

## · 独活寄生汤治疗膝骨性关节炎的作用及机制探讨 ·

[编者按] 膝骨性关节炎(KOA)是困扰老年人的常见病、多发病,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。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、寄生、防风、当归等15味中药组成,是治疗KOA的经典方剂。本研究为前期研究结果的延伸,在前期研究中发现,肝肾亏虚型KOA患者血清中赖氨酸、 $\beta$ -隐黄素出现明显改变,在本研究中证实,独活寄生汤缓解肝肾亏虚型KOA可能与提高赖氨酸、 $\beta$ -隐黄素在血清中含量有关。且本课题组通过观察单独应用独活寄生汤及独活寄生汤联合针灸、温针灸等传统疗法治疗风寒湿痹型KOA的临床疗效以及对患者膝关节疼痛程度、血清中疼痛相关因子及炎症信号通路的影响进行阐述,探讨其作用机制。

# 独活寄生汤配合膝四针治疗风寒湿痹型膝骨 关节炎的临床观察

匡尧<sup>1</sup>, 李正飞<sup>1\*</sup>, 孙鹏<sup>1</sup>, 樊炜骏<sup>2</sup>, 陈少青<sup>3</sup>

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193; 2. 东莞市中医院, 广东 东莞 523005;  
3. 内蒙古民族大学附属医院, 内蒙 通辽 028000)

[摘要] 目的:观察独活寄生汤配合膝四针治疗风寒湿痹型膝骨关节炎(KOA)的临床疗效及部分作用机制,为临床应用提供参考。方法:将91例KOA患者随机分为观察组(49例)和对照组(42例),对照组给予硫酸氨基葡萄糖胶囊0.5g/次,3次/d,口服,观察组给予独活寄生汤150mL/次,口服,2次/d,配合膝四针进行针刺治疗,疗程均为4周;观察两组患者治疗前后膝关节视觉模拟评分(VAS),西安大略麦马斯特大学骨关节炎指数评分(WOMAC),中医证候积分,自制膝关节肿胀评分,总有效率及综合疗效治疗反应评分变化;采用实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测两组患者治疗前后关节液中Toll样受体-4(TLR-4),髓系分化因子(MyD88)mRNA的表达;并比较两组患者治疗后3,6个月复发率。结果:两组患者治疗后VAS,WOMAC,中医证候积分,自制膝关节肿胀评分及综合疗效治疗反应评分均较本组治疗前降低,且观察组较对照组治疗后上述评分更低( $P < 0.05$ );两组患者较本组治疗前关节液中TLR-4,MyD88 mRNA表达降低,且观察组治疗后较对照组更低( $P < 0.05$ );观察组患者总体有效率,3,6个月复发率均低于对照组( $P < 0.05$ )。结论:观察独活寄生汤配合膝四针治疗风寒湿痹型KOA有较好疗效,且复发率低,其作用机制可能阻断TLR-4/MyD88信号通路,抑制下游软骨细胞分解代谢因子与炎性因子表达有关。

[关键词] 独活寄生汤;膝四针;膝骨关节炎;风寒湿痹型;复发率

[中图分类号] R22;R24;R287;R2-031 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2018)18-0147-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181024

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180309.1320.050.html>

[网络出版时间] 2018-03-09 14:50

## Effect of Duhuo Jisheng Tang Combined with Acupuncture in Treatment of Wind Cold Dampness Type Knee Osteoarthritis

KUANG Yao<sup>1</sup>, LI Zheng-fei<sup>1\*</sup>, SUN Peng<sup>1</sup>, FAN Wei-jun<sup>2</sup>, CHEN Shao-qing<sup>3</sup>

(1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjin 300193, China;  
2. Dongguan Hospital of TCM, Dongguan 523005, China;

[收稿日期] 20171013(001)

[基金项目] 内蒙古自治区自然科学基金项目(2016MS08125)

[第一作者] 匡尧,主治医师,从事膝骨性关节炎的发病机制与针灸、药物治疗研究,E-mail:ZYsunpeng@126.com

[通信作者] \*李正飞,硕士,副主任医师,从事脊柱关节疾病的防治研究,Tel:022-27432606,E-mail:wylteam@163.com

3. *Affiliated Hospital of Inner-Mongolia University for Nationalities, Tongliao 028000, China*

