

安络痛胶囊联合右归丸治疗阳虚寒凝型 膝骨性关节炎疗效观察

吴嵩^①, 廖佑荣^①, 吴和平^②

(黄冈市中心医院 ①药剂科, ②骨科; 湖北黄冈 438000)

骨性关节炎是一种累及骨、骨膜及关节周围支持结构的退行性骨关节疾病, 常见于中老年患者。临床主要表现为关节疼痛、肿胀、僵硬、畸形和功能障碍^[1], 多发生于膝关节。给患者的生活和工作造成了较大的不便, 也给患者身心带来了很大的痛苦。目前尚无根治方法, 治疗上多以延缓疾病进程、缓解疼痛、提高患者生活质量为主。随着社会人口老龄化的到来, 其发病率逐年提高。有调查发现肾阳虚、寒湿阻滞是膝骨性关节炎人群中出现频率最高的证型(47.5%)^[2]; 还有研究证明阳虚寒凝型膝骨性关节炎患者软骨组织存在较为严重的炎症反应^[3]。膝骨性关节炎的常规治疗方法是口服非甾体抗炎药, 该药虽然对患者的炎症症状有较好的治疗作用, 但因其抑制软骨基质的合成, 会加重膝关节骨性关节炎的基本病理变化, 从而加重软骨损伤, 长期服用还会增加胃肠道不良反应^[4]和肝、肾损害。疾病发展至晚期可选择外科手术治疗, 但手术治疗创伤大, 风险高, 患者恢复时间长, 而且术后常带来一些并发症。

中医药在关节炎临床治疗过程中有着标本兼治的临床优势^[5], 研究特异、安全、高效、经济、方便的治疗方法具有重要意义。阳虚寒凝型膝骨性关节炎患者主要症状为膝关节疼痛、腰膝酸冷、畏寒肢冷。因此, 针对病症和老年人生理机能衰退的特征, 本研究选择具有良好镇痛作用的安络痛胶囊和具有温补肾阳作用的右归丸来治疗阳虚寒凝型膝骨性关节炎, 观察其临床疗效与安全性, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2013年9月-2015年9月我院骨科门诊确诊为阳虚寒凝型的骨关节炎患者, 共60例, 男23例, 女37例, 年龄43-75岁。

所有患者均符合中华医学会骨科学分会制定的《骨关节炎诊治指南》(2007年版)中膝骨性关节炎诊断标准^[6]: ①近1个月内反复膝关节疼痛; ②X光片(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; ③关节液(至少2次)清亮、黏稠, 白细胞计数(WBC) $< 2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; ④中老年患者 (≥ 40 岁); ⑤晨僵 ≤ 30 min; ⑥活动时骨擦音(感)。综合临床、实验室及X光片检查, 满足①+②条或①+③+⑤+⑥条或①+④+⑤+⑥条; 并符合中医药管理局制定的《中医病证诊断疗效标准》^[7]辨证分型属于阳虚寒凝型, 证见: 膝关节疼痛不移, 遇寒加剧, 得热痛减, 昼轻夜重, 曲伸不利, 麻木或肿胀, 伴头晕目眩, 面色晄白, 精神萎靡, 腰膝酸冷, 畏寒肢冷, 舌淡苔白, 脉沉细缓等。

排除标准: ①年龄小于40岁或大于75岁者; ②妊娠或准备妊娠者、哺乳期妇女; ③过敏体质者和药物过敏患者; ④关节严重畸形需要手术者; ⑤患有其他疾病影响骨关节炎诊断和治疗以及不能配合治疗程序的患者。

本研究方案经医院伦理委员会审核通过, 患者均签署知情同意书。

采用随机数字表法将患者随机分为观察组和对照组各30例。观察组男11例, 女19例, 年龄43~75岁, 平均年龄(64.71 \pm 7.48)岁, 病程6月~23年, 平均病程(10.72 \pm 6.05)年,

