

云克联合筋骨痛消丸治疗膝骨关节炎的临床研究

郭会利,王军辉,郭树农,刘玉珂,张斌青,张敏,郭艳幸

(河南省洛阳正骨医院,河南 洛阳 471002)

摘要 目的:观察云克联合筋骨痛消丸治疗膝骨关节炎的临床疗效和安全性。方法:将纳入研究的 180 例膝骨关节炎患者随机分为云克治疗组、中药治疗组和联合治疗组,每组 60 例。云克治疗组患者静脉滴注云克注射液,中药治疗组患者口服筋骨痛消丸,联合治疗组患者静脉滴注云克注射液联合口服筋骨痛消丸,均连续治疗 30 d。治疗结束后根据自拟影像学评价标准、潘中允制定的膝骨关节炎症状体征评分标准和安全性评价标准评定 3 种治疗方法的临床疗效和安全性。结果:①影像学评价结果。膝关节单光子发射型计算机断层成像-计算机体层摄影融合图像显示,云克治疗组和中药治疗组治疗后放射性核素浓聚范围和程度较治疗前轻度缩小,联合治疗组治疗后放射性核素浓聚范围和程度较治疗前均显著缩小。云克治疗组显效 45 例,有效 10 例,无效 5 例;中药治疗组显效 28 例,有效 20 例,无效 12 例;联合治疗组显效 52 例,有效 6 例,无效 2 例。3 组患者影像学评价结果比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 24.098, P = 0.000$);进一步两两比较(校正 $\alpha' = 0.017$),联合治疗组优于中药治疗组($u = 1\ 064.000, P = 0.000$);云克治疗组分别与中药治疗组和联合治疗组比较,差异均无统计学意义($u = 1\ 180.000, P = 0.021$; $u = 1\ 585.000, P = 0.100$)。②症状体征评分结果。云克治疗组显效 40 例,有效 15 例,无效 5 例;中药治疗组显效 29 例,有效 20 例,无效 11 例;联合治疗组显效 50 例,有效 7 例,无效 3 例。3 组患者治疗后症状体征评分比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 16.536, P = 0.000$);进一步两两比较(校正 $\alpha' = 0.017$),联合治疗组优于中药治疗组($u = 1\ 145.000, P = 0.011$);云克治疗组分别与中药治疗组和联合治疗组比较,差异均无统计学意义($u = 1\ 437.500, P = 0.032$; $u = 1\ 505.000, P = 0.041$)。③安全性评价结果。云克治疗组 I 级 45 例,II 级 13 例,III 级 2 例;中药治疗组 I 级 51 例,II 级 8 例,III 级 1 例;联合治疗组 I 级 44 例,II 级 14 例,III 级 2 例。3 种治疗方法安全性比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.880, P = 0.170$)。结论:云克与筋骨痛消丸联合应用治疗膝骨关节炎安全有效,值得临床推广应用。

关键词 骨关节炎,膝 钼 亚甲基二膦酸盐 筋骨痛消丸 单光子发射型计算机断层成像 体层摄影术,X 线计算机 图像融合 治疗,临床研究性

Clinical study on the curative effects and safety of Technetium-99 methylene diphosphonate injection combined with JINGU TONGXIAO pill in the treatment of knee osteoarthritis GUO Hui-li*, WANG Jun-hui, GUO Shu-nong, LIU Yu-ke, ZHANG Bin-qing, ZHANG Min, GUO Yan-xing. * Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital, Luoyang 471002, Henan, China

