

口服养血方联合蜡疗治疗膝骨关节炎气血虚弱证的疗效观察及作用机制分析

刘铭柏¹, 刘少津², 乔荣勤¹, 万雷¹

(1. 广州中医药大学第三附属医院, 广东 广州 510240;

2. 广州中医药大学, 广东 广州 510006)

摘要 **目的:**观察口服养血方联合蜡疗治疗膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)气血虚弱证的临床疗效,并探讨其作用机制。**方法:**2015 年 1 月至 2016 年 12 月,采用口服养血方联合蜡疗治疗 KOA 气血虚弱证患者 34 例。男 16 例,女 18 例。年龄(57.3 ± 6.5)岁。病程(21.3 ± 8.3)个月。养血方每日早晚各温服 250 mL,连续服用 1 周为 1 个疗程;蜡疗每日 1 次,连续治疗 7 次为 1 个疗程;每两个疗程之间间隔 1 d,均治疗 4 个疗程。参照《中药新药临床研究指导原则》中骨关节炎的疗效标准评定疗效。抽取患者空腹外周静脉血 5 mL,采用酶联免疫吸附法测定血清中可溶性 Fas(soluble Fas, sFas)和可溶性 Fas 配体(soluble Fas ligand, sFasL)含量。**结果:**患者的血清 sFas 含量,治疗前(3.86 ± 1.12) ng · mL⁻¹,治疗 1 个疗程后(3.83 ± 1.09) ng · mL⁻¹、2 个疗程后(3.57 ± 1.03) ng · mL⁻¹、3 个疗程后(3.27 ± 0.92) ng · mL⁻¹、4 个疗程后(2.78 ± 0.83) ng · mL⁻¹;血清 sFasL 含量,治疗前(0.91 ± 0.27) pg · mL⁻¹,治疗 1 个疗程后(0.86 ± 0.25) pg · mL⁻¹、2 个疗程后(0.76 ± 0.23) pg · mL⁻¹、3 个疗程后(0.63 ± 0.22) pg · mL⁻¹、4 个疗程后(0.32 ± 0.20) pg · mL⁻¹。治疗 4 个疗程后按上述疗效标准评定疗效,显效 12 例、有效 15 例、无效 7 例。无效的 7 例可能与患者不注意起居感受风寒湿邪或没有按时、按量应用药物有关,采用口服独活寄生汤加减(连用 3 周)联合醋氯芬酸缓释片(连用 2 周)治疗后症状均缓解。**结论:**口服养血方联合蜡疗治疗 KOA 气血虚弱证,可以有效减轻临床症状,其可能通过抑制血清中 sFas 及 sFasL 的含量达到治疗目的。

关键词 骨关节炎;膝;中药疗法;蜡疗

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)指膝关节软骨发生原发性或继发性退变及结构紊乱,伴随软骨下骨质增生及软骨剥脱,进而导致关节破坏及畸形的一种退行性疾病,临床常表现为膝关节疼痛、肿胀、畸形及功能障碍^[1-3]。有研究发现,细胞凋亡与 KOA 的发生有一定关联,且其与 KOA 的病情严重程度密切相关^[4]。Fas 是一种促进细胞凋亡的跨膜蛋白,可溶性 Fas(soluble Fas, sFas)和可溶性 Fas 配体(soluble Fas ligand, sFasL)参与了 KOA 炎症反应及细胞凋亡的发生^[5]。内服中药和蜡疗均是治疗 KOA 的有效方法,但两者联合应用治疗 KOA 临床却较为少见。2015 年 1 月至 2016 年 12 月,我们采用口服养血方联合蜡疗治疗 KOA 气血虚弱证患者 34 例,对其临床疗效进行了观察,并对其作用机制进行了初步分析,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 本组 34 例,男 16 例、女 18 例。年

龄(57.3 ± 6.5)岁。均为广州中医药大学第三附属医院的门诊患者。均符合 KOA 的诊断标准^[6-7]。病程(21.3 ± 8.3)个月。

1.2 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②符合 KOA 中医气血虚弱证诊断标准^[8];③Kellgren - Lawrence 骨关节病影像学分级^[9]为 I 级、II 级和 III 级;④自愿参与本研究,并签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①合并心、脑血管、肝、肾及造血系统等严重原发性疾病者;②合并关节结核、肿瘤或其他骨科疾病者;③近 3 个月内服用过糖皮质激素等影响骨代谢药物者;④病情危重,难以对药物的有效性做出正确评价者;⑤哺乳期、妊娠期或准备妊娠的妇女;⑥精神病患者。

