

云克静脉滴注联合活血通络方口服治疗 距骨骨软骨损伤的临床研究

郭会利, 叶艳君, 李盼盼, 郭树农, 王军辉, 郭水洁

(河南省洛阳正骨医院/河南省骨科医院, 河南 洛阳 471002)

摘要 目的:观察云克静脉滴注联合自拟活血通络方口服治疗距骨骨软骨损伤的临床疗效。**方法:**将 75 例距骨骨软骨损伤患者随机分为 3 组, 每组 25 例, 分别采用单纯静脉滴注云克、单纯口服自拟活血通络方及云克静脉滴注联合自拟活血通络方口服治疗。云克注射液静脉滴注每日 1 次, 每分钟 40 滴, 连续治疗 30 d; 自拟活血通络方口服每日 1 剂, 连续口服 30 d。治疗结束后 6 个月采用自拟影像学评价标准、美国足与踝关节外科协会(American orthopaedic foot and ankle society, AOFAS)踝与后足功能评分标准及疼痛数字评价量表(numerical rating scale, NRS)评分法评定 3 组患者的临床疗效。**结果:**①踝关节 NRS 疼痛评分结果。治疗前 3 组患者踝关节 NRS 疼痛评分比较, 差异无统计学意义[(3.000 ± 0.577)分, (3.160 ± 0.624)分, (3.080 ± 0.759)分, $F = 0.369, P = 0.693$]。治疗结束后 6 个月, 3 组患者踝关节 NRS 疼痛评分比较, 差异有统计学意义[(1.120 ± 0.332)分, (1.640 ± 0.757)分, (1.680 ± 0.690)分, $F = 6.310, P = 0.003$]; 云克联合活血通络方组踝关节 NRS 疼痛评分低于云克组和活血通络方组($P = 0.004, P = 0.002$); 云克组与活血通络方组比较, 差异无统计学意义($P = 0.821$)。②踝关节 AOFAS 功能评分结果。云克联合活血通络方组 1 例患者自行退出试验。治疗结束后 6 个月, 活血通络方组显效 7 例, 有效 10 例, 无效 8 例; 云克组显效 9 例, 有效 10 例, 无效 6 例; 云克联合活血通络方组显效 15 例, 有效 6 例, 无效 3 例。3 组患者踝关节 AOFAS 功能评分比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 6.316, P = 0.043$); 进一步两两比较(校正 $\alpha' = 0.025$), 云克联合活血通络方组优于活血通络方组($u = 162.000, P = 0.003$); 云克组与云克联合活血通络方组、活血通络方组比较, 差异均无统计学意义($u = 218.000, P = 0.045; u = 251.000, P = 0.232$)。③影像学评价结果。3 组均有患者拒绝影像学检查, 其中活血通络方组 2 例、云克组 2 例、云克联合活血通络方组 1 例。治疗结束后 6 个月, 活血通络方组显效 4 例, 有效 10 例, 无效 9 例; 云克组显效 6 例, 有效 9 例, 无效 8 例; 云克联合活血通络方组显效 11 例, 有效 10 例, 无效 3 例。3 组患者影像学评价结果比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 6.588, P = 0.037$); 进一步两两比较(校正 $\alpha' = 0.025$), 云克联合活血通络方组优于活血通络方组($u = 99.000, P = 0.018$); 云克组与云克联合活血通络方组、活血通络方组比较, 差异均无统计学意义($u = 113.500, P = 0.033; u = 195.500, P = 0.513$)。**结论:**云克静脉滴注联合自拟活血通络方口服, 能够缓解踝关节疼痛, 改善踝关节功能, 其综合疗效优于单纯口服自拟活血通络方, 在缓解踝关节疼痛方面优于单纯静脉滴注云克和单纯口服自拟活血通络方, 值得临床推广应用。

关键词 距骨; 踝关节; 钨; 亚甲基二膦酸盐; 中药疗法; 体层摄影术, 发射型计算机, 单光子; 体层摄影术, X 线计算机; 图像融合; 治疗, 临床研究性

Clinical study on intravenous drip of Yunke (云克) combined with oral application of Huoxue Tongluo Fang (活血通络方) for treatment of talar osteochondral injury

