

· 临床研究 ·

中医辨证施治对早期膝骨关节炎疗效及关节软骨 MRI 影响的临床对照试验

张洪美, 张志强, 闵重函, 李辉, 荆琳
(中国中医科学院望京医院骨关节一科, 北京 100102)

【摘要】目的:探讨中医辨证施治对早期膝骨关节炎的疗效, 观察关节软骨 MRI 在治疗前后的变化及意义。**方法:**早期膝骨关节炎患者 60 例, 按 Doll 法分为 2 组。试验组 32 例 40 个关节, 男 6 例, 女 26 例; 年龄 43~65 岁, 平均为 52.2 岁。对照组 28 例 33 个关节, 男 5 例, 女 23 例; 年龄 42~65 岁, 平均 54.4 岁。试验组予中医辨证中药口服, 对照组予塞来昔布及盐酸氨基葡萄糖口服, 疗程为 3 个月, 分别于治疗前及随访时予 MR 检查及膝骨关节炎严重性指数 (ISOA) 评分, 观察关节承重区软骨的变化及评价治疗效果。**结果:**60 例全部随访 13~17 个月, 平均 15.3 个月。试验组膝关节 MRI 显示显效 15 个关节, 有效 17 个关节, 总有效率为 80.0%; 对照组显效 8 个关节, 有效 11 个关节, 总有效率为 57.6%。试验组 ISOA 评分治疗后平均为 (0.35±0.16) 分, 对照组 ISOA 评分治疗后平均为 (3.68±0.18) 分, 经统计学分析, $t=6.94, P<0.05$, 故两组治疗后疗效差异有统计学意义。**结论:**中医辨证施治可以显著减缓或抑制早期膝骨关节炎的关节软骨退变, 减轻膝骨关节炎的严重程度, 具有显著的临床疗效。

【关键词】 骨关节炎, 膝; 中药疗法; 软骨; 磁共振成像; 临床对照试验

Controlled clinical trials on the effects of Chinese traditional medicine for the treatment of osteoarthritis of knee joint at early stage and its MRI changes ZHANG Hong-mei, ZHANG Zhi-qiang, MIN Zhong-han, LI Hui, JING Lin. *The 1st Department of Bone and Joint, Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medicine Science, Beijing 100102, China*

基金项目: 首都医学科技发展基金支持项目 (编号: 05SF2-15)
通讯作者: 张洪美 E-mail: wangjingzhm@sina.com

导成骨作用^[9]; 作用于单核细胞使其向成骨细胞迁移, 进而发挥成骨作用^[10]; 诱导蛋白水解酶、组织因子、基质胶原酶等释放, 改变细胞外基质, 介导骨与软骨破坏^[11]。

总之, 本研究表明, VEGF 在 AS 患者发病过程中扮演重要角色, 抑制局部 VEGF 的表达可能会抑制或缓解 AS 患者发病过程, 降低患者致残率, 为治疗 AS 提供一条新的途径。但 AS 的发病机制不是单一因素作用, 而是一个复杂的网络调控过程, 有待进一步深入研究。

参考文献

- 1 Van derlinden SJ, van der Heijde D. Kelley's textbook of rheumatology. 6th Edit. Spondyarthropathies: ankylosing spondylitis, 2000. 1039-1053.
- 2 赵碧玲. 骨与关节疾病影像诊断学. 北京: 人民卫生出版社, 2006. 676.
- 3 Garrett SL, Jenkinson TR, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in AS: the bath ankylosing spondylitis disease activity index. *J Rheumatol*, 1994, 21: 2286-2291.
- 4 Millauer B, Wizigmann-Voos S, Schnürch H, et al. High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. *Cell*, 1993, 72: 835-846.

- 5 初同伟, 王正国, 朱佩芳, 等. 血管内皮生长因子在骨折愈合中的作用. *中国修复重建外科杂志*, 2002, 16(2): 75-78.
- 6 王哲, 王全平, 张俊华, 等. 骨形成蛋白在黄韧带骨化中的表达定位. *第四军医大学学报*, 2002, 23(4): 341-343.
- 7 Drouart M, Saas P, Billot M, et al. High serum vascular endothelial growth factor correlates with disease activity of spondylarthropathies. *Clin Exp Immunol*, 2003, 132(1): 158-162.
- 8 Seo JS, Lee SS, Kim SI, et al. Influence of VEGF gene polymorphisms on the severity of ankylosing spondylitis. *Rheumatology - (Oxford)*, 2005, 44(10): 1299-1302.
- 9 Bouletreau PJ, Warren SM, Spector JA, et al. Hypoxia and VEGF up-regulate BMP mRNA and protein expression in microvascular endothelial cells; implications for fracture healing. *Plast Reconstr Surg*, 2002, 109(7): 2384-2397.
- 10 Duynndam MC, Hilhorst MC, Schlüper HM, et al. Vascular endothelial growth factor-165 overexpression stimulates angiogenesis and induces cyst formation and macrophage infiltration in human ovarian cancer xenografts. *Am J Pathol*, 2002, 160(2): 537-548.
- 11 Olofsson B, Jeltsch M, Eriksson U, et al. Current biology of VEGF-B and VEGF-C. *Curr Opin Biotechnol*, 1999, 10(6): 528-535.

