

独活寄生加减方治疗膝骨关节炎的临床疗效评价

齐英娜 郭振江 李春根 郭雨霞 孔庆喆 吴迪 赵思浩 曾俊

摘要 目的 客观评价笔者医院有效经验方独活寄生加减方治疗膝骨关节炎-肝肾亏虚证的临床疗效。方法 纳入2018年3月~2019年3月笔者医院门诊诊断为膝骨关节炎-肝肾亏虚证患者,采用随机数字表法1:1平均分配至治疗组和对照组。治疗组予加味独活寄生加减方口服,对照组采用独活寄生汤原方《备急千金要方》,同时进行生活方式干预,连续治疗4周。采用VAS、中医证候评分进行评价。结果 两组治疗前VAS和中医证候评分比较差异无统计学意义;治疗2周、4周后治疗组VAS和中医证候评分均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗组和对照组有效率分别为87.10%、75.86%。结论 笔者医院经验方独活寄生加减方在止痹痛、改善膝关节功能方面优于独活寄生汤原方。

关键词 膝骨关节炎 肝肾亏虚证 独活寄生加减方 独活寄生汤 随机对照

中图分类号 R681 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.02.035

Evaluation of Clinical Effectiveness of Duhuo Jisheng Jiajian Decoction in the Treatment of Knee Osteoarthritis. Qi Yingna, Guo Zhenjiang, Li Chungen, et al. Department of Orthopedics, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China

Abstract Objective To objectively evaluate the clinical efficacy of our hospital's effective experience in the treatment of knee osteoarthritis-liver kidney deficiency syndrome. **Methods** From March 2018 to March 2019, patients with a diagnosis of knee osteoarthritis-liver kidney deficiency syndrome were enrolled in the outpatient department of our hospital. They were randomly assigned to the treatment group and the control group by random number table method 1:1. The treatment group was treated with Duhuo Jisheng Jiajian Decoction, while the control group was treated with Duhuo Jisheng Tang that come from the Valuable Prescriptions for Emergency. All patients received treatment of life style intervention, surrounded 4 weeks. The VAS score and the TCM syndrome score were used for evaluation. **Results** There was no significant difference in the scores of VAS and TCM syndromes between the two groups before treatment. The scores of VAS and TCM syndromes in the treatment group were lower than those in the control group after 2 and 4 weeks of treatment ($P < 0.01$). The effective rates of the treatment group was 87.10%, and that of the control group was 75.86%. **Conclusion** The Duhuo Jisheng Jiajian Decoction is more effective than Duhuo Jisheng Tang in the treatment of aches and improvement of knee joint function.

Key words Knee osteoarthritis; Liver and kidney deficiency syndrome; Duhuo Jisheng Jiajian Decoction; Duhuo Jisheng Tang; Randomized control

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是以关节疼痛、畸形和功能障碍为主要临床表现的疾病。2019年最新指南指出,非甾体抗炎药为KOA的一线用药,止痛效果满意,但不良反应发生率较高^[1]。KOA晚期治疗主要采用人工膝关节置换术,疗效肯定,但创伤大、费用高、患者接受度差。因此,现代医学治疗膝骨关节炎虽然有效,但存在一定局限性^[2]。2008年国际及2018年国内《膝骨关节炎中西医结合诊疗指

南》中充分肯定了中医中药止痹痛的疗效,其中独活寄生汤表现尤为突出,但原方药味众多,剂量偏小,给现代中医经典名方的药效物质基础研究、药物治疗新靶点的发现及创新药物研究带来了巨大的挑战^[3-5]。笔者医院名中医郭振江在独活寄生汤原方《备急千金要方》的基础上进行加减,创制独活寄生加减方,临床疗效满意,但缺少高质量的随机对照临床研究。因此,本研究通过随机对照试验对比独活寄生加减方和独活寄生汤原方治疗膝骨关节炎的疗效,结果汇报如下。

资料与方法

1. 研究对象:本研究纳入2018年3月~2019年3月首都医科大学附属北京中医医院门诊诊断为膝

作者单位:100010 首都医科大学附属北京中医医院骨科(齐英娜、郭振江、李春根、孔庆喆、吴迪);100029 北京中医药大学(郭雨霞、赵思浩、曾俊)

