

# 仙方活命饮加味离子导入结合关节镜清理 对膝骨关节炎的临床分析

曾姣飞<sup>1</sup>, 李美珍<sup>1</sup>, 李敏<sup>1\*</sup>, 孙必强<sup>1</sup>, 周文华<sup>2</sup>, 杨帆<sup>2</sup>

(1. 湖南中医药高等专科学校, 湖南 株洲 412012; 2. 株洲市一医院, 湖南 株洲 412012)

**[摘要]** 目的: 探讨仙方活命饮加味离子导入治疗膝骨关节炎(KOA)关节镜清理术后的临床疗效及对膝关节肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )水平的影响。方法: 100例 KOA患者随机按住院前后分为观察组和对照组各50例。两组均采用关节镜清理治疗, 术后对照组采用玻璃酸钠20 mL, 关节腔内注射, 1次/周, 共5周。观察组于术后1周采用仙方活命饮加味离子导入治疗, 2次/d, 连续4周。采用视觉模拟评分法(VAS)对患者的疼痛程度进行评价; 采用Lysholm膝关节功能评分对患者的膝关节功能进行评价; 膝关节屈伸功能评分; 检测关节液中TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 水平。评价时点均为术前和术后6周。结果: 经Ridit分析, 治疗后观察组临床疗效优于对照组( $P < 0.05$ ); 术后6周两组VAS、膝关节屈伸功能评分均较术前显著下降( $P < 0.01$ ), Lysholm评分较术前显著升高( $P < 0.01$ ), 观察组VAS、膝关节屈伸功能评分均低于对照组( $P < 0.01$ ), Lysholm评分高于对照组( $P < 0.01$ ); 术后6周两组膝关节液中TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 均较治疗前下降, 观察组膝关节液中TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 水平低于对照组( $P < 0.01$ )。结论: 采用仙方活命饮加味离子导入治疗KOA关节镜清理术后患者, 能减轻患者疼痛等症状, 降低关节滑液中TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 水平, 促进膝关节功能的恢复。

**[关键词]** 膝骨性关节炎; 关节镜清理术; 仙方活命饮加味; 中药离子导入; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 白细胞介素-1 $\beta$

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)11-0199-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014110199

## Xianfang Huoming Decoction Jiawei Iontophoresis Analysis Combined with Clinical of Arthroscopic Debridement for Osteoarthritis of Knee

ZENG Jiao-fei<sup>1</sup>, LI Mei-zhen<sup>1</sup>, LI Min<sup>1\*</sup>, SUN Bi-qiang<sup>1</sup>, ZHOU Wen-hua<sup>2</sup>, YANG Fan<sup>2</sup>

(1. Hunan Traditional Chinese Medical College, Zhuzhou 412012, China;

2. First Hospital of Zhuzhou City, Zhuzhou 412012, China)

**[Abstract]** **Objective:** Discuss the clinical curative effect of iontophoresis Xianfang Huoming decoction jiawei knee osteoarthritis (KOA) after arthroscopic debridement and the influence to the level of knee joint fluid tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). **Method:** One hundred cases with KOA were randomly divided into control group (50 cases) and observation group (50 cases) by random number table. Both of the tow groups' patients received arthroscopic debridement treatment, after the operation, patients in the control group took sodium hyaluronate 20 mL, intraarticular injection, 1 time/week, continued 5 weeks. After 1 week of the operation, patients in the observation group used iontophoresis of Xianfang Huoming decoction jiawei, 2 times/day, continued 4 weeks. Evaluating degree of patients' pain by visual analogue scales (VAS) method. Evaluating the function of patients' knee joint by Lysholm articular's function scores, and evaluating the function of knee joint flexion and extension. Detecting the level of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) in synovial fluid. And the time of evaluation were the before treatment and 6 weeks after treatment. **Result:**

