

龙火汤对肝肾亏虚证膝骨性关节炎患者的临床疗效

朱锐, 蒋涛*

(南京中医药大学常州附属医院骨五科, 江苏常州 213000)

摘要: 目的 探讨龙火汤对肝肾亏虚证膝骨性关节炎患者的临床疗效。方法 128例患者随机分为对照组(63例)和观察组(65例), 对照组给予硫酸氨基葡萄糖胶囊, 观察组在对照组基础上加用龙火汤, 疗程6周。检测临床疗效、中医证候评分、实验室指标(COX-2、PGE2、TGF- β 1、MMP-3)、骨代谢指标(BALP、BGP、OPG、RANKL)、VAS评分、WOMAC评分、不良反应发生率变化。结果 观察组总有效率高于对照组($P<0.05$)。治疗后, 2组中医证候评分、实验室指标、RANKL、VAS评分、WOMAC评分降低($P<0.05$), BALP、BGP、OPG升高($P<0.05$), 以观察组更明显($P<0.05$)。2组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 龙火汤可安全有效地改善肝肾亏虚证膝骨性关节炎患者中医证候、炎症因子及疼痛情况, 提高骨代谢及关节功能。

关键词: 龙火汤; 硫酸氨基葡萄糖胶囊; 膝骨性关节炎; 肝肾亏虚

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)12-4225-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.12.053

膝骨性关节炎是一种慢性进行性关节疾病, 主要特征是关节软骨的退行性损伤和关节周围组织的炎症反应^[1], 主要症状包括膝关节疼痛、肿胀、僵硬、活动受限、功能障碍, 随着病情进展疼痛可能会持续存在, 严重影响患者生活质量^[2-3]。西医对膝骨性关节炎的干预措施主要包括药物治疗、物理治疗、外科手术和辅助治疗, 可改善临床症状, 但也存在药物不良反应、手术风险等局限性^[4]。

膝骨性关节炎属中医“骨痹”“膝痹”等范畴, 肝肾亏虚证是重要证型, 多见于中老年人, 患者由于肝肾逐渐亏虚, 筋骨失养, 加之长期劳累或外伤, 导致膝关节局部气血运行不畅, 进而出现疼痛、肿胀、僵硬等症状, 因此, 治疗当以补肝肾、通络止痛为主要原则^[5-6]。龙火汤出自《医醇剩义》, 由茯苓、党参、茯苓等多味中药组成, 可补益肝肾气血, 温通经络, 主治痹痛, 但目前该方治疗膝骨性关节炎的相关报道较少。本研究考察龙火汤对肝肾亏虚证膝骨性关节炎患者的临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2022年1月至2024年1月收治于南京中医药大学常州附院的128例肝肾亏虚证膝骨性关节炎患者, 依据不同治疗方法随机分为对照组(63例)和观察组(65例)。其中, 对照组男性28例, 女性35例; 年龄45~66岁, 平均年龄(55.38 \pm 4.84)岁; 病程1~9年, 平均病程(5.05 \pm 1.65)年; 患膝左侧22例, 右侧27例, 双侧14例, 而观察组男性27例, 女性38例; 年龄45~68岁, 平

均年龄(56.54 \pm 5.58)岁; 病程1~8年, 平均病程(4.76 \pm 1.49)年; 患膝左侧24例, 右侧28例, 双侧11例, 2组一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。研究经医院伦理委员会批准[伦理号2024-LL-005(LW)]。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医(膝骨性关节炎) 符合2018年版《骨关节炎诊疗指南》^[7]标准, (1)既往有关节劳损史; (2)膝关节肿大疼痛, 活动受限, 晨僵 ≤ 30 min; (3)放射学检查提示膝骨性关节炎, X光片显示膝关节骨端边缘骨赘形成。

