

独活寄生汤配合温针灸治疗风寒湿痹型膝骨关节炎患者的疗效及对血清疼痛介质、炎症介质、白三烯的影响

张其镇^{1*}, 苗雨¹, 王大力¹, 陈少青², 李华南¹

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193; 2. 内蒙古民族大学附属医院, 内蒙古 通辽 028000)

[摘要] 目的:观察独活寄生汤配合温针灸治疗风寒湿痹型膝骨关节炎(KOA)膝关节疗效及对血清疼痛介质、炎症介质、白三烯(LT)的影响。方法:将 94 例风寒湿痹型 KOA 患者随机分为对照组(30 例)、独活寄生汤组(34 例)及联合组(30 例),对照组给与硫酸氨基葡萄糖胶囊 0.5 g/次,3 次/d 口服;独活寄生汤组给予独活寄生汤 150 mL,2 次/d 口服;联合组在独活寄生汤组治疗基础上给予温针灸治疗,疗程均为 4 周;观察入组患者治疗前后膝关节视觉模拟评分(VAS),自制膝关节肿胀评分及总有效率变化;酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组患者血清中疼痛介质[前列腺素 E₂(PGE₂),P 物质(SP),多巴胺(DA),5-羟色胺(5-HT)],炎症介质[肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-1 β (IL-1 β)]及白三烯 B₄,白三烯 C₄,白三烯 D₄(LTB₄,LTC₄,LTD₄)的表达。结果:治疗后联合组 VAS,膝关节肿胀评分及对 KOA 疼痛疗效明显高于对照组和独活寄生汤组($P < 0.05$);与对照组治疗后相比,独活寄生汤组及联合组患者血清 PGE₂,SP,DA,5-HT,TNF- α ,IL-1 β ,LTB₄,LTC₄,LTD₄ 含量降低($P < 0.05$),与独活寄生汤组治疗后相比,联合组患者血清 PGE₂,SP,DA,5-HT,TNF- α ,IL-1 β ,LTB₄,LTC₄,LTD₄ 含量降低趋势更加明显($P < 0.05$)。结论:独活寄生汤配合温针灸可有效治疗风寒湿痹型 KOA 患者膝关节肿痛,其机制可能与降低 LTB₄,LTC₄,LTD₄ 及炎症介质含量有关。

[关键词] 独活寄生汤;膝骨关节炎;温针灸;疼痛;疼痛介质

[中图分类号] R22;R242;R287;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)18-0153-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181321

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180412.1618.032.html>

[网络出版时间] 2018-04-13 9:07

Efficacy of Duhuo Jisheng Tang Combined with Warm Acupuncture in Treating Patients with Wind-cold Dampness-type Knee Osteoarthritis and Effect on Serum Pain Mediators, Inflammatory Mediators and Leukotrienes

ZHANG Qi-zhen^{1*}, MIAO Yu¹, WANG Da-li¹, CHEN Shao-qing², LI Hua-nan¹

(1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2. Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for the Nationalities, Tongliao 028000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the efficacy of Duhuo Jisheng Tang combined with warm acupuncture in treating patients with wind-cold dampness-type knee osteoarthritis (KOA) and explore its effect on serum pain mediators, inflammatory mediators and leukotrienes. **Method:** The 94 patients with wind-cold dampness-type KOA were randomly divided into control group (30 cases), Duhuo Jisheng Tang group (34 cases), and the combined group (30 cases). The control group was given with glucosamine sulfate capsules 0.5 g/time, *tid* by oral administration. The patients in Duhuo Jisheng Tang group received Duhuo Jisheng Tang 150 mL/times, *bid* by oral administration. And the combined group additionally received warm acupuncture on the basis of Duhuo Jisheng Tang. The course of treatment was 4 weeks in all groups. The knee joint visual analogue scale (VAS), self-made

[收稿日期] 20171020(008)

[基金项目] 内蒙古自然科学基金项目(2016MS08125)