对照组男 12 例,女 18 例,年龄 44~74 岁,平均年龄(63.98±7.97)岁,病程 5 月~ 22 年,平均病程(10.44±5.88)年。两组患者性别、年龄、病程、临床症状等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

观察组患者给予安络痛胶囊(江苏正大清江制药有限公司,批号:130823,规格:100 mg/粒) 200mg, *po tid*(饭后服),右归丸(河南宛西制药股份有限公司,批号:130705,规格:1.5 g/10 丸)7.5g, *po tid*(饭后服)。对照组患者给予硫酸氨基葡萄糖胶囊(维固力,爱尔兰罗达制药厂,批号:1306312,规格:0.25 g/粒)0.5g, *po tid*(饭后服),并配合 TDP 神灯(L-I-9A 型,重庆市国人医疗器械有限公司)照射治疗(220V,50Hz),以皮肤微红能够忍受为度,20min/次, *qd*。两组均以 10d 为 1 个疗程,共治疗 6 个疗程。治疗期间嘱患者注意休息,不要从事关节负重活动,不要吃生冷、寒性食物放受凉。

1.3 观察指标

治疗前后,采用视觉模拟评分法(VAS)对患者疼痛情况进行评分:按患者主观感受进行 0~10 分评分,0 分为无痛,10 分为难以忍受的剧痛,分值越高,表示疼痛越严重、病情越重。采用国际关节炎的评分标准 lequesne 指数^[8]对患者关节功能进行评分,具体标准:休息痛:正常,0 分;轻度疼痛,不影响工作,1 分;疼痛较重,但不影响睡眠,2 分;疼痛重,影响睡眠,3 分。运动痛:正常,0 分,上下楼有症状,但不影响曲伸,1 分;上下楼有症状,且下蹬疼痛,2 分;行走时疼痛,3 分。压痛:正常,0 分,重压时疼痛,1 分;中度压力时疼痛,2 分;轻压时疼痛,3 分。肿胀:正常,0 分;稍肿,膝眼清楚,1 分;软组织肿胀,膝眼不太清楚,2 分,浮髌试验(+),膝眼不清,3 分。僵硬:正常,0 分;曲伸僵硬,但在 10 min 内很快恢复,1 分;曲伸僵硬,但在 10~30 min 内

可恢复,2 分;曲伸僵硬,在 30min 以上才可恢复,3 分。行走能力:没有限制,0 分;行走受限制,超过 1km,1 分,步行 15min 或大约 1km,2 分;步行 8~15min 或大约行走 500~900m,3 分;大约行走 300~500m,4 分;大约行走 100~300m,5 分;行走少于 100m,6 分;使用单拐加 1 分,使用双拐加 2 分。分值越高,表示关节功能越差。

治疗前后对两组患者进行血常规、心电图、肝功能、肾功能检测,检测,观察并记录患者治疗期间各项指标变化情况及药品不良反应发生情况。

1.4 疗效评定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[9]制定疗效评定标准:①临床控制:临床症状、体征消失或基本消失,关节功能活动恢复正常,积分减少 $\geq 95\%$;②显效:临床症状、体征明显改善,关节功能基本恢复,积分减少 ≥ 70 、但 $<95\%$;③有效:临床症状、体征均有好转,关节功能基本恢复或有明显进步,积分减少 $\geq 30\%$ 、但 <70 ;④无效:临床症状、体征关节功能均无明显改善,甚或加重,积分减少不足 30%。积分改善计算公式(尼莫地平法):(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$;总有效率=(临床控制+显效+有效)/总数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

使用 SPSS16.0 统计软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $p<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后临床疗效比较

6 个疗程后,观察组患者总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($p<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗后临床疗效比较[n (%)]

组别	例	临床控制	显效	有效	无效	总有效
对照组	30	6(20.00)	7(23.33)	11(36.67)	6(20.00)	24(80.00)
观察组	30	10(33.33)	12(40.00)	7(23.33)	1(3.33)	29(96.67 ^a)

