

舒筋接骨汤治疗膝骨关节炎的临床研究

王功国 郑胜 董济青 王均动 贾庆运*

山东省日照市中医医院骨伤科, 山东 日照 276800

中图分类号: R684.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 10-1329-04

摘要: 目的 观察舒筋接骨汤对膝骨关节炎患者 WOMAC 骨关节炎指数、关节压痛、肿胀、活动度及血清肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)和转化生长因子- β (TGF- β)水平的变化的影响,从而评价其临床疗效。方法 132 例膝骨关节炎患者随即分为对照组和治疗组,各 66 例。对照组给予口服硫酸氨基葡萄糖,治疗组给予口服舒筋接骨汤,治疗 4 w 后,通过比较两组患者 WOMAC 骨关节炎指数、VAS 评分、关节压痛、肿胀、关节活动度以及血清 TNF- α 、IL-1、TGF- β 的变化。结果 4 w 后,治疗组与对照组相比两组 WOMAC 指数、VAS 评分、关节压痛、肿胀、关节活动度评分均有下降,且两组比较差异有显著性意义($P < 0.05$),治疗组血清中 TNF- α 、IL-1 较对照组下降,两组比较差异有显著性意义($P < 0.05$),血清中 TGF- β 较对照组上升,差异有显著性意义($P < 0.05$)。结论 舒筋接骨汤对膝骨关节炎疗效显著,可以有效抑制关节炎症,减少关节破坏,缓解改善关节炎临床症状。

关键词: 中医中药;舒筋接骨汤;膝骨关节炎;临床研究

Clinical study on the treatment of knee osteoarthritis with Shu Jin Jie Gu Tang

WANG Gongguo, ZHENG Sheng, DONG Jiqing, WANG Jundong, JIA Qingyun*

Department of Orthopedics, Rizhao Traditional Chinese Medicine Hospital, Rizhao 276800

Corresponding author: JIA Qingyun, Email: jiaqingyun00@163.com

Abstract: Objective In knee osteoarthritis patients, to observe the effects of Shu Jin Jie Gu Tang (SJJGT) on WOMAC osteoarthritis index, joint tenderness, swelling, joint activity and serum tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin -1 (IL-1) and changes in transforming growth factor - β (TGF- β) levels, in order to evaluate its clinical efficacy. **Methods** 132 patients with knee osteoarthritis were divided into control group and treatment group, with 66 cases in each group. Controls were given oral glucosamine sulfate, and the treatment group oral SJJGT. Four weeks after treatment, comparisons between the two groups of patients were made on changes of WOMAC osteoarthritis index, joint tenderness, swelling, and changes in activity and serum TNF- α , IL-1, TGF- β levels. **Results** After 4 weeks, the treatment group compared with the control group had significantly lower WOMAC index, VAS score, joint tenderness, swelling and joint activity scores ($P < 0.05$), significantly lower TNF- α and IL-1 ($P < 0.05$), but significantly higher serum TGF- β ($P < 0.05$). **Conclusion** SJJGT showed a significant effect on knee joint osteoarthritis, and can effectively restrain joint inflammation, reduce joint destruction, and alleviate clinical symptoms.

Key words: Chinese medicine; Shu Jin Jie Gu Tang (SJJGT); Knee osteoarthritis; Clinical research

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是骨科常见且多发的疾病,其基本病理表现为膝关节软骨变性、破坏及丧失,关节软骨及软骨下骨边缘骨赘形成,临床表现为关节疼痛、骨质增生及关节活动障碍。笔者研究了口服硫酸氨基葡萄糖与口服舒筋接骨汤组对膝关节炎患者血清 TNF- α 、IL-1、TGF- β 以及 WOMAC 骨关节炎指数、关节压痛、肿胀、活动度影响,现总结报告如下。

1 材料和方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料: 纳入研究的患者共 132 例,来源于 2010 年 4 月至 2015 年 4 月于我院骨科就诊患者,其中男性 53 例,女性 79 例,年龄 45 ~ 70 岁之间,平均 56.7 岁,病程 1 年至 10 年,平均 5.5 年。

1.1.2 诊断标准及 X 线诊断分级标准: 采用美国风湿病学会 1995 年提出的膝关节炎诊断标准^[1]:

①近 1 个月大多数时间有膝关节疼痛;②X 线片示

*通讯作者: 贾庆运, Email: jiaqingyun00@163.com

骨赘形成;③关节液检查符合骨关节炎(透明、粘性,白细胞 $<2\times 10^9/L$);④年龄 ≥ 40 岁;⑤晨僵 ≤ 30 min;⑥有骨摩擦音。满足①+②或①+③+⑤+⑥或①+④+⑤+⑥条者可诊断为膝骨关节炎。Kellgen 和 Lawrance 法 X 线诊断分级标准:0 级:正常;1 级:关节间隙可能狭窄,可疑骨赘;2 级:有明显骨赘,关节间隙可疑狭窄;3 级:中等量骨赘,关节间隙明显狭窄,有硬化表现;4 级:大量骨赘,关节间隙明显狭窄,严重硬化性疾病及明显畸形。

1.1.3 纳入及排除标准:纳入标准:①符合上述诊

断标准;②年龄 ≥ 40 岁;③病情 X 线分级 1~3 级者。排除标准:①合并心脑血管、肝肾和造血系统严重疾病、精神病患者,风湿及类风湿患者;②妊娠期和哺乳期妇女;③膝关节周围严重溃疡或皮肤缺损者;④膝关节结核、肿瘤、化脓及关节内骨折者。

1.2 方法

1.2.1 分组方法:选取 2010 年 4 月至 2015 年 4 月于我院骨科就诊患者,将病人随机分为 2 组,治疗组和对照组各 66 例。两组患者性别、年龄、病程比较,无统计学差异(见表 1)。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups of patients

组别	性别		年龄			病程		
	男	女	45~55	55~65	>65	<3	3~5	5~10
实验组	29	37	10	43	13	9	39	18
对照组	24	42	8	37	21	11	46	9
χ^2 值	0.79		2.56			3.784		
P 值	0.37		0.28			0.15		

1.2.2 治疗方法:实验组口服舒筋接骨汤,组方如下:当归、杜仲、川断、川芎、骨碎补、狗脊、川牛膝各 15 g,桃仁、红花、地鳖虫、枸杞子各 10 g,黄芪 30 g,自然铜 3 g。每日一剂,加水煎至 400 mL,早晚各服 1 次。对照组口服硫酸氨基葡萄糖,两组均治疗 4 w 后,观察治疗前后患者血清中 TNF- α 、IL-1、TGF- β

以及 WOMAC 骨关节炎指数变化。

1.3 疗效及评价标准

1.3.1 WOMAC 骨关节炎指数评分:采用国际公认的 WOMAC 骨关节炎指数作为临床观察指标进行评分,治疗前后各评分,评分标准见表 2。

表 2 WOMAC 骨关节炎指数评分

Table 2 WOMAC osteoarthritis index score

疼痛		僵硬	进行日常活动的难度	
1. 在平坦地面上行走	6. 你的僵硬状况在早晨刚醒来时有多严重	8. 下楼梯	9. 上楼梯	
2. 上楼梯或者下楼梯	7. 你的僵硬状况在以后时间内坐、卧或休息之后有多严重	10. 由坐着站起来	11. 站着	
3. 晚上在床上打扰你睡眠的疼痛		12. 向地面弯腰	13. 在平坦地面上行走	
4. 坐着或者躺着		14. 进出小轿车或者上下公共汽车		
5. 挺直身体站立		15. 出门购物	16. 穿上短袜或长袜	
		17. 从床上起来	18. 脱掉短袜或长袜	
		19. 躺在床上	20. 进出浴缸	
		21. 坐着的时候	22. 在卫生间蹲下或者起来	
		23. 做繁重的家务	24. 做轻松的家务	

注:采用 VAS 评价每一个问卷问题,总指数积分用 24 个组成项目的积分总数来表示,WOMAC 指数越高表示 OA 越严重,总积分 <80 :轻度;80~120:中度; >120 :重度

1.3.2 疼痛评分:对膝关节炎疼痛评估采用视觉模拟评分法(VAS),从 0 分(不痛)到 10(疼痛难以忍受)对关节疼痛进行分级。

1.3.3 关节压痛、肿胀、活动度评分:治疗前后关节压痛、肿胀、活动度各评分,评分标准见表 3。

1.3.4 评价指标:血清 TNF- α 、IL-1、TGF- β 水平测定,取各组治疗前后患者外周血 3~4 mL,4℃,

2 000 r/min,离心 15 min, -70℃低温保存,采用酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(eBioscience 公司)测定血清 TNF- α 、IL-1、TGF- β 水平。严格按照试剂盒说明书进行,用酶标仪(Thermo 公司)在 450 nm 处测定其吸光度。