ABSTRACT **Objective:** To observe the clinical curative effects and safety of Technetium-99 (99Tc) methylene diphosphonate injection combined with JINGU TONGXIAO pill in the treatment of knee osteoarthritis (KOA). **Methods:** One hundred and eighty patients with KOA enrolled in the study were randomly divided into YunKe treatment group, Chinese medicine treatment group and combined treatment group, 60 cases in each group. Patients in YunKe treatment group were administrated with intravenous drip of Technetium (99Tc) methylene diphosphonate injection, cases in Chinese medicine treatment group were administrated with oral application of JINGU TONGXIAO pill, while the rest in the combined treatment group were administrated with intravenous drip of Technetium (99Tc) methylene diphosphonate injection combined with oral application of JINGU TONGXIAO pill, and they were all consecutively treated for 30 days. After the treatment, the clinical curative effects and safety of the 3 kinds of treatment methods were respectively evaluated according to self-designed imaging evaluation criterion, scoring scale of signs and symptoms for KOA and safety assessment standards designed by Pan Zhong-yun. **Results:** The knee image of single photon emission computed tomography (SPECT) fusion with computed tomography, (CT) image showed that the range and degree of posttreatment radionuclide concentration for YunKe treatment group and Chinese medicine treatment group were all slightly decreased compared with those before the treatment, while they were decreased much more obviously in the combined treatment group. Forty-five patients achieved an excellent result, 10 good and 5 poor in YunKe treatment group; 28 cases achieved an excellent result,

20 good and 12 poor in Chinese medicine treatment group; and 52 cases achieved an excellent result, 6 good and 2 poor in combined treatment group. There was statistical difference in imaging evaluation results among the 3 groups ($\chi^2 = 24.098, P = 0.000$). Further multiple comparison (correction $\alpha' = 0.017$) indicated that combined treatment group surpassed Chinese medicine treatment group ($u = 1\ 064.000, P = 0.000$), while YunKe treatment group was not statistically different from both other two groups (YunKe treatment group vs Chinese medicine treatment group, $u = 1\ 180.000, P = 0.021$; YunKe treatment group vs combined treatment group, $u = 1\ 585.000, P = 0.100$). Forty patients achieved an excellent scoring of signs and symptoms, 15 good and 5 poor in YunKe treatment group; 29 cases achieved an excellent scoring of signs and symptoms, 20 good and 11 poor in Chinese medicine treatment group; and 50 cases achieved an excellent scoring of signs and symptoms, 7 good and 3 poor in combined treatment group. There was statistical difference in the scoring of signs and symptoms for KOA among the 3 groups ($\chi^2 = 16.536, P = 0.000$); Further multiple comparison (correction $\alpha' = 0.017$) indicated that combined treatment group surpassed Chinese medicine treatment group ($u = 1\ 145.000, P = 0.011$), while YunKe treatment group was not statistically different from both other two groups (YunKe treatment group vs Chinese medicine treatment group, $u = 1\ 437.500, P = 0.032$; YunKe treatment group vs combined treatment group, $u = 1\ 505.000, P = 0.041$). Forty five patients achieved grade I safety assessment results, 13 grade II and 2 grade III in YunKe treatment group; 51 patients achieved grade I safety assessment results, 8 grade II and 1 grade III in Chinese medicine treatment group; and 44 cases got grade I, 14 grade II and 2 grade III in combined treatment group. There was no statistical difference in safety among the 3 groups ($\chi^2 = 1.880, P = 0.170$). **Conclusion:** The therapy of Technetium-99 (99Tc) methylene diphosphonate injection combined with JINGU TONGXIAO pill is effective and safe in the treatment of KOA, so it is worthy of popularizing in clinic.

Key words Osteoarthritis, knee; Technetium; Methylenediphosphonate; JINGU TONGXIAO PILL; Single photon emission computerized tomography; Tomography, X-ray computed; Image fusion; Therapies, investigational

膝关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是老年人的常见病和多发病, 以关节软骨退行性病变为主要病理表现, 严重影响患者的生活质量^[1]。以往中西医结合治疗 KOA 的方法主要有药物治疗、针灸治疗、手法治疗及练功治疗等。放射性核素应用于骨关节疾病治疗的时间较短, 尚未形成统一的操作规范及评价标准。2009 年 1 月至 2012 年 3 月, 我们应用云克联合中药筋骨痛消丸治疗 KOA, 并对其临床疗效和安全性进行了综合评价, 现总结报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的患者共 180 例, 男 80 例, 女 100 例。年龄 40 ~ 70 岁, 中位数 55.5 岁。病程 5 个月至 11 年, 中位数 3.5 年。按照 Kellgren-Lawrence 骨关节炎放射学分级标准^[2], I 级 35 例, II 级 104 例, III 级 41 例。

