

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.02.028

中药内外兼治对早期膝关节骨性关节炎骨代谢和炎性反应的影响

李 勇

河南省商丘市立医院骨科,河南商丘 476000

摘要:目的 探讨中药内外兼治对膝关节骨性关节炎(KOA)骨代谢和炎性反应的影响。方法 选取 2019 年 5 月至 2021 年 1 月该院收治的 89 例 KOA 患者为研究对象,对照组 43 例,采用口服独活寄生汤加减治疗,观察组 46 例,在对照组基础上采用中药熏洗治疗。比较两组治疗前、治疗 12 周后血清炎症因子水平[白细胞介素(IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和环氧合酶-2(COX-2)]、骨代谢指标[骨钙素(BGP)、骨保护素(OPG)、胰岛素样生长因子 1(IGF-1)及成纤维细胞生长因子 2(FGF-2)]水平及 WOMAC 评分。结果 治疗后两组血清 IL-1、IL-6、TNF- α 及 COX-2 水平均较治疗前降低,BGP、OPG、IGF-1 水平均较治疗前增高,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组血清 IL-1、IL-6、TNF- α 及 COX-2 水平均低于对照组,BGP、OPG、IGF-1 及 FGF-2 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组关节疼痛、关节僵硬、关节活动评分及 WOMAC 总分均较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组关节僵硬、关节活动评分及 WOMAC 总分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 以独活寄生汤加减内服,辅以局部祛邪药物熏洗治疗对于增强 KOA 治疗效果有显著作用,其机制与减轻关节炎性反应,提高骨合成代谢作用有关。

关键词:膝骨关节炎; 炎症因子; 骨代谢; 独活寄生汤

中图法分类号:R246.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)02-0237-04

膝关节骨性关节炎(KOA)是好发于中老年人群的慢性疾病,发病率可达 88%,其中女性的发病风险高于男性^[1]。对于早期 KOA 的治疗,现代医学多以缓解疼痛为主,主要止痛药物为非甾体抗炎药,而此类药物长期使用不仅会产生不良反应,并且无益于延缓关节病变的进展^[2]。中医学理论认为,KOA 的发生多以肝肾亏虚为根本原因,风寒湿瘀等外邪或病理产物痹阻关节而发病,因此治疗主张标本兼治^[3]。以独活寄生汤为基础的辨证加减治疗对于缓解患者关节症状、改善关节功能有显著的效果。笔者通过长期临床实践发现,联合中药外治可增强中药内服的治疗效果,因此本研究通过对不同治疗方式下 KOA 患者血清炎症因子、骨代谢指标以及膝关节临床症状进行比较,旨在明确中药内外兼治的效果,并初步探讨其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2019 年 5 月至 2021 年 1 月本院收治的 KOA 患者作为研究对象,根据入院时间先后顺序进行编号,单数号纳入观察组,双数号纳入对照组,每组各 48 例。再根据纳入及排除标准,观察组最终纳入 46 例,其中男 18 例,女 28 例;年龄 55~72 岁,平均(64.57±4.38)岁;Kellgren-Lawrence(K-L)分级:I 级 15 例,II 级 21 例,III 级 10 例;病程 3~24 个月,平均(13.72±2.97)个月。对照组最终纳入 43 例,其中男 16 例,女 27 例;年龄 57~74 岁,平均(65.03±4.05)岁;K-L 分级:I 级 12 例,II 级 22 例,III 级 9 例;病程 1~24 个月,平均(12.96±3.05)个

月。两组年龄、性别、病程及 K-L 分级比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:年龄≥55 岁;符合《骨关节炎诊疗指南(2018 年版)》^[4] 中的 KOA 相关诊断标准;K-L 分级 I~III 级;自愿接受相关治疗方案,治疗时间达 12 周。排除标准:既往关节腔注射治疗或手术治疗史者;有膝关节外力损伤史者;合并有关节畸形或先天性关节结构异常者;治疗期间接受其他治疗或治疗中断者;治疗期间发生其他严重外伤或内科疾病对研究结果造成影响者。

