

补肾散寒通络汤联合艾灸及塞来昔布治疗膝骨关节炎的临床观察[△]

周滢^{1*},舒承倩¹,唐欣²,王桃元³,黄英如^{1#}(1.重庆医科大学中医药学院,重庆 400016;2.西南医科大学临床医学院2014级,四川泸州 646000;3.重庆康华医院中医科,重庆 400061)

中图分类号 R242 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3653-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.15

摘要 目的:观察补肾散寒通络汤联合艾灸及塞来昔布治疗膝骨关节炎(KOA)的临床疗效及安全性。方法:选取2014年5月-2015年12月在重庆康华医院就诊的KOA患者70例,按照就诊单双号顺序分为对照组和观察组,各35例。对照组患者给予塞来昔布胶囊0.2 g,qd;观察组患者在对照组基础上加用补肾散寒通络汤(每日1剂,水煎取汁300 mL,分早、中、晚3次服用)及艾灸治疗。两组患者均以4周为1个疗程,连续治疗2个疗程。比较两组患者的临床疗效,治疗前后的中医证候积分、视觉模拟评分法(VAS)评分、西安大略和麦克马斯特大学量表(WOMAC)评分、实验室检查指标、关节情况,以及不良反应发生情况。结果:观察组患者的总有效率(85.71%)显著高于对照组(68.57%),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者的上述指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的中医证候积分、VAS评分、WOMAC评分、红细胞沉降率、C反应蛋白水平和膝关节肿胀积分均较治疗前显著降低,且观察组各指标水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗前后骨摩擦音关节个数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者不良反应发生率比较(5.71% vs. 2.86%),差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:补肾散寒通络汤联合艾灸及塞来昔布能改善KOA患者临床症状,缓解关节疼痛,减轻关节炎症和肿胀,且用药较安全。

关键词 补肾散寒通络汤;艾灸;塞来昔布;膝骨关节炎

Clinical Observation of Bushen Sanhan Tongluo Decoction Combined with Moxibustion and Celecoxib in the Treatment of Knee Osteoarthritis

ZHOU Ying¹, SHU Chengqian¹, TANG Xin², WANG Taoyuan³, HUANG Yingru¹(1. College of TCM, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. 2014 Grade, College of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 3. Dept. of TCM, Chongqing Kanghua Hospital, Chongqing 400061, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of Bushen sanhan tongluo decoction combined with moxibustion and celecoxib in the treatment of knee osteoarthritis (KOA). METHODS: A total of 70 KOA patients were selected from Chongqing Kanghua Hospital during May 2014-Dec. 2015, and then divided into observation group and control group according to odd and even number, with 35 cases in each group. Control group was given Celecoxib capsule 0.2 g, qd; observation group was additionally given Bushen sanhan tongluo decoction (one dose a day, 300 mL, decocted with water, taking it 3 times in the morning, noon and night) and moxibustion. A treatment course lasted for 4 weeks, and both received 2 courses of treatment. Clinical efficacies as well as TCM syndrome score, VAS score, WOMAC score, lab indexes, joint condition before and after treatment, the occurrence of ADR were compared between 2 groups. RESULTS: Total response rate of observation group (85.71%) was significantly higher than control group (68.57%), with statistical significance ($P<0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in above indexes between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, TCM syndrome score, VAS score, WOMAC score, erythrocyte sedimentation rate, CRP level and knee swelling score of 2 groups were decreased significantly, compared to before treatment; those indexes of observation group were significantly lower than those of control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the number of bone frictional joint between 2 groups before and after treatment ($P>0.05$). There was no statistical significance in the incidence of

本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

△ 基金项目:国家自然科学基金(青年科学基金)资助项目(No.81674002)

* 副教授,博士。研究方向:中医方剂学。电话:023-65712062。
E-mail:meiren129129@163.com

通信作者:教授,硕士。研究方向:中医临床骨科学。电话:
023-65712062。E-mail:2512092116@qq.com

ADR (5.71% vs. 2.86%) between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Bushen sanhan tongluo decoction combined with moxibustion and celecoxib can improve clinical symptoms, relieve joint pain, joint inflammation and swelling of KOA patients with good safety.

