

四妙散加味对膝关节滑膜炎湿热阻络证患者 关节液炎性因子和神经肽物质的影响

胡华, 李连泰*, 刘艳伟, 王书君, 谢双喜, 孙建君
(承德医学院 附属医院, 河北 承德 067000)

[摘要] **目的:** 观察四妙散加味对膝关节滑膜炎(KS)湿热阻络证的临床疗效及对关节液炎性因子和神经肽物质的影响。**方法:** 将 135 例患者分为对照组 67 例和观察组 68 例。对照组抽净关节内积液后,以曲安奈德注射液关节内注射,1 周 1 次,共 2 次,并口服醋氯芬酸缓释片,0.2 g/次,1 次/d。观察组西医治疗措施同对照组,并内服四妙散加味,1 剂/d,两组疗程均为连续治疗 4 周。进行治疗前后膝关节疼痛和肿胀程度评分,膝关节功能采用美国西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎评分(WOMAC),进行治疗前后湿热阻络证和膝关节局部体征评价;检测治疗前后关节液白细胞介素-1 β (IL-1 β),IL-6,肿瘤坏死因子- α (TNF- α),超敏 C 反应蛋白(hs-CRP),P 物质(SP),钙素基因相关肽(CGRP),神经肽 Y(NPY)和血管活性肠肽(VIP)水平。**结果:** 治疗后观察组膝关节疼痛程度和肿胀程度均低于对照组($P < 0.01$);观察组 WOMAC 量表各因子评分和总分均低于对照组($P < 0.01$);观察组湿热阻络证积分、膝关节屈伸范围评分和浮髌试验评分均低于对照组($P < 0.01$);观察组关节液 IL-1 β ,IL-6,TNF- α 和 hs-CRP 水平均低于对照组($P < 0.01$);观察组关节液 SP,CGRP,NPY 和 VIP 水平均低于对照组($P < 0.01$);经秩和检验,观察组临床疗效优于对照组($Z = 2.089, P < 0.05$)。**结论:** 四妙散加味治疗 KS 湿热阻络证患者,能明显减轻疼痛、肿胀症状,促进膝关节活动功能恢复,并能抑制关节液中促炎因子和神经肽类物质表达,提高了临床治疗效果。

[关键词] 膝关节滑膜炎; 湿热阻络证; 四妙散; 炎性因子; 神经肽物质

[中图分类号] R24;R274;R274.9;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)06-0097-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20192333

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190925.1012.002.html>

[网络出版时间] 2019-09-25 11:18

Effect of Modified Simiaosan on Inflammatory Factors and Neuropeptide Substances of Patients with Synovitis of Knee Joint and Damp-heat Obstruction Collateral Syndrome

HU Hua, LI Lian-tai*, LIU Yan-wei, WANG Shu-jun, XIE Shuang-xi, SUN Jian-jun
(The Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of modified Simiaosan on synovitis of knee joint with damp-heat obstruction collateral syndrome and the effect on inflammatory factors and neuropeptide substances in synovial fluid. **Method:** One hundred and thirty-five patients were randomly divided into control group (67 cases) and observation group (68 cases) by random number table. Patients' intra-articular effusion was drawn out. Triamcinolone acetonide was injected into arthrosis for 2 times, 1 time/week, and aceclofenac sustained-release tablets were given for 4 weeks, 0.2 g/time, 1 time/day. In addition to the therapy of control group, patients in observation group were also given modified Simiaosan for 4 weeks, 1 dose/day. Before and after treatment, pain, swelling of knee joint and were scored, Western Ontario and McMaster University (WOMAC) were adopted for scoring knee score, and damp-heat obstruction syndrome and local signs of knee joint were also assessed. And levels

[收稿日期] 20190807(006)

[基金项目] 河北省中医药管理局科研计划项目(2016066)

