

# 口服自拟补肾活血汤治疗早期膝骨关节炎的临床研究

袁家骏<sup>1</sup>, 罗程<sup>1</sup>, 黄毅<sup>1</sup>, 刘魏<sup>1</sup>, 张舟<sup>1</sup>, 丁谷渊<sup>1</sup>, 肖鲁伟<sup>1</sup>, 童培建<sup>2</sup>

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006)

**摘要 目的:**观察口服自拟补肾活血汤治疗早期膝骨关节炎的临床疗效。**方法:**将 70 例早期膝骨关节炎患者随机分为 2 组, 每组 35 例, 分别采用口服自拟补肾活血汤和塞来昔布胶囊治疗。自拟补肾活血汤口服每日 1 剂, 早晚服用; 塞来昔布胶囊口服每日 1 次, 每次 200 mg, 餐后服用; 15 d 为 1 个疗程, 共 6 个疗程。分别于治疗前、治疗 1 个月后及治疗 3 个月后, 记录并比较 2 组患者膝关节疼痛视觉模拟量表 (visual analogue scale, VAS) 评分、美国膝关节协会评分 (American knee society score, KSS)、膝关节软骨 T2 值以及血清蛋白聚糖和血清 II 型胶原的表达量。**结果:**①膝关节疼痛 VAS 评分。时间因素和分组因素存在交互效应 ( $F=14.564, P=0.001$ ); 2 组患者膝关节疼痛 VAS 评分总体比较, 组间差异有统计学意义, 即存在分组效应 ( $F=17.326, P=0.000$ ); 治疗前后不同时间点间膝关节疼痛 VAS 评分的差异有统计学意义, 即存在时间效应 ( $F=89.267, P=0.000$ ); 2 组患者膝关节疼痛 VAS 评分随时间均呈降低趋势 ( $F=80.933, P=0.000; F=25.824, P=0.000$ ), 但 2 组的降低趋势不完全一致; 治疗前 2 组患者膝关节疼痛 VAS 评分的组间差异无统计学意义 [ $(5.46 \pm 0.82)$  分,  $(5.57 \pm 0.95)$  分,  $t=-0.836, P=0.859$ ]; 治疗 1 个月后、治疗 3 个月后补肾活血汤组膝关节疼痛 VAS 评分均低于塞来昔布胶囊组 [ $(3.74 \pm 0.95)$  分,  $(4.34 \pm 0.94)$  分,  $t=-2.149, P=0.019$ ;  $(1.94 \pm 0.97)$  分,  $(3.11 \pm 1.16)$  分,  $t=-4.385, P=0.000$ ]。②KSS 评分。时间因素和分组因素存在交互效应 ( $F=13.453, P=0.006$ ); 2 组患者 KSS 评分总体比较, 组间差异有统计学意义, 即存在分组效应 ( $F=18.536, P=0.000$ ); 治疗前后不同时间点间 KSS 评分的差异有统计学意义, 即存在时间效应 ( $F=64.329, P=0.000$ ); 2 组患者 KSS 评分随时间均呈增高趋势 ( $F=75.632, P=0.000; F=16.738, P=0.000$ ), 但 2 组的增高趋势不完全一致; 治疗前 2 组患者 KSS 评分的组间差异无统计学意义 [ $(55.91 \pm 5.68)$  分,  $(53.29 \pm 7.12)$  分,  $t=1.152, P=0.653$ ]; 治疗 1 个月后、治疗 3 个月后补肾活血汤组 KSS 评分均高于塞来昔布胶囊组 [ $(66.92 \pm 5.82)$  分,  $(61.11 \pm 7.01)$  分,  $t=2.258, P=0.013$ ;  $(82.20 \pm 5.01)$  分,  $(72.97 \pm 13.37)$  分,  $t=4.681, P=0.000$ ]。③血清蛋白聚糖表达量。时间因素和分组因素存在交互效应 ( $F=15.379, P=0.000$ ); 2 组患者血清蛋白聚糖表达量总体比较, 组间差异有统计学意义, 即存在分组效应 ( $F=19.524, P=0.000$ ); 治疗前后不同时间点间血清蛋白聚糖表达量的差异有统计学意义, 即存在时间效应 ( $F=112.358, P=0.000$ ); 2 组患者血清蛋白聚糖表达量随时间均呈降低趋势 ( $F=102.497, P=0.000; F=16.738, P=0.001$ ), 但 2 组的降低趋势不完全一致; 治疗前、治疗 1 个月后, 2 组患者血清蛋白聚糖表达量的组间差异均无统计学意义 [ $(227.98 \pm 10.71) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(231.11 \pm 12.18) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $t=-0.942, P=0.528$ ;  $(220.60 \pm 13.76) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(226.16 \pm 11.45) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $t=-1.171, P=0.061$ ]; 治疗 3 个月后补肾活血汤组血清蛋白聚糖表达量低于塞来昔布胶囊组 [ $(209.56 \pm 12.35) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(220.12 \pm 17.23) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $t=-3.385, P=0.000$ ]。④血清 II 型胶原表达量。时间因素和分组因素存在交互效应 ( $F=17.785, P=0.000$ ); 2 组患者血清 II 型胶原表达量总体比较, 组间差异有统计学意义, 即存在分组效应 ( $F=12.586, P=0.000$ ); 治疗前后不同时间点间血清 II 型胶原表达量的差异有统计学意义, 即存在时间效应 ( $F=39.267, P=0.000$ ); 2 组患者血清 II 型胶原表达量随时间均呈降低趋势 ( $F=45.598, P=0.000; F=12.136, P=0.004$ ), 但 2 组的降低趋势不完全一致; 治疗前、治疗 1 个月后, 2 组患者血清 II 型胶原表达量的组间差异均无统计学意义 [ $(2.58 \pm 0.22) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(2.60 \pm 0.24) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $t=-0.636, P=0.923$ ;  $(2.45 \pm 0.32) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(2.52 \pm 0.35) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $t=-1.125, P=0.065$ ]; 治疗 3 个月后补肾活血汤组血清 II 型胶原表达量低于塞来昔布胶囊组 [ $(2.28 \pm 0.49) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(2.41 \pm 0.52) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $t=-2.275, P=0.001$ ]。⑤膝关节软骨 T2 值。时间因素和分组因素存在交互效应 ( $F=15.337, P=0.002$ ); 2 组患者膝关节软骨 T2 值总体比较, 组间差异有统计学意义, 即存在分组效应 ( $F=20.586, P=0.000$ ); 治疗前后不同时间点间膝关节软骨 T2 值的差异有统计学意义, 即存在时间效应 ( $F=63.481, P=0.000$ ), 但 2 组的变化趋势不完全一致; 补肾活血汤组膝关节软骨 T2 值随时间呈降低趋势 ( $F=75.438, P=0.000$ ), 塞来昔布胶囊组膝关节软骨 T2 值随时间无明显变化 ( $F=4.527, P=0.277$ ); 治疗前 2 组患者膝关节软骨 T2 值的组间差异无统计学意义 [ $(45.48 \pm 3.13) \text{ ms}$ ,  $(45.68 \pm 3.18) \text{ ms}$ ,  $t=-0.542, P=0.938$ ]; 治疗 1 个月后、治疗 3 个月后补肾活血汤组膝关节软骨 T2 值均低于塞来昔布胶囊组 [ $(42.55 \pm 3.06) \text{ ms}$ ,  $(45.60 \pm 3.39) \text{ ms}$ ,  $t=-2.746, P=0.009$ ;  $(38.75 \pm 3.24) \text{ ms}$ ,  $(45.50 \pm 3.62) \text{ ms}$ ,  $t=-4.635, P=0.000$ ]。**结论:**口服自拟补肾活血汤治疗早期膝骨关节炎可以缓解膝关节疼痛, 改善膝关节功能, 延缓软骨退变, 其疗效优于口服塞来昔布胶囊, 值得临床推广应用。