1.2 诊断标准 西医诊断标准采用美国风湿病学会修订的 KOA 诊断标准^[3]: ①1 个月来大多数时间有膝关节疼痛; ②X 线片示关节边缘有骨赘形成; ③关节滑液检查符合 OA; ④年龄 > 40 岁; ⑤晨僵持续时间 ≤ 30 min; ⑥关节活动时摩擦音。同时满足①②或①③⑤⑥或①④⑤⑥者即可诊断为 KOA。中医诊断标准采用中医骨痹诊断标准^[4]。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准; ②年龄 ≤ 70 岁; ③Kellgren-Lawrence 分级为 I 级、II 级或 III 级; ④

最近 7 d 内未接受过其他治疗; ⑤同意加入本研究, 签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①过敏体质及对多种药物过敏者; ②有以下病史或相关证据者: 化脓性关节炎、痛风、反复发作的假痛风、膝关节骨折、褐黄病、肢端肥大症、血色病、骨软骨瘤、遗传性疾病、胶原基因突变、系统性红斑狼疮; ③合并类风湿关节炎、成人幼年型慢性关节炎、结节病、急性创伤者; ④合并心、肝、肾及内分泌系统严重原发性疾病者; ⑤精神病患者; ⑥妊娠期或哺乳期妇女。

2 方法

2.1 分组方法 采用随机数字表将纳入研究的患者随机分为云克治疗组、中药治疗组和联合治疗组。

2.2 治疗方法

2.2.1 云克治疗组 静脉滴注云克注射液 (成都云克药业有限责任公司生产, 国药准字: H20000218), 每天 1 次, 每次取 A 剂和 B 剂各 4 支, 共计 20 mg, 静脉滴注, 40 滴 · min⁻¹, 连续治疗 30 d。

2.2.2 中药治疗组 口服筋骨痛消丸 (河南省洛正制药厂生产, 国药准字: Z10970117), 饭后温开水送服, 每次 6 g, 每天 2 次, 连续服用 30 d。

2.2.3 联合治疗组 采用静脉滴注云克联合口服筋骨痛消丸治疗, 药物用法及用量同前两组, 连续治疗 30 d。

2.3 临床疗效和安全性评价

2.3.1 影像学评价 治疗前后分别进行膝关节单光子发射型计算机断层成像-计算机体层摄影(single photon emission computerized tomography-computed tomography, SPECT-CT)图像融合检查,并分别在 SPECT-CT 融合图像上计算治疗后股骨髁及胫骨平台放射性核素异常浓聚的范围及程度的变化,并结合既往研究^[5]拟定影像学评价标准。浓聚程度降低率 = [(治疗前浓聚值 - 治疗后浓聚值) ÷ 治疗前浓聚值] × 100%。显效:浓聚范围缩小,浓聚程度降低率 ≥

65%;有效:浓聚范围缩小,25% ≤ 浓聚程度降低率 < 65%;无效:浓聚范围缩小,浓聚程度降低率 < 25%。

2.3.2 症状体征评分 采用潘中允^[6]制定的 KOA 症状体征评分标准(表 1)进行疗效评定。症状体征积分降低率 = [(治疗前积分 - 治疗后积分) ÷ 治疗前积分] × 100%。显效:临床症状消失,关节活动不受限,症状体征积分降低率 ≥ 70%;有效:临床症状基本消失,关节活动轻度受限,30% ≤ 症状体征积分降低率 < 70%;无效:临床症状和体征无明显改善,症状体征积分降低率 < 30%。