GUO Huili, YE Yanjun, LI Panpan, GUO Shunong, WANG Junhui, GUO Shuijie

Luoyang Orthopedic - Traumatological Hospital, Luoyang 471002, Henan, China

ABSTRACT Objective: To observe the clinical curative effects of intravenous drip of Yunke (云克) combined with oral application of Huoxue Tongluo Fang (活血通络方, HXTLF) in the treatment of talar osteochondral injury. **Methods:** Seventy-five patients with talar osteochondral injury were randomly divided into 3 groups, 25 cases in each group. The patients were treated with intravenous drip of Yunke (Yunke group, once a day for consecutive 30 days), oral application of self-made HXTLF (HXTLF group, one dose a day for consecutive 30 days) and combination therapy of intravenous drip of Yunke and oral application of self-made HXTLF (combination therapy group) respectively. The clinical curative effects were evaluated and compared between the 3 groups at 6 months after the end of the treatment by using self-designed radiographic evaluation criterion, ankle-hindfoot scale made by American orthopaedic foot and ankle society (AOFAS) and pain

numerical rating scale(NRS). **Results:** There was no statistical difference in ankle NRS pain scores between the 3 groups before treatment ($3.000 \pm 0.577, 3.160 \pm 0.624, 3.080 \pm 0.759$ points, $F = 0.369, P = 0.693$). There was statistical difference in ankle NRS pain scores between the 3 groups at 6 months after the end of the treatment ($1.120 \pm 0.332, 1.640 \pm 0.757, 1.680 \pm 0.690$ points, $F = 6.310, P = 0.003$). The ankle NRS pain scores were lower in combination therapy group compared to Yunke group and HXTLF group ($P = 0.004, P = 0.0020$). There was no statistical difference in ankle NRS pain scores between Yunke group and HXTLF group ($P = 0.821$). One patient dropped out in combination therapy group. Seven patients got a good result, 10 fair and 8 poor in HXTLF group; 9 patients got a good result, 10 fair and 6 poor in Yunke group; while 15 patients got a good result, 6 fair and 3 poor in combination therapy group at 6 months after the end of the treatment. There was statistical difference in AOFAS ankle function scores between the 3 groups ($\chi^2 = 6.316, P = 0.043$). Further pairwise comparison ($\alpha' = 0.025$) showed that combination therapy group surpassed HXTLF group ($u = 162.000, P = 0.003$) and there was no statistical difference between Yunke group and combination therapy group ($u = 218.000, P = 0.045$) and between Yunke group and HXTLF group ($u = 251.000, P = 0.232$) in AOFAS ankle function scores. Five patients refused radiographic examination. At 6 months after the end of the treatment, 4 patients got a good result, 10 fair and 9 poor in HXTLF group; 6 patients got a good result, 9 fair and 8 poor in Yunke group; while 11 patients got a good result, 10 fair and 3 poor in combination therapy group. There was statistical difference in radiographic evaluation results between the 3 groups ($\chi^2 = 6.588, P = 0.037$). Further pairwise comparison ($\alpha' = 0.025$) showed that combination therapy group surpassed HXTLF group ($u = 99.000, P = 0.018$) and there was no statistical difference between Yunke group and combination therapy group ($u = 113.500, P = 0.033$) and between Yunke group and HXTLF group ($u = 195.500, P = 0.513$). **Conclusion:** Intravenous drip of Yunke combined with oral application of self-made HXTLF can relieve the ankle pain and improve the ankle function, and its comprehensive curative effect is better than that of monotherapy of oral application of self-made HXTLF, and it also surpasses the monotherapy of intravenous drip of Yunke and the monotherapy of oral application of self-made HXTLF in relieving ankle pain, so it is worthy of popularizing in clinic.

Key words talus; ankle joint; technetium; methylenediphosphonate; drug therapy (TCD); tomography, emission-computed, single-photon; tomography, X-ray computed; image fusion; therapies, investigational

距骨是连接足部与下肢的枢纽,肩负着重力传递与运动的作用。距骨表面约 70% 被软骨覆盖,是全身唯一无肌肉附着的骨骼;其余部分覆以骨膜,借以维持血供^[1-2]。踝关节受到严重损伤后,易造成距骨的血供遭受破坏而发生缺血性损伤,从而导致距骨骨软骨损伤,若不及时治疗则进一步导致距骨缺血性坏死^[3]。距骨骨软骨损伤是踝关节疼痛的主要病因,临床表现为踝关节长期慢性疼痛、反复肿胀、僵硬不适、活动受限。本研究对云克静脉滴注联合口服自拟活血通络方、单纯口服自拟活血通络方和单纯静脉滴注云克治疗距骨骨软骨损伤的临床疗效进行了比较,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的患者共 75 例,男 35 例、女 40 例。年龄 21 ~ 76 岁,中位数 48 岁。均为 2011 年 1 月 1 日至 2015 年 5 月 31 日河南省洛阳正骨医院河南省骨科医院的住院患者。病程 1 个月至 10 年,中位数 14 个月。试验方案经医院伦理委员会审核通过。

