 年的经验处方,已治疗大量膝骨关节炎病例,本方证肝肾亏虚所致。肾主骨,肝主筋,肝虚则血不荣筋,关节失之滑利,肾虚则骨髓虚衰,故而腰酸腿软。方中淫羊藿壮肾阳、强筋骨,为君药;五加皮强筋骨、祛风湿,龟甲为血肉有情之品,补精髓,温寒并用,防过燥热,为臣药;怀牛膝补肝肾、强筋骨、利

水、引药下行,骨碎补补肾强骨,两药均能活血通经止痛,俱为佐药;甘草益气补中,缓急止痛,并能调和诸药。诸药合用,共奏补益肝肾,强壮筋骨之效。本方甘苦、温寒并用,性平偏温;归经五脏,兼顾阴阳;标本兼治,治本为主;适于腰膝酸痛,而以膝痛为主。大多药味经现代药理研究,对骨关节炎软骨病损有明显的修复作用。以上药味中有些对骨关节炎的好发人群的常见并发症也有一定的治疗作用,如降糖、降压、安神、消肿等。

本研究发现,“六味骨痹汤”可有效降低 VAS 评分及 Lequesne 指数,且在缓解膝关节疼痛、减轻肿胀、僵硬及改善关节活动度方面与硫酸氨基葡萄糖相似,疗效相当,而其不良反应率低于硫酸氨基葡萄糖。由此可见,“六味骨痹汤”对 OA 的临床疗效显著,且安全方便,值得临床推广使用,但其对 OA 软骨修复的作用机制尚待进一步实验探究与证实。

参考文献

- [1] 阳乐,许鹏.促炎细胞因子与骨关节炎[J].中华骨与关节外科杂志,2015,8(5):455-459.
- [2] 施玲玲,陈东煜.膝关节骨关节炎的中医药治疗现状[J].中国中医骨伤科杂志,2014,22(7):72-74.
- [3] 中华医学会骨科学分会.骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J].中国临床医生,2008,42(1):28-30.
- [4] 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.
- [5] Lequesne MG, Samson M. Indices of severity in osteoar-

thritis for weight bearing joints[J]. J Rheumatol Suppl, 1991,27:16-18.

- [6] 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.
- [7] 刘搏宇,李宏宇.骨性关节炎治疗方法的研究进展[J].医学综述,2015,21(24):4499-4501.
- [8] 李树明.中医治疗膝骨性关节炎临床疗效观察[J].内蒙古中医药,2014,33(27):18-19.
- [9] 张新玉,魏丽.骨关节炎发病机理的研究进展[J].河北医学,2016,22(4):666-668.
- [10] 许学猛.中医治疗膝痹(骨关节炎)的特色疗法[N].中国中医药报,2015-11-13-5.
- [11] 陈浩雄,徐宁达,彭力平,等.中药治疗膝骨关节炎软骨修复实验研究进展[J].现代中西医结合杂志,2014,23(25):2843-2845.
- [12] 陈达,廖州伟,马笃军,等.牛膝醇提物对兔骨关节炎模型的疗效比较[J].中国医药导报,2016,13(25):21-24.
- [13] 蔡奇文,邱德华,张建伟,等.石仰山论治膝骨关节病经验[J].中国中医骨伤科杂志,2016,24(2):74-75.
- [14] 国家中医药管理局“十一五”重点专科协作组.膝痹病(膝关节骨性关节炎)诊疗方案[M].北京:人民卫生出版社,2009:18-19.
- [15] 李具宝,张磊,屈尚可,等.膝骨关节炎近 10 年文献中内服方药功效和中医证型分析[J].中国中医骨伤科杂志,2014,22(3):20-21.

(收稿日期:2016-11-07)

(上接第 25 页)

- [6] 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,2002:116-117.
- [7] 王承德,沈丕安,胡荫奇.实用中医风湿病学[M].2 版.北京:人民卫生出版社,2009:482-485.
- [8] 张怡燕,陈进春,邱明山,等.化痰通络方治疗痰瘀痹阻型类风湿关节炎的临床观察[J].中医药通报,2012,11(1):45-47.
- [9] 林晓蓉,吴宽裕.通痹汤联合来氟米特治疗寒湿痹阻型类风湿关节 34 例[J].福建中医药,2015,46(2):4-5.
- [10] 王海东.常见风湿骨病针刀治疗规范治疗[M].北京:人民卫生出版社,2014:181-190.
- [11] 叶任高,陆再英.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2006:885-891.
- [12] 张颖,许东云.中医治疗类风湿性关节炎体会[J].中国医

药指南,2012,10(5):225-226.

- [13] 李伟庆,乔宁,许婧,等.桂枝芍药知母汤加虫类药治疗早期类风湿性关节炎临床观察[J].辽宁中医药大学学报,2012,143(1):157-158.
- [14] 刘娣,鞠海艳,栗洪波,等.金骨莲胶囊治疗类风湿关节炎(风湿痹阻证)的临床研究[J].中国中医骨伤科杂志,2016,24(5):39-42.
- [15] 许善霖.痰瘀论治为重点介入中晚期类风湿关节炎西药规范化治疗中的价值[J].中国中医基础医学杂志,2012,18(2):223-224.
- [16] 田雪梅,王智明.《武威汉代医简》之療方治疗类风湿关节炎 42 例[J].中医研究,2009,22(9):23-25.

(收稿日期:2016-10-06)