

宣痹汤加减对风湿热痹型膝骨性关节炎发作期 急性炎症的影响

刘利涛, 朱华亮, 周宗波*, 黄兹谕
(海口市中医医院, 海口 570216)

[摘要] 目的:观察宣痹汤加减对风湿热痹型膝骨性关节炎(KOA)发作期的控制效果及对急性炎症因子的影响。方法:将128例患者以SAS软件生成的随机数字表,按1:1分为对照组和观察组各64例。两组患者基础治疗,口服塞来昔布胶囊,0.2 g/次,1次/d;口服盐酸氨基葡萄糖胶囊,1粒/次,2次/d。对照组口服四妙丸,6 g/次,2次/d;观察组内服宣痹汤加减,1剂/d。两组疗程均为治疗2周。膝关节疼痛程度采用疼痛视觉模拟(VAS)评分法,患者每日记录活动时和静息时的VAS评分,并记录疼痛缓解时间和疼痛消失时间;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、肿胀程度评分和风湿热痹证评分;检测治疗前后超敏C反应蛋白(hs-CRP),白细胞介素-1 β (IL-1 β),IL-6,肿瘤坏死因子- α (TNF- α),血清基质金属蛋白酶-3(MMP-3)水平;并进行安全性评价。结果:观察组综合疗效总有效率为95.00%(57/60),高于对照组的83.05%(49/59)($P<0.05$);观察组患者在治疗后3,7,10,14 d时点,膝关节疼痛程度评分均低于对照组($P<0.01$);观察组患者的疼痛缓解时间和疼痛消失时间均短于对照组($P<0.01$);观察组WOMAC,肿胀程度和风湿热痹证评分均低于对照组($P<0.01$);观察组血清hs-CRP,IL-1 β ,IL-6,TNF- α 和MMP-3水平均低于对照组($P<0.01$);未发现患者服用宣痹汤相关不良反应。结论:宣痹汤加减内服治疗风湿热痹型KOA发作期患者可减轻疼痛、肿胀等症状,改善膝关节功能,缩短了病程,并可控制急性炎症反应,临床疗效显著,且安全。

[关键词] 膝骨性关节炎; 发作期; 风湿热痹型; 宣痹汤; 炎症反应

[中图分类号] R289;R68;R684;R684.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)18-0105-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200731

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200410.1223.001.html>

[网络出版日期] 2020-4-10 13:17

Effect of Addition and Subtraction Therapy of Xuanbitang on Acute Inflammation Caused by Knee Osteoarthritis of Rheumatic Fever Arthralgia Type at Attack Stage

LIU Li-tao, ZHU Hua-liang, ZHOU Zong-bo*, HUANG Zi-yu
(Haikou Traditional Chinese Medicine Hospital, Haikou 570216, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the controlling effect of addition and subtraction therapy of Xuanbi tang on knee osteoarthritis of rheumatic fever arthralgia type (KOA) at attack stage and to investigate the influence to acute inflammation factors. **Method:** One hundred and twenty-eight patients were randomly divided into control group and observation group (1:1) by random number table with SAS software. The patients in both groups got celecoxib capsules, 0.2 g/time, 1 time/day, glucosamine hydrochloride capsule, 1 grain/time, 2 times/day. Patients in control group additionally got Simiaowan, 6 g/time, 2 times/day. Patients in observation group got addition and subtraction therapy of Xuanbitang, 1 dose/day, with a treatment course of 2 weeks in both groups. Visual analogue scale of pain (VAS) was used to discuss pain degree of knee joint, and the VAS scores during activity and resting state were recorded every day, and the time to pain relief and time to pain

[收稿日期] 20200310(007)

[基金项目] 海南省卫生计生行业科研项目(19A200154)

