

三伏贴联合医用臭氧膝关节腔注射 治疗膝骨关节炎阳虚寒凝证

林涛¹, 郭艳幸², 吴丽芳¹, 吴超英¹, 郑梓灌¹

(1. 厦门医学院附属第二医院, 福建 厦门 361021;

2. 河南省洛阳正骨医院/河南省骨科医院, 河南 洛阳 471002)

摘要 目的:探讨三伏贴联合医用臭氧膝关节腔注射治疗膝骨关节炎阳虚寒凝证的临床疗效。**方法:**纳入膝骨关节炎阳虚寒凝证患者 40 例, 随机分为三伏贴联合医用臭氧组和塞来昔布联合盐酸氨基葡萄糖组, 每组 20 例。三伏贴联合医用臭氧组, 采用生白芥子、延胡索、甘遂、细辛、麝香、冰片、附子制成药饼贴敷内风市、膝髌、膝海等穴, 在初伏、中伏、末伏日分别贴敷 1 次, 每次 4~6 h, 共贴 3 次; 并于初伏日前 10 d 至末伏日后 10 d 内, 每周行医用臭氧膝关节腔注射 2 次, 共注射 10 次。塞来昔布联合盐酸氨基葡萄糖组, 采用塞来昔布片和盐酸氨基葡萄糖胶囊口服, 每日 2 次, 共服 5 周。治疗期间 2 组患者均行康复功能锻炼。分别于治疗前和治疗结束后, 采用酶联免疫吸附法检测患膝关节液中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 含量, 采用疼痛视觉模拟量表 (visual analogue scale, VAS) 评分评价患膝疼痛情况, 采用改良 Lysholm 膝关节评分标准评价患膝功能。**结果:**治疗前 2 组患者患膝关节液中 TNF- α 含量、患膝疼痛 VAS 评分、患膝功能 Lysholm 评分比较, 组间差异均无统计学意义 [(89.51 \pm 11.76) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, (87.48 \pm 10.61) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $t=0.573$, $P=0.570$; (7.52 \pm 0.56) 分, (7.48 \pm 0.61) 分, $t=0.216$, $P=0.830$; (74.62 \pm 7.38) 分, (75.04 \pm 7.52) 分, $t=0.178$, $P=0.859$]; 治疗结束后, 三伏贴联合医用臭氧组患膝关节液中 TNF- α 含量和患膝疼痛 VAS 评分低于塞来昔布联合盐酸氨基葡萄糖组, 患膝功能 Lysholm 评分高于塞来昔布联合盐酸氨基葡萄糖组 [(41.83 \pm 7.85) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, (64.42 \pm 8.32) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $t=8.832$, $P=0.000$; (2.10 \pm 0.25) 分, (4.02 \pm 0.32) 分, $t=21.145$, $P=0.000$; (88.64 \pm 8.35) 分, (82.12 \pm 8.28) 分, $t=2.480$, $P=0.018$]。**结论:**对于膝骨关节炎阳虚寒凝证, 采用三伏贴联合医用臭氧膝关节腔注射治疗和采用塞来昔布片联合盐酸氨基葡萄糖胶囊口服治疗, 均能降低患膝关节液中 TNF- α 含量、缓解患膝疼痛、改善患膝功能, 且前者疗效优于后者。

关键词 骨关节炎; 膝; 穴位贴敷法; 臭氧; 注射; 关节内

External application of dog-days strapping combined with knee intra-articular injection of medical ozone for treatment of knee osteoarthritis with yang-deficiency and cold-congelation syndrome

LIN Tao¹, GUO Yanxing², WU Lifang¹, WU Chaoying¹, ZHENG Ziguan¹

1. The Second Affiliated Hospital of Xiamen Medical College, Xiamen 361021, Fujian, China

2. Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital, Luoyang 471002, Henan, China

