

# 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

李平, 施青, 李贺, 屈留新\*, 高嵩, 柯广娟  
(东南大学附属中大医院, 南京 210009)

**[摘要]** **目的:** 探讨真武汤加味联合整脊手法治疗膝骨关节炎(KOA)发作期寒湿痹阻证的疗效及对关节液炎症因子的影响。**方法:** 将 148 例患者根据随机按数字表法分为对照组和观察组各 74 例。对照组口服塞来昔布胶囊, 0.2 g/次, 1 次/d; 整脊疗法, 采用腰椎定位斜扳法和指压法进行治疗, 手法隔日 1 次, 每周 3 次, 共 12 次。观察组采用真武汤加味内服, 1 剂/d, 整脊疗法同对照组。两组疗程均为连续治疗 4 周。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), 疼痛和肿胀程度, 膝 OA 严重程度指数(ISOA), 膝关节局部体征和寒湿痹阻证评分, 生活质量采用关节炎影响评估表 2(AIMS2-SF), 均于治疗前后各评价 1 次。检测治疗前后关节液白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ), IL-17, P 物质(SP), 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和钙素基因相关肽(CGRP)水平。**结果:** 观察组患者临床疗效优于对照组( $Z = 2.131, P < 0.05$ ); 观察组患者 WOMAC 量表疼痛、僵硬和关节功能 3 个维度评分和 WOMAC 总分均低于对照组( $P < 0.01$ ); 疼痛(行走痛、静息痛、压痛)和肿胀程度评分均低于对照组( $P < 0.01$ ); 观察组 ISOA, 寒湿痹阻证和膝关节局部体征评分均低于对照组( $P < 0.01$ ); 观察组 AIMS2-SF 量表躯体、症状、影响、社会和工作因子评分和总分均高于对照组( $P < 0.01$ ); 观察组关节液 IL-1 $\beta$ , IL-17, TNF- $\alpha$ , SP 和 CGRP 水平均低于对照组( $P < 0.01$ )。**结论:** 真武汤加味内服结合整脊疗法治疗 KOA 急性期寒湿痹阻证患者, 能明显减轻临床症状, 改善关节功能, 提高患者生活质量, 并能降低关节液中促炎因子和神经肽类物质表达, 从而抑制了炎症反应, 控制了临床症状。

**[关键词]** 膝关节骨性关节炎; 发作期; 寒湿痹阻证; 真武汤加味; 整脊手法; 炎症因子; 生活质量

**[中图分类号]** R289; R274; R274.9; R684.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)23-0098-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20192032

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190627.1059.003.html>

**[网络出版时间]** 2019-06-28 10:43

## Clinical Efficacy of Modified Zhenwutang Combined with Zhengji Technique on Cold-dampness Arthralgia Syndrome Caused by Knee Osteoarthritis at Episode

LI Ping, SHI Qing, LI He, QU Liu-xin\*, GAO Song, KE Guang-juan  
(Zhongda Hospital Affiliated of Southeast University, Nanjing 210009, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the clinical efficacy of modified Zhenwutang combined with Zhengji technique on cold-dampness arthralgia syndrome caused by knee osteoarthritis (KOA) at episode and the effect on inflammatory factors of joint fluid. **Method:** One hundred and forty-eight patients were randomly divided into control group and observation group by random number table. Patients in control group got celecoxib capsules, 0.2 g/time, 1 time/day, and Zhengji technique with lumbar positioning oblique pulling and finger pressing for 12 times, 1 time for every two days, 3 times/week. Patients in observation group got modified Zhenwutang, 1 dose/day, and the same Zhengji technique. The course of treatment was 4 weeks. Before and after treatment,