1.3 方法 对照组予口服中药汤剂治疗,以独活寄生汤为基础方,方药组成:独活 15 g,防风 10 g,细辛 6 g,秦艽 15 g,桑寄生 24 g,杜仲 30 g,川牛膝 15 g,肉桂 10 g,当归 15 g,川芎 15 g,白芍 30 g,生地黄 18 g,人参 15 g,茯苓 20 g,甘草 5 g。随证加减:气虚甚者加黄芪 30 g;阴虚甚者去生地黄、肉桂,加熟地黄、山茱萸各 30 g,黄柏 15 g;阳虚甚者加附片 20 g;痰湿明显者加木瓜 20 g、枳实 15 g;湿热明显者加薏苡仁 30 g,黄柏 15 g;寒湿明显者加防己 15 g,黄芪 20 g;疼痛甚者加乳香、没药各 15 g。药物以冷水浸泡 30 min,分 2 次煎煮,每次 30 min,余汤药约 800 mL,分 3 次温服(早中晚各 1 次)。观察组予中药内外兼治,口服中药汤剂同对照组,同时进行中药熏洗治疗,方药组成:独活 60 g,伸筋草、海风藤、络石藤各 50 g,艾叶、威灵仙、川乌、草乌、红花各 30 g,紫花地丁、蒲公英各 20 g,以水浸泡 30 min,大火煮沸后文火煎煮 40

min,余药汤约 2 000 mL 倒入水桶中,在水温 70~80 ℃时将双膝架于水桶上方,取毛巾将双膝及桶口完全遮盖进行熏蒸。待水温降至 40~45 ℃时将双膝浸于药汤中进行浸泡、擦洗。早晚各 1 次,熏洗药汤可加热后重复使用 1 次。两组患者均连续治疗 12 周,每 2 周复诊 1 次。

1.4 观察指标 (1)实验室检查:患者分别于治疗前和治疗后抽取空腹静脉血 5 mL,采用酶联免疫吸附试验检测血清炎症因子白细胞介素(IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和环氧合酶-2(COX-2)水平;另采用放射免疫法检测骨代谢指标骨钙素(BGP)、骨保护素(OPG)、胰岛素样生长因子 1(IGF-1)以及成纤维细胞生长因子 2(FGF-2)水平。(2)临床症状评估:应用 WOMAC 评分量表对患者关节疼痛(5 个条目)、关节僵硬(2 个条目)、关节活动(17 个条目)情况进行评估,每个条目按自觉无症状(0 分)、轻度(1 分)、中度(2 分)、重度(3 分)、极重度(4 分)进行评分。

1.5 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件进行数据分析。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较

采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后血清炎症因子水平比较 治疗后两组血清 IL-1、IL-6、TNF- α 及 COX-2 水平均较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组血清 IL-1、IL-6、TNF- α 及 COX-2 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组治疗前后骨代谢指标水平比较 治疗后两组血清 BGP、OPG、IGF-1 水平均较治疗前增高,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组血清 BGP、OPG、IGF-1 及 FGF-2 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组治疗前后 WOMAC 各项目评分及总分比较 治疗后两组关节疼痛、关节僵硬、关节活动评分及 WOMAC 总分均较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组关节僵硬、关节活动评分及 WOMAC 总分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后关节疼痛评分在两组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 1 两组治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-1($\mu\text{g}/\text{L}$)		IL-6($\mu\text{g}/\text{L}$)		TNF- α ($\mu\text{g}/\text{L}$)		COX-2(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	46	67.69 \pm 3.77	45.85 \pm 3.20 [*]	93.79 \pm 6.44	43.68 \pm 4.74 [*]	107.06 \pm 15.21	38.47 \pm 7.20 [*]	26.07 \pm 3.59	11.17 \pm 1.29 [*]
对照组	43	66.61 \pm 3.99	51.76 \pm 4.29 [*]	92.53 \pm 6.92	69.92 \pm 5.46 [*]	106.89 \pm 15.11	79.77 \pm 11.19 [*]	26.97 \pm 3.12	19.43 \pm 2.26 [*]
t		1.312	7.447	0.052	20.616	1.267	21.082	0.891	24.401
P		0.193	<0.001	0.959	<0.001	0.208	<0.001	0.375	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$ 。