KEYWORDS Bushen sanhan tongluo decoction; Moxibustion; Celecoxib; Knee osteoarthritis

膝骨关节炎(Knee osteoarthritis, KOA)是一种以进行性病理改变为基础的疾病,多发于中老年人群,症状表现为膝盖红肿痛、上下楼梯痛、坐起立行时膝部酸痛、行走不便等。KOA是由软骨与软骨下骨相互作用导致关节间隙变窄、关节边缘出现骨赘引起的慢性关节炎症,与软骨退变程度密切相关^[1]。塞来昔布是新一代的非甾体抗炎镇痛药,用于缓解骨关节炎和类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)的症状,以及治疗成人急性疼痛,疗效较好;但由于其心血管和胃肠道风险较大,因此使用受限。KOA属于中医“骨痹”“痹证”范畴,近年来中医辨证治疗KOA的疗效确切,已受到国内外学者的关注和肯定^[2]。补肾散寒通络汤为我院主任医师王桃元的经验用方,本课题组采用该方联合艾灸及塞来昔布治疗KOA,取得了较满意的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 符合2010年中华医学会风湿病学分会发布的《骨关节炎诊断及治疗指南》中KOA的分类标准^[3]——(1)临床标准:①近1个月内经常出现膝关节疼痛;②晨僵时间 ≤ 30 min;③有骨摩擦音;④有骨性膨大;⑤年龄 ≥ 38 岁。满足①+②+③+④或①+②+⑤或①+④+⑤者,可诊断为KOA。(2)临床+放射学+实验室标准:①近1个月内经常出现膝关节疼痛;②关节液检查符合骨关节炎(Osteoarthritis, OA);③X线示骨赘形成;④晨僵时间 ≤ 30 min;⑤年龄 ≥ 40 岁;⑥有骨摩擦音。满足①+②或①+③+⑤+⑥或①+④+⑤+⑥者可诊断为KOA。

1.1.2 中医证候诊断标准 符合中华中医药学会《中医内科常见病诊疗指南》^[4]及《中药新药临床研究指导原则(试行)》中“肝肾亏虚证”诊断标准^[5]:膝关节疼痛、腰膝酸软、头昏耳鸣、神疲乏力、畏寒肢冷、舌质淡红、苔薄白、脉滑或弦。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)同时符合上述西医诊断标准和中医证候诊断标准;(2)近4周末使用糖皮质激素、近2周末用其他药物及方法治疗KOA;(3)年龄40~80岁;(4)患者知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)合并心血管、脑血管、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;(2)过敏体质及多种药物过敏者;(3)并发症(如RA、代谢性病、银屑病、急性创伤等)影响到关节者。

1.3 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过后,选取2014年5月—2015年12月在重庆康华医院就诊的

KOA患者70例,按照就诊单双号顺序分为对照组和观察组,各35例。其中,对照组患者男性22例,女性13例;年龄40~79岁,平均年龄为(60.88 \pm 7.23)岁;病程2~25年,平均病程为(11.07 \pm 1.42)年。观察组患者男性19例、女性16例;年龄40~75岁,平均年龄为(58.56 \pm 6.67)岁;病程1~30年,平均病程为(13.21 \pm 2.15)年。两组患者的性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.4 治疗方法

对照组患者给予塞来昔布胶囊(英国Pfizer Limited,注册证号:H20120355,规格:0.2 g)0.2 g, qd。观察组患者在对照组基础上加服补肾散寒通络汤及艾灸治疗。补肾散寒通络汤方剂组成:杜仲15 g,续断15 g,桑寄生20 g,怀牛膝15 g,独活15 g,肉桂6 g,细辛6 g,防风6 g,秦艽10 g,茯苓15 g,党参15 g,鸡血藤30 g,络石藤25 g,路路通15 g,甘草6 g。方剂加减:兼血虚者,加当归15 g,白芍15 g,熟地黄20 g,川芎10 g;寒湿偏盛者,去熟地黄,加防己10 g、薏苡仁15 g、苍术15 g、白术15 g、木瓜15 g、制附子15 g、干姜9 g以温阳散寒;化热者,加地龙12 g、僵蚕12 g;挟瘀明显者,加水蛭6 g、土鳖虫12 g、桃仁15 g;疼痛较剧者,可酌加制草乌5 g(先煎)、制川乌5 g(先煎)、全蝎12 g、蜈蚣1条以助搜风通络、活血止痛;正虚不甚者,可减熟地黄、党参。每日1剂,以煎药机水煎取汁300 mL,真空分成3袋,早、中、晚各服1袋。艾灸治疗:选取犊鼻、外膝眼、内膝眼、阳陵泉、梁丘、血海、足三里为主穴,患者仰卧位,以陈艾条行悬灸法,每次20 min,至穴位皮肤泛红而不灼伤为度, qd。中药汤剂早上服完后半小时口服塞来昔布胶囊0.2 g, qd。两组患者均以4周为1个疗程,连续治疗2个疗程。

