

三伏贴贴敷联合臭氧关节腔注射 治疗膝骨关节炎阳虚寒凝证

林涛¹, 郭艳幸², 吴丽芳¹, 郑梓灌¹, 张慧铭¹, 陈燕超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:探讨三伏贴贴敷联合臭氧关节腔注射治疗膝骨关节炎阳虚寒凝证的临床疗效。**方法:**2018 年 6 月至 2020 年 6 月, 采用三伏贴贴敷联合臭氧关节腔注射治疗膝骨关节炎阳虚寒凝证患者 20 例。男 8 例, 女 12 例。年龄 40~65 岁, 中位数 59 岁。左膝 10 例, 右膝 6 例, 双膝 4 例。按照 Kellgren - Lawrence 分级标准, I 级 10 膝、II 级 14 膝。病程 3 个月至 9 年, 中位数 66 个月。分别于治疗前和治疗结束后 5 周, 采用酶联免疫吸附法测定膝关节液中白细胞介素 (interleukin, IL) - 1 β 、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) - 13 的含量, 采用膝部疼痛视觉模拟量表 (visual analogue scale, VAS) 和西安大略和麦克马斯特大学 (Western Ontario and McMaster Universities, WOMAC) 骨关节炎指数评价临床疗效。**结果:**所有患者均完成治疗及疗效评价。治疗结束后 5 周, 患者膝关节液中 IL - 1 β 、TNF - α 、MMP - 13 的含量及膝部疼痛 VAS 评分、WOMAC 骨关节炎指数均低于治疗前 [(8.75 \pm 2.83) ng \cdot L⁻¹, (3.72 \pm 2.21) ng \cdot L⁻¹, t = 6.252, P = 0.000; (89.51 \pm 11.76) ng \cdot L⁻¹, (41.83 \pm 7.85) ng \cdot L⁻¹, t = 15.081, P = 0.000; (4.06 \pm 1.23) ng \cdot L⁻¹, (2.03 \pm 0.67) ng \cdot L⁻¹, t = 6.482, P = 0.000; (5.63 \pm 1.21) 分, (2.16 \pm 1.09) 分, t = 9.592, P = 0.000; (40.28 \pm 13.12) 分, (17.14 \pm 9.87) 分, t = 6.303, P = 0.000]。**结论:**三伏贴贴敷联合臭氧关节腔注射治疗膝骨关节炎阳虚寒凝证, 能够抑制炎症反应和软骨基质降解, 缓解疼痛, 改善膝关节功能。

关键词 骨关节炎; 膝; 阳虚寒凝证; 三伏贴; 臭氧

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种以膝关节软骨退变、软骨下骨硬化及关节边缘骨质增生为主要病理特点的慢性退行性疾病, 多见于中老年人^[1]。KOA 多表现为膝关节疼痛、活动受限, 严重影响患者的生活质量。阳虚寒凝证是 KOA 的常见证型, 临床症状明显^[2]。晚期 KOA 常采用截骨术、人工关节置换术等手术方法治疗, 但风险较大、费用较高。因此, 寻求一种在 KOA 早中期控制病情发展的治疗方法成为 KOA 研究的主要方向之一。三伏贴贴敷治疗是基于中医学“天人合一”“春夏养阳”理论, 于夏季三伏阳气旺盛之时, 以辛温发散药物贴敷于相应穴位, 以达到去菀陈莖、通行经络、消肿止痛的目的。该方法临床用于哮喘、慢性咳嗽、慢性鼻炎等疾病的治疗, 取得显著疗效^[3]。臭氧具有强氧化性, 可通过注射作用于病变部位, 发挥抗炎镇痛、促进血液微循环等作用^[4-5]。为了探索更佳的早中期 KOA 的治疗方法, 2018 年 6 月至 2020 年 6 月, 我们采用三伏贴联合

臭氧关节腔注射治疗 KOA 阳虚寒凝证患者 20 例, 现总结报告如下。

1 临床资料

本组 20 例 (24 膝), 均为在厦门医学院附属第二医院门诊就诊的患者。男 8 例, 女 12 例。年龄 40~65 岁, 中位数 59 岁。所有患者均符合《实用骨科学》中 KOA 的诊断标准^[1], 中医辨证均为阳虚寒凝证^[6]。左膝 10 例, 右膝 6 例, 双膝 4 例。按照 Kellgren - Lawrence 分级标准^[7], I 级 10 膝、II 级 14 膝。病程 3 个月至 9 年, 中位数 66 个月。本组患者均排除过敏体质及膝部皮肤破损或有瘢痕者, 均不合并膝关节骨折或脱位、肌腱韧带损伤、急性滑膜炎、风湿、痛风及严重内科疾病, 且治疗前 1 个月内均未进行非甾体抗炎药口服和关节腔内药物注射等其他治疗。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 三伏贴贴敷 将白芥子、延胡索、甘遂、细辛、麝香、冰片、附子按照 20:20:10:10:1:1:1 的比例混合后打粉, 过 80~120 目筛。将生姜粉碎后, 用无菌纱布渗滤, 制取生姜原汁, 并加水稀释 1~2 倍。按照

