

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

赵海玲, 周宗波*, 李建强, 黄健, 程怡, 陆志夫
(海口市中医医院, 海口 570216)

[摘要] **目的:**观察当归拈痛汤加减内服外洗治疗膝骨性关节炎(KOA)风湿热痹证的近期疗效及对疾病活动性的影响。**方法:**将118例KOA患者随机分为对照组58例和观察组60例。对照组口服塞来昔布胶囊,0.2 g/次,1次/d;双氯芬酸二乙胺乳剂,适量外用患处,3次/d。观察组采用当归拈痛汤加减内服、外洗。两组疗程均为连续治疗2周。进行膝关节疼痛视觉模拟(VAS)评分,于治疗前、治疗后2,4,6,14 d进行评价患者的行走和静息疼痛情况;膝关节功能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),于治疗前后各评价1次;进行治疗前后湿热痹证、日本骨科协会的膝关节功能(JOA)评分,血沉(ESR),C反应蛋白(CRP),超氧化物歧化酶(SOD),白细胞介素-1 β (IL-1 β),IL-6,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和基质金属蛋白酶-3(MMP-3)的评价。**结果:**观察组患者在第6,14天,行走和静息时VAS评分均低于对照组($P < 0.01$);观察组WOMAC量表3个维度(疼痛、僵硬、关节功能)评分和WOMAC总分均低于对照组($P < 0.01$);观察组患者风湿热痹证主要症状评分和总积分均低于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组ESR,CRP水平均低于对照组,SOD水平高于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组血清IL-1 β ,IL-6,TNF- α 和MMP-3均低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**当归拈痛汤加减内服和外洗能有效减轻KOA风湿热痹型疼痛、肿胀和功能障碍等近期症状,能控制急性炎症指标,减轻病情程度,降低疾病的活动性。

[关键词] 膝骨性关节炎;风湿热痹;当归拈痛汤;内服;外洗;疾病活动

[中图分类号] R289;R274;R255;R255.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)13-0105-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191331

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190118.1306.005.html>

[网络出版时间] 2019-01-21 11:06

Clinical Observation of Addition and Subtraction Therapy and External Washing Treatment of Danggui Niantongtang to Knee Osteoarthritis with Heumatism Heat Bi Syndrome

ZHAO Hai-ling, ZHOU Zong-bo*, LI Jian-qiang, HUANG Jian, CHENG Yi, LU Zhi-fu
(Haikou Traditional Chinese Medicine Hospital, Haikou 570216, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the short-term clinical efficacy of addition and subtraction therapy and external washing treatment of Danggui Niantongtang to knee osteoarthritis (KOA) with heumatism heat Bi syndrome and to investigate its effect on disease activity. **Method:** One hundred and eighteen patients with KOA were randomly divided into control group (58 cases) and observation group (60 cases) by random number table. Patients in control group got celecoxib capsules, 0.2 g/time, 1 time/day, diclofenac diethylamine emulgel for the pain, 3 times/days. Patients in observation group got addition and subtraction therapy and external washing treatment of Danggui Niantongtang. The course of treatment was 2 weeks in both groups. Before treatment and at the 2th, 4th, 6th and 14th weeks after treatment, scores of visual analog scale (VAS) were graded for pain in

[收稿日期] 20181017(144)

[基金项目] 海南省自然科学基金项目(20168322)

[第一作者] 赵海玲,从事中医外科临床及管理工作的E-mail:2808473524@qq.com

[通信作者] *周宗波,主任医师,从事中医骨伤科的临床工作,E-mail:2327522122@qq.com

walking and tranquillization. Function of knee joint was evaluated by western Ontario and McMaster university osteoarthritis index (WOMAC) both before and after treatment. Scores of heumatism heat Bi syndrome and Japanese Orthopaedic Associate (JOA), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), superoxide dismutase (SOD), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and matrix metalloproteinases-3 (MMP-3) levels were evaluated. **Result:** At the 6th and 14th weeks after treatment, scores of VAS in observation group were lower than those in control group during walking and tranquillization time. Scores of three dimensions in WOMAC (pain, stiffness, joint function) and the total score of WOMAC in observation group were all lower than those in control group ($P < 0.01$). The score of main symptoms of heumatism heat Bi syndrome and the total score in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). After treatment, levels of ESR, CRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α and MMP-3 were lower than those in control group, and level of SOD was higher than that in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Addition and subtraction therapy and external washing treatment of Danggui Niantongtang can relieve the pain and degree of disease caused by KOA with heumatism heat Bi syndrome, swelling and dysfunction, and can control acute inflammation index, reduce disease activity.