[第一作者] 胡华, 硕士, 住院医师, 从事骨伤科临床研究工作, E-mail: gskhuhua@163.com

[通信作者] *李连泰, 硕士, 主任医师, 从事骨伤科临床研究工作, E-mail: liliantai369@163.com

of interleukin-1 beta (IL-1 beta), IL-6, tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), substance P (SP), calcitonin gene-related peptide (CGRP), neuropeptide Y (NPY) and vasoactive intestinal peptide (VIP) were detected. **Result:** After treatment, scores of pain and swelling of knee joint in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). Scores of WOMAC, the total score, integral of damp-heat obstruction collateral syndrome, knee flexion-extension range score and floating patella test were all lower than those in control group ($P < 0.01$). And levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α , hs-CRP, SP, CGRP, NPY and VIP were all lower than those in control group ($P < 0.01$). Analyzed by rank sum test, the clinical efficacy in observation group was better than those in control group ($Z = 2.089, P < 0.05$). **Conclusion:** Modified Simiaosan can significantly alleviate pain and swelling symptoms, promote the recovery of knee joint function, and inhibit the expressions of proinflammatory factors and neuropeptides in synovial fluid, with a better clinical efficacy.

[**Key words**] knee synovitis; damp-heat obstruction collateral syndrome; Simiaosan; inflammatory factors; neuropeptide substances

滑膜炎是滑膜组织受到急性创伤或慢性劳损等刺激受损而导致的非感染性炎症,膝关节是容易受损关节,临床以膝关节滑膜炎最为常见,包括 I 型和 II 型, I 型患者多为老年人,多因软骨退变与骨质增生产生的机械性和生物化学性刺激所致。II 型患者以青壮年为主,多因急性创伤和慢性损伤所致^[1]。膝关节滑膜炎(KS)以肿胀积液、胀闷不适、胀痛及功能障碍为主要表现,严重影响患者的日常生活,本病具有病程长、易复发的特点,西医多采用非甾体类抗炎药对症治疗,但副作用多,关节腔穿刺、抽吸及药物注射为有创措施,患者依从性不高,使得治疗相对困难^[2]。

膝关节滑膜炎中医称为“鹤膝风”“痹证”,多因慢性劳损、跌仆损伤,或年老体弱、肝肾亏虚等,因外感风、寒、湿、热之邪,使经络闭阻,气血运行不畅,日久化瘀,壅滞关节,其中湿邪最为常见,湿邪流注于关节,则为痛、为肿,日久麻木、屈伸不利^[2-3]。中药内服、外治、针灸推拿等多样化的手段广泛用于本病的治疗,有较好的效果,无明显禁忌,不良反应少,起到内外兼治,标本兼顾的优势^[4]。四妙散载于清代《成方便读》,主治湿热下注之证,能清热利湿、舒筋壮骨,动物实验显示四妙散能明显抑制小鼠耳廓肿胀和小鼠腹腔毛细血管通透性增高,具有抗炎、镇痛作用^[5];可以抑制兔膝关节液中 IL-1 β , TNF- α 水平,起到抗创伤性滑膜炎的效果^[6];可激活软骨细胞自噬作用,抑制软骨细胞凋亡,起到延缓及控制膝关节关节炎和滑膜炎的效果^[7]。张鑫杰等^[8]运用四妙散加减外洗治疗湿热型膝关节滑膜炎可提高患者生存质量,临床疗效显著。膝关节滑膜炎的病理特点在于滑膜的自身炎性反应及释放的炎性递质和细胞因子,如神经肽、前列腺素、白细胞介素、肿瘤坏死因

子等广泛参与了其病变过程^[9]。本研究观察了四妙散加味治疗膝关节滑膜炎湿热阻络证的疗效及对关节液炎性因子和神经肽物质的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经承德医学院附属医院伦理委员会审查批准(批号 2017030)。选择 2018 年 1 月至 2019 年 3 月就诊于本院骨伤科门诊的 144 例患者作为研究对象。采用随机数字表法,按 1:1 分为对照组和观察组各 72 例。对照组男性 29 例,女性 43 例,年龄 25 ~ 65 岁,平均(52.75 \pm 9.63)岁; I 型 55 例, II 型 17 例;本次病程 1 ~ 14 d,平均(7.15 \pm 0.95) d;发病部位有单侧 50 例,双侧 22 例;积液性滑膜炎 48 例,单纯性滑膜炎 24 例;体质指数(BMI)(25.68 \pm 2.81) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$;试验期间脱落、失访 3 例,违背方案剔除 2 例,完成 67 例。观察组男性 31 例,女性 41 例,年龄 23 ~ 65 岁,平均(53.09 \pm 9.14)岁; I 型 53 例, II 型 19 例;本次病程 1 ~ 14 d,平均(7.34 \pm 0.86) d;发病部位有单侧 51 例,双侧 21 例;积液性滑膜炎 50 例,单纯性滑膜炎 22 例;BMI(25.79 \pm 2.64) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$;试验期间脱落、失访 4 例,完成 68 例。两组患者以上基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 膝关节滑膜炎诊断标准参照《成人膝关节滑膜炎诊断与临床疗效评价专家共识》^[1]制定。必备条件有①膝关节肿胀;②膝关节胀闷不适或胀痛。次要条件有①青壮年,有外伤史或劳损史;②中老年,尤其体胖者;③膝关节伸直或完全屈曲时感觉胀闷不适或胀痛明显加重;④触诊皮温可增高,按之波动;⑤压痛点不定,可在原发损伤处压痛;⑥浮髌试验阳性,或 B 超、核磁共振检查