[第一作者] 刘利涛, 硕士, 主治医师, 从事中医骨关节疾病的临床工作, E-mail: 276781837@qq.com

[通信作者] *周宗波, 主任中医师, 从事中医骨关节疾病的临床工作, E-mail: 2327522122@qq.com

disappearance were also recorded. Before and after treatment, the scores of osteoarthritis index visual scale of Western Ontario and McMaster University (WOMAC), scores of swelling degree and scores of rheumatism heat arthralgia syndrome were graded. The levels of high sensitive C-reactive protein (hs CRP), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and serum matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) were detected before and after treatment. In addition, safety was evaluated and discussed. **Result:** The comprehensive total effective rate in observation group was 95.00% (57/60), higher than 83.05% (49/59) in control group ($P<0.05$). At the third, seventh, tenth, fourteenth day after treatment, scores of knee joint pain degree in observation group were lower than those in control group ($P<0.01$). Time to pain relief and time to pain disappearance were shorter than those in control group ($P<0.01$). Scores of WOMAC, swelling degree and rheumatism heat arthralgia syndrome were all lower than those in control group ($P<0.01$). Levels of hs-CRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α and MMP-3 were lower than those in control group ($P<0.01$). In addition, there was no adverse reaction related to Xuanbitang. **Conclusion:** Addition and subtraction therapy of Xuanbitang can relieve pain, swelling and other symptoms, improve knee joint function, shorten the course of disease, and control the acute inflammatory reaction, with significant clinical efficacy and safety.

[Key words] osteoarthritis of knee; attack stage; rheumatic fever arthralgia type; Xuanbitang; inflammation

膝骨性关节炎(KOA)患病率女性高于男性,且随年龄的增加而升高,临床主要表现为膝关节的疼痛和活动受限,是一种发病率最高、临床最常见,损害最大的骨性关节炎(OA),严重影响患者生活质量^[1]。流行病学调查显示我国KOA患病率较高,且疾病负担较重,对患者、家庭和社会造成巨大的经济负担^[2]。KOA治疗目的在于缓解或消除疼痛,改善关节功能,提高患者生活质量,早期、中期患者主张保守治疗为主,口服非甾体类抗炎药(NSAIDs)最常用,但具有天花板效应,长期使用副作用明显,局部外用制剂也存在诸多不良反应,关节腔内注射药物为有创疗法,患者接受程度不高,且现在的保守措施,均无法控制病情进展或推迟全膝关节置换的时间^[1,3]。

KOA属中医“骨痹”“痛痹”“膝痛”等病证范畴,是中医骨伤科的优势病种,临床发作期和缓解期交替出现,病机为本痿标痹,从本治痿,从标治痹,急则祛风湿,止痹痛^[3,4]。KOA病位在膝,与肝肾密切相关,发作期多因外感风寒湿气,痹阻经络,导致经筋痹阻而致膝痛^[3]。我国海南地区,六淫中以风湿热邪多见,患者长期身处暑热潮湿之地,易感风湿热邪,或即使感风寒湿也易热化成湿热痹,风湿热邪痹阻经络,气血不通,而出现膝关节之肿痛^[5]。中医复方治疗KOA可通过调节细胞炎症因子、调控多个信号通路及基因表达等机制起到改善症状,提升关节功能的效果^[6]。宣痹汤源于《温病条辨》,能清热祛湿、宣痹通络止痛的功效,主治湿热痹证,试验

研究显示有抗炎、镇痛、解热、消肿等效果,对改善微循环、分解关节黏连、促进组织液回流、吸收具有一定作用^[7]。也有学者初步的临床证实宣痹汤可调节KOA患者血清和关节液中基质金属蛋白酶-3,减轻症状^[8]。多个研究显示在KOA发作期有大量炎症介质释放,介导炎症反应,引起关节滑膜等组织炎症反应,产生疼痛、肿胀等症状^[3,5]。笔者以宣痹汤加减用于风湿热痹型KOA发作期患者,在快速控制临床症状、减轻急性炎症反应方面收到了较好的效果,现分享如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经海口市中医医院伦理委员会审查批准(批号2018HKZYKY02025-04),共纳入2018年3月至2019年12月骨科门诊患者128例,根据入组先后,以SAS软件生成的随机数字表,按1:1分为对照组和观察组各64例。试验期间对照组脱落、失访2例,剔除3例,完成59例;观察组脱落、失访2例,剔除2例,完成60例,两组基线资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性。见表1。

