

温筋壮骨汤治疗膝骨性关节炎（风寒湿痹证）的临床观察及 对关节液炎症因子表达影响

黄少春 蒋伟 李帮国 程青松 丁子阳 李威

安徽中医药大学附属太和县中医院 安徽太和 236600

摘要：目的 观察温筋壮骨汤治疗膝骨性关节炎（寒痹证）的临床观察及对关节液炎症因子表达影响。方法：随机选取符合标准的门诊患者 60 例，随机分成观察组和对照组，每组各 30 例，观察组采用口服自拟温筋壮骨汤，对照组采用口服塞来昔布联合盐酸氨基葡萄糖，治疗 2 个疗程后观察两组患者治疗前后膝关节 VAS 评分、WOMAC 关节功能评分、及在关节滑液中炎症因子 CRP、TNF- α 、IL-1、IL-6 表达方面是否具有差异性。结果 两组患者治疗后 VAS 评分，实验组明显低于对照组，且二者差异具有统计学意义（表 1）。两组患者治疗后 WOMAC 评分，在疼痛与活动度方面观察组要优于对照组，且差异具有统计学意义，关节僵直方面二者差异不具统计学意义（表 2、3）。CRP、TNF- α 、IL-1、IL-6 结果表明治疗后两组指标均下降，差异具有统计学意义（表 4、5、6）。总体疗效评价方面，观察组总有效率明显高于对照组，但二者差异不具统计学意义（表 7）；结论 温筋壮骨汤能够减轻风寒湿痹型 KOA 患者膝关节疼痛，改善膝关节功能，这些可能与降低膝关节腔炎症反应有关；从代谢组学的角度进一步发现其积极的治疗作用可能与相关代谢物的调控有关。温经壮骨汤适宜用于风寒湿痹型 KOA 患者，安全有效，可以在临床中推广使用。

关键词：膝关节骨性关节炎；温筋壮骨汤；代谢组学；WOMAC 关节功能评分；C 反应蛋白；TNF- α ；IL-1、IL-6

膝关节炎（Knee Osteoarthritis, KOA）是一种慢性退行性疾病，国内外专家学者普遍认为其病变以关节软骨退行性改变和继发性骨质增生为特点。解剖学上观点认为膝关节炎病变位置在关节软骨下骨及关节周围软组织^[1]。临床表现以疼痛为主，这种疼痛特点多为活动时疼痛加重，休息后好转，而关节僵硬症状一般持续时间较短，严重者可表现出关节功能障碍等^[1]。西医学研究认为膝关节炎是一种退行性病变，可能与机体衰老、创伤、炎症、代谢以及发育和遗传有关，是多种致病因素所造成的全身性疾病，而膝关节为全身最大的负重关节，最易病变^[2]。对 KOA 流行病学统计显示，目前，全球骨性关节炎的总患病率为 14%~16%，在 50 岁以上的人群中发病率可达到 50%，国内数据显示：我国 40 岁以上的中老年群体中，膝关节炎总患病率为 17.0%，其中男女比例约为 1:2，差异有统计学意义，在男、女性人群及总体人群中均与年龄呈正相关^[3]。治疗上，西医学主要以功能锻炼，非甾体类抗炎止痛药，关节腔注射等，晚期主要以手术治疗^[4]，但多局限于对症治疗，方案相

同，治疗相同，无法满足个体化治疗的需求，后期手术治疗的围手术期风险及疗效的不确定性，增加了患者的风险及心理负担。中医学对其认识较早，认为本病属于“痹病”范畴。病变在膝，细分为膝痹。早在《肘后备急方中》就有关于其症状的论述“风、寒、湿侵袭关节，痛甚有如虎啮”。在《温病指南》中又首次提出膝痹与痿症的鉴别诊断。随着时间进展骨关节炎得到了升华^[5]。依据 2015 版《膝骨性关节炎中医诊疗专家共识》^[6]将其证型分为肝肾亏虚、气滞血瘀、痰瘀互结、风寒湿痹，其病机特点为“本虚标实”，其中风寒湿痹型又兼见肾气亏虚之证候，以肾阳亏虚为本的，寒湿痹阻为标。治疗上主要以补益肾阳、温经散寒通络为主要原则^[7]。《黄帝内经》云：“膝为筋之腑”，遵循《内经》观点，张荆柳学者认为：“本病位于筋脉，加之风寒湿邪等浸于骨节，阻塞脉道而发”^[8]。深挖中医药文化，探索中医药治疗膝骨性关节炎任重道远。笔者认准肾阳亏虚寒湿痹阻之病因，突出温阳散寒除湿止痛的治疗大法，在临床工作中得到良好反馈。具体如下。