[**Key words**] knee osteoarthritis; heumatism heat Bi syndrome; Danggui Niantongtang; internal service; outside washing; disease activity

骨关节炎(osteoarthritis, OA)由多种因素引起关节软骨纤维化、皴裂、溃疡、脱失而导致的以关节疼痛为主要症状的退行性疾病,其中膝关节是最好发部位,即膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)。KOA的发病与年龄、肥胖、创伤及遗传因素等有关,除关节疼痛外,还导致畸形与活动功能障碍,还会增加心血管事件的发生率及全因死亡率,严重影响了中老年患者的生活质量^[1-2]。KOA治疗目的在于缓解疼痛,延缓疾病进展,矫正畸形,改善或恢复关节功能,提高患者生活质量,需要个体化、持续性照顾,除了强调非药物治疗外,主要采用非甾体类抗炎药物(NSAIDs)局部或全身治疗,以减轻疼痛症状,但NSAIDs类药物普遍存在诸多不良反应^[2-3]。玻璃酸钠和硫酸软骨素是近来常用于治疗KOA的药物,在改善关节功能,缓解疼痛方面有较好效果,但在软骨保护和延缓疾病进程中存在争议^[2-3],外科手术一般用于保守治疗无效的患者,目前仍无治疗本病的特效药物。

KOA属中医“痹证”“膝痹”范畴,在我国中药是治疗KOA的重要手段^[4]。陈可冀院士认为“本痿标痹”是KOA的核心病机,本痿是肝肾亏虚,标痹是风邪、寒邪、湿邪、痰浊、瘀血,先痿后痹、痿痹并存、痹痛为著,从本治痿,从标治痹,急则治痹痛,祛风湿,止痹痛,缓则治痿证^[5]。当归拈痛汤载于医家张元素之《医学启源》,是治疗风湿热痹之代表方,能利湿清热,疏风止痛,组方正邪兼顾、气血并调、内外同治、上下分消的功效,用于湿热相搏,肢节烦痛诸痹证证候的治疗,如痛风性关节炎、类风湿性

关节炎、下肢关节痛, KOA及皮肤病等^[6-7]。药理研究证实当归拈痛汤有显著的抗炎、消肿、镇痛作用和免疫调节作用^[6]。我国幅员辽阔,各地感邪差异大,南方多湿多热,特别是海南地区,以潮湿炎热的气候特点,湿热病邪多见,风湿热邪趁虚而入,引起“膝痹”,导致症状的急性发作。急性期治疗上当以清热利湿,通痹止痛为法。陈志龙等^[8]研究显示风湿热痹证是南方KOA常见证型,多见于早、中期KOA急性发作患者,并以当归拈痛汤治疗KOA风湿热痹证,收到较好效果。本研究进一步观察了当归拈痛汤加减治疗发作期KOA风湿热痹证,并从抗炎反应方面探讨了其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择海口市中医医院2016年8月至2018年1月在骨伤科诊治的128例患者作为研究对象,根据入组先后顺序,按随机数字表法分为对照组和观察组各64例。对照组男性16例,女性48例;年龄46~70岁,平均(58.78 \pm 10.62)岁;KOA病程1~4年,平均(2.25 \pm 1.44)年;本次急性发作病程15~49h,平均(27.36 \pm 8.14)h;发病部位有单侧45例,双侧19例;体质指数(BMI)(24.75 \pm 2.89)kg \cdot m⁻²;Kellgren-Lawrence评分,见《骨关节炎诊疗指南(2018年版)》^[2],轻度26例,中度38例。观察组男性18例,女性46例;年龄48~70岁,平均(60.35 \pm 9.41)岁;KOA病程1~4年,平均(2.45 \pm 1.56)年;本次病程12~58h,平均(28.69 \pm 12.57)h;发病部位有单侧47例,双侧17例;BMI(24.83 \pm 3.05)kg \cdot m⁻²;Kellgren-Lawrence评分^[2],轻度28