[通信作者] *张其镇,主治医师,从事膝骨关节炎的发病机制与针灸、药物治疗研究,E-mail:ZYsunpeng@126.com

knee joint swelling score and total effective rate were observed both before and after treatment; enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the serum pain mediators [prostaglandin E_2 (PGE_2), substance P (SP), dopamine (DA), 5-hydroxytryptamine (5-HT)], inflammatory mediators [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β)] and leukotrienes [leukotriene (LT) B_4 , LTC_4 , LTD_4] in all groups. **Result:** After treatment, the VAS scores, knee swelling scores and the efficacy for pain in combined group were significantly higher than those in control group and Duhuo Jisheng Tang group ($P < 0.05$). As compared with control group, the levels of serum PGE_2 , SP, DA, 5-HT, TNF- α , IL-1 β and allogeneic leukotrienes were lower in the Duhuo Jisheng Tang group and combined group ($P < 0.05$). The decreases in levels of serum PGE_2 , SP, DA, 5-HT, TNF- α , IL-1 β , LTC_4 and LTD_4 in combined group were more obvious than those in Duhuo Jisheng Tang group after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** Warm acupuncture combined with Duhuo Jisheng Tang could effectively treat the knee joint pain for wind-cold dampness-type KOA, and the mechanism may be related to the reduction of LTC_4 , LTD_4 and inflammatory mediators.

[**Key words**] Duhuo Jisheng Tang; knee osteoarthritis; warm acupuncture; pain; pain mediators

随着我国步入老年社会,近年来膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)这一中老年疾病发病率呈上升趋势^[1]。KOA在中医属于“骨痹”“膝痹”范畴,临床主要症状为膝关节疼痛及活动受限,目前西医尚无针对性特效药物,因此对于KOA的中医治疗已成为研究热点。独活寄生汤出自唐代著名医家孙思邈的《备急千金要方》,由独活、桑寄生、防风、当归等15味中药组成,是治疗KOA的经典方剂^[2]。另有研究表明,温针灸配合独活寄生汤治疗KOA有较好的临床疗效^[3],但对于该疗法作用机制并未系统研究。

独活寄生汤配合温针灸治疗KOA在临床应用中发现,对于KOA所致的疼痛有疗效,且独活寄生汤联合针刺的镇痛作用机制国内报道极少,有研究价值。白三烯对炎症细胞具有很强的趋化性,刺激炎症细胞活化后,释放出具有痛觉增敏效应的炎症因子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β),使机体疼痛加剧^[4]。本研究采用独活寄生汤配合温针灸对风寒湿痹型KOA进行干预治疗,形成“整体联合局部,内治联合外治”的治疗模式,旨在观察该疗法治疗KOA的镇痛效果,并检测患者治疗前后外周血中疼痛介质前列腺素 E_2 (prostaglandin E_2 , PGE_2), P物质 (substance P, SP),多巴胺 (dopamine, DA), 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT); 炎症介质 (TNF- α , IL-1 β) 及白三烯 (leukotriene, LT) B_4 , LTC_4 , LTD_4 的含量变化,为临床应用独活寄生汤配合温针灸治疗KOA提供基础理论依据和临床参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2017年9月,

由天津中医药大学第一附属医院收治的94例风寒湿痹型KOA患者,按数字随机法分为对照组、独活寄生汤组及联合组,对照组30例,其中男14例,女16例,年龄52~72岁;独活寄生汤组34例,其中男18例,女16例,年龄53~71岁,平均年龄(56.37±6.62)岁;联合组30例,其中男16例,女14例,年龄53~71岁,平均年龄(56.44±7.07)。治疗前后均无脱落情况发生,3组患者性别、年龄、病程无统计学差异,具有可比性。本研究通过天津中医药大学第一附属医院伦理委员会审查,伦理批件号TYLL2016[K]字012,所有患者均签署知情同意书。

1.2 诊断标准 西医诊断标准,参照中华医学会骨科学分会制定的《骨关节炎诊断及治疗指南》^[5]: ①近1月内出现膝关节疼痛、肿胀、活动受限症状; ②X射线显示关节间隙狭窄,软骨部分出现硬化,关节缘出现骨赘; ③活动时有关节摩擦感; ④年龄>40岁。具备上述①或②,③,④即可诊断。