发现膝关节有过量积液;⑦股四头肌萎缩;⑧关节穿刺液为黄色或淡黄色液体,表面无脂肪滴。诊断标准具备2项必备条件+2项次要条件既可确诊。

1.2.2 湿热阻络证辨证标准 参照《成人膝关节滑膜炎诊断与临床疗效评价专家共识》^[1]制定。关节重痛、红肿,心中烦热,口渴口苦,大便黏腻,小便赤热,舌苔黄腻,脉数或滑数。

1.3 纳入标准 ①符合西医膝关节滑膜炎诊断标准;②符合中医湿热阻络证辨证标准;③有明显的疼痛、肿胀,目标膝关节疼痛视觉模拟(VAS)评分 ≥ 4 分;④年龄18~65岁,性别不限;⑤无穿刺禁忌症;⑥患者依从性好,知晓治疗方案,并取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并严重的膝骨关节炎者,如有畸形、关节间隙狭窄和巨大的骨赘形成者;②膝关节感染性关节炎,痛风、结核、血友病、肿瘤导致的膝关节炎,色素沉着绒毛结节性滑膜炎等;③合并血液系统疾病,凝血异常者或有出血性疾病者;④合并肝、肾、心、肺功能严重障碍者,合并严重的消化、神经、内分泌患者;⑤妊娠期或哺乳期妇女;⑥穿刺部位皮肤感染,不适合穿刺者;⑦严重过敏体质,对本研究已知药物成分过敏者;⑧合并精神病或认识功能障碍者。

1.5 治疗方法 对照组进行膝关节穿刺,抽取关节内积液,并以曲安奈德注射液(昆明积大制药有限公司,国药准字H53021605)2 mL+2%盐酸利多卡因注射液(山东华鲁制药有限公司,国药准字H37022147)5 mL,反复冲洗关节腔内,继之以曲安奈德注射液3 mL注入关节腔内,1次/周,共2次;口服醋氯芬酸缓释片(浙江尖峰药业有限公司,国药准字H20090011),0.2 g/次,1次/d。观察组西医治疗同对照组,并内服四妙散加味,药物组成有苍术15 g,黄柏片15 g,川牛膝15 g,薏苡仁30 g,泽兰15 g,车前子15 g^(布包煎),草薢15 g,土茯苓30 g,木瓜30 g,威灵仙15 g,苏木15 g,乳香10 g,没药10 g,甘草片5 g。随证加减,痛甚者加延胡索、川芎各10 g;肿甚者加泽泻15 g,赤小豆30 g,灼热者加白茅根20 g,忍冬藤30 g。1剂/d,饮片由医院中药房提供,常规水煎煮2次,混合药液至350 mL,分早晚2次服用。两组疗程均为连续治疗4周。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 ①膝关节疼痛程度^[1],采用VAS评分评价自觉疼痛情况,范围从0分(无疼痛)至10分(无法忍受的剧痛),患者每日填写疼痛