表 1 KOA 症状体征评分标准

项 目	评分	项 目	评分
关节疼痛		关节压痛	
无	0	无	0
疼痛轻,尚能忍受,或仅劳累或天气变化时疼痛,基本不影响工作	1	轻度压痛,患者称有痛	1
疼痛较重,工作和休息均受到影响	2	中度压痛,患者尚能忍受,皱眉不适等	2
疼痛严重,难以忍受,严重影响工作和休息,需配合使用止痛药物	3	重度压痛,痛不可触,挤压关节时患者肢体抽回	3
行走时疼痛或不适		关节肿胀	
无	0	无	0
行走 ≥ 1 000 m 后出现	1	关节轻度肿胀	1
行走 < 1 000 m 即可出现	2	关节肿胀明显	2
开始行走即出现症状,行走后加重	3	关节中重度肿胀变形	3
从坐位站立时疼痛或不适		关节屈伸不利	
无	0	无	0
有轻度疼痛或不适	1	关节活动轻度受限,活动范围减少 < 1/3	1
疼痛或不透明显,但无需帮助	2	关节活动明显受限,1/3 ≤ 活动范围减少 < 2/3	2
疼痛明显,需要帮助	3	关节活动严重受限,活动范围减少 ≥ 2/3,甚或僵直	3
最大行走距离(可伴痛行走)		晨僵	
能达到普通健康人水平	0	无	0
> 1 000 m,但低于普通健康人水平	1	活动后消失	1
300 ~ 1 000 m	2	活动后减轻	2
< 300 m	3	活动后不减轻	3
上下楼梯		关节畏寒喜暖	
无困难	0	无	0
偶有困难	1	关节恶风畏寒,触之不凉	1
经常有困难	2	关节恶风畏寒,触之凉,喜暖	2
不能	3	关节恶风畏寒明显,常加衣保护	3
下蹲			
无困难	0		
偶有困难	1		
经常有困难	2		
不能	3		

2.3.3 安全性评价 治疗期间严密观察患者不良反应的发生情况,并采用潘中允^[6]制定的安全性评价标准进行安全性评定。Ⅰ级:无任何不良反应;Ⅱ级:有

不良反应,但不需做任何处理,可继续给药;Ⅲ级:有中等程度的不良反应,处理后可继续给药;Ⅳ级:因不良反应中止给药。

2.4 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计软件对所得数据进行统计分析,3 组患者性别、X 线分级的组间比较采用 χ^2 检验,年龄、病程的组间比较采用方差分析,影像学评价结果、症状体征评分结果及安全性评价结果的组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,两两比较

采用 Mann-Whitney U 检验,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 分组结果 每组 60 例,3 组患者基线资料比较,差异无统计学意义,有可比性(表 2)。

表 2 3 组 KOA 患者基线资料比较

组别	性别(例)		年龄(岁)	病程(月)	X 线分级(例)		
	男	女			I 级	II 级	III 级
云克治疗组	25	35	56.05 ± 2.03	8.50 ± 1.20	15	35	10
中药治疗组	25	35	54.23 ± 3.06	8.90 ± 2.00	10	39	11
联合治疗组	30	30	55.06 ± 2.89	8.80 ± 1.90	10	30	20
检验统计量	$\chi^2 = 1.125$		$F = 3.243$	$F = 2.876$	$\chi^2 = 7.041$		
P 值	0.570		2.354	5.687	0.134		

3.2 临床疗效

3.2.1 影像学评价结果 膝关节 SPECT-CT 融合图像显示云克治疗组和中药治疗组治疗后放射性核素浓聚范围和程度较治疗前轻度缩小(图 1、图 2),联合治疗组治疗后放射性核素浓聚范围和程度较治疗前明显缩小(图 3)。3 组患者影像学评价结果比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 24.098, P = 0.000$);进一步两两比较(校正 $\alpha' = 0.017$),联合治疗组优于中药治疗组($u = 1\ 064.000, P = 0.000$);云克治疗组分别与中药治疗组和联合治疗组比较,差异均无统计学意义

($u = 1\ 180.000, P = 0.021; u = 1\ 585.000, P = 0.100$)(表 3)。

3.2.2 症状体征评分结果 3 组患者治疗后症状体征评分比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 16.536, P = 0.000$);进一步两两比较(校正 $\alpha' = 0.017$),联合治疗组优于中药治疗组($u = 1\ 145.000, P = 0.011$);云克治疗组分别与中药治疗组和联合治疗组比较,差异均无统计学意义($u = 1\ 437.500, P = 0.032; u = 1\ 505.000, P = 0.041$)(表 4)。