**[收稿日期]** 20190606(009)

**[基金项目]** 江苏省中医药局科技项目(YB201851)

**[第一作者]** 李平, 硕士, 住院医师, 从事骨伤科临床研究的工作, E-mail: lp2002@qq.com

**[通信作者]** \* 屈留新, 副主任医师, 从事中医骨科临床研究的工作, E-mail: quliuxin@aliyun.com

western Ontario and McMaster University Osteoarthritis index (WOMAC), pain and swelling, index of severity of osteoarthritis (ISOA), local signs of knee joint and cold-dampness obstruction syndrome were scored, and the score of quality of life were discussed by arthritis impact measurement scale 2 (AIMS2-SF). And levels of interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-17, tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), substance P (SP) and calcitonin gene-related peptide (CGRP) were detected. **Result:** The clinical efficacy in observation group was better than that in control group ( $Z = 2.131, P < 0.05$ ). Scores of pain from WOMAC scale, stiff, joint function and the total score of WOMAC were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ), and scores of pain (walking pain, resting pain, tenderness), degree of swelling, ISOA, cold-dampness arthralgia syndrome and local signs of knee joint were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). And physical, symptoms, impact, social and work factor scores, the total scores of AIMS2-SF scale, IL-1 $\beta$ , IL-17, TNF- $\alpha$ , SP and CGRP were higher than those in control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Modified Zhenwutang combined with Zhengji technique can relieve clinical symptoms of patients with cold-dampness arthralgia syndrome caused by knee osteoarthritis (KOA) at episode, ameliorate joint function to improve patients' quality of life, reduce the expression of proinflammatory factors and neuropeptides in synovial fluid, so as to inhibit the inflammatory response and controlling clinical symptoms.

[ **Key words** ] knee osteoarthritis; attack period; cold-dampness arthralgia syndrome; modified Zhenwutang; chiropractic manipulation; inflammatory factor; quality of life

膝关节骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是最常见的骨性关节炎(OA),是一种严重影响患者生活质量的关节退行性疾病,随着我国人中的老龄化,发病率逐年增加,给患者、家庭和社会造成巨大的经济负担<sup>[1]</sup>。KOA临床表现为关节疼痛及压痛、夜间疼痛,可伴关节肿胀,寒冷、潮湿环境均可加重疼痛,导致关节活动受限,后期还可出现关节畸形、肌肉萎缩等,致残率呈增高趋势,其治疗目的是缓解疼痛,延缓软骨退变,恢复功能和提高生活质量<sup>[1-2]</sup>。KOA临床以保守治疗为主,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<sup>[3]</sup>,临床仍需要探寻更多有效、安全治疗措施或方案。

KOA 属中医“骨痹”“膝痛”等病证范畴,国医大师陈可冀院士认为“本痿标痹”是 KOA 的病机核心,临床分为发作期和缓解期,发作期以标实风邪、寒邪、湿邪、痰浊、瘀血为急,急则治痹痛,祛除风寒湿邪,活血化瘀止痛<sup>[4]</sup>。KOA 病理改变多样,涉及关节滑膜、软骨、骨、关节囊、韧带、肌腱以及肌肉等多种组织,筋伤、骨痹同时存在,筋伤是导致膝关节功能下降的主要原因,骨痹 KOA 疼痛的主要原因,因此,需重视膝关节周围软组织,治疗上应“筋骨并重”<sup>[5]</sup>。“整脊手法”是江苏省著名中医骨伤专家张朝纯主任治疗 KOA 有效疗法,临床观察显示整脊手法治疗 KOA 具有调整督脉,减轻膝关节酸痛作用,对于 KOA 有较好的临床疗效<sup>[6]</sup>。KOA 的病因病机复杂,单一的治疗措施仍然难以获得满意的

