

中西医综合疗法对膝骨关节炎寒湿阻络型的疗效及对 间质细胞衍生因子-1和鸢尾素的影响

李小宏*, 陈大为, 王焕萍

(重庆医科大学附属第一医院, 重庆 400016)

[摘要] **目的:**观察中西医综合疗法治疗寒湿阻络型膝骨关节炎(KOA)的疗效及对血清和关节液中间质细胞衍生因子-1(SDF-1)及鸢尾素的影响。**方法:**收集符合纳入标准病例共114例,根据就诊先后顺序随机按数字表法分为对照组56例和治疗组58例;对照组给予盐酸氨基葡萄糖片,2片/次,3次/d;对患者进行自我管理培训,1次/周,2h/次。治疗组在对照组治的基础上采用白芥子散加味穴位贴敷,每次留置3~5h,1次/周。手法治疗,30min/次,1次/d。两组疗程均为6周。比较两组西安大略麦马斯特大学骨性关节炎指数(WOMAC)和生活质量评分及临床疗效,检测两组血清和膝关节液SDF-1和鸢尾素水平。**结果:**治疗组治疗后患者WOMAC量表各项评分及总分均明显低于对照组($P < 0.01$);健康调查简表(SF-36)量表各项评分均显著高于对照组($P < 0.01$);经Ridit分析,观察组临床疗效优于对照组($P < 0.05$);治疗后治疗组血清和关节液中SDF-1明显低于对照组,鸢尾素明显高于对照组($P < 0.01$)。**结论:**中西医综合疗法治疗寒湿阻络型KOA的疗效确切,抑制血清和关节液中SDF-1水平及上调鸢尾素水平可能参与上述治疗作用。

[关键词] 中医综合疗法; 膝骨性关节炎; 寒湿阻络证; 间质细胞衍生因子-1; 鸢尾素

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)09-0181-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2016090181

Efficacy of Integrated Chinese and Western Medicine on Knee Osteoarthritis with Syndrome of Cold-dampness Blocking Collaterals and Effect on Stromal Cell Derived Factor-1 and Irisin

LI Xiao-hong*, CHEN Da-wei, WANG Huan-ping

(The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the efficacy of integrated Chinese and western medicine on knee osteoarthritis (KOA) with syndrome of cold-dampness blocking collaterals and investigate its effect on stromal cell derived factor 1 (SDF-1) and Irisin. **Method:** One hundred and fourteen cases with KOA patients were divided into control group (56 cases) and treatment group (58 cases) according to visiting sequence referring to random number table. Patients in control group were given with glucosamine hydrochloride tablets (2 tablets/time, 3 times/d) and self management training (1 time/week and 2 h/time). Based on the treatment of control group, the patients in treatment group were also given with mustard seed powder point application (3-5 h/time and 1 time/week) and manipulative therapy (30 min/time and 1 time/d). All patients were treated for 6 weeks. Scores of the Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC), quality of life, and clinical efficacy were compared between two groups. SDF-1 and Irisin levels in serum and synovial fluid were detected in both groups. **Result:** Scores of various indexes of WOMAC scale and total score in treatment group were significantly lower than those in control group after treatment ($P < 0.01$). Scores of all indexes of SF-36 scale in treatment group were higher than those in control group ($P < 0.01$). Ridit analysis showed that the treatment group was superior to control group in

[收稿日期] 20151226(233)

[基金项目] 重庆市卫计委中医药基金项目(2Y201402110)

[通讯作者] *李小宏, 硕士, 主治医师, 从事骨关节、脑血管病传统康复的研究, Tel: 13640588371, E-mail: lixiaohong0225@163.com

clinical efficacy ($P < 0.05$). After treatment, SDF-1 levels in serum and synovial fluid in treatment group were significantly lower than those in control group, while Irisin level was significantly higher that of control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Efficacy of integrated Chinese and western medicine on knee osteoarthritis with syndrome of cold-dampness blocking collaterals is exact, and the mechanism may be related to inhibiting SDF-1 level in serum and synovial fluid and up-regulation of Irisin.