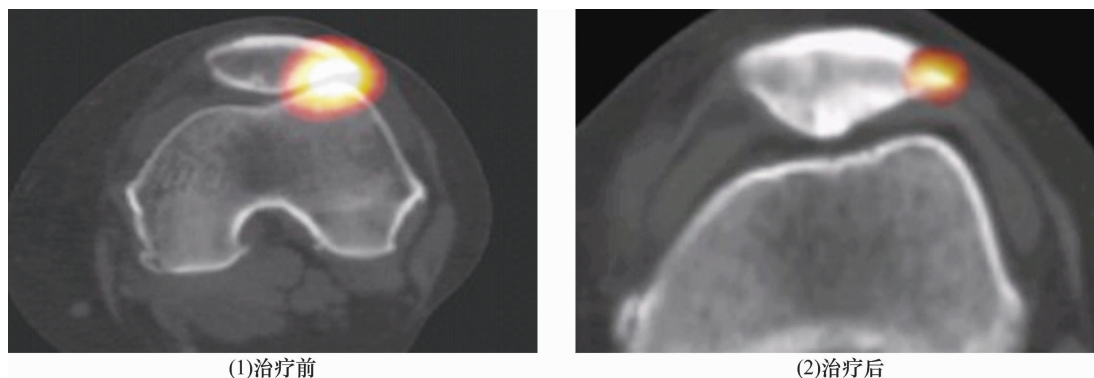


图 1 云克治疗组膝关节 SPECT-CT 融合图像

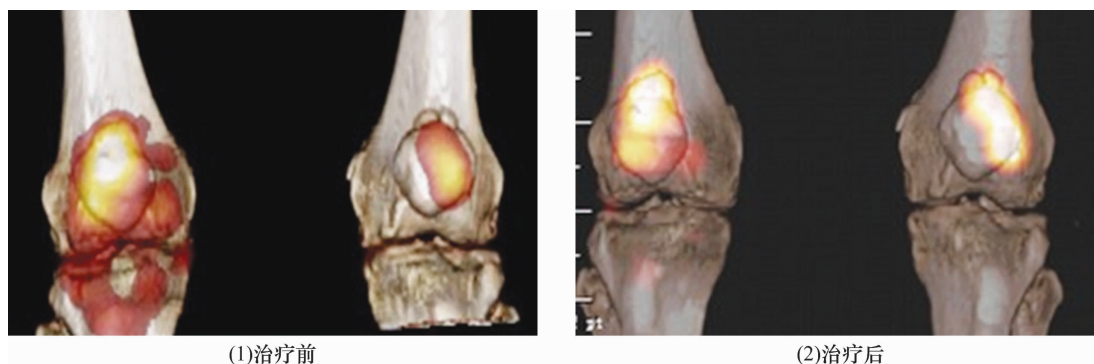


图 2 中药治疗组膝关节 SPECT-CT 融合图像

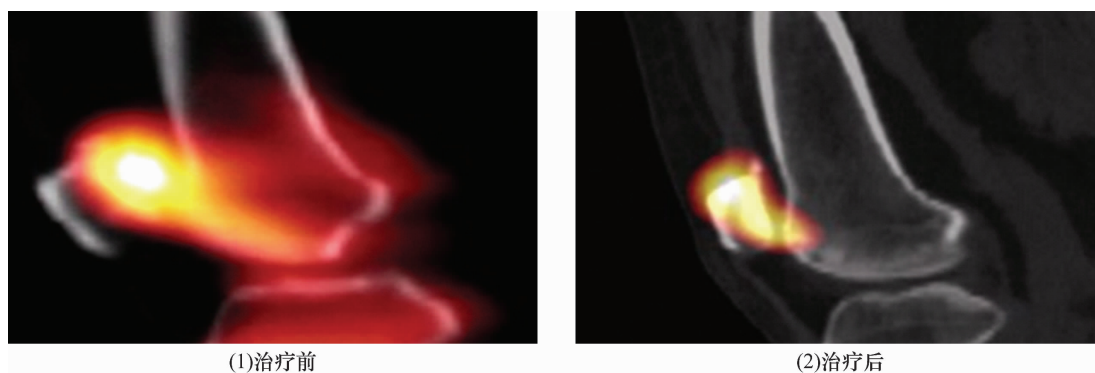


图 3 联合治疗组膝关节 SPECT-CT 融合图像

表 3 3 组 KOA 患者治疗后影像学评价结果 例

组别	显效	有效	无效	合计
云克治疗组	45	10	5	60
中药治疗组	28	20	12	60
联合治疗组	52	6	2	60
合计	125	36	19	180

表 4 3 组 KOA 患者治疗后症状体征评分结果 例

组别	显效	有效	无效	合计
云克治疗组	40	15	5	60
中药治疗组	29	20	11	60
联合治疗组	50	7	3	60
合计	119	42	19	180

3.3 安全性评价结果 3 种治疗方法安全性比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 1.880, P = 0.170$) (表 5)。

表 5 3 组 KOA 患者安全性评价结果 例

组别	I 级	II 级	III 级	IV 级	合计
云克治疗组	45	13	2	0	60
中药治疗组	51	8	1	0	60
联合治疗组	44	14	2	0	60
合计	140	35	5	0	180

4 讨 论

云克即锝-亚甲基二膦酸盐注射液。锝(^{99}Tc)是一种微量元素,其半衰期较长,在血液中清除速度快,它的代谢途径与钙极为相似,与骨组织亲和性较高,能够在病变部位浓聚,局部药物浓度可达到其他正常部位的 20~25 倍,起到靶向治疗的作用^[5]。亚甲基二膦酸盐能抑制前列腺素、组胺和白细胞介素 1 的产生,具有消炎、镇痛及调节自身免疫的作用。另外,亚甲基二膦酸盐对金属离子的螯合能力很强,可降低多种基质金属蛋白酶的活性,从而减少其对软骨组织的溶解作用。

筋骨痛消丸是根据平乐正骨验方研制而成的中药制剂,药物组成包括丹参、香附、桂枝、白芍、牛膝等,具有活血行气、温经通络、消肿止痛的作用,可明

显缓解 KOA 患者的关节疼痛、肿胀及僵硬。药理实验证实,该药具有良好的抗炎、消肿、止痛作用^[7]。