1.2 诊断标准

1.2.1 KOA西医诊断标准 参照《膝骨关节炎阶梯治疗专家共识(2018年版)》^[9]制定标准。①近1个月内反复膝关节疼痛;②X射线(站立或负重位)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;③年龄 ≥ 50 岁;④晨僵 ≤ 30 min;⑤活动时骨摩擦音(感)。具备①,再加其他2条均可确诊。

表1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of general information in two groups

| 组别 | 性别 /男/女 | 年龄 ($\bar{x}\pm s$)/岁 | KOA 病程 ($\bar{x}\pm s$)/年 | 发作期病程 ($\bar{x}\pm s$)/d | 体质指数 /kg·m ⁻² | 病情分级/例 | | 发病部位/例 | |
|------------|------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------|----|--------|----|
| | | | | | | 轻度 | 中度 | 单侧 | 双侧 |
| 对照 | 21/43 | 61.76±6.43 | 4.75±0.51 | 2.62±0.28 | 25.76±2.48 | 23 | 41 | 49 | 15 |
| 观察 | 22/42 | 62.15±6.39 | 4.87±0.55 | 2.74±0.26 | 25.72±2.45 | 24 | 40 | 46 | 18 |
| χ^2/t | 0.051 | 0.714 | 0.637 | 0.663 | 0.785 | 0.073 | | 0.916 | |
| P | 0.796 | 0.393 | 0.382 | 0.379 | 0.426 | 0.761 | | 0.834 | |

1.2.2 KOA 临床分期 参照《膝骨关节炎中医诊疗专家共识(2015年版)》^[10]制定标准。发作期是指膝关节中度以上疼痛,或呈持续性,重者疼痛难以入眠;膝关节肿胀,功能受限,跛行甚至不能行走。

1.2.3 风湿热痹证诊断标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[11]拟定。主证见膝关节及其周围疼痛,重着,肿胀,活动受限;次证见下肢困重,酸胀胶着感,局部皮肤红,痛不可触,得冷则舒,身热不扬或汗出不解,腕腹痞闷,食少纳呆,舌红苔黄腻,脉弦或滑数。主证具备3项,次证2项,结合舌脉可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合上述膝骨性关节炎的西医诊断标准;②病情分级为轻、中度者,即 Kellgren 和 Lawrence 影像分级为 0 级, I 级, II 级或 III 级者^[10];③符合上述发作期的诊断标准,且膝关节静息时疼痛视觉模拟(VAS)评分 ≥ 4 分;④符合风湿热痹证辨证者;⑤年龄 50~75 岁,性别不限;⑥患者同意配合治疗,依从性好,并取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并风湿性关节炎、痛风性关节炎、关节结核、关节肿瘤、关节感染等疾病患者;② Kellgren 和 Lawrence 影像分级为 IV 级;③处于缓解期的患者;④合并患侧下肢血液、淋巴回流障碍者,或膝关节有外伤史、手术史者;⑤精神病、肿瘤病、沟通认知功能障碍者;⑥合并严重的心、肺、肝、肾功能异常者,合并严重的神经系统、消化系统、血液系统疾病者;⑦对本研究已知药物成分过敏者或有使用禁忌者。

1.5 治疗方法 两组患者均口服塞来昔布胶囊(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20193349), 0.2 g/次, 1 次/d;口服盐酸氨基葡萄糖胶囊(香港澳美制药厂,批准文号 HC20140007), 1 粒/次, 2 次/d。对照组口服四妙丸(吉林紫鑫药业股份有限公司,国药准字 Z22024960), 6 g/次, 2 次/d。观察组内服宣痹汤加减,药物组成姜黄 10 g, 栀子 10 g, 蚕砂 15 g, 夜交藤 30 g, 薏苡仁 30 g, 滑石 30 g, 连翘 15 g, 木瓜 30 g, 赤小豆 15 g, 粉防己 10 g, 海桐皮 10 g, 雷