(收稿日期: 2007-10-10 本文编辑: 李为农)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of Chinese traditional medicine for the treatment of osteoarthritis of knee joint at early stage, as well as to observe the changes of articular cartilage in MRI before and after the treatment. **Methods:** Sixty patients were divided into two groups according to Doll's law, 32 patients in the treatment group (6 male and 26 female, with an average age of 52.2 years, ranging from 43 to 65 years, 40 joints), 28 patients in the control group (5 male and 23 female, with an average age of 54.4 years, ranging from 42 to 65 years, 33 joints). The patients in the test group were given Chinese traditional medicine orally, and patients in the control group were given celecoxib and the glucosamine hydrochloride orally for three months. MR scan and ISOA score were given respectively before and after treatment. After the treatment, the articular cartilage changes of the weight bearing area were observed to evaluate the therapeutic effects. **Results:** All the patients were followed up ranging from 13 to 17 months, with an average of 15.3 months. According to MRI evaluation, 15 joints got an excellent result, and 17 joints got a good result in the treatment group, the total excellent and good rate was 80.0%; and in the control group, above data were 8, 11 and 57.6% respectively. The average ISOA score of the treatment group after treatment was 0.35 ± 0.16 , and in the control group was 3.68 ± 0.18 . There was significant differences between the two groups of ISOA score ($t = 6.94, P < 0.05$). **Conclusion:** Chinese traditional medicine can significantly alleviate or inhibit the cartilage degeneration of knee osteoarthritis at early stage and improve joint function. It had significant clinical effects.

Key words Osteoarthritis, knee; Treatment with Chinese herbs; Cartilage; Magnetic resonance imaging; Controlled clinical trials

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2008, 21(9): 651-653 www.zggszz.com

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA), 是一种因关节软骨退行性变所引起的以膝关节疼痛、肿胀、功能障碍为主要表现的关节病变, 多发于中老年患者。中医学认为, 膝骨关节炎属于“痹证”的范畴。选择 2006 年 4 月至 8 月我科门诊的早期膝骨关节炎患者 60 例, 在患者知情同意下, 按 Doll 氏分组法分为试验组和对照组, 试验组予中医辨证中药口服, 对照组予塞来昔布及盐酸氨基葡萄糖口服, 观察其治疗后的关节软骨磁共振成像(MRI)变化及膝骨关节炎严重性指数(ISOA)变化。两组患者均获得随访, 时间为 13~17 个月, 平均 15.3 个月, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料与分组方法 选择 2006 年 4 月至 8 月我科门诊的早期膝骨关节炎患者 60 例, 其中男 11 例, 女为 49 例; 年龄 42~65 岁, 平均 53.6 岁。按 Doll 氏分组法随机分为 2 组, 试验组 32 例, 男 6 例, 女 26 例; 年龄 43~65 岁, 平均 52.2 岁; 病程 2~15 个月, 平均 6.2 个月; 单膝关节病变 24 例, 双膝关节病变 8 例, 共 40 个膝关节。对照组 28 例, 男 5 例, 女 23 例; 年龄 42~65 岁, 平均 54.4 岁; 病程 3~12 个月, 平均病程 6.4 个月; 单膝关节病变 23 例, 双膝关节病变 5 例, 共 33 个膝关节。两组患者的年龄、性别、症状、体征、X 线及 MRI 分级方面经统计学处理具有可比性, $P > 0.05$ 。

1.2 诊断、入选及排除标准 本组 60 例均符合美国风湿病学会(ACR)膝骨关节炎诊断标准^[1](膝关节僵硬伴关节肥大, 膝关节疼痛, 活动时关节疼痛加重等)和 Kellgren-Lawrance X 线分级标准^[2](0~2 级诊断为早期膝骨关节炎。0 级, 正常; 1 级, 可疑关节间隙狭窄和可能唇样增生; 2 级, 肯定骨赘和可能关节间隙狭窄; 3 级, 中度多发性骨赘, 肯定关节间隙狭窄、硬化和可能骨端变形; 4 级, 大骨赘, 明显关节间隙狭窄, 严重硬化和肯定骨端变形)。排除标准: ①关节严重畸形, 中度以上肿胀; ②年龄大于 65 岁, 孕妇或哺乳期妇女, 对本药过敏者; ③治疗未及 1 个疗程, 或未按规定用药, 或各种原因中断用药, 无法判定疗效者; ④合并心、肝、肾和造血系统等严重疾病

