

## 附子汤治疗轻中度膝骨关节炎寒湿痹阻证的临床研究

刘福存<sup>1</sup>, 单乐天<sup>2</sup>, 童培建<sup>1</sup>, 邹建琴<sup>1</sup>, 肖鲁伟<sup>2</sup>

(1. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006; 2. 浙江中医药大学骨伤研究所, 浙江 杭州 310053)

**摘要 目的:**观察附子汤治疗轻中度膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)寒湿痹阻证的临床疗效和安全性。**方法:**纳入 163 例轻中度 KOA 寒湿痹阻证患者。82 例服用附子汤(附子汤组), 每日 1 剂, 分 2 次服用, 连服 4 周; 81 例服用盐酸氨基葡萄糖胶囊(氨基葡萄糖组), 每日 2 次, 每次 0.75 g, 连服 4 周。2 组均以美洛昔康片作为应急用药。分别于治疗前及治疗后 5 个月评定患者的西安大略和麦克马斯特大学(Western Ontario and McMaster Universities, WOMAC)骨关节炎指数和 50 m 行走后膝关节疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分, 并观察患者的不良反应发生率和应急用药率。**结果:**附子汤组 1 例患者服药 3 d 后因口部感觉麻木停药; 2 组患者的不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P=0.053$ )。治疗后 5 个月时, 附子汤组 5 例失访、氨基葡萄糖组 7 例失访; 因疼痛加重, 附子汤组 7 例服用美洛昔康片、氨基葡萄糖组 23 例服用美洛昔康片, 2 组均无连续应用美洛昔康片超过 3 d 者, 氨基葡萄糖组的应急用药率高于附子汤组( $\chi^2=10.701, P=0.001$ )。治疗前 2 组患者 50 m 行走后膝关节疼痛 VAS 评分和 WOMAC 骨关节炎指数比较, 组间差异均无统计学意义[(5.6±2.9)分, (5.8±3.1)分,  $t=0.425, P=0.671$ ; (89.1±24.6), (88.4±26.3),  $t=0.176, P=0.861$ ]; 治疗后 5 个月, 附子汤组 50 m 行走后膝关节疼痛 VAS 评分和 WOMAC 骨关节炎指数均小于氨基葡萄糖组[(2.1±3.8)分, (5.7±3.3)分,  $t=6.188, P=0.000$ ; (29.7±19.8), (87.9±27.3),  $t=1.933, P=0.000$ ]。**结论:**服用附子汤可有效减轻轻中度 KOA 寒湿痹阻证患者的膝关节疼痛症状, 提高患者的生活质量, 疗效优于氨基葡萄糖, 而且不良反应较少。

**关键词** 骨关节炎; 膝; 附子汤; 氨基葡萄糖; 痹证; 临床试验

**Clinical study on Fuzi Tang (附子汤) for treatment of mild-to-moderate knee osteoarthritis with COLD – DAMPNESSTAGNATION (寒湿痹阻) syndrome**

LIU Fucun<sup>1</sup>, SHAN Letian<sup>2</sup>, TONG Peijian<sup>1</sup>, ZOU Jianqin<sup>1</sup>, XIAO Luwei<sup>2</sup>

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

2. Institute of Traumatology and Orthopedics Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, Zhejiang, China

**ABSTRACT Objective:** To observe the clinical curative effects and safety of Fuzi Tang (附子汤) in treatment of mild-to-moderate knee osteoarthritis (KOA) with COLD – DAMPNESSTAGNATION (寒湿痹阻) syndrome. **Methods:** One hundred and sixty-three patients with mild-to-moderate KOA with COLD – DAMPNESSTAGNATION syndrome were enrolled in the study. Eighty-two patients were treated with oral application of Fuzi Tang (Fuzi Tang group), one dose at a time, twice a day for 4 consecutive weeks; while the others were treated with oral application of glucosamine hydrochloride capsules (glucosamine group), 0.75 g at a time, twice a day for 4 consecutive weeks. Meloxicam tablets were used to meet the emergency in the 2 groups. The Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) osteoarthritis index and knee pain visual analogue scale (VAS) scores after 50 – m walk were evaluated and compared between the 2 groups before the treatment and at 5 months after the treatment respectively, and the incidence rate of adverse reactions and the rate of emergency medication were also observed. **Results:** Drug withdrawal were found in 1 patient for oral anesthesia after 3 – day medication in Fuzi Tang group. There was no statistical difference in the incidence rate of adverse reactions between the 2 groups ( $P=0.053$ ). Five patients in Fuzi Tang group and 7 patients in glucosamine group lost to follow-up at 5 months after the treatment. Seven patients in Fuzi Tang group and 23 patients in glucosamine group were given meloxicam tablets for aggravated knee pain for no more than 3 consecutive days, and the rate of emergency medication was higher in glucosamine group compared to Fuzi Tang group ( $\chi^2=10.701, P=0.001$ ). There was no statistical difference between

