

# 复方玄驹胶囊治疗膝骨关节炎的临床研究

柳围堤<sup>1</sup>, 白阳涛<sup>2</sup>, 张芳<sup>1</sup>

(1. 西安交通大学医学院附属 3201 医院 陕西 汉中 723000;

2. 陕西汉中南郑县医院 陕西 汉中 723100)

**摘要:**目的: 观察复方玄驹胶囊治疗膝骨关节炎的临床疗效及安全性, 并运用健康调查问卷 SF-36 (中文版) 全面客观评价其对膝骨关节炎患者生存质量的改善程度。方法: 按照诊断标准选择 57 例膝骨关节炎患者, 随机分为治疗组及对照组, 治疗组服用复方玄驹胶囊, 每粒 0.42g, 4 粒/次, 3 次/d, 对照组口服塞来昔布 0.2g/次, 1 次/d, 均饭后口服, 连续服用 6 周。观察两组治疗前后总体疗效、WOMAC 积分及国际通用的 SF-36 (中文版) 健康调查问卷 8 个维度的变化。结果: 两组治疗后优良率和有效率分别为 48.2%、82.7% 和 42.7%、89.3%, 且两组治疗前后 WOMAC 积分包括疼痛、关节僵硬及功能障碍指数治疗后均有明显改善。两组治疗前后生存质量调查生理功能、生理职能、躯体疼痛、活力、情感职能、精神健康和健康变化均有明显改善 ( $P < 0.05$ ), 治疗组在生理功能、情感职能、活力、精神健康各维度均优于对照组 ( $P > 0.05$ )。结论: 复方玄驹胶囊治疗膝骨关节炎疗效显著, 并能明显提高膝关节炎的生存质量。

**关键词:** 复方玄驹胶囊; 膝骨关节炎; WOMAC 积分; 生存质量

中图分类号: R274.32; R684.3 文献标识码: B 文章编号: 1002-2392(2012)03-0077-04

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种慢性退行性关节疾病, 发病率高, 常见于膝关节。膝关节 OA 病情呈慢性复发过程, 许多病人长期以来遭受着关节、肌肉损害、药物副作用等所致的疼痛、残疾、工作丧失、经济负担、心理压力的折磨, 这些严重影响着病人的生存质量 (quality of life, QOL), 许多患者甚至无法独立生活。因此, 中华医学会骨科学分会拟订的 OA 诊治指南 2007 版<sup>[1]</sup> 中明确指出, 该病治疗目的是改善或恢复关节功能, 提高患者 QOL。我们利用中药复方玄驹胶囊治疗膝关节 OA, 观察其对患者的 QOL 影响, 总结如下。

## 1 临床资料

研究对象全部来自 2009 年 1 月 ~ 2011 年 5 月本院疼痛门诊的膝骨关节炎患者, 共 60 例, 分为 2 组, 治疗组 30 例, 对照组 30 例。

### 1.1 诊断标准<sup>[2]</sup>

①近 1 个月膝关节反复疼痛; ②X 线片 (站立或负重位) 示关节间隙变窄, 软骨下骨硬化和 (或) 囊性变、关节缘骨赘形成; ③关节液 (至少 2 次) 清亮、粘稠,  $WBC < 2000$  个/mL; ④中老年患者 ( $\geq 40$  岁); ⑤晨僵

$\leq 3$ min; ⑥活动时有关节摩擦音 (感), 综合临床、实验室及 X 线检查, 符合 1+2 条或 1+3+5+6 条或 1+4+5+6 条即可诊断。

### 1.2 X 线分级标准<sup>[2]</sup>

根据 Kellgren 和 Lawrencne 的放射学诊断标准, 膝关节炎分为五级。

0 级: 正常; I 级: 关节间隙可疑变窄, 可能有骨赘; II 级: 有明显的骨赘, 关节间隙轻度变窄; III 级: 中等量骨赘, 关节间隙变窄较明确, 软骨下骨骨质轻度硬化改变, 范围较小; IV 级: 大量骨赘形成, 可波及软骨面, 关节间隙明显变窄, 硬化改变极为明显, 关节肥大及明显畸形。