通讯作者:李春根,电子邮箱:leechungen1953@163.com

骨关节炎,并符合以下纳排标准的患者,采用随机数字表法 1:1 平均分配至治疗组和对照组。

2. 西医诊断标准:参照中华医学会骨科学分会关节外科学组《骨关节炎诊疗指南(2018 年版)》^[6]中膝关节骨关节炎的诊断标准:①近 1 个月内反复的膝关节疼痛;②X 线片(站立位或负重位)显示关节间隙变窄、软骨下骨硬化和(或)囊性变、关节边缘骨赘形成;③年龄为 ≥ 50 岁;④晨僵时间 ≤ 30 min;⑤活动时有关节摩擦音(感)注:满足诊断标准①+(②、③、④、⑤)中的任意两条可诊断膝关节骨关节炎。

3. 中医证候诊断标准:参照《膝骨关节炎中医诊疗专家共识(2015 年版)》标准中肝肾亏虚证的诊断标准^[7],主症:关节隐隐作痛;次症:腰膝酸软无力,酸痛疼痛,遇劳更甚;舌象与脉象:舌质红,少苔,脉沉细无力。具备主症,次症两项者,即可确定肝肾亏虚证。

4. 纳入标准:自愿受试,已签署知情同意书;年龄 50~70 周岁,性别不限;符合膝关节骨关节炎西医诊断标准;符合膝关节骨关节炎中医证候诊断标准;符合骨关节炎放射学病情分级(Kellgren & Lawrence 分级)为 I~III 级;入组前,WOMAC 量表其中任一项疼痛 4 分 \leq 评分 ≤ 7 分(VAS 为 0~10 分)。具备以上所有纳入标准。

5. 排除标准:类风湿性、感染性、反应性、结核性及痛性关节炎者;合并有半月板中心型破裂、关节游离体、盘状半月板以及由此引起的关节疼痛者;膝关节有明显外伤史者;2 周内无抗炎镇痛类药物、针灸、小针刀、关节内注射玻璃酸钠或封闭治疗;合并心脏、肺、肝脏、肾脏、内分泌系统和造血系统等严重原发性疾病患者;合并有神经、精神疾患而无法合作或不愿合作者;妊娠、哺乳期女性或近期有生育计划者;已知或怀疑对本试验药物过敏者或过敏体质者;近 3 个月内参加过其他临床试验者。

6. 治疗方案与对照措施:治疗组给予独活寄生加减方水煎剂(独活 10g,桑寄生 30g,杜仲 15g,牛膝 15g,秦艽 10g,防风 10g,鸡血藤 30g)。笔者医院药剂科统一制剂,每日 1 剂,400ml,分两次温服。同时进行生活方式干预。对照组给予独活寄生汤原方水煎剂(独活 9g,桑寄生 6g,杜仲 6g,牛膝 6g,细辛 6g,秦艽 6g,茯苓 6g,肉桂心 6g,防风 6g,川芎 6g,人参 6g,生甘草 6g,当归 6g,芍药 6g,干地黄 6g)。笔者医院药剂科统一制剂,每日 1 剂,400ml,分两次温服。同时进行生活方式干预。生活方式干预:低强度有氧运动,每周 3~4 次,累计锻炼时间约为 90~120min;

中等程度的热量限制,肥胖成人每日热量摄入需减少 2092~4184kJ(500~1000kcal)。

7. 视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)评估:于治疗前后 VAS 对两组患者评估。在设定好的评分表上划一条 10cm 的线,横线的一端为 0,表示无痛,另一端为 10,表示剧痛,患者根据疼痛感觉进行评分,选择严重的一侧膝关节进行评价。

8. 中医证候积分:参照《中医新药临床研究指导原则(试行)》^[7]及《膝骨关节炎中医诊疗专家共识(2015 年版)》^[8]制定膝痹病肝肾亏虚证中医证候积分评价表:将关节疼痛、关节酸痛、腰膝酸软无力、行走时疼痛或不适等,将分为无、轻、中、重 4 级,主症分别记 0、2、4、6 分,次症分别记为 0、1、2、3 分,总分 15 分,治疗前后每例累计积分统计。选择严重的一侧膝关节进行评价。

