

祛风寒湿洗剂薰洗治疗膝骨关节炎风寒湿痹证

熊巍, 吴忌, 喻衫

(四川省骨科医院, 四川 成都 610041)

摘要 目的:观察祛风寒湿洗剂薰洗治疗膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)风寒湿痹证的临床疗效和安全性,并探讨其可能的作用机制。**方法:**2016 年 1—12 月收治 40 例 KOA 风寒湿痹证患者,均采用祛风寒湿洗剂薰洗治疗,每日 2 次,连续治疗 4 周。分别于治疗前、治疗开始后 1、3、6、12 个月评定患者的膝关节疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分、美国膝关节学会评分(the Knee Society Score, KSS),测定血浆及关节液中白细胞介素(interleukin-17, IL-17)含量,观察治疗期间并发症的发生情况。**结果:**治疗过程中,患者均未出现皮肤过敏、烫伤等并发症。患者治疗前后不同时点的膝关节疼痛 VAS 评分、KSS、血浆及关节液 IL-17 含量比较,差异均有统计学意义[VAS 评分: (6.64 ± 1.65) 分, (3.26 ± 1.43) 分, (3.58 ± 1.72) 分, (3.74 ± 1.54) 分, (3.95 ± 1.73) 分, $F=28.609$, $P=0.000$; KSS: (56.41 ± 8.75) 分, (89.23 ± 8.58) 分, (87.69 ± 8.65) 分, (84.57 ± 8.39) 分, (80.53 ± 9.72) 分, $F=95.529$, $P=0.000$; 血浆 IL-17 含量: (6.61 ± 1.78) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, (4.17 ± 1.52) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, (4.57 ± 1.65) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, (4.86 ± 1.59) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, (5.15 ± 1.76) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $F=12.592$, $P=0.000$; 关节液 IL-17 含量: (7.44 ± 1.57) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, (5.23 ± 1.86) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, (5.58 ± 1.62) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, (5.77 ± 1.81) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, (5.95 ± 1.64) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $F=9.983$, $P=0.000$]。治疗开始后 1、3、6、12 个月时患者的膝关节疼痛 VAS 评分均低于治疗前($P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$), KSS 均高于治疗前($P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$), 血浆及关节液 IL-17 含量均低于治疗前(血浆 IL-17 含量: $P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$; 关节液 IL-17 含量: $P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$); 随着时间延长, 治疗开始后各时点的 VAS 评分逐渐增高($P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$), KSS 逐渐降低($P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$), 血浆及关节液 IL-17 含量均逐渐增高(血浆 IL-17 含量: $P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$; 关节液 IL-17 含量: $P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$)。**结论:**祛风寒湿洗剂薰洗治疗 KOA 风寒湿痹证,可有效减轻患者的膝关节疼痛症状,改善膝关节功能,安全性较高,但随着时间延长,疗效逐渐减弱;其作用机制可能与降低血浆及关节液中的 IL-17 含量有关。

关键词 骨关节炎;膝;痹证;薰洗;白细胞介素 17

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是由多种因素引起膝关节软骨纤维化、破裂、溃疡、脱失而导致的以关节疼痛、功能障碍为主要表现的退行性疾病^[1-2]。近年来的研究表明,炎症因子在 KOA 的发生发展中起着重要的作用,可以破坏软骨细胞的合成与分解代谢平衡^[3]。白细胞介素 17(interleukin-17, IL-17)的基因多态性与 OA 的易感性有关, KOA 患者血浆及关节液中 IL-17 表达水平较高^[4-5]。KOA 属中医学“骨痹”“痹证”等范畴,风寒湿痹证是其中一种常见证候,治疗以祛风除湿、散寒通络为原则。祛风寒湿洗剂是我院治疗 KOA 风寒湿痹证的自拟方剂,在临床中取得了较为满意的临床疗效。为进一步验证其临床疗效,并探讨其可能的作用机制,我们进行了临床观察,现总结报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的 40 例患者均为 2016 年