[**Key words**] integrated Chinese medical combined treatment; knee osteoarthritis; syndrome of cold-dampness blocking collaterals; stromal cell derived factor 1; irisin

膝骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是以关节软骨退化性变、骨质增生及半月板和滑膜破坏为主要病理变化,临床表现为单膝或双膝关节僵硬、疼痛、活动障碍等。KOA 以中老年人群多见,伴随人口结构的老龄化,该病患者日益增多,对中老年人群的生活质量造成了严重影响^[1]。消除或控制 KOA 患者的临床症状、改善膝关节功能已成为当前面临的医学难题。西医干预常使用非甾体抗炎药能够快速缓解骨关节炎炎症,缓解疼痛,但未能阻止骨关节炎的病理进程,且长期使用该类药物可损害软骨及严重的不良反应^[2]。

中医学理论以整体观念为出发点,认为 KOA 与寒湿阻络关系密切^[3]。本研究在常规西医干预基础上采取中医综合疗法(包括白芥子散加味穴位贴敷和手法治疗),收效明显。白芥子散为《张氏医通》所载,具有散寒止痛、健脾化湿之功效;手法治疗 KOA 的临床应用已日趋广泛,其疗效已得到大量研究证实^[4]。本研究旨在观察白芥子散加味穴位贴敷结合手法治疗对寒湿阻络型 KOA 的疗效,且对该疗法的可能作用机制进行了初步探索。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集符合纳入标准病例共 116 例,均为重庆医科大学附属第一医院康复医学科 2015 年 1 月—2015 年 6 月收治患者,根据就诊先后顺序随机按数字表法分为对照组和治疗组各 58 例。治疗过程中对照组脱落 2 例,完成治疗 56 例;其中男性 39 例,女性 17 例;年龄 52 ~ 69 岁,平均(61.76 ± 9.55)岁;病程 1.5 ~ 5 年,平均(2.97 ± 0.49)年;左膝 30 例,右膝 26 例。治疗组无脱落,其中男性 40 例,女性 18 例;年龄 50 ~ 70 岁,平均(62.03 ± 9.88)岁;病程 1.2 ~ 5.5 年,平均(3.01 ± 0.55)年;左膝 31 例,右膝 27 例。两组患者年龄、性别、病程等基线资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 膝骨关节炎诊断标准 根据《骨关节炎诊治指南》^[5]标准制定。①近 1 个月的大部分时间患

者感觉膝痛;②晨僵 < 30 min;③关节活动时存在骨摩擦感;④年龄 ≥ 38 岁;⑤X 射线片(站立或负重位),关节间隙变窄、软骨下骨硬化和(或)囊性变、关节缘骨赘形成;⑥关节液(至少 2 次)清亮、黏稠,白细胞(WBC) < 2 000 个/mL;结合临床表现、影像学及实验室检查;同时具备①,②,③,④或①,②,⑤,⑥或①,②,③或①,④,⑤,⑥即可确诊。

1.2.2 寒湿阻络证诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]相关标准制定;肢体关节冷痛沉重,或肿胀,局部畏寒,皮色不红,触之不热,遇寒痛增,得热痛减,舌胖,质淡暗,苔白腻或白滑,脉弦紧或弦缓。

1.3 纳入标准 ①符合膝骨关节炎诊断标准者;②符合寒湿阻络证诊断标准者;③年龄 40 ~ 80 岁;④近 1 个月未采取中药治疗者;⑤神智清楚,无认知障碍;⑥患者同意配合治疗,且签署同意书。

1.4 排除标准 ①合并其他影响膝关节功能疾病者,如类风湿关节炎等;②合并严重心、脑、肺、肝、肾等脏器功能障碍者;③精神病患者;④对本治疗方案过敏者;⑤合并明显膝关节内、外翻畸形者;⑥同期采用其他中药治疗,影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 对照组给予盐酸氨基葡萄糖片(四川绿叶宝光药业股份有限公司,国药准字 H20060802),2 片/次,3 次/d;对患者进行自我管理培训,包括膝骨关节炎相关知识、自我管理技巧、膝关节保护知识和技能、运动锻炼管理、情绪认知管理、疼痛管理知识及策略、关节保护及体重控制,技能和方法培训辅以音像形式等,1 次/周,2 h/次。

治疗组在对照组治疗的基础上采用中西医结合疗法(白芥子散加味穴位贴敷和手法治疗);贴敷药组成:白芥子 15 g,延胡索 12 g,甘遂 9 g,细辛 9 g,白芷 10 g,莪术 9 g,肉桂 9 g,胡椒 12 g,全药混合研磨成细粉末。取穴:足三里、梁丘、阳陵泉、血海、太溪;将所制药粉末用生姜汁液调成糊状,制成药饼,置于上述穴位(健、患侧交替取穴),以胶带固定,每次留置 3 ~ 5 h,1 次/周。手法治疗采取点按阳陵