基金项目: 浙江省自然科学基金(LY16H060005); 中国博士后科学基金面上项目(2014M561793); 中国博士后科学基金特别资助项目(2015T80637); 国家自然科学基金青年项目(81302989); 浙江省中医药科技计划项目(2013ZQ007)

通讯作者: 童培建 E-mail: tongpeijian@163.com

the 2 groups before the treatment in the knee pain VAS scores after 50 - m walk and WOMAC osteoarthritis index (5.6  $\pm$  2.9 vs 5.8  $\pm$  3.1 points,  $t=0.425$ ,  $P=0.671$ ; 89.1  $\pm$  24.6 vs 88.4  $\pm$  26.3,  $t=0.176$ ,  $P=0.861$ ), which were less in Fuzi Tang group compared to glucosamine group at 5 months after the treatment (2.1  $\pm$  3.8 vs 5.7  $\pm$  3.3 points,  $t=6.188$ ,  $P=0.000$ ; 29.7  $\pm$  19.8 vs 87.9  $\pm$  27.3,  $t=1.933$ ,  $P=0.000$ ). **Conclusion:** Oral application of Fuzi Tang can effectively alleviate the knee pain and improve the quality of live of patients with mild-to-moderate KOA with COLD - DAMPNESS STAGNATION syndrome, moreover, it surpasses the glucosamine in the curative effects with less adverse reactions.

**Key words** osteoarthritis; knee; Fuzi Tang; chitosamine; arthralgia syndrome; clinical trial

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 属中医学“骨痹”“历节”范畴,寒湿痹阻证是临床常见的 KOA 中医证型。附子汤为《伤寒杂病论》中治疗寒湿痹阻证的方剂,其中的君药附子具有抗炎镇痛、调节关节软骨代谢的作用<sup>[1-2]</sup>。本研究通过随机对照临床试验观察了附子汤治疗轻中度 KOA 寒湿痹阻证的临床疗效,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 163 例,为 2013 年 1 月到 2015 年 4 月在浙江省中医院门诊就诊的患者。男 65 例,女 98 例。年龄 48 ~ 73 岁,中位数 60 岁。病程 1 ~ 72 个月,中位数 39 个月。试验方案经过浙江省中医院伦理委员会审核通过。

### 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 采用美国风湿病学会 1986 年制定的 KOA 诊断标准<sup>[3]</sup>。

**1.2.2 中医寒湿痹阻证诊断标准** 主症:关节疼痛重着,遇冷加剧,得温则减;次症:腰身重痛;舌象与脉象:舌质淡,苔白腻,脉沉<sup>[4]</sup>。

**1.3 纳入标准** ①同时符合上述西医诊断标准和中医寒湿痹阻证诊断标准;② Kellgren - Lawrence 分级<sup>[5]</sup>属 2 级或 3 级;③西安大略和麦克马斯特大学 (Western Ontario and McMaster Universities, WOMAC) 骨关节炎指数<sup>[6]</sup> < 120;④ 50 m 行走后膝关节疼痛视觉模拟量表 (visual analogue scale, VAS) 评分<sup>[7]</sup> 3 ~ 8 分;⑤同意参与本研究,签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①妊娠期或哺乳期妇女;②过敏体质或对本试验所用药物已知成分过敏者;③合并其他影响膝关节功能的疾病或严重内科疾病者;④曾接受过膝关节镜后手术或近期因 KOA 接受过其他治疗者。