ABSTRACT Objective: To explore the clinical curative effects of dog-days strapping combined with intra-articular injection of medical ozone for treatment of knee osteoarthritis (KOA) with yang-deficiency and cold-coagulation syndrome. **Methods:** Forty patients with yang-deficiency and cold-coagulation type KOA were enrolled in the study and were randomly divided into group A and group B, 20 cases in each group. The patients in group A were treated with medical cakes made of raw white mustard seed, rhizoma corydalis, kansui root, asarum, musk, borneol and radix aconiti carmichaeli at the acupoints including Neifengshi (内风市), Xiliao (膝髌) and Xihai (膝海) on the 1st, 2nd and last dog-day in summer respectively for consecutive 3 times, 4-6 hours at a time. Moreover, the knee intra-articular injections of medical ozone were performed on patients in group A from the 10th day before the 1st dog-day to the 10th day after the last dog-day, twice a week for 10 times. The patients in group B were treated with oral applications of celecoxib tablets and glucosamine hydrochloride capsules, twice a day for consecutive 5 weeks. The functional rehabilitation exercises were performed on all patients in the 2 groups during the treatment period. The content of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in knee synovial fluid was detected by using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and the knee pain and knee function were evaluated by using visual analogue scale (VAS) and modified

Lysholm knee scoring standards respectively before the treatment and after the end of the treatment. **Results:** There was no statistical difference in the content of TNF- α in knee synovial fluid, knee pain VAS scores and Lysholm knee function scores between the 2 groups before the treatment (89.51 \pm 11.76 vs 87.48 \pm 10.61 μ g/L, $t=0.573$, $P=0.570$; 7.52 \pm 0.56 vs 7.48 \pm 0.61 points, $t=0.216$, $P=0.830$; 74.62 \pm 7.38 vs 75.04 \pm 7.52 points, $t=0.178$, $P=0.859$). The content of TNF- α in knee synovial fluid and the knee pain VAS scores were lower, and the Lysholm knee function scores were higher in group A compared to group B after the end of the treatment (41.83 \pm 7.85 vs 64.42 \pm 8.32 μ g/L, $t=8.832$, $P=0.000$; 2.10 \pm 0.25 vs 4.02 \pm 0.32 points, $t=21.145$, $P=0.000$; 88.64 \pm 8.35 vs 82.12 \pm 8.28 points, $t=2.480$, $P=0.018$). **Conclusion:** For patients with yang-deficiency and cold-coagulation type KOA, both combination therapy of external application of dog-days strapping and knee intra-articular injection of medical ozone and combination therapy of oral applications of celecoxib tablets and glucosamine hydrochloride capsules can reduce the content of TNF- α in knee synovial fluid, relieve knee pain and improve knee function, moreover, the former surpasses the latter in clinical curative effects.

Keywords osteoarthritis, knee; acupoint sticking therapy; ozone; injections, intra-articular

膝骨关节炎是一种慢性膝关节疾病,临床主要表现为膝关节疼痛、活动受限和畸形^[1]。目前临床治疗膝骨关节炎主要采用非甾体类抗炎药、软骨保护剂等药物治疗或手术治疗。非甾体类抗炎药的使用虽可缓解疼痛,但长期应用会增加消化道出血的风险及心血管事件和全因死亡的发生率^[2-3]。手术治疗多采用截骨术、人工关节置换术等,主要针对出现持续性疼痛及进行性膝关节畸形的中后期膝骨关节炎患者,风险较大、费用较高。因此,寻找一种有效、无创、廉价、方便的膝骨关节炎治疗方法,成为学界的共识^[4]。2015 年 6 月至 2017 年 9 月,笔者采用三伏贴联合医用臭氧膝关节腔注射和塞来昔布片联合盐酸氨基葡萄糖胶囊口服 2 种方法治疗膝骨关节炎阳虚寒凝证患者 40 例,并对 2 种方法的疗效进行了比较,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 在厦门医学院附属第二医院门诊治疗的膝骨关节炎患者 40 例,男 15 例、女 25 例;年龄 40~65 岁,中位数 59 岁;左膝 20 例,右膝 15 例,双膝 5 例;病程 2 个月至 10 年,中位数 5 年。本研究试验方案经厦门医学院附属第二医院医学伦理委员会审查通过。

1.2 诊断标准

1.2.1 疾病诊断标准 参照《实用骨科学》中膝骨关节炎诊断标准^[1]:①过去 1 个月膝关节疼痛频发;②活动时摩擦音;③膝关节晨僵 ≤ 30 min;④年龄 ≥ 40 岁;⑤膝关节骨端肥大伴骨质增生。满足①②③④或①②③⑤者,即诊断为膝骨关节炎。