泉、悬钟、冲门、风市及血海穴及揉捏膝关节周围, 30 min/次, 1 次/d。两种干预措施间隔 30 min。两组疗程均为 6 周。

1.6 观察指标 ①两组患者经西安大略麦马斯特大学骨性关节炎(WOMAC)指数^[7]评分, 评价内容有 2 个僵硬项目、5 个疼痛项目及 17 个日常生活受限项目, 每 1 项依据症状分级按 5 级评分为无(0 分), 轻度(1 分), 中度(2 分), 重度(3 分), 严重(4 分); 分数越高, 膝关节功能恢复越差。②两组生活质量评价, 采用中文版健康调查简表(SF-36)^[8], 评估指标包括躯体疼痛、生理功能、生理职能、活力、情感职能、社会功能、精神健康及总体健康; 每 1 指标满分为 100 分, 分数越高, 提示健康状态及生活质量越好。③血清和膝关节液间质细胞衍生因子-1(SDF-1)和鸢尾素水平检测, 常规采集标本, 采用酶联免疫吸附(ELISA)法于治疗前后测定, SDF-1 试剂盒(北京安必奇生物科技有限公司, 批号 DEIA2664), 鸢尾素试剂盒(武汉华美生物工程有限公司, 批号 CSB-EQ027943HU)。以上指标治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效标准 根据《中药新药临床研究指导原则》相关制定。临床控制: 疼痛、肿胀等临床症状完全消失, 关节活动正常, 积分减少 $\geq 90\%$; 显效: 疼痛、肿胀等临床症状基本消失, 关节功能基本正常,

参与工作及日常活动正常, 积分减少 70% ~ 95%; 好转: 疼痛、肿胀等临床症状基本消失, 关节活动轻度障碍, 参与工作及日常活的能力有所好转, 积分减少 30% ~ 69%; 无效: 临床各方面均无改善, 积分减少 $< 30\%$ 。

$$\text{症状体征改善率} = (\text{治疗前值} - \text{治疗后值}) / \text{治疗前值} \times 100\%$$

$$\text{总有效率} = (\text{临床控制} + \text{显效} + \text{好转}) / \text{总例数} \times 100\%$$

1.8 统计学处理 数据分析采用 SPSS 19.0 统计分析软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 等级资料采用 Ridit 分析, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 WOMAC 积分比较 治疗后两组患者关节僵硬、关节疼痛、日常活动受限及 WOMAC 总分较治疗前均明显下降 ($P < 0.01$); 治疗组治疗后患者 WOMAC 量表各项评分及总积分均明显低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.2 两组患者治疗前后 SF-36 量表评分比较 治疗后, 两组患者 SF-36 量表各项评分较治疗前均明显升高 ($P < 0.01$); 治疗组治疗后 SF-36 量表各项评分均显著高于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 1 两组患者治疗前后 WOMAC 积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of WOMAC scores in two groups pre-post treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	关节僵硬	关节疼痛	日常活动受限	WOMAC
对照	56	治疗前	4.77 ± 0.62	11.36 ± 1.89	48.07 ± 5.88	59.63 ± 6.68
		治疗后	2.51 ± 0.30 ¹⁾	4.02 ± 0.56 ¹⁾	23.58 ± 3.56 ¹⁾	28.99 ± 3.85 ¹⁾
治疗	58	治疗前	4.80 ± 0.65	11.41 ± 1.72	48.14 ± 5.92	59.49 ± 6.75
		治疗后	1.49 ± 0.23 ^{1,2)}	2.83 ± 0.36 ^{1,2)}	16.41 ± 2.03 ^{1,2)}	20.25 ± 3.05 ^{1,2)}

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 2, 4 同)。

表 2 两组患者治疗前后 SF-36 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of life quality score in two groups pre-post treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	躯体疼痛	生理功能	生理职能	活力	社会功能	情感职能	精神健康	总体健康
对照	56	治疗前	73.46 ± 7.92	76.27 ± 7.90	72.66 ± 7.71	69.03 ± 7.25	74.82 ± 7.78	74.05 ± 7.73	65.62 ± 6.88	72.03 ± 7.66
		治疗后	79.04 ± 8.33 ¹⁾	84.06 ± 8.76 ¹⁾	81.62 ± 8.49 ¹⁾	73.61 ± 7.69 ¹⁾	79.11 ± 8.26 ¹⁾	79.26 ± 8.55 ¹⁾	71.77 ± 7.75 ¹⁾	77.43 ± 7.94 ¹⁾
治疗	58	治疗前	73.31 ± 7.85	76.19 ± 7.97	73.95 ± 7.80	68.92 ± 7.44	74.96 ± 7.85	73.99 ± 7.89	65.56 ± 6.83	72.11 ± 7.62
		治疗后	83.27 ± 8.67 ^{1,2)}	90.34 ± 9.59 ^{1,2)}	87.73 ± 8.92 ^{1,2)}	78.98 ± 7.92 ^{1,2)}	85.57 ± 8.80 ^{1,2)}	84.61 ± 8.86 ^{1,2)}	76.25 ± 7.90 ^{1,2)}	82.47 ± 8.59 ^{1,2)}