日志卡。疼痛症状描述即在平坦的路上行走时疼痛,上楼梯或下楼梯时疼痛,晚上躺卧在床上时疼痛,坐着或躺着时疼痛,挺直身体站立时疼痛;根据无、轻、中、重,分别记0,1,2,3分;于治疗前后各评价1次。②肿胀程度,采用目测法评价^[1,10]。0分,无;2分,皮肤纹理变浅,骨标志仍明显;4分,肿胀明显,皮肤纹理基本消失,骨标志不明显;6分,肿胀明显,皮肤紧绷,骨标志消失;于治疗前后各评价1次。③关节功能,采用西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)^[11],含疼痛、僵硬、关节功能3个因子,共24个条目,每个条目记0~4分,总分0~96分,分数越高表示膝关节功能越差;于治疗前后各评价1次。

1.6.2 次要疗效指标 ①湿热阻络证积分,膝部肿胀、关节胀痛、关节困重、关节屈伸不利、步履艰难、口渴、烦闷和溲黄,参照文献^[10]进行分级与评分;于治疗前后各评价1次。②膝关节局部体征,膝关节屈伸范围^[11],0分,无伸直受限;1分,伸直受限 $< 5^\circ$;2分,伸直受限 $5 \sim 10^\circ$;3分,伸直受限 $> 10^\circ$ 。浮髌试验^[1,10],0分,阴性;1分,为少量液体;2分,髌骨较健侧轻度隆起;3分,髌骨较健侧明显隆起;4分,髌骨无法向股骨髁下压。膝关节周径^[1],患者取仰卧位,膝关节自然伸直,用皮尺分别通过髌骨上极缘、髌骨上下极缘中点和髌骨下极缘进行测量,取三者的均值;于治疗前后各评价1次。③关节液炎症性细胞因子检测,抽取治疗前后关节液2 mL,以酶联免疫吸附法检测白细胞介素-1 β (IL-1 β),IL-6,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,试剂盒(上海科顺生物科技有限公司,批号分别为201901504,2018120079,2018110603,201806709)。④关节液神经肽类物质检测,抽取治疗前后关节液2 mL,检测P物质(SP),钙素基因相关肽(CGRP),神经肽Y(NPY)和血管活性肠肽(VIP),采用放射免疫法检测,试剂盒(军事医学科学院,批号分别为201811706,20181209015,201901207,201901341)。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定标准。临床控制见疼痛、肿胀症状消失,关节活动正常,积分减少 $\geq 90\%$;显效为疼痛消失,关节活动不受限,积分减少 $\geq 70\%$, $< 90\%$;有效,疼痛、肿胀症状基本消除,关节活动轻度受限,积分减少 $\geq 30\%$, $< 70\%$;无效,疼痛、肿胀症状与关节活动无明显改善,积分减少 $< 30\%$ 。

1.8 统计学方法 数据采用SPSS 22.0统计分析

软件,计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;等级资料采用秩和检验,均以 $P < 0.05$ 表示比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后膝关节疼痛程度和肿胀程

度评分比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者膝关节疼痛程度评分(VAS,疼痛症状描述)和肿胀程度评分均明显下降($P < 0.01$);治疗后,观察组患者膝关节疼痛程度和肿胀程度均低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后膝关节疼痛程度和肿胀程度评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	VAS	疼痛症状描述	肿胀程度
对照	治疗前	67	6.65 ± 0.84	12.41 ± 1.79	5.07 ± 0.65
	治疗后		1.25 ± 0.21 ¹⁾	2.04 ± 0.65 ¹⁾	0.84 ± 0.14 ¹⁾
观察	治疗前	68	6.78 ± 0.92	12.68 ± 1.84	5.16 ± 0.71
	治疗后		0.66 ± 0.18 ^{1,2)}	1.12 ± 0.43 ^{1,2)}	0.52 ± 0.11 ^{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 2~5 同)。

2.2 两组患者治疗前后膝关节功能评分比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者 WOMAC 量表(疼痛、僵硬、关节功能 3 个因子)和 WOMAC 总分均明

显下降($P < 0.01$);治疗后,观察组患者 WOMAC 量表各因子评分和总分均低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