## 2 方法

**2.1 分组和治疗方法** 采用随机数字表将符合要求的患者随机分为附子汤组和氨基葡萄糖组。附子汤

组服用附子汤,其药物组成包括:附子 12 g、茯苓 9 g、人参 6 g、白术 12 g、白芍 9 g。将以上药物用煎药机制成标准汤液,每日 1 剂,分 2 次服用,连服 4 周。氨基葡萄糖组口服盐酸氨基葡萄糖胶囊 (香港澳美制药厂,国药准字 HC20090009,每粒 0.75 g),每日 2 次,每次 0.75 g,连服 4 周。试验开始后,患者病情加重,50 m 行走后膝关节疼痛 VAS 评分 > 4 分时服用非甾体类抗炎药美洛昔康片 (上海勃林格殷格翰药业有限公司,国药准字 H20020217,每片 7.5 mg),待 VAS 评分  $\leq$  4 分后停止使用。单次应用美洛昔康片时间 > 3 d 则认定为治疗失败。

**2.2 疗效和安全性评价方法** 分别于治疗前及治疗后 5 个月评定患者的 WOMAC 骨关节炎指数和 50 m 行走后膝关节疼痛 VAS 评分,并观察患者的不良反应发生率和应急用药率。

**2.3 数据统计学方法** 采用 SPSS 16.0 软件进行数据统计分析,2 组患者的性别、Kellgren - Lawrence 分级、应急用药率的组间比较采用  $\chi^2$  检验,不良反应发生率的组间比较采用 Fisher 确切概率法,年龄、体质指数、膝关节疼痛 VAS 评分、WOMAC 骨关节炎指数的组间比较采用  $t$  检验。以安全集分析应急用药率和不良反应发生率。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 3 结果

附子汤组 82 例、氨基葡萄糖组 81 例,2 组患者的基线资料比较,差异无统计学意义,有可比性 (表 1)。附子汤组 1 例患者服药 3 d 后因口部感觉麻木停药;2 组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ( $P=0.053$ )。治疗后 5 个月时,附子汤组 5 例失访、氨基葡萄糖组 7 例失访;因疼痛加重,附子汤组 7 例服用美洛昔康片、氨基葡萄糖组 23 例服用美洛昔康片,2 组均无连续应用美洛昔康片超过 3 d 者,氨基葡萄糖组的应急用药率高于附子汤组 ( $\chi^2=10.701$ ,  $P=0.001$ )。治疗前 2 组患者 50 m 行走后膝关节疼

痛 VAS 评分和 WOMAC 骨关节炎指数比较,组间差异均无统计学意义;治疗后 5 个月,附子汤组 50 m 行

走后疼痛 VAS 评分和 WOMAC 骨关节炎指数均小于氨基葡萄糖组(表 2)。

表 1 2 组 KOA 寒湿痹阻证患者的基线资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	体质量指数 ( $\bar{x} \pm s$ , $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )	Kellgren - Lawrence 分级(例)	
		男	女			2 级	3 级
附子汤组	82	33	49	$59.8 \pm 5.8$	$28.6 \pm 6.5$	52	30
氨基葡萄糖组	81	32	49	$61.0 \pm 6.7$	$28.1 \pm 6.6$	49	32
检验统计量		$\chi^2 = 0.009$		$t = 1.214$	$t = 0.487$	$\chi^2 = 0.147$	
P 值		0.923		0.227	0.627	0.701	

表 2 2 组 KOA 寒湿痹阻证患者治疗前后疗效指标比较  $\bar{x} \pm s$

组别	例数	治疗前		例数	治疗后 5 个月	
		50 m 行走后膝关节疼痛 VAS 评分(分)	WOMAC 骨关节炎指数		50 m 行走后膝关节疼痛 VAS 评分(分)	WOMAC 骨关节炎指数
附子汤组	82	$5.6 \pm 2.9$	$89.1 \pm 24.6$	76	$2.1 \pm 3.8$	$29.7 \pm 19.8$
氨基葡萄糖组	81	$5.8 \pm 3.1$	$88.4 \pm 26.3$	74	$5.7 \pm 3.3$	$87.9 \pm 27.3$
t 值		0.425	0.176		6.188	1.933
P 值		0.671	0.861		0.000	0.000

