

郭氏疗法对中度氟骨症患者临床症状的影响

周 卫¹ 张兆杰¹ 郭培华² 桑志成¹ 赵 静³ 吴冠男¹
郭四秀² 孔焕宇¹ 王慧明¹ 何丽云⁴ 郭四全²

(1. 中国中医科学院望京医院脊柱一科, 关节二科, 药理实验室, 北京市朝阳区花家地街, 100102; 2. 山西省忻州市氟骨症专科医院; 3. 山西省忻州市忻府区疾病预防控制中心; 4. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所)

[摘要] **目的** 观察郭氏疗法治疗中度氟骨症患者的临床疗效。**方法** 120 例中度氟骨症患者按随机对照原则分为治疗组和对照组各 60 例, 治疗组给予基础治疗和郭氏疗法(主要成分中药马钱子)治疗, 对照组给予基础治疗和安慰剂治疗, 两组疗程均为 12 周, 并随访 24 周。分别于治疗前及治疗后第 1、2、3、4、8、12、24、36 周由第三方进行疼痛视觉模拟评分(VAS)及晨僵、麻木、紧束感、抽搐指标评估。**结果** 两组患者治疗 2 周后 VAS 评分较治疗前有明显下降($P < 0.01$); 治疗 4 周后两组差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗 2 周后患者紧束感症状消失率治疗组高于对照组($P < 0.05$); 治疗 8 周后患者晨僵消失率、抽搐症状消失率治疗组均高于对照组($P < 0.05$); 两组间麻木消失率比较无统计学差异($P > 0.05$)。**结论** 以马钱子为主的郭氏疗法对中度氟骨症患者疼痛、晨僵、麻木、紧束感、抽搐症状的改善疗效确切, 是治疗氟骨症的一种有效方法。

[关键词] 氟骨症; 郭氏疗法; 马钱子

Influence of Guo's Therapy on the Moderate Osteofluorosis

ZHOU Wei¹, ZHANG Zhaojie¹, GUO Peihua², SANG Zhicheng², ZHAO Jing³, WU Guannan¹, GUO Sixiu², KONG Huanyu¹, WANG Huiming¹, HE Liyun⁴, GUO Siquan²

(1. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102; 2. Xinzhou Osteofluorosis Hospital, Shanxi Province; 3. Center for Disease Control and Prevention, Xinfu District, Xinzhou City, Shanxi Province; 4. Institute of Basic Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences)

ABSTRACT **Objective** To observe the clinical effect of Guo's therapy on the moderate osteofluorosis. **Methods** Totally 120 patients with moderate osteofluorosis were randomized into treatment group and control group with 60 in each. The treatment group received the basic treatment and Guo's therapy (herbal Strychnos as the main ingredient) while the control was given the basic treatment and placebo. Both groups were treated for 12 weeks and followed up for 24 weeks. Before treatment and 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24 and 36 weeks after treatment, the patients were evaluated according to pain visual analogue scale (VAS), morning stiffness, numbness, tightness sensation, and convulsion by a third part. **Results** After two weeks of treatment, the VAS score of both groups was significantly decreased ($P < 0.01$); after four weeks of treatment, there was significant difference in VAS between the two groups ($P < 0.01$); two weeks after treatment, the disappearance rate of tightness sensation in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$); eight weeks after treatment, the disappearance rate of morning stiffness and convulsion in the treatment group was higher than those in the control group ($P < 0.05$). However, the disappearance rate of numbness in the two groups was not significantly different ($P > 0.05$). **Conclusion** Guo's therapy taking the herbal Strychnos as the main ingredient is effective in improving the symptoms including pain, morning stiffness, numbness, tightness sensation, and convulsion of the patients. It is a good treatment for moderate osteofluorosis.

Key Words Osteofluorosis; Guo's therapy; Nux-vomica seed (Semen Strychni); Symptoms

氟骨症患者的主要症状是疼痛, 临床治疗中如何缓解患者疼痛症状是评价治疗氟骨症方法的主要指标, 郭培华主任医师以马钱子为主药治疗氟骨症的中医疗法在以往的治疗中取得了一定的疗效^[1-3]。为进一步明确郭氏疗法改善氟骨症患者症状的程度及起效时间, 我们自 2007 年 12 月~2009 年 7 月对 120 例中度氟骨症患者采用随机对照原则分组进行临床观察, 临床疗效由第三方进行盲态评价与分析的操作模式,