1—12 月在四川省骨科医院门诊治疗的 KOA 风寒湿痹证患者。男 11 例,女 29 例;年龄 45~60 岁,中位数 54 岁;体质指数 $22.1 \sim 28.5 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$,中位数 $25.7 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$;均为单膝发病,其中左膝病变 22 例、右膝病变 18 例;病程 6~35 个月,中位数 19 个月;按照 Kellgren-Lawrence 分级标准,0 级 5 例、I 级 11 例、II 级 24 例。

1.2 诊断标准 采用中华医学会骨科学分会关节外科学组发布的《骨关节炎诊疗指南(2007 年版)》中 KOA 的诊断标准^[1]。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②中医辨证为风寒湿痹证^[6];③年龄 40~60 岁;④ Kellgren-Lawrence 分级^[7]为 0 级至 II 级;⑤同意参与本研究,签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①近 3 个月内进行过膝关节腔注射治疗者;②合并肝肾功能障碍、免疫系统疾病、血液系统疾病、肿瘤、精神疾病者;③有药物过敏史者;④有

膝关节感染、关节结核、手术史者;⑤合并类风湿关节炎、风湿性关节炎、创伤性膝关节炎者。

2 方 法

2.1 中药熏洗 均采用中药熏洗治疗,方药选用四川省骨科医院自拟的祛风寒湿洗剂,药物组成包括:独活 45 g、肉桂 45 g、吴茱萸 45 g、甘松 45 g、土茯苓 45 g、威灵仙 45 g、陈皮 30 g、大血藤 30 g、川芎 30 g、藁本 30 g、骨碎补 30 g、桐叶藤 30 g、苍术 15 g、细辛 15 g。将这些药物装入纱布袋中,加水 2000 mL,煎煮 40 min 后先以蒸汽熏蒸患膝 10 min,当药液温度低于 45 ℃ 时再泡洗患膝 30 min。每日 2 次,连续治疗 4 周。

2.2 疗效和安全性评定与 IL-17 含量测定 分别于治疗前、治疗开始后 1、3、6、12 个月评定患者的膝关节疼痛视觉模拟量表 (visual analogue scale, VAS) 评分^[7]、美国膝关节学会评分 (the Knee Society Score, KSS)^[8],测定血浆及关节液 IL-17 含量。血浆及关节液 IL-17 含量测定时每位患者每次分别抽取肘前静脉血 10 mL 及患侧膝关节液 2 mL,采用 ELISA 检测试剂盒 (北京百奥莱博科技有限公司) 测定。观察治疗期间并发症的发生情况。

2.3 数据统计 采用 SPSS19.0 软件进行数据统计分析。患者治疗前后 VAS 评分、KSS、血浆及关节液 IL-17 含量不同时间点的总体比较均采用单因素方差分析,同一指标不同时间点的两两比较均采用 LSD-t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结 果

治疗过程中,患者均未出现皮肤过敏、烫伤等并发症。患者治疗前后不同时间点的膝关节疼痛 VAS 评分、KSS、血浆及关节液 IL-17 含量比较,差异均有统计学意义。治疗开始后 1、3、6、12 个月时患者的膝关节疼痛 VAS 评分均低于治疗前 ($P=0.000, P=0.000, P=$

$0.000, P=0.000$), KSS 均高于治疗前 ($P=0.000, P=0.000, P=0.000, P=0.000$), 血浆及关节液 IL-17 含量均低于治疗前 (血浆 IL-17 含量: $P=0.000, P=0.000, P=0.000, P=0.000$; 关节液 IL-17 含量: $P=0.000, P=0.000, P=0.000, P=0.000$); 随着时间延长,治疗开始后各时点的 VAS 评分逐渐增高 ($P=0.000, P=0.000, P=0.000$), KSS 逐渐降低 ($P=0.000, P=0.000, P=0.000$), 血浆及关节液 IL-17 含量均逐渐增高 (血浆 IL-17 含量: $P=0.000, P=0.000, P=0.000$; 关节液 IL-17 含量: $P=0.000, P=0.000$)。见表 1。