1.5 观察指标及评定方法

1.5.1 临床疗效 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]评定疗效——治愈:疼痛等症状消失,关节活动正常,体征积分减少 $\geq 95\%$;显效:疼痛等症状消失,关节活动不受限,70% \leq 体征积分减少 $< 95\%$;有效:疼痛等症状基本消失,关节活动轻度受限,30% \leq 体征积分减少 $< 70\%$;无效:疼痛等症状和关节活动无明显改善,体征积分减少 $< 30\%$ 。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/患者总例数 $\times 100\%$ 。

1.5.2 中医证候积分 观察两组患者治疗前后膝关节疼痛、神疲乏力、腰膝酸软、头昏耳鸣、畏寒肢冷等中医证候,参照“肝肾亏虚证”分级量化表^[6]制定积分表,按无、轻、中、重度分别计0、2、4、6分,并计算中医证候积分。

1.5.3 视觉模拟评分法(Visual analogue scale, VAS)评

分 在纸上划一条10 cm的横线,一端设为0,另一端设为10,平均分成10段,记为1~10分。治疗前后分别让两组患者平地步行20 m,根据自我感觉在横线上划一记号,表示疼痛的程度,对应的数值即为疼痛强度评分。0分表示无疼痛;1~3分表示轻度疼痛,但仍可从事正常活动;4~6分表示中度疼痛,影响工作,但能生活自理;7~9分表示比较严重的疼痛,生活不能自理;10分表示剧烈疼痛,无法忍受^[6]。

1.5.4 西安大略和麦克马斯特大学量表(The Western Ontario and McMaster Universities, WOMAC)评分 采用WOMAC评分评定两组患者治疗前后的关节疼痛(包括自我评价下蹲痛、静息痛、活动痛和被动活动痛等)程度,每一项按10 cm标尺计分,无痛为0分,最痛为10分;总分用24个组成项目的评分表示,<80分为轻度疼痛,80~120分为中度疼痛,>120分为重度疼痛^[7]。

1.5.5 实验室检查指标 两组患者均于治疗前后空腹12 h采集静脉血,采用魏氏自然沉降法检测红细胞沉降率(Erythrocyte sedimentation rate, ESR),采用免疫比浊法检测C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)水平。

1.5.6 关节情况 观察两组患者治疗前后的关节肿胀情况和骨摩擦音关节数。膝关节肿胀(参考局部骨性标志)积分:无肿胀计0分;肿胀的软组织低于骨性标志为轻度肿胀,计1分;肿胀的软组织与骨性标志相平为中度肿胀,计2分;肿胀的软组织高于骨性标志为重度肿胀,计3分^[8]。计算双膝关节积分及其平均值。由临床医师检查并记录骨摩擦音关节个数。

1.5.7 不良反应 研究过程中密切观察两组患者不良反应发生情况。一旦发生不良反应,及时处理,做好记录;若发生严重的不良反应者,终止试验。

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的采用 t 检验,非正态分布的采用Kruskal-Wallis H 检验;计数资料和等级资料均以例数和率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用秩和检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者的总有效率(85.71%)显著高于对照组(68.57%),差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups

组别	<i>n</i>	治愈,例	显效,例	有效,例	无效,例	总有效率,%
对照组	35	2	10	12	11	68.57
观察组	35	8	14	8	5	85.71*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group,* $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后各项评分比较

治疗前,两组患者的中医证候积分、VAS和

WOMAC评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者的中医证候积分、VAS和WOMAC评分均较治疗前显著降低,且观察组分数均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后各项评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 2 Comparison of each score between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$,score)

