

痹祺胶囊治疗膝骨关节炎的临床疗效及影像学评价

夏璇^{1,2}, 王焕锐¹, 吕媛¹, 黄清春^{1,2}

1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510000

2. 广东省中医院 风湿科, 广东 广州 510000

摘要: 目的 探索痹祺胶囊治疗膝骨关节炎(KOA)的临床疗效及其对 KOA 影像学的影响。方法 采取随机对照临床试验, 试验对象为 100 例就诊于广东省中医院风湿科门诊就诊的 KOA 患者。随机分为治疗组(痹祺胶囊治疗)50 例和对照组(骨化三醇胶囊+碳酸钙 D3 片治疗)50 例。观察治疗前后两组的骨关节炎指数(The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis, WOMAC 评分)、疼痛的视觉模拟(VAS)评分以及磁共振膝关节评分(MRI osteoarthritis knee Score, MOAKS 评分)的变化, 以及血常规、肝肾功能、心电图等安全性指标及不良事件。结果 共纳入患者 100 例, 脱落 16 例, 纳入分析 84 例。治疗组在治疗 24 周后 WOMAC 评分以及 24 周与 0 周 WOMAC 评分差值与对照组比较差异显著($P < 0.05$), 痹祺胶囊对 WOMAC 评分的改善优于对照组。两组治疗 24 周后 MOAKS 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。亚组分析结果提示, 对于未使用非甾体消炎药(NSAIDs)的患者, 在治疗 24 周后, 治疗组 MOAKS 评分与对照组比较, 差异显著($P < 0.05$), 在未使用 NSAIDs 药物的患者中, 痹祺胶囊对 MOAKS 评分的改善优于对照组。治疗组共有 2 例, 对照组有 1 例发生不良反应, 两组之间不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 痹祺胶囊可以更好地改善 KOA 患者的关节僵硬和功能状态, 可以更好地改善未合并服用止痛药患者膝关节影像学。

关键词: 痹祺胶囊; 膝骨关节炎; 临床疗效; 影像学评价; 骨关节炎指数

中图分类号: R287.21 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)13-3518-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.13.020

Clinical observation and radiographic evaluation of Biqi Capsule in treating knee osteoarthritis

XIA Xuan^{1,2}, WANG Huan-rui¹, LV Yuan¹, HUANG Qing-chun^{1,2}

1. The Second Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China

2. Department of Rheumatology, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy of Biqi Capsule in treating knee osteoarthritis through randomized controlled trial, and investigate its effect on radiography. **Methods** One hundred eligible patients were randomly assigned at a 1:1 ratio to receive Biqi Capsule (intervention group) and Calcitriol Capsule (control group). The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) and VAS for pain were assessed at week 12 and 24. MRI Osteoarthritis Knee Score (MOAKS) was assessed at week 24. The safety index and adverse event were also tested before and after the trial. **Results** A total of 100 participants were enrolled in this trial, of which 16 patients were lost to follow-up, and 84 patients were included into analysis for per-protocol set. The intervention group could better improve the WOMAC than the control group after 24-week treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups after the week 24 on MOAKS ($P > 0.05$). However, in the sub-group analysis, the intervention group had an improvement on the MOAKS score in the patients who did not take the non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ($P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups for the adverse effects ($P > 0.05$). **Conclusion** Biqi Capsule had a better treatment effects on the improvement of joint stiffness and function of patients with knee osteoarthritis. It also had a better effect in the patients who did not take NSAIDs on the radiographic evaluation.

Key words: Biqi Capsule; knee osteoarthritis; clinical efficacy; radiographic evaluation; WOMAC

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是以膝关节疼痛、僵硬、肿胀为临床表现的疾病, 严重者可导致膝关节功能活动受限。全球大约有 3.2 亿的人口罹患骨关节炎, 临床最常见的就是 KOA, 其

