

独活寄生合剂联合盐酸氨基葡萄糖胶囊治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎骨髓水肿的临床观察[△]

周小莉^{1*}, 李映², 苟晓燕¹, 邵勤¹(1.重庆市中医院风湿病科, 重庆 400021; 2.重庆市中医院放射科, 重庆 400021)

中图分类号 R684.3;R274;R283.61 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)11-1520-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.11.27

摘要 目的:观察独活寄生合剂联合盐酸氨基葡萄糖胶囊对肝肾亏虚型膝骨关节炎(KOA)患者骨髓水肿(BME)的近期临床疗效及安全性。方法:选取我院2013年1—12月住院或门诊经膝关节磁共振提示有BME的肝肾亏虚型KOA患者60例,按随机数字表法分成对照组和治疗组,每组30例。对照组予以盐酸氨基葡萄糖胶囊口服;治疗组在对照组基础上加用独活寄生合剂,均治疗8周。观察治疗前后两组血沉、C反应蛋白、西安大略和麦克马斯特大学(WOMAC)评分、关节肿胀积分、中医证候评分、BME评分的变化。结果:与治疗前比较,两组在WOMAC评分、关节肿胀积分、中医证候评分、BME评分等方面均有改善,差异具有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$);且治疗组有明显优势,与对照组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。全部受试对象治疗前后均未见明显肝肾功能损害及血液学异常。结论:独活寄生合剂联合盐酸氨基葡萄糖胶囊治疗肝肾亏虚型KOA可明显提高临床疗效,减轻BME。

关键词 独活寄生合剂;肝肾亏虚;膝骨关节炎;骨髓水肿

Clinical Observation of Duhuo Jisheng Decoction Combined with Glucosamine Hydrochloride Capsules in the Treatment of Liver-kidney Deficiency of Knee Osteoarthritis with Bone Marrow Edema

ZHOU Xiao-li¹, LI Ying², GOU Xiao-yan¹, SHAO Qin¹(1.Dept. of Rheumatism, Chongqing Hospital of TCM, Chongqing 400021, China; 2.Dept. of Radiology, Chongqing Hospital of TCM, Chongqing 400021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of Duhuo jisheng decoction combined with glucosamine hydrochloride capsules in the treatment of liver-kidney deficiency of knee osteoarthritis (KOA) with bone marrow edema (BME). METHODS: Totally 60 patients with liver-kidney deficiency of KOA with BME detected by MRI from the inpatient or outpatient in our hospital from Jan. to Dec. 2013 were divided into control group and treatment group by random number table, 30 cases for each. Control group was orally given glucosamine hydrochloride capsules and treatment group was given Duhuo jisheng decoction based on the treatment of control group. The course of both was 8 weeks. The changes of clinic data were observed, including erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein, WOMAC scores, joint swelling scores, TCM syndrome scores and BME scores. RESULTS: Compared with before treatment, the WOMAC scores, joint swelling scores, TCM syndrome scores and BME scores were improved, with significant difference ($P<0.01$ or $P<0.05$); the treatment group had obvious advantages, compared with control group, there was significant difference ($P<0.05$). There were no obvious liver-kidney function damage and hematological disorders before and after treatment. CONCLUSIONS: Duhuo jisheng decoction combined with glucosamine hydrochloride can significantly improve the clinical efficacy in the treatment of liver-kidney deficiency of KOA and reduce BME.

KEYWORDS Duhuo jisheng decoction; Liver-kidney deficiency; Knee osteoarthritis; Bone marrow edema

- [4] 左益繁,毛先军.某院181例儿童药品不良反应报告分析[J].中国药房,2013,24(42):3 999.
- [5] 邱俊.国内外药历主要模式介绍[J].中国药物应用与监测,2011,8(2):124.
- [6] 龚洪林.头孢菌素类抗生素皮试的临床应用[J].中国医药指南,2012,10(12):82.

- [7] 王仲霞,鄢丹,王立福,等.中药注射剂临床合理用药监测与不良反应应急系统的临床应用[J].中国中医药科技,2013,20(1):81.
- [8] 陈伟君.中成药不良反应126例分析[J].中国基层医药,2012,19(10):1 556.
- [9] 梅全喜,曾聪彦,沈健.中药临床药理学研究新进展[J].中国药房,2013,24(27):2 584.