注:与对照组比较,^aP<0.05。

2.2 两组患者治疗前后 VAS 评分比较

治疗前, 两组患者 VAS 评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后两组患者 VAS 评分均较前明显降低($p < 0.05$), 且观察组治疗后 VAS 评分明显低于对照组($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 VAS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	治疗前	治疗后
对照组	30	7.10±2.11	5.35±1.81 ^a
观察组	30	7.15±2.23	3.31±1.96 ^{ab}

注:与本组治疗前比较, abP<0.05; 与对照组治疗后比较, bP<0.05。

2.3 两组患者治疗前后 lequesne 指数积分比较

治疗前, 两组患者 lequesne 指数积分比较, 差异无统计学意义($p > 0.05$); 治疗后, 两组

患者各症状积分均较治疗前明显下降($P < 0.05$), 且观察组治疗后总积分明显低于对照组 ($p < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者药品不良反应与安全性评价

两组患者治疗前后血常规、心电图、肝、肾功能较治疗前均无明显变化。治疗后期, 两组患者均出现了轻度不良反应, 但不影响继续治疗。两组药品不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($p > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗后不良反应比较 (n, %)

组别	例	胃部经度不适	便秘	口感	潮热	总发生率 (%)
对照组	30	2	1	1	0	13.33
观察组	30	0	1	1	1	10.00

表 3 两组患者治疗前后 lequesne 指数积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	时期	休息痛	运动痛	压痛	肿胀	晨僵	行走能力	总分
对照组	30	治疗前	1.06±0.71	2.63±0.59	1.95±0.46	0.93±0.44	1.11±0.3.3	3.03 ±0.63	10.71±2.68
		治疗后	0.67±0.40 ^a	1.25±0.50 ^a	1.17±0.65 ^a	0.56±0.26 ^a	0.61±0.31 ^a	1.37±0.59 ^a	5.63±2.71 ^a
观察组	30	治疗前	1.08±0.70	2.60±0.56	1.97 ±0.43	0.95±0.46	1.10±0.36	3.06 ±0.65	10.76±2.68
		治疗后	0.35±0.30 ^a	0.77 ±0.39 ^a	0.69±0.46 ^a	0.40±0.28 ^a	0.51±0.37 ^a	0.67±0.55 ^a	3.39±1.79 ^{ab}

注:与本组治疗前比较, aP<0.05; 与对照子治疗后比较, bP<0.05。

3 讨论

膝骨性关节炎归属到祖国医学中属“骨痹”范畴。《素问·痹论》曰:“风寒湿三气杂至, 合而为痹。……以冬遇此者为骨痹。”《素问·长刺节论》曰:“病在骨, 骨重不可举, 骨髓酸痛, 寒气至, 名曰骨痹”。《存粹原话》曰:“骨属肾,

凡物空则能响, 此肾精髓不足证也”。《济生方》曰:“骨痹之病, 应乎肾, 其状骨重不可举, 不遂而痛且胀。”肝肾同源, 肝藏血主筋, 膝为筋之府。因此, 中医学一致认为, 膝骨性关节炎基本病性是“本虚标实”, 以精血不足、肝肾亏虚为本, 风寒湿外邪侵袭, 致使经脉气血痹阻不通、筋骨失荣为标。故治疗上应标本兼顾,