公藤 10 g^(先煎), 川牛膝 15 g;随证加减,疼痛甚者加威灵仙 15 g, 延胡索 10 g, 当归 10 g;肿胀甚者加苍术、猪苓、泽泻各 15 g。1 剂/d, 饮片由医院中药房提供,采用煎药机常规水煎煮 2 次,取药液至 400 mL,分早、晚 2 次服用。两组疗程均为治疗 2 周。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 ①膝关节疼痛程度,采用 VAS 法,即在一条 10 cm 长的直线上,0 cm 端表示无疼痛,记 0 分,10 cm 端表示剧烈疼痛,记 10 cm,由患者每日根据患者的疼痛进行评价,并记录于疼痛日志卡中,分别记录活动时和静息时的疼痛程度,比较治疗前和治疗后 3, 6, 10 和 14 d 的 VAS 评分。②记录疼痛缓解时间和疼痛消失时间, VAS ≤ 3 分,且持续 24 h,为疼痛缓解;VAS ≤ 1 分,且持续 24 h,为疼痛消失。

1.6.2 次要疗效指标 ①膝关节功能,采用西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数可视化量表(WOMAC), WOMAC 包括疼痛、僵硬和关节功能 3 个因子共 24 个条目,各条目 0~4 分, WOMAC 总分范围 0~96 分,得分越高说明症状越严重,功能越差。治疗前后各评价 1 次。②肿胀程度^[12],由无至重记 0, 2, 4 和 6 分。治疗前后各评价 1 次。③风湿热痹证评分,参照《中药新药临床研究指导原则》,对膝关节疼痛、关节肿胀、关节压痛、关节灼热、关节重着、活动受限、步履艰难等,按无、轻、中、重 4 级,分别记 0, 1, 2, 3 分,其他症状按有无分别记 1 分或 0 分。治疗前后各评价 1 次。④炎症因子,检测治疗前后超敏 C 反应蛋白(hs-CRP), 白细胞介素-1 β (IL-1 β), IL-6, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 血清基质金属蛋白酶-3(MMP-3), 采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(深圳晶美生物科技有限公司,批号分别为 201902127, 201901246, 2018120518, 201812407, 201902363)。治疗前后各检测 1 次。⑤安全性评价,记录治疗期间的不良反应,进行血、尿常规、肝肾功能 and 心电图等安全性指标评价。

1.7 疗效标准 参照《中医病证诊断疗效标准》制定综合疗效标准。临床控制,膝关节疼痛、肿胀消失,关节活动基本正常,疗效指数 $\geq 90\%$;显效,膝关节疼痛、肿胀消失,膝关节活动轻度受限,70% \leq 疗效指数 $< 90\%$;有效,膝关节疼痛、肿胀显著减轻,关节活动轻度受限,30% \leq 疗效指数 $< 70\%$;无效,膝关节疼痛、肿胀、活动无明显改善,疗效指数 $< 30\%$ 。疗效指数=(治疗前WOMAC积分-治疗后WOMAC积分)/治疗前WOMAC积分 $\times 100\%$ 。

表2 两组患者综合疗效比较

Table 2 Comparison of comprehensive curative effect in two groups

| 组别 | 例数 | 临床控制/例(%) | 显效/例(%) | 有效/例(%) | 无效/例(%) | 总有效率/例(%) | χ^2 | P |
|----|----|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|----------|-------|
| 对照 | 59 | 24(40.68) | 14(23.73) | 11(18.64) | 10(16.95) | 49(83.05) | 4.364 | 0.361 |
| 观察 | 60 | 33(55.00) | 15(25.00) | 9(15.00) | 3(5.00) | 57(95.00) ¹⁾ | | |