中医诊断标准,参照《22个专业95个病种中医诊疗方案》^[6] 风寒湿痹证候进行诊断,主证为膝关节疼痛,双腿无力、酸软,甚则关节肿大,活动受限; 次证为无力、畏寒,肢体肌肉不荣,患处冷痛,遇寒加重,舌黯或青,脉沉紧。

1.3 纳入标准 ①所有患者符合《骨关节炎诊断及治疗指南》^[5] 诊断标准,双膝发病者按症状较重的一侧进行评价; ②符合中医风寒湿痹型膝痹,西医膝骨关节炎诊断; ③入组患者年龄50~80岁; ④关节肿胀、疼痛症状处于发作期; ⑤近2个月未服用过非甾体抗炎药。

1.4 排除标准 ①年龄<50岁或>80岁者; ②患者KOA为继发性; ③患者症状处于缓解期; ④患者

有多器官衰竭;⑤患者治疗过程中出现严重不良反应;⑥伴有结缔组织病、恶性肿瘤或自身免疫系统疾病患者;⑦治疗过程中服用其他药物者。

1.5 治疗方法 独活寄生汤组成,独活9g,桑寄生6g,当归6g,茯苓6g,党参6g,熟地黄6g,防风6g,秦艽6g,白芍6g,川牛膝6g,川芎6g,制川乌6g^(先煎),细辛3g,甘草6g。药物购自天津中医药大学第一附属医院中药房,由该院药师王晓鹏鉴定,并由该院中药制剂室根据药物制剂标准流程统一批号生产,批号201608。上述药物1剂加水500mL煎取150mL。两组患者基础治疗均参考《骨关节炎诊断及治疗指南》^[5],《22个专业95个病种中医诊疗方案》^[6]保证基础治疗的规范性和基线均衡。对照组给予硫酸氨基葡萄糖胶囊0.5g/次,3次/d口服;独活寄生汤组给予独活寄生汤150mL/次,2次/d,均早、晚饭后口服;联合组患者在独活寄生汤组患者治疗基础上,给予温针灸治疗,选取0.3mm×50.0mm消毒毫针,选取足三里、阳陵泉、犊鼻穴、膝眼穴刺入(其中足三里,直刺1~2寸;阳陵泉,直刺0.8~1.2寸;膝眼穴、犊鼻穴,直刺0.5~1寸),得气后进行平补平泻手法治疗,留针过程中选取2cm艾条,套入针柄,将施救针灸点燃,烧尽后取出针,1次/d,治疗5d后休息2d,3组患者疗程均为4周。

1.6 药品、试剂与仪器 硫酸氨基葡萄糖胶囊(新兴同仁药业有限公司,国药准字H20041317,0.314g含硫酸氨基葡萄糖0.25g);PGE₂酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(Assay公司,货号26817045);SP,DA,5-HT ELISA试剂盒(Abcam公司,货号分别为Ab59836,Ab57634,Ab54963);TNF- α ,IL-1 β ELISA试剂盒(欣博盛生物科技有限公司,货号分别为EHC107b.96,EHC002b.96);LTB₄,LTC₄,LTD₄ ELISA试剂盒(Cayman公司,货号分别为175149,172638,175366);5804R型高速冷冻离心机(德国Eppendorf公司)。

1.7 疗效评定指标 关节疼痛评定指标采用膝关节视觉模拟评分(visual analogue scalescore, VAS)作为标准^[7],膝关节肿胀参评定指标自行制定,并经过2名疼痛科主任医师认可,具有较高的可用性及有效性^[8],膝关节肿胀参评定指标,膝关节皮肤无肿胀,1分;膝关节轻度肿胀、皮肤纹理变浅,2分;膝关节中度肿胀、皮肤纹理基本消失、骨性标志不明显,3分;膝关节重度肿胀、局部皮肤紧绷,4分。临床疗效,①显效,VAS评分降低 $\geq 70\%$;