**关键词** 骨关节炎; 膝; 中药疗法; 补肾活血汤; 蛋白聚糖类; 胶原 II 型; 临床试验

## Clinical study on oral application of self-made Bushen Huoxue Tang(补肾活血汤)for treatment of early knee osteoarthritis

YUAN Jiajun<sup>1</sup>, LUO Cheng<sup>1</sup>, HUANG Yi<sup>1</sup>, LIU Wei<sup>1</sup>, ZHANG Zhou<sup>1</sup>, DING Guyuan<sup>1</sup>, XIAO Luwei<sup>1</sup>, TONG Peijain<sup>2</sup>

1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China.

2. Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006, Zhejiang, China

**ABSTRACT Objective:** To observe the clinical curative effects of oral application of self-made Bushen Huoxue Tang(补肾活血汤, BSHXT) for the treatment of early knee osteoarthritis (KOA). **Methods:** Seventy patients with early KOA were randomly divided into 2 groups, 35 cases in each group. The patients were treated with oral application of self-made BSHXT (group A) and celecoxib capsules (group B) respectively. The self-made BSHXT was taken one dose a day in the morning and evening, and the celecoxib capsules were taken once a day for 200 mg at a time after meals for consecutive 6 courses of treatment, 15 days for each course. The knee pain visual analogue scale (VAS) scores, American knee society scores (KSS), T2 values of knee articular cartilage and the expression of serum proteoglycans and serum collagen type II were recorded and compared between the 2 groups before the treatment and after 1- and 3-month treatment respectively. **Results:** There was interaction between time factor and group factor in knee pain VAS scores ( $F = 14.564, P = 0.001$ ). There was statistical difference in knee pain VAS scores between the 2 groups in general, in other words, there was group effect ( $F = 17.326, P = 0.000$ ). There was statistical difference in knee pain VAS scores between different timepoints before and after treatment, in other words, there was time effect ( $F = 89.267, P = 0.000$ ). The knee pain VAS scores presented a time-dependent decreasing trend in both of the 2 groups ( $F = 80.933, P = 0.000; F = 25.824, P = 0.000$ ), while the 2 groups were inconsistent with each other in the decreasing trend of knee pain VAS scores. There was no statistical difference in knee pain VAS scores between the 2 groups before the treatment ( $5.46 \pm 0.82$  vs  $5.57 \pm 0.95$  points,  $t = -0.836, P = 0.859$ ). The knee pain VAS scores were lower in group A compared to group B after 1- and 3-month treatment ( $3.74 \pm 0.95$  vs  $4.34 \pm 0.94$  points,  $t = -2.149, P = 0.019$ ;  $1.94 \pm 0.97$  vs  $3.11 \pm 1.16$  points,  $t = -4.385, P = 0.000$ ). There was interaction between time factor and group factor in KSS scores ( $F = 13.453, P = 0.006$ ). There was statistical difference in KSS scores between the 2 groups in general, in other words, there was group effect ( $F = 18.536, P = 0.000$ ). There was statistical difference in KSS scores between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was time effect ( $F = 64.329, P = 0.000$ ). The KSS scores presented a time-dependent increasing trend in both of the 2 groups ( $F = 75.632, P = 0.000; F = 16.738, P = 0.000$ ), while the 2 groups were inconsistent with each other in the increasing trend of KSS scores. There was no statistical difference in KSS scores between the 2 groups before the treatment ( $55.91 \pm 5.68$  vs  $53.29 \pm 7.12$  points,  $t = 1.152, P = 0.653$ ). The KSS scores were higher in group A compared to group B after 1- and 3-month treatment ( $66.92 \pm 5.82$  vs  $61.11 \pm 7.01$  points,  $t = 2.258, P = 0.013$ ;  $82.20 \pm 5.01$  vs  $72.97 \pm 13.37$  points,  $t = 4.681, P = 0.000$ ). There was interaction between time factor and group factor in the expression of serum proteoglycans ( $F = 15.379, P = 0.000$ ). There was statistical difference in the expression of serum proteoglycans between the 2 groups in general, in other words, there was group effect ( $F = 19.524, P = 0.000$ ). There was statistical difference in the expression of serum proteoglycans between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was time effect ( $F = 112.358, P = 0.000$ ). The expression of serum proteoglycans presented a time-dependent decreasing trend in both of the 2 groups ( $F = 102.497, P = 0.000; F = 16.738, P = 0.001$ ), while the 2 groups were inconsistent with each other in the decreasing trend of expression of serum proteoglycans. There was no statistical difference in the expression of serum proteoglycans between the 2 groups before the treatment and after 1-month treatment ( $227.98 \pm 10.71$  vs  $231.11 \pm 12.18$  mmol/l,  $t = -0.942, P = 0.528$ ;  $220.60 \pm 13.76$  vs  $226.16 \pm 11.45$  mmol/l,  $t = -1.171, P = 0.061$ ). The expressions of serum proteoglycans were lower in group A compared to group B after 3-month treatment ( $209.56 \pm 12.35$  vs  $220.12 \pm 17.23$  mmol/l,  $t = -3.385, P = 0.000$ ). There was interaction between time factor and group factor in the expression of serum collagen type II ( $F = 17.785, P = 0.000$ ). There was statistical difference in the expression of serum collagen type II between the 2 groups in general, in other words, there was group effect ( $F = 12.586, P = 0.000$ ). There was statistical difference in the expression of serum collagen type II between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was time effect ( $F = 39.267, P = 0.000$ ). The expression of serum collagen type II presented a time-dependent decreasing trend in both of the 2 groups ( $F = 45.598, P = 0.000; F = 12.136, P = 0.004$ ), while the 2 groups were inconsistent with each other in the decreasing trend of expression of serum collagen type II. There was no statistical difference in the expression of serum collagen type II between the 2 groups before the treatment and after 1-month treatment ( $2.58 \pm 0.22$  vs  $2.60 \pm 0.24$  mmol/l,  $t = -0.636, P = 0.923$ ;  $2.45 \pm 0.32$  vs  $2.52 \pm 0.35$  mmol/l,  $t = -1.125, P = 0.065$ ). The expression of serum collagen type II was lower in group A compared to group B after

3-month treatment ( $2.28 \pm 0.49$  vs  $2.41 \pm 0.52$  mmol/l,  $t = -2.275$ ,  $P = 0.001$ ). There was interaction between time factor and group factor in the T2 values of knee articular cartilage ( $F = 20.586$ ,  $P = 0.000$ ). There was statistical difference in the T2 values of knee articular cartilage between the 2 groups in general, in other words, there was group effect ( $F = 20.586$ ,  $P = 0.000$ ). There was statistical difference in the T2 values of knee articular cartilage between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was time effect ( $F = 63.481$ ,  $P = 0.000$ ), while the 2 groups were inconsistent with each other in variation tendency. The T2 values of knee articular cartilage presented a time-dependent decreasing trend in group A ( $F = 75.438$ ,  $P = 0.000$ ), and no significant time-dependent change of T2 values of knee articular cartilage was found in group B ( $F = 4.527$ ,  $P = 0.277$ ). There was no statistical difference in the T2 values of knee articular cartilage between the 2 groups before the treatment ( $45.48 \pm 3.13$  vs  $45.68 \pm 3.18$  ms,  $t = -0.542$ ,  $P = 0.938$ ). The T2 values of knee articular cartilage were lower in group A compared to group B after 1- and 3-month treatment ( $42.55 \pm 3.06$  vs  $45.60 \pm 3.39$  ms,  $t = -2.746$ ,  $P = 0.009$ ;  $38.75 \pm 3.24$  vs  $45.50 \pm 3.62$  ms,  $t = -4.635$ ,  $P = 0.000$ ).