观察郭氏疗法对中度氟骨症患者症状的疗效, 现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

收集山西省忻州市氟骨症专科医院中度氟骨症住院患者 120 例, 通过南京中医药大学临床评价中心采用中央随机法分为治疗组和对照组。治疗组 60 例, 其中男 26 例, 女 34 例, 平均年龄 51.68 ± 11.98 岁, 平均病程 (8.12 ± 6.12) 年。对照组 60 例, 男 31 例, 女 29

例,平均年龄(52.15 ± 4.86) 岁,平均病程(7.00 ± 4.93) 年。两组患者的性别构成、年龄、病程差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准

符合氟骨症的诊断标准,临床分度为中度;年龄 25~60 岁;能接受住院治疗观察;志愿受试,签署知情同意书。

1.3 排除标准

①孕妇及哺乳期妇女;②精神类疾病患者;③已知对马钱子过敏者;④入组前 1 个月内曾服用与氟骨症治疗有关的药物(非甾体类抗炎药物、皮质激素或含马钱子类中药等);⑤有严重的心、肝、肺、肾、血液等或影响其生存的严重疾病如肿瘤或艾滋病;⑥居住地仍为氟中毒重病区(水氟含量 $>3.9\text{mg/L}$);⑦正在参加其他药物临床试验的患者。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 基础治疗 治疗组与对照组均给予口服钙尔奇 D 600 片(惠氏制药有限公司生产,600mg/片,国药准字 H10950029),每次 1 片,每日 1 次,连续服用 3 个月。治疗前 3 天服调胃汤改善胃肠功能。调胃汤处方:黄芪 30g,党参 18g,白术 12g,茯苓 15g,神曲 15g,鸡内金 10g,莱菔子 10g。水煎服,每日 1 剂,分 2 次口服。

2.1.2 治疗组 郭氏疗法:①给予口服马钱汤,马钱汤处方:制马钱子 0.4~1.2g,红花 9g,黄芪 30g,续断 15g,当归 12g,地龙 9g,僵蚕 9g。马钱子起始剂量为 0.4g,逐渐增加马钱子剂量,每 2 日递增 0.1g。根据每个患者对马钱子的治疗反应不同决定最终剂量,最大剂量不超过 1.2g。水煎服,每日 1 剂,分 2 次服用,每次 200ml,连续服用 8 周。②8 周后改服中药成分相同的胶囊(山西省亨瑞达制药有限公司生产,0.3g/粒),每次 2 粒,每日 3 次,连续服用 4 周。总疗程为 12 周,随访 24 周。

2.1.3 对照组 给予由鲜苦瓜汁、食醋、焦糖色素、蒸馏水配制成的颜色、气味相似的汤药安慰剂(山西省忻州市氟骨症专科医院生产),服法同治疗组。8 周后服用由淀粉、焦糖色素混匀制粒的胶囊安慰剂(山西省亨瑞达制药有限公司生产),服法同治疗组。总疗程为 12 周,随访 24 周。

2.2 观察指标与方法

于治疗前及治疗后第 1、2、3、4、8、12、24、36 周观察患者主要症状疼痛变化情况及患者晨僵、麻木、抽搐、紧束感症状消失情况。患者主要指标疼痛采用疼痛视觉模拟评分(VAS)^[5],用数字 0~20 代表不同程度

的疼痛,0 为无痛,20 为能够想象到的最严重疼痛。患者晨僵、麻木、紧束感、抽搐症状评价根据患者症状有无情况进行评价。

2.3 统计学方法

采用 SAS 9.1.3 软件进行统计学处理,计量资料的组间比较采用成组 t 检验。计数资料的组间比较采用卡方检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后不同时间点 VAS 评分比较

对照组脱落 3 例,故统计有效病例 57 例。表 1 示,治疗组和对照组在治疗 2 周后 VAS 评分较治疗前有明显下降($P<0.01$)。治疗 4 周后两组间比较,差异均有统计学意义($P<0.01$),说明治疗组在 4 周后疼痛减轻优于照组。治疗组 2 次随访期间(治疗 24、36 周)患者 VAS 评分改善良好,组间比较有统计学差异($P<0.01$),治疗组优于对照组。

表 1 两组患者治疗前后不同时间点 VAS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

时间点	治疗组(60 例)	对照组(57 例)
治疗前	17.63 ± 2.19	17.30 ± 2.52
治疗 1 周	17.40 ± 2.22	17.05 ± 2.70
治疗 2 周	16.63 ± 2.13 *	16.70 ± 2.76 *
治疗 3 周	15.83 ± 2.56 *	16.46 ± 2.85 *
治疗 4 周	13.60 ± 3.57 *△	15.82 ± 3.34 *
治疗 8 周	9.60 ± 3.91 *△	15.30 ± 2.84 *
治疗 12 周	5.60 ± 3.95 *△	14.35 ± 3.36 *
治疗 24 周	5.83 ± 4.31 *△	14.42 ± 3.50 *
治疗 36 周	4.23 ± 4.47 *△	14.21 ± 3.81 *