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical efficacy and part of mechanism of Duhuo Jisheng Tang combined with acupuncture in the treatment of wind cold dampness type knee osteoarthritis (KOA), in order to provide reference for clinical application. **Method:** Totally 91 patients with KOA were randomly divided into observation group (49 cases) and control group (42 cases). The control group was given gluconosulfate capsules, 0.5 g/time, 3 times/days. While the observation group was treated with Duhuo Jisheng Tang, 150 mL/time, 2 times/days, and the patients were treated with acupuncture at the knee. The course of treatment was 4 weeks. Before and after treatment, the changes in knee joint visual analogue scale (VAS), Xi'an Ontario McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC) score, traditional Chinese medicine (TCM) symptom score, self-made knee swelling score and comprehensive efficacy and treatment response score were observed, Real-time PCR was used to detect the mRNA expressions of Toll-like receptor-4 (TLR-4) and myeloid factor (MyD88) in synovial fluid of both groups before and after treatment, and the recurrence rates at 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> months between both groups were compared. **Result:** After treatment, VAS, WOMAC, TCM symptom score, self-made knee swelling score and comprehensive efficacy, treatment response score of the two groups of patients were lower than before treatment. Compared with control group, the score was lower in observation group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The expressions of TLR-4 and MyD88 mRNA in the synovial fluid of two groups were lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). The total effective rate of observation group, the recurrence rate at 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> months were lower than those of control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Duhuo Jisheng Tang combined with acupuncture has a good efficacy in the treatment of wind cold dampness type KOA, with a low recurrence rate. The mechanism of action may be correlated with the blocking of the TLR-4/MyD88 signaling pathway and the inhibition of the expression of metabolic factors in the downstream chondrocytes and the expression of inflammatory factors.

**[Key words]** Duhuo Jisheng Tang; acupuncture; knee osteoarthritis; wind cold dampness type; recurrence rate

随着我国老年人运动的增加,膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)患者日益增多,有数据显示超过60岁的人群中KOA在男性发病率为9.6%,女性发病率约为18%<sup>[1-2]</sup>,发生的主要原因为关节软骨变性 & 丢失<sup>[3]</sup>。KOA在中医属于“骨痹”“膝痹”范畴,根据《中医病证诊断疗效标准》<sup>[4]</sup> KOA分为风寒湿痹型、肝肾亏虚型及气滞血瘀型,目前西医尚无针对性特效药物,对于不同证型KOA患者的治疗有待深入研究。

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<sup>[4]</sup>。本团队已在前期的基础研究中证实,独活寄生汤具有增加KOA软骨细胞合成代谢、抑制分解代谢、抑制衰老等多重作用,从而抑制KOA软骨细胞凋亡,促进软骨细胞再生,进而达到治疗KOA的目的<sup>[5-7]</sup>。另外,本团队在前期的临床研究发现,独活寄生汤可降低KOA患者血清中炎症因子的表达,减轻软骨细胞炎症反应,

促进软骨胶原蛋白合成、减少破骨因子分泌<sup>[5-7]</sup>;而软骨细胞炎症反应及破骨因子减少的持续发生原因尚不得而知。已有研究证实,膝四针在临床中用于治疗KOA所致的疼痛、增生效果明确,值得临床推广<sup>[8-9]</sup>。本研究采用独活寄生汤联合膝四针对风寒湿痹型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,旨在观察该疗法的治疗效果,并检测患者治疗前后关节液Toll样受体-4(Toll-like receptor-4, TLR-4)/髓系分化因子(myeloid differentiation factor 88 pathway, MyD88)信号通路,为临床应用独活寄生汤配合膝四针治疗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2016年5月至2017年6月,由天津中医药大学第一附属医院收治的KOA患者91例,病程1~8年,平均病程(3.65 ± 1.44)年,所有患者无脱落情况。按随机数字法分为观察组与对照组,对照组42例,其中男20例,女22例,年龄