1.2 诊断标准

1.2.1 临床诊断标准 临床表现:踝关节长期慢性

疼痛、反复肿胀、僵硬不适、活动受限。体格检查:踝关节屈伸不利,跖屈时距骨局部压痛明显。

1.2.2 影像诊断标准 ①X 线表现采用 Berndt 与 Harty 的骨软骨损伤分期法^[4]。I 期:软骨下骨压迫;II 期:骨软骨片与距骨体部分分离;III 期:骨软骨片与距骨体完全分离但无移位;IV 期:骨软骨片与距骨体完全分离并发生移位。②CT 表现为距骨病变区周缘硬化,距骨体骨质密度不均匀,出现低密度囊性改变。③MRI 表现采用 Hepple 骨软骨损伤分期法^[5-6], I 期:只有关节软骨损伤;II 期:关节软骨损伤,合并软骨下骨隐匿性骨折,合并或不合并骨髓水肿;III 期:骨软骨片与距骨体完全分离但无移位;IV 期:骨软骨片与距骨体完全分离并移位;V 期:形成软骨下骨囊肿。④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)图像融合检查表现为距骨病变区异常放射性核素浓聚。

1.3 病例纳入标准 ①符合上述诊断标准;②年龄 20 ~ 80 岁;③无智力及精神障碍,对自身疼痛、活动度及一般状况有判断能力,且能独立完成调查表;

④受试者在治疗前半月内未接受过其他疗效相同的药物或其他治疗手段;⑤X 线检查分期为 I、II 期, MRI 检查分期为 I、II 期;⑥自愿参与本研究,并签署知情同意书。

1.4 病例排除标准 ①对药物过敏及过敏体质者;②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;③合并影响骨代谢的心脑血管、肾、肝、内分泌系统等疾病者;④合并肿瘤者;④哺乳期、妊娠期或正准备妊娠的妇女。

1.5 病例脱落及剔除标准 ①因病情变化及各种原

因需停止服药者;②不符合纳入标准而被误纳入者;③依从性差,拒绝检查、失访者;④试验中患者自行退出或发生严重不良反应或不良事件而不宜继续接受试验者。

2 方法

2.1 分组方法 按照入组顺序,采用随机数字表将符合要求的患者随机分为活血通络方组、云克组、联合组,每组 25 例。3 组患者的基线资料比较,差异无统计学意义,有可比性(表 1)。

表 1 3 组距骨骨软骨损伤患者基线资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程(例)		
		男	女		<1 年	1~3 年	3~10 年
活血通络方组	25	11	14	49.24 ± 11.86	9	9	7
云克组	25	12	13	49.36 ± 12.19	8	10	7
云克联合活血通络方组	25	12	13	43.44 ± 9.46	12	8	5
检验统计量		$\chi^2 = 0.107$		$F = 2.266$	$\chi^2 = 1.540$		
P 值		0.948		0.327	0.820		

2.2 治疗方法

2.2.1 活血通络方组 采用自拟活血通络方口服。活血通络方药物组成:生地黄 10 g、狗脊 12 g、枸杞 15 g、山茱萸 10 g、山药 15 g、茯苓 15 g、泽泻 12 g、茜草 12 g、乌药 6 g、淫羊藿 12 g。水煎服,每日 1 剂,早晚饭后温开水送服,连续口服 30 d。

2.2.2 云克组 将 22 mg 的云克注射液(成都云克药业有限责任公司生产,国药准字 H20000218)溶入 100 mL 的生理盐水中静脉滴注,每分钟 40 滴,每日 1 次,连续治疗 30 d。