1.2.2 中医证候诊断标准 参照《中医病证诊断疗效标准》中骨痹阳虚寒凝证辨证标准^[5]:膝关节疼痛、重着,屈伸不利,天气变化加重,昼轻夜重,遇寒痛增,

得热稍减。舌淡,苔白,脉沉细缓。

1.3 分期标准 依据 Lequesne 膝骨关节炎严重指数^[6]和 Kellgren-Lawrence 膝骨关节炎 X 线分级标准^[7]制定分期标准。早期:膝部酸软无力、轻度疼痛,上下楼梯明显,膝关节功能活动正常,关节周围轻度压痛,推髌试验阳性,髌骨研磨试验阳性,X 线分级 0~I 级。中期:膝关节肿胀、畸形,周围压痛明显,屈伸轻度受限,关节有弹响或摩擦音,X 线分级 II~III 级。晚期:膝关节疼痛严重,关节功能明显受限,关节内翻或外翻畸形,X 线分级 IV 级。

1.4 纳入标准 ①年龄 40~65 岁;②符合上述疾病诊断标准和中医证候诊断标准;③符合上述分期标准中早期或中期标准;④本次治疗开始前 1 个月内未用过非甾体类、软骨保护类或皮质类固醇药物;⑤体质指数 < 25 kg \cdot m⁻²;⑥对本研究方案知情同意,并签署知情同意书。

1.5 排除标准 ①有膝关节外伤史者;②合并膝关节骨折、脱位及韧带断裂等损伤者;③合并痛风性关节炎、类风湿关节炎者;④合并葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症者;⑤合并癌症、甲状腺功能亢进或血小板减少症者;⑥正在服用血管紧张素转化酶抑制剂或未出洗脱期者;⑦膝关节局部皮肤破损或感染者;⑧有药物或食物过敏史者;⑨有精神疾病病史者;⑩妊娠或哺乳期妇女;⑪预计依从性差者。

1.6 退出标准 ①出现不良反应不宜继续进行试验者;②未按要求接受本试验方案治疗者;③治疗过程中由于各种原因采用本试验治疗方案外的其他治疗方法干预者。

2 方法

2.1 分组方法 共纳入膝骨关节炎阳虚寒凝证患者

40 例,采用随机数字表随机分为三伏贴联合医用臭氧组和塞来昔布联合盐酸氨基葡萄糖组,每组 20 例。

2.2 治疗方法

2.2.1 三伏贴联合医用臭氧组 ①三伏贴:生白芥子、延胡索、甘遂、细辛、麝香、冰片、附子按 20:20:10:10:1:1:1 的比例制备,药物粉碎后,过 80~120 目筛。鲜生姜洗净并粉碎,3 层无菌纱布渗滤,制取生姜汁。按照 10 g 药粉加 10 mL 生姜汁的比例将药物制成直径约 2 cm、厚约 1 cm 的圆形药饼。取郑氏伤科经验穴内风市、膝髌、膝海^[8]为主穴,以犊鼻、阳陵泉、血海、足三里、三阴交为配穴,局部消毒后,将制备好的药饼用医用敷料贴敷于选定的穴位上。以农历夏至后的第 3 个庚日为“初伏”、第 4 个庚日为“中伏”、立秋后第 1 个庚日为“末伏”,在初伏、中伏、末伏日分别贴敷 1 次,每次 4~6 h,共贴 3 次。②医用臭氧膝关节腔注射:患者仰卧位,膝关节周围消毒,铺巾。以髌骨上缘水平线与髌骨外缘垂直线的交点为穿刺点,行膝关节穿刺,将 20 mL 浓度为 40 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的医用臭氧注入关节腔。注射后被动屈伸患膝,确保臭氧在关节腔中均匀分布,治疗完成后休息 5 min。于初伏日前 10 d 至末伏日后 10 d 内每周注射 2 次,共注射 10 次。

2.2.2 塞来昔布联合盐酸氨基葡萄糖组 塞来昔布片(辉瑞制药有限公司生产,批准文号:国药准字 J20120063)口服,每次 0.2 g,每日 2 次。盐酸氨基葡萄糖胶囊(香港澳美制药厂生产,批准文号:国药准字 HC20090009)口服,每次 0.75 g,每日 2 次。共服用 5 周。