每 10 g 药粉加入 10 mL 姜汁的比例混匀,制成直径约 2 cm、厚度约 1 cm 的圆形药饼。患者取仰卧位,取郑氏伤科经验穴内风市、膝髌、膝海^[8]为主穴,取犊鼻、阳陵泉、血海、足三里、三阴交为配穴。局部皮肤消毒后,将制备好的药饼贴敷于上述穴位,并以透气胶带固定。分别于初伏、中伏和末伏各贴敷 1 次,每次贴敷 4~6 h。

2.1.2 臭氧关节腔注射 采用 Ozomed basic 型医用臭氧治疗仪(德国卡特公司)制备臭氧,臭氧浓度为 $40 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。患者取仰卧位,常规消毒铺巾,以髌骨外侧上缘为进针点进行穿刺,并注入 20 mL 臭氧。完成注射后,被动屈伸患膝 3~5 次,以使臭氧充分弥散。臭氧关节腔注射于初伏前 7 d 开始,每周治疗 1 次,共治疗 5 次。

2.2 疗效评价方法 分别于治疗前和治疗结束后 5 周,采用酶联免疫吸附法测定膝关节液中白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-13 的含量,采用膝部疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)和西安大略和麦克马斯特大学(Western Ontario and McMaster Universities, WOMAC)骨关节炎指数^[9]评价临床疗效。

2.3 数据统计方法 采用 SPSS18.0 统计软件对所得数据进行统计学分析。膝关节液中 IL-1 β 、TNF- α 、MMP-13 的含量及膝部疼痛 VAS 评分、WOMAC 骨关节炎指数治疗前后的比较均采用 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

所有患者均完成治疗及疗效评价。治疗结束后 5 周,患者膝关节液中 IL-1 β 、TNF- α 、MMP-13 的含量及膝部疼痛 VAS 评分、WOMAC 骨关节炎指数均低于治疗前 $[(8.75 \pm 2.83) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}, (3.72 \pm 2.21) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}, t=6.252, P=0.000; (89.51 \pm 11.76) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}, (41.83 \pm 7.85) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}, t=15.081, P=0.000; (4.06 \pm 1.23) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}, (2.03 \pm 0.67) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}, t=6.482, P=0.000; (5.63 \pm 1.21) \text{ 分}, (2.16 \pm 1.09) \text{ 分}, t=9.592, P=0.000; (40.28 \pm 13.12) \text{ 分}, (17.14 \pm 9.87) \text{ 分}, t=6.303, P=0.000]$ 。

4 讨论

KOA 属于中医学“痹证”“骨痹”范畴。《素问·

长刺节论》曰:“病在骨,骨重不可举,骨髓酸痛,寒气至,名曰骨痹。”KOA 阳虚寒凝证的病因是肝肾亏虚,外感风寒湿邪。《素问·上古天真论》载有:“丈夫……五八肾气衰,发堕齿槁……七八肝气衰,筋不能动,八八天癸竭,精少,肾脏衰,形体罢极。”《济生方》载有:“皆因体虚……而成痹也。”该论述说明随着年龄增长,中老年人肝肾亏虚,导致其不能濡养筋骨,发而为痹。《素问·痹论》曰:“风寒湿三气杂至合而为痹也”,即感受风寒湿邪,内外相合,致阳气渐衰,寒气愈重,气血凝聚,气机闭阻,发而为痹。郑氏伤科认为 KOA 阳虚寒凝证属本虚标实之证,治疗应从“阳”和“筋”入手^[8]。《素问·生气通天论》曰:“阳气者,精则养神,柔则养筋。”我们认为应以温阳之法治疗 KOA 阳虚寒凝证,而肝主筋束骨、肾主骨生髓,因此,应以温肝肾之阳为本,通过阳气的推动、温煦、气化等作用达到温阳散寒、柔筋固筋的目的。三伏贴贴敷疗法是基于中医学“法天地顺四时”“天人合一”“春夏养阳”等理论,于夏季三伏阳气旺盛之时,以附子、细辛、麝香、白芥子、甘遂等辛温发散药物贴敷于相应穴位,以去菀陈莖、通行经络、消肿止痛。其中,附子归心肾脾经,具有祛寒止痛、温肾助阳之效;细辛具有祛风胜湿散寒、暖筋骨止痛之效;麝香辛温,善行十二经,具有活血通经祛风止痛之效;白芥子、甘遂味辛、气温,具有通行经络、消肿止痛之效;诸药合用,共奏其效。膝者,筋之府也。膝之病当从筋论治,应通过柔筋固筋发挥筋对关节的约束与濡养作用。我们取郑氏伤科膝三穴(内风市、膝髌、膝海)为主穴,以达调气血、理筋脉之效;取足三里、三阴交等为配穴,以达补益脾胃、调肝补肾之效;诸穴合用,共奏温阳散寒、活血通络、驱邪外出之功。

