

从肾论治绝经后膝骨关节炎肝肾亏虚证的临床观察

许日明, 陈美雄, 林业武, 黄坚, 张熙辉, 周理*

(海南省中医院, 海口 570000)

[摘要] **目的:**评价从肾论治的左归丸加减治疗绝经后膝骨关节炎(KOA)肝肾亏虚证的临床疗效及对内分泌激素和软骨代谢的影响。**方法:**将140例KOA患者根据随机按数字表法分为对照组和观察组各70例。两组患者均口服予盐酸氨基葡萄糖胶囊,1粒/次,2次/d,疗程共12周,疼痛明显加用塞来昔布胶囊,0.2g/次,1次/d,共4周。对照组口服抗骨增生丸,3g/次,3次/d。观察组加服左归丸加减,1剂/d,两组疗程均为连续治疗12周。采用疼痛视觉模拟(VAS)评分评价治疗前后活动时和静息时疼痛程度;进行治疗前后西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数可视化量表(WOMAC)评分、膝关节骨性关节炎严重性指数(ISOA),肝肾亏虚证、焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)评分;检测治疗前后血清雌二醇(E₂),促卵泡生成素(FSH),促黄体生成素(LH),转化生长因子-β(TGF-β),白细胞介素-1β(IL-1β),基质金属蛋白酶-3(MMP-3),肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。**结果:**治疗后观察组患者活动时VAS和静息时VAS均低于对照组($P<0.01$);观察组WOMAC总分及疼痛、僵硬、关节功能3个因子评分均低于对照组($P<0.01$);观察组患者肝肾亏虚证,SAS和SDS评分均低于对照组($P<0.01$);观察组ISOA总分和症状体征、最大步行距离、日常生活3个维度评分均低于对照组($P<0.01$);观察组E₂水平高于对照组,FSH,LH水平均低于对照组($P<0.01$);观察组患者TGF-β水平高于对照组,TNF-α,IL-1β和MMP-3水平均低于对照组($P<0.01$);观察组临床总有效率分别为89.23%(58/65),高于对照组的74.60%(47/63)($\chi^2=4.793,P<0.05$)。**结论:**采用左归丸加减内服从肾论治绝经后KOA肝肾亏虚证患者可明显减轻症状,改善关节功能,调节内分泌激素水平,减轻焦虑、抑郁,并可调节软骨代谢的环境,抑制炎症反应,提高了患者日常生活能力和临床疗效。

[关键词] 膝骨关节炎; 绝经; 肝肾亏虚证; 补肾法; 左归丸; 内分泌激素; 软骨代谢

[中图分类号] R289;R711;R271;R274 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)13-0150-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200334

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191213.1134.001.html>

[网络出版日期] 2019-12-13 16:44

Clinical Efficacy of Postmenopausal Knee Osteoarthritis with Liver and Kidney Deficiencies Based on Theory of Syndrome Differentiation and Treatment of Kidney

XU Ri-ming, CHEN Mei-xiong, LIN Ye-wu, HUANG Jian, ZHANG Xi-hui, ZHOU Li*

(Hainan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou 570000, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical efficacy of modified Zuoguiwan on postmenopausal osteoarthritis of knee (KOA) with deficiency of liver and kidney based on theory of syndrome differentiation and treatment of kidney, and its effect on endocrine hormone and cartilage metabolism. **Method:** One hundred and forty patients of KOA were randomly divided into control group (70 cases) and observation group (70 cases) by random number table. Patients in two group got glucosamine hydrochloride capsule for 12 weeks, 1 capsule/time, 2 times/day, and those with obvious pain was added celecoxib capsules for 4 weeks, 0.2 g/time, 1 time/day. The control group took Kang Zengsheng pills orally. patients in observation group was also added with

[收稿日期] 20191125 (015)

[基金项目] 海南省卫生计生行业科研项目(16B200915)