**[收稿日期]** 20140127(112)

**[基金项目]** 湖南省中医药管理局科研项目(2011102)

**[第一作者]** 曾姣飞, 硕士, 讲师, 从事方剂实验与临床研究, Tel: 18908439780, E-mail: 673264792@qq.com

**[通讯作者]** \* 李敏, 硕士, 讲师, 从事中医实验与临床研究, Tel: 18908439781, E-mail: 45851258@qq.com

Analyzed by Riddit, after treatment, the clinical curative effect of the observation group was superior to the control group ( $P < 0.05$ ), compared with the time before treatment, after 6 weeks of the operation, the scores of VAS and the function of knee joint flexion and extension in the groups decreased obviously ( $P < 0.01$ ), but Lysholm's raised obviously ( $P < 0.01$ ). The scores of VAS and the function of knee joint flexion and extension in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.01$ ), but Lysholm's were higher ( $P < 0.01$ ). After 6 weeks of the operation, for the two groups, the level of TNF- $\alpha$  and IL-1 in synovial fluid decreased, and the level of TNF- $\alpha$  and IL-1 in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.01$ ).

**Conclusion:** The Xianfang Huoming decoction jiawei iontophoresis in the treatment of KOA after arthroscopic surgery patients, the relief of pain and other symptoms, to synovial fluid reduce in of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  levels, Recovery of knee joint function.

[ **Key words** ] knee osteoarthritis; arthroscopic debridement; Xianfang Huoming decoction jiawei; iontophoresis of Chinese medicine; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; interleukin-1 $\beta$

随着老龄化社会的到来,使得骨性关节炎(OA)发病率渐增,其发病率占全部风湿性疾病的3/4。国内关于膝骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)患病率的报道已高达8.3%,其中60岁以上者达78.5%<sup>[1]</sup>。世界卫生组织估计到2020年OA将成为第四大致残性疾病<sup>[2]</sup>,其中KOA最为常见,是老年人疼痛和致残的主要原因之一<sup>[3]</sup>。关节镜为手术医师提供了一个广阔清晰的视野,可直视病变性质及程度,关节镜下可直接进行病灶清理、滑膜切除、粘连松解、半月板修整切除等。对于KOA患者,关节镜清理术作为一种姑息性治疗手段,可有效缓解症状,且因其创伤小,减少了外科手术对老年人构成的危险,目前已在临床上广泛应用<sup>[4]</sup>。但治疗不能从根本上完全祛除其病因,并不能从根本上改变KOA的进程和预后,且术后早期患者膝关节仍会有肿胀、疼痛等不适及关节积液,影响患者早期功能锻炼,延长恢复期,甚至引起后期再次粘连,影响关节镜治疗的效果<sup>[5]</sup>。

中医药防治膝骨关节炎的研究已有上千年的历史,由于疗效确切,无明显的毒副作用,被患者所采纳<sup>[6]</sup>。对于术后采用中医药治疗以提高临床疗效成为近年来临床医生研究的热点。中药离子导入是近年来中医药新的给药方式,利用同性相斥原理将药物离子不经血液循环而直接透入组织内部,在组织内保持较高的浓度和较久时间,以达到治疗的目的。笔者在对KOA关节镜清理术后患者采用仙方活命饮加味离子导入治疗,进行临床分析。

## 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 选择2011年11月-2013年1月株洲市一医院收治100例KOA患者作为研究对象,采用随机按住院前后分为对照组和观察组各50例。

对照组男23例,女27例,年龄45~65岁,平均(55.6 $\pm$ 8.2)岁;病程4个月~7年,平均(2.6 $\pm$ 1.8)年;其中II级16例,III级21例,IV级13例。观察组男21例,女29例,年龄45~63岁,平均(56.1 $\pm$ 7.7)岁;病程5个月~6年,平均(3.1 $\pm$ 2.1)年;其中II级15例,III级22例,IV级13例。两组在年龄、性别、病程及病情分级等一般资料比较无显著差异,具有可比性。

**1.2 诊断标准** 参照美国风湿病协会的KOA诊断标准<sup>[7]</sup>:①年龄 $\geq$ 50岁;②晨僵 $<$ 30 min;③关节活动时有关节响声;④膝关节镜检查示骨性肥大;⑤有骨压痛;⑥无明显滑膜升温;⑦放射学检查有骨赘形成。具备其中3项即可确诊。分级标准参照Kellgren-Lawrence的分级标准<sup>[8]</sup> 0级:正常;I级:关节间隙可疑变窄,可能有骨赘;II级:有明显骨赘,关节间隙可疑变窄;III级:中等量骨赘,关节间隙变窄较明确,有硬化性改变;IV级:大量骨赘,关节间隙明显变窄,严重硬化性病变及明显畸形。