2.2.3 康复锻炼 治疗期间 2 组患者均行多角度等长肌力锻炼、肌肉牵张锻炼及有氧步行锻炼。多角度等长肌力锻炼,间隔角度 20°,持续收缩 10 s 后,休息 10 s,10 次为 1 组,每日 10 组;肌肉牵张锻炼,每 20 s 休息 10 s,3 次为 1 组,每日 2 组;有氧步行锻炼,每次

30 min,每周 3 次。

2.3 疗效评价方法 分别于治疗前和治疗结束后,采用酶联免疫吸附法检测患膝关节液中 TNF- α 含量,采用疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)^[9] 评分评价患膝疼痛情况,采用改良 Lysholm 膝关节评分标准^[10] 评价患膝功能。

2.4 数据统计方法 采用 SPSS13.0 统计软件处理数据;2 组患者年龄、病程、体质量指数及患膝疼痛 VAS 评分、患膝功能 Lysholm 评分的组间比较采用 t 检验;2 组患者性别、发病部位的组间比较采用 χ^2 检验;检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 分组结果 2 组患者基线资料比较,组间差异无统计学意义,具有可比性(表 1)。

3.2 疗效评价结果 治疗前 2 组患者患膝关节液中 TNF- α 含量、患膝疼痛 VAS 评分、患膝功能 Lysholm 评分比较,组间差异均无统计学意义;治疗结束后,三伏贴联合医用臭氧组患膝关节液中 TNF- α 含量和患膝疼痛 VAS 评分低于塞来昔布联合盐酸氨基葡萄糖组,患膝功能 Lysholm 评分高于塞来昔布联合盐酸氨基葡萄糖组(表 2)。

4 讨论

膝骨性关节炎属中医学“骨痹”范畴。该病病理机制复杂,主要病理表现为关节软骨、软骨下骨、关节边缘骨质的破坏与增生及关节周围附属结构(肌肉、韧带、滑膜、关节囊)的继发病变。目前关于该病的前沿研究集中于细胞因子、基因调控及组织工程领域,研究发现的新技术可减缓关节炎病理进程,促进骨软骨修复^[11-13]。但这些疗法目前尚处于研究阶段,其安全性、有效性仍需进一步临床验证。

三伏贴疗法是中医时间学和外治法的结合,利用外用药物进行穴位敷贴,通过药物、腧穴、经络等的作用,达到调整阴阳、扶正祛邪、条畅气血的目的,其理

表 1 2 组膝骨关节炎阳虚寒凝证患者基线资料比较

组别	样本量 (例)	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)	体质量指数 ($\bar{x} \pm s$, $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	发病部位(例)		
		男	女				左侧	右侧	双侧
三伏贴联合医用 臭氧组	20	8	12	60.24 \pm 4.67	68.12 \pm 8.03	24.01 \pm 2.64	11	6	3
塞来昔布联合盐 酸氨基葡萄糖组	20	7	13	59.87 \pm 5.12	66.24 \pm 7.85	23.87 \pm 2.53	9	9	2
检验统计量		$\chi^2=0.107$		$t=0.239$	$t=0.749$	$t=0.171$	$\chi^2=1.000$		
P 值		0.744		0.813	0.459	0.865	0.607		

表 2 2 组膝关节炎阳虚寒凝证患者治疗前后各项疗效评价指标比较

组别	样本量 (例)	关节液中 TNF- α 含量 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)		患膝疼痛 VAS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)		患膝功能 Lysholm 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	
		治疗前	治疗结束后	治疗前	治疗结束后	治疗前	治疗结束后
三伏贴联合医用 臭氧组	20	89.51 \pm 11.76	41.83 \pm 7.85	7.52 \pm 0.56	2.10 \pm 0.25	74.62 \pm 7.38	88.64 \pm 8.35
塞来昔布联合盐酸 氨基葡萄糖组	20	87.48 \pm 10.61	64.42 \pm 8.32	7.48 \pm 0.61	4.02 \pm 0.32	75.04 \pm 7.52	82.12 \pm 8.28
<i>t</i> 值		0.573	8.832	0.216	21.145	0.178	2.480
<i>P</i> 值		0.570	0.000	0.830	0.000	0.859	0.018

TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; VAS: 视觉模拟量表

论基础为《黄帝内经》中“春夏养阳”及“天人相应”理论。中医学认为人应法天地顺四时,故于夏季三伏阳气旺盛、腠理开泄之际,治以温通阳气之法,顺势而疗之,治本以固源,对于阳虚寒凝型疾病可起事半功倍之效。

《素问·调经论》曰:“血气者,喜温而恶寒,寒则泣不能流,温则消而去之。”温则养阳,使气血条达,通则不痛。三伏贴贴敷用药俱为辛温之品,附子有温肾扶阳、散寒止痛、补益命门的作用;白芥子、甘遂辛香走窜、药性威猛,对皮肤、黏膜有发泡作用;延胡索、细辛有活血、行气、止痛的作用;辅以通经走窜、开窍活络之麝香、冰片;诸药合用共奏散寒除湿、通畅经络、调和气血之功。穴位贴敷的机理复杂,选定的穴位受药物刺激激发经气,发挥药物和经络的双重作用。芥子碱硫酸盐、延胡索乙素、细辛挥发油可改变皮肤角质层,提高细胞膜流动性,有较强的经皮渗透作用^[14]。附子总生物碱具有抗炎、镇痛、保护和修复关节软骨的作用^[15]。麝香醇可抑制炎症渗出,降低炎症介质表达,有镇痛作用^[16]。延胡索乙素通过阻断多巴胺受体、抑制黏附分子表达,有解痉、止痛之效^[17]。冰片左旋龙脑可增加局部的通透性、具有抗炎镇痛作用^[18]。本研究所选主穴内风市、膝髁、膝海膝部 3 穴是郑怀贤教授临证总结而来,内风市为股薄肌、内收肌对应点,膝髁股外侧肌、髂胫束对应点,膝海为缝匠肌、股薄肌对应点,3 穴合用理筋、调筋、柔筋以治疗膝关节疾病。

臭氧具有强氧化性,臭氧治疗骨关节炎的机制包括以下几个方面:①诱导抗氧化酶过度表达、抑制超强免疫反应;②改善微循环,恢复血管弹性,改善血流动力学^[19];③减轻组织缺氧,增强抗炎能力^[20];④刺激神经末梢释放内啡肽、脑啡肽等物质,减轻疼痛,改善关节功能^[21]。功能锻炼是一种积

极、主动的康复方法,也是骨科疾病治疗的基本原则,对于病情的控制和关节功能的改善具有不可替代的作用^[22]。

本研究结果表明,对于膝关节炎阳虚寒凝证,采用三伏贴联合医用臭氧膝关节腔注射治疗和采用塞来昔布片联合盐酸氨基葡萄糖胶囊口服治疗,均能降低患膝关节液中 TNF- α 含量、缓解患膝疼痛、改善患膝功能,且前者疗效优于后者。

5 参考文献

- [1] 田伟. 实用骨科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 225-229.
- [2] LIU Q, NIU J B, LI H, et al. Knee symptomatic osteoarthritis, walking disability, nsoids use and all-cause mortality: population-based wuchuan osteoarthritis study [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 3309.
- [3] XING D, XU Y K, LIU Q, et al. Osteoarthritis and all-cause mortality in worldwide populations: grading the evidence from a meta-analysis [J]. Sci Rep, 2016, 6: 24393.
- [4] 刘献祥. 中医药治疗膝骨性关节炎的研究现状[J]. 中医正骨, 2012, 24(1): 3-7.
- [5] 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: 30-31.
- [6] LEQUESNE M G. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis [J]. J Rheumatol, 1997, 24(4): 779-781.
- [7] KELLGREN J H, LAWRENCE J S. Radiological assessment of osteoarthrosis [J]. Ann Rheum Dis, 1957, 16(4): 494-502.
- [8] 冉德洲, 蓝肇熙, 梁岷, 等. 郑怀贤医著集粹[M]. 成都: 四川大学出版社, 1998: 198-199.
- [9] 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.
- [10] 胡永成, 邱贵兴, 马信龙, 等. 骨科疾病疗效评价标准[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 206.

(下转第 30 页)