4 讨 论

细胞因子在 KOA 发病中扮演着重要角色。IL-17 是由辅助性 T 细胞 17 分泌的一种蛋白,与细胞因子具有相似的生物学特性, KOA 患者关节液中 IL-17 的含量增加^[9]。IL-17 不但可以促进软骨基质降解,抑制软骨细胞及其外基质合成,还可以诱导前列腺素以及一氧化氮合成^[10]。炎性环境下,炎性细胞因子通过相互协同作用,可加重对软骨的破坏。在 KOA 发生过程中,IL-17 可针对软骨细胞和滑膜成纤维细胞膜表面的抗原发生直接细胞免疫应答效应^[11-12],上调软骨细胞及滑膜成纤维细胞中基质金属蛋白酶的表达,而后者是引起软骨降解的潜在物质^[11]。IL-17 还可增强关节软骨细胞一氧化氮合酶表达,诱导关节软骨破坏^[10]。此外,IL-17 可能在 KOA 的发病机制中发挥关键作用,与疼痛关系密切^[13]。

中医学理论认为, KOA 属中医学“骨痹”“痹证”等范畴,主要是由风寒湿热痹阻脉络,经脉气血不通所致,属于虚实夹杂证。《素问·痹论》指出:“五脏皆有合,久病而不去者,内舍于其合也。故骨痹不已,复感于邪,内舍于肾”“所谓痹者,各以其时重感于风

表 1 40 例膝骨关节炎风寒湿痹证患者治疗前后疗效指标及 IL-17 含量测定结果

测定时间	样本量 (例)	VAS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	KSS ($\bar{x} \pm s$, 分)	血浆 IL-17 含量 ($\bar{x} \pm s$, pg · mL ⁻¹)	关节液 IL-17 含量 ($\bar{x} \pm s$, pg · mL ⁻¹)
治疗前	40	6.64 ± 1.65	56.41 ± 8.75	6.61 ± 1.78	7.44 ± 1.57
治疗开始后 1 个月	40	3.26 ± 1.43	89.23 ± 8.58	4.17 ± 1.52	5.23 ± 1.86
治疗开始后 3 个月	40	3.58 ± 1.72	87.69 ± 8.65	4.57 ± 1.65	5.58 ± 1.62
治疗开始后 6 个月	40	3.74 ± 1.54	84.57 ± 8.39	4.86 ± 1.59	5.77 ± 1.81
治疗开始后 12 个月	40	3.95 ± 1.73	80.53 ± 9.72	5.15 ± 1.76	5.95 ± 1.64
F 值		28.609	95.529	12.592	9.983
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

IL-17: 白细胞介素 17; VAS: 视觉模拟量表; KSS: 美国膝关节学会评分

寒湿者也。”而在《素问·评热病论》中也有“风雨寒热,不得虚,不能独伤人”“不与风寒湿气合,故不为痹”的叙述。现代医学研究也显示,KOA 产生的疼痛可能与静脉回流受阻有关^[14],与中医学理论中所述的经脉瘀阻的发病机制吻合。本研究中的祛风寒湿洗剂是由《备急千金要方》中的独活寄生汤演化而成,方中独活为君药,善下行,除骨痹,祛风寒湿邪;臣以肉桂、吴茱萸、甘松、土茯苓、威灵仙,肉桂温经散寒、通利血脉,吴茱萸散寒止痛,甘松理气止痛、除湿消肿,土茯苓除湿止痛、通利关节,威灵仙祛风除湿、通络止痛;陈皮、大血藤、川芎、藁本、骨碎补、桐叶藤、苍术、细辛共为佐药,陈皮、苍术理气除湿,大血藤、川芎行气活血、祛风止痛,藁本祛风散寒、除湿止痛,骨碎补补肾强骨止痛,桐叶藤舒筋活络、祛风活血,细辛祛风散寒。全方具有祛风除湿、散寒止痛、温经通络、补益肝肾的功效。