1.2.2 中医(肝肾亏虚证) 符合参考文献[8]报道标准, 主证关节疼痛、肿胀、萎弱无力、胫软膝酸, 次证腰膝酸软、乏力、活动不利、运作牵强, 舌质偏红, 苔薄或薄白, 脉弦或滑。

1.3 纳入标准 (1)符合“1.2”项下诊断标准; (2)年龄45~70岁; (3)具有完整临床资料、影像资料及随访资料; (4)依从性强; (5)患者及其家属了解本研究, 签署知情同意书。

1.4 排除标准 (1)合并急性创伤、严重膝内外翻畸形或骨关节炎等其他骨病; (2)合并恶性肿瘤; (3)符合手术指征; (4)对本研究药物过敏; (5)患有精神疾病、意识不清或沟通障碍; (6)合并先天性心脏病、恶性肿瘤、凝血障碍、免疫缺陷及其他系统功能严重障碍。

1.5 治疗手段 对照组给予硫酸氨基葡萄糖胶囊[浙江海

收稿日期: 2024-07-29

基金项目: 2023年度省中医药科技发展计划项目(ZD202325); 2023年常州市第三批科技计划项目(应用基础研究)(CJ20230080)

作者简介: 朱锐(1998—), 男, 硕士生, 住院医师, 研究方向为中医防治骨伤科疾病。Tel: 18051199001, E-mail: jureily@163.com

*通信作者: 蒋涛(1974—), 男, 博士, 主任中医师, 研究方向为中医防治骨伤科疾病。Tel: 13861065180, E-mail: doctorjt88@163.com

正药业股份有限公司, 0.25 g (以硫酸氨基葡萄糖计), 批号 H20041316], 每天3次, 每次2粒, 连续治疗6周。观察组在对照组基础上加用龙火汤, 组方药材酒苡蓉9 g、党参12 g、茯苓6 g、麸炒白术3 g、当归6 g、麸炒白芍3 g、木香1.5 g、续断6 g、独活3 g、鹿角霜12 g、蚕沙9 g, 每天1剂, 水煎取汁400 mL, 分早晚2次服用, 连续治疗6周。

1.6 指标检测

1.6.1 中医证候评分 采用等级症状评分, 主证、次证按无、轻度、中度、重度分别计为0、2、4、6分, 舌质、舌苔、脉象不计分^[8]。

1.6.2 实验室指标 抽取2组患者空腹静脉血各4 mL, 离心后分离上清, 采用酶联免疫吸附试验检测血清环氧合酶(COX-2)、前列腺素(PGE2)、血清转化生长因子(TGF-β1)、基质金属蛋白酶(MMP-3)水平。

1.6.3 骨代谢指标 抽取2组患者空腹静脉血各4 mL, 离心后取上清, 采用酶联免疫吸附试验检测血清骨特异性碱性磷酸酶(BALP)、骨钙素(BGP)、骨保护素(OPG)、核因子κB受体活化因子配体(RANKL)水平。

1.6.4 骨性关节炎指数与疼痛评分 采用视觉模拟评分(VAS)^[9]评估疼痛程度, 由患者在标有1~10刻度的评分尺上标记能代表自身疼痛程度的分数, 0分为没有疼痛,

10分为无法忍受的严重疼痛。采用骨性关节炎指数可视化量表(WOMAC)^[10]评估膝关节功能, 共25个条目, 每个条目0~4分, 得分越高, 关节功能越差。

1.6.5 不良反应发生率 治疗期间, 记录2组不良反应发生情况, 计算其发生率。

1.7 临床疗效 (1) 临床治愈, 临床症状、体征基本消失, 中医证候评分降低≥95%; (2) 显效, 临床症状、体征明显缓解, 70%≤中医证候评分降低<95%; (3) 有效, 临床症状、体征有所减轻, 30%≤中医证候评分降低<70%; (4) 无效, 临床症状、体征无明显缓解, 甚至加重, 中医证候评分降低<30%。总有效率=[(临床治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数]×100%