### 1.3 纳入标准

①符合上述诊断标准; ②排除合并有其他系统疾病的患者; ③受试者自愿并签署知情书; ④对本研究意义有正确认识, 对研究人员的观察和评价有良好的依从性; ⑤近期没有接受骨关节炎的药物; ⑥膝关节 X 线片示 0 ~ III 级者。

### 1.4 排除标准

①不符合诊断标准; ②符合诊断标准, 但 X 片分级为 IV 级; ③合并严重心脑血管、肝、肾和造血系统严重疾病及精神病; ④对本药出现任何不良反应; ⑤合并有骨肿瘤、骨结核或有明显急性外伤史而造成半月板损伤、韧带断裂及血管神经损伤以及非特异性炎症;

收稿日期: 2012-02-10 修回日期: 2012-04-27

作者简介: 柳围堤 (1976-) 男, 硕士, 副主任医师, 主要研究方向: 骨与关节软骨退变研究。

⑥不能坚持治疗,中途改变治疗方式,无法判定疗效或资料不全影响疗效的判定。

### 1.5 治疗方法

治疗组服用复方玄驹胶囊(施强药业集团有限公司生产),每粒 0.42g 4 粒/次 3 次/d,口服,连续服用 6 周为 1 个疗程。对照组口服塞来昔布(辉瑞制药有限公司,国药准字 J20030098) 0.2g/次,1 次/d,饭后口服,连续服用 6 周。

### 1.6 观察项目

#### 1.6.1 病情评级

应用西安大略及麦克马斯特大学骨关节炎指数<sup>[3]</sup>(Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index,简称 WOMAC),从疼痛、关节僵硬及功能障碍三方面进行评分。采用视觉模拟量表评价问卷的问题,每个问题 0~4 分,WOMAC 分数越高,症状越严重。对于关节疼痛采用视觉模拟评分(visual analog scale,简称 VAS)评分。一般将 WOMAC 问题简化:夜间卧床休息时疼痛或不适;平地行走时疼痛或不适;上下楼梯时疼痛或不适;早晨醒后第一次活动时关节僵直的严重程度;在稍后的坐、躺和休息时僵直的严重程度;下楼出现的困难程度;上楼出现的困难程度;在不平地上行走的困难程度;蹲下或弯曲膝盖的困难程度。9 个问题共 36 分,根据总分按下列标准评估膝 OA 的轻重程度:轻度 < 10 分;中度 10~18 分;重度 > 18 分。

#### 1.6.2 生存质量评级

采用由美国医学局研究组(MOS)开发的 36 条目简明量表(the Mos 36 item short form health survey, SF-36)修订的中文版 SF-36 量表<sup>[4]</sup>进行生存质量评定。该问卷包括 36 个条目,概括成 9 个领域,分别为生理功能(PF)、生理职能(RP)、躯体疼痛(BP)、总体健康(GH)、活力(VT)、社会功能(SF)、情感职能(RE)、精神健康(MH)和健康变化(HT)。健康变化是用于评价过去 1 年内健康状况的总体变化,不参与评分。SF-36 量表 8 个维度、36 个条目按分数 0~100 计算分数,计算分数越高生存质量越好。由于每一维度得分为原始分,需转化成标准分,转化公式为:标准积分=(实际得分-最低得分值)×100/(最高得分值-最低得分值)。

#### 1.6.3 总体疗效评定

①临床痊愈:膝关节疼痛、肿胀消失,活动功能恢复正常,压痛或浮髌试验阴性,实验室检查正常,WOMAC 积分值下降到 90%;②显效:膝关节疼痛、肿胀消失或明显减轻,活动明显改善,压痛或浮髌试验阴性,WOMAC 积分值下降 60%~90%;③有效:膝关节

疼痛、肿胀减轻,活动有所改善,压痛或浮髌试验弱阳性,WOMAC 积分值下降 30%~60%者;④无效:症状、体征改善未达到上述标准者,WOMAC 积分值下降小于 30%。

#### 1.6.4 安全性指标

在入组前和观察结束时对患者生命体征进行评定,并于结束访视时对全身不良事件进行详细询问和如实记录。

#### 1.7 统计方法

全部资料运用统计软件 SPSS 17.0 进行如下分析:①一般情况的描述性分析时用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述。②分类资料用 $\chi^2$ 检验。③计量资料用 *t* 检验或 Wilcoxon 秩和检验。④自身前后比较用配对 *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料