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

组别	时间	例数	疼痛	僵硬	关节功能	WOMAC 总分
对照	治疗前	67	15.84 ± 2.56	2.04 ± 0.34	51.87 ± 7.45	69.24 ± 9.68
	治疗后		3.75 ± 0.83 ¹⁾	1.22 ± 0.26 ¹⁾	16.65 ± 2.82 ¹⁾	21.03 ± 2.75 ¹⁾
观察	治疗前	68	15.78 ± 2.77	2.10 ± 0.36	52.26 ± 7.59	70.32 ± 10.15
	治疗后		2.25 ± 0.62 ^{1,2)}	0.61 ± 0.12 ^{1,2)}	11.94 ± 2.02 ^{1,2)}	14.45 ± 2.20 ^{1,2)}

2.3 两组患者治疗前后湿热阻络证积分和局部体征情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者湿热阻络证积分、膝关节屈伸范围评分和浮髌试验评分均明显下降,膝关节周径变小($P < 0.01$);治疗

后,观察组患者湿热阻络证积分、膝关节屈伸范围评分和浮髌试验评分均低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),膝关节周径小于对照组,但组间差异无统计学意义,见表 3。

表 3 两组患者治疗前后湿热阻络证积分和局部体征情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	湿热阻络证/分	膝关节屈伸范围/分	浮髌试验/分	膝关节周径/cm
对照	治疗前	67	25.82 ± 3.79	2.48 ± 0.54	3.55 ± 0.49	40.14 ± 4.59
	治疗后		6.05 ± 1.14 ¹⁾	0.86 ± 0.21 ¹⁾	0.74 ± 0.15 ¹⁾	36.53 ± 3.47 ¹⁾
观察	治疗前	68	26.08 ± 3.86	2.53 ± 0.61	3.62 ± 0.53	40.62 ± 4.37
	治疗后		3.71 ± 0.45 ^{1,2)}	0.42 ± 0.10 ^{1,2)}	0.44 ± 0.11 ^{1,2)}	35.28 ± 3.19 ¹⁾

2.4 两组患者治疗前后关节液 IL-1 β , IL-6, TNF- α 和 hs-CRP 水平变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者关节液 IL-1 β , IL-6, TNF- α 和 hs-CRP 水平均明显下降($P < 0.01$);治疗后,观察组患者关

节液 IL-1 β , IL-6, TNF- α 和 hs-CRP 水平均低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。
2.5 两组患者治疗前后关节液 SP, CGRP, NPY 和 VIP 水平变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后

两组患者关节液 SP, CGRP, NPY 和 VIP 水平均明显下降 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组患者关节液 SP,

CGRP, NPY 和 VIP 水平均明显低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 5。

表 4 两组患者治疗前后关节液 IL-1 β , IL-6, TNF- α 和 hs-CRP 水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α and hs-CRP between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IL-1 β /ng·L ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹	hs-CRP/mg·L ⁻¹
对照	治疗前	67	41.57 \pm 6.62	28.74 \pm 3.57	38.19 \pm 5.56	32.51 \pm 6.48
	治疗后		24.52 \pm 3.83 ¹⁾	21.46 \pm 2.89 ¹⁾	25.64 \pm 3.38 ¹⁾	12.07 \pm 2.27 ¹⁾
观察	治疗前	68	40.84 \pm 6.79	29.02 \pm 3.65	37.84 \pm 5.91	33.19 \pm 6.14
	治疗后		19.67 \pm 2.25 ^{1,2)}	17.24 \pm 2.43 ^{1,2)}	20.28 \pm 2.82 ^{1,2)}	8.89 \pm 1.15 ^{1,2)}

表 5 两组患者治疗前后关节液 SP, CGRP, NPY 和 VIP 水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of changes of SP, CGRP, NPY and VIP between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	NPY	VIP	SP	CGRP
对照	治疗前	67	15.57 \pm 2.66	17.38 \pm 2.94	118.46 \pm 16.45	92.61 \pm 12.18
	治疗后		6.92 \pm 1.43 ¹⁾	7.83 \pm 1.34 ¹⁾	86.35 \pm 10.43 ¹⁾	60.37 \pm 7.86 ¹⁾
观察	治疗前	68	15.41 \pm 2.59	17.05 \pm 2.86	121.04 \pm 17.26	93.29 \pm 13.34
	治疗后		3.53 \pm 0.79 ^{1,2)}	3.91 \pm 0.92 ^{1,2)}	73.78 \pm 8.64 ^{1,2)}	52.06 \pm 7.31 ^{1,2)}