2.3 两组患者临床疗效比较 经 Ridit 分析, 两组间临床疗效比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 表

明治疗组临床疗效优于对照组, 见表 3。

2.4 两组患者血清和关节液 SDF-1 和鸢尾素水平

比较 治疗后两组患者血清和关节液中 SDF-1 较治疗前明显降低,鸢尾素明显升高 ($P < 0.01$);治疗组治疗后血清和关节液中 SDF-1 均低于对照组,鸢尾素高于对照组,比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 4。

表 4 两组患者血清和关节液中 SDF-1 和鸢尾素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of SDF-1 and Irisin levels in serum and synovial fluid in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SDF-1/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$		鸢尾素/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	
			血清	关节液	血清	关节液
对照	56	治疗前	11.82 ± 1.41	24.12 ± 3.15	330.97 ± 38.25	309.35 ± 32.47
		治疗后	7.72 ± 0.95 ¹⁾	14.66 ± 1.79 ¹⁾	490.77 ± 51.26 ¹⁾	400.33 ± 42.46 ¹⁾
治疗	58	治疗前	11.90 ± 1.39	24.05 ± 3.17	331.05 ± 39.04	310.03 ± 33.05
		治疗后	4.62 ± 0.57 ^{1,2)}	11.02 ± 1.62 ^{1,2)}	567.31 ± 59.05 ^{1,2)}	494.68 ± 55.86 ^{1,2)}

表 3 两组患者临床疗效比较

Table 3 Comparison of clinical efficacy in two groups 例

组别	例数	临床控制	显效	好转	无效
对照	56	17	18	11	10
治疗	58	25	18	13	2

3 讨论

现代医学认为, KOA 的病理基础为各种因素导致的关节软骨蛋白合成障碍而引起关节退行性变化;氨基葡萄糖能够刺激软骨细胞分泌蛋白多糖,为关节内蛋白多糖的合成提供必需物质,近年氨基葡萄糖已视为一种治疗骨性关节炎的药物被广泛用于 KOA 的西医临床治疗^[9]。KOA 自我管理项目可显著缓解临床症状及关节功能,改善患者的生活质量^[10]。本研究以盐酸氨基葡萄糖片和自我管理为对照组患者的干预措施,结果显示,在改善患者症状、生活质量及疗效方面均起到一定疗效。

KOA 属于中医学的“痹证”、“膝痹”等病范畴;《素问·痹论》曰:“风寒湿三气杂至,合而为痹也”;痹者闭也,乃为卫气不固,腠理空虚,风寒湿之邪乘虚而入,阻滞气血所致。《素问·脉要精微论》谓:“膝者,筋之府,屈伸不能,行将偻俯,筋将惫矣。”《伤寒论》曰:“太阳中风,四肢烦痛。”在中医理论中,脾主肌肉,主营四末,脾胃两经互为表里;脾胃为气血生化之源,其生化水谷精气对四肢起着滋养的作用;脾病不能为胃行其精液,则四肢不得禀水谷之气,脉道不利,筋骨肌肉皆无气以生,四肢出现酸痛麻木之感。因此,本病治疗当以散寒止痛、健脾利湿为主要治疗法则。

白芥子散加味方中白芥子味辛性温,具有温中散寒、通络止痛的功效;延胡索归肝、脾经,活血、利气、止痛;细辛散寒止痛;白芷除湿止痛;肉桂补火助阳、散寒止痛、活血通经;甘遂泻水逐饮;莪术行气、破血、止痛;胡椒温中散寒;将上述中药贴敷于足三里、梁丘、阳陵泉、血海、太溪诸穴,共同发挥温胃散寒止痛、健脾和胃利湿之功效。中医手法治通过点

按阳陵泉、悬钟、冲门、风市、血海穴及揉捏膝关节周围,能够增加膝关节的活动度,改善膝关节局部营养代谢,促进膝关节局部血液循环及修复功能等^[11]。

本组结果显示,两组治疗后患者的关节僵硬、关节疼痛、日常活动受限, WOMAC 总分及 SF-36 量表各项评分较治疗前均明显改善;与对照组比较,加用白芥子散加味穴位贴敷和手法治疗对上述指标改善更为明显。两组患者疗后 6 周疗效分析显示,中西医结合疗法的患者临床疗效有效率 96.55%,明显高于对照组的 82.14%。上述结果说明在常规西医基础上加用中医综合疗法对 KOA 起到显著治疗效果。

