

丹紫康膝冲剂治疗膝关节退行性骨关节病临床研究^{*}

周尊谦 谢林 孙达武

湖南中医学院第二附属医院 (长沙 410005)

本文通过观察丹紫康膝冲剂对膝 OA 患者血氧自由基代谢的影响,旨在探讨该冲剂在缓解膝 OA 患者临床症状等方面的机理,为其确切临床疗效提供科学依据。

材料与方法

1. 一般资料:设立健康组、治疗组、对照组进行观察:健康组 35 例,其中女 25 例,男 10 例,年龄 37~63 岁。确诊并符合纳入标准的膝关节退行性骨关节病(膝 OA)患者 82 例,随机将病人分为治疗组和对照组。治疗组 44 例,女 30 例,男 14 例;年龄 41~68 岁;病程 2 年~10 年。患膝 X 线分级,按 Sasaki T 的膝 OA X 线分级标准^[1]I 级 23 例,II 级 16 例,III 级 4 例,IV 级 1 例,V 级 0 例。对照组 38 例,女 25 例,男 13 例;年龄 38~71 岁;病程 1~12 年,患膝 X 线分级,I 级 21 例,II 级 14 例,III 级 3 例,IV、V 级 0 例。

2. 用药方法:治疗组,丹紫康膝冲剂由湖南中医学院附二院药剂科提供(主要成分有丹参,紫河车,熟地,土鳖,血竭,独活,乳香,白芍等),20g/包,一包/次,3 次/日,开水冲服。对照组,壮骨关节丸(主要成分有狗脊,淫羊藿,独活,骨碎补,木香,鸡血藤,川断,熟地等),南方制药厂生产,批准文号:(87)粤卫药准字第 K4~03 号。60g/瓶,6g/次,2 次/日,温开水送服。治疗期间停

用其它与本病有关的治疗药物或有关治疗。连续用药 1 月为一疗程,观察 2 个疗程。

3. 观察方法:(1)临床疗效比较,在门诊按设计的临床观察表格中规定的项目,采用单盲法定期观察与复查,根据临床症状,疼痛,步行情况,日常生活能力及三者相加的总分四方面治疗前后计分差值进行比较,以观察药物疗效。(2)血浆过氧化脂法(LPO),超氧化物歧化酶(SOD)测定。采血方法:健康组与用药前之治疗组及对照组均清晨空腹静脉采血,肝素抗凝,并于用药两个月后按同样方法采血复查治疗组与对照组。SOD 活性检测方法,采用邻苯三酚自氧化法^[2]。LPO 水平检测方法,据日本八木国夫的硫化巴比妥酚(TBA)比色法^[3]建立的方法。

4. 统计学处理方法:本文资料主要采用 *t* 检验与方差分析进行统计学处理。

结 果

1. 临床疗效:疗效评估标准参照 Lequesne M 的膝骨关节炎临床评估指数,从疼痛,步行能力,日常生活能力等三方面进行打分评价病情^[4]。

(1)治疗组,对照组治疗前症状,体征(包括疼痛,步行情况,日常生活能力)经统计学处理,两者差异无显著性意义($P > 0.05$),具备可对比性。见表 1。

表 1 治疗组,对照组治疗前症状,体征计分比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别	例数	症状与体征			P 值
		疼痛	步行能力	日常生活能力	
治疗组	44	4.750 \pm 1.383	3.477 \pm 1.705	6.080 \pm 2.102	$P > 0.05$
对照组	38	4.684 \pm 1.397	3.500 \pm 1.782	6.184 \pm 2.358	$P > 0.05$

(2)治疗组,对照组治疗前后症状,体征计分,经统计学处理差异均具非常显著意义, ($P < 0.01$),说明两组处理因素对膝 OA 症状和体征的改善均有效果。见表 2。

(3)治疗组,对照组症状,体征计分治疗前后差值相互比较(见表 3),经统计学处理(成组资料 *t* 检验),两组差异具有显著意义 ($P < 0.05$),说明治疗组疗效明显优于对照组。

* 获 98 年度湖南省中医药科技进步二等奖

表 2 治疗组, 对照组治疗前后自身症状, 体征计分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	症状与体征		
		疼痛	步行能力	日常生活能力
治疗组治疗前	44	4.750 \pm 1.383	3.477 \pm 1.705	6.080 \pm 2.102
治疗组治疗后	44	3.023 \pm 1.320 *	2.455 \pm 1.532 *	4.682 \pm 1.759 *
对照组治疗前	38	4.684 \pm 1.397	3.500 \pm 1.782	6.184 \pm 2.358
对照组治疗后	38	3.684 \pm 1.454 *	2.711 \pm 1.523 *	5.197 \pm 2.306 *