SPECT-CT 图像融合技术将反映功能影像的 SPECT 与反映解剖形态的 CT 图像进行同机融合,弥补了以往核医学影像分辨率低、解剖定位能力差及 CT 解剖影像不能显示组织功能代谢变化的缺点^[8],也有助于早期、准确判断作用于肌肉骨骼系统的药物的疗效^[5]。在本研究中,我们通过计算治疗前后股骨髁及胫骨平台放射性核素异常浓聚的范围及程度的变化,使疗效评价更加客观、准确。

本研究的结果提示,云克与筋骨痛消丸联合应用治疗 KOA 安全有效,值得临床推广应用。

5 参考文献

- [1] 刘献祥,林燕萍. 中西医结合治疗骨性关节炎[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:3.
- [2] Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis[J]. Ann Rheum Dis, 1957, 16(4):494-502.
- [3] 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.
- [4] 徐三文,周寿昌,戴莉玲. 风湿病中医外治法[M]. 北京:科学技术文献出版社,2006:11.
- [5] 刘玉珂,张敏,郭会利,等. 应用图像融合技术评价肌肉骨骼系统的药物疗效——图像融合技术在骨与关节疾病诊断中的应用(八)[J]. 中医正骨, 2011, 23(4):24-29.
- [6] 潘中允. 放射性核素治疗学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:500-501.
- [7] 王春丽,蔡巍巍. 筋骨痛消丸合消痛贴膏治疗膝骨关节炎 80 例[J]. 中医研究, 2009, 22(1):39-40.
- [8] Robinson RG, Preston DF, Schiefelbein M, et al. Strontium 89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases[J]. JAMA, 1995, 274(5):420-424.

(2012-07-20 收稿 2012-12-04 修回)