

# 独活寄生汤口服联合二草二皮汤薰洗治疗膝骨关节炎

时超<sup>1</sup>, 王冠<sup>1</sup>, 杨六中<sup>1</sup>, 仲飙<sup>2</sup>

(1. 江苏省徐州市中医院, 江苏 徐州 221003; 2. 上海市第六人民医院, 上海 200233)

**摘要** 目的: 观察独活寄生汤口服联合二草二皮汤薰洗治疗膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)的临床疗效及安全性。方法: 2014 年 1 月至 2015 年 12 月, 采用独活寄生汤口服联合二草二皮汤薰洗治疗 KOA 患者 30 例, 男 13 例、女 17 例。年龄 52~76 岁, 中位数 66.5 岁。单膝 KOA 14 例, 双膝 KOA 16 例。病程 1~8 年, 中位数 3 年。采用独活寄生汤口服每日 2 次, 每次 100 mL; 采用二草二皮汤药液薰洗患肢每日 1 次, 每次 30 min; 连续治疗 1 个月为 1 个疗程, 共治疗 3 个疗程。治疗结束后, 分别采用《中药新药临床研究指导原则(试行)》中 KOA 疗效标准和膝关节损伤和骨关节炎评分(knee injury and osteoarthritis outcome score, KOOS)标准评价临床疗效; 分别于治疗前和治疗结束后即刻、3 个月、6 个月, 采用 Kellgren-Lawrence 影像学分级标准评价 KOA 严重程度; 随访观察药物不良反应发生情况。结果: 所有患者均获随访, 随访时间 6 个月至 1 年, 中位数 8 个月。治疗结束后, 采用《中药新药临床研究指导原则(试行)》中 KOA 疗效标准评价疗效, 临床控制 22 例、显效 5 例、有效 2 例、无效 1 例; 采用 KOOS 标准评价疗效, KOOS 总分高于治疗前[(81.23±2.11)分, (82.45±2.34)分,  $t=2.120$ ,  $P=0.038$ ], 其中症状评分、关节僵硬评分及生活质量评分均高于治疗前[(15.98±2.13)分, (17.35±2.45)分,  $t=2.311$ ,  $P=0.024$ ; (16.61±1.34)分, (17.46±1.45)分,  $t=2.358$ ,  $P=0.021$ ; (15.22±1.76)分, (16.35±1.88)分,  $t=2.403$ ,  $P=0.020$ ], 疼痛评分及日常生活和文体活动中的躯体功能评分与治疗前比较, 差异无统计学意义[(13.56±1.86)分, (14.35±1.97)分,  $t=1.605$ ,  $P=0.116$ ; (15.78±2.06)分, (16.23±2.33)分,  $t=0.793$ ,  $P=0.431$ ]。Kellgren-Lawrence 影像分级结果, 治疗前 I 级 19 例、II 级 7 例、III 级 3 例、IV 级 1 例, 治疗结束后即刻 I 级 17 例、II 级 7 例、III 级 4 例、IV 级 2 例, 治疗结束后 3 个月 I 级 16 例、II 级 6 例、III 级 5 例、IV 级 3 例, 治疗结束后 6 个月 I 级 15 例、II 级 7 例、III 级 4 例、IV 级 4 例。2 例患者治疗过程中出现恶心症状, 其余 28 例患者均未出现任何不良反应。所有患者血常规及肝肾功能检查无明显异常。结论: 独活寄生汤口服联合二草二皮汤薰洗治疗 KOA, 可以有效改善患者的临床症状、关节僵硬程度及生活质量, 减轻骨关节炎的严重程度, 具有综合疗效好、不良反应少等优点, 值得临床推广应用。

**关键词** 独活寄生汤; 骨关节炎; 膝; 薰洗; 二草二皮汤

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是骨关节炎中最为常见的一种, 多见于 60 岁以上的老年人, 临床常表现为膝关节疼痛及功能障碍, 严重时可导致患者残疾<sup>[1-5]</sup>。近年来, 随着我国人口老龄化和肥胖人群的增多, KOA 的发病率呈逐年增高趋势。2014 年 1 月至 2015 年 12 月, 我们采用独活寄生汤口服联合二草二皮汤薰洗治疗 KOA 患者 30 例, 并对其临床疗效及安全性进行了观察, 现报告如下。