收稿日期: 2020-02-18

作者简介: 夏璇, 女, 安徽合肥人, 主治医师, 专业为中医内科学。Tel: 13929504921 E-mail: 418616764@qq.com

次为手骨关节炎和髌骨关节炎^[1]。KOA 的西医治疗主要以抗炎镇痛药为主,然而长期服用该类药物容易诱发消化道溃疡、出血等并发症。氨基葡萄糖、硫酸软骨素、透明质酸钠等传统药物也因缺乏疗效证据而不再被指南推荐使用^[2]。KOA 属于中医学“痹证”“骨痹”的范畴,肝肾不足、气血亏虚是其病理特征。中成药痹祺胶囊具有益气养血、祛风除湿、活血止痛等功效,其治疗 KOA 疗效确切^[3-4]。本研究通过随机对照的研究方法,分别采用痹祺胶囊及骨化三醇联合碳酸钙 D3 治疗 KOA,观察其临床疗效以及对 KOA 影像学的影响,为其临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2017 年 01 月至 2018 年 12 月在广东省中医院风湿科门诊就诊的 100 例 KOA 患者,按照随机对照的原则分为治疗组(采用痹祺胶囊治疗)50 例和对照组(采用骨化三醇胶囊+碳酸钙 D3 片治疗)50 例。其中,治疗组男性 14 例,女性 36 例,平均年龄(59.8 ± 5.8)岁,平均病程 12 个月,膝关节 X 线分级:Ⅰ级 10 人,Ⅱ级 29 人,Ⅲ级 11 人;对照组男性 10 例,女性 40 例,平均年龄(57.22 ± 7.5)岁,平均病程 12 个月,膝关节 X 线分级:Ⅰ级 12 人,Ⅱ级 30 人,Ⅲ级 8 人。两组患者性别、年龄、病程、病情程度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获广东省中医院伦理委员会通过,患者均签署知情同意书。

1.2 西医诊断标准

按照 1986 年美国风湿病学会制定的诊断标准^[5]或者 2007 年中华中医药学会骨科学会指定的《骨关节炎诊治指南》中的诊断标准^[6]。

1.3 中医诊断标准

参照中华人民共和国中医药行业标准《中医病证诊断疗效标准》中“骨痹”的诊断标准(ZY/T001.1-94)^[7]。中医辨证属于寒湿痹阻证、痰瘀互结证、气血两虚证。

1.4 纳入标准

符合上述西医和中医诊断标准,(1)放射学分级标准为Ⅰ~Ⅲ级的 KOA^[8];(2)年龄 30~65 岁;(3)患者均知情同意。

1.5 排除标准

(1)膝关节 X 线分期达Ⅳ级者;(2)合并有其他风湿免疫性疾病,或膝关节大量积液、膝关节肿瘤;(3)有显著脏器器质性病变者;(4)妇女妊

娠及哺乳期者。

1.6 治疗方法

治疗组口服痹祺胶囊(天津达仁堂京万红药业有限公司生产,国药准字 Z10910026,生产批号 311345,规格每粒 0.3 g),每次 4 粒,每日 2 次;对照组口服骨化三醇胶囊(青岛正大海尔制药有限公司生产,国药准字 H20030491,生产批号 2002201,规格每粒 0.25 μ g),每次 0.25 μ g,每日 1 次,联合碳酸钙 D3 片(惠氏制药有限公司生产,国药准字 H10950029,生产批号 AF5112,规格每粒 0.6 g),每次 0.6 g,每日 1 次。12 周为 1 个疗程,共治疗 2 个疗程。观察期间可以根据病情予以消炎止痛药。

1.7 观察指标及检测方法

1.7.1 临床症状体征改善情况 采用西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)评分量表^[9],该表共有 24 项评分,5 项为疼痛评分,2 项为僵硬评分,17 项为功能评分,得分越高,功能越差。分别于治疗前和治疗 12、24 周进行评分。疼痛评分采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)进行疼痛评分,具体方法是在白纸上画一条 10 cm 粗直线,0 cm 端表示“无痛”,10 cm 端表示“最剧烈的疼痛”,患者可根据自己感受的疼痛程度,表示疼痛的强度和心理上的感受程度。

1.7.2 影像学检查 采用 MRI 膝关节 OA 评分(MOAKS)方法^[10],分别于治疗前和治疗 24 周进行评分。该评分方法将膝关节按照以髌骨嵴为界分为内侧区(MP)、外侧区(LP),以股骨凹外侧缘为界分股骨内侧区(MF)、外侧区(LF),以矢状位上股骨软骨前后缘连线中点与胫骨平台前后缘的延长线相连为界分股骨前区(Fa)、中区(Fc)、后区(Fp),以嵴下区(S)为界,其内外分别为内侧胫骨平台区(MT)、外侧胫骨平台区(LT)。胫骨前(Ta)、中(Tc)、后区(Tp)的分界为矢状位上胫骨平台前后缘间距离 3 等分,下缘为关节面下 2 cm(图 1)。按照该解剖结构分区,分别从关节软骨缺损、骨髓损伤、骨赘形成、有无滑膜炎、有无关节积液、半月板损伤、韧带、肌腱损伤和其他关节周征象等 8 个方面进行半定量评分。

