

中药离子导入联合玻璃酸钠膝关节腔注射 治疗早中期膝骨性关节炎

雷寿斌¹, 王刚^{1*}, 张斌¹, 李春根², 丁培东¹

(1. 贵州省毕节市中医院骨伤科, 贵州 毕节 551700; 2. 北京中医药大学东直门医院骨科, 北京 100700)

[摘要] **目的:**探讨通络止痛散中药离子导入联合玻璃酸钠膝关节腔注射治疗早中期膝骨性关节炎(KOA)的临床疗效及作用机制。**方法:**将98例KOA患者随机按数字法分为观察组和对照组各49例。对照组采用玻璃酸钠20 mg, 关节腔内注射, 1次/1周, 共5周。观察组在对照组治疗的基础上加用通络止痛散中药离子导入, 2次/d, 连续5周。采用“西安大略和麦克斯特大学骨关节炎指数”(WOMAC评分)观察患者症状、体征, 检测治疗前后关节液膝关节滑液透明质酸(HA)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平。结果:观察组总有效率97.96%, 优于对照组的81.63% ($P < 0.01$); 观察组WOMAC疼痛、僵硬和日常生活受限各维度评分及总分均低于对照组 ($P < 0.01$); 观察组膝关节肿胀和压痛评分低于对照组 ($P < 0.01$); 观察组关节液中HA水平高于对照组, TNF- α 和IL-1 β 水平低于对照组 ($P < 0.01$)。结论:采用通络止痛散中药离子导入联合玻璃酸钠膝关节腔注射治疗KOA临床疗效显著, 其作用机制可能增加关节液中HA浓度, 降低关节滑液中TNF- α 和IL-1 β 水平有关。

[关键词] 膝骨性关节炎; 通络止痛散; 中药离子导入; 玻璃酸钠; 透明质酸; 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(2014)02-0188-04

[doi] 10.11653/syfy2014020188

Lontophoresis of Chinese Medicine Combined with Sodium Hyaluronate Injected into Articular Cavity in the Treatment of Early Stage Knee Osteoarthritis

LEI Shou-bin¹, WANG Gang^{1*}, ZHANG Bin¹, LI Chun-gen², DING Pei-dong¹

(1. Orthopaedics of Chinese Medicine Hospital of Bijie City in Guizhou Province, Bijie 551700, China;

2. Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical effect and mechanism of iontophoresis of Tongluo Zhitong powder articular cavity injection of sodium hyaluronate on the early and medial stages of the knee osteoarthritis. **Method:** Ninety-eight patients were randomly divided into observation group ($n = 49$) and control group ($n = 49$). Control group were treated with articular cavity injection of sodium hyaluronate, 20 mg each time, 1 time each week, for 5 weeks. Observation group were treated with iontophoresis of Tongluo Zhitong powder on the basis of control group, 2 times each day, for 5 weeks. The symptoms and signs of patients were tested by the Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) scores. The level of hyaluronic acid (HA), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β) of knee joint synovia in pretherapy and post-treatment were detected. **Result:** The total effective rate of observation group (97.96%) was superior to control group (81.63%) ($P < 0.01$). The scores of WOMAC which including pain, stiffness, swell and tenderness of observation group were

[收稿日期] 20130918(199)

[基金项目] 北京中医药大学科研基金项目(20111023)

[第一作者] 雷寿斌, 副主任医师, 从事骨关节病的工作, Tel:18785716688, E-mail:383118956@qq.com

[通讯作者] * 王刚, 副主任医师, 从事骨关节病的工作, Tel:18685478867, E-mail:935589252@qq.com

lower than control group ($P < 0.01$). The level of HA in observation group was higher than control group and the level of TNF- α and IL-1 β in observation group was lower than control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** The clinical curative effect of iontophoresis of Tongluo Zhitong powder combining with articular cavity injection of sodium hyaluronate on KOA is significant. The mechanism of action may be related with increasing the concentration of HA and decreasing the level of TNF- α and IL-1 β .