## 1 临床资料

本组 30 例, 男 13 例、女 17 例。年龄 52~76 岁, 中位数 66.5 岁。均为江苏省徐州市中医院的门诊患者, 均符合美国风湿病学会 1986 年制定的 KOA 诊断标准<sup>[6]</sup>。单膝 KOA 14 例, 双膝 KOA 16 例。中医辨证分型<sup>[7]</sup>: 气滞血瘀型 7 例, 寒邪偏盛型 10 例, 湿邪偏盛型 8 例, 正虚不甚型 5 例。均排除合并严重心、脑

血管疾病及膝关节急性创伤、肿瘤、关节型银屑病、关节腔积液严重、畸形和对治疗所使用药物过敏者。病程 1~8 年, 中位数 3 年。

## 2 方法

**2.1 治疗方法** 所有患者均采用独活寄生汤口服联合二草二皮汤薰洗治疗。独活寄生汤药物组成: 独活 20 g、桑寄生 20 g、川牛膝 25 g、杜仲 20 g、细辛 3 g、秦艽 15 g、肉桂 5 g、茯苓 15 g、川芎 10 g、防风 10 g、党参 20 g、当归 15 g、白芍 10 g、干地黄 20 g、甘草 5 g。气滞血瘀型疼痛明显者, 加用制草乌 6 g、制川乌 5 g、白花蛇舌草 15 g; 寒邪偏盛者, 加用附子 3 g、干姜 6 g; 湿邪偏盛者, 减去干地黄, 加用防己 20 g、薏苡仁 15 g、苍术 15 g; 正虚不甚者, 减去干地黄、党参。每次口服 100 mL, 每日 2 次, 饭后温服。二草二皮汤药物组成: 伸筋草 60 g、透骨草 60 g、五加皮 60 g、海桐皮 60 g; 煎煮后取液薰洗患肢, 每次 30 min, 每日 1 次。上药由徐州市中医院制剂科煎制, 连续治疗 1 个月为 1 个疗

程,共治疗 3 个疗程。

**2.2 疗效及安全性评价方法** 治疗结束后,分别采用《中药新药临床研究指导原则(试行)》中 KOA 疗效标准<sup>[8]</sup>和膝关节损伤和骨关节炎评分(knee injury and osteoarthritis outcome score, KOOS)标准<sup>[9]</sup>评定临床疗效。KOOS 评分包括症状、关节僵硬、疼痛、日常生活和文体活动中的躯体功能、生活质量 5 个方面,满分 100 分,0 分表示膝关节功能严重受损,100 分表示无膝关节功能损伤。分别于治疗前和治疗结束后即刻、3 个月和 6 个月,采用 Kellgren - Lawrence 影像学分级标准<sup>[10]</sup>评价 KOA 的严重程度。常规监测患者的血常规及肝肾功能,观察药物不良反应发生情况,进行安全性评价。

### 3 结果

所有患者均获随访,随访时间 6 个月至 1 年,中位数 8 个月。治疗结束后按《中药新药临床研究指导原则(试行)》中 KOA 疗效标准评定疗效,本组临床控制 22 例、显效 5 例、有效 2 例、无效 1 例。治疗结束后的 KOOS 总分高于治疗前,其中症状评分、关节僵硬评分及生活质量评分均高于治疗前,疼痛评分及日常生活和文体活动中的躯体功能评分与治疗前比较,差异无统计学意义(表 1)。治疗结束后各时间点的 Kellgren - Lawrence 影像分级结果均较治疗前改善(表 2)。2 例患者治疗过程中出现恶心症状,其余 28 例患者均未出现任何不良反应。所有患者血常规及肝肾功能检查无明显异常。

表 1 膝骨关节炎患者治疗前后 KOOS 评分比较  $\bar{x} \pm s$ , 分

| 测定时间       | 症状           | 关节僵硬         | 疼痛           | 日常生活和文体活动中的躯体功能 | 生活质量         | 总分           |
|------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|--------------|--------------|
| 治疗前        | 15.98 ± 2.13 | 16.61 ± 1.34 | 13.56 ± 1.86 | 15.78 ± 2.06    | 15.22 ± 1.76 | 81.23 ± 2.11 |
| 治疗结束后      | 17.35 ± 2.45 | 17.46 ± 1.45 | 14.35 ± 1.97 | 16.23 ± 2.33    | 16.35 ± 1.88 | 82.45 ± 2.34 |
| <i>t</i> 值 | 2.311        | 2.358        | 1.605        | 0.793           | 2.403        | 2.120        |
| <i>P</i> 值 | 0.024        | 0.021        | 0.116        | 0.431           | 0.020        | 0.038        |