1.4 疗效评定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》中骨关节炎的疗效标准^[10]评定疗效,分为临床控制、显效、有效、无效 4 个级别。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 口服养血方 养血方药物组成:当归 10 g、熟地黄 20 g、桂枝 6 g、鸡血藤 15 g、木瓜 10 g、淫羊藿

基金项目:广东省中医药局建设中医药强省科研课题(20121211);广州中医药大学中医骨伤重点学科开放基金项目(YB16);2017 年广东省省级大学生创新训练计划项目(201710572084)

10 g、鹿衔草 10 g、牛膝 10 g。由医院药剂科统一煎制,每日早晚各温服 250 mL,连续服用 1 周为 1 个疗程,每两个疗程之间间隔 1 d,共治疗 4 个疗程。

2.1.2 蜡疗 将医用石蜡放入恒温电蜡治疗仪内溶化成液体,取出后冷却至半流质状态,用特制蜡盘制成柔软的蜡饼,装入棉布袋内,待布袋表面温度降为 45~55℃时,置于患膝疼痛部位,留置 30 min。注意严格控制蜡饼温度,避免温度过高烫伤皮肤,温度过低达不到治疗目的。每日 1 次,连续治疗 7 次为 1 个疗程,每两个疗程之间间隔 1 d,共治疗 4 个疗程^[11-12]。治疗过程中指导患者注意保暖,避免过度负重行走。

2.2 血清 sFas 及 sFasL 含量检测方法 分别于治疗前及治疗 1 个疗程后、2 个疗程后、3 个疗程后、4 个疗程后抽取患者空腹外周静脉血 5 mL,离心后提取血清,置于 -80℃冰箱中,采用酶联免疫吸附法测定血清中 sFas 及 sFasL 含量。

3 结果

患者的血清 sFas 含量,治疗前 (3.86 ± 1.12) ng · mL⁻¹,治疗 1 个疗程后 (3.83 ± 1.09) ng · mL⁻¹,2 个疗程后 (3.57 ± 1.03) ng · mL⁻¹,3 个疗程后 (3.27 ± 0.92) ng · mL⁻¹,4 个疗程后 (2.78 ± 0.83) ng · mL⁻¹;血清 sFasL 含量,治疗前 (0.91 ± 0.27) pg · mL⁻¹,治疗 1 个疗程后 (0.86 ± 0.25) pg · mL⁻¹,2 个疗程后 (0.76 ± 0.23) pg · mL⁻¹,3 个疗程后 (0.63 ± 0.22) pg · mL⁻¹,4 个疗程后 (0.32 ± 0.20) pg · mL⁻¹。治疗 4 个疗程后按上述疗效标准评定疗效,显效 12 例、有效 15 例、无效 7 例。无效的 7 例可能与患者不注意起居感受风寒湿邪或没有按时、按量应用药物有关,采用口服独活寄生汤加减(连用 3 周)联合醋氯芬酸缓释片(连用 2 周)治疗后症状均缓解。

4 讨论

KOA 临床较为常见,多采用非手术方法治疗^[13-14]。中医学有关 KOA 的内容,散见于“痹证”“痛风”“历节”“鹤膝风”“骨极”“风湿”等病证中,其中“痹证”的描述与本病最为贴切^[15]。《素问·痹论篇》载有:“风寒湿三气杂至,合而为痹”,因此气血淤滞、经络阻滞和肝肾亏虚是 KOA 的中医病机^[16]。养血方是我院方坚教授的经验方,该方具有补气养血、祛风散寒、除湿通络及舒筋活血的功效。方中君药为熟地和当归,熟地可以温补营血、填精益髓,当归可以

补血养肝、和血调经,当归不仅可以增强熟地的补血作用,又可起到“补而不滞”的作用。臣药为桂枝和鸡血藤,桂枝可以祛风散寒、温经通络,鸡血藤可以祛瘀生新、活血补血、舒筋活络。佐药为淫羊藿,可以温肾壮阳、强筋骨、祛风湿,与滋补肾阴的药物相伍,可以起到“阳中求阴”的作用。木瓜可以舒筋活络、祛风除湿、通痹止痛;鹿衔草可以补肝益肾、祛风除湿、活血通络;牛膝可以补肝肾、强筋骨、活血通络,在本方中还有引药下行的作用。