扶正以补肝益肾、强筋壮骨为主，祛邪则以行气活血化瘀、舒筋活络或祛风除湿、散寒止痛为主。本次研究的治法依据亦是根据此治疗原则而定。

右归丸为肾壮阳要药，系明代杰出医学家张景岳先生的经典名方，最早收载于《景岳全书》，由熟地黄、炮附片、肉桂、山药、山茱萸（酒制）、菟丝子、鹿角胶、枸杞子、当归、杜仲等组成。具有温阳补肾、填精补髓之功效。方中重用熟地黄滋补肾阴，以助肾阳，配合山药、山茱萸、枸杞子、菟丝子、杜仲补肝肾，益精气，强筋骨；附子、肉桂温肾壮阳；鹿角胶补阳填精；当归养血和血；全方共凑温补肾阳，填精养血之效。本方取“阴中求阳”，纯补无泻，正如张景岳所言：善补阳者，必于阴中求阳，则阳得阴助，而生化无穷^[10]。方中炮附片由附子炮制而成，《本草正义》云“附子，性温，其性善走，为通行十二经纯阳之要药，外则达皮毛，而除表寒，里则达下元，而温痲冷。湖内湖外，凡三焦经络，诸脏诸腑，果有真寒，无不可治”。安络痛胶囊具有通经活血、止痛作用^[11]。两种药物合用后既具有温补肝肾、补血活血、调阴阳的作用，而且还加强了通经散寒、活血化瘀、祛风除湿和止痛等功效，符合中医学治疗膝骨性关节炎既要补益肝肾又要活血化瘀，标本兼治的原则。

《素问·调经论》曰：“血气者，喜温而恶寒，寒则泣而不能流，温则消而去之”。《灵枢·本藏》曰：“经脉者，所以行气而营阴阳，濡筋骨，利关节者也”。两药物合用，能温煦患者神经、肌肉、血管，改善机体血液循环，使关节周围受阻的脉络得以畅通，营养和药物通达至病变的关节部位，从而改善关节骨内微循环、提高新陈代谢能力、降低骨内高压、消除肿胀和关节炎炎症，使病变的软组织及关节软骨得到修复和再生，继而改善关节功能，缓解疼痛。

现代医学认为骨性关节炎软骨病变、骨膜增生及慢性炎症是引起关节疼痛和功能障碍的

主要原因^[1]，因此，治疗的关键在于消除炎症、保护关节软骨并促进其修复、从而消除疼痛、改善关节功能。安络痛胶囊的主要原料真菌安络小皮伞(*Marasmius androsaceus*)含有胆甾醇酸醋酯、三十碳酸、对羟基肉桂酸、麦角甾醇、萜内酯类化合物和皂苷、糖蛋白等多种物质，其镇痛疗效确切、收效快、效果持久^[12,13]。现代药理学研究也证明，右归丸方中鹿角胶能有效上调关节软骨细胞 MKK 的表达，促进软骨细胞增殖，从而修复受损软骨，延缓骨关节炎进程^[14]，且还具有明显的抗炎、镇痛作用^[15]；杜仲水提物具有显著的抗炎和镇痛作用^[16]；当归精油具有明显的镇痛、抗炎作用^[17]。

现代医学认为，性激素水平、机体衰老是本病发生、发展的一个非常重要的因素。而右归丸即具有通过调节垂体-性腺轴、垂体-甲状腺轴、垂体-肾上腺轴的作用来提高性激素水平、对抗机体的衰老。现代药理学研究证明其作用表现在以下几个方面^[18]：①提高睾酮(T)含量；②提高雌二醇(E2)值；③提高骨骼肌葡萄糖转运蛋白 4 (Glu-4) mRNA 表达水平，通过促进骨骼肌葡萄糖的转运改善细胞能量代谢，④减少骨破坏和重吸收。

硫酸氨基葡萄糖作为骨关节炎疾病症状改善药物之一，可减轻骨关节炎的临床症状，延缓骨关节退变的病理过程和疾病进展，改善关节活动、缓解疼痛。2010 年国际关节炎研究协会推荐硫酸氨基葡萄糖作为治疗轻中度骨关节炎的药物^[19]。TDP 神灯具有温经散寒、活血化瘀、舒筋活络、消炎镇痛之功效，对膝骨性关节炎有较好的辅助治疗作用^[20-22]。因此本研究选择口服硫酸氨基葡萄糖胶囊和 TDP 神灯照射病变关节的治疗方案作为别照。

本研究结果显示，治疗后，观察组患者总有效率明显优于对照组($p < 0.05$)，患者 VAS 评分和 lequesne 总积分均低于对照组($p < 0.05$)，且药品不良反应轻微。表明安络痛胶囊联合右归丸治疗阳虚寒凝型关节炎具有显著疗效和良