[第一作者] 许日明,主治医师,从事中西医结合骨科的临床工作,E-mail:948276313@qq.com

[通信作者] *周理,硕士,副主任医师,从事中西医结合骨科的临床工作,E-mail:17982100@qq.com

modified Zuoguiwan for 12 weeks, 1 dose/day. Before and after treatment, pain level during activity and rest by visual simulation of pain (VAS) were scored. And visual scale of osteoarthritis index (WOMAC) of Western Ontario and McMaster University, knee osteoarthritis severity index (ISOA), deficiency of liver and kidney, self-rating anxiety scale (SAS) and self-rating depression scale (SDS) were scored. And levels of serum estradiol (E_2), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), transforming growth factor- β (TGF- β), interleukin-1 β (IL-1 β), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were scored. **Result:** Scores of VAS during activity and rest in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). The total score of WOMAC, scores of pain, stiffness, joint function, deficiency of liver and kidney, SAS and SDS were all lower than those in control group ($P < 0.01$). Total score of ISOA, symptoms and signs, maximum walking distance, daily life were lower than those in control group ($P < 0.01$). Levels of E_2 , FSH, LH, TNF- α , IL-1 β and MMP-3 were lower than those in control group ($P < 0.01$). Level of TGF- β was higher than that in control group ($P < 0.01$). And total clinical effective rate in observation group was 89.23% (58/65), which was higher than 74.60% (47/63) in control group ($\chi^2 = 4.793$, $P < 0.05$). **Conclusion:** Modified Zuoguiwan can obviously alleviate symptoms, improve joint function, regulate the level of endocrine hormone, relieve anxiety and depression, regulate the environment of cartilage metabolism, inhibit inflammatory reaction, and improve the patients' ability of daily life and clinical efficacy.

[Key words] knee osteoarthritis; menopause; deficiency of liver and kidney; tonifying kidney method; Zuoguiwan; endocrine hormone; cartilage metabolism

骨关节炎(OA)是一种严重影响中老年患者生活质量的关节退行性疾病,65岁以上人群发病率超过50%,随年龄增加而增高,女性多于男性,膝关节是最为好发的部位^[1]。调查显示我国40岁以上人群中女性膝骨关节炎(KOA)的患病率明显高于男性,可能与绝经后雌激素水平显著降低有关,并且女性患病率较男性更易受到年龄影响^[2]。雌激素可通过对关节软骨、软骨下骨及骨骼肌产生作用,最终影响到OA的发病和发展^[3]。日本学者调查发现50岁以上女性人群中KOA发病率较高,且关节炎的程度更重^[4]。女性OA患者常常合并骨质疏松症(OP),尤以绝经后妇女多见,使得临床变得更复杂、难治^[5]。KOA目前以保守治疗为主,但至今没有一种保守疗法有足够的证据表明能延缓KOA的病情进展或推迟全膝关节置换的时间^[6]。

KOA属中医“骨痹”“膝痛”,为本痿标痹之证,多因肝肾不足,感受风、寒、湿邪,使经络闭阻,气血运行不畅,其中本虚为致病的关键^[5]。中医认为肾主骨生髓,肾精气衰退,骨髓化源不足,髓海失养,髓不生骨,髓枯骨痿;肝主筋,膝为筋府,肝肾同源,骨痿日久,气血衰甚,筋脉无以濡养,气血不畅,血络阻滞,不通则痛,则为骨痹、膝痛^[7]。因此笔者从补肾论治绝经后KOA患者。左归丸出自《景岳全书》,能补肾阴、益精髓、育阴涵阳,具有防治骨质疏松,能改善卵巢功能,改善生殖系统,调节免疫,调