治疗后患者的膝关节疼痛 VAS 评分较治疗前降低、KSS 评分较治疗前增加,但随着随访时间的延长,VAS 评分又逐渐增加,KSS 评分逐渐下降,说明祛风寒湿洗剂熏洗治疗 KOA 风寒湿痹证,可减轻膝关节疼痛症状,改善膝关节功能,但随着时间的延长,疗效逐渐减弱。张海森等^[15-16]的研究表明,健康人血浆 IL-17 含量为 $2.4 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,膝关节液中 IL-17 含量为 $2.47 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,均低于本组患者治疗前后的含量。本组患者血浆及关节液 IL-17 含量在治疗后显著降低,但随时间延长,血浆及关节滑液 IL-17 含量逐渐升高。有研究表明,KOA 患者关节滑液中 IL-17 的含量高于健康人^[17],且 IL-17 的含量与 KOA 疼痛程度呈正相关^[18],可反映 KOA 的严重程度和进展^[19-20]。

本研究的结果表明,祛风寒湿洗剂熏洗治疗 KOA 风寒湿痹证,可有效减轻患者的膝关节疼痛症状,改善膝关节功能,安全性较高,但随着时间延长,疗效逐渐减弱;其作用机制可能与降低血浆及关节液中的 IL-17 含量有关。

5 参考文献

- [1] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊疗指南(2007 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(10): 793-796.
- [2] 秦红照. 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[J]. 中医正骨, 2018, 30(7): 62-63.
- [3] HULIN - CURTIS S L, BIDWELL J L, PERRY M J. Evaluation of IL18 and IL18R1 polymorphisms: genetic susceptibility to knee osteoarthritis[J]. Int J Immunogenet, 2012, 39(2): 106-109.
- [4] 张海森, 白玉明, 靳胜利, 等. 白细胞介素-17 基因多态性与骨关节炎易感性之间的相关性研究[J]. 中华骨科杂志, 2016, 36(22): 1450-1455.
- [5] KAN J I, MISHIMA S, KASHIWAKURA J I, et al. Interleukin-17 A expression in human synovial mast cells in rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. Allergol Int, 2016, 65(Suppl): S11-S16.
- [6] 李西海, 张翼, 叶蕪芝, 等. 独活寄生汤治疗风寒湿痹型膝骨关节炎的机制[J]. 中医正骨, 2012, 24(1): 68-71.
- [7] BOSSMANN T, BRAUNER T, HORSTMANN T. Differences in pain intensity in anti- and pro-nociceptive pain profile subgroups in patients with knee osteoarthritis[J]. Pain Manag, 2018, 8(1): 27-36.
- [8] SILVA A L, DEMANGE M K, GOBBI R G, et al. Translation and Validation of the Knee Society Score - KSS for Brazilian Portuguese[J]. Acta Ortop Bras, 2012, 20(1): 25-30.
- [9] VAN DER WAART A B, VAN DER VELDEN W J, BLIJLEVEN N M, et al. Targeting the IL17 pathway for the prevention of graft-versus-host disease[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(6): 752-759.
- [10] WANG K, XU J, CAI J, et al. Plasma levels of resistin and interleukin-17 are associated with increased cartilage defects and bone marrow lesions in patients with knee osteoarthritis[J]. Mod Rheumatol, 2017, 27(2): 339-344.
- [11] WANG K, XU J H, CAI J Y, et al. Serum levels of interleukin-17 and adiponectin are associated with infrapatellar fat pad volume and signal intensity alteration in patients with knee osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18(1): 193.
- [12] DELIGNE C, CASULLI S, PIGENET A, et al. Differential expression of interleukin-17 and interleukin-22 in inflamed and non-inflamed synovium from osteoarthritis patients[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23(11): 1843-1852.
- [13] HAYASHI D, ROEMER F W, GUERMAZI A. Imaging for osteoarthritis[J]. Ann Phy Rehabil Med, 2016, 59(3): 161-169.
- [14] 吕颖智. 化瘀除湿通痹方对肾虚血瘀型膝骨关节炎患者疗效观察及对关节液中炎症因子、氧化应激因子的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(3): 205-208.

(下转第 79 页)