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表5同)。

2.2 两组患者膝关节疼痛程度比较 重复测量的方差分析,治疗后两组患者膝关节活动时和静息时的疼痛程度均逐渐下降($P < 0.05$);观察组患者在治疗后3, 7, 10, 14 d时点,膝关节疼痛程度评分均低于对照组($P < 0.01$)。见表3,4。

表3 两组患者膝关节活动时VAS评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of VAS scores during movement of knee joint in two groups ($\bar{x} \pm s$) 分

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后/d | | | |
|----|----|----------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | | | 3 | 7 | 10 | 14 |
| 对照 | 59 | 6.17 \pm 0.6 | 4.48 \pm 0.5 ¹⁾ | 3.18 \pm 0.3 ¹⁾ | 2.01 \pm 0.2 ¹⁾ | 1.20 \pm 0.1 ¹⁾ |
| 观察 | 60 | 6.21 \pm 0.6 | 3.96 \pm 0.4 ^{1,2)} | 2.70 \pm 0.3 ^{1,2)} | 1.53 \pm 0.2 ^{1,2)} | 0.82 \pm 0.1 ^{1,2)} |

注:与本组前一时点比较¹⁾ $P < 0.01$;与同期对照组比较²⁾ $P < 0.01$ (表4同)。

表4 两组患者膝关节静息时VAS评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of VAS scores during resting of knee joint in two groups ($\bar{x} \pm s$) 分

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后/d | | | |
|----|----|----------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | | | 3 | 7 | 10 | 14 |
| 对照 | 59 | 5.56 \pm 0.5 | 4.01 \pm 0.4 ¹⁾ | 2.62 \pm 0.2 ¹⁾ | 1.64 \pm 0.2 ¹⁾ | 0.98 \pm 0.1 ¹⁾ |
| 观察 | 60 | 5.61 \pm 0.6 | 3.53 \pm 0.4 ^{1,2)} | 2.25 \pm 0.2 ^{1,2)} | 1.19 \pm 0.2 ^{1,2)} | 0.59 \pm 0.1 ^{1,2)} |

2.3 两组患者治疗后疼痛缓解时间和疼痛消失时间比较 治疗后,观察组患者的疼痛缓解时间和疼痛消失时间均短于对照组($P < 0.01$)。见表5。

2.4 两组患者治疗前后WOMAC, 肿胀程度和风湿热痹证评分比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者WOMAC, 肿胀程度和风湿热痹证评分均明显下降($P < 0.01$);治疗后观察组WOMAC, 肿胀程度和

1.8 统计学方法 数据分析采用SPSS 22.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验,VAS评分采用重复测量的方差分析;计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者综合疗效比较 观察组综合疗效总有效率为95.00%(57/60),高于对照组的83.05%(49/59),组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表5 两组治疗后疼痛缓解时间和疼痛消失时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of time to pain relief and time to pain disappearance in two groups ($\bar{x} \pm s$) d

| 组别 | 例数 | 疼痛缓解 | 疼痛消失 |
|----|----|-------------------------------|--------------------------------|
| 对照 | 59 | 7.76 \pm 0.73 | 14.39 \pm 1.76 |
| 观察 | 60 | 6.18 \pm 0.59 ¹⁾ | 13.27 \pm 1.28 ¹⁾ |

风湿热痹证评分均低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表6。

表6 两组患者治疗前后WOMAC, 肿胀程度和风湿热痹证评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of scores of WOMAC, degree of swelling and rheumatic fever syndrome in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$) 分

| 组别 | 例数 | 时间 | WOMAC | 肿胀程度 | 风湿热痹证 |
|----|----|-----|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 对照 | 59 | 治疗前 | 68.34 \pm 8.16 | 3.52 \pm 0.32 | 26.17 \pm 3.03 |
| | | 治疗后 | 28.64 \pm 3.71 ¹⁾ | 0.83 \pm 0.10 ¹⁾ | 8.14 \pm 1.12 ¹⁾ |
| 观察 | 60 | 治疗前 | 69.03 \pm 8.44 | 3.49 \pm 0.34 | 26.56 \pm 2.97 |
| | | 治疗后 | 21.65 \pm 2.73 ^{1,2)} | 0.35 \pm 0.08 ^{1,2)} | 5.22 \pm 0.62 ^{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7同)。