表 2 两组治疗前后骨代谢指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BGP($\mu\text{g}/\text{mL}$)		OPG(pg/mL)		IGF-1($\mu\text{g}/\text{L}$)		FGF-2(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	46	2.85 \pm 1.24	5.99 \pm 1.55 [*]	2.88 \pm 1.16	5.33 \pm 1.51 [*]	83.94 \pm 3.24	97.67 \pm 3.05 [*]	24.07 \pm 4.04	33.93 \pm 3.50 [*]
对照组	43	3.16 \pm 1.28	4.45 \pm 0.84 [*]	2.95 \pm 1.26	4.69 \pm 1.31 [*]	82.77 \pm 3.95	84.01 \pm 3.68 [*]	25.03 \pm 3.85	24.79 \pm 3.79
t		1.178	5.953	0.270	2.118	1.648	19.236	1.155	11.887
P		0.242	<0.001	0.788	0.037	0.103	<0.001	0.251	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前后 WOMAC 各项目评分及总分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	关节疼痛		关节僵硬		关节活动		总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	46	10.30 \pm 1.36	5.16 \pm 1.21 [*]	5.30 \pm 1.10	2.01 \pm 0.63 [*]	35.52 \pm 4.67	15.81 \pm 2.33 [*]	51.12 \pm 4.46	22.99 \pm 2.66 [*]
对照组	43	10.16 \pm 1.22	5.04 \pm 1.13 [*]	5.05 \pm 1.11	2.94 \pm 0.80 [*]	36.52 \pm 4.46	18.10 \pm 2.99 [*]	51.72 \pm 4.85	26.09 \pm 3.10 [*]
t		0.505	0.470	1.100	6.089	1.026	4.042	0.605	5.078
P		0.615	0.639	0.274	<0.001	0.308	<0.001	0.547	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$ 。

3 讨 论

独活寄生汤是中医治疗骨性关节炎的常用方剂, 中医理论认为肾主骨, 骨病则病位多在于肾, 肾精不足、肾气亏虚、肾阴阳失调等均可出现关节不利、疼痛等症状, 基于肝肾同源的理论, 肝藏血、主疏泄的功能特点是肾精、肾气维持正常的重要基础, 因此对于以骨关节不利为主要病理特点的 KOA 治疗大多采取补益肝肾的治疗原则。独活寄生汤中以桑寄生、川牛膝、杜仲补益肝肾, 强筋健骨; 关节疼痛在中医理论中有气血痹阻不通的病变特点, 其诱因大多为外受风寒湿邪或内生血瘀等, 因此方中以独活、细辛、秦艽、防风祛风除湿, 肉桂、细辛温里散寒, 当归、白芍、生地黄、川芎养血活血; 另外, 脾为后天之本, 机体气血生成皆有赖于脾之运化, 因此肾精、肾气不足大多伴有脾虚脾弱之生化无力之象, 方中以人参、茯苓、甘草补脾之虚, 为肝肾之源提供保障。既往研究显示, 通过内服独活寄生汤可有效改善 KOA 患者的临床症状, 在抗炎、缓解疼痛以及改善关节活动度方面均具有显著效果^[5-7]。基于中医理论中痹证的病因病机, 外受风寒湿邪及局部血瘀是 KOA 重要的发病原因, 虽然内服方药中已有针对性的治疗药物, 但笔者认为内服的药理作用在于调节全身脏腑气血, 而在局部增加外治法可增强祛除风寒湿邪的作用, 且近年来越来越多的临床研究证实, 中药熏蒸可改善肢体供血血管的血流动力学, 有助于防止血瘀形成^[8-10]。因此针对 KOA 的临床特点, 外用方以大剂量独活祛风除湿, 伸筋草、海风藤、络石藤舒经活络, 艾叶、威灵仙、川乌、草乌、红花散寒通脉, 为防止外邪留滞成毒, 因此辅以小剂量紫花地丁、蒲公英清热解毒。治疗方法上, 熏蒸法可利用热力作用舒展肌腠, 使药性得以内入肌表, 亦可使风寒湿邪外出有路, 待水温适宜后浸泡熏洗则可使药汁渗透肌表, 增加药物作用时间。本研究结果显示, 通过单纯中药口服和中药口服联合中药熏洗治疗后, KOA 患者关节疼痛、僵硬及关节活动情况均较治疗前明显改善, WOMAC 总分明显降低, 且治疗 12 周后采用中药口服联合中药熏洗治疗的患者关节僵硬、关节活动评分及 WOMAC 总分相比中药口服治疗患者改善更加显著, 提示增加中药熏洗治疗可增强对关节运动障碍的治疗效果。

IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子是影响炎症介质产生的诱导因素, 而关节滑膜炎症的发生主要由关节滑膜细胞和软骨细胞分泌的炎症介质引起, 因此在 KOA 患者中可检出血液或滑膜液中 IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子水平增高^[11], 然而现有的抗炎药物治疗并不能有效降低 KOA 患者的炎症水平, 辅以镇痛药物也仅能短期缓解疼痛, 对 KOA 患者关节活动受限的症状并无明显的缓解或消除作用。目前关节腔内注射透明质酸钠、富血小板血浆作为常规西医外治方案, 其作用机制主要与上述药物对软骨细胞和