例,中度 36 例。观察期间对照组脱落 6 例,完成 58 例;观察组脱落 4 例,完成 60 例。两组患者的年龄、性别、病程、发病部位、病情程度,BMI 等基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 KOA 诊断标准 参照 2010 年中华医学会风湿病学分会制定的《骨关节炎诊断及治疗指南》^[9] 标准。①近 1 个月内反复的膝关节疼痛;②X 射线片(站立位或负重位)示关节间隙变窄、软骨;下骨硬化和(或)囊性变、关节边缘骨赘形成;③晨僵时间 ≤ 30 min;④活动时骨摩擦音(感)。符合①加余下任意 2 条均可确诊。发作期见文献[4],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。

1.2.2 风湿热痹证辨证标准 参照《膝骨关节炎中医诊疗专家共识》^[4] 拟定标准。起病较急,病变关节红肿、灼热、疼痛,下肢沉重酸胀胶着感,痛不可触,得冷则舒,伴口干,可伴有发热,舌体胖,边有齿印,舌质红,苔黄腻,脉滑数或濡数。

1.3 纳入标准 ①符合 KOA 诊断标准,且为发作期患者;②符合风湿热痹证诊断者;③年龄 45~70 岁,男女不限;④观察膝关节疼痛视觉模拟(VAS)评分 ≥ 4 分;⑤ Kellgren-Lawrence 分级为轻度和中度者;⑥本研究获得医院伦理委员审查批准(批号 HYY20160103),患者同意该方案保守治疗,并取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①风湿性关节炎、代谢性骨病、银屑病性关节炎、痛风性关节炎,膝关节肿瘤、骨结核及化脓患者;②X 射线片可见大量骨赘,关节间隙明显变窄,严重硬化性病变及明显畸形者;或关节功能严重丧失者;③抗凝或凝血功能障碍的患者,不适合关节腔内注射者;④近 6 个月内用过透明质酸或糖皮质激素或其诱导物治疗的患者;⑤合并其他系统严重疾病需要紧急治疗者,精神病,肿瘤病患者;⑥同期采用其他中药治疗,影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 两组患者均进行早期功能锻炼,股四头肌练习,绷紧大腿肌肉,尽量伸直膝关节,保持 5~10 s,放松 5 s,反复 20 min,2 次/d,关节训练,膝关节不负重的伸屈运动;踝泵锻炼。

对照组口服塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司,国药准字 J20150067),0.2 g/次,1 次/d;双氯芬酸二乙胺乳胶剂(北京诺华制药有限公司,国药准字 H20020176),适量外用涂抹患处,3 次/d。观察

组采用当归拈痛汤加减治疗,药物组成羌活 15 g,防风 10 g,升麻 10 g,葛根 10 g,白术 15 g,苍术 15 g,当归 10 g,党参片 20 g,甘草片 10 g,苦参 15 g,黄柏 10 g,知母 10 g,茵陈 15 g,猪苓 10 g,泽泻 10 g,威灵仙 10 g。1 剂/d,饮片由本院药房提供,常规水煎煮 2 次,取药液 350 mL,分早晚 2 次服用。第 3 煎加伸筋草、透骨草、海桐皮、忍冬藤、两面针、九里香、苦楝叶各 30 g,加水 3 000 mL,武火煮开 10 min,去药渣,待药液降至常温,外洗患肢 30 min,1 次/d。两组疗程均为连续治疗 2 周。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 ①疼痛程度检查,采用 VAS 评分,分别于治疗前、治疗后 2,4,6,14 d 进行评价患者的行走和静息疼痛情况。②膝关节功能的评估,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)见文献[10],WOMAC 包括疼痛(5 项)、僵硬(2 项)及关节功能(17 项)维度,对过去 48 h 的关节情况进行回答,每个条目按没有困难 0 分,轻微 1 分,中等 2 分,非常 3 分,极端 4 分进行评分。于治疗前后各评价 1 次。