(收稿日期:2014-12-22 修回日期:2015-01-20)

(编辑:李劲)

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:重庆市自然科学基金资助项目(No.cstc2011jjA10108);重庆市卫生局中医药科技重点项目(No.ZY20131024)

* 副主任医师,博士。研究方向:中西医结合风湿病防治。电话:023-67713784。E-mail:tiny1976@163.com

膝关节骨性关节炎(Knee-osteoarthritis, KOA)为中老年人的常见病和多发病,是引起膝关节疼痛甚至病残的常见原因,严重影响患者的生活质量和自理能力^[1]。KOA属于中医学“骨痹”“痹证”范畴,肝肾亏虚、筋骨虚弱是其发病基础。现代医学研究发现,KOA疼痛程度与骨髓水肿(Bone marrow edema, BME)呈正相关性^[2-3]。我院风湿病科在中医辨证施治理论指导下应用独活寄生合剂联合盐酸氨基葡萄糖胶囊治疗肝肾亏虚型KOA,并通过磁共振(MRI)观察该疗法对膝关节BME的影响,效果较好。

1 资料与方法

1.1 资料来源

60例KOA病例均为我院2013年1—12月住院或门诊诊治患者,所有入选病例均通过我院医学伦理委员会批准,患者或家属签署知情同意书。其中,男性20例,女性40例;年龄55~75岁,平均年龄(61.8±9.5)岁;病程最短3个月,最长16年,平均病程(3.6±1.5)年。将受试对象按就诊先后顺序采用随机数字表法分为两组,每组30例。两组患者的性别、年龄、病程比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

入选病例均符合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》^[4]中KOA的分类标准和原卫生部2002年版《中药新药临床研究指导原则》^[5]中的肝肾亏虚证诊断标准。

1.3 排除标准

(1)不符合以上中西医诊断标准者;(2)并发症影响到关节者,如类风湿关节炎、银屑病、代谢性骨病、急性创伤等;(3)过敏体质及多种药物过敏者;(4)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;(5)不能按规定服药者。

1.4 治疗方法

对照组口服盐酸氨基葡萄糖胶囊(香港美制药厂有限公司,规格:0.75 g/粒),每次1粒,每日2次;治疗组在对照组基础上加服独活寄生合剂(我院自制,批号:20121001),每次20 ml,每日3次。均4周为1个疗程,连续服用2个疗程。

1.5 观察指标及疗效评价

1.5.1 西安大略和麦克马斯特大学(Western Ontario and McMaster Universities, WOMAC)评分 采用WOMAC骨关节炎指数^[6],记录治疗前后关节痛,包括自我评价静息痛、下蹲痛、活动痛和被动活动痛等24个问题项目。按10 cm标尺积分,无痛为0分,最重为10分,总指数积分用24个组成项目的积分总数来表示。WOMAC评分越高表示KOA越严重。根据总积分,按下列标准评估KOA的轻重程度:轻度<80分,中度80~120分,重度>120分。

1.5.2 关节肿胀积分 膝关节肿胀积分(参考局部骨标志):无肿胀为0分;肿胀的软组织低于骨标志为轻度肿胀,判为1分;与骨标志相平为中度肿胀,判为2分;高于骨标志为重度肿胀,判为3分。双膝关节肿胀积分之和为该患者的医师评价得分。

1.5.3 中医证候评分 观察膝关节疼痛、腰膝酸软、头昏耳鸣、神疲乏力、畏寒肢冷等中医证候情况,参照《中药新药临床

研究指导原则》KOA的肝肾亏虚证分级量化表制定评分表,按无、轻、中、重度分别计0、2、4、6分。

1.5.4 膝关节BME评分 选取患者症状重的膝关节行MRI平扫,应用德国西门子Avanto 1.5T磁共振扫描仪、HR Knee专用线圈进行MRI检查。对BME的评估主要在矢状位的FS-2D-FLASH图像(TR3 400 ms, TE 31 ms,层厚3 mm,层间距0.6 mm)上进行,BME表现为关节软骨下方边界不清的高信号区。参照文献^[7],将膝关节的股骨、胫骨都分为内、中、外三部分共6个区,每个区分0~3级。0级:无BME;1级:一层或连续的两层图像上有BME;2级:连续三层图像上有BME;3级:连续四层及以上图像上有BME。每一级积1分,每个膝关节最多积18分。

