

针刺治疗骨关节炎的疗效评价

——介绍马里兰大学的一种循序渐进研究的方法

劳力行,布赖恩·博尔曼

(马里兰大学医学院结合医学中心,巴尔的摩,马里兰州 21207,美国)

[摘要] 骨关节炎是一种最常见的关节炎。常规疗法治疗不仅常伴有令人苦恼的副作用,而且屡屡无效。针灸和中医药疗法用于治疗疼痛和其他机能障碍病症已有数千年历史。然而,针灸和中医药疗法有效性的科学证据尚不明确,用西方生物医学模式来评价其有效性是一个巨大的挑战。十余年来,马里兰大学研究小组采用系统的、循序渐进的研究方法,致力于评估针刺治疗膝骨关节炎的功效。其成功经验可能为未来研究针灸和中医药提供一种有效的模式。

[关键词] 骨关节炎,膝;随机对照临床试验;结果评价;针刺疗法

[中图分类号] R245.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-1977(2005)06-0421-05

Evaluating the effects of acupuncture on knee osteoarthritis: A stepwise approach to research, University of Maryland experience

Lixing Lao, Ph.D., L.Ac., and Brian Berman, MD

(Center for Integrative Medicine, School of Medicine, University of Maryland, Third Floor, James Kernan Hospital Mansion, 2200 Kernan Drive, Baltimore, Maryland 21207, USA)

ABSTRACT Conventional treatments for osteoarthritis (OA), the most common form of arthritis, are associated with unpleasant adverse effects and often ineffective. Acupuncture and traditional Chinese medicine (TCM) have been used for thousands of years to treat pain and other dysfunctions. However, the scientific evidence on the efficacy of acupuncture and TCM is equivocal, and adapting the Western biomedical model to assess them is a great challenge. By adopting a systematic, step-by-step approach, the research team at the University of Maryland has been carefully evaluating the effectiveness of acupuncture on knee OA over the past 10 years. Their successful experience may be a useful model for future acupuncture and TCM research.

KEY WORDS osteoarthritis, knee; randomized controlled clinical trials; outcome assess; acupuncture therapy

J Chin Integr Med, 2005, 3(6):421-425

①

1 引言

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种最常见的关节炎,是造成残疾、肢体功能受限和卫生资源消耗的主要原因,在老年人群中尤为如此。到目前为止,常规医学中尚没有治愈骨关节炎的有效方法。现在常用的药物疗法包括:非麻醉性镇痛药,如扑热息痛、非甾体类抗炎药,局部镇痛药(辣椒辣素乳膏),麻醉性镇痛药和关节内甾体类注射剂。然而,常规

疗法对于骨关节炎往往无效,同时治疗疼痛和关节僵硬症状的常用药物制剂,尤其是非甾体类抗炎药,可能给患者带来不适,有时甚至有严重的副作用^[1~6]。

膝关节炎的主要临床表现是疼痛和活动受限。在中国和其他亚洲国家,传统中医药(包括针刺)用于治疗包括骨关节炎在内的关节病变已有数千年历史。关节疼痛属于中医“痹”证范畴,指患病关节经气阻滞。一般认为,其病因包括“风”、“寒”、“湿”等

[作者简介] 劳力行,男,博士,副教授。

Correspondence to: LAO Lixing, Ph.D., Associate Professor. E-mail: llao@compmed.umm.edu

This study was supported by the National Center for Complementary and Alternative Medicine and National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, NIH, grant number U01 AT00171 and the Maurice Laing Foundation.

外因和脏腑不足,特别是老年人“肝肾不足”等内因。尽管近年来针刺疗法在西方国家越来越普及,并且许多科学研究致力于评价针刺的有效性,但仍然缺乏设计完好的严谨的临床试验^[7]。2004 年 12 月我们成功完成迄今最大的针刺治疗膝骨关节炎的Ⅲ期临床试验并发表在美国有影响的医学杂志《内科医学年鉴》(*Annals of Internal Medicine*)上^[8]。现介绍我们多年来循序渐进研究的成功经验仅供参考并以期抛砖引玉。

2 马里兰大学关于针刺治疗骨关节炎的疗效评价研究

12 年前我们着手研究骨关节炎时,大量的系统性回顾研究表明,当时的关于针刺疗效的临床试验结论是存在争议的^[9,10]。这很大程度上是由于许多研究的研究方法质量拙劣。方法学方面的问题包括实验设计不充分、样本量小、随机化不适当、缺乏对