(55.65 ± 7.18)岁,观察组49例,其中男25例,女24例,年龄(56.13 ± 8.62)岁。两组患者性别、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》<sup>[10]</sup>;

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》<sup>[11]</sup>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 入组标准** ①所有患者符合《骨关节炎诊断及治疗指南》<sup>[10]</sup>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40~80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类药。

**1.4 排除标准** ①年龄<40岁或>80岁者;②患者膝骨关节炎为继发性者;③患者症状处于缓解期;④患者有多器官衰竭;⑤治疗过程中出现严重不良反应者;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** 独活寄生汤组成有独活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<sup>(先煎)</sup>,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,由该院中药制剂室药师王晓鹏鉴定并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《22个专业95个病种中医诊疗方案》<sup>[11]</sup>,《骨关节炎诊断及治疗指南》<sup>[10]</sup>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(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)0.5g/次,3次/d,口服;观察组给予独活寄生汤150mL/次,2次/d,均早、晚饭后口服,配合膝四针进行针刺治疗(取髌骨穴,直刺1.2~1.5寸;膝关穴,直刺1寸;膝眼穴、犊鼻穴,直刺0.5~1

寸),以得气为标准,每次留针20min,两组患者均连续治疗4周。

**1.6 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 scale score, VAS)作为标准,活动与疼痛的关系及功能障碍采用西安大略麦马斯特大学骨关节炎指数(The Western Ontario and McMaster Universities, WOMAC)评分作为标准<sup>[12]</sup>。膝关节肿胀评定指标自行制定,并经过2名疼痛科主任医师认可。膝关节肿胀评定指标,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,WOMAC评分降低≥70%;②有效,WOMAC评分降低<70%但≥30%;③无效,WOMAC评分无变化或降低<30%,总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。风寒湿痹证评分参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[13]</sup>,评价指标包括活动受限、关节冷痛、关节僵硬、乏力及腰背冷痛5个方面,无症状记为0分,轻度记为1分,中度记为2分,重度记为4分。

**1.7 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[14]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。

**1.8 复发率调查** 入组患者经治疗后显效、有效患者于治疗后3,6个月嘱患者进行门诊复查,复查患者WOMAC评分升高>30%既定义为复发,并记录患者复发率。

**1.9 实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测** 各组治疗前后患者关节液中TLR-4, MyD88 mRNA的表达 引物由天津中医药大学天津市现代中药重点实验室海滨中心合成。TLR-4(236bp):上游5'-TCAGTGTGCTTGTAGTAT-3',下游5'-CCTGGCTTGAGTAGATAA-3';MyD88(294bp):上游5'-CAGCCACATCCAGTTTGTG,下游5'-GGCCTTCTAGCCAACCTCT-3';GAPDG(258bp):上游5'-CAGGGTGCTTTAACTCTGGT-3',下游5'-GATTTTGGAGGGATCTCGCT-3'。各组患者于治疗

前后在常规消毒后取膝关节液后进行沉淀处理,提取总 RNA 后反转录,将 cDNA 模板 11  $\mu\text{L}$ ,上下游引物 10  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  各 0.5  $\mu\text{L}$  加入 PCR 反应液 10  $\mu\text{L}$  中进行 PCR 循环,反应结束后经 95  $^{\circ}\text{C}$  10 min, 60  $^{\circ}\text{C}$  20 s, 72  $^{\circ}\text{C}$  30 s, 4  $^{\circ}\text{C}$  5 min, 40 个循环,每个基因样品行 3 个孔平行实验,实验中扩增曲线无拐点,无折线,溶解曲线无多峰,实验结果可靠,结果采用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  分析数据。

**1.10 不良反应及安全性评价** 观察患者治疗后是否出现皮疹及消化道不良反应,比较入组患者治疗前后肝、肾功及电解质指标变化。

**1.11 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  $\chi^2$  检验,双侧  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后症状体征评分** 观察组和对照组较治疗前 VAS, WOMAC 评分降低 ( $P < 0.05$ ); 观察组治疗后较对照组 VAS, WOMAC 评分更低 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 两组患者治疗前后膝关节肿胀程度变化** 两组均较同组治疗前膝关节肿胀水平减轻 ( $P < 0.05$ ); 观察组治疗后较对照组患者膝关节