**1.3 自拟纳入标准** ①符合上述KOA诊断标准,且均为单膝发病;②病程超过3个月;③年龄45~65岁;④Kellgren-Lawrence分级为II~IV级者;④均取得患者知情同意。

**1.4 排除标准** ①不愿接受膝关节镜检查清理术,要求药物保守治疗的患者;②膝关节肿瘤、结核、化脓、关节内骨折和代谢性骨病者;③膝关节有明显外伤史者;④合并心、脑、肝、肾、造血系统等严重原发性疾病及精神病患者。

**1.5 治疗方法** 采取连续硬脊膜外阻滞麻醉,将止血带扎在患者大腿根部,采用膝前内外侧标准入路,首先全面检查各间室,然后将炎性增生的滑膜刨除掉,将游离体摘除,对不稳定的关节软骨面进行修正

剥脱,同时有效修整或部分切除损伤或退变的半月板,对增生阻挡功能的骨赘进行磨削并切除,髌间窝成形,髌外侧松解支持带,汽化紧缩交叉韧带,软骨下钻孔减压硬化骨。完成清理后运用3 000 mL以上的0.9%生理盐水对关节腔进行灌洗。手术后冰敷患者膝关节24 h,麻醉恢复后让患者开始进行直腿抬高锻炼,手术后3 d将加压包扎去除,进行膝关节主动屈伸功能锻炼,手术后5 d可以让患者下地行走。对照组采用透明质酸钠关节腔内注射,2.5 mL/次,充分活动膝关节,使药物均匀分布于关节腔内。1次/周,连续5周为1个疗程。观察组采用仙方活命饮加味经离子导入治疗(仪器:北京翔云电子设备厂,型号K8831-M的电脑中频电疗仪),药物组成:金银花8 g,白芷3 g,防风6 g,浙贝母6 g,天花粉6 g,当归6 g,乳香6 g,赤芍6 g,没药6 g,陈皮6 g,穿山甲6 g,皂角刺6 g,甘草6 g,制川乌6 g<sup>(先煎)</sup>,制马钱子2 g<sup>(先煎)</sup>,药物浸泡30 min后,水煎取汁,备用。刺激强度以患者舒适度为度,30 min/次,2次/d,疗程4周。两组均为术后第6周进行疗效评价。关节液炎性因子检测 检测关节液中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )水平,采用双抗体夹心酶联免疫吸附剂法测定,深圳晶美生物科技有限公司,批号20121512。

**1.6 观察指标** ①疼痛程度 采用视觉模拟评分法(VAS)对患者的疼痛程度进行评价<sup>[3]</sup>,评定时点为术前、术后6周。②膝关节功能评价 采用Lysholm膝关节功能评分对患者的膝关节功能进行评价,评价指标包括疼痛、不稳定、绞锁、肿胀、上下楼梯、下蹲、跛行、需要支持8个指标,满分为100分,>84分为正常,66~84分为尚可,<65分为差<sup>[9]</sup>。分别于术前及术后6周进行评价。③膝关节屈伸功能评分<sup>[10]</sup> 正常(0分):伸直可达0℃,活动自如,屈伸范围可达150℃;轻度(2分):120℃<膝部屈伸范围<140℃;中度(4分):100℃<膝部屈伸范围<120℃;重度(6分):膝部屈伸范围<100℃。分别于术前、术后6周评价。

**1.7 疗效标准** 参照《中药新药治疗骨关节炎的临床研究指导原则》<sup>[11]</sup>,临床控制:疼痛等症状消失,关节活动正常,X射线显示正常,积分减少 $\geq 90\%$ ;显著:疼痛症状基本消失,关节功能基本正常,能参加正常活动和工作的能力有改善,X射线明显好转,积分减少 $\geq 70\%$ <90%;有效:疼痛基本消失,关节活动轻度受限,参加活动或工作的能力有改善,X射线检查有好转,积分减少 $\geq 30\%$ <70%;无效:未达到有效标准者。