效果,真武汤真出自《伤寒论》,能温阳利水,用于“四肢沉重疼痛,寒湿外甚也”,能温阳散寒止痛,也能益阴缓急止痛<sup>[7]</sup>。本研究以真武汤加味内服联合整脊手法治疗 KOA 发作期患者,正对 KOA 发作期肿痛难消之证。陈兵等<sup>[8]</sup>学者观察显示真武汤加减可减轻骨髓水肿,从而改善 KOA 患者的肿胀、膝痛症状,治疗 KOA 有较好的效果。本研究观察了二者联合的内外兼治方案对 KOA 发作期寒湿痹阻证的近期临床疗效,为临床提供一种有效的治疗方案。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 经东南大学附属中大医院伦理委员会审查批准[批号 zdyjly(2013)030]。共纳入 2016 年 3 月至 2019 年 3 月骨科门诊患者 148 例,根据随机数字表法分为对照组和观察组各 74 例。对照组男性 25 例,女性 49 例,年龄 45 ~ 75 岁,平均(59.48  $\pm$  8.74)岁;病程 9 个月 ~ 8.5 年,平均(3.55  $\pm$  1.79)年;体质指数(BMI)(25.91  $\pm$  2.75)kg $\cdot$ m<sup>-2</sup>;膝关节骨性关节炎 Kellgren-Lawrence 分级为轻度 39 例,中度 35 例。观察组男性 24 例,女性 50 例,年龄 47 ~ 73 岁,平均(60.69  $\pm$  9.15)岁;病程 11 个月 ~ 10 年,平均(3.81  $\pm$  1.92)年;BMI(25.87  $\pm$  2.69)kg $\cdot$ m<sup>-2</sup>;Kellgren-Lawrence 分级为轻度 36 例,中度 38 例。两组患者性别、年龄、病程、体质指数和 Kellgren-Lawrence 分级等基线资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性。研究期间对照组有 4 例脱离治疗方案,4 例失访,完成并符合方案

人数为 66 例。观察组有 3 例脱离治疗方案, 3 例失访, 完成并符合方案人数为 68 例。

**1.2 诊断标准** 参照《膝骨关节炎中医诊疗专家共识》<sup>[9]</sup> 标准拟定。①近 1 个月内反复膝关节疼痛; ②X 射线片(站立或负重位)表示关节间隙变窄、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, 白细胞(WBC) < 2 000 个/mL; ④年龄 ≥ 40 岁; ⑤晨僵 ≤ 30 min; ⑥活动时骨摩擦音(感)。符合①, ②或①, ③, ⑤, ⑥或①, ④, ⑤, ⑥即可确诊。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。寒湿痹阻证, 主证为关节疼痛重着, 遇冷加剧, 得温则减。次证为腰身重痛舌质淡, 苔白腻; 脉沉。具备主证可确诊。

**1.3 纳入标准** ①符合膝关节骨性关节炎(KOA)的诊断标准; ②Kellgren-Lawrence 0 ~ III 级的轻、中度患者; ③发作期患者, 目标膝关节行走疼痛视觉模拟(VAS)评分 ≥ 4 分(双侧膝发病的, 以疼痛评分高的为目标膝); ④符合寒湿痹阻证诊断标准; ⑤年龄 40 ~ 75 岁, 性别不限; ⑥患者同意本研究方案治疗, 并取得患者签署的知情同意书。

**1.4 排除标准** ①合并其他膝关节疾病者, 如肿瘤、风湿、痛风、感染等患者; ②膝关节有外伤、手术史者; ③下肢有血液、淋巴回流障碍者; ④近 2 个月采用过透明质酸或糖皮质激素治疗者; ⑤合并全身其他系统严重疾病患者, 肿瘤及精神病患者; ⑥哺乳期、妊娠期或准备怀孕的妇女; ⑦过敏体质, 对本研究已知药物成分过敏者; ⑧吸毒或酗酒者; ⑨严重骨质疏松患者、合并中央型腰椎间盘突出伴马尾神经受压者、合并严重椎管狭窄症或腰椎有手术者。