**Conclusion:** The therapy of oral application of self-made BSHXT can effectively relieve the knee pain and improve the knee function and delay articular cartilage degeneration in the treatment of early KOA, and its curative effect is better than that of oral application of celecoxib capsules, so it is worthy of popularizing in clinic.

**Key words** osteoarthritis, knee; drug therapy (TCD); Bushen Huoxue Tang; proteoglycans; collagen type II; clinical trial

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 在临床上较为常见, 其主要临床表现为疼痛和运动功能障碍<sup>[1]</sup>。目前关于 KOA 的病因尚不明确, 也尚无能够治愈 KOA 的方法。学者们认为该病多与遗传、创伤、老年退化有关, 并认为其病变的核心为关节软骨退变<sup>[2-4]</sup>, 而软骨是维持关节稳定和功能运动的重要组织结构。在 KOA 发展过程中, 若早期进行治疗, 可以延缓关节软骨的退变进程, 从而可以大大降低 KOA 患者置换关节的几率, 减轻患者痛苦与经济负担<sup>[5]</sup>。现代医学多采用减轻负重、锻炼肌肉、口服非甾体抗炎药 (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)、关节腔注射自体干细胞等方法治疗早期 KOA<sup>[6]</sup>。但 NSAIDs 有较多的不良反应<sup>[7]</sup>, 其中以胃肠道反应最为常见<sup>[8]</sup>; 关节腔注射自体干细胞的价格偏高, 且对干细胞的培养、分化环境要求高, 不适合多数 KOA 患者初期治疗。近年来中医药对该病的治疗取得了较大进展<sup>[9]</sup>。袁忠治等<sup>[10]</sup>发现, 具有补肾活血作用的方药能显著减少白兔软骨蛋白聚糖的分解, 且能促进软骨细胞增殖, 减缓骨关节炎病程的发展。我们在前期动物实验中也发现, 补肾活血法对 KOA 大鼠膝关节软骨有较好的保护作用, 能延缓 KOA 发展的进程<sup>[11]</sup>。2015 年 6 月至 2017 年 2 月, 我们分别采用口服自拟补肾活血汤和口服塞来昔布胶囊 2 种方法治疗 KOA 患者 70 例, 并对其疗效进行了对比研究, 现报告如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 纳入研究的患者 70 例, 男 33 例、女

37 例。年龄 26~57 岁, 中位数 45 岁。均为浙江省中医院的门诊患者。依据 Kellgren-Lawrence 骨关节病分级标准<sup>[12]</sup>: I 级 31 例, II 级 39 例。病程 0.6~5 年, 中位数 2 年。试验方案经医学伦理委员会审核通过。

**1.2 诊断标准** ①采用骨关节炎诊治指南 (2007 年版) 中的 KOA 诊断标准<sup>[13]</sup>; ②采用 KOA 中医诊疗专家共识 (2015 年版)<sup>[14]</sup>中关于 KOA 肝肾亏虚型的诊断标准, 且症状兼有血瘀。

**1.3 纳入标准** ①符合上述诊断标准; ②年龄 25~60 岁; ③ Kellgren-Lawrence 骨关节病分级为 I 级、II 级; ④自愿参与本研究, 并签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①合并类风湿关节炎、风湿性关节炎; ②合并关节结核、肿瘤或其他骨科疾病者; ③合并较严重的心脑血管、肝、肾、造血系统等疾病者; ④6 个月内服用糖皮质激素等影响骨代谢药物者; ⑤精神病患者; ⑥哺乳期和妊娠期妇女。

## 2 方法

**2.1 分组方法** 采用随机数字表将符合要求的 70 例患者随机分为补肾活血汤组和塞来昔布胶囊组, 每组 35 例。2 组患者基线资料比较, 组间差异无统计学意义, 有可比性 (表 1)。

### 2.2 治疗方法

**2.2.1 补肾活血汤组** 口服自拟补肾活血汤, 其药物组成: 熟地黄 15 g、山药 12 g、山茱萸 10 g、枸杞 10 g、姜杜仲 6 g、制附子 4.5 g、肉桂 4.5 g、当归尾 9 g、桃仁 6 g、红花 3 g、炙甘草 6 g。水煎服, 分早晚 2 次服用, 每日 1 剂, 15 d 为 1 个疗程, 共 6 个疗程。

表 1 2 组膝骨关节炎患者基线资料的比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	病程 ( $\bar{x} \pm s$ , 年)	Kellgren - Lawrence 骨关节病分级(例)	
		男	女			I 级	II 级
补肾活血汤组	35	18	17	48.30 $\pm$ 5.60	1.80 $\pm$ 1.20	15	20
塞来昔布胶囊组	35	15	20	41.20 $\pm$ 4.80	1.70 $\pm$ 1.10	16	19
检验统计量		$\chi^2 = 0.516$		$t = 0.228$	$t = 0.439$	$\chi^2 = 0.580$	
P 值		0.473		0.469	0.723	0.810	

