

· 临床报道 ·

加味四妙散对膝骨关节炎患者疗效及炎性因子的影响

杨静波 樊春海

【摘要】 目的 探讨加味四妙散治疗膝骨关节炎的疗效及其对炎性因子白细胞介素(interleukin, IL)1、IL-6、IL-8 的影响。**方法** 选择 96 例本院收治的膝骨关节炎患者,根据入院先后顺序分为对照组及观察组,每组 48 例。观察组给予加味四妙散治疗,对照组给予塞来昔布胶囊治疗,观察两组的疗效、VAS 评分、晨僵及关节活动度评分、不良反应及治疗前后对 IL-1、IL-6、IL-8 的影响。**结果** 观察组的总有效率明显高于对照组($P<0.05$),两组 VAS 评分及次要指标评分无统计学意义($P>0.05$),对照组不良反应率明显高于观察组($P<0.05$),两组治疗后 IL-1、IL-6、IL-8 较治疗前均明显下降($P<0.05$),且治疗后观察组 IL-1、IL-6、IL-8 明显较对照组低($P<0.05$)。**结论** 加味四妙散治疗 KOA 疗效显著,安全性好,可显著降低 IL-1、IL-6、IL-8 水平,作用机制可能通过降低 IL-1、IL-6、IL-8 炎性因子水平来提高治疗有效率。

【关键词】 膝骨关节炎; 加味四妙散; 塞来昔布; 炎性因子

【中图分类号】 R242 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.11.021

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是中老年的常见病和多发病,主要临床症状为膝关节疼痛、僵硬和活动受限^[1]。临床上治疗 KOA 常口服抗炎止痛药(如对乙酰氨基酚、COX-2 抑制剂、非甾体抗炎药)、软骨保护剂、皮质类固醇激素等用于缓解患者疼痛症状,但此类药物有一定的不良反应,患者难以坚持,且不能阻止 KOA 的病理性进展。而中药治疗 KOA 疗效确切,但其治疗的作用机制尚不明确。因此本文通过观察加味四妙散对 KOA 的治疗效果及其对白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8 的影响,探讨其中药加味四妙散治疗 KOA 的作用机制,以期今后的临床应用提供实验依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2014 年 1 月至 2015 年 12 月本院收治的 96 例 KOA 患者,其中男 28 例,女 68 例,年龄范围为 40~75 岁,平均(56.3±10.1)岁,平均病程(6.1±4.0)年,按照随机数字表法,将其分为对照组及观察组,每组 48 例。观察组中男 15 例,女 33 例,平均年龄(55.4±9.8)岁,平均病程(5.6±3.8)年;对照组中男 13 例,女 35 例,平均年龄(56.6±10.5)岁,平均病程(6.5±4.1)年。两组患者的一般资料对比差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 筛选标准

纳入标准:符合 KOA 的中西医诊断标准,参照中华医学

会骨科学分会修订的 KOA 标准(2007 年)^[2]及国家中药管理局 1994 年发布的《中医病证诊断疗效标准》中“骨痹的诊断依据、证候分类、疗效评定”标准^[3];治疗前一个月、治疗过程中均未服用任何激素或镇痛药物。

排除标准:(1)本身有关节炎表现的疾病,如强直性脊柱炎、风湿性关节炎、痛风;(2)合并骨肿瘤、骨结核、膝关节外翻畸形史者、膝关节间隙显著狭窄者;(3)合并心、脑、肝、肾原发性疾病者;(4)不能坚持治疗者。

1.3 治疗方法

两组患者均进行适当活动来锻炼膝关节功能,同时避免关节剧烈的运动及长久处于同一姿势,以保护关节来减轻关节负荷。

对照组患者给予塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司生产,规格:200 mg×6 粒,批号:J20030098),200 mg/次,2 次/天。

观察组患者给予加味四妙散,方药组成:黄柏 5 g、苍术 10 g、薏苡仁 10 g、川牛膝 10 g、防己 10 g、连翘 10 g、苦参 10 g、木瓜 10 g、秦艽 10 g、生地黄 15 g、忍冬藤 15 g。关节痛甚加蜈蚣 2 条、全蝎 10 g;发热者加柴胡、黄芩各 10 g;乏力气短加黄芪 15 g;关节屈伸不利加伸筋草 12 g;纳少加砂仁 6 g、白术 10 g。水煎服,每剂 200 mL,2 剂/天,200 mL/次。