照组、缺乏明确的纳入(排除)标准、缺乏疗效判定标准、缺乏独立的结果评价、没有正确地使用盲法、随访不充分,以及数据统计分析不当^[9,10]。此外,大部分此类研究缺乏准备充分、循序渐进的研究方法,大规模研究之前很少有探索性和预试验性的研究^[11]。

为了研究这些问题并确保研究的科学合理性,我们遵循美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)发布的关于临床试验研究的指导方案^[12,13](表 1),在着手计划研究针刺治疗膝骨关节炎有效性时采用了一种系统的逐步研究的方法。我们组成了一个强有力的、有相关研究背景的研究小组,包括一位医学博士兼补充替代医学专家以监督研究和评估治疗的副作用,一位针灸研究员兼执业针灸师以设计针刺治疗方案,一位擅长于膝骨关节炎研究的风湿病学家,一位有着广泛临床经验生物统计学家和一位研究方法学家以保证研究设计的科学性和严谨性。

表 1 FDA 指导方案中临床试验的类型和特点

类型	主要特点
I 期	药物作用、合适剂量、安全性的预初研究。采用典型的非随机化的人体初步试验,通常不设对照组。
II 期	疗效评价的预初研究,进一步研究药物的剂量和安全性。试验可以是随机化的。比 I 期的研究规模大,但总体来看还是小规模。
III 期	评估剂量效应,评价长期使用的安全性和有效性。试验是随机化的。治疗必须显示良好的风险/效益比。

2.1 I 期临床试验 根据 FDA 的描述, I 期临床试验的规模小,无对照组,用以确定剂量和安全性的基本参数。在开始 I 期临床试验前,我们对中医药(针灸)教科书、古代中医经典专著中关于针刺疗法的描述和其他研究者关于针刺治疗骨关节炎的现代研究报告进行了仔细而广泛的文献回顾。然后经过与两所针灸学院的经验丰富的针灸学家和针灸教员的讨论和咨询,我们制定了治疗方案。我们按照这份治疗方案治疗我们医院的膝骨关节炎患者,并密切观察患者的反应。为了使变量最小化并适应西方的研究方法学标准,我们运用了公式化的针刺治疗方案(也即所有病人的取穴都是一样的),而不是因人而异的个体化治疗方案。

针刺治疗方案,穴位选择和依据^[14]: 穴位选择基于传统中医理论,使用疼痛区局部穴位及经脉循行经过该疼痛区域的远端穴位^[15,16]。局部取穴为阴陵泉(GB 34)、阴陵泉(SP 9)、足三里(ST 36)、犊鼻(ST 35)和经外奇穴膝眼。远端取穴为昆仑(BL 60)、悬钟(GB 39)、三阴交(SP 6)和太溪(KI 3)。针刺这 9 个穴位时,每个患者的每个穴位都出现了局部的重、麻、痛或感觉异常等“得气”的针感。留针 20 min。电针治疗(低于 10 Hz 的低频电刺激)只用

于犊鼻(ST 35)和膝眼,因为它们正好位于腋下区域。不使用艾灸和其他针灸方法。患者每周接受 2 次针刺,治疗 8 周,共 16 次。

1993~1994 年间我们进行了 I 期的初步研究,该研究发表在 1995 年的《骨关节炎和软骨》杂志上^[17]。该小样本研究包括 12 名有中到重度膝骨关节炎症状的患者,无对照组,用于研究传统中国针刺疗法对膝骨关节炎症状的有效性和患者的耐受性。使用标准的结果评定方法,分别在治疗前、治疗第 4、8 周和第 12 周进行疗效评价。结果评定包括 Western Ontario McMaster (WOMAC)骨关节炎指数和 Lequesne 疼痛与功能指数、50 步定时步行以及患者与医生的综合评价。结果显示,与治疗前相比较,治疗第 4 周时, WOMAC 与 Lequesne 指数和 50 步定时步行均有显著改善 ($P \leq 0.05$),在第 8 周时这些改善更加明显 ($P \leq 0.01$),并且在第 12 周时(即针刺治疗结束 4 周后)仍保持统计学差异 ($P \leq 0.01$)。在第 8 周、第 12 周时,患者中有中等或明显改善的百分率分别为 50% 和 73%,医生评估的整体改善率分别为 62% 和 64%。未发现针刺引起的副作用。

