

补肾舒筋方内服和熏洗治疗 老年早中期膝骨关节炎 58 例临床分析

刘晓雅, 王上增*

(河南省中医院, 郑州 450002)

[摘要] **目的:**探讨补肾舒筋方内服和熏洗治疗早中期膝骨性关节炎(KOA)的临床疗效及对血清和关节液肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)的影响。**方法:**将116例患者随机按数字表法分为观察组和对照组各58例。两组均采用膝关节腔玻璃酸钠,关节腔内注射,2 mL/次,1次/周,共5周,必要时口服塞来昔布胶囊,0.2 g/次,1次/d。对照组采用抗骨增生胶囊,5粒/次,3次/d。观察组采用补肾舒筋方内服和熏洗。进行12周的治疗和6个月的随访。分别于治疗前、治疗后12周,治疗结束后6个月(随访)进行骨关节炎指数(WOMAC)量表评分;检测治疗前后关节液和血清TNF- α 和IL-1水平。**结果:**经Ridit分析,观察组临床疗效优于对照组($P < 0.05$);治疗后两组WOMAC量表疼痛、僵硬和关节功能各维度评分和总分均显著下降,观察组WOMAC各维度评分和总分均低于对照组($P < 0.01$);随访期两组WOMAC各维度评分和总分均较治疗结束时升高($P < 0.01$),但观察组WOMAC各维度评分和总分仍然低于对照组($P < 0.01$);治疗后两组关节液和血清TNF- α 和IL-1 β 水平均下降,治疗后观察组关节液和血清中TNF- α 和IL-1 β 水平低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**补肾舒筋方内服和熏洗能进一步减轻老年早、中期KOA患者临床症状,且作用更为持久,临床疗效优于抗骨增生胶囊,其作用机制可能与降低血清和关节液TNF- α 和IL-1 β ,抑制炎症反应有关。

[关键词] 膝骨性关节炎; 补肾舒筋方; 内服/熏洗; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-1 β

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)09-0204-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015090204

Clinical Analysis of Oral and Fumigating-washing Administration of Bushen Shujin Decoction in Treating 58 Patients with Early Metaphase Knee Osteoarthritis LIU Xiao-ya, WANG Shang-zeng* (Henan Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhengzhou 450002, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the curative efficacy of Bushen Shujin decoction in treating early metaphase knee osteoarthritis after oral and fumigating-washing administration, and to investigate its influence on tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) in serum and synovial fluid. **Method:** One hundred and sixteen patients were randomly divided into the control group (56 cases) and the observation group (56 cases) by a random number table. All patients in both two groups received sodium hyaluronate through intra-articular injection once daily for 5 weeks, and 0.2 g celecoxib capsules once daily when needed. Patients in the control group added 5 Kanggu Zengsheng capsules thrice daily. Patients in the observation group added oral and fumigating-washing administration of Bushen Shujin decoction. All patients in both two groups received 12 weeks of treatment and 6 months of follow-up. Before and after treatment, and during the follow-up, the Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) was evaluated, levels of TNF- α and IL-1 β in serum and synovial fluid were detected. **Result:** The clinical curative effect in the observation group was superior to that in the control group ($P < 0.05$). The WOMAC score of each dimension including pain, stiffness, joint function and the total score in two groups went down obviously. Besides, the scores were lower in the observation group ($P < 0.01$). During follow-up, WOMAC score of each dimension and the total score in both groups went up compared with before ($P < 0.01$), while the results in the observation group were inferior to those in the control group ($P < 0.01$). Levels of

[收稿日期] 20141124(238)

[第一作者] 刘晓雅,主管护师,从事关节伤病的中医特色专科护理工作, Tel:13523098009, E-mail:13523098009@126.com

[通讯作者] *王上增,硕士,副主任医师,从事临床关节外科工作, Tel:13838527504, E-mail:wangsz74@163.com

TNF- α and IL-1 β in the joint fluid and serum declined in both groups after therapy, while the results were lower in the observation group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Bushen Shujin decoction could reduce the clinical symptoms of early metaphase KOA in elderly patients after oral and fumigating-washing administration. The clinical curative effect is better and longer than Kanggu Zengsheng capsules and last longer. Its mechanism may be related to reducing TNF- α , IL-1 β in joint fluid and serum, and inhibiting the inflammatory response.