注:与本组治疗前比较, * $P<0.01$;与对照组同时时间点比较, △ $P<0.01$

3.2 两组患者晨僵、麻木、抽搐、紧束感消失情况比较

3.2.1 晨僵消失率比较 治疗前对照组有 1 例患者无晨僵,故治疗前 56 例。表 2 示,治疗 8、12 周时患者晨僵消失率治疗组明显高于对照组($P<0.05$);治疗组 2 次随访期间患者晨僵消失率亦高于对照组($P<0.05$),治疗组优于对照组。

表 2 两组患者不同时间点晨僵消失率比较[例(%)]

时间点	治疗组(60 例)		对照组(56 例)	
	消失	未消失	消失	未消失
治疗 1 周	0(0)	60(100)	2(3.57)	54(96.43)
治疗 2 周	0(0)	60(100)	1(1.79)	55(98.21)
治疗 3 周	0(0)	60(100)	1(1.79)	55(98.21)
治疗 4 周	3(5.00)	57(95.00)	1(1.79)	55(98.21)
治疗 8 周	12(20.00)	48(80.00)	2(3.57)	54(96.43)
治疗 12 周	22(36.67)	38(63.33)	2(3.57)	54(96.43)
治疗 24 周	20(33.33)	40(66.67)	4(7.14)	52(92.86)
治疗 36 周	26(43.33)	34(56.67)	3(5.36)	53(94.34)

3.2.2 麻木消失率比较 表 3 示,两组患者均能改善患者麻木症状,但两组麻木消失率比较无统计学差异($P>0.05$)。

表 3 两组患者不同时间点麻木消失率比较[例(%)]

时间点	治疗组(29 例)		对照组(31 例)	
	消失	未消失	消失	未消失
治疗 1 周	5(17. 24)	24(82. 76)	7(22. 58)	24(77. 42)
治疗 2 周	7(24. 14)	22(75. 86)	11(35. 48)	20(64. 52)
治疗 3 周	13(44. 83)	16(55. 17)	16(51. 61)	15(48. 39)
治疗 4 周	16(55. 17)	13(44. 83)	18(58. 06)	13(41. 94)
治疗 8 周	19(65. 52)	10(34. 48)	15(48. 39)	16(51. 61)
治疗 12 周	19(65. 52)	10(34. 48)	19(61. 29)	12(38. 71)
治疗 24 周	22(75. 86)	7(24. 14)	17(54. 84)	14(45. 16)
治疗 36 周	22(75. 86)	7(24. 14)	19(61. 29)	12(38. 71)

3.2.3 抽搐消失率比较 表 4 示,治疗 8、12 周后治疗组患者抽搐消失率明显高于对照组($P<0.05$)。治疗组 2 次随访期间患者抽搐消失率组间比较有统计学差异($P<0.05$),治疗组优于对照组。

表 4 两组患者不同时间点抽搐消失率比较[例(%)]

时间点	治疗组(33 例)		对照组(36 例)	
	消失	未消失	消失	未消失
治疗 1 周	6(18. 18)	27(81. 82)	6(16. 67)	30(83. 33)
治疗 2 周	15(45. 45)	18(54. 55)	10(27. 78)	26(72. 22)
治疗 3 周	20(60. 61)	13(39. 39)	17(47. 22)	19(52. 78)
治疗 4 周	23(76. 92)	6(23. 08)	10(43. 48)	13(56. 52)
治疗 8 周	30(90. 91)	3(9. 09)	23(63. 89)	13(36. 11)
治疗 12 周	30(90. 91)	3(9. 09)	25(69. 44)	11(30. 56)
治疗 24 周	31(93. 94)	2(6. 06)	21(58. 33)	15(41. 67)
治疗 36 周	30(90. 91)	3(9. 09)	15(41. 67)	21(58. 33)

3.2.4 紧束感消失率比较 表 5 示,治疗 2 周后治疗组患者紧束感消失率均明显高于对照组($P<0.05$)。治疗组 2 次随访期间患者紧束感消失率组间比较有统计学意义($P<0.05$),治疗组优于对照组。

表 5 两组患者不同时间点紧束感消失率比较[例(%)]