本次研究中,治疗组有 30 例病人,有 1 例未完成研究,对照组 30 例有 2 例未完成研究,共 57 例完成本次研究。两组治疗前性别、年龄、病程的比较见表 1。

表 1 治疗组、对照组性别、年龄、病程比较

组别	n	性别		年龄(岁)	病程(月)	X 线分级		
		男	女			I	II	III
治疗组	29	12	17	60.33±6.21	28.10±20.74	9	15	5
对照组	28	10	18	61.38±6.34	27.85±20.39	7	15	6

性别和 X 线分级资料采用 $\chi^2$ 检验,年龄采用 *t* 检验,病程采用 Wilcoxon 秩和检验,经统计学处理,治疗组与对照组患者在性别、年龄、病程以及 X 线分级比较均无显著性差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 2.2 两组患者治疗 6 周后总体疗效比较

表 2 显示,治疗组显效率为 48.2%,总有效率为 82.7%;对照组显效率为 42.7%,有效率为 89.3%。两组治疗后临床疗效比较,差异无统计学意义,见表 2。

表 2 治疗组、对照组疗效比较[n(%)]

组别	n	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	29	3(10.3)	11(37.9)	12(41.4)	4(13.8)	82.7
对照组	28	2(7.1)	10(35.7)	13(46.4)	3(10.7)	89.3

### 2.3 两组治疗前后 WOMAC 积分变化情况

治疗组和对照组治疗后疼痛、僵硬以及总指数较治疗前均明显下降,有显著性差异( $P < 0.01$ ),关节功能指数亦下降,有统计学差异( $P < 0.05$ )。两组治疗后的指数比较没有明显差异,见表 3。

### 2.4 两组治疗前后生存质量比较

治疗组治疗6周后RP、BP、HT各项均有明显改善  $P < 0.01$  ,对照组PF、RP、BP、VT、RE、HT各项亦有明显改善比较,对照组优于对照组 ( $P < 0.05$ ) ,见表4。

表3 两组治疗前后WOMAC积分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n		WOMAC 积分			
			疼痛	僵硬	关节功能	总积分
治疗组	29	治疗前	6.46 ± 1.89	5.11 ± 1.21	10.76 ± 2.55	21.65 ± 3.37
		治疗后	1.34 ± 0.56*	1.58 ± 0.88*	6.32 ± 2.38 <sup>▲</sup>	4.99 ± 3.78*
对照组	28	治疗前	6.72 ± 1.67	4.98 ± 1.35	10.06 ± 3.14	20.86 ± 4.90
		治疗后	1.12 ± 0.61*	1.31 ± 0.73*	5.13 ± 1.98 <sup>▲</sup>	5.97 ± 3.07*

注: 两组治疗前后比较, \*  $P < 0.01$  ,<sup>▲</sup>  $P < 0.05$ 。

表4 两组治疗前后生存质量比较( $\bar{x} \pm s$ )

维度	n	治疗组		对照组	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
PF	57	50.41 ± 12.75	65.67 ± 10.35* <sup>△</sup>	47.36 ± 11.78	57.56 ± 13.47*
RP	57	22.64 ± 14.87	45.13 ± 17.33 <sup>▲</sup>	21.79 ± 15.54	50.49 ± 16.99 <sup>▲</sup>
BP	57	40.35 ± 21.76	53.65 ± 18.87*	37.94 ± 22.73	49.79 ± 21.66*
GH	57	37.99 ± 9.79	42.55 ± 11.78	35.29 ± 12.10	39.77 ± 10.74
VT	57	46.68 ± 17.21	55.67 ± 14.34* <sup>△</sup>	44.56 ± 12.67	52.56 ± 13.87*
SF	57	55.56 ± 22.43	59.87 ± 17.65	57.35 ± 23.57	60.90 ± 24.76
RE	57	67.36 ± 34.82	79.78 ± 26.75* <sup>△</sup>	65.78 ± 27.81	71.59 ± 28.51*
MH	57	49.98 ± 8.79	63.68 ± 11.45* <sup>△</sup>	52.57 ± 10.45	56.57 ± 9.65