9. 中医证候疗评价标准:临床治愈:膝痛完全消失,行走及上下楼梯无不适感,疗效指数 $> 90\%$;显效:静息无膝痛,偶有活动时疼痛,行走时无疼痛,不影响工作及生活, $90\% \geq$ 疗效指数 $> 70\%$;有效:膝痛时发时止,行走时仍有轻度疼痛,上下楼稍感不便,关节活动稍受限, $70\% \geq$ 疗效指数 $> 30\%$;无效:膝痛及活动时疼痛无明显改善,疗效指数 $\leq 30\%$ 。注:计算公式(尼莫地平法)疗效指数($\%$) = [(治疗前积分 - 治疗后积分)/治疗前积分] $\times 100\%$ 。^[8]

10. 疗程和试验终点:观察治疗前和治疗 2、4 周后患者 VAS、中医证候积分的变化。

11. 统计学方法:采用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,若满足参数检验,组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后采用配对样本 t 检验;若不满足参数检验,采用 Wilcoxon 检验;计量资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:2018 年 3 月~2019 年 3 月,纳入符合纳排标准的膝骨关节炎-肝肾亏虚证患者共 69 例,脱落 9 例,获得完整临床随访资料者共 60 例,治疗组 31 例,对照组 29 例。男、女性别比例为 17:43,患者平均年龄 56.18 ± 9.97 (40~70) 岁。治疗组男、女性别比例为 8:23,患者平均年龄 56.42 ± 9.39 岁。对照组男、女性别比例为 9:20,患者平均年龄 55.93 ± 10.72 岁。两组性别 ($\chi^2 = 0.202, P = 0.653$)、患者年龄 ($Z = -0.074, P = 0.941$) 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2. 膝关节 VAS 治疗前后对比:术前两组间比较差异无统计学意义 ($Z = -1.382, P = 0.167$)。与术前比较,治疗后各时间点两组 VAS 评分均明显降低,差异有统计学意义 ($Z = -6.179, P = 0.000, Z = -6.268, P = 0.000$);组间比较显示,治疗后各时间点治疗组评分均明显低于对照组,组间比较差异有统计学意义 ($Z = -6.020, P = 0.000, Z = -4.658, P = 0.000$),详见图 1。治疗组临床治愈、显效、有效、无效的比例分别为 6.45%、45.16%、25.48%、12.90%;对照组临床治愈、显效、有效、无效的比例分别为 3.45%、6.90%、65.52%、24.14%。

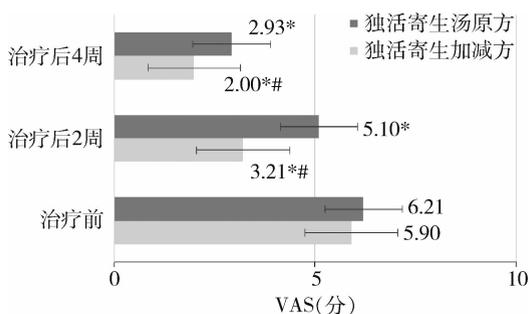


图 1 独活寄生加减方与独活寄生汤原方两组治疗后膝关节 VAS 比较

治疗前后比较:治疗后 2 周与治疗前,治疗后 4 周与治疗前 2 周比较,差异有统计学意义 (* $P < 0.01$);组间比较:治疗后 2 周和 4 周独活寄生加减方组评分均低于独活寄生原方组,差异有统计学意义 (# $P < 0.01$)

3. 膝关节中医证候积分治疗前后对比:术前两组间比较差异无统计学意义 ($Z = -1.112, P = 0.266$),可进行比较。与术前比较,治疗后各时间点两组中医证候积分评分均明显降低,差异有统计学意义 ($Z = -6.758, P = 0.000, Z = -5.407, P = 0.000$);治疗后各时间点治疗组评分明显低于对照组,组间比较差异有统计学意义 ($Z = -5.674, P = 0.000, Z = -3.538, P = 0.000$),详见图 2。

讨 论

关节疼痛、畸形和功能障碍一直困扰着膝骨关节炎患者^[9,10]。据世界卫生组织报道,至 2050 年 15% 以上的 60 岁人口将出现骨关节炎症状,其中 1/3 的人将受到严重残疾的影响,因此,开展 KOA 的防治意义重大。针对其治疗,现代医学虽然有效,但存在一定局限性。2009 年《国际骨关节炎研究学会髌与膝骨关节炎治疗指南》中指出,KOA 一线用药非甾体类抗炎药,虽临床有效,但严重上消化道并发症的 OR 值为 5.36,国际认可度为 75%,并强调中草药在治疗