两组均连续治疗 4 周。

1.4 观察指标

观察两组患者的疗效:治愈:膝关节临床症状消失,活动功能恢复正常;好转:膝关节僵硬明显好转、疼痛缓解、肿胀减轻,关节活动功能明显改善;未愈:膝关节僵硬、疼痛、肿胀好转不明显或未变化,关节功能活动较差或无明显好转。

观察两组患者治疗前后的视觉模拟疼痛评分(VAS 评分):0~10 分,0 分为无痛,10 分为剧烈疼痛。次要疗效评

作者单位:719000 陕西省榆林市榆阳区人民医院骨科

作者简介:杨静波(1969—),本科,副主任医师。研究方向:骨科创伤。E-mail:yangjingbo_2598@163.com

价指标主要包括以下几项:晨僵:0 分为起床后不用活动关节可起身行走;1 分为起床后有不快感,稍活动后消失;2 分为起床后再疼痛,稍活动后减轻;3 分为起床后疼痛明显,活动后不能减轻。关节活动度:治疗前后观察两组患者的膝关节主动屈伸范围进行评分。0 分为膝关节主动屈伸>135°;1 分为膝关节主动屈伸 110°~135°;2 分为 90°~109°;3 分为<90°。

治疗前及治疗后 1 天均抽取患者 5 mL 静脉血,1000 rpm 离心 10 分钟,置于-20℃ 下保存待测,使用酶联免疫夹心法(ELISA 法)检测患者血清中 IL-1、IL-6、IL-8 表达水平。

观察两组患者的不良反应:治疗期间观察两组患者出现的不良反应。

1.5 统计学处理

数据采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计量资料用计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验分析;计数资料采用例或百分率表示,采用卡方检验进行分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后疗效对比

治疗后,观察组的总有效率明显高于对照组($\chi^2 = 6.133, P=0.013<0.05$),差异有统计学意义。见表 1。

表 1 两组患者治疗后疗效对比

组别	治愈	好转	未愈	总有效率(%)
观察组	30	13	5	89.58
对照组	21	16	11	77.08

2.2 两组患者治疗前后的 VAS 评分对比

两组患者治疗前 VAS 及次要疗效指标(晨僵及关节活动度)评分对比无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组 VAS 及次要疗效指标(晨僵及关节活动度)评分均显著下降($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后的 VAS 评分对比(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	VAS 评分	次要疗效指标评分
对照组	48		
治疗前		5.59±0.54	4.43±0.59
治疗后		2.70±0.31 ^a	1.77±0.23 ^a
观察组	48		
治疗前		5.51±0.52	4.59±0.56
治疗后		2.63±0.28 ^a	1.74±0.27 ^a

注:与治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后的 IL-1、IL-6、IL-8 对比

治疗前,两组患者血清 IL-1、IL-6、IL-8 表达水平对比无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清 IL-1、IL-6、IL-8 表达水平均明显低于治疗前($P<0.05$),且治疗后观察组明显低于对照组($P<0.05$),差异有统计学意义。见表 3。

表 3 两组治疗前后 IL-1、IL-6、IL-8 对比(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-1	IL-6	IL-8
对照组	48			
治疗前		426.71±13.52	555.43±18.71	870.43±18.49
治疗后		336.71±12.89 ^a	391.95±14.52 ^a	613.42±11.87 ^a
观察组	48			
治疗前		425.84±12.41	560.85±19.10	861.12±16.41
治疗后		250.41±10.22 ^{ab}	290.41±12.58 ^{ab}	412.21±10.98 ^{ab}

注:与治疗前相比,^a $P<0.05$;与对照组相比,^b $P<0.05$ 。

2.4 不良反应对比

治疗期间,观察组未出现不良反应,对照组有 3 例出现轻微胃肠不适,停药后自动恢复,观察组不良反应发生率明显低于对照组($P<0.05$)。

3 讨论

KOA 属于中医的“痹症”范畴,临床上称之为“骨痹”,其病因可分为内因与外因。内因包括年老体衰、肢体及筋脉失于濡养、肝肾不足,或病后气血不足、外邪乘虚而入、侵犯肌体,或因外伤后气滞血瘀、经脉痹阻,或因劳累过度,肌体正气耗损,外邪乘虚而入。外因多指受了风、寒、热、湿等外邪而侵袭肌肉、筋骨致肢体关节疼痛不利。现代医学对 KOA 的具体病因及病理机制的认识尚不明确,认为可能与细胞因子、蛋白酶、骨内高压、免疫反应等相关^[4]。