②有效,VAS评分降低 $< 70\%$ 但 $\geq 30\%$;③无效,VAS评分无变化或降低 $< 30\%$,总有效率=显效率+有效率。

1.8 综合疗效指标 治疗4周后向患者发放《综合疗效治疗反应评价表》,并指导患者填写。《综合疗效治疗反应评价表》参考文献^[9]制定,满分4分;无任何效果,0分;治疗效果不明显,1分;治疗效果不明显,仅为缓解,2分;大部分症状消失,3分;症状全部消失,4分;医生对疾病情况的全面评价,满分4分;无任何效果,0分;治疗效果不明显,1分;治疗效果不明显,仅为缓解,2分;大部分症状消失,3分;症状全部消失,4分。各组分别于治疗前、治疗后填写,填写完成后收回。

1.9 各组患者血清PGE₂, SP, DA, 5-HT, TNF- α , IL-1 β 及LTB₄, LTC₄, LTD₄检测 各组患者于治疗前后清晨空腹抽取静脉血2mL,经4000r·min⁻¹离心10min后,抽取上清后置于-80℃保存,待样本集齐后一次性检测;血清中PGE₂, SP, DA, 5-HT, TNF- α , IL-1 β , LTB₄, LTC₄及LTD₄含量检测均采用ELISA法,严格按照试剂盒说明书操作。

1.10 统计学处理 全部数据用SPSS 17.0统计软件分析,计量资料正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示。治疗前后变化采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者治疗前后症状体征评分比较 3组患者治疗后较本组治疗前VAS,膝关节肿胀评分降低($P < 0.05$);与对照组治疗后相比,独活寄生汤组和联合组VAS评分、膝关节肿胀评分均降低($P < 0.05$),与独活寄生汤组治疗后相比,联合组患者VAS评分、膝关节肿胀评分降低趋势更加明显($P < 0.05$),见表1。

2.2 3组患者总体疗效比较 与对照组相比,独活寄生汤及联合组总有效率升高($P < 0.05$);与独活寄生汤组相比,联合组总有效率明显升高($P < 0.05$),见表2。

2.3 3组患者治疗前后综合疗效评分比较 与对照组相比,独活寄生汤及联合组患者疗效评价、医生疗效评价评分升高($P < 0.05$);与独活寄生汤组相比,联合组患者疗效评价、医生疗效评价评分升高更加明显($P < 0.05$),见表3。

2.4 3组患者治疗前后血清疼痛介质PGE₂, SP, DA, 5-HT含量比较 3组患者治疗后较本组治疗前

表 1 3 组患者治疗前后 VAS, 膝关节肿胀评分变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of changes in VAS and knee swelling scores before and after treatment in three groups ($\bar{x} \pm s$) 分

组别	时间	例数	VAS	膝关节肿胀
对照	治疗前	30	7.13 ± 0.35	1.90 ± 0.42
	治疗后		4.92 ± 0.24 ¹⁾	0.74 ± 0.16 ¹⁾
独活寄生汤	治疗前	34	7.06 ± 0.58	1.86 ± 0.33
	治疗后		4.25 ± 0.41 ^{1,2)}	0.55 ± 0.04 ^{1,2)}
联合	治疗前	30	7.10 ± 0.46	1.82 ± 0.51
	治疗后		2.63 ± 0.37 ^{1,2,3)}	0.37 ± 0.02 ^{1,2,3)}

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$,与独活寄生汤组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$ (表 2~6 同)。

表 2 3 组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy in three groups

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	30	7	13	10	66.67
独活寄生汤	34	9	17	8	76.47 ²⁾
联合	30	11	14	6	83.33 ^{2,3)}

表 4 3 组患者治疗前后血清 PGE₂, SP, DA, 5-HT 含量变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of changes in PGE₂, SP, DA and 5-HT in serum in three groups ($\bar{x} \pm s$) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	例数	时间	PGE ₂	SP	DA	5-HT
对照	30	治疗前	363.85 ± 25.91	235.67 ± 29.84	17.36 ± 2.04	863.24 ± 116.49
		治疗后	284.63 ± 34.58 ¹⁾	195.63 ± 20.46 ¹⁾	12.05 ± 1.85 ¹⁾	765.93 ± 84.52 ¹⁾
独活寄生汤	34	治疗前	365.85 ± 34.57	237.16 ± 35.79	18.03 ± 1.66	859.37 ± 152.39
		治疗后	251.76 ± 22.69 ^{1,2)}	183.64 ± 15.39 ^{1,2)}	10.63 ± 1.24 ^{1,2)}	709.32 ± 94.17 ^{1,2)}
联合	30	治疗前	365.23 ± 25.13	236.71 ± 28.82	17.52 ± 2.18	861.87 ± 101.75
		治疗后	167.56 ± 19.43 ^{1,2,3)}	146.95 ± 11.07 ^{1,2,3)}	8.11 ± 0.73 ^{1,2,3)}	600.8 ± 34.86 ^{1,2,3)}