1.8 统计学方法 通过SPSS 26.0软件进行处理, 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验; 计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示, 采用Shapiro-Wilk法对数据进行正态性检验, 符合正态分布者组间比较采用两样本t检验, 组内比较采用配对样本t检验, 而不满足者采用秩和检验。以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 中医证候评分 治疗后, 2组中医证候评分降低(P<0.05), 以观察组更明显(P<0.05), 见表1。

表1 2组中医证候评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	关节疼痛		肿胀积液		总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	63	8.59±1.56	4.53±1.14*	8.63±1.09	5.18±1.35*	17.67±2.48	9.97±1.52*
观察组	65	8.24±1.34	3.74±1.26**	8.37±1.27	3.62±1.18**	16.05±2.29	7.06±1.43**

组别	例数/例	骨节肥大		活动受限		总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	63	3.05±1.43	2.03±0.75*	3.18±1.15	2.16±0.98*	6.43±1.79	4.23±1.04*
观察组	65	3.12±1.38	1.13±0.46**	3.24±1.07	1.54±0.35**	6.85±1.64	2.71±0.59**

注: 与同组治疗前比较, *P<0.05; 与对照组治疗后比较, #P<0.05。

2.2 实验室指标 治疗后, 2组COX-2、PGE2、TGF-β1、MMP-3水平降低(P<0.05), 以观察组更明显(P<0.05), 见表2。

表2 2组实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	COX-2/(ng·L ⁻¹)		PGE2/(pg·mL ⁻¹)		TGF-β1/(μg·L ⁻¹)		MMP-3/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	63	15.53±2.99	9.61±2.53*	183.45±18.58	149.87±13.53*	25.39±4.02	19.86±3.12*	183.93±24.51	145.27±22.41*
观察组	65	16.25±2.86	6.24±1.19**	188.28±20.73	117.34±9.57**	24.35±3.79	15.96±3.28**	177.62±27.71	116.17±20.64**

注: 与同组治疗前比较, *P<0.05; 与对照组治疗后比较, #P<0.05。

2.3 骨代谢指标 治疗后, 2组BALP、BGP、OPG水平升高(P<0.05), RANKL水平降低(P<0.05), 以观察组更明显(P<0.05), 见表3。

2.4 骨性关节炎指数与疼痛评分 治疗后, 2组VAS评分、WOMAC评分降低(P<0.05), 以观察组更明显(P<

0.05), 见表4。

2.5 临床疗效 观察组总有效率高于对照组(P<0.05), 见表5。

2.6 不良反应发生率 2组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 见表6。

表3 2组骨代谢指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	BALP/(U·L ⁻¹)		BGP/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		OPG/(pg·mL ⁻¹)		RANKL/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	63	35.53±4.78	49.27±5.68*	4.89±0.18	6.17±0.41*	3.27±0.32	4.58±0.42*	47.95±2.08	35.18±2.28*
观察组	65	36.85±4.89	56.35±6.19*#	4.84±0.23	7.89±0.57*#	3.37±0.44	6.46±0.48*#	48.46±2.21	26.59±2.47*#

注：与同组治疗前比较，*P<0.05；与对照组治疗后比较，#P<0.05。

表4 2组骨性关节炎指数与疼痛评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	VAS		WOMAC	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	63	6.26±1.18	4.98±0.72*	38.43±4.88	32.69±3.73*
观察组	65	5.93±1.24	3.01±0.67*#	39.82±4.76	29.03±3.29*#

注：与同组治疗前比较，*P<0.05；与对照组治疗后比较，#P<0.05。

表5 2组临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数/例	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	63	5(7.94)	28(44.44)	20(31.75)	10(15.87)	53(84.13)
观察组	65	11(16.92)	32(49.23)	19(29.23)	3(4.62)	62(95.38)#

注：与对照组治疗后比较，#P<0.05。

表6 2组不良反应发生率比较 [例 (%)]