[**Key words**] knee osteoarthritis; Tongluo Zhitong powder; iontophoresis of chinese medicine; sodium hyaluronate; hyaluronic aci; tumor necrosis factor- α ; Interleukin-1 β

膝骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种以关节软骨的变性,破坏及骨质增生为特征的慢性关节疾病,尤其在高寒山区发病较高,导致关节疼痛和功能障碍严重影响患者的生活质量^[1]。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。世界卫生组织估计到2020年OA将成为第四大致残性疾病^[2],其中KOA最为常见。

OA治疗的目的是控制疼痛、减少残疾、改善关节功能和提高生活质量、避免不良反应^[3]。硫酸氨基葡萄糖类药物(如玻璃酸钠)既能抗炎止痛,又有延缓膝OA发展的作用,已经逐渐获得临床广泛认可。中医药治疗膝骨性关节炎方法较多,疗效确切,方法有内治、外治及内外结合治疗^[4]。本研究观察了通络止痛散中药离子导入联合玻璃酸钠膝关节腔注射治疗早中期膝骨性关节炎的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2011年4月-2013年5月贵州省毕节市中医院骨伤科治疗的KOA患者98例,随机按数字法分为对照组和观察组各49例。对照组男18例,女31例,年龄44~71岁,平均(58.7 \pm 6.4)岁;病程6个月~8.5年,平均(4.4 \pm 1.5)年。观察组男17例,女32例,年龄43~70岁,平均(57.5 \pm 6.8)岁;病程6个月~10年,平均(4.7 \pm 1.8)年。两组患者在年龄、性别、病程等一般资料比较无显著差异,具有可比性。

1.2 诊断标准 参照中华医学会骨科学分会制定的“骨关节炎诊治指南”^[3]:①近1个月内反复膝关节疼痛;②X射线片(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关节液(至少2次)清亮、黏稠,WBC<2000个/mL;④中老年患者(\geq 40岁);⑤晨僵 \geq 3 min;⑥活动时有关节摩擦音(感)。综合临床、实验室及X射线检查,符合①+②条或①+③+⑤+⑥条或①+④+⑤+⑥条,可作出诊断。

KOA影像学 Kellgren-Lawrence 的分级标准^[5]

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 纳入标准 ①符合KOA西医诊断标准,单膝发病;②轻中度患者,即Kellgren-Lawrence分级为I~III级者;③年龄40~75岁;④取得知情同意。

1.4 排除标准 ①合并类风湿、痛风、结核、化脓性关节炎及大骨节病等其他骨病者或膝关节有明显外伤史者或并发病影响到关节者,如牛皮癣、急性创伤等;②合并感染性疾病和恶性肿瘤,并发症影响到关节者;③过敏体质者;④关节间隙极度狭窄或关节间隙呈骨性强直者;⑤凝血功能障碍者。

1.5 治疗方法 对照组采用关节腔玻璃酸钠注射,观察组采用膝关节腔玻璃酸钠注射配合通络止痛散中药离子导入。具体方法如下:①玻璃酸钠注射方法 药物:玻璃酸钠注射(2 mL:20 mg,山东博士伦福瑞达制药有限公司,批号20117411),患者仰卧位,膝关节伸直,髌骨上缘与髌骨内外侧缘的交点为进针点,斜向髌股关节中心,以45°角穿刺,或膝关节微屈30°左右,从髌骨下方的髌韧带内侧或外侧关节间隙垂直进针。严格无菌操作原则,关节腔有积液时,先将积液抽出,弹力绷带包扎,无明显红肿后注入20 mg,穿刺后适当做关节被动屈伸活动,使药液快速充满关节腔。1次/周,5次为1个疗程。②通络止痛散中药离子导入,药物组成:红花、威灵仙、伸筋草、蒲公英、艾叶、防风、荆芥、没药、杜仲各等份备用。关节腔玻璃酸钠注射24 h后,以上药物每药取15 g,粉碎至直径约0.5 mm大小后混合包装成袋,加水800 mL,煮沸30 min,取汁500 mL,使用中药离子导入仪导入中药液,治疗30 min,2次/d,连续使用5周。

1.6 观察指标 ①“西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数”(WOMAC评分)^[6] 包括疼痛,僵硬及日常生活受限3个方面等24项指标,每项分别记