[Key words] knee osteoarthritis; Bushen Shujin decoction; oral/fumigation; tumor necrosis factor- α ; Interleukin-1 β

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种老年人常见的慢性、进展性关节疾病,以膝关节疼痛、肿胀为主,严重者伴有膝关节畸形及活动障碍为主要表现。目前临床还是以保守治疗为主,其治疗目的在于控制疼痛、减少残疾、改善关节功能和提高生活质量^[1]。非甾体类消炎镇痛是治疗控制疼痛的最常用药物,但不良反应多。关节腔药物注射的作用主要有促进软骨愈合与再生,缓解疼痛,改善关节运动功能,抑制炎症反应。各种理疗方法具有抗炎、消肿、止痛、缓解局部肌肉筋挛、增强肌力等作用,也起到一定治疗效应。临床多采用综合方案进行干预以提高疗效。对于保守治疗失败者目前主要采用膝关节镜进行治疗^[1-2]。

KOA 属于中医膝痛、痹症等范畴,其病机与肝肾亏损、气血不足致筋脉失养拘急或慢性劳损,外感风寒湿邪内侵筋脉不通,日久痰瘀痹阻有关^[3]。临床中综合疗法治疗膝骨关节炎效果优于单一疗法,且疗效较稳定,尤其是中西医结合疗法临床优势更为显著^[2]。本研究观察了在抗炎止痛药内服及关节腔药物注射的基础上采用本科验方补肾舒筋方内服和熏洗治疗老年早、中期 KOA 的疗效及对血清炎症因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组 116 例患者均来自于 2012 年 4 月—2014 年 2 月河南省中医院骨科,随机按数字表法分为对照组和观察组各 58 例。对照组男 24 例,女 34 例,年龄 60~75 岁,平均(67.2 \pm 5.3)岁;病程 2~5 年,平均(3.9 \pm 1.2)年;骨关节炎放射学病情 Kellgren-Lawrence 分级标准, I 级 13 例, II 级 31 例, III 级 14 例。观察组男 21 例,女 37 例,年龄 60~74 岁,平均(67.7 \pm 5.8)岁;病程 2~6.5 年,平均(4.2 \pm 1.4)年;Kellgren-Lawrence 分级, I 级 14 例, II 级 29 例, III 级 15 例。两组患者年龄、性别、病程及病情程度等一般资料比较无显著差异,具有可比性。

1.2 诊断标准 KOA 西医诊断标准参照美国风湿

病协会标准^[4];分级标准采用 Kellgren-Lawrence 标准^[5];肝肾不足、寒凝血瘀证辨证参照 2002 年《中药新药临床研究指导原则》。

1.3 纳入标准 ①符合美国风湿病协会 KOA 诊断标准,单膝发病,且符合肝肾不足、寒凝血瘀证辨证者;②Kellgren-Lawrence 分级为 I~III 级者;③年龄 60~75 岁;④取得知情同意。

1.4 排除标准 ①合并风湿、类风湿、痛风、结核、化脓性关节炎病等所致关节病变;②患肢膝关节有膝关节急性损伤史及神经血管损伤者;③膝关节处有皮肤病或破损,影响治疗者;④已经正规保守治疗超过 6 个月,症状无缓解者;⑤过敏体质、凝血功能障碍者;⑥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 ①基础治疗,采用玻璃酸钠注射(上海景峰制药股份有限公司,国药准字 H20000160),膝关节腔注射,2 mL/次,1 次/周,5 次为 1 个疗程。疼痛明显者服用塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司,国药准字 J20140072),0.2 g/次,1 次/d。②对照组采用抗骨增生胶囊(江苏康缘药业有限公司,国药准字 Z10980006),5 粒/次,3 次/d。③观察组内服补肾舒筋方,药物组成:熟地黄 30 g,杜仲 15 g,桑寄生 20 g,骨碎补 10 g,淫羊藿 10 g,牛膝 15 g,威灵仙 15 g,制白附子 10 g,芥子 10 g,鸡血藤 20 g,五灵脂 10 g,细辛 3 g,甘草 10 g。常规水煎煮 2 次取药液 300 mL,分早晚 2 次服用;第 3 煎加入伸筋草、生艾叶、马鞭草、鹿衔草、海风藤各 30 g,红花 10 g,共煮沸 15 min 后,先熏 15 min 后洗 15 min。2 周为 1 个疗程,间隔 2 周后进行下 1 个疗程。共 3 个疗程。④疗程,两组均进行 12 周的治疗,疗程结束后进行 6 个月的随访观察。⑤临床护理指导,关节腔注射注意事项:术前详细了解局部皮肤的感染、破损、过敏情况;选择好穿刺点,一般为髌股间隙穿刺;严格按照无菌操作,有积液者,应先将积液抽出,再注射药物;注射后活动膝关节,伸屈内旋和外旋膝关节数次,使药物扩散到整个关节腔。