好的安全性。

综上所述,安络痛胶囊联合右归丸治疗阳虚寒凝型膝骨性关节炎疗效显著,安全性好。但本研究受样本数和观察时间所限,结论有待大样本、多中心进一步验证;另外,受条件所限,本次试验未观察两组患者治疗前后血清炎症因子:白细胞介素-1和肿瘤坏死因子- α 水平的变化,今后将进行深入观察和研究。

参考文献

- [1] 刘尉,刘志刚,宋卫中.健骨痛消丸治疗骨关节炎的疗效观察[J].中国药房,2015,26(29):4099-4101
- [2] 向珍蝇,茅建春,徐先国,等.膝骨关节炎中医证型分布的流行病学研究[J].上海中医药杂志,2012,46(12):5-8
- [3] 侯亚平.膝骨关节炎患者滑液中炎症因子的表达及其与中医证型的相关性分析[J].湖南中医药大学学报,2014,34(4):29-31
- [4] 沈兰娟.硫酸氨基葡萄糖治疗膝关节骨性关节炎130例的疗效及护理[J].中国药业,2013,22(7):63-64
- [5] 咎韬,靖光武.活血止痛软胶囊联合维骨力治疗膝骨关节炎的临床研究[J].中药药理与临床,2015,31(4):279-280
- [6] 中华医学会骨科学分会.骨关节炎诊治指南:2007年版[J].中国临床医生杂志,2008,36(1):28
- [7] 国家中医药管理局.中医病症诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1999.32-34
- [8] lequesne MG, Samson M. Indices of severity in osteoarthritis for weight bearing joints [J]. J Rheumatol, 1999,27(suppl):16-18
- [9] 郑筱萸,中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002.349-353
- [10] 陈馥馨.新编中成药手册[S].北京:中国医药科技出版社,1991.200-202
- [11] 卫生部药品标准[S].中药成方制剂.第17册.1998.92
- [12] 叶文博,杨晓彤,陈莹,等.安络小皮伞对大鼠的长效镇痛作用[J].中药药理与临床,2002,18(4):19-21
- [13] 高阳,杨献玲,徐多多.安络小皮伞菌糖肽理化性质与镇痛作用[J].长春中医药大学学报,2013,29(5):777-778
- [14] 陈泽华,林家辉,陈炳艺,等.龟甲胶、鹿角胶含药血清对豚鼠骨关节炎软骨细胞 MKK 表达的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2015,23(9):5-7,11
- [15] 张婧卓,林喆,律广富,等.鹿角胶的抗炎镇痛作用研究[J].吉林中医药,2014,34(10):975-977
- [16] 周程艳,王美,甄悦,等.杜仲抗炎镇痛作用的实验研究[J].中国煤炭工业医学杂志,2009,12(10):127-129
- [17] 王志旺,魏舒畅,冯祥瑞,等.不同提取工艺所得当归精油镇痛抗炎作用的对比研究[J].中药药理与临床,2012,28(5):87-89
- [18] 陆惠,丁清.右归丸现代药理研究新进展[J].湖南中医药大学学报,2012,32(6):71-72
- [19] 陈怡,朱光辉,徐华梓,等.硫酸氨基葡萄糖胶囊治疗膝骨性关节炎的随机双盲多中心对照试验[J].中国临床药学杂志,2013,22(4):197-201
- [20] 孙春红.中药熏蒸加塌渍配合 TDP 灯照射治疗寒湿痹阻型膝痹病的疗效观察[J].护理研究,2015,29(4):1481-1483
- [21] 朱自涛,赵红利.针刺加 TDP 照射治疗膝骨性关节炎 98 例[J].光明中医,2015,30(1):110-111
- [22] 杨晓方,高雪华,王莉.四黄膏外敷结合 TDP 治疗仪治疗膝痹病疗效观察与护理体会[J].西部中医药,2014,27(5):125-126