1.8 不良反应

观察患者服药后的不良反应以及治疗前后患者的血常规、肝功能和心电图。

1.9 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件包进行数据分析,计

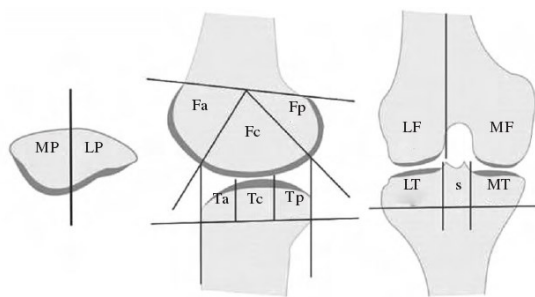


图 1 膝关节分区示意图

Fig. 1 Diagram of knee joint division

量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间及组内差异检验采用 t 检验、配对 t 检验、多时点两组间整体比较采用重复测量设计的方差分析。

2 结果

2.1 病例纳入情况

本研究共纳入 100 名患者, 治疗组 50 例, 对照组 50 例。治疗组脱落 10 例 (其中 3 例因疗效不明显, 2 例因出现不良反应, 5 例因其他原因无法复诊), 对照组脱落 6 例 (其中 2 例因疗效不明显, 1

例因出现不良反应, 3 例因其他原因无法复诊)。因此, 采用符合方案集分析方法 (per-protocol population set, PPS) 治疗组 40 例纳入分析, 对照组 44 例纳入分析, 其中, 治疗组有 29 例, 对照组 28 例完成影像学评估。

2.2 两组患者 WOMAC、VAS 评分比较

两组在治疗 12、24 周后 WOMAC 评分均较治疗前下降, 差异显著 ($P < 0.05$), 提示两组在治疗后各时间点 WOMAC 评分较治疗前改善。两组在治疗 24 周后 WOMAC 评分比较差异显著 ($P < 0.05$), 两组间 24 周与 0 周 WOMAC 评分差值比较差异显著 ($P < 0.01$), 说明治疗组在改善 WOMAC 评分方面优于对照组。两组在治疗 12、24 周疼痛 VAS 评分均较治疗前下降, 差异显著 ($P < 0.05$), 提示两组在治疗后各时间点疼痛 VAS 评分较治疗前改善。两组在治疗后各观察时间点疼痛 VAS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 两组间 24 周与 0 周疼痛 VAS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明两组在改善疼痛 VAS 评分方面疗效相当, 具体见表 1。

表 1 两组治疗前后 WOMAC 和 VAS 评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison on WOMAC and VAS score of patients between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	WOMAC 评分				VAS 评分			
		治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周	前后差值	治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周	前后差值
对照	44	10.5 ± 4.8	7.4 ± 4.1 [#]	6.0 ± 3.7 [#]	-5.4 ± 3.6	4.9 ± 1.8	3.5 ± 1.5 [#]	2.9 ± 1.5 [#]	-2.0 ± 1.4
治疗	40	11.7 ± 3.8	5.6 ± 3.7 [#]	3.8 ± 2.9 ^{***}	-7.9 ± 3.3 ^{**}	4.9 ± 1.7	3.6 ± 1.4 [#]	2.7 ± 1.3 [#]	-2.3 ± 1.4

与本组治疗前比较: [#] $P < 0.05$; 与对照组同一时间点比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$

[#] $P < 0.05$ vs pretreatment of same group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs control group at same time point

2.3 两组患者 MOAKS 评分的比较

两组治疗 24 周后 MOAKS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明两组对 MOAKS 评分的改善作用差异无统计学意义, 具体见表 2。

根据是否合并使用非甾体类抗炎药 (non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 的情况, 将 MOAKS 评分进行亚组分析, 结果发现, 未使用 NSAIDs 药物的患者, 在治疗 24 周后, 治疗组 MOAKS 评分差值与对照组比较, 差异显著 ($P < 0.05$), 说明在未使用 NSAIDs 药物的患者中, 治疗组对 MOAKS 评分的改善优于对照组。具体见表 3 和 4。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 治疗组有 1 人出现嘴唇肿胀, 1 人出现胃脘不适, 暂停用药后缓解; 对照组有 1 人服药后出现皮肤瘙痒、皮疹, 暂停用药后缓解, 均退