2.5 两组患者治疗前后hs-CRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α 和MMP-3水平变化情况比较 两组患者血清hs-CRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α 和MMP-3水平均明显下降($P < 0.01$);治疗后观察组血清hs-CRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α 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7。

2.6 安全性评价 治疗中未发现与中药相关不良的反应,未发现与中药有关的心、肝、肾功能异常变

表7 两组患者治疗前后hs-CRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α 和MMP-3水平变化情况比较($\bar{x}\pm s$)

Table 7 Comparison of changes of hs-CRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α and MMP-3 levels in two groups before and after ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | MMP-3/ng·L ⁻¹ | IL-1 β /ng·L ⁻¹ | IL-6/ng·L ⁻¹ | TNF- α /ng·L ⁻¹ | hs-CRP/mg·L ⁻¹ |
|----|----|-----|---------------------------|----------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| 对照 | 59 | 治疗前 | 3.76±0.35 | 30.77±3.25 | 25.74±2.67 | 38.19±4.48 | 29.64±3.19 |
| | | 治疗后 | 3.01±0.29 ¹⁾ | 21.58±2.13 ¹⁾ | 14.06±1.09 ¹⁾ | 22.64±2.77 ¹⁾ | 12.37±1.36 ¹⁾ |
| 观察 | 60 | 治疗前 | 3.74±0.37 | 31.21±3.19 | 26.12±2.75 | 37.91±4.57 | 28.79±13.94 |
| | | 治疗后 | 2.58±0.25 ^{1,2)} | 17.27±1.85 ^{1,2)} | 12.19±1.13 ^{1,2)} | 18.38±1.89 ^{1,2)} | 9.28±1.05 ^{1,2)} |

化,两组研究期间无严重不良事件发生。

3 讨论

KOA的病理变化包括软骨降解,关节软骨纤维化、皴裂、溃疡、脱失,关节滑膜纤维化、软骨下骨硬化、骨髓病变、骨赘形成等一系列的改变^[9],还涉及滑膜、关节囊、韧带、肌腱以及肌肉等组织的破坏和修复之间的平衡失调,随着研究的深入,越来越重视滑膜炎的产生对骨及软骨的破坏作用,特别是发作期,这种现象更为严重^[3,5]。软骨退变与骨质增生产生的机械性和生物化学性刺激,出现膝关节继发性滑膜炎性病变,出现水肿、渗出和关节腔过量积液等病理变化,这种现象在KOA早期、中期更为明显^[12],而滑膜炎在KOA的发生及疾病进展中扮演了重要的角色,滑膜炎的轻重程度与患者临床症状息息相关,这可能在KOA发作期更为突出,反复的滑膜炎将导致KOA的不可逆性变化,因此在发作期应积极抗炎镇痛治疗,以控制骨关节及滑膜等组织的炎症状态^[13]。

中医认为KOA病因以“本痿”为本,肝主筋,主藏血,肾主骨生髓,脾主运化水谷精微,主四肢,若脾、肝、肾虚损,阴阳、气血、津液精髓不足,膝关节失于濡养,则产生疼痛,功能活动受损,此即“因虚致痹”^[4]。而急性发作期的治疗重点是标痹导致的“标实”的疼痛,缓解期才考虑“本虚”的软骨和骨质退变,因此发作期KOA患者应着重止痛,以控制标实,这与现代医学的认识是一致的^[5,14]。笔者针对海南地区多因外感风湿热毒诱发KOA急性发作的病机特点,以清热利湿,通络止痛之法治疗本病。