表 5 3 组患者治疗前后血清 TGF- α , IL-1 β 含量变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of changes in serum TGF- α and IL-1 β in three groups ($\bar{x} \pm s$) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	例数	时间	TGF- α	IL-1 β
对照	30	治疗前	14.26 ± 3.67	93.62 ± 19.70
		治疗后	10.89 ± 2.13 ¹⁾	68.31 ± 13.56 ¹⁾
独活寄生汤	34	治疗前	15.08 ± 2.28	90.81 ± 24.76
		治疗后	9.13 ± 1.53 ^{1,2)}	59.17 ± 13.63 ^{1,2)}
联合	30	治疗前	14.69 ± 1.94	92.76 ± 8.85
		治疗后	7.60 ± 1.73 ^{1,2,3)}	42.59 ± 13.38 ^{1,2,3)}

2.6 3 组患者血清 LTB₄, LTC₄ 及 LTD₄ 含量变化比较 3 组患者治疗后较本组治疗前血清 LTB₄, LTC₄, LTD₄ 含量降低 ($P < 0.05$);与对照组治疗后相比,独活寄生汤组和联合组患者血清 LTB₄, LTC₄

表 3 3 组患者治疗前后综合疗效评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of comprehensive curative effect in three groups ($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	患者疗效评价	医生疗效评价
对照	30	2.56 ± 0.35	2.48 ± 0.42
独活寄生汤	34	3.13 ± 0.45 ²⁾	3.06 ± 0.28 ²⁾
联合	30	3.79 ± 0.41 ^{2,3)}	3.64 ± 0.25 ^{2,3)}

血清 PGE₂, SP, DA 及 5-HT 含量均下降 ($P < 0.05$);与对照组治疗后相比,独活寄生汤及联合组 PGE₂, SP, DA, 5-HT 含量下降 ($P < 0.05$);与独活寄生汤组治疗后相比,联合组 PGE₂, SP, DA, 5-HT 含量下降趋势更加明显 ($P < 0.05$),见表 4。

2.5 3 组患者治疗前后血清炎症介质 TGF- α , IL-1 β 含量比较 3 组患者治疗后较本组治疗前血清 TGF- α , IL-1 β 含量降低 ($P < 0.05$);与对照组治疗后相比,独活寄生汤组和联合组患者血清 TGF- α , IL-1 β 含量降低 ($P < 0.05$);与独活寄生汤组治疗后相比,联合组患者血清 TGF- α , IL-1 β 降低趋势更加明显 ($P < 0.05$),见表 5。

及 LTD₄ 含量降低 ($P < 0.05$);与独活寄生汤组治疗后相比,联合组患者血清 LTB₄, LTC₄ 及 LTD₄ 降低趋势更加明显,见表 6。

2.7 药物不良反应及副作用 独活寄生汤组出现 2 例胃部不适,且程度较轻,无需特殊处理;其余入组患者均未发现不良反应,3 组试受者治疗前后肝、肾功能及电解质等实验室检测结果均无统计学意义。

3 讨论

温针灸治疗风、寒邪气入侵所致的疼痛类疾病有明显疗效^[10]。胡江红^[11]通过对 54 例 KOA 患者进行针刺治疗,结果证实应用温针灸治疗可提高临床治疗效果,缓解患者疼痛,改善膝关节韧带损伤。本研究在针方中,取足三里、阳陵泉、膝眼穴及犊鼻