表 2 两组治疗前后 MOAKS 评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on MOAKS score of patients between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MOAKS 评分	
		治疗前	治疗 24 周
对照	28	25.04 ± 18.38	21.71 ± 13.23
治疗	29	33.79 ± 23.87	32.59 ± 22.17

表 3 未使用 NSAIDs 患者的 MOAKS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on MOAKS score of non NSAIDs-taken patients between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MOAKS 评分	
		治疗前	治疗 24 周
对照	20	31.78 ± 23.12	30.22 ± 20.19
治疗	20	19.10 ± 10.89	18.45 ± 10.47 [*]

与对照组比较: ^{*} $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs control group

表 4 使用 NSAIDs 患者的 MOAKS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison on MOAKS score of NSAIDs-taken patients between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MOAKS 评分	
		治疗前	治疗 24 周
对照	8	39.88 $\pm$ 25.07	37.78 $\pm$ 16.47
治疗	9	41.50 $\pm$ 27.38	41.47 $\pm$ 26.88

出临床试验。两组不良反应考虑与药物有关, 处理方式暂停药、多喝水, 两组之间不良反应的发生情况差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨论

KOA 以反复膝关节疼痛、肿胀、功能受限为主要症状, 随着年龄增大逐渐加重, 其发病率高, 呈慢性进展性发展。长期使用缓解疼痛的 NSAIDs 药物可能会引发消化道溃疡、出血的风险, 影响了患者治疗的依从性。KOA 属于中医“痹证”“骨痹”“鹤膝风”范畴, 其病机本质为肝肾不足, 气血亏虚, 感受风寒湿之邪而诱发。《黄帝内经·素问》^[11]中记载“痹, 闭也。闭主冬, 故论痹始于冬, 以冬时遇此风寒湿三气者, 则为骨痹, 以春时遇此风寒湿三气者, 则为筋痹; ……痹病久而不去者, 内舍于其所合, 而为脏痹也。故骨痹不已, 复感于邪, 内舍于肾。筋痹不已, 复感于邪, 内舍于肝。”清代林佩琴在《类证治裁》^[12]中记载“膝者筋之府, 屈伸不利, 两膝壅肿, 内外皆痛, 腿细膝粗, 如鹤之膝, 是名鹤膝风。多由足三阴经亏损, 风邪乘之使然。治在活血荣筋, 兼理风湿。”提示该病与肝肾密切相关。而肾藏精主骨, 肝藏血主筋, 肝肾之气亏虚, 气虚则精血亏损, 导致气血不足。明代薛己的《校注妇人良方》^[13]记载“妇人鹤膝风症, 因胎产经行失调, 或郁怒亏损脾肝, 而为外邪所伤。或先腿脚牵痛, 或先肢体筋挛, 既而膝渐大, 腿渐细, 如鹤之膝,”提示妇女因经带胎产容易耗气伤血, 损伤肝肾而得之, 可见治疗该病应可从益气养血, 滋补肝肾, 祛风除湿入手。

痹祺胶囊组方来源汉代华佗的验方“一粒仙丹”, 君药马钱子可通络止痛、消肿散结, 配以四君子汤益气健脾, 丹参、川芎养血活血, 通络止痛, 方中的地龙为虫类走窜之品, 可穿透筋骨、逐瘀通络。牛膝补益肝肾, 益肾填精, 诸药合用, 起到活血益气、补益肝肾、祛风除湿之效。该药在临床上广泛用于治疗类风湿关节炎、膝骨关节炎、腰肌劳

损、软组织疾病。动物实验证明痹祺胶囊可以通过减少血清白细胞介素-18 (IL-18)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3)、金属蛋白酶组织抑制因子-1 (TIMP-1)、一氧化氮 (NO) 等炎症因子, 以及改善肢体动脉血流等起到消肿以及镇痛的功效^[14-17]。