宣痹汤加减中以粉防己利水消肿、入经络而祛经络之湿,薏苡仁清热渗湿除痹、赤小豆解毒利水消肿、滑石清热利湿,3味可引湿热从小便而解;蚕砂祛风湿、止痹痛,连翘、栀子清热泻火解毒,以除湿化之热毒;姜黄行气破瘀、通经止痛,海桐皮祛风湿,舒筋通络,雷公藤祛风除湿、活血通络、消肿止痛,三者合用起到除痹止痛之功,夜交藤祛风通络,木瓜和胃化湿、舒筋活络,川牛膝活血散瘀止痛,并

载药下行,直达病所。全方共奏清化湿热、宣痹通络、消肿止痛之功。药理显示粉防己活性成分粉防己碱具有广谱抗炎作用,对炎症反应的各个环节均有效,可减轻全身各部位急、慢性炎症^[15]。雷公藤含多生物碱,具有抗炎、免疫调节、免疫抑制、骨保护等作用^[16]。薏苡仁具有抗炎、镇痛、提高机体免疫等药理^[17]。姜黄素具抗炎、止痛、抗氧化等作用^[18]。木瓜具有抗炎、镇痛、抗氧化作用、增强免疫等作用^[19]。连翘具有解热、抗炎、抗内毒素、保肝等作用^[20]。栀子具有抗炎、解热、镇痛、抗血栓、神经保护等作用^[21]。可见宣痹汤加减具有诸多抗炎、镇痛、解热和免疫调节的药物活性物质,这是其发挥临床疗效的物质基础。

本组资料显示观察组患者在治疗后在3,7,10,14 d时点,膝关节疼痛程度评分均低于对照组,观察组WOMAC,肿胀程度和风湿热痹证评分均低于对照组,疼痛缓解时间和疼痛消失时间短于对照组,综合疗效总有效率为95.00%,高于对照组的83.05%,提示了宣痹汤加减内服用于风湿热痹型KOA发作期患者,在减轻膝关节疼痛程度、消除肿胀、改善膝关节功能等方面有较好的效果,并能缩短病程,综合疗效优于对照组。

如前所述KOA发作期最主要的病理变化是关节软骨、关节滑膜等组织的急性炎症反应,hs-CRP为急性相蛋白,是一种非常敏感、非特异性的炎症标志物,在炎症开始数小时即可较快反应性升高,并随炎症的减轻而下降。IL-1 β ,IL-6,TNF- α 均是重要促炎因子,其水平在KOA发作期患者血清和关节液中均呈高表达^[3,5]。IL-1 β 可介导多种炎症反应及免疫调节因子,诱导软骨细胞凋亡和细胞外基质降解,起到破坏软骨的作用,并且还可刺激滑膜细胞产生胶原酶和前列腺素E₂(PGE₂),增强浸润性炎症细胞与滑膜细胞的反应,导致关节的红、肿、热、痛等症状^[3,22]。IL-6可使滑膜组织的炎症反应加重,加剧炎症细胞浸润,使软骨通透性增加,加重局部组织炎症水肿,还可促进金属蛋白酶组织抑制因

子的产生,拮抗金属蛋白酶对软骨基质的降解作用^[23]。TNF- α 是炎症始动因子,可诱导PGE₂的分泌,加重关节软骨的破坏,且TNF- α 与IL-1 β 发挥协同效应,诱导MMP-3表达,从而抑制膝关节软骨中胶原产生^[24]。MMP-3可分泌大量细胞外分子,对细胞外基质膜成分具有降解作用,起到破坏软骨的作用^[24]。本组资料显示治疗后观察组血清hs-CRP,IL-1 β ,IL-6,TNF- α 和MMP-3水平均低于对照组,提示了宣痹汤加减内服可抑制促炎因子的表达,控制了炎症活动程度,从而起到减轻病情程度的效果。

综上,宣痹汤加减内服治疗风湿热痹型KOA发作期患者可减轻疼痛、肿胀等症状,改善膝关节功能,缩短了病程,并可控制急性炎症反应,临床疗效显著,且安全。

[参考文献]

[1] 中华医学会骨科分会关节外科学组,吴阶平医学基金会骨科学专家委员会.膝骨关节炎阶梯治疗专家共识(2018年版)[J].中华关节外科杂志:电子版,2019,13(1):124-130.