1.6.2 次要疗效指标 ①风湿热痹证参照《中药新药临床研究指导原则》拟定标准。关节疼痛、肿胀、屈伸不利、晨僵、灼热按无、轻、中、重分别记 0,1,2,3 分,其他症状按有、无分别记 1 或 0 分。于治疗前后各评价 1 次。②日本骨科协会的膝关节功能(JOA)评分见文献[11],包括疼痛对步行、上下楼梯的影响情况、关节屈伸角度和关节肿胀程度 4 个方面,得分越高表示功能越好。于治疗前后各评价 1 次。③血沉(ESR),C 反应蛋白(CRP)和超氧化物歧化酶(SOD)的检测。ESR,CRP 采用全自带生化分析仪检测,SOD 采用黄嘌呤氧化酶法,ESR 采用魏氏法。④白细胞介素-1 β (IL-1 β),IL-6,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和基质金属蛋白酶-3(MMP-3),采用双抗夹心酶联免疫吸附法检测,试剂盒(上海恒远生物科技有限公司,批号分别为 201712005,20180216,20180152,201710038)。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》,并根据日本 JOA 评分量表改善率制定标准。临床控制见疼痛、肿胀症状消失,关节活动正常,改善率 $\geq 75\%$;显效见疼痛、肿胀症状消失,关节活动不受限,改善率 50%~74%;有效见疼痛、肿胀症状基本消除,关节活动轻度受限,改善率 25%~49%;无效见疼痛、肿胀症状与关节活动无明显改善,改善率 $\leq 24\%$ 。

1.8 统计学处理 数据采用 SPSS 20.0 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, 等级资料采用秩和检验, VAS 评分采用重复测量的方差分析, 均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后 VAS 评分情况比较 经重复

测量的方差分析, 两组患者在治疗 2, 4, 6, 14 d, 行走和静息时 VAS 评分均逐渐下降 ($P < 0.05$); 观察组患者在第 6, 14 天, 行走和静息时 VAS 评分均低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 1 和表 2。

2.2 两组患者治疗前后 WOMAC 量表评分比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者 WOMAC 量表 3 个维度 (疼痛、僵硬、关节功能) 评分和 WOMAC

表 1 两组患者治疗后不同时间静息痛 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of scores of VAS (resting pain) at different time points in two groups ($\bar{x} \pm s$) 分

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后/d | | | |
|----|----|-------------|-------------|-------------|---------------------------|---------------------------|
| | | | 2 | 4 | 6 | 14 |
| 对照 | 58 | 5.25 ± 1.14 | 4.35 ± 0.91 | 3.02 ± 0.84 | 2.11 ± 0.67 | 1.25 ± 0.49 |
| 观察 | 60 | 5.37 ± 1.16 | 4.14 ± 0.82 | 2.83 ± 0.75 | 1.44 ± 0.55 ¹⁾ | 0.73 ± 0.35 ¹⁾ |

注: 与对照组同期时间比较¹⁾ $P < 0.01$ (表 2 同)。

表 2 两组患者治疗后不同时间行走痛 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of scores of VAS (walking pain) at different time points in two groups ($\bar{x} \pm s$) 分

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后/d | | | |
|----|----|-------------|-------------|-------------|---------------------------|---------------------------|
| | | | 2 | 4 | 6 | 14 |
| 对照 | 58 | 6.31 ± 1.26 | 5.03 ± 0.89 | 3.53 ± 0.81 | 2.74 ± 0.77 | 1.72 ± 0.53 |
| 观察 | 60 | 6.42 ± 1.22 | 4.77 ± 0.80 | 3.23 ± 0.75 | 2.26 ± 0.58 ¹⁾ | 1.19 ± 0.44 ¹⁾ |

总分均较治疗前明显降低 ($P < 0.01$); 治疗后观察组患者 WOMAC 量表 3 个维度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 3。

2.3 两组患者治疗前后风湿热痹证评分比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者疼痛、肿胀、屈伸不