KOOS:膝关节损伤和骨关节炎评分(knee injury and osteoarthritis outcome score)

表 2 膝骨关节炎患者治疗前后 Kellgren - Lawrence 影像学分级结果 例

| 影像分级  | 治疗前 | 治疗结束后即刻 | 治疗结束后 3 个月 | 治疗结束后 6 个月 |
|-------|-----|---------|------------|------------|
| I 级   | 19  | 17      | 16         | 15         |
| II 级  | 7   | 7       | 6          | 7          |
| III 级 | 3   | 4       | 5          | 4          |
| IV 级  | 1   | 2       | 3          | 4          |

### 4 讨论

骨关节炎属于中医“骨痹”范畴<sup>[11]</sup>。《黄帝内经》中即有:“痹,闭也,血气凝涩不行也”“寒气胜者为痛痹”“痹在于骨则重,在于脉则血凝而不流,在于筋则屈不伸,在于肉则不仁”等记载。各种原因引起的气血雍塞不通均可导致筋骨、关节受损,从而引起“骨痹”。目前 KOA 的治疗,主要以止痛、改善关节功能、延缓疾病进展、提高生活质量为目的<sup>[12]</sup>。

独活寄生汤源于唐代孙思邈的《备急千金要方》:“夫腰背痛者,皆由肾气虚弱、卧冷湿地当风得之,不时速治,喜流入脚膝为偏枯冷痹缓弱疼重、或腰痛挛脚重痹,宜急服此方……诸处风湿亦用此法,新产竟便患腹痛不得转动,及腰脚挛痛不得屈伸痹弱者,宜服此汤除风消血”。独活寄生汤具有祛风湿、止痹痛、益肝肾、补气血的功效,临床应用范围较为广泛。研

究表明,独活寄生汤具有抗炎、镇痛、扩张血管、改善微循环、免疫调节及改变滑膜组织病理形态等作用,近年来常用于治疗多系统、多脏腑疾病,骨科临床多用于治疗骨关节炎等疾病<sup>[13]</sup>。独活寄生汤中祛风湿和活血化瘀药合理搭配可以获得协同增效的作用,能够多靶点、多途径治疗骨关节炎<sup>[14-15]</sup>。关节软骨退变是 KOA 的主要病理改变,而关节软骨细胞的功能改变则是关键。研究表明,独活寄生汤可以降低 KOA 患者关节滑液中肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-1 $\beta$ 、超敏 C 反应蛋白、基质金属蛋白酶 3 及血清中肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白介素-6 的水平;认为独活寄生汤可能通过抑制炎症因子对关节软骨细胞的破坏,而延缓关节软骨的退变<sup>[16-18]</sup>。也有研究认为,独活寄生汤可能通过影响线粒体信号通路而抑制软骨细胞凋亡,从而起到治疗作用<sup>[19]</sup>。

中药熏洗是中医传统外治法中的一种,在骨科临床应用较为广泛<sup>[20]</sup>。中药熏洗治疗骨关节炎的作用机制为:①温热效应。通过温热刺激扩张局部毛细血管、加速血液流动、改善血液和淋巴循环、促进炎症物质吸收、加速致痛物质代谢,同时还可以降低感觉神经的兴奋性、缓解软组织痉挛,不仅有助于促进药物的透皮吸收,还可以缓解疼痛症状<sup>[21]</sup>;②药物效应。采用具有祛风除湿、温经散寒及行气通络止痛功效的中药进行熏洗,其有效成分可通过皮肤的渗透直达关节内部,能够起到抗炎、镇痛、促进软骨细胞修复等作用,还可以避免口服药物对胃肠道造成的刺激,减轻肝肾功能的损害<sup>[22]</sup>。

二草二皮汤是娄多峰教授自拟的治疗类风湿关节炎肘、膝及其以下关节疼痛、肿胀、屈伸不利的方剂。二草二皮汤中的伸筋草具有祛风除湿、舒筋活络的功效,药理学研究表明其具有抗炎、镇痛、抗菌、抑制乙酰胆碱酯酶活性、清除活性氧自由基及抗氧化等作用<sup>[23]</sup>;透骨草是祛风湿药中的一种,药理学研究表明其具有抗炎、镇痛、抗菌、抗过敏及抗肿瘤等作用<sup>[24]</sup>;五加皮具有祛风湿、强筋骨、补肝肾的功效,药理学研究表明其具有抗炎、镇痛、抗肿瘤、抗衰老及保护肝脏等作用<sup>[25]</sup>;海桐皮具有祛风湿、通经络、散瘀止痛等功效,常用于治疗风湿痹痛,药理学研究表明其具有抗菌、镇静及镇痛等作用<sup>[26]</sup>;四味药联合应用能够协同发挥祛风除湿、舒筋活络的作用,有助于提高临床疗效。