2.6 两组患者临床疗效比较 经秩和检验, 观察组临床疗效优于对照组, 组间差异比较有统计学意义 ($Z = 2.089, P < 0.05$), 见表 6。

表 6 两组患者临床疗效比较

Table 6 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效
对照	67	37	21	7	2
观察	68	50	14	4	0

3 讨论

临床以 I 型 KS 为多见, 且常合并膝骨关节炎, 但不包括严重的骨关节炎, 而是以滑膜炎为主要病理改变的骨关节炎, 往往是骨关节炎发病早期的表现, 是因软骨磨损、骨质增生引起的物理、化学性刺激诱发的滑膜炎症反应、增生, 引起滑膜损伤、破裂、渗出、水肿、积液等变化^[1,12]。II 型 KS 为多种损伤导致的无菌性炎症反应, 病理表现为膝关节局部滑膜的充血水肿, 久之可引起关节滑膜增厚, 关节腔内可见过量积液^[13]。滑膜组织是富含大量血管的结缔组织膜, 其处于关节囊和关节内结构, 在炎症反应的作用下, 引起滑膜细胞增生、血管生成和炎性细胞的浸润等病理改变, 使滑膜增生肥厚、黏连、破坏关节软骨出现一系列症状^[14]。

中医认为 KS 多为本虚标实之症, 发作期以标实为急, 多因外感湿热之邪, 或伤后积瘀积液, 湿热

相搏, 阻碍气血津液运行, 化生痰浊、水饮等留滞于关节, 或恣食肥甘厚味, 脾虚失于运化, 水湿内停, 郁久化热, 湿热壅滞, 下注关节而发病^[15], 《生气通天篇第三》有言: “湿热不攘, 大筋软短, 小筋弛长。软短为拘, 弛长为痿”。湿为重浊黏滞之邪, 阻滞气机, 与热邪相合, 则湿热交困, 阻于脉络出现关节重痛、红肿之证, 因此临床治以清热化湿之法^[1]。

四妙散加味中苍术燥湿健脾, 祛风散寒除痹, 黄柏片清热燥湿、泻火除蒸, 长于清下焦湿热, 薏苡仁利水渗湿, 清热排脓, 除痹止痛、舒利筋络, 川牛膝逐瘀通经、通利关节, 引药下行。笔者针对 KS 湿热阻络证患者肿、痛明显的特点, 加入泽兰活血利水消肿, 乳香、没药、苏木活血祛瘀、消肿止痛, 车前子、萆薢、土茯苓清利湿热, 木瓜舒筋活络、和胃化湿, 威灵仙祛风除湿、通络止痛、散结消肿, 甘草片调和诸药。全方共奏清热燥湿、消肿止痛之功。

本组资料显示, 治疗后观察组患者膝关节疼痛程度 (VAS 评分、疼痛症状描述评分) 和肿胀程度均低于对照组, WOMAC 量表疼痛、僵硬、关节功能 3 个因子和 WOMAC 总分均低于对照组, 观察组患者湿热阻络证积分、膝关节屈伸范围评分和浮髌试验评分均低于对照组, 观察组临床疗效优于对照组, 提示了在西医常规治疗的基础上, 四妙散加味治疗 KS 湿热阻络证患者可进一步减轻疼痛、肿胀症状, 促进膝关节功能恢复, 临床疗效优于单纯的西医治疗。

如前所述, 无菌性炎症反应是 KS 主要机制, 活

动期、进展期的症状严重性与炎症密切相关,与滑膜中炎性细胞浸润程度、残疾、关节的疼痛程度有关^[16]。IL-1 β 可刺激滑膜细胞产生胶原酶和前列腺素E,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,引起疼痛与肿胀^[11]。TNF- α 可抑制软骨胶原生成,也可诱导软骨细胞产生过氧化反应,还可促进炎性细胞聚集于关节腔,引起滑膜炎^[17]。IL-6可使滑膜组织的炎性反应增强,增强炎性水肿、炎性细胞的浸润,导致软骨的吸收降解破坏,并促进软骨细胞增殖^[18]。hs-CRP是非常特异性炎症介质,KS急性期水平显著升高,并与骨关节疼痛密切相关^[13]。神经肽类物质在KS急性期也起着重要作用,在滑膜组织发现SP,CGRP等肽类物质表达显著增高,可直接刺激游离神经末梢,降低其兴奋阈值,导致局部的疼痛及痛觉敏化,同时也可使血管的通透性增强,导致炎症反应的发生^[9,19]。本组资料显示治疗后观察组患者关节液IL-1 β ,IL-6,TNF- α ,hs-CRP,SP,CGRP,NPY和VIP水平均低于对照组,提示了四妙散加味可抑制KS关节液促炎因子的表达,降低神经肽水平,减轻了膝关节滑膜炎反应,从而起到减轻疼痛、肿胀,提高膝关节功能的作用。