表 6 3 组患者治疗前后血清 LTB₄, LTC₄ 及 LTD₄ 含量变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of changes in LTB₄, LTC₄ and LTD₄ in three groups ($\bar{x} \pm s$)

ng·L⁻¹

组别	例数	时间	LTB ₄	LTC ₄	LTD ₄
对照	30	治疗前	53.68 ± 8.72	127.63 ± 16.49	85.76 ± 6.23
		治疗后	42.37 ± 6.67 ¹⁾	93.63 ± 11.07 ¹⁾	70.16 ± 5.36 ¹⁾
独活寄生汤	34	治疗前	51.90 ± 6.13	129.84 ± 17.38	84.28 ± 9.35
		治疗后	39.52 ± 5.85 ^{1,2)}	86.43 ± 7.01 ^{1,2)}	69.48 ± 6.16 ^{1,2)}
联合	30	治疗前	52.43 ± 7.29	127.99 ± 15.41	85.42 ± 7.34
		治疗后	27.38 ± 2.99 ^{1,2,3)}	72.88 ± 8.80 ^{1,2,3)}	52.47 ± 3.37 ^{1,2,3)}

穴进行温针灸,其中足三里为治痿痹要穴,可补虚劳诸证;阳陵泉为筋之会穴,特别是下肢筋病,可舒筋壮骨;膝眼穴为经外奇穴,治疗膝关节疼痛,关节红肿,腿痛无力有显著效果;膝眼穴属足厥阴肝经,主治膝腘肿痛,寒湿走注;针方中有补有散,但外散镇痛偏盛,加之各穴以温针灸之,可减轻局部细胞因子与炎症因子的表达^[12]。独活寄生汤是唐代著名医家孙思邈所创,方中独活、细辛、秦艽、防风长于祛风湿、止痹痛,肉桂散寒邪、温血脉,桑寄生、杜仲、牛膝补肝肾、强筋骨,牛膝可引诸药、血下行,血行痛减,又荣筋骨;党参、茯苓、地黄、白芍、当归、甘草补肾养肝,补血活血,扶助正气。风寒湿痹型 KOA,其发病机制为“内里肝肾亏虚,外感风寒湿邪”,合而为病,病情迁延,经久难愈。故本研究采用内服独活寄生汤,整体调理肝肾亏虚,驱散外邪,辅以局部温针灸,加强扶正祛邪之功效。

本研究首先观察应用独活寄生汤配合温针灸治疗风寒湿痹型 KOA 患者的 VAS 及关节肿胀程度,结果发现应用独活寄生汤配合温针灸较单用独活寄生汤或西药治疗风寒湿痹型 KOA 患者的临床疗效更加明显,且关节疼痛、肿胀程度有大幅改善,这与张欣欣^[13]的研究结果相似。分析其原因认为,独活寄生汤为内用口服,内补脏腑,驱除湿寒,从整体进行治疗;而温针灸则对局部的疼痛、僵硬、寒冷感见效较快,二者联合治疗可达到内外同步、立体治疗的目的。

为了深入发掘独活寄生汤配合温针灸对风寒湿痹型 KOA 的镇痛机制,本研究检测各组患者治疗前后血清疼痛介质、炎症介质及 LTB₄, LTC₄, LTD₄ 的含量。SP 是机体内主要负责疼痛信息传递的伤害性刺激神经肽,分布极其广泛^[14]。DA, 5-HT 为外周疼痛介质,可对感觉末梢神经进行刺激,使机体产生痛觉^[15]。PGE₂ 在炎症发生初期即可大量产生,并且降低炎症局部区域疼痛阈值,并激活周围感觉

神经末梢 EP 受体,强化痛感^[16]。已有研究发现,中性粒细胞的聚集是产生关节疼痛的前提之一,LT 可募集并激活中性粒细胞,刺激释放 TNF-α, IL-1β,引起神经元细胞去极化,产生兴奋性点位,引发疼痛^[17]。本研究发现,独活寄生汤配合温针灸可明显降低风寒湿痹型 KOA 患者血清 LTB₄, LTC₄, LTD₄, 炎症介质 (TNF-α, IL-1β) 及疼痛介质 (PGE₂, SP, DA, 5-HT) 含量,说明独活寄生汤配合温针灸有良好的镇痛功效,其一可能直接降低风寒湿痹型 KOA 患者外周血中疼痛介质含量,直接起到镇痛的作用;其二可能是由于降低外周血及患处 LT 合成,减少中性粒细胞的聚集,并阻断了 LT/G 偶联蛋白受体/核转录因子-κB 信号通路^[18],减少炎症因子的释放,从而提高患者疼痛阈值,间接起到了镇痛的作用。