**2.2.2 塞来昔布胶囊组** 口服塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司),每日 1 次,每次 200 mg,餐后服用,15 d 为 1 个疗程,共 6 个疗程。

**2.3 疗效对比方法** 分别于治疗前、治疗 1 个月及治疗 3 个月后,记录并比较 2 组患者膝关节疼痛视觉模拟量表<sup>[15]</sup>(visual analogue scale, VAS)评分、美国膝关节协会评分<sup>[16]</sup>(American knee society score, KSS)、膝关节软骨 T2 值(行膝关节软骨磁共振 T2 - mapping 成像扫描测量 T2 值)以及血清蛋白聚糖(采用酶联免疫吸附法测定)表达量和 II 型胶原(采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定)表达量。

**2.4 统计学方法** 采用 SPSS 22.0 统计软件对所得数据进行统计学分析,2 组患者性别、kellgren - lawrence 骨关节病分级的组间比较采用  $\chi^2$  检验,年龄、病程的组间比较采用  $t$  检验,膝关节疼痛 VAS 评分、KSS

评分、血清蛋白聚糖表达量、血清 II 型胶原表达量、膝关节软骨 T2 值的比较采用重复测量资料的方差分析,检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

### 3 结 果

**3.1 膝关节疼痛 VAS 评分** 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者膝关节疼痛 VAS 评分总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点间膝关节疼痛 VAS 评分的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者膝关节疼痛 VAS 评分随时间均呈降低趋势,但 2 组的降低趋势不完全一致;治疗前 2 组患者膝关节疼痛 VAS 评分的组间差异无统计学意义;治疗 1 个月后、治疗 3 个月后补肾活血汤组膝关节疼痛 VAS 评分均低于塞来昔布胶囊组(表 2)。

表 2 2 组膝骨关节炎患者治疗前后膝关节疼痛视觉模拟评分

组别	例数	膝关节疼痛视觉模拟评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)				F 值	P 值
		治疗前	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后	合计		
补肾活血汤组	35	5.46 $\pm$ 0.82	3.74 $\pm$ 0.95	1.94 $\pm$ 0.97	3.71 $\pm$ 1.56	80.933	0.000
塞来昔布胶囊组	35	5.57 $\pm$ 0.95	4.34 $\pm$ 0.94	3.11 $\pm$ 1.16	4.34 $\pm$ 1.25	25.824	0.000
合计	70	5.51 $\pm$ 0.88	4.04 $\pm$ 0.98	2.51 $\pm$ 1.23	4.02 $\pm$ 1.36	89.267 <sup>1)</sup>	0.000 <sup>1)</sup>
t 值		-0.836	-2.149	-4.385	17.326 <sup>1)</sup>	(F = 14.564, P = 0.001) <sup>2)</sup>	
P 值		0.859	0.019	0.000	0.000 <sup>1)</sup>		

1) 主效应的 F 值(t 值)和 P 值;2) 交互效应的 F 值和 P 值

**3.2 KSS 评分** 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者 KSS 评分总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点间 KSS 评分的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患

者 KSS 评分随时间均呈增高趋势,但 2 组的增高趋势不完全一致;治疗前 2 组患者 KSS 评分的组间差异无统计学意义;治疗 1 个月后、治疗 3 个月后补肾活血汤组 KSS 评分均高于塞来昔布胶囊组(表 3)。

表 3 2 组膝骨关节炎患者治疗前后美国膝关节协会评分

组别	例数	美国膝关节协会评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)				F 值	P 值
		治疗前	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后	合计		
补肾活血汤组	35	55.91 $\pm$ 5.68	66.92 $\pm$ 5.82	82.20 $\pm$ 5.01	68.34 $\pm$ 9.76	75.632	0.000
塞来昔布胶囊组	35	53.29 $\pm$ 7.12	61.11 $\pm$ 7.01	72.97 $\pm$ 13.37	62.46 $\pm$ 7.32	16.738	0.000
合计	70	54.62 $\pm$ 6.43	64.02 $\pm$ 7.08	77.59 $\pm$ 9.68	65.43 $\pm$ 8.46	64.329 <sup>1)</sup>	0.000 <sup>1)</sup>
t 值		1.152	2.258	4.681	18.536 <sup>1)</sup>	(F = 13.453, P = 0.006) <sup>2)</sup>	
P 值		0.653	0.013	0.000	0.000 <sup>1)</sup>		

1) 主效应的 F 值(t 值)和 P 值;2) 交互效应的 F 值和 P 值

**3.3 血清蛋白聚糖表达量** 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者血清蛋白聚糖表达量总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点间血清蛋白聚糖表达量的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者血清蛋白聚糖表

达量随时间均呈降低趋势,但 2 组的降低趋势不完全一致;治疗前、治疗 1 个月后,2 组患者血清蛋白聚糖表达量的组间差异均无统计学意义;治疗 3 个月后补肾活血汤组血清蛋白聚糖表达量低于塞来昔布胶囊组(表 4)。