综上所述,四妙散加味治疗KS湿热阻络证患者,能明显减轻疼痛、肿胀症状,促进膝关节活动功能恢复,并能抑制关节液中促炎因子和神经肽类物质表达,提高了临床治疗效果。

[参考文献]

[1] 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.

[2] 许伟明,张郭杰. 热敏灸辅助治疗膝关节滑膜炎的临床疗效及作用机制研究[J]. 中国针灸, 2018, 38(11):1163-1168.

[3] 李宁,李鼎鹏,谢兴文,等. 中医外治法为主治疗膝关节滑膜炎研究概况[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017,23(9):1224-1231.

[4] 郑昊,邓素玲. 膝关节滑膜炎的中医药辨治观[J]. 中医临床研究, 2018,10(24):14-15.

[5] 荆云,李卫林. 四妙散抗炎镇痛作用的实验研究[J]. 河南中医学院学报, 2008(2):33-34.

[6] 李慧英,孟东方,苏建光. 四妙散干预兔膝关节创伤

性滑膜炎白细胞介素-1 β 和肿瘤坏死因子- α 水平的研究[J]. 中华中医药杂志, 2013,28(10):3043-3045.

[7] 沈金明,封蕾,陈杰,等. 四妙散调节软骨细胞凋亡与自噬治疗膝骨关节炎大鼠的实验研究[J]. 新中医, 2017,49(9):12-15.

[8] 张鑫杰,郭永昌,夏培培,等. 中药外洗治疗湿热型膝关节滑膜炎53例[J]. 河南中医, 2015,35(1):90-91.

[9] 丁呈彪,周云. 膝骨性关节炎患者滑膜炎的发病机制及研究进展[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(51):8327-8332.

[10] 郑昱新,詹红生,莫文,等. 滑膜炎颗粒治疗膝关节滑膜炎湿热阻络证的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究[J]. 中医正骨, 2015,27(12):29-36.

[11] 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研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019,26(12):29-36.

[12] NAJM A, ORR C, GALLAGHER L, et al. Knee joint synovitis: study of correlations and diagnostic performances of ultrasonography compared with histopathology[J]. Rmd Open, 2018, 4(1):e000616.

[13] 乔登朝,王少华,白玉,等. 塞来昔布联合三七消肿止痛散治疗创伤性膝关节滑膜炎临床观察[J]. 风湿病与关节炎, 2017,6(4):25-28.

[14] 张康乐,高山,范仪铭,等. 膝关节滑膜炎动物模型的研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2016,5(11):77-80.

[15] 吴家明,周临东,沈佳威,等. 中药内外同治慢性膝关节滑膜炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(16):1741-1744.

[16] 杨威,康武林,袁普卫,等. 滑膜炎在骨关节炎发病机制中作用的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2015,21(5):530-533.

[17] WANG X, JIN X, BLIZZARD L, et al. Associations between knee effusion-synovitis and joint structural changes in patients with knee osteoarthritis [J]. J Rheumatol, 2017, 24(11):S327-S328.

[18] EITNER A, PESTER J, VOGEL F, et al. Pain sensation in human osteoarthritic knee joints is strongly enhanced by diabetes mellitus [J]. Pain, 2017, 158(9):1743-1753.

[19] TEMPONI E F, PAGANINI V O, Barbosa V A K, et al. Diffuse pigmented villonodular synovitis in knee joint: diagnosis and treatment[J]. Revista Brasileira De Ortopedia, 2017, 52(4):450-457.

[责任编辑 何希荣]