表 1 两组患者治疗前后 VAS, WOMAC 评分变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of VAS and WOMAC scores of patients in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ ) 分

组别	时间	例数	VAS	WOMAC
观察	治疗前	49	7.06 $\pm$ 0.58	52.67 $\pm$ 8.92
	治疗后		2.31 $\pm$ 0.53 <sup>1,2)</sup>	20.34 $\pm$ 6.55 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	42	7.13 $\pm$ 0.15	53.49 $\pm$ 6.22
	治疗后		3.99 $\pm$ 0.48 <sup>2)</sup>	39.23 $\pm$ 4.84 <sup>2)</sup>

注:与同组治疗前相比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后相比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$  (表 2~7 同)。

肿胀程度减轻更加明显 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后膝关节肿胀程度变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of knee joint swelling before and after treatment in two groups ( $\bar{x} \pm s$ ) 分

组别	例数	治疗前	治疗后
观察	49	1.91 $\pm$ 0.35	0.33 $\pm$ 0.04 <sup>1,2)</sup>
对照	42	1.93 $\pm$ 0.41	0.52 $\pm$ 0.09 <sup>1)</sup>

**2.3 两组患者中医证候积分比较** 两组均较同组治疗前腰背冷痛、乏力、关节僵硬、关节疼痛及活动受限等中医证候积分降低 ( $P < 0.05$ ); 观察组治疗后较对照组上述积分降低趋势更为明显 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者中医证候积分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of traditional Chinese medicine symptom scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ) 分

组别	例数	时间	腰背冷痛	乏力	关节僵硬	关节冷痛	活动受限
观察	49	治疗前	3.25 $\pm$ 0.46	2.84 $\pm$ 0.53	3.18 $\pm$ 0.49	3.45 $\pm$ 0.61	2.75 $\pm$ 0.49
		治疗后	1.54 $\pm$ 0.31 <sup>1,2)</sup>	1.63 $\pm$ 0.5 <sup>1,2)</sup>	1.34 $\pm$ 0.51 <sup>1,2)</sup>	1.26 $\pm$ 0.31 <sup>1,2)</sup>	1.76 $\pm$ 0.31 <sup>1,2)</sup>
对照	42	治疗前	3.31 $\pm$ 0.57	2.91 $\pm$ 0.44	3.24 $\pm$ 0.56	3.39 $\pm$ 0.79	2.73 $\pm$ 0.38
		治疗后	2.46 $\pm$ 0.48 <sup>1)</sup>	2.28 $\pm$ 0.36 <sup>1)</sup>	1.89 $\pm$ 0.46 <sup>1)</sup>	2.43 $\pm$ 0.84 <sup>1)</sup>	2.26 $\pm$ 0.25 <sup>1)</sup>

**2.4 两组患者总体疗效** 观察组患者治疗后总有效率高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者临床疗效比较

Table 4 Comparison of clinical efficacies between two groups

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
观察	49	16	20	13	73.47 <sup>2)</sup>
对照	42	8	19	15	64.29

**2.5 两组患者治疗前后综合疗效评分** 观察组患者疗效评价与医生疗效评价均高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后综合疗效评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Change of comprehensive curative effect before and after treatment in two groups ( $\bar{x} \pm s$ ) 分

组别	例数	患者疗效评价	医生疗效评价
观察	49	3.83 $\pm$ 0.45 <sup>1)</sup>	3.94 $\pm$ 0.42 <sup>2)</sup>
对照	42	2.56 $\pm$ 0.35	3.06 $\pm$ 0.28

**2.6 两组患者治疗前后关节液 TLR-4, MyD88 mRNA 表达比较** 在治疗后抽取关节液环节对照组 3 例脱组, 观察组 8 例脱组, 故治疗后实际对照组入组 39 人, 观察组入组 41 人。两组患者治疗后较治疗前关节液中 TLR-4, MyD88 mRNA 表达减少 ( $P <$