组别	<i>n</i>	时期	中医证候积分	VAS评分	WOMAC评分
对照组	35	治疗前	14.19 ± 2.91	7.89 ± 1.12	94.32 ± 6.93
		治疗后	8.24 ± 2.18*	5.88 ± 1.63*	67.41 ± 8.14*
观察组	35	治疗前	13.81 ± 3.22	8.11 ± 1.48	95.33 ± 7.12
		治疗后	5.32 ± 1.75**	3.45 ± 0.97**	50.25 ± 6.35**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. control group,** $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后实验室检查指标比较

治疗前,两组患者的ESR和CRP水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者的ESR和CRP水平均较治疗前显著降低,且观察组水平均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后实验室检查指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of lab indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时期	ESR,mm/h	CRP,mg/L
对照组	35	治疗前	15.97 ± 6.12	5.92 ± 1.44
		治疗后	13.98 ± 4.36*	4.52 ± 1.07*
观察组	35	治疗前	16.22 ± 4.81	6.13 ± 1.17
		治疗后	11.82 ± 5.57**	3.13 ± 0.96**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. control group,** $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗前后关节情况比较

治疗前,两组患者的膝关节肿胀积分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者的膝关节肿胀积分均较治疗前显著降低,且观察组积分显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前后骨摩擦音关节个数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后关节情况比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of joint condition between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时期	膝关节肿胀积分,分	骨摩擦音关节,个
对照组	35	治疗前	2.16 ± 0.84	126
		治疗后	1.53 ± 1.12*	118
观察组	35	治疗前	2.26 ± 0.62	128
		治疗后	0.62 ± 0.75**	120

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. control group,** $P < 0.05$

2.5 不良反应

对照组患者发生腹泻1例、恶心1例,不良反应发生率为5.71%;观察组患者出现下肢轻度肿胀1例,不良反应发生率为2.86%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

现代医学认为,OA的致病因素和发病机制较为复杂,西医学认为构成关节的附属结构的综合病理变化是其主要病理特征^[9]。尽管临床上治疗OA的方法各具特色和疗效,但仍无法根治。目前,临床对早、中期KOA仍以保守治疗为主,手术治疗仅适用于晚期KOA或个别强烈要求手术治疗的患者,费用高昂且疗效不能得到保证。因此,大多数学者提倡综合治疗以改善患者膝关节功能、阻止疾病进展。

KOA属于中医“骨痹”“痹证”范畴,祖国医学认为,该病的发病与肝、肾两脏的关系密切^[10],其主要病机为肝肾亏虚,筋骨失养,不能束骨利节,复因年老体虚、痰湿阻滞、卫外不固、气化失常,再则外邪侵袭、过度劳损或跌仆闪挫,致使气血运行不畅,痹阻经络,不通则痛。正如《素问·痹论》云:“痹在骨则重,在于脉则血凝而不流,在于筋则屈不伸,在于肉则不仁”“风寒湿三气杂至,合而为痹也”。其主要临床表现为腰膝酸痛、屈伸不利、肢体麻木不仁、行立困难等。故治疗上应标本兼顾,以补肝益肾、强筋壮骨为主扶正;以祛风除湿、散寒止痛、舒筋通络为辅祛邪。本研究中,经验用方补肾散寒通络汤以杜仲、续断、桑寄生、怀牛膝补肝益肾、强筋壮骨;肉桂入肾经血分,祛寒止痛;独活、细辛入肾经,蠲痹搜风;秦艽、防风祛风除湿;党参、茯苓、甘草健脾益气;鸡血藤、络石藤、路路通通络止痛;全方标本兼治,共奏补肾散寒、搜风通络、益气除湿之功。

艾灸疗法历史悠久、操作简便,在治疗KOA上起着温经通络、温阳祛寒等作用。本研究取患者足三里、梁丘、血海、犊鼻、外膝眼、内膝眼、阳陵泉为主穴进行艾灸,其中足三里为阳明经合穴,阳明经为多气多血之经,能够益气活血、通络止痛;梁丘为足阳明胃经郄穴,可通经利节、和胃止痛;血海具有化血为气、运化脾血之功能,为人体足太阳脾经上的重要穴道之一;犊鼻属足阳明胃经,穴性属土,在灸疗中应用十分广泛,具有通经活络、疏风散寒、理气消肿止痛的作用;外膝眼、内膝眼治疗各种原因引起的膝关穴节病、髌骨软化症等;阳陵泉为足少阳之脉所入为合的合上穴,为八会穴之筋会,现多用于治疗坐骨神经痛、KOA、小儿舞蹈病等。艾灸疗法与中药联用可使肾气充盛,改善局部血液循环,最终使患者膝关节康复,契合肌理。