1.6 统计学方法

采用SPSS17.0软件包进行统计分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计数资料比较采用 χ^2 检验;计量资料比较采用 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 安全性评价

本次研究对象共57例完成试验(对照组28例、治疗组29例),脱落3例。脱落原因:1例因自觉临床症状改善不明显要求中途退出;1例出现胃肠道不适中途退出;1例因意外骨折中途退出。全部受试对象治疗前后均未见明显肝肾功能损害及血液学异常。

2.2 两组患者临床疗效比较

治疗后,两组患者的血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)、WOMAC评分、关节肿胀积分、中医证候评分均较治疗前降低,差异具有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$);治疗组的WOMAC评分、关节肿胀积分、中医证候评分改善情况优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组临床疗效比较见表1。

表1 两组患者临床疗效和BME评分比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of clinical efficacy and BME scores between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

观察指标	对照组($n=28$)		治疗组($n=29$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ESR, mm/h	14.50±5.94	9.17±3.03**	15.44±5.54	8.89±2.44**
CRP, mg/L	5.47±1.13	3.86±0.66*	5.51±1.04	3.27±0.46*
WOMAC评分	95.53±9.82	52.04±6.17**	95.89±6.79	44.97±3.83***
关节肿胀积分	1.98±1.02	0.86±0.61**	2.07±1.09	0.58±0.41***
中医证候评分	15.64±3.12	5.71±2.08**	15.14±3.35	4.82±1.00***
BME评分	12.68±1.78	9.03±1.57**	12.48±1.90	7.69±1.83***

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; vs. control group,* $P<0.05$

2.3 两组患者膝关节BME评分比较

在FS-2D-FLASH图像上,BME表现为关节软骨下方边界不清的高信号区(如图1A、图2A所示);治疗后,BME在图像上显示有所吸收和减少(如图1B、图2B所示)。两组治疗前膝关节BME评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后均较同组治疗前有所下降,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗组

较对照组下降更为明显,组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组BME评分比较见表1。

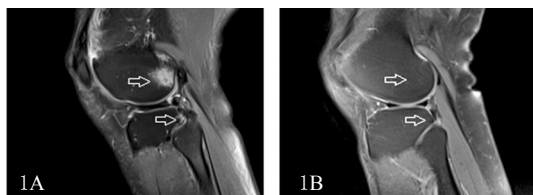


图1 女,65岁,股骨内髁关节面下、胫骨平台外侧矢状位的FS-2D-FLASH像可见高信号影(箭头所示)

Fig 1 Female with 65 years old, the FS-2D-FLASH of lateral sagittal of under and tibial plateau in the condyle articular surface of femur showed high signal (shown by the arrow)

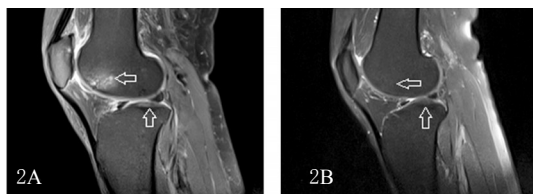


图2 女,58岁,股骨髁临近髌骨关节面、胫骨平台下矢状位的FS-2D-FLASH像可见弥散高信号影(箭头所示)

Fig 2 Female with 58 years old, the FS-2D-FLASH of sagittal of femoral condyle close to patellar articular surface and tibial plateau showed diffuse high signal (shown by the arrow)