**1.8 统计学处理** 数据分析采用SPSS 17.0统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 $t$ 检验,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验;等级资料采用Ridit分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床疗效比较** 观察组临床疗效优于对照组差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 两组临床疗效比较( $n = 50$ )

组别	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例
对照	15	12	16	7
观察	24	19	5	2

**2.2 两组患者术前、术后6周VAS评分、Lysholm评分及膝关节屈伸、功能评分比较** 术后6周两组VAS膝关节屈伸功能评分均较术前显著下降( $P < 0.01$ ),Lysholm评分较术前显著升高( $P < 0.01$ );术后6周观察组VAS、膝关节屈伸功能评分均低于对照组( $P < 0.01$ ),Lysholm评分高于对照组( $P < 0.01$ ),见表2。

表2 两组患者VAS评分、Lysholm评分及膝关节屈伸功能评分比较( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

组别	时间	评分		
		Lysholm	VAS	膝关节屈伸功能
对照	术前	39.2 ± 12.7	5.75 ± 1.73	4.57 ± 1.38
	术后6周	76.3 ± 10.5 <sup>1)</sup>	3.07 ± 0.81 <sup>1)</sup>	1.91 ± 0.57 <sup>1)</sup>
观察	术前	40.5 ± 13.6	5.86 ± 1.69	4.62 ± 1.26
	术后6周	89.4 ± 11.2 <sup>1,2)</sup>	1.59 ± 0.66 <sup>1,2)</sup>	1.18 ± 0.63 <sup>1,2)</sup>

注:与治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组术后6周比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表3同)。

**2.3 两组患者治疗前后关节液中TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 水平比较** 两组术后6周关节液中TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 水平均较治疗前显著下降( $P < 0.01$ ),术后6周观察组关节液中TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表3。

表3 两组患者治疗前后关节液中TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 水平比较( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

组别	时间	TNF- $\alpha$	IL-1 $\beta$
对照	术前	85.8 ± 20.5	34.2 ± 5.76
	术后6周	67.4 ± 15.3 <sup>1)</sup>	23.7 ± 4.58 <sup>1)</sup>
观察	术前	89.2 ± 24.7	35.5 ± 6.51
	术后6周	52.4 ± 13.6 <sup>1,2)</sup>	16.4 ± 5.24 <sup>1,2)</sup>

## 3 讨论

目前认为骨性关节炎可能是在力学和生物学因素共同作用下导致软骨细胞、细胞外基质以及软骨下骨三者降解与合成正常耦联失衡的结果<sup>[4]</sup>。KOA见于中医“膝痛”、“历节风”、“骨痹”、“骨萎”等,属于“痹证”、“骨痹”范畴<sup>[3]</sup>。其主要与肝肾亏

损、劳损、外感风寒湿邪有关。而膝关节镜术后早期患者正气不足,瘀血阻络,水湿之邪内聚,痹阻筋脉,因而导致膝关节肿胀、疼痛<sup>[5]</sup>。仙方活命饮加味出自《校注妇人良方》,具有清热解毒,消肿止痛之功。方中穿山甲、皂角刺均有通经活络作用,且走窜之性极强,能宣通经络,透达关窍,《本草从新》谓穿山甲“专能行散,通经络,达病所”,制川乌能祛风湿,温经止痛,制马钱子有散结消肿,通络止痛作用,四药通经活血、止痛效力极强,为方中君药;乳香、没药、当归尾、赤芍增强上药活血散瘀、消肿止痛之力,为臣药;白芷与防风透达营卫、散结消肿,金银花、天花粉清热消肿,浙贝母化痰散结,陈皮行气通络,为佐药;甘草调和药性为使药。诸药配合能活血祛瘀、化痰开结、通络止痛。