组别	例数/例	恶心呕吐	食欲减退	腹胀腹泻	皮疹	总发生
对照组	63	1(1.59)	2(3.17)	1(1.59)	0(0)	4(6.35)
观察组	65	2(3.08)	1(1.54)	2(3.08)	1(1.54)	6(9.23)

3 讨论

膝骨性关节炎可导致关节功能受损^[11-12]，目前西医治疗本病可能会导致不良反应发生，同时并非所有患者都适合手术^[13-14]，故探究更安全有效的治疗手段具有重要意义。中医认为，肾主骨生髓，肝主筋藏血，膝骨性关节炎患者多为中老年人，由于素体亏虚或长期劳损，导致肝肾不足，气血亏虚，筋骨有失濡养，关节活动不利，加之风寒湿邪等外邪乘虚而入，阻滞经络，气血运行不畅，不通则痛，当以补肝益肾、通络止痛为主要治则^[15-16]。

龙火汤可有效缓解患者关节疼痛、活动不利等临床症状，改善关节功能，方中鹿角霜为君药，可补肾阳、益精血、壮筋骨，改善因肝肾亏虚而导致的腰膝酸软、畏寒肢冷、关节不利等症状；臣以肉苁蓉、续断补肝益肾、强筋健骨，又能宣行百脉，与独活共同通利关节，搜利下焦筋骨间之风寒湿邪而止痛，蚕沙祛湿舒筋；党参、白术、茯苓补中益气、渗湿健脾，当归、白芍补血活血，木香理气醒脾，寓疏于补，使补而不滞，滋而不腻，共为佐药，诸药合用，共奏补益肝肾气血、强筋壮骨、化痰通络止痛之功。研究表明，续断中总皂苷等成分可通过抗炎、抗氧化等途径发挥对膝骨关节炎模型大鼠的保护作用^[17]；独活中所含多种化合物与靶标基因与疼痛高度关联，从而具有镇痛作用^[18]。

前期报道，COX-2 通常在炎症和损伤时被诱导表达；PGE2 能促进炎症反应的发生和维持；纤维化形成是膝骨关

节炎组织粘连甚至形成关节畸形的基础，其中 TGF- β 1 能与纤维细胞上受体结合，影响细胞外基质代谢，MMP-3 可使细胞外蛋白多糖、IV 型胶原快速降解，促使关节软骨进行性破坏；BALP 可在骨形成和骨代谢过程中发挥关键作用；BGP 是骨骼生长和矿化的重要调节因子之一；OPG 可影响破骨细胞活性；RANKL 可刺激破骨前体细胞分化成破骨细胞。本研究发现，龙火汤可有效减轻炎症反应，调节骨代谢，改善关节功能^[19-20]，且效果优于单用西药。另外，独活所含有有效成分具有减轻炎症反应、保护软骨组织的作用^[21]；当归多糖可减轻软骨细胞的氧化应激损伤，改善骨关节炎炎症反应^[22]；续断总皂苷具有促进成骨细胞生长和抑制破骨细胞活性的双向作用^[23]，党参、当归具有抗炎、调节免疫及促进造血等功能^[24-25]，与龙火汤功效一致。

综上所述，龙火汤可改善肝肾亏虚证膝骨性关节炎患者临床症状，提高骨代谢情况及关节功能，安全性高。但本研究样本量较小，故后续仍需加大样本量作进一步考察。

参考文献：

[1] Thomas M J. Expanding and explaining symptoms in knee osteoarthritis trajectories: fluctuations, flares, and future directions [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2023, 31 (6) : 725-726.