滑膜细胞的促合成代谢作用、抗软骨降解作用及促软骨再生作用密切相关^[12-13]。本研究对患者进行了相应的炎症因子和骨代谢指标检测, 结果显示, 采用中药口服联合中药熏洗治疗的患者治疗后血清 IL-1、IL-6、TNF- α 、COX-2 水平低于采用中药口服治疗的患者, BGP、OPG、IGF-1、FGF-2 水平高于采用中药口服治疗的患者, 由此推测患者关节症状的进一步改善与上述炎症因子、骨代谢指标水平的改善有关。结合中医基础理论, 笔者认为外邪侵入机体并使机体发生病理变化的根本在于正虚, 骨关节病变乃因肝肾亏虚, 正虚则生化不足, 亦不能驱邪, 留滞关节, 日久则可生湿成瘀, 瘀而化热则可腐蚀局部组织、耗伤局部津液, 临床表现与炎性反应、关节滑液缺失较为一致。因此通过补益肝肾恢复正气, 使生化有源, 则可表现为骨生成代谢水平的增强, 内服药物可祛排除侵机体之邪, 增加熏洗可祛除局部留滞之邪, 临床则可表现为炎症因子水平的降低, 邪去则气血通畅, 关节肌肉得以濡养, 临床则可见关节疼痛、僵硬缓解, 活动功能恢复。

综上所述, KOA 是正虚邪实的病证, 以独活寄生汤加减内服, 辅以局部祛邪药物熏洗治疗的疗效显著, 可改善患者关节疼痛、僵硬症状, 恢复关节功能, 其作用机制可能与上述治疗方案可降低炎症因子水平、改善骨代谢有关。

参考文献

- [1] KOLASINSKI S L, NEOGI T, HOCHBERG M C, et al. 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2020, 72(2):149-162.
- [2] 刘朝晖, 马剑雄, 张顺, 等. 膝骨关节炎的现状及治疗方法的研究进展[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2020, 13(8): 688-693.
- [3] 寇龙威, 郭艳幸, 郭珈宜. 中医药治疗膝骨关节炎的研究进展[J]. 中医药通报, 2019, 18(6): 71-73.
- [4] 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.
- [5] 刘芬之, 郭珈宜, 李峰, 等. 独活寄生汤辨证治疗膝关节骨性关节炎的临床效果及对血清和关节腔液相关炎症细胞因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(9): 75-78.
- [6] 刘源, 许波, 刘金豹, 等. 独活寄生汤治疗膝骨性关节炎分子机制的网络药理学探讨[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(16): 1242-1249.
- [7] 马士超, 陈秀民, 齐志远, 等. 独活寄生汤对膝关节骨性关节炎行关节置换患者 ESR、CRP、MMP-9 水平的影响[J]. 陕西中医, 2019, 40(1): 79-81.
- [8] 张艳珍, 卢聪, 张辰, 等. 祛湿散寒方中药熏蒸外治肾虚湿型膝骨关节炎的效果与安全性评价[J]. 中国医药导报, 2018, 15(16): 105-109.

- [9] 王媛,应顺超,梁叔勇,等.中药除痹止痛方熏洗治疗膝骨性关节炎的疗效分析[J].中国中医药科技,2021,28(1):135-137.
- [10] 郭燕芬,赵钟文,黄丽丽,等.自拟骨痹方中药熏蒸治疗早中期膝骨关节炎的临床研究[J].中医药通报,2020,19(6):42-44.
- [11] 程环宇,李斯明,孟庆奇,等.骨性关节炎的发病机制与炎症反应的关系[J].中外医学研究,2020,18(6):185-188.
- 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.02.029
- [12] 曾佳森,张亚勤,周亮,等.富血小板血浆对膝骨关节炎相关细胞因子的影响[J/CD].中华关节外科杂志(电子版),2020,14(2):137-143.
- [13] 李润香,刘杏花,王丹.透明质酸钠可通过降低炎症因子及自由基水平提高 KOA 患者疗效[J].基因组学与应用生物学,2018,37(12):5558-5563.