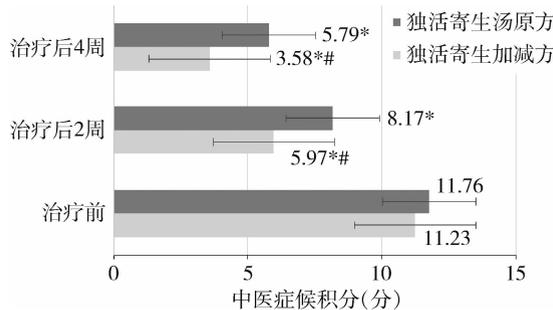


图 2 独活寄生加减方与独活寄生汤原方两组治疗后中医证候积分比较

治疗前后比较:治疗后 2 周与治疗前,治疗后 4 周与治疗前 2 周比较,差异有统计学意义 (* $P < 0.01$);组间比较:治疗后 2 周和 4 周独活寄生加减方组评分均低于独活寄生原方组,差异有统计学意义 (# $P < 0.01$)

KOA 时表现出了较为明显的优势^[3,4]。KOA 的非手术治疗还包括补充硫酸氨基葡萄糖,关节注射透明质酸钠、生长因子、血液成分提取物、间充质干细胞等^[11]。2014 年,Raut 等^[12]报道采用硫酸氨基葡萄糖治疗 KOA,疼痛改善率为 59.8%,关节功能改善率为 59.1%。间充质干细胞因为其潜在的巨大分化潜能,成为了近年来治疗的热点,治疗后临床症状改善率达 65%~78%。但目前所采用新型治疗方式均存在临床适应证、有效率未完全明确、价格昂贵、操作有创等问题,使其临床应用受到较大限制^[13-15]。

膝骨关节炎属于中医“膝痹病”的范畴,《张氏医通·诸痛门》记载:“膝者,筋之府,无有不因肝肾虚者……”,因此,治疗必以“补益肝肾”为主,常用方剂为独活寄生汤、补肾活血汤、左归丸、金乌骨通胶囊等^[16,17]。其中,来源于《备急千金要方》的中医经典名方独活寄生汤治疗膝痹病临床应用广泛。孙思邈曰:“夫腰背痛者,皆由肾气虚弱……喜流入脚膝,为偏枯冷痹缓弱沉重……宜急服此方”。近年来,现代医家对独活寄生汤的临床疗效进行了大量探索,2015~2019 年 32 项随机对照临床研究均证明独活寄生汤等效或优于非甾体类抗炎药,临床有效率为 60.99%~87.96%^[18-20]。独活寄生汤原方虽然临床有效,但原方药味众多,剂量偏小,给现代中医经典名方的药效物质基础研究、药物治疗新靶点的发现及创新药物研究带来了巨大的挑战,影响了有效中药方的临床推广。

笔者医院 20 年来采用中医中药治疗骨科疾病,努力挖掘中医中药治疗 KOA 的独到优势,对经典名方独活寄生汤进行加减,创制独活寄生加减方(独活

10g, 桑寄生 30g, 杜仲 15g, 牛膝 15g, 秦艽 10g, 防风 10g, 鸡血藤 30g)。方中以大剂量独活、桑寄生补肝肾, 壮筋骨, 祛风湿, 共为君药, 杜仲、牛膝补肝肾, 强筋骨, 共为臣药, 秦艽、防风治一身之风, 鸡血藤祛风、舒筋活络, 共为佐药。本研究通过随机对照的临床研究, 对比独活寄生加减方和独活寄生汤治疗 KOA 的临床疗效, 治疗 2 周和 4 周后, VAS 和肝肾亏虚证中医证候积分较治疗前明显下降, 且治疗组评分低于对照组 ($P < 0.05$), 结果表明两方均具有较好的止痛、补益肝肾的作用。临床报道独活寄生汤原方治疗 KOA 的有效率为 60.99% ~ 87.96%, 本研究中观察到独活寄生加减方和独活寄生汤治疗 KOA 的临床有效率分别为 87.10%、75.86%, 与文献研究中报道结果较为一致^[18-21]。本研究结果表明, 与独活寄生汤原方比较, 笔者医院经验方采用较少的药味, 以大量补益肝肾类药物达到了更好的临床疗效, 为中医经典名方的药效物质基础研究及创新药物研究奠定了坚实的基础。