注: * t 检验, $P < 0.01$

表 3 治疗组, 对照组症状, 体征计分治疗前后差值相互比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	症状与体征			t 值	P 值
		疼痛	步行能力	日常生活能力		
治疗组	44	1.727 \pm 1.149	1.029 \pm 0.976	1.398 \pm 1.103	2.623	$P < 0.05$
对照组	38	1.026 \pm 1.385	0.789 \pm 1.143	1.013 \pm 1.075	1.587	$P > 0.05$

2. 丹紫康膝冲剂对膝 OA 患者氧自由基有关参数的影响。

(1) 各组治疗前氧自由基有关参数水平比较; 经方差分析结果表明, 膝 OA 患者血液 LPO 水平高于健康人组, SOD 活性低于健康人组, 差异具有非常显著意义 ($P < 0.01$), 而膝 OA 治疗组和对照组 LPO、SOD 值比较, 差异无显著意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 健康组, 对照组, 治疗组三组

治疗前 SOD、LPO 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前 SOD ($\mu\text{g}/\text{hb}$)	治疗前 LPO (nmol/ml)
健康组	35	2112.094 \pm 473.055	2.726 \pm 0.934
对照组	38	1759.047 \pm 409.078	3.467 \pm 0.906
治疗组	44	1687.473 \pm 331.539	3.422 \pm 0.735

注: 方差分析 $P < 0.01$ 。q 检验: SOD: 与健康组 $P < 0.01$ 与对照组 $P < 0.01$ 与治疗组 $P > 0.05$; LPO: 与健康组 $P < 0.01$ 与对照组 $P < 0.01$ 与治疗组 $P > 0.05$ 。

(2) 治疗组、对照组治疗前后自身 SOD、LPO 比较, 经成对资料 t 检验, 差异具非常显著意义 ($P < 0.01$), 说明两组处理因素均具有降低 LPO 水平, 提高 SOD 活性的作用。见表 5。

表 5 治疗组, 对照组治疗前后自身

LPO、SOD 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SOD ($\mu\text{g}/\text{hb}$)	LPO (nmol/ml)
治疗组治疗前	44	1687.473 \pm 331.539	3.422 \pm 0.735
治疗组治疗后	44	2045.359 \pm 291.849 *	2.744 \pm 0.655 *
对照组治疗前	38	1759.047 \pm 409.078	3.467 \pm 0.906
对照组治疗后	38	1931.082 \pm 312.879 *	3.097 \pm 0.692 *

* 配对 t 检验 $P < 0.01$

(3) 治疗组、对照组治疗前后 SOD、LPO 差值相互比较; 经成组资料 t 检验, 差异具有显著意义 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。见表 6。说明治疗组处理因素在降低 LPO 水平, 提高 SOD 活性方面优于对照组。

表 6 治疗组, 对照组治疗前后 SOD、LPO

差值相互比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SOD ($\mu\text{g}/\text{hb}$)	LPO (nmol/ml)
治疗组	44	-355.023 \pm 280.571	0.633 \pm 0.525
对照组	38	-172.034 \pm 245.202	0.375 \pm 0.546

$t_{\text{SOD}} = 3.133$ $P < 0.01$; $t_{\text{LPO}} = 2.178$ $P < 0.05$ 。

3. 不良反应观察

临床除 3 例病人反映服药后有轻微恶心外, 其它患者均无不良反应。

讨 论

1. 膝 OA 患者均有程度不同的自由基代谢紊乱。

近年来研究表明, 氧自由基可能参与膝 OA 病理过程^[5]。人体在正常状态下, 自由基和抗自由基体系之间保持着动态平衡。如长期劳损时组织局部氧化代谢增强, 氧自由基增加, 在组织中 SOD 将氧自由基清除的同时, 其自身也大量消耗, 最终导致 SOD 减少, LPO 的氧化还原失控。有关自由基的学说认为, 生物体内的自由基反应是引起衰老的重要原因, 据测定随着年龄的增长, 由脂质过氧化产生的丙二醛增加, 而 SOD 降低^[6], 肾虚患者血液中的 SOD 下降, LPO 水平升高^[7]。上述因素打破了原来自由基与抗自由基体系的动态平衡, 一方面抗自由基系统功能减退会使更多的自由基堆积; 另一方面过多的氧自由基又过多地消耗抗自由基体系, 如此形成恶性循环, 使膝

OA 的治疗更加困难。本研究结果表明：膝 OA 患者红细胞 SOD 活性明显降低，血浆 LPO 含量增高。提示病变局部组织细胞清除氧自由基能力受到抑制，脂质过氧化作用增强，有害氧化增强。