节内分泌,调节造血功能,增强抗氧化能力等药理效应^[8]。谭彪等^[9]学者观察到左归丸加减配合玻璃酸钠关节内注射治疗肝肾亏虚型KOA近期疗效满意。本研究笔者观察了以左归丸加减治疗绝经后KOA肝肾亏虚证患者的临床疗效及对内分泌激素和软骨代谢的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经海南省中医院伦理委员会审查批准(批号HYLL20170314-02)。140例患者均来自于2017年6月至2019年1月骨科及妇科门诊。以就诊先后随机按数字表法分为对照组和观察组各70例。对照组年龄50~74岁,平均(63.89±7.37)岁;绝经1~8年,平均(3.65±0.41)年;病程6~57个月,平均(19.53±3.72)个月;病情程度有轻度46例,中度24例;体质指数(BMI)(25.64±2.93) kg·m⁻²;研究期间脱落、失访5例,剔除2例,完成63例。观察组年龄50~75岁,平均(64.13±7.09)岁;绝经1~10年,平均(3.75±0.40)年;病程6~65个月,平均(20.43±3.90)个月;病情程度有轻度44例,中度26例;BMI(25.58±2.863) kg·m⁻²;研究期间脱落、失访4例,剔除1例,完成65例。两组基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 ①KOA诊断标准,参照《膝骨关节炎中医诊疗专家共识》^[10]和文献[1]制定,年龄≥50岁,绝经后6个月以上;近1个月内反复膝关节疼

痛;活动时骨摩擦音(感);晨僵 ≤ 30 min;X射线片(站立或负重位)显示关节间隙变窄、软骨下骨硬化和(或)囊性变、关节缘骨赘形成。②肝肾亏虚证诊断标准^[10],膝关节隐隐作痛,腰膝酸软,全身无力,酸困疼痛,遇劳更甚,头晕耳鸣,失眠多梦,口燥舌干,舌质红,少苔,脉沉细无力。

1.3 纳入标准 ①符合KOA诊断标准,单侧膝关节发病;②绝经后6个月以上的患者;③符合肝肾亏虚证诊断标准;④影像学分级^[10]为I级,II级,III级患者;⑤年龄50~75岁;⑥患者同意本方案治疗,并取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①X射线检查见大量骨赘,关节间隙明显变窄,严重硬化性病变及明显畸形者;②目标膝关节有外伤、手术史者;③合并痛风性关节炎、风湿性关节炎、关节肿瘤、关节化脓性患者;④合并有心、肝、肺、肾功能严重异常者,严重消化道疾病者,肿瘤及出血性患者;⑤精神病,认知功能、沟通能力障碍者,吸毒或酗酒者;⑥合并结缔组织病、自身免疫性疾病、严重内分泌疾病者,先天性卵巢功能不全者;⑦严重过敏体质,对本研究已知药物有使用禁忌或过敏者;⑧患者依从性差,同时采用其他中医药治疗,影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 两组患者均口服盐酸氨基葡萄糖胶囊(香港澳美制药有限公司,HC20110004),1粒/次,2次/d,共12周;活动时疼痛视觉模拟(VAS)评分 ≥ 4 分,口服塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司,国药准字J20140072),0.2 g/次,1次/d,共4周。对照组口服抗骨增生丸(江西广信药业有限公司,国药准字Z36021547)3 g/次,3次/d。观察组采用左归丸加减内服,药物组成有熟地黄30 g,山药15 g,枸杞子20 g,山茱萸10 g,川牛膝15 g,菟丝子15 g,鹿角胶10 g^(烊化),龟甲胶10 g^(烊化),桑寄生20 g,续断15 g,当归10 g,制何首乌10 g,甘草片5 g。随证加减,疼痛明显者加丹参15 g,川芎10 g;肿胀者加独活、秦艽各15 g;腰膝酸软者加杜仲、补骨脂各15 g;少气无力者加黄芪30 g,人参片10 g,失眠多梦,口燥舌干者加百合15 g,麦冬10 g,合欢皮15 g。1剂/d,饮片由医院中药房统一提供,常规水煎煮2次,混合药液至400 mL,分早、晚2次温服。两组疗程均为连续治疗12周。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 ①疼痛程度,采用VAS评分,分别评价治疗前后活动时和静息时的VAS评分。②关节功能障碍,采用西安大略和麦马斯特

大学骨关节炎指数可视化量表(WOMAC)评分,含疼痛、僵硬和关节功能3个因子,总分0~96分,分数越高表示KOA症状越严重,功能越差^[6];于治疗前后各评价1次。