**1.5 治疗方法** 对照组①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, 共 4 周。②整脊疗法参照文献<sup>[6]</sup>进行操作, 定位后, 采用腰椎定位斜扳法和指压法进行治疗, 手法隔日 1 次, 每周 3 次, 共 12 次。观察组整脊疗法同对照组, 并采用真武汤加味内服, 药物组成有熟顺片 10 g(先煎), 茯苓 15 g, 白芍 15 g, 生姜 10 g, 麸炒白术 15 g, 羌活 15 g, 秦艽 15 g, 当归 10 g, 牛膝 15 g, 桑寄生 30 g, 黄芪 30 g, 醋乳香 10 g, 甘草片 10 g。随证加减, 肿胀明显者加防己、苍术各 10 g; 疼痛剧烈者加醋没药 10 g, 川芎 15 g, 威灵仙 15 g; 肿痛渐消者去羌活、秦艽加杜仲、骨碎补、淫羊藿、巴戟天以补肝肾。1 剂/d, 饮片由医院中药房提供, 采

用煎药机统一煎煮 2 次, 混合药液至 300 mL, 分早晚 2 次温服。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膝关节功能情况评价, 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)<sup>[2]</sup>, WOMAC 包括疼痛(5 个条目), 僵硬(2 个条目)及关节功能(17 个条目)3 个维度, 每个条目按程度记 0 ~ 4 分, 总分 0 ~ 96 分, 分数越高表示膝骨关节炎症状越严重, 功能越差。于治疗前后各评价 1 次。②疼痛和肿胀程度评价, 疼痛包括行走痛、静息痛和压痛, 均采用 VAS 评分法。肿胀程度评价为无肿胀(0 分), 正常活动后肿胀(2 分), 重劳动后肿胀(4 分), 持续肿胀(6 分)。于治疗前后各评价 1 次。

**1.6.2 次要疗效指标** ①KOA 严重程度指数(ISOA)见文献<sup>[10]</sup>, 1 ~ 4 分为轻度, 5 ~ 8 分为中度, 8 ~ 11 分为严重, 11 ~ 13 分为非常严重, 14 分及以上为病情极严重。于治疗前后各评价 1 次。②寒湿痹阻证评分, 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》, 对冷痛(休息), 重着, 晨僵, 行走痛, 步行距离, 腰身重痛, 日常生活, 上下楼梯, 弯腰, 屈膝等症状按不同程度分为 4 级, 按无、轻、中、重分别记 0, 1, 2, 3 分, 于治疗前后比较寒湿痹阻证症状积分。③膝关节局部体征评分见文献<sup>[11]</sup>, 膝关节伸直受限程度, 0 分, 无伸直受限; 1 分, 伸直受限 < 5°; 2 分, 伸直受限 5 ~ 10°; 3 分, 伸直受限 > 10°。液诱发膨出试验、浮髌试验和髌骨研磨试验(阳性记 2 分, 阴性记 0 分); 股四头肌肌力(0 分, 能完全对抗阻力伸膝; 1 分, 能部分对抗阻力伸膝; 2 分, 可不对抗阻力伸膝; 3 分, 不能伸膝)。于治疗前后各评价 1 次。④生活质量评估, 采用关节炎影响评估表 2(AIMS2-SF), AIMS2-SF 是特异性关节炎生活质量量表, 含躯体、症状、影响、社会及工作 5 个维度, 共有 26 个条目, 共 104 分, 得分越高表示生活质量越好<sup>[11]</sup>。于治疗前后各评价 1 次。⑤关节液检测, 抽取目标膝关节液 2 mL, 采用双抗夹心酶联免疫吸附法检测白细胞介素-1β(IL-1β), IL-17, 肿瘤坏死因子-α(TNF-α), P 物质(SP)和钙素基因相关肽(CGRP); IL-1β, IL-17, TNF-α 试剂盒(上海哈灵生物科技有限公司, 批号分别为 2018112408, 2018113051, 201901127); SP 和 CGRP 试剂盒(武汉艾美捷科技有限公司, 批号分别为 20180841A, 201812059A)。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(试行)》骨关节炎(骨痹)相关标准制定。临床控制为疼痛、肿胀症状消失,关节活动正常,积分减少 $\geq 90\%$ ;显效为疼痛、肿胀症状消失,关节功能基本正常,积分减少 $\geq 70\%$ ,或 $< 90\%$ ;有效为疼痛、肿胀症状基本消除,关节活动轻度受限,积分减少 $\geq 30\%$ ,或 $< 70\%$ ;无效为疼痛、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,以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较 观察组临床疗效

