

健脾活血方联合盐酸氨基葡萄糖胶囊口服 治疗膝骨关节炎

秦红照

(成都誉美医院, 四川 成都 610051)

摘要 目的:探讨健脾活血方联合盐酸氨基葡萄糖胶囊口服治疗膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)的临床疗效及其作用机制。方法:2014 年 1 月至 2017 年 2 月,采用健脾活血方联合盐酸氨基葡萄糖胶囊口服治疗 KOA 患者 46 例。男 25 例、女 21 例,年龄(57.12 ± 10.09)岁,左侧 24 例、右侧 22 例,病程(15.23 ± 4.62)个月。Kellgren - Lawrence 分级, I 级 32 例、II 级 14 例。共治疗 8 周。分别于治疗前和治疗结束后,测定患者外周血中 $CD3^+$ 、 $CD3^+CD8^+$ 淋巴细胞个数,检测患膝关节液中基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)、前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)的含量,采用疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分评价患膝疼痛,采用西安大略和麦克马斯特大学(Western Ontario and McMaster universities, WOMAC)骨关节炎指数评分评价患膝功能。治疗结束后,参照《中药新药临床研究指导原则》骨关节炎疗效评定标准评价综合疗效。结果:治疗结束后,46 例患者外周血中 $CD3^+$ 、 $CD3^+CD8^+$ 淋巴细胞个数均较治疗前增加[(868.17 ± 100.47)个· μL^{-1} , (580.29 ± 106.71)个· μL^{-1} , $t = 20.331$, $P = 0.033$; (287.84 ± 66.21)个· μL^{-1} , (163.78 ± 69.76)个· μL^{-1} , $t = 21.792$, $P = 0.002$];患膝关节液中 MMP-3、PGE2 含量均较治疗前降低[(5.32 ± 1.97) $\mu g \cdot mL^{-1}$, (18.52 ± 2.71) $\mu g \cdot mL^{-1}$, $t = 12.374$, $P = 0.000$; (63.92 ± 9.51) $\mu g \cdot mL^{-1}$, (130.61 ± 10.34) $\mu g \cdot mL^{-1}$, $t = 70.735$, $P = 0.027$];患膝疼痛 VAS 评分和 WOMAC 指数评分均较治疗前降低[(2.87 ± 1.39)分, (7.22 ± 1.63)分, $t = 1.471$, $P = 0.000$; (12.52 ± 2.93)分, (30.19 ± 4.67)分, $t = 28.201$, $P = 0.001$]。综合疗效评价,本组临床控制 14 例、显效 20 例、有效 8 例、无效 4 例。结论:健脾活血方联合盐酸氨基葡萄糖胶囊口服治疗 KOA,可通过改善机体免疫功能和减轻膝关节炎炎症反应,缓解患膝疼痛,改善膝关节功能。

关键词 骨关节炎;膝;T 淋巴细胞亚群;基质金属蛋白酶 3;前列腺素 E2;健脾活血方;氨基葡萄糖

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种关节软骨、软骨下骨和关节滑膜发生退行性改变的疾病,中老年人多发,临床表现为膝关节疼痛、僵硬、活动受限,可严重影响患者的生活质量。KOA 发病机制复杂,除力学、年龄等因素外,炎症反应及固有免疫反应在 KOA 的发病进程中也发挥了重要作用^[1-2]。KOA 属中医学“痹证”范畴,中医补肾、健脾、活血等疗法用于 KOA 的治疗,可取得满意疗效^[3-4]。但中药治疗 KOA 的疗效评价多是根据患者的临床症状或体征改善情况进行的,关于其作用机制的探讨较少。2014 年 1 月至 2017 年 2 月,笔者采用健脾活血方联合盐酸氨基葡萄糖胶囊口服治疗 KOA 患者 46 例,对临床疗效及作用机制进行了观察分析,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 KOA 患者 46 例,均为成都誉美医院门诊患者。男 25 例、女 21 例,年龄(57.12 ± 10.09)岁,左侧 24 例、右侧 22 例,病程(15.23 ± 4.62)个月。Kellgren - Lawrence 分级^[5]: I 级 32 例, II 级 14 例。