1.6.2 次要疗效指标 ①膝关节骨性关节炎严重性指数(ISOA)^[6],ISOA含症状体征(6项,0~8分),最大步行距离(0~8分)和日常生活(0~8分),共0~24分,分数越高表示病情越重;于治疗前后各评价1次。②肝肾亏虚证评分,参照《中药新药临床研究指导原则》,症状分为无、轻、中、重4级,分别记0,1,2,3分;于治疗前后各评价1次。③焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)^[11],SAS和SDS分别有20个项目,分为4级评分,标准分=粗分 $\times 1.25$,并取整;于治疗前后各评价1次。④激素水平评价,检测治疗前后血清雌二醇(E_2),促卵泡生成素(FSH)和促黄体生成素(LH)水平。⑤转化生长因子- β (TGF- β),白细胞介素-1 β (IL-1 β),基质金属蛋白酶-3(MMP-3),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(南京建成生物科技公司,批号分别为201804913,201804664,2018117058,201812430);于治疗前后各检测1次。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定标准,临床痊愈为疼痛等症状消失,膝关节功能恢复正常,肝肾亏虚证积分减少 $\geq 90\%$;显效为疼痛等症状明显改善,膝关节功能基本正常,肝肾亏虚证积分减少 $\geq 70\%$, $< 89\%$;有效为疼痛明显缓解,膝关节功能明显改善,肝肾亏虚证积分减少 $\geq 30\%$, $< 69\%$;无效为疼痛和膝关节功能改善不明显,甚至加重,肝肾亏虚证积分减少 $< 30\%$ 。

1.8 统计学处理 数据管理与统计采用SPSS 22.0软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,等级资料采用秩和检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后疼痛程度VAS评分比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者活动时VAS和静息时VAS均明显下降($P < 0.01$);治疗后,观察组患者活动时VAS和静息时VAS均低于对照组($P < 0.01$)。见表1。

2.2 两组患者治疗前后膝关节功能情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者WOMAC总分及疼痛、僵硬、关节功能3个因子评分均明显下降($P < 0.01$);治疗后,观察组患者WOMAC总分及3个因子评分均低于对照组($P < 0.01$),见表2。

表1 两组患者治疗前后疼痛程度VAS评分比较($\bar{x} \pm s$)

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

组别	例数	时间	活动时VAS	静息时VAS
对照	63	治疗前	5.23±0.67	4.55±0.48
		治疗后	1.81±0.35 ¹⁾	1.47±0.26 ¹⁾
观察	65	治疗前	5.39±0.72	4.64±0.51
		治疗后	1.25±0.23 ^{1,2)}	0.76±0.15 ^{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2~6同)。

表2 两组患者治疗前后膝关节功能情况比较($\bar{x} \pm s$)

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

组别	例数	时间	WOMAC总分	疼痛	僵硬	关节功能
对照	63	治疗前	63.58±7.08	11.91±1.87	2.53±0.27	49.82±5.27
		治疗后	27.49±3.45 ¹⁾	6.52±0.69 ¹⁾	1.43±0.16 ¹⁾	19.68±2.46 ¹⁾
观察	65	治疗前	64.09±7.12	12.09±1.82	2.49±0.25	50.14±5.15
		治疗后	18.25±2.23 ^{1,2)}	4.27±0.53 ^{1,2)}	0.81±0.13 ^{1,2)}	13.75±1.65 ^{1,2)}

表3 两组患者治疗前后肝肾亏虚证,SAS和SDS评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of scores of deficiency of liver and kidney, SAS and SDS between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	时间	肝肾亏虚证	SAS	SDS
对照	63	治疗前	18.13±2.24	57.62±6.23	58.47±6.13
		治疗后	8.65±1.39 ¹⁾	51.42±5.18 ¹⁾	50.38±4.82 ¹⁾
观察	65	治疗前	18.25±2.15	57.38±6.01	58.36±6.19
		治疗后	6.27±9.04 ^{1,2)}	47.03±4.23 ^{1,2)}	46.81±4.40 ^{1,2)}