(0 分),轻(1 分),中(2 分),重(3 分),很重(4 分) 5 个等级评分。②检测治疗前后关节液膝关节滑液透明质酸(HA)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平,采用放射免疫分析法。③关节肿胀、压痛评分标准^[7]关节肿胀以 0~2 评分(无肿胀 0 分,肿胀但不超过骨性标志为 1 分,肿胀且超过骨性标志为 2 分);关节压痛以 0~4 分评分(0 为无,4 为极度压痛)。

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》^[8]制定: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,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,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 观察组总有效率 97.96%,对照组为 81.63%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较($n = 49$)

组别	临床控制 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
对照	17	13	10	9	81.63
观察	24	17	7	1	97.96 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 两组治疗前后 WOMAC 评分比较 治疗后两组 WOMAC 疼痛、僵硬和日常生活受限各维度评分及总分均较治疗下降,观察组 WOMAC 各维度评分及总分均低于对照组($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组治疗前后两组 WOMAC 评分比较($\bar{x} \pm s, n = 49$) 分

组别	时间	WOMAC 总分	疼痛	僵硬	日常生活受限
对照	治疗前	57.8 \pm 12.7	12.3 \pm 4.5	1.63 \pm 0.36	44.6 \pm 10.3
	治疗后	17.2 \pm 3.5 ¹⁾	3.7 \pm 0.7 ¹⁾	0.65 \pm 0.22 ¹⁾	14.5 \pm 3.9 ¹⁾
观察	治疗前	58.4 \pm 13.1	12.6 \pm 4.4	1.60 \pm 0.34	45.1 \pm 10.9
	治疗后	12.6 \pm 2.9 ^{1,2)}	2.5 \pm 0.5 ^{1,2)}	0.27 \pm 0.18 ^{1,2)}	10.2 \pm 3.3 ^{1,2)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3 4 同)。

2.3 两组治疗前后肿胀和压痛评分比较 治疗后两组膝关节肿胀和压痛评分均较治疗前下降,治疗后观察组肿胀和压痛评分低于对照组($P < 0.01$),见表 3。

表 3 两组治疗前后膝关节肿胀和压痛评分比较($\bar{x} \pm s, n = 49$) 分

组别	时间	肿胀	压痛
对照	治疗前	0.95 \pm 0.29	1.53 \pm 0.47
	治疗后	0.61 \pm 0.18 ¹⁾	0.71 \pm 0.25 ¹⁾
观察	治疗前	0.91 \pm 0.27	1.55 \pm 0.44
	治疗后	0.32 \pm 0.20 ^{1,2)}	1.46 \pm 0.21 ^{1,2)}

2.4 两组治疗前后关节液中 HA, TNF- α , IL-1 β 水平比较 治疗后两组关节液中 HA 水平升高, TNF- α 和 IL-1 β 水平下降($P < 0.01$);观察组治疗后关节液中 HA 水平高于对照组, TNF- α 和 IL-1 β 水平低于对照组($P < 0.01$),见表 4。

表 4 两组治疗前后关节液中 HA, TNF- α , IL-1 β 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 49$)

组别	时间	HA /g·L ⁻¹	TNF- α / μ g·L ⁻¹	IL-1 β / μ g·L ⁻¹
对照	治疗前	0.91 \pm 0.32	114.6 \pm 29.5	22.8 \pm 3.05
	治疗后	1.24 \pm 0.36 ¹⁾	99.4 \pm 18.6 ¹⁾	14.1 \pm 2.44 ¹⁾
观察	治疗前	0.93 \pm 0.31	116.3 \pm 26.4	23.4 \pm 2.96
	治疗后	1.50 \pm 0.35 ^{1,2)}	80.1 \pm 12.4 ^{1,2)}	10.5 \pm 2.03 ^{1,2)}