1 资料与方案

1.1 入组标准

1.1.1 纳入标准

①符合上述西医诊断标准;②符合中医膝痹病风寒湿痹证的诊断标准^[9];③影像学分级 \leq Ⅲ级^[10];④年龄大于40岁;⑤自愿签署知情同意书;⑥治疗前1个月内无相关治疗;⑦无严重的基础性疾病。

1.1.2 排除标准

①不符合纳入标准;②未遵照治疗标准者;③全身性疾病波及膝关节者或有严重的疾病(肝肾功能不全、心肺功能不全、胃溃疡等)④怀孕或哺乳期妇女;⑤膝关节周围软组织外伤者;

1.1.3 脱落标准

①治疗过程中发现患者依从性较差,不能坚持治疗、服从医嘱者,不能按时随访者;②发生严重不良反应,不能接受后续治疗者;③对治疗药物出现过敏者;④治疗中患者症状加重,病情恶化,确须中断治疗者;⑤中途采用其他药物治疗者;⑥患者主动要求终止者。

1.2 一般资料

选取2022年04月-2022年12月太和县中医院骨科门诊的60例膝骨关节炎患者,随机分为观察组和对照组,在治疗过程中两组患者各脱落10例,观察组男性7例,女性13例,平均年龄(58.93 ± 5.88);对照组男性6例,女性14例,平均年龄(58.57 ± 6.11);运用SPSS21.0软件对2组患者一般资料进行分析,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

两组患者入组一般治疗以休息为主,忌劳累及膝关节负重,平素日常生活不受影响,若治疗期间出现不适症状、过敏等及时告知。

对照组 予塞来西布胶囊(国药准字J20140072)治疗,100mg/次,2次/d,餐后口服。盐酸氨基葡萄糖胶囊(国药准字H20173212)口服,750mg/次,2次/d,7天一个疗程,连续服用2个疗程。

观察组 予笔者自拟温筋壮骨汤(桂枝8g,制川乌先煎6g,川芎12g,制草乌先煎6g,炙甘草5g,当归20g,炙麻黄8g,川牛膝12g,防风10g,独活12g,秦艽12g,茯苓12g,桑寄生12g,杜仲12g,山茱萸6g,蔓荆子10g,丹皮

12g),均为太和县中医院煎药房煎煮,服用方法:每日一剂,早晚分服。7天一疗程,连服2个疗程。

1.4 观察指标

两个疗程后观察两组患者治疗前后组间及组内的VAS评分、WOMAC骨关节炎指数、及关节滑液中炎症因子CRP、TNF- α 、IL-1、IL-6水平的变化,并进行统计分析。疗效评价采用《中药新药治疗骨性关节炎的临床研究指导原则》^[11]。

1.5 统计学方法

用SPSS21.0软件对数据进行统计学分析处理,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布的组间比较选用t检验,组内比较选用配对t检验,否则采取非参数检验;分类变量资料采用秩和检验或卡方检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义,反之亦反。

2 结果

两组患者治疗后VAS评分,实验组观察组明显低于对照组,且二者差异具有统计学意义(表1)。两组患者治疗后WOMAC评分,在疼痛与活动度方面观察组要优于对照组,且差异具有统计学意义,关节僵直方面二者差异不具统计学意义(表2、3)。炎症因子C-反应蛋白、TNF- α 、IL-1、IL-6结果表明治疗后两组指标下降,差异具有统计学意义(表4、5)。总体疗效评价方面,观察组总有效率明显高于对照组,但二者差异不具统计学意义(表6)。

表1 两组患者VAS评分比较

组别	人数	治疗前	治疗后
观察组	20	6.85 \pm 1.22	1.57 \pm 0.90
对照组	20	6.45 \pm 1.23	2.14 \pm 0.79
P值		0.74	0.03