蜡疗在中国历史悠久,《本草纲目》载有:“用蜡二斤,于悉罗中熔,捏作一兜鍪,势可合脑大小,搭头致额,其病立止也。于破伤风湿、暴风身冷、脚上冻疮……均有奇效。”蜡疗可以通过温热作用将体内的风寒湿邪驱出体外,而且石蜡在冷却过程中体积逐渐缩小,可以起到机械压迫作用,能够减轻组织水肿,缓解疼痛等症状^[17]。蜡疗临床应用较为广泛,治疗 KOA 效果良好^[18]。蜡疗治疗 KOA,主要通过扩张局部毛细血管来增加其通透性,可以加速炎症物质吸收,减轻肿胀程度,缓解疼痛症状^[19]。养血方联合蜡疗治疗 KOA,可以突出中医药治疗早期 KOA 的独特优势^[20-21]。

软骨细胞凋亡在骨关节炎的发生和发展中具有关键作用,因此其可能成为 KOA 的新治疗靶点^[22]。Fas/FasL 信号传导通路是细胞凋亡的主要途径^[23]。sFas 是 Fas 的变异产物,能介导 Fas、FasL 及 sFasL 的细胞凋亡^[24]。Fas 有 2 种存在形式,即膜型 Fas (mFas) 和 sFas,均可竞争结合 mFasL,当 sFas 与 mFasL 结合后,可抑制细胞凋亡^[25]。血清 sFas 含量,可以反映细胞凋亡水平^[26]。sFasL 可通过自分泌和旁分泌方式启动细胞凋亡过程,抑制 Fas 诱导的凋亡^[22]。Fas/FasL 与细胞凋亡密切相关,控制 Fas 及 FasL 的表达,可有效抑制软骨细胞的凋亡,从而达到保护膝关节软骨的目的^[27-29]。

软骨下骨的静脉闭塞或微血栓形成会使软骨下骨毛细血管内的血流量减少,引起软骨下骨缺血,导致软骨出现缺血性坏死^[30-31]。因此,软骨细胞的凋亡也是 KOA 的重要发病机制之一。本研究中,KOA 患者治疗开始后血清 sFas 及 sFasL 含量逐渐下降,可能与口服养血方联合蜡疗控制了 Fas 及 FasL 的表达,从而抑制膝关节软骨细胞凋亡,减轻炎症反应等有关。有学者认为,肾虚血瘀是 KOA 的重要病机之一,

补肾活血中药治疗 KOA 的作用机制即是促进软骨细胞增殖和软骨基质合成,抑制炎症因子生成和软骨细胞凋亡^[32]。

本组患者治疗结果显示,口服养血方联合蜡疗治疗 KOA 气血虚弱证,可以有效减轻临床症状,其可能通过抑制血清中 sFas 及 sFasL 的含量达到治疗目的。由于本研究纳入病例数较少,且观察时间有限,其远期疗效尚待进一步研究证实。