表 4 2 组膝关节炎患者治疗前后血清蛋白聚糖表达量的比较

组别	例数	血清蛋白聚糖表达量( $\bar{x} \pm s, \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )				F 值	P 值
		治疗前	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后	合计		
补肾活血汤组	35	227.98 ± 10.71	220.60 ± 13.76	209.56 ± 12.35	219.38 ± 15.62	102.497	0.000
塞来昔布胶囊组	35	231.11 ± 12.18	226.16 ± 11.45	220.12 ± 17.23	225.80 ± 14.58	12.824	0.001
合计	70	229.55 ± 11.45	223.38 ± 14.25	214.84 ± 14.53	222.59 ± 13.75	112.358 <sup>1)</sup>	0.000 <sup>1)</sup>
t 值		-0.942	-1.171	-3.385	19.524 <sup>1)</sup>	(F = 15.379, P = 0.000) <sup>2)</sup>	
P 值		0.528	0.061	0.000	0.000 <sup>1)</sup>		

1) 主效应的 F 值(t 值)和 P 值;2) 交互效应的 F 值和 P 值

**3.4 血清 II 型胶原表达量** 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者血清 II 型胶原表达量总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点间血清 II 型胶原表达量的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者血清 II 型胶原表

达量随时间均呈降低趋势,但 2 组的降低趋势不完全一致;治疗前、治疗 1 个月后,2 组患者血清 II 型胶原表达量的组间差异均无统计学意义;治疗 3 个月后补肾活血汤组血清 II 型胶原表达量低于塞来昔布胶囊组(表 5)。

表 5 2 组膝关节炎患者治疗前后血清 II 型胶原表达量的比较

组别	例数	血清 II 型胶原表达量( $\bar{x} \pm s, \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )				F 值	P 值
		治疗前	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后	合计		
补肾活血汤组	35	2.58 ± 0.22	2.45 ± 0.32	2.28 ± 0.49	2.44 ± 0.52	45.598	0.000
塞来昔布胶囊组	35	2.60 ± 0.24	2.52 ± 0.35	2.41 ± 0.52	2.51 ± 0.46	12.136	0.004
合计	70	2.59 ± 0.23	2.49 ± 0.42	2.35 ± 0.55	2.48 ± 0.48	39.267 <sup>1)</sup>	0.000 <sup>1)</sup>
t 值		-0.636	-1.125	-2.275	12.586 <sup>1)</sup>	(F = 17.785, P = 0.000) <sup>2)</sup>	
P 值		0.923	0.065	0.001	0.000 <sup>1)</sup>		

1) 主效应的 F 值(t 值)和 P 值;2) 交互效应的 F 值和 P 值

**3.5 膝关节软骨 T2 值** 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者膝关节软骨 T2 值总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点间膝关节软骨 T2 值的差异有统计学意义,即存在时间效应,但 2 组的变化趋势不完全一致;补肾

活血汤组膝关节软骨 T2 值随时间呈降低趋势,塞来昔布胶囊组膝关节软骨 T2 值随时间无明显变化;治疗前 2 组患者膝关节软骨 T2 值的组间差异无统计学意义;治疗 1 个月后、治疗 3 个月后补肾活血汤组膝关节软骨 T2 值均低于塞来昔布胶囊组(表 6)。

表 6 2 组膝关节炎患者治疗前后膝关节软骨 T2 值的比较

组别	例数	膝关节软骨 T2 值( $\bar{x} \pm s, \text{ms}$ )				F 值	P 值
		治疗前	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后	合计		
补肾活血汤组	35	45.48 ± 3.13	42.55 ± 3.06	38.75 ± 3.24	42.26 ± 3.96	75.438	0.000
塞来昔布胶囊组	35	45.68 ± 3.18	45.60 ± 3.39	45.50 ± 3.62	45.59 ± 3.75	4.527	0.277
合计	70	45.58 ± 3.15	44.08 ± 3.45	42.13 ± 3.72	43.93 ± 3.82	63.481 <sup>1)</sup>	0.000 <sup>1)</sup>
t 值		-0.542	-2.746	-4.635	20.586 <sup>1)</sup>	(F = 15.337, P = 0.002) <sup>2)</sup>	
P 值		0.938	0.009	0.000	0.000 <sup>1)</sup>		

1) 主效应的 F 值(t 值)和 P 值;2) 交互效应的 F 值和 P 值

## 4 讨 论

KOA 属中医学“痹证”“骨痹”范畴。中医学认为

该病的病机为痰瘀等邪气滞留于肢体筋脉,经络闭阻,导致肌肉、关节的疼痛与活动不利。《素问·肾气

通天论》曰“肾气乃伤,高骨乃坏”,指出了痹证与肾的关系,说明骨的强健生长与肾精的充盈亏损有关<sup>[17]</sup>。肾精可以滋养骨关节,肾精足则骨强健,肾精亏则骨萎软。痹证日久,会伤及肝肾,耗伤精气,气虚致血瘀,瘀阻肢体筋脉,不荣则痛,不通则痛;同时,病程日久肾精亏耗,骨髓缺乏其滋养而空虚致骨与关节趋于萎软,出现骨痹、骨蚀等病变,从而出现血瘀与肾虚相兼的痹证。因此,治疗上宜活血化瘀、补肾健骨<sup>[18]</sup>。根据长期临床经验,我们自拟补肾活血汤治疗 KOA。方中熟地黄、山药、山茱萸、枸杞子偏补肾阴;姜杜仲、制附子和肉桂偏补肾阳,阴阳双补,阳中求阴,阴中求阳;杜仲还有强腰膝之功,配以当归尾、桃仁、红花活血化瘀;炙甘草以调和药性;诸药合用共奏活血化瘀、补肾健骨的功效。