塞来昔布是临床治疗OA的常用药物。Tsutsumi R等^[11]研究表明,塞来昔布可抑制软骨细胞基质金属蛋白酶1(Matrix metalloproteinase-1, MMP-1)和MMP-3的表达,并可直接保护软骨细胞防止其降解。Jiang D等^[12]通过OA动物模型研究显示,塞来昔布可显著降低关节液中MMP-3、白细胞介素1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达。吕双丛等^[13]研究认为,塞来昔布对RA和OA均有良好的疗效。但是,虽然这类非甾体抗炎镇痛药使用便利,但其不良反应尤其是胃肠道反应和心脑血管损害也越来越受到重视^[14]。

本研究表明,治疗后,两组患者的中医证候积分、VAS评分、WOMAC评分、ESR、CRP水平和膝关节肿胀积分均较治疗前显著降低,且观察组各指标水平均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示加用补肾散寒通络汤和艾灸的观察组患者较单用塞来昔布的对照组患者关节恢复得更好。另外,虽然两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但是观察组患者的不良反应发生情况略优于对照组,提示有可能是中医药疗法起到了保护作用,但尚待证实。

综上所述,补肾散寒通络汤联合艾灸及塞来昔布能改善KOA患者临床症状,缓解关节疼痛,减轻关节炎症和肿胀,且用药较安全。这充分体现了中药多靶点、多环节、多途径的整体效应。但由于本研究病例有限,所得结论尚需扩大样本来进一步研究验证。

参考文献

- [1] 赵俊,李树人,宋文阁.疼痛诊断治疗学[M].郑州:河南医科大学出版社,1999:777.
- [2] 徐新玉,包力,吐苏娜依,等.自拟芍药木瓜汤治疗膝骨关节炎60例[J].中国中医药信息杂志,2011,18(3):70-71.
- [3] 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.
- [4] 中华中医药学会.中医内科常见病诊疗指南[M].北京:中国中医药出版社,2008:129-131.
- [5] 郑筱萸.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,2002:349-353.
- [6] 张美玲,陈谦艳.独活寄生汤联合艾灸及塞来昔布治疗膝骨关节炎30例[J].风湿病与关节炎,2014,3(5):13-15.
- [7] Pollard B, Johnston M, Dixon D. Exploring differential item functioning in the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2012, 13(1):265.
- [8] 周萍,陈欧娜,苏咏梅,等.温经散寒通络汤联合针灸治疗类风湿性关节炎寒湿痹的临床研究[J].世界科学技术(中医药现代化),2014,16(4):784-786.
- [9] Egloff C, Hügler T, Valderrabano V. Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis[J]. Swiss Med Wkly, 2012, 142:w13583.
- [10] 唐萌芽,翁祝承,邵利芳.中药治疗膝骨关节炎临床疗效和安全性的系统评价[J].中医正骨,2014,26(1):43-48.
- [11] Tsutsumi R, Ito H, Hiramitsu T, et al. Celecoxib inhibits production of MMP and Novia down-regulation of NF-kappa B and JNK in a PGE₂ independent manner in human articular chondrocytes[J]. Rheumatol Int, 2008, 28(8):727-736.
- [12] Jiang D, Zou J, Huang L, et al. Efficacy of intra-articular injection of celecoxib in a rabbit model of osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci, 2010, 11(10):4106-4113.
- [13] 吕双丛,曹瑞丽.塞来昔布治疗风湿性关节炎和骨关节炎的疗效观察[J].中国医院用药评价与分析,2015,15(10):1296-1299.
- [14] 安丙辰,戴冠戎.影响膝骨关节炎发病及进展的生物力学因素[J].国际骨科学杂志,2012,33(3):153-156.

(收稿日期:2016-10-18 修回日期:2016-12-21)

(编辑:胡晓霖)