3 讨论

BME通常是由病变组织血管过多、灌注过度、水的外渗作用等造成,它是一个基本的、共同的病理现象,在许多疾病的骨髓位置上均可见到,如感染、应力性骨折、一过性骨质疏松等,也是KOA常见的一种病理表现^[8]。研究证实,KOA疼痛与软骨下BME相关,且存在疼痛越重、BME越严重的正相关性。其可能的机制是BME代表受累骨髓中细胞外液的聚积,并能导致骨内压力的增加,而骨内压的增加则能刺激痛觉感受器,使疼痛加重,故降低骨内压就能减轻患者的疼痛^[2-3]。本研究发现,KOA的BME的MRI表现可以是位于紧靠软骨下区的骨小梁内较小的高亮度病灶区,也可以是位于关节面下方较大、较模糊的中度增强信号区,这与文献^[3]报道一致。

KOA属于中医学“骨痹”“痹证”范畴,好发于50岁以上的中老年人。中医学认为,本病是在肝肾亏虚、筋骨虚弱的基础上,加之“风寒湿三气杂至,合而为痹”,故治疗本病的基本原则为补益肝肾、强筋健骨。出自《备急千金要方》的独活寄生汤是治疗肝肾亏虚型痹证的经典古方,具有补益肝肾、强筋健骨的功效,临床用于治疗肝肾亏虚型痹证效果显著。现代药理学研究发现,独活寄生汤能降低KOA患者血清及关节液中ESR、CRP,抑制肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-1生成,阻止一氧化氮合成,从而抑制炎症因子对关节软骨的破坏,延缓关节软骨的退变^[9-10]。独活寄生合剂是沿用独活寄生汤古方,利用现代工艺生产的成品制剂,其功能主治与独活寄生汤完全一致。氨基葡萄糖是一种生理必需的构建物质,存在于所

有结缔组织中。外源性氨基葡萄糖具有明显的软骨趋向性,可促进蛋白多糖的合成,抑制金属蛋白酶和胶原等软骨降解酶的活性,从而发挥促进软骨再生修复的作用,临床用于治疗KOA疗效肯定^[11]。本研究发现,独活寄生合剂联合盐酸氨基葡萄糖胶囊治疗KOA,可改善患者临床症状,促进炎症吸收,改善局部血液循环,从而达到消除BME、减轻KOA关节疼痛的目的,疗效明显优于单用盐酸氨基葡萄糖胶囊。

另外,本研究只是试图对BME这一变化敏感的指标进行观察。但临床实践中发现,MRI显示除BME外,还有关节积液、滑膜炎、关节内游离体、软骨下囊肿、边缘骨赘以及关节软骨、半月板、前后交叉韧带等异常显示,都参与了KOA的病理改变过程,这是本课题组下一步研究的方向。

参考文献

- [1] Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, *et al.* Epidemiology and burden of osteoarthritis[J]. *Br Med Bull*, 2013, 40(1):309.
- [2] Kesemenli CC, Memisoglu K, Muezzinoglu US, *et al.* Treatment for painful bone marrow edema by open wedge tibial astronomy[J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2013, 23(7):825.
- [3] Kazakia GJ, Kuo D, Schooler J, *et al.* Bone and cartilage demonstrate changes localized to bone marrow edema-like lesions within osteoarthritic knees[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(1):94.
- [4] 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.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则:试行[M].1版,北京:中国医药科技出版社,2002:349-353.
- [6] 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, 13:265.
- [7] Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, *et al.* The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis[J]. *Ann Intern Med*, 2001, 134(7):541.
- [8] 耿晓鹏,陈百成,王霞,等.软骨下骨髓水肿与膝骨关节炎疼痛相关性的影像学研究[J]. *中华骨科杂志*, 2005, 25(11):628.
- [9] 万琦兵,杨惠琴.独活寄生汤对膝骨性关节炎患者关节液hs-CRP和MMP-3含量的影响[J]. *放射免疫学杂志*, 2012, 25(5):531.
- [10] 郑春松,叶蕪芝,许惠凤,等.分子对接法预测独活寄生汤对TNF- α 和IL-1 β 作用的活性成分[J]. *福建中医药大学学报*, 2012, 22(4):28.
- [11] 李雪靖,董江涛,邵德成.玻璃酸钠辅助复方倍他米松及氨基葡萄糖治疗中度膝骨关节炎临床观察[J]. *中国药房*, 2009, 20(29):2297.

(收稿日期:2014-06-05 修回日期:2014-07-10)

(编辑:胡晓霖)