及精神病患者。

1.3 治疗方法

1.3.1 试验组治疗方法 试验组参照聂宇等^[3]治疗膝骨关节炎中医证候诊断标准, 将试验组分为 3 个证型, 予中药汤剂口服, 根据患者个体差异, 适当加减。①肝肾不足、筋脉瘀滞证, 7 例, 方用“六味地黄汤”(熟地 25 g, 淮山药 12 g, 茯苓 10 g, 泽泻 10 g, 山萸肉 12 g, 丹皮 10 g)为主, 辨证加减, 以补益肝肾、活血通络止痛。脉络不通甚者加鸡血藤、穿山甲、红花、地鳖虫等以活血通经络。②脾肾两虚、湿注骨节证, 11 例, 方用“除湿通痹汤”(威灵仙 12 g, 鸡血藤 12 g, 薏仁 12 g, 炒苍术 9 g, 白术 12 g, 防己 12 g, 黄柏 9 g, 木瓜 9 g, 茯苓 9 g, 五加皮 9 g, 牛膝 9 g, 生姜皮 6 g, 生甘草 4 g)为主, 辨证加减, 以补肾健脾利水、燥湿通络宣痹。脾肾亏虚严重者加熟地、山药、龟胶等以健脾益肾, 关节肿胀明显者加草薢、通草、姜黄等以利水通络。③肝肾亏虚、痰瘀交阻证, 14 例, 方用“左归汤”(熟地 20 g, 淮山药 10 g, 山萸肉 10 g, 枸杞子 10 g, 菟丝子 10 g, 鹿角胶 10 g, 龟板 10 g, 川牛膝 10 g)为主, 辨证加减, 以补益肝肾、化痰逐瘀。痰湿重者加天南星、半夏、茯苓等化痰, 瘀重者加丹参、红花、苏木、川芎等逐瘀。

用法: 水煎服, 300 ml, 日 1 剂, 分 2 次服下, 连续用药 3 个月为 1 个疗程。观察期间不得使用其他对本病具有作用的中药和西药。

1.3.2 对照组治疗方法 分别予塞来昔布胶囊 200 mg 口服, 1 次/日; 盐酸氨基葡萄糖 480 mg, 3 次/日, 连续用药 3 个月为 1 个疗程。观察期间不得使用其他对本病具有作用的中药和西药。

1.4 观察指标与方法 观察所有病例治疗前后关节承重区软骨 MRI 的变化及膝骨关节炎严重性指数(ISOA)评分的变化。MRI 诊断分级标准采用美国通用公司 0.35T 超导装置, 用自旋回波(SE)序列对膝骨关节炎患者的膝关节进行扫描。所有膝关节均做了矢状、冠状 T1W、T2W 像及轴位 T1W 像。分析 MRI 图像采用 Recht MRI 诊断标准^[4]: 0 级, 正常关节软

骨, 软骨弥漫性均匀变薄但表面光滑, 仍认为是正常关节软骨; I 级, 软骨分层结构消失, 软骨内出现局灶性低信号区, 软骨表面光滑; II 级, 软骨表面轮廓轻至中度不规则, 软骨缺损深度未及全层厚度的 50%; III 级, 软骨表面轮廓重度不规则, 软骨缺损深达全层厚度的 50% 以上, 但未见完全剥脱; IV 级, 软骨全层缺损、剥脱, 软骨下骨质暴露或不伴软骨下骨质信号改变。膝关节关节炎严重程度按照 Lequesne 制定 ISOA^[2] 进行评分, 分别对疼痛不适、步行能力和日常生活受累程度 3 部分进行评分, 正常为 0 分, 从轻到重分为 0、1、2、3 分, 最重 3 分。总分 1~4 分为轻度, 5~7 分为中度, 8~10 分为重度, 11~13 分为很严重, ≥14 分为极严重。

1.5 疗效评价方法 ①MRI 检查: 按照分级的改变来确定。显效, 退变区域 MRI 影像有 1 处降低 1 级以上; 有效, 退变区域 MRI 无加重或有 1 处降低 1 级; 无效, 退变区域有任何一处加重 1 级以上。②ISOA: 根据评分的高低来确定膝关节关节炎的严重程度改变。

1.6 统计处理方法 所有数据均采用 SPSS 11.0 统计软件包分析, 统计检验均采用双侧检验, P 值小于或等于 0.05 被认为差别有统计学意义。采用成组设计定量资料的 t 检验比较疗后两组 ISOA 评分, 对两组疗前与疗后评分的比较采用配对设计定量资料的 t 检验进行统计分析。