该预试验提示,对于有症状而常规药物疗法无

效的膝骨关节炎患者,传统中医针刺疗法可以作为
一种辅助疗法。有必要对这种安全的治疗方法开展
进一步的研究。

2.2 II 期临床试验 尽管与治疗前比较有显著改
善,但因为没有对照组,不能确定这种改善是由于针
刺的治疗效应,还是仅仅由于“中位数-回归”——即
该病本身在发病过程中的自愈现象。因此我们接下
来的 II 期临床试验包括一组延缓治疗的对照组(即
空白对照组,但该组患者会在对照期后受到治疗)来
评价这种病情的缓解是由于疾病的自然演变还是治
疗的效应。

我们 II 期的随机临床试验用于研究在常规西药
疗法(标准监护, standard care)上加针刺治疗作为辅
助疗法在减轻膝骨关节炎老年患者的疼痛和功能障
碍方面的疗效,与仅接受常规西药疗法的对照组作
比较^[16]。73 例有膝骨关节炎症状的患者随机分为
针刺治疗组 36 例和标准监护对照组 37 例。针刺治
疗组立即给予针刺治疗,而对照组延缓治疗,他们被
放在针刺候诊名单内,在 12 周研究周期结束后给予
针刺治疗。

针刺治疗组接受针刺和电针治疗,治疗时间为
每周 2 次,共 8 周(延用在我们的 I 期研究已显示有
效的疗法)。两组患者都继续使用先前使用的药物
(baseline medication)。

患者在治疗前、治疗第 4、8 周和第 12 周进行
WOMAC 和 Lequesne 指数的自我评分。评估患者的
专家和收集患者调查问卷的研究护理人员对治疗
组分配情况都不知情(blinded to the treatment
group assignments)。

对照组患者和原先的针刺治疗组患者所得的数
据混和进行组内分析。结果显示,随机分入针刺治
疗组的患者的 WOMAC 评分和 Lequesne 指数与仅
接受标准监护的患者比较有明显改善($P \leq 0.01$)。
两组评分显示明显不同的趋势:随着治疗时间的推
移,针刺组的疼痛评分减少了,但对照组没有。针刺
组的 WOMAC 总积分在治疗第 4、8 周分别减少
34%、42%,在第 12 周(即治疗已停止 4 周以后)仍
减少 35%。而对照组在治疗第 4、8 周和第 12 周与
治疗前相比无明显变化。治疗组和对照组之间的
WOMAC 总评分的区别在治疗第 4 周($P \leq 0.01$)
和第 8 周($P \leq 0.001$)都很明显。在 8 周的治疗周
期结束后,我们继续监测针刺治疗组患者 16 周,共
观察了 24 周。在治疗停止 4 周后即第 1 次治疗 12
周后疗效似乎有轻微减弱,24 周后症状又回落到治
疗前。未观察到治疗引起的不良反应^[16]。

2.3 III 期临床试验 从 I 期和 II 期的研究我们可

以看出:(1)经过每周 2 次共 8 周的针刺治疗后,膝
骨关节炎患者的四肢僵硬和疼痛的症状明显减轻,
生理功能显著改善。(2)治疗停止 4 周后即第 12 周
时,仍保持症状改善状态,但在 24 周时症状恢复到
治疗前水平。(3)针刺组优于未治疗组,这表明患者
病情的改善不是仅仅由于疾病的自愈趋势。(4)针
刺治疗方案恰当有效,患者对治疗有很好的耐受性。
(5)未观察到与该针刺治疗相关的不良反应。

然而,我们仍不能确定膝骨关节炎症状改善是
缘于针刺治疗效果,还是安慰剂的效用和(或)其他
的非特异性效应,例如接受针刺治疗的患者受到了
较多医疗人员的关注或者治疗组患者对治疗有更高
期望。此外,还不能确定该研究结果是否可在更大
样本的试验中重现。于是我们开展了一个大样本
的、多中心的、有安慰剂对照的、随机的 III 期临床
研究,以确定针刺作为膝骨关节炎辅助疗法的有效性。
该历时 4 年的研究由美国国立卫生研究院和国立补
充替代医学中心提供资助^[8]。

基于我们的经验以及从先期骨关节炎研究和其
他针刺研究获得的资料,我们仔细地设计了试验,包
括:(1)估计适当充分的样本量;(2)明确纳入及排除
标准,包括疾病的 X 线摄片确诊;(3)参照我们在其
他临床试验已被确认可行的假针刺方法(即安慰剂
疗法)^[18],增设了一组假针刺对照组;(4)根据临床随
访疗效修正治疗时间,以提供长效的针刺效果,在每
周 2 次共 8 周的集中治疗后按照递减的原则增加额
外的治疗;(5)通过独立的评估和数据收集建立标
准的结果评价;(6)观察周期长达 26 周^[8]。