关节镜下清理术是指在关节镜下通过修整软骨及半月板、摘除游离体等方法,对关节内病变进行有效的清理,极大减轻关节疼痛症状,有效改善关节功能。同时,通过冲洗关节腔,能够促进关节腔内炎症因子及有害代谢产物浓度的极大降低,使关节内理化环境得到有效的改善,组织生理代谢恢复正常。该疗法虽属于微创手术,但是术后 1 年内通常会有一定程度的关节积液、关节肿胀等出现在膝关节内,远期疗效不尽如意<sup>[12]</sup>。中药离子导入属于中医的外治法,具有无创伤,提高了病灶区药物浓度,延长了药物作用时间,降低了全身的不良反应,显中药之功而去口服之弊,简单易行<sup>[13]</sup>。本研究将关节镜下清理术与仙方活命饮加味离子导入疗法结合起来,以期提高患者的综合疗效。结果表明,观察组 Lysholm 评分高于对照组,VAS 及膝关节屈伸功能评分均低于对照组,提示了仙方活命饮加味离子导入,改善了膝骨关节炎关节镜清理术后患者疼痛,促进了膝关节功能的恢复。

IL-1 具有广泛的生物活性,在关节滑液中以 IL-1 $\beta$  为主。研究显示 IL-1 强烈抑制 SOX9 基因的表达而达到抑制软骨修复的能力;IL-1 诱导产生一氧化氮产生,从而加速软骨细胞凋亡;IL-1 能刺激滑膜细胞产生前列腺素 E<sub>2</sub>,促进滑膜炎发展使滑膜细胞与浸润性炎症细胞反应性增强,造成关节软骨生存的恶劣微环境,从而加速了 OA 的发展;IL-1 可上调基质金属蛋白酶基因 mRNA 的表达,引起软骨基质降解。TNF- $\alpha$  能选择性地抑制软骨胶原产生,抑制蛋白聚糖合成,同时促其降解,与 OA 软骨破坏及滑膜炎有一定关系。研究显示膝关节滑液中 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的表达水平随患者严重程度的增加而升

高,并与病情程度呈正相关<sup>[14]</sup>。本组资料显示治疗后观察组膝关节滑液中 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  水平显著下降,并低于对照组,提示了仙方活命饮加味离子导入治疗减轻了膝关节内无菌性炎症反应程度,有利于阻断骨质破坏,消除或减轻膝关节疼痛症状,改善关节活动功能。其作用机制可能与降低膝关节滑液中 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  水平有关。

#### [参考文献]

- [1] 张乃峥,施全胜,张雪哲,等. 膝骨关节炎的流行病学调查[J]. 中华内科杂志,1995,34(2):84.
- [2] World Health Organisation Scientific Group. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium[M]. Geneva: World Health Organization, 2003:1.
- [3] 卓乃强,万永鲜,张喜海,等. 中药内服加熏洗在膝骨性关节炎关节镜清理术后的应用[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(24):278.
- [4] 史晓林,王定,刘康,等. 关节镜术后外用伤骨科 II 号治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2009,17(4):30.
- [5] 邓忠明,奎瑜. 腹针配合中药外洗在膝关节炎关节镜术后的早期应用[J]. 现代中西医结合杂志,2009,18(28):3455.
- [6] 徐颖鹏,谢利民,王文岳. 中药外治与西药治疗膝骨关节炎疗效及安全性 Meta 分析[J]. 中国中药杂志,2012,37(19):2977.
- [7] 倪家骧. 临床疼痛治疗技术[M]. 上海:科学技术文献出版社,2003:170.
- [8] Lequesne M. Indices of severity and disease activity for osteoarthritis[J]. Semin Arthritis Rheum, 1991, 20(6 Suppl2):48.
- [9] Lysholm J, Gillquist J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale[J]. Am J Sports Med, 1982,10(3):150.
- [10] 李慧英,沈凯,孟东方. 关节镜配合四妙散治疗膝关节炎骨性关节炎合并滑膜炎的临床研究[J]. 中医学报,2012,27(3):362.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:349.
- [12] 王卫国,岳德波,郭万首,等. 关节镜清理术治疗 Kellgren-Lawrence III 级以上膝关节骨性关节炎[J]. 中国内镜杂志,2013,14(2):185.
- [13] 黄屏,曾静. 热敏灸配合中药离子导入治疗膝骨关节炎临床研究[J]. 针灸临床杂志,2013,29(7):17.
- [14] 陈巍,李彬,唐中尧,等. 膝骨性关节炎患者关节滑液 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的表达及临床意义[J]. 广东医学,2010,31(15):1998.

[责任编辑 李玉洁]