2. 膝 OA —— 骨内高压 —— 血瘀证 —— 氧自由基 四者关系密切。

骨内血流动力异常所造成的骨内压持续增高称“骨内高压”，骨内高压是形成膝 OA 的重要因素^[8]；也是导致膝 OA 一系列临床症状如膝痛，休息痛减等的直接原因^[9]，而骨髓微循环瘀滞是骨内高压的病理本质。微循环障碍是中医血瘀证的具体表现和客观指标，一些自由基代谢失衡性疾病多兼瘀证，而瘀证患者往往伴有不同程度的自由基代谢紊乱^[10]。因此，膝 OA 骨内高压的形成，骨髓微循环的瘀滞与氧自由基的作用三者间具有内在的联系，膝 OA —— 骨内高压 —— 血瘀证 —— 氧自由基四者关系密切，如何从自由基，血瘀方面阻断膝 OA 病理过程中的恶性循环，改善患者体内自由基反应的紊乱状态；为运用中医药治疗膝 OA 提供了新的途径。

3. 丹紫康膝冲剂能降低 LPO 水平，提高 SOD 活性，临床疗效优于壮骨关节丸。

丹紫康膝冲剂具有活血祛瘀，补益肝肾，祛寒胜湿，伸筋止痛之功。与壮骨关节丸功效类似，但本方侧重于活血化瘀。现代药理学的研究表明，活血化瘀药物具有如下功能：(1) 改善血流动力状态，扩张外周血管，增加组织器官血流量。(2) 改善血液的流变性，改善血瘀患者的浓粘凝聚状态。(3) 改善微循环。表现为微血流加快，微血管形态改善，毛细血管通透性降低，微血管周围渗出减少或消失。某些药物还具有镇痛、镇静作用。近年来还对一些活血化瘀中药对氧自由基代谢的影响进行了研究，如杨卫东发现丹参等^[11]对氧自由基具有清除作用，同时还可以提高 SOD 的活性。本研究结果表明：丹紫康膝冲剂既能降低 LPO 水平，又能提高红细胞 SOD 活性，且降低 LPO，升高 SOD 水平的功效优于壮骨关节丸 ($P < 0.01$)。说明丹紫康膝冲剂通过重用活血化瘀；兼补肝肾；祛寒胜湿，一方面可直接清除体内特别是膝关节部组织中过多的氧自由基，另一方面能提高抗氧自由基系统的功能，使自由基代谢恢复正常，阴阳复归

于平衡，有效地阻止了自由基对软骨细胞及其基质的损害。同时，重用活血化瘀可改善微循环障碍，血液流变及血流动力状态，从而降低骨内压，直接改善临床症状，并阻止了膝 OA 病理过程中氧自由基 —— 微循环障碍 —— 氧自由基这种恶性循环。从临床疗效看，丹紫康膝冲剂对改善膝 OA 临床症状明显优于壮骨关节丸。从对氧自由基代谢的影响来看，丹紫康膝冲剂在清除氧自由基，提高 SOD 活性能力方面明显优于壮骨关节丸。这些可能与丹紫康膝冲剂重用活血化瘀药物清除氧自由基，改善微循环有关。

参考文献

1. SaSa Ki T, Yasuda K. Clinical evaluation of the treatment of osteoarthritic Knees using a newly designed wedged insde. Clin, orthop, 1987, 221: 181
 2. 袁勤生. SOD 活性检测方法. 天津医药工业杂志, 1983, (1): 16
 3. 八木国夫. 血浆遇酸化脂质 的定量, ヒダコン, 1968, 37: 105
 4. Lequesne M. Clinical feature, oliagnostic, criteria, functional assessments and radiological classifications of os - teoarthritis (excluding the spine) . Rheumatology, 1982, 1: 10
 5. 孙材江, 王慧, 杨锡兰, 等. 退行性膝关节炎患者氧自由基代谢观察. 中华骨科杂志, 1992, 12 (6): 433 - 435
 6. 莫简. 医用自由基生物学导论. 北京: 人民卫生出版社, 1989, 1.76 - 93 - 127 - 160, 113 - 114
 7. 张文彭, 王魏, 王普桦等. 老年肾虚证血浆过氧化脂质高密度酯蛋白胆固醇及其组分水平变化. 中医杂志, 1989, 2: 43
 8. 郑台民. 骨性关节炎血流动力学研究的历史现状和未来. 河南医学研究, 1993, 3 (1): 85
 9. ArnoldiCC, LempergK, LinderholmH, etal, Intyaoosseous, hypertension, andpain in the Knee. J Bone Joint Surg (Br), 1975, 57: 360
 10. 左壮, 李顺成. 自由基及其中西医结合研究进展. 北京中医杂志, 1991, 1: 59
 11. 杨卫东, 朱鸿良, 赵保路. 丹参的氧自由基清除作用. 中国药理学通报, 1990, 6 (2): 118 - 121
- (收稿: 1997 - 10 - 18 修回: 1998 - 01 - 15 再修回: 1998 - 11 - 04)