利、晨僵、灼热等主要临床症状评分和风湿热痹证总积分均明显下降 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组患者疼痛、肿胀、屈伸不利、晨僵、灼热等主要临床症状评分和风湿热痹证总积分均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 3 两组患者治疗前后 WOMAC 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of scores of WOMAC in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$) 分

| 组别 | 时间 | 例数 | 疼痛 | 僵硬 | 关节功能 | 总分 |
|----|-----|----|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 58 | 15.41 ± 4.04 | 1.65 ± 0.48 | 42.39 ± 7.44 | 58.19 ± 9.96 |
| | 治疗后 | | 3.86 ± 0.75 ¹⁾ | 0.75 ± 0.27 ¹⁾ | 12.49 ± 2.18 ¹⁾ | 16.04 ± 3.70 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 60 | 15.49 ± 4.12 | 1.73 ± 0.52 | 41.67 ± 8.36 | 57.84 ± 9.85 |
| | 治疗后 | | 2.06 ± 0.71 ^{1,2)} | 0.44 ± 0.19 ^{1,2)} | 8.77 ± 1.64 ^{1,2)} | 11.26 ± 2.64 ^{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 4 ~ 6 同)。

表 4 两组患者治疗前后风湿热痹证评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of scores of heumatism heat Bi syndrome in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$) 分

| 组别 | 时间 | 例数 | 疼痛 | 肿胀 | 屈伸不利 | 晨僵 | 灼热 | 总积分 |
|----|-----|----|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 58 | 2.26 ± 0.67 | 1.97 ± 0.58 | 1.69 ± 0.54 | 1.38 ± 0.47 | 1.55 ± 0.53 | 13.62 ± 2.28 |
| | 治疗后 | | 0.91 ± 0.44 ¹⁾ | 0.61 ± 0.26 ¹⁾ | 0.76 ± 0.33 ¹⁾ | 0.71 ± 0.28 ¹⁾ | 0.52 ± 0.17 ¹⁾ | 3.75 ± 0.92 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 60 | 2.39 ± 0.65 | 2.01 ± 0.62 | 1.72 ± 0.63 | 1.44 ± 0.51 | 1.48 ± 0.47 | 13.75 ± 2.36 |
| | 治疗后 | | 0.54 ± 0.23 ^{1,2)} | 0.37 ± 0.18 ^{1,2)} | 0.44 ± 0.19 ^{1,2)} | 0.46 ± 0.22 ^{1,2)} | 0.24 ± 0.12 ^{1,2)} | 2.13 ± 0.75 ^{1,2)} |

2.4 两组患者治疗前后 ESR, CRP 和 SOD 水平变化情况比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者 ESR, CRP 水平均明显下降, SOD 水平显著升高

($P < 0.01$); 治疗后观察组患者的 ESR, CRP 水平均低于对照组, SOD 水平高于对照组, 比较差异有统计学意义($P < 0.01$), 见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 ESR, CRP 和 SOD 变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of changes of ESR, CRP and SOD in two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数 | ESR/mm·h ⁻¹ | CRP/mg·L ⁻¹ | SOD/U·L ⁻¹ |
|----|-----|----|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 58 | 26.83 ± 4.17 | 19.18 ± 3.63 | 86.44 ± 15.76 |
| | 治疗后 | | 17.27 ± 2.69 ¹⁾ | 13.67 ± 2.28 ¹⁾ | 122.75 ± 21.61 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 60 | 26.72 ± 4.65 | 20.08 ± 3.72 | 85.79 ± 16.37 |
| | 治疗后 | | 15.55 ± 2.28 ^{1,2)} | 10.40 ± 1.98 ^{1,2)} | 155.32 ± 34.81 ^{1,2)} |

2.5 两组患者治疗前后血清 IL-1 β , IL-6, TNF- α 和 MMP-3 水平变化情况比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者血清 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 IL-1 β , IL-6, TNF- α 和 MMP-3 均低于对照组, 比较差异有统计学意义($P < 0.01$), 见表 6。