两组患者WOMAC评分

表2 两组患者治疗前WOMAC评分

组别	人数	WOMAC评分		
		疼痛	僵直	活动度
观察组	20	12.31 \pm 1.92	2.89 \pm 1.37	48.89 \pm 3.25
对照组	20	12.56 \pm 1.67	2.90 \pm 1.48	48.20 \pm 4.74
P值		0.69	0.9	0.59

表3 两组患者治疗后WOMAC评分

组别	人数	WOMAC评分		
		疼痛	僵直	活动度
观察组	20	6.15 \pm 1.17	2.0 \pm 1.25	20.00 \pm 3.35
对照组	20	7.25 \pm 1.48	2.2 \pm 1.43	23.35 \pm 2.81
P值		0.01	0.6	0.01

表 4 治疗前后两组 TNF- α 水平变化 ()

组别	人数	治疗前 /ng · L-1	治疗后 /ng · L-1
观察组	20	1056.13 ± 42.42	253.83 ± 16.44
对照组	20	1064.31 ± 35.55	408.08 ± 10.32
P 值		0.51	0.01

表 5 治疗前后两组 C- 反应蛋白及 IL-6 水平变化 ()

组别	人数	CRP 治疗前 (mg · L-1)	CRP 治疗后 (mg · L-1)	IL-6 治疗前 (pg · mL-1)	IL-6 治疗后 (pg · mL-1)
观察组	20	1602.32 ± 71.53	506.03 ± 50.0	166.97 ± 4.86	78.92 ± 5.22
对照组	20	1622.66 ± 52.21	683.75 ± 40.16	163.90 ± 4.9	104.59 ± 4.27
P 值		0.31	0.01	0.06	0.01

表 6 治疗前后两组 IL-1 水平变化 ()

组别	人数	治疗前 /ng · L-1	治疗后 /ng · L-1
观察组	20	603.57 ± 26.99	261.60 ± 9.18
对照组	20	603.10 ± 26.33	412.65 ± 8.14
P 值		0.95	0.01

表 7 疗效评价

组别	人数	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
观察组	20	5	10	3	2	90.0%
对照组	20	2	9	5	4	80.0%

两组总有效率采用卡方检验, 得到 $P=0.12>0.05$, 说明总有效率差异不具有统计学意义。

3 讨论

当前, 我国已进入人口老龄化社会, 随年龄增长膝关节骨性关节炎患病人数越来越多, 对于 KOA 的预防、诊断及治疗已不仅仅是一个简单的医学问题, 更是一个值得社会关注的问题^[12]。其治疗首先符合临床要求, 即安全、有效, 其次要满足经济社会、家庭及个人可承担的范围。KOA 作为一种慢性病, 若不加以控制, 有很高的致残率, 从长期来看, 目前西医治疗方案中不良反应多^[13], 这就要求我们寻求更优的治疗方案。前文提到, 中医药将其归为“痹症”范围, 笔者更是从中医经典出发, 针对常见的风寒湿痹症, 自拟温筋壮骨汤广泛应用于临床。该方由《金贵要略》中乌头汤与独活寄生汤加减化裁而来, 方中制川乌、制草乌温补肾气助肾阳, 辛、甘、大热, 可温经扶阳, 散寒除湿止痛, 《神农本草经》谓其治“寒湿痿躄, 拘挛膝痛, 不能步行”^[14]。山茱萸益肾精助肾阳, 温而不燥, 补益又具封藏之功。麻黄、桂枝辛温散寒以温通扶阳, 尤其桂枝可外散风寒通经络而止痛, 多用于寒凝之痹症^[15]。独活祛风除湿又兼止痛之功, 善治下焦风寒湿痹。秦艽祛风通络止痹痛。助乌头攻邪。防

风、蔓荆子祛风散寒治风湿痹痛, 《本草汇言》曰: “蔓荆子通利九窍, 活利关节”。杜仲、牛膝、桑寄生^[16], 补肝肾强筋骨壮腰膝。当归、川芎、丹皮活血补血以通经络, 使全方温补而不燥。茯苓利水渗湿, 使邪气从下焦而出。炙甘草调和诸药并减轻乌头之毒性^[17]。全方温肾阳助肾气、祛风除湿通络止痛又兼强筋骨壮腰膝之功。温中有补, 补而不燥, 攻邪又兼利邪。