1.2 纳入标准 ①符合美国风湿病学会骨关节炎诊

断标准^[6];②Kellgren - Lawrence 分级 I ~ II 级;③中医辨证属气滞血瘀证或寒湿痹阻证^[7]。

1.3 排除标准 ①正在接受其他药物治疗者;②合并类风湿关节炎者;③合并严重的心脑血管疾病者;④预计依从性差者。

2 方法

2.1 治疗方法 盐酸氨基葡萄糖胶囊($0.24 g \cdot 粒^{-1}$, 浙江诚意药业股份有限公司生产,国药准字 H20060748)口服,每次 2 粒,每日 3 次。健脾活血方(药物组成:生黄芪 45 g、忍冬藤 15 g、木瓜 15 g、伸筋草 15 g、鸡血藤 30 g、生薏苡仁 15 g、石斛 15 g、白术 10 g、茯苓 10 g 等)每日 1 剂,水煎早晚各 1 次口服。避免负重,注意休息。共治疗 8 周。

2.2 评价方法

2.2.1 实验室指标测定 分别于治疗前和治疗结束后,采集患者空腹外周静脉血 3 ~ 5 mL,测定 T 细胞亚群 $CD3^+$ 、 $CD3^+CD8^+$ 淋巴细胞的个数;检测患膝关节液中基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)、前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)的

含量。检测试剂均购于美国 R&D 公司,测定方法严格按照试剂盒说明书操作。

2.2.2 临床疗效评价 分别于治疗前和治疗结束后,采用疼痛视觉模拟量表^{[8]123-124} (visual analogue scale, VAS) 评分评价患膝疼痛,采用西安大略和麦克马斯特大学 (Western Ontario and McMaster universities, WOMAC) 骨关节炎指数^{[8]275-276} 评分评价患膝功能。治疗结束后,参照《中药新药临床研究指导原则》骨关节炎疗效评定标准^[9] 评价综合疗效:临床控制,关节疼痛、肿胀等临床症状消失,活动正常, WOMAC 指数减少 $\geq 95\%$; 显效,临床症状明显缓解,关节活动不受限, WOMAC 指数减少 $70\% \sim 94\%$; 有效,临床症状改善,关节活动轻度受限, WOMAC 指数减少 $30\% \sim 69\%$; 无效,临床症状、关节活动无明显改善, WOMAC 指数减少 $< 30\%$ 。

2.3 数据统计方法 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理,治疗前、后外周血中 $CD3^+$ 、 $CD3^+CD8^+$ 淋巴细胞个数及患膝关节液中 MMP-3、PGE2 含量和患膝疼痛 VAS 评分、患膝 WOMAC 指数评分的比较采用 t 检验;检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

治疗结束后,46 例患者外周血中 $CD3^+$ 、 $CD3^+CD8^+$ 淋巴细胞个数均较治疗前增加 [(868.17 ± 100.47) 个 $\cdot \mu L^{-1}$, (580.29 ± 106.71) 个 $\cdot \mu L^{-1}$, $t = 20.331$, $P = 0.000$; (287.84 ± 66.21) 个 $\cdot \mu L^{-1}$, (163.78 ± 69.76) 个 $\cdot \mu L^{-1}$, $t = 21.792$, $P = 0.000$]; 患膝关节液中 MMP-3、PGE2 含量均较治疗前降低 [$(5.32 \pm 1.97) \mu g \cdot mL^{-1}$, $(18.52 \pm 2.71) \mu g \cdot mL^{-1}$, $t = 12.374$, $P = 0.000$; $(63.92 \pm 9.51) \mu g \cdot mL^{-1}$, $(130.61 \pm 10.34) \mu g \cdot mL^{-1}$, $t = 70.735$, $P = 0.000$]; 患膝疼痛 VAS 评分和 WOMAC 指数评分均较治疗前降低 [(2.87 ± 1.39) 分, (7.22 ± 1.63) 分, $t = 1.471$, $P = 0.000$; (12.52 ± 2.93) 分, (30.19 ± 4.67) 分, $t = 28.201$, $P = 0.000$]。综合疗效评价,本组临床控制 14 例、显效 20 例、有效 8 例、无效 4 例。

4 讨论

骨关节炎是一种依赖 T 细胞的局部炎症反应。KOA 患者可逆性的特异性免疫改变主要表现为细胞免疫功能损害,外周血中 $CD3^+$ 和 $CD3^+CD8^+$ 细胞减少^[10]。PGE2、MMP-3 在 KOA 的病程发展中起重要作用。PGE2 是重要的炎症介质,可持久而广泛地扩