0.05); 观察组治疗后较对照组关节液中 TLR-4, MyD88 mRNA 表达减少趋势更加明显 ( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 6 两组患者治疗前后关节液 TLR-4, MyD88 mRNA 相对表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 6 Changes of relative mRNA expressions of TLR-4, MyD88 in joint fluid before and after treatment in two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	TLR-4	MyD88
观察	治疗前	49	1.05 ± 0.09	1.01 ± 0.05
	治疗后	41	0.53 ± 0.03 <sup>1,2)</sup>	0.60 ± 0.07 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	42	1.00 ± 0.06	1.00 ± 0.02
	治疗后	39	0.81 ± 0.08 <sup>1)</sup>	0.79 ± 0.04 <sup>1)</sup>

2.7 两组患者复发率调查 观察组患者在治疗后 3,6 个月复发率均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 7。

表 7 两组患者治疗后 3 个月及 6 个月复发率比较

Table 7 Comparison of recurrence rates between two groups at 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> months after treatment

组别	例数	3 个月		6 个月	
		复发/例	复发率/%	复发/例	复发率/%
观察	36	4	11.11 <sup>2)</sup>	7	19.44 <sup>2)</sup>
对照	27	6	22.22	10	37.04

2.8 不良反应及安全性评价 除观察组出现 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,两组受试者治疗前后肝、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

KOA 患者由于活动受限、膝关节疼痛,导致负面情绪堆积,生活自理能力下降,不仅患者自身忍受痛苦,也给家庭带来经济、生活负担,加之我国人口结构老龄化,KOA 已然成为了社会公共健康问题。郑晓辉等<sup>[15]</sup>采用中医生存质量量表评价 KOA 患者生存质量,证实 KOA 患者存在躯体疼痛,生命活力,社会功能,心理健康等多方面问题,因此寻找有效率高、见效快、副作用小及复发率低的治疗方法仍是亟待解决的问题。

风寒湿痹型 KOA 主要病机为肝肾亏虚、正气不足;风寒湿邪、侵袭下肢。风邪游走,寒邪凝滞,导致疼痛加剧,是 KOA 分型中患者临床症状最痛苦的证型。独活寄生汤是治疗下肢“痹痛”的代表方剂,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、川牛膝补肝肾、强筋

骨,川牛膝可引诸药、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。有报道证实,独活寄生汤可降低关节液中白细胞介素(IL)-1 $\beta$ ,IL-6 等炎症因子及金属蛋白酶含量,又可抑制膝关节软骨细胞多条凋亡通路,从而延缓、逆转疾病进展<sup>[16-17]</sup>。膝四针中,髌骨穴和膝眼穴均为经外奇穴,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;犊鼻穴属足阳明胃经,主治通经活络,疏风散寒,针方中有补有散,与内服的独活寄生汤相呼应<sup>[8,18-19]</sup>。

本研究发现应用独活寄生汤配合膝四针较单独应用硫酸氨基葡萄糖治疗风寒湿痹型 KOA 患者的临床疗效更加明显,且关节疼痛、肿胀程度与活动范围均有大幅改善,这与张欣欣<sup>[20]</sup>研究结果相似。另外,本研究还调查了患者对治疗效果的满意程度,证实独活寄生汤配合膝四针治疗效果更能让患者及医疗工作者满意。分析其原因认为,独活寄生汤良好的补益肝肾的作用,增强了 KOA 患者内在正气,方中君药独活配以肉桂,增强了祛风散寒,引火归元的作用;配合膝四针局部快速镇痛,且疏通肝经,补益内里,引血下行,荣养下肢,增加治疗效果。本研究在患者治疗后 3,6 个月进行了患者回访复查,证实独活寄生汤配合膝四针较单独应用西药治疗复发率更低。其原因可能为独活寄生汤配合膝四针治疗不仅增加膝关节软骨再生能力,对于患者内在肝肾亏虚,外感寒湿进行了针对性治疗,因此疗效更为显著。