中药熏洗指导:将浸有药液的干净毛巾敷于患膝;药液温度下降较快时,可重复加温;熏洗要注意温度,烫伤皮肤,同时要注意保暖,避免外感风寒外邪。

1.6 观察指标 ①WOMAC 骨性关节炎评分^[6]:包括疼痛部分 5 个,僵硬部分 2 个,关节功能部分 17 个共 24 项指标,每项根据不同程度分别记 0 至 4 分。分别于治疗前、治疗后 12 周,治疗结束后 6 个月(随访)各进行 1 次评价。②关节液细胞因子:手术室严格无菌操作,从患膝外侧髌上囊处注射生理盐水 10 mL,屈伸关节 10 次后抽取关节液 2 mL 于离心管备用;检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平,采用双抗体夹心酶联免疫吸附实验法,试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供,批号 20140614;治疗前后各进行 1 次检测。③血清炎症因子检测:检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平,方法同上,治疗前后各进行 1 次检测。

1.7 疗效标准 参照《中药新药治疗骨性关节炎的临床研究指导原则》制定。临床控制:疼痛症状消失,关节活动正常,X 射线显示正常,积分减少 $\geq 90\%$;显效: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,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,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 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 经 Ridit 分析,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
Table 1 Comparison of curative efficacy between two groups cases

组别	临床控制	显效	有效	无效
对照	18	20	12	8
观察	26	25	6	1

2.2 两组治疗前后两组 WOMAC 评分比较 与治疗前相比较,治疗后两组 WOMAC 量表疼痛、僵硬和关节功能各维度评分和总分均明显下降,观察组 WOMAC 各维度评分和总分均低于对照组($P < 0.01$);对照组和观察组分别有 47 例和 51 例完成了 6 个月后的随访观察,6 个月后两组 WOMAC 各维度评分和总分均较治疗结束时升高($P < 0.01$),但观察组 WOMAC 各维度评分和总分仍然低于对照组($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组治疗前后两组 WOMAC 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of scores of WOMAC between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	疼痛	僵硬	关节功能	WOMAC 总分
对照	治疗前	58	13.13 \pm 3.64	2.26 \pm 0.47	43.27 \pm 7.41	58.74 \pm 11.52
	治疗后	58	4.05 \pm 1.08 ¹⁾	0.89 \pm 0.31 ¹⁾	15.09 \pm 3.48 ¹⁾	19.83 \pm 4.64 ¹⁾
	随访	47	7.49 \pm 1.72 ²⁾	1.26 \pm 0.52 ²⁾	21.69 \pm 4.16 ²⁾	30.49 \pm 5.16 ²⁾
观察	治疗前	58	12.96 \pm 3.52	2.31 \pm 0.48	44.36 \pm 7.83	59.16 \pm 12.43
	治疗后	58	2.13 \pm 0.45 ^{1,3)}	0.40 \pm 0.17 ^{1,3)}	10.65 \pm 2.86 ^{1,3)}	13.47 \pm 3.08 ^{1,3)}
	随访	51	3.05 \pm 0.68 ^{2,3)}	0.76 \pm 0.24 ^{2,3)}	13.52 \pm 3.11 ^{2,3)}	17.65 \pm 4.29 ^{2,3)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与本组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 两组治疗前后关节液和血清 TNF- α 和 IL-1 β 水平比较 与治疗前比较,治疗后两组关节液和血清 TNF- α 和 IL-1 β 水平均下降($P < 0.01$);治疗后观察组关节液和血清中 TNF- α 和 IL-1 β 水平低于对照组($P < 0.01$),见表 3。

3 讨论

KOA 是一个以关节软骨退行性改变为核心和关节周围形成骨质增生为病理特征的慢性进行性骨关节病,最终的结局便是关节结构和组织破坏、变

形,关节功能作用减小及丧失^[3]。膝关节腔玻璃酸钠是一种线形黏多糖,能增强关节液的黏稠性和润滑功能,提高关节液内玻璃酸钠的含量,使软骨表面形成自然屏障,减轻或消除了关节的摩擦;能进入软骨基质与糖蛋白结合,促进软骨愈合和再生;改善滑液组织的炎症反应,抑制免疫损害进程并缓解疼痛。玻璃酸钠关节腔内注射疗法是目前临床最常用保守疗法,有较好的近期和远期疗效^[7]。

近年来中医学者对 KOA 的病因病机、治疗方

表 3 两组治疗前后关节液和血清 TNF- α 和 IL-1 β 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 58$)

组别	时间	关节液		血清	
		TNF- α	IL-1 β	TNF- α	IL-1 β ¹
对照	治疗前	137.2 \pm 30.6	263.5 \pm 47.8	246.7 \pm 45.4	473.1 \pm 71.2
	治疗后	43.7 \pm 11.3 ¹⁾	54.6 \pm 15.7 ¹⁾	83.2 \pm 21.6 ¹⁾	154.4 \pm 34.6 ¹⁾
观察	治疗前	142.1 \pm 31.5	259.2 \pm 50.6	239.8 \pm 48.9	463.7 \pm 75.3
	治疗后	31.8 \pm 10.9 ^{1,2)}	40.8 \pm 12.6 ^{1,2)}	52.6 \pm 17.7 ^{1,2)}	108.3 \pm 31.9 ^{1,2)}