2.2.3 云克联合活血通络方组 采用静脉滴注云克联合口服自拟活血通络方治疗,药物用法及用量同

上,连续治疗 30 d。

2.3 疗效评价方法

2.3.1 影像学评价 治疗前及治疗结束后 6 个月分别进行踝关节 SPECT-CT 图像融合检查(图 1),并在 SPECT-CT 融合图像上计算治疗后距骨骨软骨损伤区域核素异常浓聚的范围,并结合既往研究^[7-8]拟定影像学评价标准。核素浓聚程度降低率 = [(治疗前核素浓聚范围值 - 治疗后核素浓聚范围值) ÷ 治疗前核素浓聚范围值] × 100%。显效:核素浓聚范围缩小,核素浓聚程度降低率 ≥ 65%;有效:核素浓聚范围缩小,25% ≤ 核素浓聚程度降低率 < 65%;无效:核素浓聚范围缩小,浓聚程度降低率 < 25%。

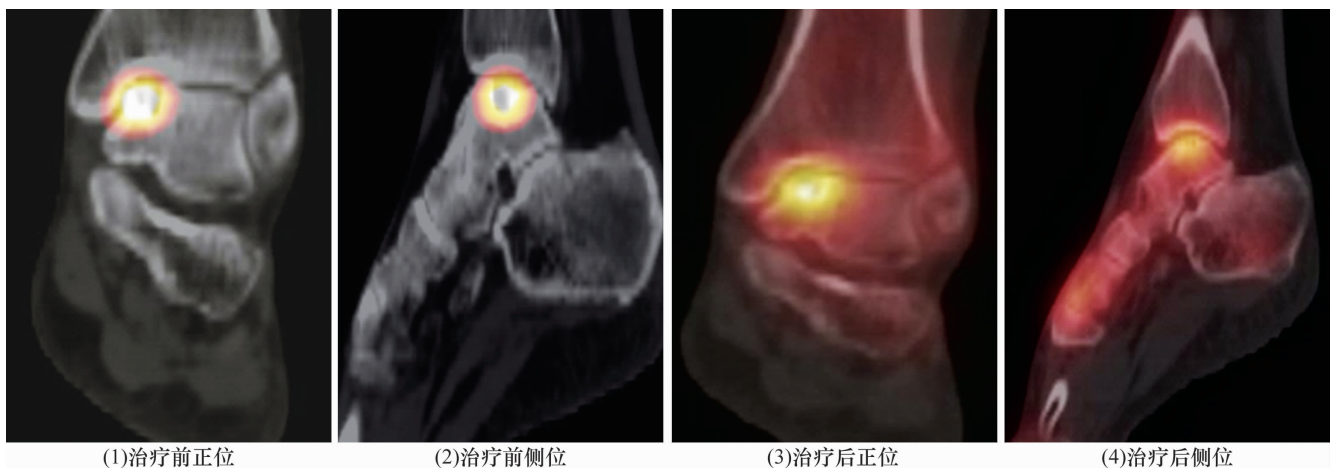


图 1 距骨骨软骨损伤治疗前后 SPECT-CT 融合图像

患者,女,47 岁,距骨骨软骨损伤,采用云克静脉滴注联合活血通络方口服治疗

2.3.2 踝关节疼痛评价 分别于治疗前及治疗结束后 6 个月采用疼痛数字评价量表 (numerical rating scale, NRS) 评分法^[9] 评价踝关节疼痛情况。从 0 到 10 表示疼痛程度的差别, 其中 0 分表示无痛, 10 分表示剧痛。

2.3.3 踝关节功能评价 治疗结束后 6 个月采用美国足与踝关节外科协会 (American orthopaedic foot and ankle society, AOFAS) 踝与后足功能评分标准^[10] 进行疗效评定。AOFAS 评分改善率 = [(治疗前评分 - 治疗前评分) ÷ 治疗前评分] × 100%。显效: 踝关节疼痛消失, 活动度增加, 关节活动轻度受限, AOFAS 评分改善率 ≥ 30%; 有效: 踝关节疼痛基本消除, 活动度增加, 关节活动中度受限, 30% < AOFAS 评分改善率 ≤ 10%; 无效: 踝关节疼痛与活动度无改善, AOFAS 评分改善率 < 10%。

2.4 统计学方法 采用 SPSS17.0 统计软件对所得数据进行统计学分析, 3 组患者性别、病程的组间比较采用 χ^2 检验; 年龄、踝关节 NRS 疼痛评分的组间比较采用方差分析; 影像学评价结果及踝关节 AOFAS 功能评分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 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 踝关节 NRS 疼痛评分结果 治疗前 3 组患者踝关节 NRS 疼痛评分比较, 差异无统计学意义。治疗结束后 6 个月, 3 组患者踝关节 NRS 疼痛评分比较, 差异有统计学意义; 云克联合活血通络方组踝关节 NRS 疼痛评分低于云克组和活血通络方组 ($P = 0.004, P = 0.002$); 云克组与活血通络方组比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.821$)。见表 2。