KOA 是在力学因素和生物学因素共同作用下,以软骨变性、丢失及软骨下骨和关节边缘骨质增生为特征的慢性关节炎疾病<sup>[19]</sup>。该病的始发部位在软骨。早期关节软骨的退行性改变与多方面因素有关,其中有学者认为关节软骨退变与软骨细胞外基质中的成分蛋白聚糖、Ⅱ型胶原总量丢失有关<sup>[20]</sup>。采取有效的治疗方法保护软骨细胞外基质成分和调节软骨细胞的功能是防止早期关节软骨退变的关键性措施<sup>[21]</sup>。有文献报道,早期 KOA 软骨的退变与膝关节软骨 T2 值有显著的相关性;当患者关节软骨退变时,T2 值会随之升高;这可以作为检查关节软骨退变的方法<sup>[22]</sup>。

本研究结果显示,治疗 1 个月后、治疗 3 个月后补肾活血汤组的膝关节疼痛 VAS 评分均低于塞来昔布胶囊组,而 KSS 评分均高于塞来昔布组,这说明自拟补肾活血汤较塞来昔布胶囊能更好地改善早期 KOA 患者的疼痛症状和促进关节功能的恢复。有研究认为补肾活血汤药可以改善 KOA 症状,这可能与其中部分中药能调控滑膜细胞 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路而抑制炎症反应有关<sup>[23]</sup>。同时,潘建科等<sup>[24]</sup>研究发现,补肾活血中药治疗 KOA 是安全有效的,值得临床推广。补肾活血汤组血清蛋白聚糖与血清Ⅱ型胶原的表达量在治疗 3 个月后均低于塞来昔布胶囊组,这提示补肾活血汤药能防止关节软骨中蛋白聚糖和Ⅱ型胶原的丢失。梁组建等<sup>[25]</sup>研究发现,补肾活血中药能调节软骨基质蛋白酶而延缓软骨退变。补肾活血汤组膝关节软骨 T2 值在治疗 1 个月后、治疗 3

个月后均低于塞来昔布胶囊组,这进一步说明了补肾活血汤药对膝关节软骨有保护作用,其能减缓甚至逐渐恢复软骨的变性。徐英杰等<sup>[26]</sup>研究发现,中药关节腔内注射能降低 KOA 患者关节软骨的 T2 值。但是,在研究中我们也发现补肾活血汤组患者治疗前后的 T2 值有改变,但是其 T2 mapping 图像上并没有明显的变化。我们推测自拟补肾活血汤可能是通过恢复早期 KOA 软骨中的微小结构来降低 T2 值,因此在图像上显示不明显,这有待今后进一步研究证实。

本研究结果显示,口服自拟补肾活血汤治疗早期 KOA 可以缓解或消除膝关节疼痛,改善膝关节功能,延缓软骨退变,其疗效优于口服塞来昔布胶囊,值得临床推广应用。

## 5 参考文献

- [1] HO - PHAM LT, LAI TQ, MAI LD, et al. Prevalence of radiographic osteoarthritis of the knee and its relationship to self-reported pain[J]. Plos One, 2014, 9(4): e94563.
- [2] BROOKS PM. The burden of musculoskeletal disease - a global perspective[J]. Clin Rheumatol, 2006, 25(6): 778 - 781.
- [3] HATTORI K, TAKAKURA Y, ISHIMURA M, et al. Differential acoustic properties of early cartilage lesions in living human knee and ankle joints[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(10): 3125 - 3131.
- [4] 陈群, 冯阳. 关节软骨病理损害的早期评价方法: MRI 和关节镜图像对照[J]. 中国临床康复, 2005, 9(30): 133 - 135.
- [5] 赵丽, 张辉, 王效春, 等. 磁共振 T2 - mapping 成像在早期膝骨关节炎中的应用初探[J]. 中国药物与临床, 2013, 13(8): 1006 - 1009.
- [6] 潘建科, 何於, 刘军, 等. 基于属性偏序结构图方法的膝骨关节炎熏洗处方用药规律研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(5): 1677 - 1681.
- [7] KONGTHARVONSKUL J, ANOTHAISINTAWEE T, MCEVOY M, et al. Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis[J]. Eur J Med Res, 2015, 20(1): 24.
- [8] OKA Y, OKAMOTO K, KAWASHITA N, et al. Meta - analysis of the risk of upper gastrointestinal hemorrhage with combination therapy of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs [J]. Biol Pharm Bull, 2014, 37(6): 947 - 953.
- [9] 蒋科卫, 温建民, 焦权明, 等. 中西医对膝骨关节炎的认识和治疗[J]. 中医正骨, 2016, 28(4): 59 - 61.