表4 两组患者治疗前后E₂,FSH,LH水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of levels of E₂, FSH and LH between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	E ₂ /n·L ⁻¹	FSH/U·L ⁻¹	LH/U·L ⁻¹
对照	63	治疗前	55.47±7.56	47.46±5.62	40.41±4.77
		治疗后	57.12±7.13	45.51±4.47	38.62±4.16
观察	65	治疗前	54.35±7.61	46.92±5.52	39.72±4.71
		治疗后	81.24±10.37 ^{1,2)}	34.19±4.48 ^{1,2)}	22.46±2.82 ^{1,2)}

2.5 两组患者治疗前后ISOA评分比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者ISOA总分和症状体征、最大步行距离、日常生活3个维度评分均明显降低($P < 0.01$);治疗后,观察组患者ISOA总分和3个维度评分均低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表5。

2.6 两组患者治疗前后TNF- α , TGF- β , IL-1 β 和

2.3 两组患者治疗前后肝肾亏虚证,SAS和SDS评分比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者肝肾亏虚证,SAS和SDS评分均明显降低($P < 0.01$);治疗后,观察组患者肝肾亏虚证,SAS和SDS评分均低于对照组($P < 0.01$)。见表3。

2.4 两组患者治疗前后E₂,FSH,LH水平变化比较 与治疗前相比较,治疗后对照组E₂,FSH,LH水平变化无统计学差异,观察组E₂水平较治疗前升高,FSH,LH水平均明显降低($P < 0.01$);治疗后,观察组E₂水平高于对照组($P < 0.01$),FSH,LH水平均低于对照组($P < 0.01$)。见表4。

表5 两组患者治疗前后ISOA评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of scores of ISOA between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	时间	ISOA	症状体征	最大步行距离	日常生活
对照	63	治疗前	16.23±2.14	5.73±0.64	5.21±0.57	5.32±0.58
		治疗后	7.05±0.86 ¹⁾	2.38±0.34 ¹⁾	2.17±0.28 ¹⁾	2.45±0.26 ¹⁾
观察	65	治疗前	16.39±2.18	5.69±0.62	5.19±0.55	5.44±0.55
		治疗后	4.81±0.58 ^{1,2)}	1.56±0.13 ^{1,2)}	1.45±0.13 ^{1,2)}	1.51±0.18 ^{1,2)}

MMP-3水平变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者TGF- β 水平均升高($P < 0.01$),TNF- α , IL-1 β 和MMP-3水平均有下降($P < 0.01$);治疗后,观察组患者TGF- β 水平高于对照组($P < 0.01$),TNF- α , IL-1 β 和MMP-3水平均低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表6。

2.7 两组患者临床疗效比较 观察组和对照组患者临床总有效率分别为89.23%(58/65)和74.60%(47/63),观察组临床总有效率高于对照组,比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.793, P < 0.05$)。见表7。

3 讨论

调查显示绝经后女性KOA严重程度与血清雌二醇水平呈现出明显的负相关性,除了患病率较男性高外,其膝关节疼痛也更为突出,膝关节功能和生活质量也更差^[12]。雌激素可通过相当复杂的过

表6 两组患者治疗前后TNF- α , TGF- β , IL-1 β 和MMP-3水平变化情况比较($\bar{x}\pm s$)

Table 6 Comparison of levels of TNF- α , TGF- β , IL-1 β and MMP-3 between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	TGF- β / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	IL-1 β /ng $\cdot\text{L}^{-1}$	TNF- α /ng $\cdot\text{L}^{-1}$	MMP-3/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
对照	63	治疗前	24.79 \pm 3.37	7.47 \pm 0.82	18.43 \pm 2.35	28.91 \pm 3.52
		治疗后	33.31 \pm 4.43 ¹⁾	5.81 \pm 0.52 ¹⁾	16.11 \pm 1.79 ¹⁾	21.73 \pm 2.36 ¹⁾
观察	65	治疗前	25.22 \pm 2.46	7.35 \pm 0.79	18.64 \pm 2.23	28.24 \pm 3.40
		治疗后	38.51 \pm 3.82 ^{1,2)}	4.37 \pm 0.46 ^{1,2)}	13.34 \pm 1.28 ^{1,2)}	16.53 \pm 1.72 ^{1,2)}