参考文献

- 1 Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, S0049-0172(19):30043-30045
- 2 吕厚山, 袁燕林, 寇伯龙, 等. 1202 个人工膝关节置换术的临床特点分析[J]. *中华骨科杂志*, 2001, 21(12):710-713
- 3 Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence [J]. *Osteoarthritis Cartil*, 2007, 15(9):981-1000
- 4 Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines [J]. *Osteoarthritis Cartil*, 2008, 16(2):137-162
- 5 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会. 膝骨关节炎中西医结合诊疗指南 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(45):3653-3658
- 6 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 《骨关节炎诊疗指南

- (2018 年版)》发布 [J]. *中华医学信息导报*, 2018, 33(15):12
- 7 陈卫衡, 刘献祥, 童培建, 等. 膝骨关节炎中医诊疗专家共识(2015 年版) [J]. *中医正骨*, 2015, 27(7):4-5
- 8 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, 2002:346-349
- 9 Shah K, Zhao AG, Sumer H. New approaches to treat osteoarthritis with mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells Int*, 2018, 9(16):1-9
- 10 Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the european society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis - from evidence-based medicine to the real-life setting [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 45(4):3-11
- 11 McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartil*, 2014, 22(3):363-388
- 12 Raut A, Bichile L, Chopra A, et al. Comparative study of amruthbhalataka and glucosamine sulphate in osteoarthritis: six months open label randomized controlled clinical trial [J]. *J Ayurveda Integr Med*, 2013, 4(4):229-236
- 13 庞成龙, 颜世昌, 陈晖. 富血小板血浆治疗膝骨性关节炎的研究进展 [J]. *重庆医学*, 2019, 10(2):167-172
- 14 杨子逸, 林剑浩, 邢丹, 等. 人脐带间充质干细胞治疗膝骨性关节炎的临床试验方案 [J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(9):1407-1412
- 15 陈刚. 硫酸氨基葡萄糖治疗膝骨性关节炎的临床观察 [J]. *中国医药指南*, 2016, 14(28):67-68
- 16 白雪, 施光其, 高文华. 金乌骨通胶囊治疗肝肾亏虚性膝骨关节炎 65 例临床疗效观察 [J]. *河北医科大学学报*, 2010, 31(2):231-232
- 17 宁显明, 刘红, 张继虹, 等. 补肾活血中药治疗膝骨关节炎组织形态学研究 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2014, 12:2080-2081
- 18 周红梅, 金亮, 吴斌, 等. 独活寄生汤治疗骨关节炎疗效的 Meta 分析 [J]. *中国中医急症*, 2015, 24(12):2099-2102
- 19 夏璇, 黄清春, 何羿婷. 独活寄生汤治疗膝骨关节炎临床疗效 Meta 分析 [J]. *新中医*, 2018, 50(5):208-211
- 20 雷露, 朱明海. 独活寄生汤治疗膝骨关节炎随机对照临床文献的 Meta 分析 [J]. *风湿病与关节炎*, 2016, 5(1):25-28
- 21 邝高艳, 严可, 柴爽, 等. 独活寄生汤加减治疗膝骨关节炎疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. *中医药导报*, 2016, 22(17):59-62

(收稿日期:2019-07-08)

(修回日期:2019-07-10)

(上接第 158 页)

- 14 陈运山, 赵扬玉, 王妍, 等. 影响胎盘植入凶险程度的临床高危因素分析 [J]. *实用妇产科杂志*, 2015, 31(12):916-919
- 15 罗金英, 颜建英. 124 例胎盘植入高危因素分析 [J]. *现代妇产科进展*, 2015, 24(8):611-615
- 16 曹志娟, 唐卉. 胎盘植入的影响因素分析 [J]. *广西医学*, 2018, 40(5):578-580
- 17 梅慧, 张斌, 张艳, 等. 妊娠早期阴道出血与不同亚型早产的关系研究 [J]. *重庆医学*, 2018, 47(22):2933-2936

- 18 吴新枝, 颜建英. 母胎界面的异常与胎盘植入发生的关系 [J]. *现代妇产科进展*, 2015, 24(10):792-795
- 19 Lindquist AC, Kurinczuk JJ, Wallace EM, et al. Risk factors for maternal morbidity in Victoria, Australia: a population-based study [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(8):e007903
- 20 赵捷, 冯玲. 高龄孕妇的孕期管理 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(1):96-99

(收稿日期:2019-05-22)
(修回日期:2019-07-11)