- [10] 袁忠治,李继云,刘刚,等. 补肾活血中药对兔膝骨性关节炎作用的组织测量学研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2003,12(23):2523-2524.
- [11] 季卫锋,童培建,袁小凤,等. 补肾法与活血法对 SD 大鼠膝骨性关节炎滑膜 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及软骨 MMP-13、ADAMTS-5 的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(2):1-5.
- [12] KELLGREN JH, LAWRENCE JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis [J]. Ann Rheum Dis, 1957, 16(4): 494-502.
- [13] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(10):793-796.
- [14] 中国中医药研究促进会骨科专业委员会,中国中西医结合学会骨伤科专业委员会关节工作委员会. 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.
- [15] CAPLAN N, KADER DF. The knee society total knee arthroplasty roentgenographic evaluation and scoring system[J]. Clin Orthop Relat Res, 1989, (248):9-12.
- [16] INSALL JN, DORR LD, SCOTT RD, et al. Rationale of the knee society clinical rating system [J]. Clin Orthop Relat Res, 1989, (248):13-14.
- [17] 鞠传宝,初海滨. 补肾活血中药治疗膝骨性关节炎的研究进展[J]. 中医正骨, 2008, 20(8):70-71.
- [18] 姚晨,沈计荣,杜斌,等. 口服补肾活血汤联合微创保腿术治疗股骨头坏死肾虚血瘀证的临床研究[J]. 中医正骨, 2016, 28(11):7-12.
- [19] MIYAZAKI T, WADA M, KAWAHARA H, et al. Dynamic load at baseline can predict radiographic disease progression in medial compartment knee osteoarthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2002, 61(7):617-622.
- [20] KANNU P, BATEMAN JF, BELLUOCIO D, et al. Employing molecular genetics of chondrodysplasias to inform the study of osteoarthritis [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(2): 325-334.
- [21] 朱江伟,朱伟南,李锐键. 补肾活血法防治关节软骨退变的研究进展[J]. 广东医学, 2010, 31(3):389-391.
- [22] 王彩云. 磁共振关节软成像新技术—MapIt [J]. 磁共振成像, 2011, 2(2):152-156.
- [23] 宋朋飞, 阚卫兵, 赵婧, 等. 补肾活血方对人滑膜细胞 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的调控作用[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(9):2806-2809.
- [24] 潘建科,洪坤豪,刘军,等. 补肾活血中药治疗膝骨关节炎有效性和安全性的系统评价[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(12):5248-5256.
- [25] 梁建建,韩清民,张还添. “补肾活血方”对骨关节炎软骨保护的效应与机制研究[J]. 江苏中医药, 2009, 41(3): 33-34.
- [26] 徐英杰,尹羽薇,王丰,等. 中药关节腔内注射治疗膝骨关节炎疗效评价与 3.0T 磁共振成像 T2 值相关性研究[J]. 中医药信息, 2014, 31(4):123-125.

(2017-05-19 收稿 2017-06-29 修回)

(上接第 25 页)

- [6] 周英杰. 腰椎融合与非融合在腰椎间盘突出症手术中的合理选择[J]. 中医正骨, 2014, 26(10):3-6.
- [7] 林斌,黎秋生,何勇,等. 椎弓根螺钉单侧固定与双侧固定治疗腰椎间盘突出症对邻近节段退变的影响[J]. 中医正骨, 2015, 27(1):16-19.
- [8] 刘海明,潘兵,张志敬. 正中旁侧入路单侧腰椎间孔椎体间融合术治疗极外侧型腰椎间盘突出症[J]. 中医正骨, 2014, 26(1):65-67.
- [9] 何明伟,张文祥,倪家骧,等. 经皮靶点射频加双针穿刺穿通式臭氧注射治疗腰椎间盘突出症的临床研究[J]. 中国康复医学杂志, 2012, 27(4):348-350.
- [10] 卢帆,樊宇超,梁琳,等. 射频热凝联合臭氧消融治疗腰椎间盘突出症的 Meta 分析[J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(6):441-448.
- [11] 马迪. 射频热凝联合臭氧消融单针多靶点治疗腰椎间盘突出症临床疗效观察[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2014.
- [12] 师存伟,敬晓鹏,冶占福,等. 侧隐窝及椎旁肌肉内注射臭氧治疗伴有间盘突出的急性下背痛的临床观察[J]. 中国医科大学学报, 2016, 45(2):127-130.
- [13] 杨振玲,乔长峰. 臭氧联合射频治疗腰椎间盘突出症的疗效分析[J]. 医学综述, 2015, 21(13):2485-2487.
- [14] 汤勇智,王贵清,利洪艺. 经皮穿刺射频热凝与联合臭氧消融治疗腰椎间盘突出症疗效的对照研究[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20(10):822-825.
- [15] 陈通,李林宏,钱学华,等. 侧隐窝横、矢径测量在椎管狭窄症的诊断意义[J]. 中国临床解剖学杂志, 2010, 28(5):483-486.

(2017-05-02 收稿 2017-07-10 修回)

欢 迎 订 阅      欢 迎 投 稿