符合纳入标准的 570 名患者,随机分为针刺组
190 例,假针刺组 191 例和辅导教育组 189 例。

针刺治疗组在最初的 8 周每周接受 2 次治疗,
接下来 2 周每周 1 次,然后 4 周每两周 1 次,最后
12 周每月 1 次。仍选用 32 号针(直径为 0.25 mm)
及针刺初步研究中使用的 9 个穴位。9 个穴位都要
求获得“得气”感。双侧膝关节的膝眼穴用低频电
流(8 Hz)电针 20 min。

假治疗组采用与治疗组相同的治疗时间。但
是,针是粘在治疗点上而不插入体内的。为了加强
盲法,取脐两旁胃经和脾经之间的假穴点进行针刺。
分别在第 0、4、8、14 和 26 周进行标准结果测定。
结果显示:8 周时真实治疗组与假针刺治疗组成员
相比,WOMAC 功能积分有明显改善($P = 0.01$)。
26 周时,真实治疗组与假针刺治疗组患者比较,
WOMAC 功能积分($P = 0.01$)、WOMAC 疼痛积分
($P = 0.003$)和患者整体评价($P = 0.02$)得到更加
显著的改善。见图 1。

统计结果显示,患者普遍都不知道他们的治疗分配情况,说明双盲是成功的,过程足够隐秘。针刺治疗中未观察到明显副作用。

根据这些结果,我们得出结论,针刺治疗膝关节炎安全有效,与假针刺组或辅导教育组相比更能减轻痛苦、改善功能^[8]。

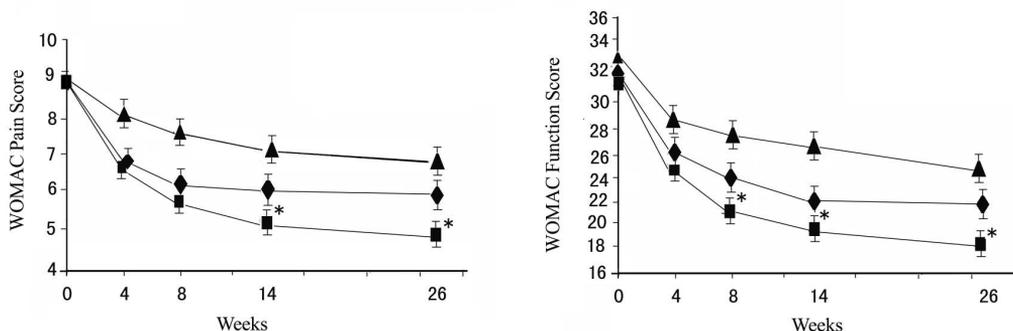


图1 26周观察期间真实针刺组(■)、假针刺组(◆)、辅导教育对照组(▲)患者 WOMAC 疼痛积分和功能积分的比较(* P≤0.05)

3 结 语

由于针刺治疗方法独特,又根源于古老的东方文化,对其做出科学评价是一个巨大的挑战。我们的经验表明,成功且科学合理的传统中医药研究决定于:(1)形成一支跨学科的研究队伍,其专家成员能客观无偏地看待针刺(传统中医学)和常规医学研究,并在各自领域有着丰富的知识与经验;(2)采用准备充分、循序渐进的研究方法。

此外,针刺(中国传统医学)研究必须是多方面的,不仅要评定临床有效性和安全性,还要研究产生疗效的作用机制,及社会经济因素如成本-效益。我们结合医学中心正进行针刺作用机制^[19-21]和纵向评价针刺治疗关节炎患者的成本-效益的流行病学研究。我们的任务是使用“金标准”的研究方法进一步评价针刺和其他的传统中医药疗法,继承和发扬古老的中医药学的精华。我们将继续进行包括中草药、身心训练(如气功、太极拳)和饮食疗法在内的传统中医药系列疗法对关节炎及其他肌肉-骨骼疾病作用的科学研究。为了充分发挥中医的疗效,并为受关节疾病痛苦折磨的患者提供最安全最有效的治疗,我们要从中医临床工作的实际出发,不仅要评价传统中医疗法与常规医学疗法相结合的作用,而且还要评价不同的中医药疗法相结合(如针刺加中药)的作用。