TLR-4 主要表达于除 T, B 及 NK 细胞以外的各类免疫细胞的表面,可参与多种炎症反应。MyD88 是一种重要的接头蛋白,在 TLRs 所引起的炎症反应中起关键作用,被人们称为“接点蛋白”,其传导的信号可导致其下游的多种转录因子被激活。已有研究证实,关节炎患者关节积液中的炎性因子与滑膜或软骨细胞上的 TLR-4 相结合后,通过 MyD88 激活其下游的炎性因子及分解代谢基因基质金属蛋白酶试剂(MMP)-1,3,13<sup>[21]</sup>,从而持续加重 KOA 患者病情。本团队在前期研究中发现<sup>[7]</sup>,独活寄生汤可降低 KOA 患者骨关节液中肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ , IL-6, MMP-3,6,9 的表达,但深入机制不明,这也是本研究探讨的问题之一。本研究证实,观察组患者经治疗后关节液中 TLR-4, MyD88 mRNA 表达明显降低,说明应用独活寄生汤配合膝四针治疗风寒湿痹型 KOA 后,可在一定程度上切断 TLR-4, MyD88

炎症信号通路,从而减少其下游炎性因子及分解代谢因子 MMP-3 的表达,阻断恶性循环,减少软骨细胞分解,这可能也是独活寄生汤配合膝四针治疗风寒湿痹型 KOA 患者不易复发的原因之一。

综上所述,独活寄生汤配合膝四针治疗风寒湿痹型 KOA 安全有效,且复发率低,值得临床推广,其原因可能与阻断炎性因子及分解代谢因子上游 TLR-4/MyD88 信号通路有关。本研究同样存在一定的局限性,如观察、回访时间较短,对于血清、膝关节液的影响及其他炎症机制研究并不深入,仍需后续进行大样本深入研究。

[参考文献]

[1] Woolf A D, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions[J]. Bull World Health Organ, 2003, 81(9): 646-656.

[2] 兰平文,沈彬. TGF- $\beta$ /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.

[3] 张磊,孙德昱. 双醋瑞因联合独活寄生汤治疗中老年膝骨性关节炎[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(2): 299-302.

[4] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社, 1994: 48-49.

[5] 孙鹏,李建,樊炜骏,等. 独活寄生汤含药血清对膝骨性关节炎大鼠关节软骨细胞凋亡及 GRP78, CHOP, HIRA 及 ASFLa 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(13): 158-163.

[6] 贾峻,荣兵,李建,等. 独活寄生汤含药血清对膝骨性关节炎大鼠软骨细胞代谢, BMP-7 及 SIRT1 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(17): 159-165.

[7] 李建,樊炜骏,孙鹏. 独活寄生汤联合硫酸氨基葡萄糖治疗膝骨性关节炎的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(14): 1955-1958.

[8] 王文欣,黄琳娜. 膝四针为主治疗增生性膝关节炎 38

例[J]. 中国针灸, 2000, 20(11): 656.

[9] 张刚,郭乾乾. 膝四针治疗膝关节疼痛经验介绍[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(19): 62.

[10] 中华医学会风湿病会. 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.

[11] 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.

[12] 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.

[13] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 69-73.

[14] 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.

[15] 郑晓辉,王建凯,沈泽培,等. 膝骨关节炎患者中医生存质量量表的建立及应用评价[J]. 广州中医药大学学报, 2006, 23(3): 228-231.

[16] 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.

[17] 陈后煌,邵翔,马玉环,等. 独活寄生汤通过 miRNAs 调控炎症性骨关节炎软骨细胞功能改变的机制探讨[J]. 风湿病与关节炎, 2015, 4(9): 55-59.

[18] 吴文虎,汤俊,吴云鹏,等. 电针膝眼穴治疗膝骨关节炎疗效的现代康复学评估[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(6): 63-65.

[19] 冒姣娜,黄超,陈树涛,等. 犊鼻穴治疗膝骨性关节炎的文献研究[J]. 江西中医药大学学报, 2016, 28(3): 118-121.

[20] 张欣欣. 独活寄生汤治疗 52 例膝骨性关节炎的临床疗效[J]. 中医临床研究, 2012, 4(9): 65-66.

[21] 陈奇,吴巍,徐小峰,等. Toll 样受体-4 在不同人群膝关节炎液中的表达及其与骨性关节炎病情的关系[J]. 华中科技大学学报:医学版, 2016, 45(2): 202-204.

[责任编辑 张丰丰]