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

Table 6 Comparison of IL-1 β , IL-6, TNF- α and MMP-3 levels in 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 | MMP-3/ μ g·L ⁻¹ |
|----|-----|----|----------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 58 | 23.92 ± 3.86 | 35.27 ± 4.95 | 33.65 ± 5.16 | 5.37 ± 1.12 |
| | 治疗后 | | 18.46 ± 2.75 ¹⁾ | 26.51 ± 3.12 ¹⁾ | 24.63 ± 2.84 ¹⁾ | 3.69 ± 0.75 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 60 | 24.11 ± 3.93 | 34.89 ± 4.83 | 34.21 ± 4.97 | 5.49 ± 1.20 |
| | 治疗后 | | 14.08 ± 2.14 ^{1,2)} | 20.14 ± 2.31 ^{1,2)} | 19.76 ± 2.23 ^{1,2)} | 2.85 ± 0.57 ^{1,2)} |

3 讨论

我国岭南地区湿热气候持续时间长, 湿热痹阻型痹证的关节痛尤为常见, 突出表现为关节肿胀、疼痛、发热, 且以疾病的活动期最为多见^[12]。先天禀赋不足或劳作虚损或脏腑、气血功能失调等“本痿”是发现的基础, 而外邪(风、寒、湿、热)侵入, 外伤久积(痰瘀)等痹阻经络, 导致“标痹”, 是引起疼痛、肿胀、关节畸形、关节运动受限的重要因素。本虚是膝痛的基础, 而标实则是诱发或加重的因素, 正如《张氏医通》所言:“膝为筋之府, 膝痛无有不因肝肾虚者, 虚则风寒湿气袭之”^[13]。学者认为 KOA 是以膝关节及其周围组织病理变化为主的疾病, 建议采用“局部辨病, 全身辨证”的方法, 以局部为主, 特别是发作期, 患者就诊主要矛盾集中于局部症状, 因此以“急则治其标, 缓则治其本”的基本原则, 急性期的治疗重点应该是“标实”的疼痛, 而现代医学止痛成为 KOA 治疗中最重要的环节, 在 KOA 的发作期, 缓解疼痛已成为中、西医治疗的共同目标, 二者不谋而合^[14]。王桂珍等^[15]的研究显示 KOA 病性多为本虚标实, 发作期以标实为主, 发作期辨证以湿热痹

阻证最为常见, 并以清热利湿, 通络止痛为则, 采用中医内外结合的治疗方式, 改善 KOA 急性期症状, 减轻患者疼痛、恢复膝关节功能。

当归拈痛汤加减中羌活祛风、透关节而胜湿止痛; 防风、升麻、葛根以祛风散热; 茵陈清利湿热、通关节; 猪苓、泽泻利水胜湿、通利小便, 使湿热之邪从小便出; 苦参、苍术、黄柏、知母清热燥湿; 苍术、黄柏为“二妙散”专治清湿热下注之筋骨疼痛, 下肢痿软无力, 足膝红肿疼痛之证; 党参片、白术、甘草片健脾益气, 助中焦脾胃运化水湿, 而升麻、葛根亦能升发脾阳助脾化湿浊; 当归片能补血、活血、止痛; 威灵仙祛风湿, 通经络, 止痹痛。全方升降结合, 上下分消, 气血并调, 其奏疏风清热, 利湿通痹止痛之功。研究显示当归拈痛汤能抑制佐剂性关节炎大鼠 TNF- α , MMP-3 等炎症因子的异常分泌, 减轻疼痛指数、肿胀指数, 起到抗炎、镇痛和免疫抑制作用^[16]。学者拆方的研究显示扶正类药(白术、党参、当归、甘草)及蠲痹类药物(羌活、茵陈、苍术等其他 11 味)均具有消炎镇痛和免疫调节作用, 且蠲痹类药物强于扶正类药物^[17-18]。

本研究在当归拈痛汤第 3 煎中加入伸筋草祛风除湿消肿,舒筋活络,透骨草祛风除湿、舒筋活络、活血止痛,海桐皮祛风湿、通经络、止痛,忍冬藤清热解毒、疏风通络止痛,两面针行气止痛、活血化瘀、祛风通络,九里香行气活血、散瘀止痛、解毒消肿,苦楝叶清热燥湿、行气止痛,外洗药物直达病所,起到祛风化痰湿消肿、行气活血止痛之功。