KOA 以关节软骨退变为主要病理特征,多种炎症因子及 MMP 与软骨退变密切相关,影响 KOA 的发展进程^[10-12]。IL-1 β 能够增强 MMP 的表达与活性,增强软骨细胞的分解代谢,导致软骨损伤^[13-14]; TNF- α 能够抑制软骨细胞的合成代谢,诱导软骨细胞外基质降解,导致软骨细胞凋亡^[15]; MMP-13 是 MMP 家族的重要成员,是导致软骨损伤的关键蛋白酶,能够特异性分解 II 型胶原蛋白,降解细胞外基质,导致软骨损伤^[16]。苏奔等^[17]研究发现,采用三伏贴贴敷治疗 KOA,能够降低炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 的表达,且与 MAPK 信号通路相关。臭氧具有较强的

氧化性和良好的水溶性,将其注入关节腔能够快速渗入滑液和滑膜组织,发挥抑制炎症反应、改善局部组织缺氧的作用。黑光等^[18]研究发现,臭氧具有较强的抗炎效果,能够显著抑制 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子在膝关节液中的表达,且能够减轻氧化应激对软骨细胞的损伤,阻碍关节软骨的退行性变,从而达到治疗 KOA 的目的。本研究采用三伏贴贴敷联合臭氧关节腔注射治疗 KOA 阳虚寒凝证,能够显著降低患者膝关节液中 IL-1 β 、TNF- α 、MMP-13 的含量。

本组患者的治疗结果表明,三伏贴贴敷联合臭氧关节腔注射治疗 KOA 阳虚寒凝证,能够抑制炎症反应和软骨基质降解,缓解疼痛,改善膝关节功能。

参考文献

- [1] 胥少汀,葛宝丰,徐印坎.实用骨科学[M].4版.北京:人民军医出版社,2012:1676-1678.
- [2] 叶恒力,高欢欢,傅繁誉,等.基于现代文献的膝骨关节炎中医证型与证素分布规律研究[J].海南医学院学报,2020,26(1):47-52.
- [3] 彭森,王栩.《黄帝内经》中冬病夏治的现代应用进展[J].光明中医,2021,36(3):487-490.
- [4] 赵旭,傅志俭.医用臭氧临床应用和安全性研究进展[J].中国疼痛医学杂志,2018,24(7):489-492.
- [5] 宋永伟.局部注射低浓度臭氧治疗梨状肌综合征[J].中医正骨,2020,32(12):41-42.
- [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,1994:30-31.
- [7] ERSOZ M, ERGUN S. Relationship between knee range of motion and Kellgren-Lawrence radiographic scores in knee osteoarthritis[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2003, 82(2): 110-115.
- [8] 冉德洲.郑怀贤医著集粹[M].成都:四川大学出版社,1998:198-361.
- [9] 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.
- [10] 马小梅,符培亮,朱维健.膝关节液中白细胞介素 1 β 、白细胞介素 6、白细胞介素 8 及肿瘤坏死因子 α 表达与组织病理学的相关性研究[J].第二军医大学学报,2020,41(9):1046-1051.
- [11] 王磊,董红,孔继昌,等.膝骨关节炎患者血清和关节液中 MMP-13 和 TNF- α 水平的变化意义[J].中国医药导报,2017,14(15):98-101.
- [12] DIAS C N, VASILCEAC F A, DURIGAN J L, et al. Analysis of local and systemic TNF- α and IL-1- α expression in the acute phase of knee osteoarthritis of rats [J]. Cytokine, 2014, 66(2):164-165.
- [13] LI H T, PENG Y F, WANG X Z, et al. Astragaloside inhibits IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes and ameliorates the progression of osteoarthritis in mice [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2019, 41(4):497-503.
- [14] 郑春松,叶蕤芝,李西海,等.独活寄生汤含药血清对白细胞介素 1 β 诱导的退变关节软骨细胞中基质金属蛋白酶和环氧化酶 2 表达的影响[J].中医正骨,2015,27(12):1-6.
- [15] ZHANG J T, LI Q Y, CHANG S Y. The effects of particle density in moxa smoke on the ultrastructure of knee cartilage and expressions of TNF- α , IL-1 β , BAX, and Bcl-2 mRNA in a rat model for osteoarthritis[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(4):6589-6595.
- [16] 陈志伟,石关桐,胡红艳,等.血清 COMP 和 MMP-13 在膝骨关节炎早期诊断中的应用研究[J].中国中医骨伤科杂志,2016,24(7):23-25.
- [17] 苏奔,陆明,张倩璐,等.三伏贴作用机制及应用探讨[J].江苏中医药,2019,51(9):51-52.
- [18] 黑光,李剑峰,张君,等.臭氧水治疗膝骨关节炎的临床疗效及对关节液细胞因子的影响[J].中国疼痛医学杂志,2020,26(2):150-152.

(收稿日期:2021-03-31 本文编辑:吕宁)