表7 两组患者临床疗效比较

Table 7 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	例数	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	63	15	20	12	16	74.60
观察	65	22	21	15	7	89.23 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾P<0.05。

程对关节软骨、软骨下骨及骨骼肌产生作用,是促成OA发生、发展的重要因素,但其机制目前仍不十分明确,采用雌激素补充治疗,可减轻症状,降低患病率,但雌激素补充治疗会增加肿瘤和心血管疾病的风险^[3]。

中医认为绝经后女性肾气渐亏,天癸渐竭,冲任虚衰,精血亏虚,肾中阴阳失衡,肾主骨,不能化生骨髓充养骨骼,则人体筋骨懈堕;肝主筋,膝为筋府,肾精亏虚,不能化生和充养肝血,经筋失于润养,则为筋骨疲惫,痿软无力^[8,13]。肝藏血主筋,肾藏精主骨,肝肾同源,绝经后KOA的发生乃以肾虚为本,如《黄帝内经》云:“肝气衰,筋不能动,天癸竭,精少,肾脏衰,形体皆极”,《张氏医通》也言:“膝为筋之府,膝痛无有不因肝肾虚者”^[14]。绝经后妇女体弱腠理不密,无力抵御外邪,寒邪之气易于趁虚而入,寒湿之邪凝滞,痹阻经脉,气血运行不畅,可见,外邪入侵是加重痹痛的病因^[7]。现代医学认为绝经后卵巢功能衰退,雌激素减少导致KOA发生、发展与中医学天癸渐竭、冲任虚衰、肾精不足的认识基本一致,因此笔者从肾论治绝经后KOA患者,以固其本。

左归丸加减中熟地黄补血滋阴、益精填髓,山茱萸补肝滋肾、涩精敛汗,枸杞子补肾滋肾、益精明目,山药补脾益阴、滋肾固精,菟丝子滋补肝肾、固精明目,龟甲胶、鹿角胶为血肉有情之品,峻补精髓,阴阳双补,川牛膝化痰通经、通利关节,桑寄生补肝肾、强筋骨、祛风湿,续断补肝肾、强筋骨,当归补血活血,制何首乌补肝肾、益精血、强筋骨,甘草片益气和中,调和诸药。全方共奏滋阴补肾、填精

益髓、通络宣痹之功。近来中药植物雌激素成为研究的热点,补虚药如当归、何首乌、甘草、菟丝子、人参、黄芪等,活血化痰药如川牛膝、骨碎补等具有雌激素样作用,左归丸也具有雌激素样作用,可调节免疫,起到发挥防治骨丢失的效果^[15]。

本组资料显示,治疗后观察组患者活动时VAS和静息时VAS均低于对照组,WOMAC总分及疼痛、僵硬、关节功能3个因子评分均低于对照组,ISOA总分和症状体征、最大步行距离、日常生活3个维度评分低于对照组,肝肾亏虚证低于对照组,观察组临床疗效高于对照组,提示了左归丸加减治疗绝经后KOA肝肾亏虚证患者能明显减轻疼痛、僵硬等症状、体征,改善关节功能,提高了患者日常生活能力和治疗效果。

绝经后女性因生理功能下降,雌激素等性激素水平的波动,加之出现KOA等疾病,造成生活质量下降,难免出现焦虑、抑郁等症状,中医认为肾虚不能化生和充养肝血,水不涵木,肝失疏泄或升发太过均易出现烦躁易怒、失眠多梦等不良情绪^[13]。本组资料显示,治疗后观察组患者E₂水平高于对照组,FSH, LH水平均低于对照组,SAS和SDS评分均低于对照组,提示了左归丸加减可调节内分泌激素水平,减轻患者的焦虑、抑郁等不良情绪。