张血管,增加局部血管的通透性,导致炎症反应。PGE2 与受体 EP4 结合可引起 II 型胶原破坏^[11],并可通过细胞间环磷酸腺苷的积累,诱导软骨细胞凋亡^[12]。MMPs 是最重要的细胞外基质降解酶之一, MMP-3 增加被认为是加快细胞外基质降解的重要原因,软骨细胞基质生成与降解失衡,最终导致 KOA 进展^[13]。

中医学认为 KOA 的发病与风、寒、湿、痰、瘀有关,正气亏虚是发病的根本,脾虚在发病中发挥重要作用。健脾活血方采用健脾祛湿、活血祛瘀、舒筋通络的方法治疗 KOA,扶正与祛邪兼顾。方中生黄芪善补脾肺之气,能调节免疫功能,加速受损组织修复,对关节软骨中葡糖氨基聚糖的合成具有促进作用;白术补气健脾燥湿利水,可增强机体清除自由基的能力;茯苓健脾化痰、宁心安神,有免疫调节及抗炎作用^[14];石斛益精强阴、壮筋骨,具有提高机体免疫力、抗氧化、抗衰老等作用;薏苡仁利水渗湿,具有提高免疫、抗炎镇痛等作用;忍冬藤、木瓜活血化瘀、通利关节,具有抗炎作用;伸筋草、鸡血藤活血舒筋,可促进病变部位新陈代谢而发挥免疫作用^[15]。盐酸氨基葡萄糖胶囊可促进软骨基质的修复和重建、缓解疼痛、改善关节活动。

本组患者治疗结果表明,健脾活血方联合盐酸氨基葡萄糖胶囊口服治疗 KOA,可通过改善机体免疫功能和减轻膝关节炎炎症反应,缓解患膝疼痛和改善膝关节功能。但本组观察病例样本量小、没有进行随机对照,该方法的临床疗效还需多中心、大样本的随机对照临床研究进一步证实,其对机体免疫功能和膝关节炎炎症反应的影响还需进一步的实验观察。

5 参考文献

- [1] SCANZELLO CR. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2017, 29(1): 79-85.
- [2] 郑洁,袁普卫. 骨性关节炎的代谢机制研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(3): 406-410.
- [3] 郝胜坤,纪斌,石继祥,等. 补肾活血中药治疗膝骨关节炎的作用机制[J]. 中医正骨, 2017, 29(4): 31-33.
- [4] 艾金伟,李德胜,刘羽,等. 中医辨证治疗膝骨性关节炎的网状 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 11(5): 532-542.
- [5] KELLGREN JH, LAWRENCE JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis [J]. Ann Rheum Dis, 1957, 16(4): 494-502.

(下转第 66 页)

刀处理成粗糙面;③髌骨取骨时应尽量多取出髌骨松质骨,填充胫骨远端骨髓腔,以利于骨折愈合;④注重不负重功能锻炼,以减少关节内黏连和创伤性关节炎的发生率,同时也有利于骨膜成软骨及软骨质量的改善^[14];⑤对于合并腓骨骨折的患者应重视腓骨的复位固定,腓骨骨折的复位对于肢体长度的恢复至关重要,复位后的腓骨也能为胫骨的复位提供参照,防止胫骨远端的过度牵拉、成角及外翻^[15],同时借助下胫腓韧带、骨间膜及周围软组织的牵引可以使部分胫骨骨块得到整复并维持稳定,腓骨切口同时还可以对后踝骨折进行复位固定;⑥该术式适用于术前 CT 检查显示胫骨远端关节面缺损面积大于 1 cm×0.5 cm 的 Pilon 骨折。