[2] 王斌,邢丹,董圣杰,等.中国膝骨关节炎流行病学和疾病负担的系统评价[J].中国循证医学杂志,2018,18(2):134-142.

[3] 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.

[4] 刘献祥.基于陈可冀学术思想之骨性关节炎研究[J].康复学报,2016,26(1):2-5.

[5] 赵海玲,周宗波,李建强,等.当归拈痛汤加减内服外洗治疗膝骨性关节炎风湿热痹证的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(13):105-110.

[6] 张人龙,刘强,李战鹰,等.中药复方对骨性关节炎干预机制的研究进展[J].中国民族民间医药,2019,28(1):75-79.

[7] 姜春霞,李欣,李艳艳,等.宣痹汤对胶原性关节炎模型小鼠抗炎镇痛作用[J].长春中医药大学学报,2016,32(2):250-252.

[8] 刘海林,陈榆龙,黄健雄,等.宣痹汤对膝骨性关节炎血清及关节液中MMP-3的影响[J].内蒙古中医药,2015,34(6):16-17.

[9] 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.

[10] 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会关节工作委员会.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] 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,1999:203-204.

[12] 中华中医药学会骨伤科分会.成人膝关节滑膜炎诊断与临床疗效评价专家共识[J].中国中医骨伤科杂志,2016,24(1):1-3.

[13] 易南星,梁倩倩,张伟强,等.骨性关节炎相关滑膜炎研究进展[J].昆明医科大学学报,2019,40(3):136-139.

[14] 陈卫衡.探索建立系统的膝骨关节炎中医临床科研范式和理论体系[J].中医正骨,2015,27(7):1-3,5.

[15] 王蓉,马腾茂,刘飞,等.防己的药理作用及临床应用研究进展[J].中国中药杂志,2017,42(4):634-639.

[16] 刘玉凤,潘丽,南丽红,等.雷公藤药理作用研究进展[J].亚太传统医药,2014,10(9):37-39.

[17] 毕天琛,杨国宁,马海春.中药薏苡仁化学成分及药理活性研究进展[J].海峡药学,2019,31(11):52-56.

[18] 李伟锋,蒋建兰.姜黄素药理作用的研究现状[J].中国临床药理学杂志,2017,33(10):957-960.

[19] 邹妍,鄢海燕.中药木瓜的化学成分和药理活性研究进展[J].国际药学研究杂志,2019,46(7):507-515.

[20] 夏伟,董诚明,杨朝帆,等.连翘化学成分及其药理学研究进展[J].中国现代中药,2016,18(12):1670-1674.

[21] 王亭.中药栀子有效成分及药理作用的研究进展[J].中国药师,2015,18(10):1782-1784.

[22] O'BRIEN J, FINLAYSON K, KERR G, et al. Evaluating the effectiveness of a self-management exercise intervention on wound healing, functional ability and health-related quality of life outcomes in adults with venous leg ulcers: a randomised controlled trial[J]. Int Wound J,2017,14(1):130-137.

[23] 潘建科,罗斌,郭达,等.龙鳖胶囊对膝骨关节炎大鼠IL-1 β ,IL-6,IL-10水平的影响[J].中华中医药杂志,2015,30(5):1675-1679.

[24] 岳萍,高亮,陈默,等.温针灸对膝骨性关节炎兔行为学及关节软骨肿瘤坏死因子- α ,基质金属蛋白酶-3含量的影响[J].针刺研究,2016,41(3):235-239.

[责任编辑 何希荣]