本研究不仅从对临床症状的改善角度观察到痹祺胶囊对 KOA 的治疗作用, 而且对膝关节影像学进行评估。MOAKS 评分属于磁共振半定量评分系统, 该评分系统的优势在于将膝关节按照解剖结构分区, 并且对骨髓水肿、关节软骨、骨赘、半月板、滑膜、韧带等均进行了等级评分, 是对传统的半定量评分系统如全膝关节磁共振成像积分 (WORMS)^[18]、波士顿利兹 OA 评分系统 (BLOCKS)^[19]、膝关节 OA 评分系统 (KOSS) 的改善^[20], 在中国人群中有着比较好的应用^[21]。本研究发现痹祺胶囊可以更好地改善 KOA 患者的膝关节 WOMAC 评分, 而且在未合并服用 NSAIDs 的患者中, 痹祺胶囊能够更好地改善膝关节磁共振评分, 且不良反应少, 适合长期服用。

本研究也存在许多不足之处, 本随机对照试验的样本量偏小, 对影像学的观察周期较短, 同时, 由于经费有限, 没有进行分配隐藏和实施盲法。因此, 研究的结果需要严谨对待。在此研究的基础上, 仍需要设计更高质量的大样本多中心的随机对照研究对该结果进行验证。

参考文献

- [1] Prieto A D, Judge A, Javadi M K, *et al.* Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: Influence of age, gender and osteoarthritis affecting other joints [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73: 1659-1664.
- [2] Sharon L K, Tuhina N, Marc C H, *et al.* 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(2): 1-14.
- [3] 王柏公, 王丽萍, 白人骁. 痹祺胶囊治疗膝骨性关节炎的多中心随机对照临床试验 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(8): 3840-3843.
- [4] 牟明威. 痹祺胶囊治疗膝骨关节炎临床观察 [J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(4): 1151-1152.
- [5] Altman R, Asch E, Block D, *et al.* Diagnostic and therapeutic criteria committee of the American Rheumatism Association [J]. *Arthritis Rheum*, 1986,

- 29(8): 1039-1049.
- [6] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南 (2007 年版) [J]. 中华骨科杂志, 2007, 10(27): 793-796.
- [7] 国家中医药管理局. 中医内科病证诊断疗效标准 [M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 1994.
- [8] Kellgren J H, Lawrence J S. Radiological assessment of osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 1957, 16(4): 494-502.
- [9] Bagnato G L, Miceli G, Marino N, *et al.* Pulsed election-magnetic field in knee osteoarthritis: A double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial [J]. *Rheumatology*, 2016, 55(4): 755-762.
- [10] Hunter D J, Guermazi A, Lo G H, *et al.* Evolution of semi-quantitative whole joint assessment of knee OA: MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score) [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19(8): 990-1002.
- [11] 战国·佚名. 黄帝内经 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018.
- [12] 清·林佩琴. 类证治裁 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1997.
- [13] 明·薛己. 校注妇人良方 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2012.
- [14] 郑双融, 李宝丽. 痹祺胶囊对 II 型胶原诱导性关节炎大鼠滑膜增殖及血清 IL-18、TNF- α 水平的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(8): 3330-3333.
- [15] 李芳, 姚建华, 郑桂敏, 等. 痹祺胶囊对骨关节炎患者血清 IL-1、MMP-3 和 TIMP-1 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(1): 300-302.
- [16] 许放, 师咏梅, 柳占彪, 等. 痹祺胶囊对实验性关节炎大鼠 NO、HYP 的影响 [J]. 天津中医药, 2011, 28(3): 237-239.
- [17] 王景文, 袁雪海, 赵连根. 痹祺胶囊对足跖肿胀及肢体血流作用的研究 [J]. 中草药, 1999, 30(9): 686-688.
- [18] Peterfy C G, Guermazi A, Zaim S, *et al.* Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis [J]. *Cartilage*, 2004, 12(3): 177-190.
- [19] Hunter D J, Lo G H, Gale D, *et al.* The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis MRI and the validity of bone marrow lesion assessment: BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(2): 206-211.
- [20] Kornaat P R, Ceulemans R Y, Kroon H M. MRI assessment of knee osteoarthritis: Knee Osteoarthritis Scoring System (KOSS)-inter-observer and intra-observer reproducibility of a compartment-based scoring system [J]. *Skeletal Radiol*, 2005, 34(2): 95-102.
- [21] 吴楠, 郅新, 赖云耀, 等. 磁共振膝关节骨关节炎 MOAKS 评分在中国人群中的应用 [J]. 中国医学影像学杂志, 2016, 24(4): 312-315.