2 治疗结果

2.1 ISOA 评分 治疗前 ISOA 评分试验组平均(3.64±0.25)分, 对照组平均(3.72±0.23)分, 经统计学分析, $t=1.84$, $P>0.05$, 故治疗前两组 ISOA 评分差异无统计学意义。治疗后 ISOA 评分试验组平均(0.35±0.16)分, 对照组平均(3.68±0.18)分, 经统计学分析, $t=6.94$, $P<0.05$, 故治疗后两组 ISOA 评分差异有统计学意义, 试验组优于对照组。

2.2 关节软骨 MRI 的变化 见表 1, 试验组总有效率为 80.0%, 对照组总有效率为 57.6%。

2.3 不良反应 试验组及对照组所有患者在治疗用药过程中无一例出现不良反应。

3 讨论

中医学认为骨关节炎归属痹证范畴, 始见于《内经》。《素问》、《张氏医通》及《诸病源候论》等对本病的病因、病机、证候分类、预后等方面均有较系统的论述, 认为个体随着年龄增大, 肝肾日渐衰惫, 难以充盈筋骨, 骨枯则髓减, 骨质因而疏松, 长期超负荷负重进而骨骼变形, 筋脉不得滋润则出现关节疼痛、活动不利, 故本病以肝肾亏虚为本, 感受风、寒、湿邪气而致痹证为标。中医学对骨关节炎多从补益肝肾、祛风除湿、活血化瘀、补益气血等方面进行治, 在临床上取得了较好疗效, 补肾祛痹已成为根本治疗原则。中医辨证治疗膝关节炎能够减少关节滑液分泌, 在软骨破坏区出现大量幼稚软骨细胞, 确有修复软骨作用。中医中药从补益肝肾的基本治则出发, 在一定程度上能达到标本兼治的作用, 在治疗过程中能通

表 1 关节软骨 MRI 的疗效评定

Tab.1 Evaluation of articular cartilage with MRI

组别	分级	关节数 (个)	显效 (个)	有效 (个)	无效 (个)	总有效率 (%)
试验组	0 级	0	0	0	0	0
	I 级	14	0	10	4	71.4
	II 级	16	9	5	2	87.5
	III 级	10	6	2	2	80.0
对照组	IV 级	0	0	0	0	0
	0 级	0	0	0	0	0
	I 级	10	0	5	5	50.0
	II 级	12	5	3	4	66.7
	III 级	11	3	3	5	54.6
	IV 级	0	0	0	0	0

过改善局部微循环、调节异常的细胞因子水平、抑制基质降解酶等多种途径来延缓关节软骨的变性, 促进修复, 达到有效改善临床症状、防治病情反复的目的^[5], 弥补西药治疗的不足和缺陷。

目前, 膝关节关节炎的检查诊断仍以传统的 X 线片为主, 它可以看清关节骨质的改变, 但不能了解关节内结构。近几年, 随着 MRI 技术应用于骨骼系统检查以来, 它可随意在矢状、冠状面及轴位成像观察关节内部微细结构, 具有良好的组织分辨力, 大大提高了该病的早期诊断率, 具有 X 线片无法比拟的优越性。膝关节经 MR 检查均有不同程度的软骨退变及损伤, 其手术及关节镜符合率为 94.74%^[6]。MRI 对膝关节炎的早期诊断具有很高的价值, 对于临床上手术或非手术治疗的判断具有指导意义, 特别是需要手术治疗的软骨的剥离与缺损, MRI 具有极高的准确性。因此, 对膝关节炎, X 线片仍然是必不可少的基础检查, 但 MR 是最佳检查方法, 可为临床诊治提供确切的依据。

参考文献

- 何本祥. 潮式关节冲洗、透明质酸钠关节内注射配合运动疗法治疗膝关节炎. 中国中医骨伤科杂志, 2007, 15(8): 39-40.
- 孙钢, 张磊, 张洪美, 等. 膝骨性关节炎分级治疗的疗效分析. 中国骨伤, 2004, 17(6): 332-334.
- 聂宇, 魏玉玲, 梁克玉. 消痹灵关节内注射治疗膝关节炎. 中医正骨, 2007, 19(10): 8-9.
- 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. 中国临床康复, 2005, 9(30): 133-135.
- 贺宪, 魏春山. 膝骨性关节炎的病机和防治机制探讨. 山东中医杂志, 2005, 24(2): 73-75.
- 黄文起. X 线、MRI 在膝关节退行性骨关节病中的诊断价值. 中华放射学杂志, 2005, 18(5): 194-195.

(收稿日期: 2008-03-10 本文编辑: 连智华)