## 4 讨 论

目前临床对于轻中度 KOA 的治疗主要应用非甾体抗炎药减轻疼痛<sup>[8-9]</sup>,但这类药物有损伤胃肠道、肝脏、神经系统、泌尿系统等风险,在应用时必须严格限制剂量和使用时间。

附子汤出自《伤寒论·少阴病》,主治阳虚有寒导致的关节疼痛。方中君药附子是毛茛科植物乌头的子根,有毒,具有回阳救逆、补火助阳、补肾命火、逐风祛湿、散寒止痛的功效,常用于寒湿痹痛的治疗。本方中应用附子温肾以扶真阳之本,人参大补元气以补后天之虚,阳虚水盛,故加茯苓、白术以健脾利湿化水,且有利于阳气宣通。四药均为温药,为避免损伤阴液,故加芍药以制茯苓、白术之温燥。

氨基葡萄糖在 KOA 的治疗上应用较广,但对于其疗效存在较多争议<sup>[10-11]</sup>。本研究中氨基葡萄糖组治疗后疼痛症状及生活质量都没有明显改善。与氨基葡萄糖组相比,附子汤组患者治疗后疼痛明显缓解,非甾体类抗炎药的应用率明显减少,WOMAC 骨关节炎指数也明显改善。

本研究的结果提示,服用附子汤可有效减轻轻中度 KOA 寒湿痹阻证患者的膝关节疼痛症状,提高患者的生活质量,疗效优于氨基葡萄糖,而且不良反应较少。但由于本研究纳入的病例较少,也未排除治疗期间其他可能加重患者膝关节疼痛的因素对结果的影响,同时治疗期间的应急用药对于结果的可信度也有一定的影响。

## 5 参考文献

- [1] Tong P, Wu C, Wang X, et al. Development and assessment of a complete - detoxication strategy for Fuzi (lateral root of Aconitum carmichaeli) and its application in rheumatoid arthritis therapy [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 146(2): 562 - 571.
- [2] Tong P, Xu S, Cao G, et al. Chondroprotective activity of a detoxicated traditional Chinese medicine (Fuzi) of Aconitum carmichaeli Debx against severe - stage osteoarthritis model induced by mono - iodoacetate [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 151(1): 740 - 744.
- [3] Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association [J]. Arthritis Rheum, 1986, 29(8): 1039 - 1049.
- [4] 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. 膝关节炎中医诊疗专家共识(2015 年版) [J]. 中医正骨, 2015, 27(7): 4 - 5.
- [5] Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis [J]. Ann Rheum Dis, 1957, 16(4): 494 - 502.
- [6] Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee [J]. J Rheumatol, 1988, 15(12): 1833 - 1840.
- [7] 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.

- [8] Losina E, Dervan EE, Daigle ME, et al. Studies of pain management in osteoarthritis: bedside to policy[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(9): 1264 - 1271.
- [9] Stefanik JJ, Gross KD, Guermazi A, et al. The relation of MRI - detected structural damage in the medial and lateral patellofemoral joint to knee pain: the Multicenter and Framingham Osteoarthritis Studies [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23(4): 565 - 570.
- [10] Karsdal MA, Byrjalsen I, Alexandersen P, et al. Treatment of symptomatic knee osteoarthritis with oral salmon calcitonin: results from two phase 3 trials[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23(4): 532 - 543.
- [11] Mandl LA, Losina E. Relative efficacy of knee osteoarthritis treatments: are all placebos created equal? [J]. Ann Intern Med, 2015, 162(1): 71 - U116.