注: 两组治疗前后比较, \*  $P < 0.01$  ,<sup>▲</sup>  $P < 0.05$ ; 治疗后组间比较, <sup>△</sup>  $P < 0.05$ 。

### 2.5 安全性观察

治疗组29例患者经过6周治疗,各项生命体征和实验室检查指标未出现显著性变化或发生异常。在本次临床研究中共有2人发生2例次不良事件,其中1例次胃轻度不适,有腹部胀满感(3.4%),有1例口干,舌麻(3.4%)。两例不良事件程度均轻微,未处理,结束用药后消失。

### 3 讨论

随着社会的发展,特别是现阶段世界人口老龄化进程加剧,OA的发病率明显增高,严重危害着中老年人的健康。据有关资料统计,在美国50岁以上的人口,其发病率仅次于缺血性心脏病而居第2位,美国1年因此而丧失劳动力的损失达几十亿美元。在我国50岁以上的人口,其发病率为5%,其中膝关节OA的发病率为9.56%,60岁以上的人口,其发病率为20%,KOA的发病率高达78.5%。

OA的病理特点为关节软骨变性破坏、软骨下骨硬化或囊性变、关节边缘骨质增生、滑膜增生、关节囊挛缩、韧带松弛或挛缩、肌肉萎缩无力等骨关节炎的主要病理基础在于关节软骨的退变。关节软骨是由软骨细胞与细胞外基质所组成。软骨细胞外基质由软骨分

泌,同时又起到营养软骨细胞的作用,两者相互依存。软骨细胞与细胞外基质便成为众多致病物作用的靶点。既可以通过改变软骨细胞正常的结构功能、促进软骨细胞凋亡;也可以通过诱导细胞外基质的异常降解等途径损害软骨,最终导致骨关节炎的发生<sup>[5]</sup>。但OA的病因和发病机理是一个非常复杂的过程,目前尚未完全阐明。随着分子生物学、遗传学、免疫学的发展,以及OA动物模型的建立,目前认为OA与物理因素(创伤撞击、机械磨损)、激素代谢异常、免疫反应、蛋白酶的降解及细胞因子等作用有关。有研究发现,在OA患者,超氧化物歧化酶(SOD)显著降低,降低水平和患者病情严重程度呈正相关<sup>[6]</sup>。而在正常细胞中含有大量SOD以清除氧自由基,氧自由基对软骨细胞胶原合成的影响从氧自由基作用于转录、翻译、羟化等多个环节对DNA及合成胶原所需酶损伤和氧自由基引起脂质过氧化作用,对胶原合成的场所内质网损害引起。研究<sup>[7]</sup>发现,肾虚人群血清中SOD活性,与正常组相比明显降低,说明肾虚可导致SOD活性明显下降,清除自由基能力下降。复方玄驹胶囊是由玄驹、淫羊藿、枸杞子、蛇床子组成的复方制剂,温煦肾阳,可以通过提高患者血清中SOD活性,清除氧自由

基,抑制其对软骨细胞膜性结构的损伤。

另外,复方玄驹胶囊具有免疫调节作用和抗炎的作用<sup>[8]</sup>。这些均为本研究中复方玄驹胶囊治疗膝关节 OA 疗效和塞来昔布相当,而且 WOMAC 积分均有明显改善的可能因素。

塞来昔布是针对膝关节 OA 治疗方面具有较好的症状缓解效果,经多中心临床药理实验证实抗炎镇痛疗效可靠,被众多专家评定为是美国 FDA 批准的三个 COX-2 药物中风险最小,安全性最好的药物。我们选塞来昔布作为对照研究发现,复方玄驹胶囊在治疗膝关节 OA 时疗效相当,而且在生存质量调查的 8 个维度除总体健康和社会功能外,其他两组均有明显改善,治疗组在生理功能、情感职能、活力、精神健康各维度均优于对照组,由于 SF-36 统计分数越高,健康状况越好,所以,治疗组可以很好改善膝关节 OA 的生存质量。魏昕等<sup>[9]</sup>曾观察三种骨关节炎患者的心理和生存质量的变化,并探讨心理因素和躯体因素对生存质量的影响。结果发现骨性关节炎组在生理、心理、环境领域与健康对照组相比有显著性差异;骨性关节炎组的抑郁、敌对、偏执、精神病性症状等 4 个因子的得分与对照组相比有显著性差异。我们通过中药含有黑蚂蚁的复方制剂治疗膝 OA,发挥中医药的整体治