笔者注:在本文截稿前,我们研究小组刚从美国国立卫生研究院申请(竞投)到一个达 600 万美元的研究基金以进行一项 5 年的中医药对关节炎影响的试验中心研究计划。此试验中心包含三个研究课题(即一个中药方剂的临床试验,一个针刺机理的基础实验和一个中药机理的基础实验)和三个课题支助

核心(即一个中药质量控制核心,一个数据处理统计核心和一个行政调节管理核心)。

致谢:本研究受美国国立卫生研究院补充替代医学中心和关节炎与肌骨骼皮肤病研究所资助(项目编号:U01 AT00171,P01 AT002605-01A1),并得到 Maurice Laing 基金资助。笔者并致谢美国中医药杂志同意转译本文。

[参考文献]

- Somerville K, Faulkner G, Langman M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bleeding peptic ulcer[J]. Lancet, 1986, 1(8479): 462-464.
- Brooks PM, Potter SR, Buchanan WW. NSAID and osteoarthritis—help or hindrance? [J]. J Rheumatol, 1982, 9 (1): 3-5.
- Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs[J]. N Engl J Med, 1994, 331 (25): 1675-1679.
- Buffum M, Buffum JC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the elderly[J]. Pain Manag Nurs, 2000, 1(2): 40-50.
- Stiel D. Exploring the link between gastrointestinal complications and over-the-counter analgesics: current issues and considerations[J]. Am J Ther, 2000, 7 (2): 91-98.
- Davies NM, Jamali F. COX-2 selective inhibitors cardiac toxicity: getting to the heart of the matter[J]. J Pharm Pharm Sci, 2004, 7 (3): 332-336.
- NIH Consensus Conference. Acupuncture[J]. JAMA, 1998, 280 (17): 1518-1524.
- Berman BM, Lao L, Langenberg P, et al. Effectiveness of acupuncture as adjunctive therapy in osteoarthritis of

- the knee; a randomized, controlled trial[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141 (12): 901-910.
- 9 Ernst E. Acupuncture as a symptomatic treatment of osteoarthritis. A systematic review[J]. *Scand J Rheumatol*, 1997, 26 (6): 444-447.
 - 10 Ezzo J, Hadhazy V, Birch S, *et al.* Acupuncture for osteoarthritis of the knee; a systematic review[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44 (4): 819-825.
 - 11 Lao L, Ezzo J, Berman B, *et al.* Assessing clinical efficacy of acupuncture: Considerations for the future design of clinical trials in acupuncture[A]. In: Stux G, Hammerschlag R (Eds.). *Scientific basis of acupuncture*[M]. Berlin: Springer-Verlag, 2000. 187-209.
 - 12 FDA. CDER Handbook[M/OL]. 2005. <http://www.fda.gov/cder/handbook/>.
 - 13 Niebuhr B. Handbook of clinical trial and epidemiological research designs [M/OL]. 2000. http://www.sahs.utmb.edu/Pellinore/intro_to_research/clintrls.htm.
 - 14 Cheng X. *Chinese acupuncture and moxibustion*[M]. Beijing: Beijing Foreign Languages Press, 1987.
 - 15 O'Connor J, Bensky D. *Acupuncture — A comprehensive text*[M]. Chicago: Eastland Press, 1981.
 - 16 Berman BM, Singh BB, Lao L, *et al.* A randomized trial of acupuncture as an adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 1999, 38 (4): 346-354.
 - 17 Berman B, Lao L, Greene M, *et al.* Efficacy of traditional Chinese acupuncture in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis; a pilot study[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 1995, 3(2): 139-142.
 - 18 Lao L, Bergman S, Hamilton GR, *et al.* Evaluation of acupuncture for pain control after oral surgery; a placebo-controlled trial[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1999, 125 (5): 567-572.
 - 19 Lao L, Zhang RX, Zhang G, *et al.* A parametric study of electroacupuncture on persistent hyperalgesia and Fos protein expression in rats[J]. *Brain Res*, 2004, 1020 (1-2): 18-29.
 - 20 Zhang RX, Lao L, Wang L, *et al.* Involvement of opioid receptors in electroacupuncture-produced anti-hyperalgesia in rats with peripheral inflammation[J]. *Brain Res*, 2004, 1020 (1-2): 12-17.
 - 21 Zhang RX, Lao L, Wang X, *et al.* Electroacupuncture combined with indomethacin enhances antihyperalgesia in inflammatory rats[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2004, 78 (4): 793-797.
- [收稿日期] 2005-08-16 [本文编辑] 周爽 周庆辉