(2015-11-25 收稿 2016-01-05 修回)

## 《中医正骨》杂志 2015 年重点专栏目录(一)

### 2015 年第 3 期——胫骨平台骨折专栏

- 1 胫骨平台骨折的分类与手术治疗进展  
(述评专家:温州医科大学附属义乌医院 陈红卫教授)
- 2 应用三柱分型理论治疗复杂胫骨平台骨折
- 3 劈开腓肠肌内侧头的改良后内侧入路在胫骨平台后柱骨折内固定术中的应用
- 4 不同手术方式治疗胫骨平台骨折畸形愈合的体会
- 5 联合入路双钢板固定结合自制接骨丹治疗 Schatzker V、VI 型胫骨平台骨折

#### 参考文献著录格式

- [1] 陈红卫. 胫骨平台骨折的分类与手术治疗进展[J]. 中医正骨, 2015, 27(3): 1 - 4.
- [2] 何涛. 应用三柱分型理论治疗复杂胫骨平台骨折[J]. 中医正骨, 2015, 27(3): 32 - 34.
- [3] 方华宴, 李兴华, 王爱国. 劈开腓肠肌内侧头的改良后内侧入路在胫骨平台后柱骨折内固定术中的应用[J]. 中医正骨, 2015, 27(3): 35 - 36.
- [4] 喻长纯, 杨明路, 王战朝. 不同手术方式治疗胫骨平台骨折畸形愈合的体会[J]. 中医正骨, 2015, 27(3): 37 - 40.
- [5] 翟献斌. 联合入路双钢板固定结合自制接骨丹治疗 Schatzker V、VI 型胫骨平台骨折[J]. 中医正骨, 2015, 27(3): 41 - 43.

### 2015 年第 7 期——膝骨关节炎专栏

- 1 探索建立系统的膝骨关节炎中医临床科研范式和理论体系  
(述评专家:中国中医科学院望京医院 陈卫衡教授)
- 2 膝骨关节炎中医诊疗专家共识(2015 年版)
- 3 透骨消痛胶囊中补肾柔肝药和活血祛风药治疗骨关节炎作用方式的计算机模拟比较
- 4 加味青娥丸治疗膝骨关节炎的作用机制研究
- 5 壮药骨痹方烫熨联合运动疗法治疗膝骨关节炎的

#### 临床研究

- 6 重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白关节腔注射联合中药熏洗治疗膝骨关节炎的临床研究
- 7 核转录因子- $\kappa$ B 在骨关节炎炎症反应中的作用
- 8 口服补肾活血通络方治疗膝骨关节炎
- 9 关节镜下清理术联合关节腔内注射玻璃酸钠治疗膝骨关节炎

#### 参考文献著录格式

- [1] 陈卫衡. 探索建立系统的膝骨关节炎中医临床科研范式和理论体系[J]. 中医正骨, 2015, 27(7): 1 - 3.
- [2] 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.
- [3] 郑春松, 叶蕙芝, 李西海, 叶锦霞, 吴广文, 徐筱杰, 刘献祥. 透骨消痛胶囊中补肾柔肝药和活血祛风药治疗骨关节炎作用方式的计算机模拟比较[J]. 中医正骨, 2015, 27(7): 6 - 10.
- [4] 帅波, 沈霖, 杨艳萍, 徐晓娟, 马陈, 吕林, 夏雪. 加味青娥丸治疗膝骨关节炎的作用机制研究[J]. 中医正骨, 2015, 27(7): 15 - 21.
- [5] 梅其杰, 袁长深, 段戡, 黄肖华, 陈劲, 姚弘毅. 壮药骨痹方烫熨联合运动疗法治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 中医正骨, 2015, 27(7): 27 - 30.
- [6] 王丹辉, 张燕, 刘丽娟, 田雪秋, 梁一男, 魏凤娟. 重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白关节腔注射联合中药熏洗治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 中医正骨, 2015, 27(7): 31 - 33.
- [7] 应俊, 张元斌, 罗程, 金红婷, 肖鲁伟, 童培建. 核转录因子- $\kappa$ B 在骨关节炎炎症反应中的作用[J]. 中医正骨, 2015, 27(7): 40 - 43.
- [8] 石继祥, 纪斌, 周强, 石文俊, 刘孚瑛, 成翔宇, 周军杰, 庞金辉, 章筛林, 李海旭. 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.
- [9] 张华, 李贵山. 关节镜下清理术联合关节腔内注射玻璃酸钠治疗膝骨关节炎[J]. 中医正骨, 2015, 27(7): 53 - 54.