综上所述,独活寄生汤配合温针灸治疗风寒湿痹型 KOA 有明确效果,其良好的镇痛效果可能具有两重机制,一方面降低外周血中疼痛介质的含量,降低对周围神经元的刺激;另一方面通过降低血清中 LTB₄, LTC₄, LTD₄ 含量,减少炎症介质的释放,提高人体疼痛阈值。独活寄生汤配合温针灸治疗 KOA 疼痛疗效也可能有其他作用机制,有待进一步研究加以证实。

[参考文献]

[1] 兰平文,沈彬. TGF-β/BMP 信号通路在骨关节炎软骨细胞退变中的作用机制[J]. 中华关节外科杂志:电子版,2015,9(5):644-647.

[2] 冯小波,朱思刚. 独活寄生汤对髌骨软化症髌骨软骨及膝关节液中 IL-1, MMP-1, GAG 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(17):156-160.

[3] 王娟. 独活寄生汤配合温针灸对膝骨关节炎患者关节功能、疗效及生活质量的影响[J]. 陕西中医,2017,38(1):84-85.

[4] 王雅鑫,舒化青,姚尚龙. 白三烯与疼痛的研究进展

- [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2012, 33(12): 849-852.
- [5] 中华医学会风湿病分会. 骨关节炎诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(6): 416-419.
- [6] 国家中医药管理局. 22个专业95个病种中医诊疗方案 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2010: 129-130.
- [7] 付永亮. 清痹汤治疗膝骨关节炎的VAS评分WOMAC骨关节炎指数的变化 [J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(7): 29-30.
- [8] 荣兵, 李建, 贾峻, 等. 独活寄生汤治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎患者临床疗效及关节液代谢组学变化 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(23): 159-165.
- [9] 黄肖华, 冯英华, 李生, 等. 疏肝祛瘀方对早中期膝骨关节炎的临床疗效研究 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(4): 291-293.
- [10] 巴燕·艾克海提, 刘云霞, 曾斌芳. 温针灸配合西药治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎临床观察 [J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2013, 20(3): 28-31.
- [11] 胡江红. 温针灸在寒湿型膝关节骨性关节炎中的疗效分析 [J]. 针灸临床杂志, 2015, 31(8): 30-31.
- [12] 卢承顶. 温针灸治疗膝骨关节液的临床与机理研究概况 [J]. 江西中医药, 2012, 43(12): 72-74.
- [13] 张欣欣. 独活寄生汤治疗52例膝关节骨性关节炎的临床疗效 [J]. 中医临床研究, 2012, 4(9): 65-66.
- [14] Kato K, Sekiguchi M, Kikuchi S, et al. The effect of a 5-HT₂A receptor antagonist on pain-related behavior, endogenous 5-hydroxytryptamine production, and the expression 5-HT₂A receptors in dorsal root ganglia in a rat lumbar disc herniation model [J]. Spine, 2015, 40(6): 357-362.
- [15] 乔治·阿德尔曼. 神经科学百科全书 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1992: 310.
- [16] Omote K, Kawamata T, Nakayama Y, et al. Effects of a novel selective agonist for prostaglandin receptor subtype EP4 on hyperalgesia and inflammation in monoarthritic model [J]. Anesthesiology, 2002, 97(1): 170-176.
- [17] Shaw S K, Owolabi S A, Bagley J, et al. Activated polymorphonuclear cells promote injury and excitability of dorsal root ganglia neurons [J]. Exp Neurol, 2008, 210(2): 286-294.
- [18] PAN Y D, GUO Q L, WANG E, et al. Intrathecal infusion of pyrrolidine dithiocarbamate for the prevention and reversal of neuropathic pain in rats using a sciatic chronic constriction injury model [J]. Reg Anesth Pain Med, 2010, 35(3): 231-237.

[责任编辑 张丰丰]