表 2 3 组距骨骨软骨损伤患者治疗前后
NRS 疼痛评分比较 $\bar{x} \pm s$, 分

组别	例数	治疗前	治疗后
活血通络方组	25	3.080 ± 0.759	1.680 ± 0.690
云克组	25	3.160 ± 0.624	1.640 ± 0.757
云克联合活血通络方组	24	3.000 ± 0.577	1.120 ± 0.332
F 值		0.369	6.310
P 值		0.693	0.003

3.2 踝关节 AOFAS 功能评分结果 云克联合活血通络方组有 1 例患者自行退出试验。治疗结束后 6 个月, 3 组患者踝关节 AOFAS 功能评分比较, 差异有

统计学意义 ($\chi^2 = 6.316, P = 0.043$); 进一步两两比较 (校正 $\alpha' = 0.025$), 云克联合活血通络方组优于活血通络方组 ($u = 162.000, P = 0.003$); 云克组与云克联合活血通络方组、活血通络方组比较, 差异均无统计学意义 ($u = 218.000, P = 0.045; u = 251.000, P = 0.232$)。见表 3。

表 3 3 组距骨骨软骨损伤患者治疗后踝关节
AOFAS 功能评分结果 例

组别	显效	有效	无效	合计
活血通络方组	7	10	8	25
云克组	9	10	6	25
云克联合活血通络方组	15	6	3	24
合计	31	26	17	74

3.3 影像学评价结果 3 组均有患者拒绝影像学检查, 其中活血通络方组 2 例、云克组 2 例、云克联合活血通络方组 1 例。治疗结束后 6 个月, 3 组患者影像学评价结果比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.588, P = 0.037$); 进一步两两比较 (校正 $\alpha' = 0.025$), 云克联合活血通络方组优于活血通络方组 ($u = 99.000, P = 0.018$); 云克组与云克联合活血通络方组、活血通络方组比较, 差异均无统计学意义 ($u = 113.500, P = 0.033; u = 195.500, P = 0.513$)。见表 4。

表 4 3 组距骨骨软骨损伤患者治疗后影像学评价结果 例

组别	显效	有效	无效	合计
活血通络方组	4	10	9	23
云克组	6	9	8	23
云克联合活血通络方组	11	10	3	24
合计	21	29	20	70

4 讨论

对于距骨骨软骨损伤的治疗, 临床上多根据损伤的严重程度来选择治疗方法^[11], 特别是对于距骨骨软骨损伤分期尚未达到Ⅲ期者多以非手术治疗为主。临床上我们多采用云克静脉滴注联合口服自拟活血通络方治疗距骨骨软骨损伤。云克即锝 - 亚甲基二膦酸盐注射液。锝 (99TC) 与骨组织亲和性较高, 能够在病变部位浓聚, 起到靶向治疗的作用^[12]。亚甲基二膦酸盐通过抑制前列腺素、炎性介质组胺和白细胞介素 1 的产生, 起到消炎镇痛及调节自身免疫作用^[13]。另一方面, 亚甲基二膦酸盐对金属离子的螯合能力很强, 可降低若干基质蛋白酶的活性, 从而减少对软骨组织的破坏溶解作用, 有助于已经破坏软骨组织的修复^[14]。采用云克治疗距骨骨软骨损伤, 能促进骨形成, 修复已经被破坏的骨组织^[15]。

我们依据骨伤科专著《仙授理伤续断秘方》中“专从血论”“肝主筋,肾主骨”的理论,自拟具有活血化瘀、补益筋骨作用的活血通络方。方中生地黄、狗脊、枸杞、淫羊藿、山茱萸同用补益肝肾;茜草、乌药同用活血化瘀止痛;茯苓、泽泻同用利水消肿;山药滋肾健脾。该方可以从整体上调节人体机能,再配合云克局部靶向治疗,二者相互配合,使机体功能得到协调平衡。