(收稿日期:2021-05-16 修回日期:2021-11-09)

富血小板血浆联合体外冲击波治疗膝关节骨性关节炎临床疗效分析

李云靖,段军富,孙超,赵自彪,王博,王艳铭

河南省鹤壁市人民医院骨一科,河南鹤壁 458030

摘要:目的 探讨富血小板血浆(PRIP)联合体外冲击波(ESW)治疗膝关节骨性关节炎(KOA)的临床疗效。方法 以该院 2018 年 1 月至 2021 年 1 月收治的 101 例 KOA 患者作为研究对象,其中采用 PRIP 治疗的患者 34 例为 PRIP 组,采用 ESW 治疗的患者 29 例为 ESW 组,采用 PRIP 联合 ESW 治疗的患者 38 例为 PRIP+ESW 组。对比 3 组患者治疗前、治疗 1 周、治疗 3 周和治疗 5 周后的视觉模拟评分法(VAS)评分、Lequesne 指数评分、WOMAC 评分及膝关节活动度。分析治疗前和治疗后各项评分差值及膝关节活动度差值与患者年龄、治疗前 Kellgren-Lawrence(K-L)分级及治疗方法的相关性;分析不同治疗方法下治疗前 K-L 分级与 VAS 评分差值、膝关节活动度差值的相关性。结果 3 组患者 VAS 评分、Lequesne 指数评分、WOMAC 评分均随治疗时间的延长呈逐渐降低趋势,膝关节活动度呈逐渐增加趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$);3 组患者治疗 5 周后 VAS 评分、Lequesne 指数评分、WOMAC 评分、膝关节活动度比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前 K-L 分级与 VAS 评分差值呈正相关($r = 0.341, P < 0.05$),与膝关节活动度差值呈负相关($r = -0.238, P < 0.05$)。PRIP 治疗患者 VAS 评分差值、膝关节活动度差值与治疗前 K-L 分级呈负相关($r = -0.796, -0.851, P < 0.05$),PRIP+ESW 治疗患者膝关节活动度差值与治疗前 K-L 分级呈正相关($r = 0.540, P < 0.05$)。结论 PRIP 联合 ESW 治疗 KOA 的疗效优于单一 PRIP 或 ESW 治疗,PRIP 联合 ESW 治疗后膝关节活动度的改善情况与治疗前 K-L 分级有关。对于 K-L 分级较低的患者可采用单一 PRIP 治疗。

关键词:膝关节骨性关节炎; 富血小板血浆; 体外冲击波; Kellgren-Lawrence 分级

中图法分类号:R684.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)02-0240-04

膝关节骨性关节炎(KOA)是以膝关节软骨变性、受损及局部骨质增生为病变特点的退行性疾病。目前对于该病的发病机制尚不明确,因此并无特异性的治疗手段。疼痛和关节活动受限是 KOA 患者的主要临床表现,随着疾病的进展其严重程度亦可逐渐增加,最终只能依靠置换人工关节达到改善活动能力的目的^[1-2],然而手术治疗存在一定的风险,术后关节功能恢复水平也受多种因素的影响^[3-4],因此对于大多数患者来说,保守治疗依然是首选的治疗方案。近年来,富血小板血浆(PRIP)关节腔注射治疗和体外冲击波(ESW)治疗分别作为关节腔注射疗法和物理疗法的代表被广泛应用于临床 KOA 治疗,但仍有部分患者治疗后症状改善不明显,因此不断优化治疗方案成为研究关注的热点^[5-7]。目前临床尚缺乏对 PRIP、ESW 以及 PRIP 与 ESW 联合治疗不同 KOA 分级患者的疗效观察,因此本研究对此进行了相关分析,旨

在为优化治疗方案,提高临床治疗效果提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以本院 2018 年 1 月至 2021 年 1 月收治的 KOA 患者作为研究对象进行回顾性研究。纳入标准:①年龄≥40 岁者;②伴有明显膝关节疼痛,视觉模拟评分法(VAS)评分>5 分者;③经影像学检查明确有关节腔狭窄现象,Kellgren-Lawrence(K-L)分级 I~III 级者;④自愿选择相关治疗方案,治疗周期>5 周者。排除标准:①近 3 个月有关节腔注射或其他物理治疗史者;②有膝关节外伤史或其他手术史者;③膝关节冠状面夹角>10°者;④膝关节畸形者;⑤膝关节屈曲运动<90°,伸展运动<20°者;⑥有治疗禁忌证或中断治疗者。根据上述纳入及排除标准共纳入患者 101 例,其中采用 PRIP 治疗的患者有 34 例(PRIP 组),男 14 例,女 20 例;年龄 41~72 岁,平均