[2] Shimizu H, Shimoura K, Iijima H, et al. Functional

- manifestations of early knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(9): 2625-2634.
- [3] Collins J E, Yang Y H, Opare-Addo M B, *et al.* Quantifying sustained pain worsening in knee osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2023, 31(6): 802-808.
- [4] Clark G P. Treatment options for symptomatic knee osteoarthritis in adults[J]. *JAAPA*, 2023, 36(11): 1-6.
- [5] 赵 凯, 刘爱峰, 张曾亮, 等. 基于气血津液理论浅析阳虚质膝骨性关节炎的中医证治[J]. *湖北中医药大学学报*, 2022, 24(6): 52-55.
- [6] 魏国俊, 汤 昊, 王志勇, 等. 膝骨性关节炎早、中期的中医辨证论治研究[J]. *西部中医药*, 2021, 34(1): 137-140.
- [7] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018年版)[J]. *中华骨科杂志*, 2018, 38(12): 705-715.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 349-353.
- [9] 高万露, 汪小海. 视觉模拟疼痛评分研究的进展[J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(12): 144-146.
- [10] Ackerman I. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) [J]. *Aust J Physiother*, 2009, 55(3): 213.
- [11] Giorgino R, Albano D, Fusco S, *et al.* Knee osteoarthritis: epidemiology, pathogenesis, and mesenchymal stem cells: what else is new? an update [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6405.
- [12] Dong Y, Yan Y, Zhou J, *et al.* Evidence on risk factors for knee osteoarthritis in middle-older aged: a systematic review and meta analysis[J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 634.
- [13] Brophy R H, Fillingham Y A. AAOS clinical practice guideline summary: management of osteoarthritis of the knee (nonarthroplasty), third edition[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2022, 30(9): e721-e729.
- [14] Thorlund J B, Simic M, Pihl K, *et al.* Similar effects of exercise therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and opioids for knee osteoarthritis pain: a systematic review with network meta-analysis [J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2022, 52(4): 207-216.
- [15] 陈 海, 冯康虎, 陈志伟, 等. 基于中医肝肾二脏的膝骨关节炎研究述评[J]. *中国中医药信息杂志*, 2021, 28(1): 142-144.
- [16] 束龙武, 庞利君, 李云飞, 等. 重骨颗粒治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎临床疗效及对骨代谢指标的影响[J]. *安徽中医药大学学报*, 2023, 42(1): 31-35.
- [17] 商连斌, 金连峰, 王 伟. 续断总皂苷对膝骨关节炎大鼠软骨组织中 Atg3、Atg4、Atg7 表达影响的实验研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(6): 20-23; 221.
- [18] 廖禹程, 丁 一, 王文军, 等. 基于网络药理学探讨独活镇痛分子作用机制[J]. *中国药师*, 2021, 24(1): 1-6.
- [19] 赵 瑾, 张晓丽, 王 能, 等. 针刺联合补肝肾强膝方对膝骨性关节炎患者(肝肾亏虚型) TGF- β 1、COX-2、TNF- α 及骨代谢指标的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(1): 59-63.
- [20] 赵世永, 徐文博, 陶家安. 独活寄生汤联合小针刀疗法治疗膝关节骨性关节炎 60 例临床研究[J]. *江苏中医药*, 2023, 55(4): 44-47.
- [21] 吴 勇, 袁 政, 张诗坤, 等. 基于 MAPK/NF- κ B 信号通路探讨独活挥发油对 KOA 兔关节软骨的保护作用[J]. *徐州医科大学学报*, 2023, 43(5): 335-340.
- [22] 徐 翀, 申利民, 苑文杰. 当归多糖通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制骨关节炎软骨细胞氧化应激损伤与炎症反应[J]. *陕西中医*, 2022, 43(6): 700-703; 770.
- [23] 胡献跃, 黄东伟, 陈笑笑, 等. 续断离子液体提取物质量和药效学评价[J]. *中国药业*, 2021, 30(24): 64-68.
- [24] 李力恒, 陈昌瑾, 胡晓阳, 等. 党参的化学成分及药理作用研究进展[J]. *中医药学报*, 2023, 51(3): 112-115.
- [25] 郭双岩, 梁 旗, 吕洁丽, 等. 中药当归的药理作用及机制研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2023, 40(7): 678-685.