法、作用机理也进行了广泛深入的研究。系统评价结果显示中药内服治疗 KOA 疗效优于非甾类消炎药,且不良反应较少,中药熏洗是非手术治疗 KOA 的重要方法,其临床疗效明显,较其他治疗方法有一定的优势^[8]。中医临床除了强调补肝益肾外,还要注重温化寒湿,活血舒筋通络,方能收到良效^[3]。补肾舒筋方中以熟地黄补肾填精,淫羊藿补肾阳、强筋骨、祛风湿,杜仲、桑寄生补肾强腰骨,骨碎补补肾强骨,牛膝活血化瘀、载药下行,制白附子祛风燥湿、化痰、散结止痛,芥子散寒、消痰、通经络、消肿毒,细辛祛风散寒止痛,鸡血藤活血通络、补血,威灵仙祛风除湿、通络止痛,五灵脂活血止痛,重用甘草调和诸药、缓急止痛,全方共奏补肾强骨,活血通络,祛风散寒,舒筋止痛之功。加入伸筋草、马鞭草、鹿衔草、生艾叶、海风藤祛风散寒、除湿消肿、舒筋活络,红花活血化痰通络止痛。

本组资料研究显示在采用口服非甾类消炎药和膝关节腔玻璃酸钠注射治疗的基础上,补肾舒筋方内服和熏洗能进一步降低 WOMAC 量表疼痛、僵硬和关节功能各维度评分和总分,其临床疗效优于内服抗骨增生胶囊。经 6 个月的随访观察,虽然两组 WOMAC 量表各维度及总分有所升高,但观察组 WOMAC 评分的反跳幅度低于对照组,提示了补肾舒筋方内服和熏洗作用效果更为持久。

细胞因子作为一种生化信号,在骨性关节炎病变进程中起重要的作用,与软骨破坏密切相。IL-1 β 能影响软骨细胞合成基质,能从多方面调控细胞凋亡,在骨性关节炎发病机制中发挥重要作用。TNF- α 是一种强力的促炎症细胞因子,能促进炎症细胞黏附、游出和刺激机体释放 IL-1 β 和黏附分子;还能诱导 MMP 的产生而在骨性关节炎的软骨破坏中发挥重大作用。研究显示膝关节滑液中 TNF- α 和 IL-1 β 的表达水平随患者严重程度的增加而升高,与病情程度呈正相关^[9]。本研究结果表明补肾舒筋方内服和熏洗能进一步的降低血清和关节液中

TNF- α 和 IL-1 β 水平,从而减轻细胞炎症因子的刺激,减轻临床症状,延缓软骨的退变和破坏。

综上,在采用玻璃酸钠关节腔内注射的基础上,采用补肾舒筋方内服和熏洗减轻老年早、中期 KOA 患者临床症状,降低血清和关节液 TNF- α 和 IL-1 β , 近期和远期疗效均显著。

[参考文献]

[1] 菲尔斯坦,施桂英(合著). 栗占国,唐福林主译. 凯利风湿病学[M]. 北京:北京大学医学出版社,2011: 1641-1649.

[2] 李石胜,吴耀持. 膝关节炎 10 年治疗概况:缺乏公认的评价标准及治疗方案[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2010,14(28):5268-5271.

[3] 黄肖华,喻辉. 膝关节炎病机与中药专方治疗发展概况[J]. 贵阳中医学院学报,2014,36(5):51-52.

[4] 倪家骥. 临床疼痛治疗技术[M]. 北京:科学技术文献出版社,2003:170-171.

[5] Lequesne M. Indices of severity and disease activity for osteoarthritis[J]. Semin Arthritis Rheum, 1991, 20(6 Suppl2):48-50.

[6] Bellamy N, Buchanan W W, Goldsmith C H, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee [J]. J Rheumatol, 1988, 15(12):1833-1840.

[7] 苗贵强,谭文成,吴昊,等. 玻璃酸钠治疗中度膝关节炎的远期疗效[J]. 暨南大学学报:自然科学与医学版,2011,32(2):218-220.

[8] 唐萌芽,翁祝承,邵利芳,等. 中药治疗膝关节炎临床疗效和安全性的系统评价[J]. 中医正骨,2014,26(1):43-48.

[9] 查振刚,黄良任,姚平,等. 膝关节炎患者血清 TNF- α 与 IL-6 水平及其临床意义[J]. 广东医学, 2005,26(2):191-193.

[责任编辑 何希荣]