3 讨论

正常关节滑液中富含透明质酸(HA), HA 是关节液的重要组成部分,在关节腔内起润滑作用,减少组织之间的摩擦,同时发挥弹性作用,缓冲应力对关节软骨的作用,发挥应有的生理功能。但由于长期的磨损,加上外伤、寒冷等其他原因,引起膝关节出现无菌性炎症,原有的大分子 HA 被分解,被低分子化,关节液的黏弹性减弱甚至丧失,关节软骨失去了重要的屏障,久而久之软骨发生降解和破坏,形成进行性退化、脱落,在关节活动中产生一定的阻力或刺激神经末梢,从而出现关节疼痛、肿胀等症候群,严重者出现关节功能部分或完全丧失,这就是 OA 的发生^[9-10]。透明质酸钠(SH)是 HA 的衍生物,通过向 OA 患者的关节腔内注射 SH 可以迅速提高关节内 HA 的质量,恢复关节液的私弹性,重新发挥其对关节的减震和润滑的机械保护作用^[10]。

KOA 在中医文献中多以“膝痛”、“历节风”、“骨痹”、“骨萎”等名称或条目出现,属“痹证”、“腰腿痛”范畴^[4]。肝肾亏虚、筋骨失养、长期劳损、气滞血瘀、风寒湿邪痹阻经络是本病发生、发展的根

本^[11]。通络止痛散中红花活血通筋,散瘀止痛;威灵仙、伸筋草、蒲公英、海桐皮祛风除湿,通络止痛;艾叶温经散寒止痛,祛风除湿,活血通络;防风、荆芥祛风解表,胜湿止痛;没药消肿定痛;杜仲补肝肾、强腰膝;全方共奏祛风、通络、止痛之功。中药离子导入是调制中频电流促进皮肤电阻下降,扩张小动脉和毛细血管,改善局部血液循环,具有消炎、镇痛、通络、松解粘连,调节和改善局部循环的作用^[12]。采用中药离子导入仪,使通络止痛散的有效成份渗透到关节组织内,离子导入及中药的共同作用,加强了中药经皮肤的吸收渗入,通过刺激皮肤感受器,缓解肌肉和关节韧带的紧张,促进生理恢复和骨刺吸收,加速局部血液和淋巴液的循环,减轻静脉瘀滞,降低了骨内压力,促进了关节积液的吸收,缓解了膝关节疼痛和肿胀,从而达到改善膝关节功能的作用。

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增加而升高,并与病情程度呈正相关,二者在膝骨性关节炎的发病和病情发展过程中起重要作用,可作为评估病情严重程度的有效依据^[13]。采用通络止痛中药离子导入联合玻璃酸钠膝关节腔注射治疗 KOA,能减轻患者症状、体征,促进关节功能恢复,提高疾病临床疗效,并能增加关节液中 HA 浓度,降低关节滑液中 TNF- α 和 IL-1 β 等炎性因子水平,临床使用未见明显不良反应,值得推广使用。

[参考文献]

[1] 陈义泉,袁太珍.临床关节病学[M].北京:科学技术文献出版,2010:620.
[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] 中华医学会骨科学分会.骨关节炎诊治指南(2007年版)[J].中国临床医生杂志,2008,36(1):28.
[4] 侯秀娟,朱跃兰,李小黎.骨关节炎关节痛的中西医结合治疗浅析[J].中国中医药信息杂志,2010(S1):109.
[5] Lequesne M. Indices of severity and disease activity for osteoarthritis [J]. Semin Arthritis Rheum, 1991, 20 (Suppl2):48.
[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.
[7] 纪伟,卢俊青,杨宁,等.痛痹颗粒冲剂对膝骨性关节炎 WOMAC 指数的影响[J].南京中医药大学学报,2008,24(1):15.
[8] 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.
[9] 程杰,金红波.中药熏洗配合玻璃酸钠注射治疗膝骨性关节炎[J].四川中医,2008,26(11):97.
[10] 李卓东,曹烈虎,王思成,等.艾灸治疗膝骨性关节炎疗效与血清和关节液中透明质酸含量关系的临床研究[J].中国中西医结合杂志,2009,29(10):883.
[11] 刘存根,彭再加.补阳还五汤对加减治疗膝骨关节炎临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2009,15(6):93.
[12] 陈朝晖,曹日隆.中药外治法治疗膝骨性关节炎研究进展[J].安徽中医学院学报,2004,23(4):62.
[13] 陈巍,李彬,唐中尧,等.膝骨性关节炎患者关节滑液 IL-1 β 和 TNF- α 的表达及临床意义[J].广东医学,2010,31(15):1998.

[责任编辑 蔡仲德]