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

Table 2 Comparison of scores of WOMAC in both groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	疼痛	僵硬	关节功能	WOMAC 总分
对照	治疗前	66	14.47 $\pm$ 3.81	2.51 $\pm$ 0.73	42.57 $\pm$ 6.35	59.64 $\pm$ 8.79
	治疗后		4.25 $\pm$ 1.01 <sup>1)</sup>	1.48 $\pm$ 0.52 <sup>1)</sup>	18.14 $\pm$ 3.62 <sup>1)</sup>	24.13 $\pm$ 5.21 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	68	14.58 $\pm$ 3.74	2.42 $\pm$ 0.64	43.16 $\pm$ 7.31	60.12 $\pm$ 9.84
	治疗后		2.64 $\pm$ 0.85 <sup>1,2)</sup>	0.75 $\pm$ 0.35 <sup>1,2)</sup>	12.52 $\pm$ 2.99 <sup>1,2)</sup>	15.80 $\pm$ 3.21 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表 3~6 同)。

**2.3 两组患者治疗前后疼痛和肿胀程度评分比较** 与治疗前相比较,两组患者疼痛(行走痛、静息痛、压痛)和肿胀程度评分均明显降低,比较差异有

优于对照组,经秩和检验,组间比较差异有统计学意义( $Z = 2.131, P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy in both groups

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效
对照	66	24	20	15	7
观察	68	35	18	13	2

**2.2 两组患者治疗前后 WOMAC 评分比较** 与治疗前相比较,两组患者疼痛、僵硬和关节功能 3 个维度评分和 WOMAC 总分均明显降低,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ );治疗后,观察组患者 WOMAC 量表 3 个维度评分和 WOMAC 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 3 两组患者治疗前后疼痛和肿胀程度评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of pain and swelling in both groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	行走痛	静息痛	压痛	肿胀
对照	治疗前	66	5.52 $\pm$ 0.77	3.48 $\pm$ 0.69	4.37 $\pm$ 0.75	2.34 $\pm$ 0.63
	治疗后		1.61 $\pm$ 0.45 <sup>1)</sup>	1.17 $\pm$ 0.40 <sup>1)</sup>	1.34 $\pm$ 0.38 <sup>1)</sup>	0.71 $\pm$ 0.25 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	68	5.61 $\pm$ 0.83	3.52 $\pm$ 0.73	4.26 $\pm$ 0.79	2.42 $\pm$ 0.69
	治疗后		0.87 $\pm$ 0.31 <sup>1,2)</sup>	0.66 $\pm$ 0.29 <sup>1,2)</sup>	0.76 $\pm$ 0.34 <sup>1,2)</sup>	0.48 $\pm$ 0.15 <sup>1,2)</sup>

统计学意义( $P < 0.01$ );治疗后,观察组患者疼痛和肿胀程度评分均低于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 3。

**2.4 两组治疗前后 ISOA,寒湿痹阻证和膝关节局部体征评分比较** 与治疗前相比较,两组患者 ISOA,寒湿痹阻证和膝关节局部体征评分均明显降低( $P < 0.01$ );治疗后,观察组 ISOA,寒湿痹阻证和膝关节局部体征评分均低于对照组,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 AIMS2-SF 量表评分比较** 与治疗前相比较,两组患者 AIMS2-SF 各个维度(躯体、症状、影响、社会和工作)评分和 AIMS2-SF 总分均有升高( $P < 0.01$ );治疗后,观察组 AIMS2-SF 各个维度和总分均高于对照组( $P < 0.01$ ),见表 5。