前文提到, KOA 疾病的发生发展和预后评估中, 炎症因子可能为其重要因素^[18], 本文所研究的观察指标 TNF- α 、IL-6 为软骨组织损伤的标准性因子, IL-6 的升高可能进一步加重关节软骨的破坏; 有学者证实 TNF- α 介导血液中的白细胞, 使其聚集到关节腔, 破坏关节软骨^[19]。CRP 作为各种炎症反应的始动因素, 专家普遍认为在滑膜组织炎症反应中对软骨基质有降解作用, 其水平与膝骨性关节炎的病情严重程度呈正相关, 所以, 临床工作中用其作为疗效随访和预后评估的一个标准^[20]。

本研究通过对安徽中医药大学附属太和县中医院骨科门诊收治的骨性关节炎患者 60 例的临床疗效, 关节液中 IL-1、IL-6、CRP、TNF- α , 关节疼痛评分、关节功能及不良反应情况进行研究, 证实温筋壮骨汤治疗骨性关节炎确有疗效, 可明显降低血清炎症因子 IL-1、IL-6、CRP、TNF- α 水平, 改善关节疼痛症状及关节功能, 安全性高, 易被广大患者接受, 具有临床推广价值。

参考文献:

- [1] 陈孝平, 汪建平. 外科学 [M]. 8 版. 北京人民卫生出版社, 2016:783-784.
- [2] 田伟. 实用骨科学 [M]. 2 版. 北京人民卫生出版社, 2018:352-355.
- [3] 廖建青, 吕静, 等. 膝关节骨性关节炎中医药实验研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 3 (23): 89-93.
- [4] 陈安民, 田伟. 骨科学 [M]. 2 版. 北京人民卫生出版社, 2014:232.
- [5] 马影蕊, 张玉倩. 中医对膝关节骨性关节炎的认识与研究 [J]. 中医临床研究, 2019, 11 (25): 146-148
- [6] 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会关节工作委员会, 中国中医药研究促进会骨科专业委员会. 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

- [7] 钱敏, 李宁, 等. 膝关节骨性关节炎的中西医结合治疗进展 [J]. 中华医学, 2021, 13 (15) :54-56.
- [8] 张荆柳. 针灸治疗膝关节骨性关节炎临床研究概况 [J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35 (6) :116-119.
- [9] 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会. 膝关节炎中西医结合诊疗指南 (2018 版) [J]. 中华医学杂志, 2018, 98 (45) : 3653-3658
- [10] Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis [J]. Ann Rheum Dis, 1957, 16 (4) : 494-502
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 352-353
- [12] 苏周伟, 魏东华. 中医治疗老年骨性关节炎临床疗效观察 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19 (18) : 9-10
- [13] 王奎. 中西医结合治疗膝关节退行性骨性关节炎的临床研究 [J]. 中外医学研究, 2018, 16 (9) : 34-36
- [14] 李博聿, 卢宏飞, 郝睿. 实用中医药杂志 [J]. 附子汤加减口服合乌头汤腿浴治疗膝关节骨性关节炎寒湿型疗效观察, 2022, 38 (6) :353
- [15] 陈蔚文, 高学敏. 中药学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 37
- [16] 钟赣生. 中药学 [M]. 3 版. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 368
- [17] 陈俊, 林洁, 赵忠胜, 等. 乌头汤对膝关节炎模型大鼠滑膜组织 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23 (27) : 4381-4386.
- [18] 赵玲. 炎症细胞因子在膝关节骨性关节炎滑液中的表达及临床意义 [J]. 饮食保健, 2018, 5 (48) : 22-23.
- [19] 李平, 施青, 李贺, 等. 真武汤加味联合整脊手法治疗膝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.
- [20] 曹淑华, 曾华武, 梁结玲. 调神止痛针法治疗膝关节骨性关节炎患者的疗效及对 IL-1、hs-CRP 的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28 (7) : 688-691.

作者简介:

黄少春 (1976—), 男, 汉族, 安徽太和, 研究生学历, 太和县中医院, 主任医师, 中医药防治骨关节病变。