时间点	治疗组(26 例)		对照组(23 例)	
	消失	未消失	消失	未消失
治疗 1 周	7(26. 92)	19(73. 08)	2(8. 70)	21(91. 30)
治疗 2 周	16(61. 54)	10(38. 36)	5(21. 74)	18(78. 26)
治疗 3 周	16(61. 54)	10(38. 46)	9(39. 13)	14(60. 87)
治疗 4 周	20(76. 92)	6(23. 08)	10(43. 48)	13(56. 52)
治疗 8 周	21(80. 77)	5(19. 23)	10(43. 48)	13(56. 52)
治疗 12 周	22(84. 62)	4(15. 38)	13(56. 52)	10(43. 48)
治疗 24 周	24(92. 31)	2(7. 69)	14(60. 87)	9(39. 13)
治疗 36 周	26(100. 00)	0	15(65. 22)	8(34. 78)

4 讨论

中医学认为,氟骨症属于“痹病”范畴,因肾虚筋骨失养,气血亏虚,感受风寒湿邪引起,其中肾虚骨失所养为本,瘀血及风寒湿痹阻为标,病性属本虚标实,病

位在肾、在骨。郭氏疗法方中具有祛风除湿、活血通络、消肿止痛作用的马钱子为君药,马钱子善能搜筋骨间风湿,开通经络,透达关节,止痛力强,主治风湿顽痹、麻木瘫痪、关节疼痛拘挛等症。续断补益肝肾,强筋壮骨,祛风胜湿;黄芪补气升阳,益卫固表;当归、红花活血化瘀止痛,续断、黄芪、当归、红花四药合用强外壮内共为臣药。僵蚕、地龙搜风通络,为佐药,与君、臣合用加强祛风湿、通经络、止痛之功。上药相互配合,肾骨得养,气血得荣,风湿痹得通,关节疼痛等诸症自除。

氟骨症患者主要症状是因疼痛而导致关节功能障碍。马钱汤能够有效改善氟骨症患者的疼痛症状,而且随着马钱子剂量的增加及治疗时间的延长改善疼痛症状逐渐明显。在治疗 3 周时马钱汤中马钱子剂量增加至 0. 85g,治疗组改善患者疼痛、麻木、紧束感、抽搐症状的效果开始优于对照组。马钱汤能够有效改善氟骨症患者疼痛症状的原因,一方面可能与汤药中马钱子碱对中枢和外周的镇痛作用有关^[6],另一方面马钱子促进炎症渗出物的吸收,改变局部组织营养状况,降低局部致痛化学因子的浓度,使疼痛得以缓解^[7],但具体机理尚需进一步研究。马钱子味苦,性温,有大毒,归肝、脾经,《中华人民共和国药典》规定入丸散用量为 0. 3~0. 6g,炮制后用,不宜生用、多用久服^[11]。本研究采用制马钱子粉,剂量从 0. 4g 起始,逐渐递增的方法入汤剂中煎服,最大剂量不超过 1. 2g,治疗期间个别患者出现轻度的治疗反应,经调整马钱子剂量后症状消失,其余患者未出现中毒反应。观察结果表明,逐渐递增马钱子剂量不但能起到治疗作用,而且未出现中毒反应,说明应用制马钱子粉入汤剂中治疗氟骨症是一种安全有效的方法。现代研究表明,氟骨症患者肢体晨僵、麻木、抽搐、肌肉紧束感系由于患者摄入过量氟而增加机体对钙的需求,导致机体缺钙。过量氟进入体内主要通过以下途径影响钙的正常代谢:①血中的氟化物可即刻与钙结合,造成血清 Ca^{2+} 的暂时性下降^[8];②过量氟激活成骨系细胞,骨形成增多,增加化骨前沿对 Ca^{2+} 的需求^[9];③氟掺入骨盐晶体,使结晶度提高,溶解度降低,致骨钙释出缓慢,降低体液中的 Ca^{2+} 浓度^[10]。本研究显示,马钱汤能够有效改善氟骨症患者的肢体晨僵、麻木、抽搐、肌肉紧束感症状,具体机理尚需进一步研究。

参考文献

[1]张兆杰,周卫,郭培华,等.中药改善地方性氟骨症患者症状和能力的临床观察[J].北京中医杂志,2009,28(1):41-43.