本组患者的治疗结果提示,切开复位内固定结合带骨膜髌骨板移植是治疗合并胫骨远端关节面缺损的 Pilon 骨折的有效方法,值得临床推广应用。

5 参考文献

- [1] 张岩,王欢,顾海伦. III 型胫骨 Pilon 骨折合并关节软骨缺损的修复重建[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2010, 25(12): 1130-1131.
- [2] 张劫,张闻生,尚博,等. 应用髌骨内板修复胫骨平台骨折关节面缺损[J]. 中国骨伤, 2008, 21(2): 116-117.
- [3] 罗柏清,撒柯狄,卢东辉. 自体带骨膜髌骨板移植修复髌骨粉碎性骨折合并软骨面缺损[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2009, 24(10): 950-951.
- [4] MAZUR JM, SCHWARTZ E, SIMON SR. Ankle arthrodesis. Long-term follow-up with gait analysis[J]. J Bone Joint Surg Am, 1979, 61(7): 964-975.
- [5] RÜEDI T. Fractures of the lower end of the tibia into the ankle joint: results 9 years after open reduction and internal fixation[J]. Injury, 1973, 5(2): 130-134.
- [6] 张涛,余耀坤. 切开复位有限内固定结合外固定架外固定治疗 Pilon 骨折[J]. 中医正骨, 2016, 28(4): 50-52.
- [7] 宫玉锁,蒋国鹏,李盛华,等. 经腓骨后外侧入路治疗 Pilon 骨折合并腓骨远端骨折[J]. 中医正骨, 2017, 29(4): 72-73.
- [8] 戴春宏,邢斌,彭和兵. 胫骨远端锁定加压钢板治疗高能量 Pilon 骨折[J]. 临床骨科杂志, 2014, 17(4): 443-447.
- [9] 王飘,潘巨利. 骨膜成骨的研究进展[J]. 北京口腔医学, 2010, 18(3): 176-177.
- [10] 夏虹,陆裕朴,胡蕴玉. 自体骨膜移植修复关节软骨缺损实验研究[J]. 中华创伤杂志, 1989, 5(4): 207-210.
- [11] O' DRISCOLL SW, SALTER RB. The repair of major osteochondral defects in joint surfaces by neochondrogenesis with autogenous osteoperiosteal grafts stimulated by continuous passive motion. An experimental investigation in the rabbit[J]. Clin Orthop Relat Res, 1986, (208): 131-140.
- [12] 白金柱,刘晓民,李力. 自体骨膜游离移植修复关节软骨缺损进展[J]. 内蒙古医科大学学报, 2001, 23(2): 136-140.
- [13] O' DRISCOLL SW, KEELEY FW, SALTER RB. The chondrogenic potential of free autogenous periosteal grafts for biological resurfacing of major full-thickness defects in joint surfaces under the influence of continuous passive motion. An experimental investigation in the rabbit[J]. J Bone Joint Surg Am, 1986, 68(7): 1017-1035.
- [14] 殷圣银,陈亚洲. Pilon 骨折的治疗体会[J]. 临床骨科杂志, 2011, 14(2): 141-142.
- [15] LEE YS, CHEN SW, CHEN SH, et al. Stabilisation of the fractured fibula plays an important role in the treatment of pilon fractures: a retrospective comparison of fibular fixation methods[J]. Int Orthop, 2009, 33(3): 695-699.

(收稿日期:2018-02-28 本文编辑:李晓乐)

(上接第 63 页)

- [6] HOCHBERG M. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 38(11): 1535-1540.
- [7] 中国中医药研究促进会骨科专业委员会;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.
- [8] 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.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则:试行[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 349-353.
- [10] NAWAZ SZ, BENTLEY G, BRIGGS TW, et al. Autologous chondrocyte implantation in the knee: mid-term to long-term results[J]. J Bone Joint Surg Am, 2014, 96(10): 824-830.
- [11] 任俊龙. 补肾除湿法调节膝骨关节炎关节液 MMP-1 和 PGE2 的研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2016.
- [12] 陈能. 补肾活血方对膝骨关节炎疼痛及致痛因子表达的影响[D]. 广州:广州中医药大学, 2017.
- [13] 谭旭仪,刘立云,高书图,等. 筋骨痛消丸对膝骨性关节炎患者 WOMAC 评分及 PGE2、MMP-3 的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2014, 22(2): 18-20.
- [14] 王海雄,桑志成,温建民,等. 补肾健脾方内服治疗膝重度骨关节炎的随机对照研究[J]. 世界中医药, 2017, 12(1): 37-41.
- [15] 张喆,蒋阅,陈江华,等. 关通舒胶囊联合非甾体类抗炎药治疗膝骨关节炎的临床疗效分析[J]. 中医药学报, 2013, 41(5): 109-110.

(收稿日期:2018-05-12 本文编辑:杨雅)