研究认为多种细胞因子参与了KOA病理过程^[6]。TGF- β 可维持整个关节的平衡和稳态,是骨和软骨的组织工程构建重要因子,参与了软骨、软骨下骨的退变和滑膜的炎症,对骨、软骨的发育和关节重塑起着重要作用^[16]。MMP-3可降解细胞外基质,是KOA软骨的破坏因子,MMP-3被认为是基质更替过程中至关重要的酶,软骨基质的降解、吸收起着重要作用^[17]。TNF- α , IL-1 β 是促炎症介质,IL-1 β 可加速软骨的退变,抑制软骨修复,并可增强浸润性炎性细胞与滑膜细胞的反应,加重关节滑膜的炎症反应,TNF- α 可促进黏附分子表达,使炎症因子和介质聚集、浸润,从而破坏软骨^[6,17]。本组资料显示,治疗后观察组患者TGF- β 水平高于对照组,

TNF- α , IL-1 β 和MMP-3水平均低于对照组,提示了左归丸加减可增强TGF- β 表达,抑制MMP-3和TNF- α , IL-1 β 等促炎症介质,改善了绝经后KOA患者软骨代谢的环境,抑制了炎症反应,从而有利于改善症状,促进关节功能的恢复。

综上,采用左归丸加减治疗绝经后KOA肝肾亏虚证患者可明显减轻症状,改善关节功能,调节内分泌激素水平,减轻焦虑、抑郁,并可调节软骨代谢的环境,抑制炎症反应,提高了患者日常生活能力和临床疗效。

[参考文献]

- [1] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018年版)[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12):705-715.
- [2] 王欢,孙贺,张耀南,等. 中国40岁以上人群原发性膝骨关节炎各间室患病状况调查[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2019, 12(7):528-532.
- [3] 卢双晶,刘又文,王会超. 雌激素与女性骨关节炎的相关性[J]. 风湿病与关节炎, 2014, 3(4):74-76.
- [4] SASAKI E, OTA S, CHIBA D, et al. Early knee osteoarthritis prevalence is highest among middle-aged adult females with obesity based on new set of diagnostic criteria from a large sample cohort study in the Japanese general population[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2020, 28(3):984-999.
- [5] 王云秀,薛元霞,陈月萍,等. 骨代谢指标在老年女性原发性骨关节炎中骨质疏松症的诊断价值[J]. 热带医学杂志, 2018, 18(12):1573-1575.
- [6] 李平,施青,李贺,等. 真武汤加味联合整脊手法治疗膝骨关节炎发作期寒湿痹阻证的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(23):98-103.
- [7] 吴柯柯,潘建科,杨伟毅,等. 曹学伟教授辩证论治围绝经期妇女膝骨关节炎的经验总结[J]. 按摩与康复医学, 2018, 9(5):92-94.
- [8] 郑子安,闻晓婧,潘霏,等. 左归丸临床应用及实验研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(1):58-60.
- [9] 谭彪,孙媛,杨世鹏. 左归丸加减内服配合玻璃酸钠关节内注射治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎近期疗效观察[J]. 中国社区医师, 2018, 34(22):81-82.
- [10] 中国中医药研究促进会骨科专业委员会. 膝骨关节炎中医诊疗专家共识(2015年版)[J]. 中医正骨, 2015, 27(7):4-5.
- [11] 张秦,陈爱萍,邵培培,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减方治疗绝经女性膝骨关节炎111例疗效观察[J]. 世界中医药, 2017, 12(5):1057-1060, 1064.
- [12] 黄捷,薄占东,刘刚,等. 早期膝骨关节炎患者血清雌二醇和睾酮水平与病变程度的关系[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(36):5760-5765.
- [13] 袁祥生,李现林. 李现林教授治疗女性围绝经期骨关节炎经验总结[J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(8):49-50.
- [14] 李永婷,石广霞,屠建锋,等. 针灸治疗膝骨关节炎选穴规律分析[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(10):2179-2182.
- [15] 赵元,郑红霞,徐颖,等. 中药植物雌激素的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18):3474-3487.
- [16] 张立智,卫祺,张世民. 转化生长因子 β 信号在骨关节炎中的作用[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2019, 12(9):727-732.
- [17] 谌曦,刘健,黄传兵,等. 健脾补肾通络止痛法联合中药离子导入治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(3):943-946.

[责任编辑 何希荣]