表 4 两组患者治疗前后 ISOA,寒湿痹阻证评分和膝关节局部体征评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of score of ISOA, cold-dampness blockage syndrome and local signs of knee joint in both groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	ISOA	寒湿痹阻证	膝关节局部体征
对照	治疗前	66	6.67 $\pm$ 1.35	14.61 $\pm$ 3.17	4.27 $\pm$ 1.18
	治疗后		3.95 $\pm$ 1.14 <sup>1)</sup>	5.28 $\pm$ 1.62 <sup>1)</sup>	2.14 $\pm$ 0.93 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	68	6.72 $\pm$ 1.40	14.82 $\pm$ 3.24	4.36 $\pm$ 1.20
	治疗后		3.14 $\pm$ 0.85 <sup>1,2)</sup>	3.78 $\pm$ 1.25 <sup>1,2)</sup>	1.33 $\pm$ 0.59 <sup>1,2)</sup>

表 5 两组治疗前后 AIMS2-SF 量表评分比较 ( $\bar{x} \pm s \pm s$ )

Table 5 Comparison of score of AIMS2-SF scale in both groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	躯体	症状	影响	社会	工作	总分
对照	治疗前	66	24.82 ± 3.75	10.29 ± 2.64	16.37 ± 2.91	12.65 ± 2.82	8.83 ± 1.92	70.64 ± 13.74
	治疗后		29.05 ± 4.84 <sup>1)</sup>	13.17 ± 2.96 <sup>1)</sup>	20.42 ± 4.14 <sup>1)</sup>	16.08 ± 3.16 <sup>1)</sup>	10.73 ± 2.38 <sup>1)</sup>	88.42 ± 14.26
观察	治疗前	68	24.61 ± 3.59	9.96 ± 2.79	15.49 ± 2.85	12.51 ± 2.77	8.71 ± 1.84	69.17 ± 13.15
	治疗后		33.23 ± 4.12 <sup>1,2)</sup>	14.54 ± 3.11 <sup>1,2)</sup>	23.87 ± 4.36 <sup>1,2)</sup>	18.22 ± 3.24 <sup>1,2)</sup>	12.48 ± 2.77 <sup>1,2)</sup>	98.82 ± 15.03 <sup>1,2)</sup>

2.6 两组患者治疗前后关节液 IL-1 $\beta$ , IL-17, TNF- $\alpha$ , SP 和 CGRP 水平变化情况比较 与治疗前相比较,两组患者关节液 IL-1 $\beta$ , IL-17, TNF- $\alpha$ , SP 和

CGRP 水平均明显下降;治疗后,观察组患者关节液 IL-1 $\beta$ , IL-17, TNF- $\alpha$ , SP 和 CGRP 水平均低于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 6。

表 6 两组患者治疗前后关节液 IL-1 $\beta$ , IL-17, TNF- $\alpha$ , SP 和 CGRP 变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 6 Comparison of levels of IL-1 $\beta$ , IL-17, TNF- $\alpha$ , SP and CGRP in both groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	IL-1 $\beta$ /ng·L <sup>-1</sup>	IL-17 /ng·L <sup>-1</sup>	TNF- $\alpha$ /ng·L <sup>-1</sup>	SP /μg·L <sup>-1</sup>	CGRP /ng·L <sup>-1</sup>
对照	治疗前	66	3.57 ± 0.62	5.44 ± 1.17	7.39 ± 2.08	60.96 ± 12.25	74.12 ± 14.08
	治疗后		2.52 ± 0.43 <sup>1)</sup>	4.06 ± 1.09 <sup>1)</sup>	5.14 ± 1.57 <sup>1)</sup>	45.25 ± 9.79 <sup>1)</sup>	62.47 ± 10.25 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	68	3.61 ± 0.59	5.62 ± 1.25	7.41 ± 1.97	61.44 ± 11.72	72.69 ± 13.94
	治疗后		1.77 ± 0.35 <sup>1,2)</sup>	2.49 ± 0.63 <sup>1,2)</sup>	3.58 ± 0.89 <sup>1,2)</sup>	34.18 ± 6.19 <sup>1,2)</sup>	51.48 ± 8.20 <sup>1,2)</sup>