本组患者治疗结果显示,独活寄生汤口服联合二草二皮汤熏洗治疗 KOA,可以有效改善患者的临床症状、关节僵硬程度及生活质量,减轻骨关节炎的严重程度,具有综合疗效好、不良反应少等优点,值得临床推广应用。

## 5 参考文献

- [1] Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis[J]. Lancet, 2005, 365(9463): 965-973.
- [2] Miller LE, Block JE. US - approved intra - articular hyaluronic acid injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis: systematic review and meta - analysis of randomized, saline - controlled trials[J]. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord, 2013, 6: 57-63.
- [3] Dillon CF, Rasch EK, Gu Q, et al. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991 - 94[J]. J Rheumatol, 2006, 33(11): 2271-2279.
- [4] Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II [J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(1): 26-35.
- [5] Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(7): 1323-1330.
- [6] Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology [J]. Arthritis Rheum, 1995, 38(11): 1541-1546.
- [7] 王庆甫. 中医骨伤科学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 324-326.
- [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: 352-353.
- [9] Roos EM, Lohmander LS. The knee injury and osteoarthritis outcome score(KOOS): from joint injury to osteoarthritis[J]. Health Qual Life Outcomes, 2003, 1: 64.
- [10] Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 1957, 16(4): 494-502.
- [11] 袁普卫, 刘德玉, 郝阳泉, 等. 辨病、辨证与辨位“三位一体”诊疗模式在膝痹病诊断中的意义[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(5): 63-64.
- [12] 石继祥, 纪斌, 周强, 等. 口服补肾活血通络方治疗膝骨关节炎[J]. 中医正骨, 2015, 27(7): 51-52.
- [13] 吴广文, 褚剑锋, 许惠凤, 等. 独活寄生汤的药理作用及其在治疗骨性关节炎中的应用[J]. 中医正骨, 2012, 24(1): 37-39.
- [14] 郑春松, 叶蕤芝, 许惠凤, 等. 从化学空间角度看独活寄生汤治疗骨性关节炎的多靶点作用[J]. 福建中医药大学学报, 2011, 21(5): 35-37.
- [15] 郑春松, 叶蕤芝, 李西海, 等. 基于计算机模拟研究治疗骨性关节炎祛风湿和活血化瘀中药的分子特征[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(9): 2296-2299.
- [16] 程维, 张玉辉. 独活寄生汤对膝骨性关节炎患者关节滑液中细胞因子的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(10): 216-217.
- [17] 程维, 张玉辉. 独活寄生汤对膝骨性关节炎患者关节液中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 MMP-3 的影响[J]. 中医药导报, 2012, 18(4): 30-31.
- [18] 高骏. 独活寄生汤对膝骨性关节炎患者血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白细胞介素-6 水平的影响[J]. 新中医, 2015, 47(2): 106-107.

(下转第 49 页)

固定支架外固定并发症较多,如针道感染、骨骺损伤、骨折延迟愈合、再骨折、肢体过度生长等<sup>[5]</sup>。对合并严重软组织损伤或合并关节内骨折的胫腓骨骨折患儿应采用外固定架治疗,达到“骨科损伤控制”<sup>[6]</sup>。钢板内固定虽可实现骨折解剖复位和牢固固定,但术中损伤较大,且属于偏心固定,负重时易产生应力集中和钢板下骨质疏松,导致内固定松动,发生再骨折或骨折不愈合。弹性髓内钉具有良好的弹性,有利于骨折复位,通过髓腔的 3 个接触点来固定骨折,还可纠正骨折成角畸形、短缩及侧方移位,且采用闭合复位,不破坏骨折端骨膜,不影响断端血运,更有利于骨折的愈合<sup>[7]</sup>。弹性髓内钉远离骺板 1.5 ~ 2.0 cm 进钉,也不干扰儿童骨骺的正常生长发育<sup>[8]</sup>。

弹性髓内钉内固定治疗儿童胫骨骨折注意事项:

①严格把握适应证。弹性髓内钉内固定用于儿童长管状骨骨折,适用于年龄 3 ~ 15 岁、体质量 < 50 kg 或体质量指数 < 95% 的患儿<sup>[9-11]</sup>。②术前了解骨折的损伤机制和骨折类型,术中选择合适直径的弹性髓内钉,设计合理预弯的弧度及弧顶位置。③插入弹性髓内钉时不宜使用暴力,避免弹性髓内钉穿透骨皮质。④不要过度弯曲针尾,避免针尾激惹反应。⑤术后下肢支具固定可减轻胫骨周围肌肉对骨折端的牵拉,维持骨折端的稳定。⑥弹性髓内钉有良好的弹性,术后再骨折的风险小,但拔钉不宜过早,应在骨折完全愈合后取钉<sup>[12]</sup>。

本组患者治疗结果表明,弹性髓内钉内固定治疗儿童胫骨骨折,骨折愈合好,有利于患肢功能恢复,安全可靠。

## 5 参考文献

[1] 荣国威,王承武. 骨折[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004:102-106.

- [2] Rüedi TP, Buckley RE, Moran CG. 骨折治疗的 AO 原则[M]. 2 版. 危杰,刘璠,吴新宝,等译. 上海:上海科学技术出版社,2010:67.
- [3] 刘云鹏,刘沂. 骨与关节损伤和疾病的诊断分类及功能评定标准[M]. 北京:清华大学出版社,2002:234-235.
- [4] Metaizeau JP. Stable elastic intramedullary nailing for fractures of the femur in children[J]. J Bone Joint Surg Br, 2004,86(7):954-957.
- [5] Kubiak EN, Egol KA, Scher D, Wasserman B, et al. Operative treatment of tibial fractures in children: are elastic stable intramedullary nails an improvement over external fixation? [J]. J Bone Joint Surg Am, 2005, 87(8):1761-1768.
- [6] Canale ST, Besty JH. 坎贝尔骨科手术学[M]. 王岩,译. 12 版. 北京:人民军医出版社,2015:2371.
- [7] 陈奕,吕建元,陈吉,等. 钛制弹性髓内钉微创治疗锁骨中段骨折的生物力学研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2011,19(20):1723-1725.
- [8] 高家义,张建立. 钛制弹性髓内钉治疗儿童尺桡骨骨折[J]. 中国骨与关节损伤杂志,2010,25(7):664.
- [9] 潘少川. 实用小儿骨科学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2016:501-505.
- [10] Li Y, Stabile KJ, Shilt JS. Biomechanical analysis of Titanium elastic nail fixation in a pediatric femur fracture model[J]. J Pediatr Orthop, 2008,28(8):874-878.
- [11] Weiss JM, Choi P, Ghatan C, et al. Complications with flexible nailing of femur fractures more than double with child obesity and weight > 50 kg[J]. J Child Orthop, 2009,3(1):53-58.
- [12] 高家义,张亚奎,于振山,等. 钛制弹性髓内钉治疗儿童桡骨颈骨折观察[J]. 首都医药,2011,18(22):29-30.

(2016-08-08 收稿 2016-09-20 修回)

(上接第 46 页)

- [19] Liu F, Liu G, Liang W, et al. Duhuo Jisheng decoction treatment inhibits the sodium nitroprussiate induced apoptosis of chondrocytes through the mitochondrial dependent signaling pathway[J]. Int J Mol Med, 2014,34(6):1573-1580.
- [20] 梅其杰,袁长深,段戡,等. 壮药骨痹方烫熨联合运动疗法治疗膝关节炎的临床研究[J]. 中医正骨,2015, 27(7):27-30.
- [21] 梁杰,王诗忠. 中药熏洗疗法治疗膝关节骨性关节炎的现状[J]. 中外医疗,2012,31(21):191-192.
- [22] 肖东睿,李丹. 浅谈中药透皮制剂[J]. 时珍国医国药, 2001,12(12):1133-1134.

- [23] 蔡卓亚,周自桂,李萍,等. 伸筋草化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药,2015,46(2):297-304.
- [24] 张永峰,曾常茜,黄雯,等. 透骨草化学成分和药理学作用研究进展[J]. 中华中医药学刊,2010,28(9):1960-1962.
- [25] 郑婧,张贵君,韦敏,等. 五加皮药材基原、化学成分及药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2015, 17(8):104-107.
- [26] 李吉珍,黄良月,张白嘉,等. 六种海桐皮药理作用比较研究[J]. 中药材,1992,15(6):29-32.

(2016-08-20 收稿 2016-09-17 修回)