本组资料显示,观察组患者在第 6,14 天,行走和静息时 VAS 评分均低于对照组,治疗后观察组 WOMAC 量表 3 个维度评分和总分均低于对照组,观察组疼痛、肿胀、屈伸不利、晨僵、灼热等主要症状评分和风湿热痹证总积分均低于对照组,可见以当归拈痛汤加减内服和外洗减轻了 KOA 风湿热痹型疼痛、肿胀和功能障碍等近期症状。氧自由基损伤是 KOA 重要的病理机制,SOD 清除生物体内超氧阴离子自由基的抗氧化酶,KOA 患者的血清 SOD 水平与 ESR,CRP 相关,是反映病情活动性的重要指标^[15]。IL-1 β ,IL-6,TNF- α 和 MMP-3 均是重要的炎症细胞因子,参与并介导多种炎症过程,与 KOA 患者病情的程度密切相关,检测这些因子对治疗及预后评价,起到积极的指导作用^[19-20]。本研究显示治疗后观察组 ESR,CRP,IL-1 β ,IL-6,TNF- α 和 MMP-3 均低于对照组,SOD 水平高于对照组,提示了当归拈痛汤加减内服和外洗能控制风湿热痹型 KOA 患者的急性炎症指标,减轻病情程度,降低了疾病的活动性,从而有利于临床症状的改善。

[参考文献]

[1] 张志毅,段新旺,古洁若,等. 欧洲骨质疏松和骨关节炎临床及经济学协会(ESCEO)和中国骨关节炎领域专家联合发表声明:ESCEO 膝骨关节炎治疗规则应同样适用于中国患者[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(9):762-772.

[2] 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.

[3] 陈庆奇,龚敬乐. 基于国内外指南的适用于我国全科医疗的膝骨关节炎诊治流程[J]. 中国全科医学, 2016, 19(2):125-129.

[4] 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.

[5] 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.

[6] 徐莎婷,唐现莉,欧阳建军. 当归拈痛汤的临床应用与实验研究[J]. 河南中医, 2013, 33(2):302-305.

[7] 宗文静,刘寨华,申晓伟,等. 曹洪欣应用当归拈痛汤经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(7):986-987.

[8] 陈志龙,李木清. 当归拈痛汤治疗膝关节骨性关节炎风湿热痹证 35 例[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(6):87-88.

[9] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(6):416-419.

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

[11] 蒋协远,王大伟. 骨科临床疗效评价标准[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:123-124.

[12] 李静,孙维峰,刘颖琬,等. 清热除痹方治疗湿热痹阻型风湿病的临床疗效及安全性评价[J]. 华南国防医学杂志, 2014, 28(8):750-753.

[13] 匡尧,李正飞,孙鹏,等. 独活寄生汤配合膝四针治疗风寒湿痹型膝骨关节炎的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18):147-152.

[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.

[15] 王桂珍,刘健,黄传兵,等. 中药内外合治湿热痹阻型膝骨关节炎临床疗效观察[J]. 安徽医药, 2015(8):1581-1584.

[16] 安莉萍,袁丽,傅卫燕. 当归拈痛汤加味膏剂对 AA 大鼠抗炎镇痛作用的实验研究[J]. 新疆中医药, 2012, 30(2):3-5.

[17] 袁立霞. 当归拈痛汤及拆方对类风湿性关节炎大鼠血清 IL-1 β 和 TNF- β 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(6):1213-1214.

[18] 袁立霞,吴茜. 当归拈痛汤及其拆方对佐剂性关节炎大鼠红细胞免疫功能的影响[J]. 中国中医药科技, 2008, 15(5):367.

[19] 王景红,夏坤,张志千,等. 骨关节炎相关细胞因子及生物标志物的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(10):225-230.

[20] 邝高艳,严可,柴爽,等. 加味独活寄生合剂治疗膝骨关节炎临床疗效及对关节液中 IL-1, IL-6, TNF- α 及 NO 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(1):174-178.

[责任编辑 何希荣]