### 3 讨论

KOA 由多种因素引起关节软骨纤维化、皴裂、溃疡、脱失导致的以关节疼痛为主要症状的退行性疾病,病因病理机制相当复杂,并且是一种动态变化的病理现象,是关节软骨及周围组织的破坏和修复之间的平衡失调,因此治疗上要“筋骨并重”,重视膝关节周围软组织的作用<sup>[1,5]</sup>。

KOA 病程漫长,为本虚标实之证,多因肝肾不足,腠理空虚,风、寒、湿邪侵袭肢体、经络而致,闭阻经络,气血运行不畅,《黄帝内经·素问·脉要精微论》言:“膝者筋之府,屈伸不能,行则楼俯,筋将惫矣。故膝痛无有不因肝肾虚者,虚则风寒湿气袭之”,指出病位在膝,与肝肾密切相关,风寒湿气最主要的致病因素。疼痛可分实痛和虚痛,实痛多因风寒湿邪痹阻经络引起“经痹”所致,为“不通则痛”,见于发作期和初期患者<sup>[12-13]</sup>,因此对于标实,治疗上以驱邪为急。

中医认为肾主骨、肝主筋,腰为肾之府,膝为筋聚之所,认识到脊柱和膝关节之间的密切关系。中医整脊疗法,能通督正脊,可直接或间接刺激腰部的肾俞、气海俞和腰部的夹脊穴或解除腰椎间盘突出刺激或压迫神经,从而可缓解 KOA 的症状,起到腰膝同治,标本兼治的效果<sup>[6,14]</sup>。

本组真武汤加味方中黑顺片补火助阳、散寒止痛,白芍敛阴和营、缓急止痛,生姜温阳祛寒,温散水

气,麸炒白术健脾燥湿,茯苓甘淡渗利、健脾渗湿,羌活祛风除湿,散寒止痛,秦艽祛风湿、止痹痛,牛膝逐瘀通经、通利关节,载药下行直达病所,当归养血活血,黄芪补脾益气,桑寄生祛风湿、补肝肾、强筋骨,醋乳香活血消肿止痛,甘草片和中调诸药。全方共奏温补脾肾,散寒除湿,活血消肿,通络止痛之功。

WOMAC 包括关节疼痛、关节僵硬、日常活动等因子,是 KOA 评价的特异性量表,具有较好的敏感性和特异性,广泛用于 KOA 疗效评价。本组结果显示经 4 周治疗后,观察组患者的 WOMAC 量表疼痛、僵硬和关节功能 3 个维度评分和 WOMAC 总分均低于对照组,疼痛(行走痛、静息痛、压痛)和肿胀程度评分均低于对照组,观察组 ISOA,寒湿痹阻证和膝关节局部体征评分均低于对照组,观察组临床疗效优于对照组,以上结果表明采用真武汤加味内服结合整脊疗法治疗 KOA 急性期寒湿痹阻证患者,显著的减轻了 KOA 患者疼痛、肿胀、僵硬及中医证候症状,改善了关节的活动度,减轻了疾病的严重程度,临床疗效优于塞来昔布胶囊 + 整脊疗法的方案。

KOA 发作期,肿痛等症状加重,膝关节的功能降低,严重影响了患者日常生活能力和生活质量,AIMS2-SF 是特异性关节炎生活质量量表,可较全面反映患者生活质量<sup>[10]</sup>。本研究显示治疗后观察组 AIMS2-SF 量表躯体、症状、影响、社会和工作因子评分和总分均高于对照组,提示了真武汤加味内服结