KOA 以膝关节软骨变性为特征,如软骨基质的降解及软骨细胞的逐渐减少等,文献报道膝关节滑液中 SDF-1 过高可引起软骨细胞的死亡,而干扰 SDF-1 及其受体对软骨细胞的死亡起到抑制作用^[12]。进一步研究发现, KOA 患者膝关节滑液中趋化因子(CXCL12)水平升高与膝关节放射学严重程度呈正相关,故膝关节滑液中 CXCL12 水平变化可能是 KOA 病程的一种生物学标记物^[13]。鸢尾素是一种新型的肌肉因子,协调骨骼肌与周围组织的关系,传递骨骼肌的信号;鸢尾素能够抑制脂肪前体细胞分化,从而减少机体的脂肪量^[14],而肥胖是 KOA 的独立危险因素之一^[15]。研究现示鸢尾素在 KOA 患者血清和关节液中明显升高,且与该病的放射性严重性呈负相关^[16]。本组结果显示,两组治疗后患者血清和关节液中 SDF-1 较治疗前明显降低,鸢尾素明显升高;与对照组比较,加用中医综合疗法患者血清和关节液中 SDF-1 下降更明显,鸢尾素升高更显著。以上结果说明,抑制 SDF-1 水平及上调

鸢尾素可能在中西医综合疗法治疗 KOA 的疗效中发挥了调节作用。

综上所述,中西医综合疗法治疗寒湿阻络型 KOA 疗效显著,下调患者血清和关节液中 SDF-1 水平同时提高其鸢尾素可能是其作用机制之一。

[参考文献]

[1] 李娟红,周立霞,李桂英,等. 臭氧联合中药治疗中老年阳虚寒湿型膝骨性关节炎临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(4):471-475.

[2] 戴海霞,张晓燕,徐开俊,等. 非甾体抗炎药研究的最新进展[J]. 药物生物技术,2012,19(1):90-94.

[3] 何晓瑾,潘立群,姜伟华,等. 散寒止痛外用贴膏治疗膝骨关节炎寒湿痹阻证的临床研究[J]. 北京中医药大学学报,2013,20(2):9-14.

[4] 王学宗,曹月龙,王翔,等. 手法治疗膝骨关节炎的系统回顾[J]. 中国中医骨伤科杂志,2011,19(2):3-5.

[5] 中华医学会骨科分会. 骨关节炎诊治指南[J]. 中华骨科杂志,2007,27(10):793-796.

[6] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,1993:210-215.

[7] Bellamy N. Pain assessment in osteoarthritis: experience with the WOMAC osteoarthritis index [J]. Semin Arthritis Rheum,1989,18(Suppl2):14-17.

[8] 欧凤荣,刘扬,刘丹,等. SF-36 量表在疾病生命质量谱构建中应用[J]. 中国公共卫生,2008,24(12):1213-1221.

[9] 韩国栋,蒋再轶,谭洁,等. 仙灵骨葆胶囊联合盐酸氨

基葡萄糖片治疗膝骨性关节炎[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(17):263-265.

[10] 汪凤兰,董胜莲,邢凤梅,等. 老年膝骨关节炎患者自我管理的社区干预模式及效果分析[J]. 中国康复理论与实践,2014,20(12):1184-1187.

[11] 朱小虎,邹季. 中医辨治膝骨关节炎研究进展[J]. 中国中医急症,2012,21(9):2415-2416.

[12] 王书雅,梅轶芳,郑一宁,等. 间质细胞衍生因子-1 在骨关节炎中的作用[J]. 中华内科杂志,2014,53(4):327-329.

[13] Xu Q, Sun X C, Shang X P, et al. Association of CXCL12 levels in synovial fluid with the radiographic severity of knee osteoarthritis [J]. J Investig Med, 2012, 60(6):898-901.

[14] Huh J Y, Dincer F, Mesfum E, et al. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans[J]. Int J Obes (Lond), 2014, 38(12):1538-1544.

[15] Glover T L, Goodin B R, King C D, et al. A cross-sectional examination of vitamin d, obesity, and measures of pain and function in middle-aged and older adults with knee osteoarthritis[J]. Clin J Pain, 2015, 31(12):1060-1067.

[16] Mao Y, Xu W, Xie Z, et al. Association of irisin and CRP levels with the radiographic severity of knee osteoarthritis [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2015, doi: 10. 1089/gtmb. 2015. 0170

[责任编辑 何希荣]