5 参考文献

- [1] RODDY E, ZHANG W, DOHERTY M. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review[J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(4): 544 - 548.
- [2] 李宏玉, 朱路文, 吴孝军, 等. 针刺结合蜡疗治疗膝关节的随机对照研究[J]. 2016, 35(8): 1001 - 1002.
- [3] 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.
- [4] HONG S, KIM EJ, LEE EJ, et al. TNF - α confers resistance to Fas - mediated apoptosis in rheumatoid arthritis through the induction of soluble Fas[J]. *Life Sci*, 2015, 122: 37 - 41.
- [5] ROMANO E, TERENCE R, MANETTI M, et al. Disease activity improvement in rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor - α inhibitors correlates with increased soluble Fas levels[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(10): 1961 - 1965.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994, 33.
- [7] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J]. *中国医刊*, 2007, 42(12): 30 - 32.
- [8] 韦贵康, 施杞. 实用中医骨伤科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006, 624 - 627.
- [9] KOHN MD, SASSOON AA, FERNANDO ND. Classifications in Brief: Kellgren - Lawrence Classification of Osteoarthritis[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2016, 474(8): 1886 - 1893.
- [10] 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, 352 - 353.
- [11] 高月江, 刘汉山, 杨洪芬. 针刺结合蜡疗治疗膝骨性关节炎 27 例[J]. *中医外治杂志*, 2014, 23(6): 36 - 37.
- [12] 张培璐, 王俊杰. 蜡疗联合中医外治法治疗膝骨性关节炎的研究进展[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2016, 22(2): 207 - 208.
- [13] 关雪峰, 杨永菊, 吕世伟, 等. 中西医结合综合康复疗法治疗膝骨关节炎的疗效观察[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(8): 1980 - 1982.
- [14] 彭时雨, 谢雁鸣, 黎元元, 等. 基于文献计量学方法对中医药治疗膝骨性关节炎主要流派的研究[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2016, 24(9): 36 - 41.
- [15] 车秉刚. 散瘀止痛汤治疗膝骨性关节炎随机平行对照研究[J]. *实用中医内科杂志*, 2017, 31(1): 22 - 24.
- [16] 李武平, 柳景红, 谭旭仪. 壮骨镇痛胶囊治疗膝骨性关节炎 44 例疗效观察[J]. *中医药导报*, 2014, 20(10): 57 - 58.
- [17] 王野, 李福生. 中药蜡疗结合超短波治疗膝关节滑膜炎疗效观察[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(8): 1876 - 1879.
- [18] 赵苏丹, 王秋萍, 张玉敏, 等. 不同温度中药蜡疗外敷对膝骨性关节炎的疗效观察护理[J]. *中国医疗设备*, 2016, (S1): 122.
- [19] 刘汉山, 安文秀, 焦光娟. 针刺结合蜡疗治疗膝骨关节炎临床疗效观察[J]. *陕西中医学院学报*, 2015, 38(3): 71 - 73.
- [20] 刘德玉. 膝骨关节炎的中西医结合防治新模式[J]. *中医正骨*, 2016, 28(9): 1 - 4.
- [21] 蒋科卫, 温建民, 焦权明, 等. 中西医对膝骨关节炎的认识和治疗[J]. *中医正骨*, 2016, 28(4): 59 - 61.
- [22] KIM HA, BLANCO FJ. Cell death and apoptosis in osteoarthritic cartilage[J]. *Curr Drug Targets*, 2007, 8(2): 333 - 345.
- [23] ORLINICK JR, VAISHNAW AK, ELKON KB. Structure and function of Fas/Fas ligand[J]. *Int Rev Immunol*, 1999, 18(4): 293 - 308.
- [24] 袁红. Fas/FasL 与凋亡研究进展[J]. *国外医学(生理、病理科学与临床分册)*, 2000, 20(1): 26 - 29.
- [25] HAYASHI S, MIURA Y, NISHIYAMA T, et al. Decoy receptor 3 expressed in rheumatoid synovial fibroblasts protects the cells against Fas - induced apoptosis[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(4): 1067 - 1075.
- [26] 饶芝国, 贺小旭, 杨二静. 阿托伐他汀对急性脑出血患者血清可溶性 Fas 和可溶性 Fas 配体的影响观察[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(10): 181 - 182.
- [27] 郭磊. 细胞凋亡在自身免疫发病机制中的作用[J]. *国外医学免疫学分册*, 1999, 22(1): 17 - 21.
- [28] CHUNG YJ, LEE JI, CHONG S, et al. Anti - proliferative effect and action mechanism of dexamethasone in human medullary thyroid cancer cell line[J]. *Endocr Res*, 2011, 36(4): 149 - 157.

(上接第 69 页)

- [29] MCLNNES IB, LIEW FY, GRACIE JA. Interleukin - 18 : a therapeutic target in rheumatoid arthritis? [J]. Arthritis Res Ther, 2005, 7(1) : 38 - 41.
- [30] IWANAGA H, MATSUMOTO T, ENOMOTO H, et al. Enhanced expression of insulin - like growth factor - binding proteins in human osteoarthritic cartilage detected by immunohistochemistry and in situ hybridization[J]. Osteoarthritis

Cartilage, 2005, 13(5) : 439 - 448.

- [31] HASHIMOTO S, SETAREH M, OCHS RL, et al. Fas/ Fas ligand expression and induction of apoptosis in chondrocytes[J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(10) : 1749 - 1755.
- [32] 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.

(收稿日期: 2018-03-19 本文编辑: 郭毅曼)