合整脊疗法治疗 KOA 在减轻症状的同时,可显著地提高患者的生活质量。

现在研究认为多种细胞因子与 KOA 的滑膜、关节软骨、软骨下骨的功能改变密切相关,白细胞介素家族如 IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 等病其病理变化密切相关<sup>[15]</sup>, IL-1 $\beta$  具有致热、介导炎症的作用,可刺激滑膜细胞产生胶原酶和前列腺素 E, 增强浸润性炎症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,关节液中 IL-1 $\beta$  水平与严重程度成正相关,可反映病情程度<sup>[15]</sup>。IL-17 可刺激滑膜成纤维细胞及软骨细胞过度表达多种基质金属蛋白酶,继而潜在增加软骨基质的降解,诱导关节软骨破坏,也可刺激其他促炎因子如 TNF- $\alpha$  的表达,促进了 KOA 病情的进展<sup>[16]</sup>。TNF- $\alpha$  也是重要的促炎因子,能促进成纤维细胞释放黏附分子,使血液中的白细胞通过与黏附分子相互作用被集中到关节腔参与对软骨细胞的破坏<sup>[15]</sup>。SP 和 CGRP 可以直接刺激游离神经末梢,即外周伤害性感受器,导致局部的疼痛及痛觉敏化,也可作用于血管,使血管的通透性增强,使炎症反应的发生,SP 还可促使前列腺素 E<sub>2</sub>, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , 加重炎症反应<sup>[17]</sup>。本组资料显示治疗后观察组关节液 IL-1 $\beta$ , IL-17, TNF- $\alpha$ , SP 和 CGRP 水平均低于对照组,提示了真武汤加味内服结合整脊疗法可降低 KOA 患者关节液中促炎因子和神经肽类物质水平,抑制了炎症反应,从而减轻了膝关节滑膜、关节软骨等组织的炎症,从而控制了临床症状。

综上,真武汤加味内服结合整脊疗法 KOA 急性期寒湿痹阻证患者,能显著的减轻临床症状,改善关节功能,提高患者生活质量,并能降低关节液中促炎因子和神经肽类物质表达,从而抑制了炎症反应,改善临床症状。

#### [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] 荣兵, 李建, 贾峻, 等. 独活寄生汤治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎患者临床疗效及关节液代谢组学变化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(23):159-165.

[3] 周友龙, 胡闯北, 张雅琪, 等. 膝骨性关节炎中西医结合治疗进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(1):11-15.

[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] 王庆甫, 马玉峰, 殷岳杉. 重新认识膝骨性关节炎的诊断和防治[J]. 中国骨伤, 2016, 29(9):779-781.

[6] 屈留新, 王鲁焯, 邢丽阳, 等. 中医整脊疗法治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(2):152-155.

[7] 王沐瑶, 蔡叙东, 刘敏. 真武汤中“芍药”治疗寒性疼痛的作用辨析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(3):371-372, 376.

[8] 陈兵, 王茂丽. 真武汤加减治疗膝骨关节炎骨髓水肿疗效观察[J]. 陕西中医, 2015, 36(8):998-999.

[9] 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.

[10] 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):1833-1840.

[11] 何军雷, 张仁卓, 陈朝露, 等. 蠲痹汤联合关节松动手法治疗膝骨性关节炎的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(2):168-171.

[12] 余庆阳, 黄巍. 膝骨关节炎从痹论治的病因与证候探讨[J]. 风湿病与关节炎, 2015, 4(3):40-43.

[13] 张伟强, 李波, 李帆冰. 膝骨性关节炎分期与疼痛部位的相关性研究[J]. 云南中医学院学报, 2016, 39(5):78-81.

[14] 贺志红, 李建仲. 李建仲教授治疗膝骨性关节炎临床经验[J]. 光明中医, 2018, 33(3):341-343.

[15] 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.

[16] Vrgoc G, Vrbanc J, Eftedal R K, et al. Interleukin-17 and Toll-like Receptor 10 genetic polymorphisms and susceptibility to large joint osteoarthritis [J]. J Orthop Res, 2018, 36(6):1684-1689.

[17] Mohammed N, Allam H, Elghoury E, et al. Evaluation of serum beta-endorphin and substance P in knee osteoarthritis patients treated by laser acupuncture [J]. J Complement Integr Med, 2018, 15(2):2017-2021.

[责任编辑 何希荣]