KOA 病机是“本痿标痹”,临床以“标痹”为主要表现,因此治疗时需先解决“标痹”症状,同时补肝益肾,达到标本兼治的目的。而加味四妙散方中黄柏、牛膝、苍术、薏苡仁具有清热利湿、通络祛痛、补肝益肾、舒筋强骨的作用,方中连翘可以疏风散热、消肿散结;防己可以祛风除湿止痛,利水消肿;忍冬藤具有疏散风热、通络止痛的功效;木瓜可舒筋活络、和胃化湿;苦参具有清热燥湿作用;秦艽可祛风湿、清湿热、通络止痛;生地黄可清热凉血、养阴生津,诸药相合具有强筋骨、清热利湿除痹的功效。临床多以加味四妙散用于痛风性关节炎及骨性关节炎的治疗,实际上是针对“本痿标痹”的病机治疗 KOA^[6],因此可以提高临床疗效。本研究结果显示,两组患者治疗后 VAS 疼痛评分、晨僵及关节活动度等次要指标评分均明显优于治疗前,但组间不具有统计学差异,证实两种方法对于缓解疼痛及部分症状均具有良好的使用价值。除此之外,使用加味四妙散的观察组患者总有效率明显高于使用塞来昔布的对照组患者,不良反应明显低于对照组,证实加味四妙散对 KOA 患者具有更好的疗效及安全性。

IL-1 可以通过与软骨细胞膜的 IL-1 受体相结合来干扰软骨的正常代谢,促进关节软骨的破坏,与病情的严重程度及病情发展呈正相关^[7]。IL-6 具有激活淋巴细胞、介导炎症反应细胞信号通路等作用,有研究表明,高水平 IL-6 是 KOA 及关节软骨退变的高危因素^[8]。IL-8 可趋化中性粒细胞、巨噬细胞定向移动至病灶局部。有研究显示,在 OA 关节滑液

中发现 IL-1、IL-6、IL-8 高表达,且 IL-8 可以趋化炎性细胞成分分泌 IL-1、IL-6,从而增强关节炎症反应^[9]。IL-1、IL-6、IL-8 等细胞因子间相互协调,既促进软骨细胞的降解,同时又抑制其合成,一起参与了 KOA 的发生、发展及预后^[10]。现代医学表明,加味四妙散中的黄柏、牛膝、连翘、苦参、秦艽、生地黄均具有抗炎作用^[11],本研究中,治疗后两组的 IL-1、IL-6、IL-8 均明显下降,而观察组下降较对照组明显,因此推测其可能通过降低 IL-1、IL-6、IL-8 等炎性细胞因子的水平,起到防止关节软骨损伤及退变,进而提高治疗有效率的作用。

综上所述,加味四妙散治疗 KOA 疗效显著,安全性好,可显著降低 IL-1、IL-6、IL-8 水平,其可能通过降低 IL-1、IL-6、IL-8 炎性因子水平来提高治疗有效率。

参 考 文 献

- [1] 潘建科,罗斌,郭达,等. 龙鳖胶囊对膝关节炎大鼠 IL-1 β 、IL-6、IL-10 水平的影响[J]. 中华中医药杂志. 2015,30(5): 1675-1679.
- [2] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2007, 42(10):28-30.
- [3] 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.
- [4] 汤晓晨,俞峰,孙书龙,等. 黄芪甲苷对人膝关节炎退变关节软骨 IL-1 β 表达的影响[J]. 南京中医药大学学报,2013,20(1):48-52.
- [5] 肖超,陈臣,陈荣富,等. 塞来昔布对膝关节炎患者血清 IL-1 及 TNF- α 水平的影响[J]. 重庆医学,2015,44(5):700-702.
- [6] 刘俊涛. 四妙散加味治疗膝关节骨性关节炎临床观察[D]. 武汉:湖北中医药大学,2013.
- [7] 陈明,王丹娜,王晓晓,等. 透明质酸钠关节腔内注射对膝骨性关节炎患者关节滑液中细胞因子水平的影响及疗效观察[J]. 中国现代医生,2013,51(20):65-67.
- [8] 魏合伟,罗玉明,郑维蓬. 膝关节炎中医证型与炎性因子 IL-6、TNF- α 表达相关性的研究[J]. 辽宁中医杂志,2015,42(7):1167-1168.
- [9] 金晓东,张鸣. 红花注射液对兔膝关节炎软骨组织学及关节滑液 PGE2、IL-8 的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志,2010,17(3):18-19.
- [10] Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis[J]. Curr Opin Rheumatol,2011,23(5):471-478.
- [11] 林剑,刘铮. 加味四妙散防治膝关节炎的疗效观察[J]. 中国中医药科技,2013,20(1):70-71.

(收稿日期:2016-04-23)

(本文编辑:韩虹娟)