目前,临床上评价疗效多依据患者的临床症状、体征以及实验室检查结果和影像学检查结果。临床症状及体征变化指标多依靠患者的主观感受,其准确性受到限制。传统影像学检查包括 X 线、CT 及 MRI 检查,虽然这些检查在评价疗效时属客观指标,但也存在一定的滞后性,特别是对药物的靶向性评价。SPECT-CT 图像融合技术可以反映器官组织功能和代谢变化,该技术反映的骨代谢病变早于形态学改变,且定位准确,图像质量较高,对疾病诊断准确,又可达到早期检测疗效,判断预后的目的。在本研究中,我们采用该技术对治疗前后的踝关节进行检查,并在融合图像上计算距骨骨软骨损伤区域核素异常浓聚的范围,使疗效评价更为准确、客观。

本研究结果显示,云克静脉滴注联合口服自拟活血通络方,能够缓解踝关节疼痛,改善踝关节功能,其综合疗效优于单纯口服自拟活血通络方,在缓解踝关节疼痛方面优于单纯静脉滴注云克和单纯口服自拟活血通络方,值得临床推广应用。

5 参考文献

- [1] 宋秀峰,郑加法,李宏志. 成人距骨形态的解剖学研究[J]. 中国医药科学, 2015, 5(11): 29-31.
- [2] 赵斌,邢更彦. 距骨骨软骨损伤的发病机制与诊断治疗[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2014, 6(1): 40-43.
- [3] 徐杨俊,赵建宁. 关节软骨损伤修复的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2010, 23(8): 889-894.
- [4] Berndt AL, Harty M. Transchondral fractures (osteochondritis dissecans) of the talus[J]. J Bone Joint Surg Am, 2004, 86-A(6): 1336.
- [5] Hepple S, Winson IG, Glew D. Osteochondral lesions of the talus: a revised classification[J]. Foot Ankle Int, 1999, 20(20): 789-793.
- [6] 崔智慧,丁长青,孙迎迎,等. 距骨骨软骨损伤的 MRI 表现[J]. 中国现代医生, 2015, 53(29): 103-105.
- [7] 郭会利,王军辉,郭树农,等. 云克联合筋骨痛消丸治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 中医正骨, 2013, 25(6): 24-28.
- [8] 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.
- [9] 赵英. 疼痛的测量和评估方法[J]. 中国临床康复, 2002, 6(16): 2347-2349.
- [10] 严广斌. AOFAS 踝-后足评分系统[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2014, 8(4): 557.
- [11] 顾文奇,施忠民,柴益民. 距骨骨软骨损伤治疗研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2009, 30(3): 181-183.
- [12] 裴正学,张桂琼. 从恶性肿瘤的临床现状谈中西医结合的必要性[J]. 甘肃医药, 2012, 31(2): 81-84.
- [13] 刘思佳,孙占娟,周亚欧,等. ⁹⁹Tc-亚甲基二膦酸盐对胶原诱导性关节炎大鼠骨侵蚀的治疗作用[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2010, 30(2): 123-129.
- [14] 陈洁,何跃,何成松. 锝[⁹⁹Tc]亚甲基二膦酸盐注射液药理研究进展[J]. 中国药房, 2010, 29(6): 553-555.
- [15] 高克加,梅小刚,叶智卫,等. (⁹⁹)Tc-MDP 治疗与骨修复的试验研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(7): 827-831.

(2015-12-16 收稿 2016-02-02 修回)

· 通 知 ·

中医疼痛特色诊疗培训班通知

为促进中医疼痛诊疗技术交流,提高疼痛诊疗工作者的临床水平,满足广大基层医生对中医疼痛特色诊疗技术的需求,经研究决定,河南省中医药学会、河南省中医药学会疼痛分会将联合举办中医疼痛特色诊疗培训班。届时,将邀请中华中医药学会疼痛学分会副主任委员毛书歌主任、全国颈肩腰腿痛研究会常务理事薛爱荣主任等知名专家授课。现将培训相关事项通知如下。

培训时间 2016 年 5 月 13—15 日,为期 3 天;5 月 12 日全天报到。

报到地点 三门峡市金玫瑰大酒店。

培训费用 培训费 2200 元。

食宿安排 食宿统一安排,费用自理。

联系方式 学会秘书处:李 倩 18736256055

会务联系人:李武军 15517880613;高德昌 15138715553

会务组邮箱:hnzyttxh99@163.com

河南省中医药学会

河南省中医药学会疼痛分会

二〇一六年三月十九日