(下转第 908 页)

例数均低于对照组, 两者的对比提示治疗组事件发生率有减少的趋势, 限于本临床观察样本量较小, 将来可以行大样本量的观察研究, 以进一步明确该方的临床疗效。

虽然有些心肌梗死患者出现“手足青至节”、全身冷汗出、四肢厥冷、呼吸微弱等阳脱之象, 但我们认为, 这正是热毒盛于里, 格阴于外的表现, 因此属真热假寒证。对于冠心病患者来说, 机体内在的炎症反应和动脉粥样硬化形成的不稳定斑块以及斑块不稳定造成的心肌缺血症状是其病的根本。我们认为, 斑块的炎症反应和斑块温度升高与中医的火热病机相类同。而且这种火热病邪甚至表现为“毒邪”之特点, 起病急重、迅猛发展, 可使患者暴病暴死。冠心病炎症反应和中医的热毒病机的相关性, 是疾病宏观与微观的统一, 是外在表现与内在机理的统一。清热活血方在本研究中被初步证明是安全的, 治疗组中未出现明显阳虚的证候, 并且未发现肝肾功能的异常。总之, 清热活血方短期使用对于改善患者火热证候, 降低体内炎症反应水平都有着一定的作用, 其优势在于抓住急性心肌梗死热毒的病机本质, 谨守病机, 简化治疗方案, 远期预后有待进一步研究。

参考文献

[1]Perers E, Caidahl K, Herlitz J, et al. Treatment and short-term outcome in women and men with acute coronary syndromes[J]. Int J Cardiol, 2005, 103(2) : 120-127.

[2]Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, et al. Predictive value of C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris undergoing coronary artery stent implantation[J]. Am J Cardiol, 2000, 85(3) : 92-95.

[3]吴辉, 刘煜德, 吴伟, 等. 清热解毒法对肺炎衣原体感染致兔动脉粥样硬化的干预作用[J]. 广州中医药大学学报, 2006, 23(2) : 151-154.

[4]吴伟, 刘煜德, 李荣, 等. 肺炎衣原体感染对动脉硬化斑块面积的影响及黄芩苷的干预作用[J]. 广州中医药大学学报, 2006, 23(4) : 322-329.

(上接第 900 页)

[2]张兆杰, 周卫, 郭培华, 等. 中药改善地方性氟骨症患者体征的临床观察[J]. 北京中医药杂志, 2009, 28(7) : 524-525.

[3]王慧明, 周卫, 郭培华, 等. 郭氏马钱汤对中度氟骨症肘、膝关节屈伸运动的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2009, 31(3) : 212-214.

[4]中华人民共和国卫生部. 中华人民共和国氟骨症行业标准[S]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 1-2.

[5]视觉模拟评分法[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2004, 9(11) : 483.

[6]张国华, 朱燕娜, 鲍梦周. 小鼠对马钱子碱耐受性及身体依赖性的初步探讨[J]. 河南医科大学学报, 1993, 28(1) : 10-11.

[5]Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina) [J]. Circulation, 2002, 106(14) : 1893-1900.

[6]Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patient with acute myocardial infarction) [J]. J Am coll Cardiol, 2004, 44(3) : 671-719.

[7]国家中医药管理局胸痹急症协作组东北分组. 胸痹心厥(冠心病心肌梗死) 急症诊疗规范[S]. 1995: 1-2.

[8]沈绍功. 中医心病诊断疗效标准与用药规范[M]. 北京: 北京出版社, 2001: 17-18.

[9]邝枣园, 黄衍寿, 吴伟, 等. 黄芩苷对肺炎衣原体诱导的内皮细胞粘附因子表达的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2004, 21(6) : 454-456.

[10]刘煜德, 吴伟, 王嵩, 等. 黄芩苷抗肺炎衣原体致动脉内皮细胞损伤研究[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(12) : 1645-1647.

[11]Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes [J]. Circulation, 2003, 107(16) : 2109-2114.

[12]Chalikias GK, Tziakas DN, Kaski JC, et al. Intedeukin-18: interleukin-10 ratio and in-hospital adverse events in patients with acute coronary syndrome [J]. Atherosclerosis, 2005, 182(1) : 135-143.

(收稿日期: 2009-12-30; 修回日期: 2010-06-22)

[编辑: 叶晨]

[7]殷武. 马钱子临床与药理研究进展[J]. 江苏中医, 2000, 21(7) : 43.

[8]Mertz W 主编. 朱莲珍主译. 人和动物的微量元素营养[M]. 青岛: 青岛出版社, 1994: 297-339.

[9]Krishnamachari KA. Skeletal fluorosis in humans: a review of recent progress in the understanding of the disease[J]. Prog Food Nutr Sci, 1986, 10(3-4) : 279-314.

[10]Grynpas MD, Cheng PT. Fluoride reduced the rate of dissolution of bone[J]. Bone Miner, 1988, 5(1) : 1-9.

[11]中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 广州: 广东科技出版社, 1995: 39.

(收稿日期: 2010-03-08; 修回日期: 2010-06-21)

[编辑: 邓媛]