疗,除了有效缓解 OA 的软骨退变带来的疼痛以及功能不利等躯体因素以外,还可缓解患者的紧张情绪,舒张心理压力,提高患者的生存质量。

参考文献:

- [1] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 版) [J]. 中国临床医生杂志, 2008, 36(1): 28-30.
- [2] Giinther KP, Sun Y. Reliability of radiographic assessment in hip and knee osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 1999, 7(2): 239-246.
- [3] Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al. Validation study of WOMAC: A healthy status instrument for measuring clinically important patient-relevant outcomes (1) following total hip or knee arthroplasty in osteoarthritis [J]. J Orthop Rheumatol, 1988, 1: 95-98.
- [4] 李鲁, 王红妹, 李毅. SF-36 健康调查量表中文版的研制及其性能测试 [J]. 中华预防医学杂志, 2006, 26(8): 1132-1133.
- [5] 管剑龙, 韩星海. 中国骨关节炎十年 [M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2006.
- [6] 许鹏, 姚建锋. 骨关节炎患者病情程度与体内自由基变化分析 [J]. 中国矫形外科杂志, 2001, 8(5): 469-471.
- [7] 李承军, 廖文君, 陈玉英, 等. 老年虚证自由基代谢机理的研究 [J]. 中医杂志, 1998, 29(12): 56.
- [8] 贾伟, 薛京, 王永新, 等. 复方玄驹胶囊免疫调节和抗炎作用的研究 [J]. 中草药, 2003, 34(2): 154-157.
- [9] 魏昕, 陈玲, 王秀红. 三种骨与关节疾病患者的生存质量与心理卫生状况的研究 [J]. 中国康复医学杂志, 2005, 5(20): 360-362.

## The Clinical Research on Compound Xuanju Capsule for the Treatment of Knee Osteoarthritis

LIU Wei-di<sup>1</sup>, BAI Yang-tao<sup>2</sup>, ZHANG Fang<sup>1</sup>

(1. The 3201 Affiliated Hospital, School of Medicine Xi'an Jiaotong University Hanzhong 723000, China;

2. Hospital of Nanzheng Hanzhong 723100, China)

**Abstract:** Objective: This paper is to observe the clinical effects and safety of Compound Xuanju Capsule for the treatment of knee osteoarthritis and objectively appraises its improvements in the quality of life of patients with knee osteoarthritis by using SF-36 (Chinese Version) health questionnaire survey. Method: Choose 57 patients with knee osteoarthritis according to diagnostic criteria, and randomly divide them into treatment group and control group respectively. The treatment group take Compound Xuanju Capsule by 0.42g/grain, 4 grains/time, 3 times/day; and the control group take Celecoxib, 0.2g/time, 1 time/day. Both of the groups take by oral use continuously for six weeks. Observe the overall effect, WOMAC index and the changes of eight indexes in international used SF-36 (Chinese Version) health questionnaire survey before and after treatment. Result: The good effective rate and effective rate after treatment of the two groups were 48.2% & 2.7% and 42.7% & 89.3% respectively, but the WOMAC index, including pain, stiff joints and dysfunction index, all had clear improvements after treatment. The quality of patients' life from the two groups, including physiological function, role physical, psychological pain, vigor, sensibility function, mental health and health change, also all had clear improvements ( $P < 0.05$ ) after treatment. The physiological function, sensibility function, vigor and mental health in treatment group were obviously better than that in control group ( $P > 0.05$ ). Conclusion: The Compound Xuanju Capsule is effective in the treatment of knee osteoarthritis, and it can obviously raise the quality of patients' life.

**Key words:** Compound Xuanju Capsule; Knee Osteoarthritis; WOMAC index; Life quality