1.3.5 安全性观察:治疗前后观察一般体格项目、血常规、尿常规、粪常规及心、肝、肾功能检查。

表 3 关节压痛、肿胀、活动度评分
Table 3 Joint tenderness, swelling and activity score

评分	关节压痛	关节肿胀	关节活动度
0 分	无压痛,重压或做最大被动活动时无疼痛;	无肿胀;	正常,伸直可达 0°,活动自如,屈伸范围可达 150°;
1 分	轻度压痛,病人称有压痛,被动活动不受限;	膝部皮肤纹理尚存在,浮髌试验可疑阳性;	轻度受限,膝部屈伸范围大于 120°,小于 140°;
2 分	中度压痛,重压病人称有压痛,且皱眉头表示不适,被动活动轻度受限;	膝部皮肤纹理消失,浮髌试验阳性;	中度受限,膝部屈伸范围大于 100°,小于 120°;
3 分	重度压痛,重压病人称有压痛,且退缩逃脱,被动活动严重受限。	膝部肿胀明显,浮髌试验明显可见。	重度受限,膝部屈伸范围小于 100°;

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验,两组间的比较采用独立样本 t 检验,正态性检验不符合条件资料采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效评分比较

治疗前,治疗组和对照组两组间在 WOMAC 评分,VAS 评分,压痛、肿胀、活动度疗效评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组评分均具有统计学意义($P < 0.05$),且两组间疗效评分相比均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后各评分比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison between the two groups on osteoarthritis index scores before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	WOMAC 评分	VAS 评分	压痛	肿胀	活动度
治疗组	66	治疗前	114.4 ± 9.5	7.1 ± 1.2	1.79 ± 0.76	1.48 ± 0.54	1.13 ± 0.35
		治疗后	50.4 ± 5.7 [*]	3.6 ± 0.9 [*]	0.55 ± 0.54 [*]	1.4 ± 0.69 [*]	0.4 ± 0.30 [*]
对照组	66	治疗前	112.7 ± 6.5	7.4 ± 0.8	1.82 ± 0.82	1.52 ± 0.61	1.26 ± 0.38
		治疗后	5.4 ± 1.4 [*]	5.4 ± 1.4 [*]	0.74 ± 0.43 [*]	0.67 ± 0.49 [*]	0.55 ± 0.41 [*]

注:2 组内治疗前后比较,^{*} $P < 0.05$;2 组间治疗后比较,^{*} $P < 0.05$

2.2 两组 TNF- α 、IL-1、TGF- β 指标变化比较

治疗前,治疗组和对照组两组间在 TNF- α 、IL-1、TGF- β 指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),

治疗后两组评分均具有统计学意义($P < 0.05$),且两组间疗效评分相比均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 5 两组治疗前后 TNF- α 、IL-1、TGF- β 比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 5 Comparison of TNF- α , IL-1 and TGF- β in the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TNF- α (pg/mL)	IL-1 (pg/mL)	TGF- β (pg/mL)
治疗组	66	治疗前	124.4 ± 13.5	177.47 ± 11.5	8.87 ± 3.81
		治疗后	40.4 ± 4.17 [*]	43.5 ± 9.21 [*]	45.96 ± 4.57 [*]
对照组	66	治疗前	142.7 ± 10.5	161.4 ± 9.82	6.71 ± 2.85
		治疗后	65.1 ± 11.4 [*]	68.48 ± 13.12 [*]	24.43 ± 0.43 [*]

2.3 不良反应

两组均未出现不良反应。

3 讨论

膝关节骨性关节炎属于“痹证”范畴,中医认为其病因主要与肝肾亏虚、积累性劳损、外感风寒湿邪等相关因素有关。该病以膝关节疼痛、关节软骨破坏、骨质增生及关节活动障碍等为主要临床表现,且

发病无种族及地域差异,年龄、肥胖、创伤、炎症及遗传等因素可能与本病的发生相关。

WOMAC 评分标准^[1]具有很高的重测信度,疼痛的重测信度最高,功能活动重测信度相对低,因此引入视觉模拟评分法(VAS)、关节压痛、肿胀、活动度疗效评分以弥补 WOMAC 评分标准的部分不足,通过对以上指标的观察可以更好的评估药物的临床疗效。通过多层次、多角度的临床观察,我们得出该

舒筋接骨汤可以改善 KOA 患者膝关节功能,减轻 KOA 患者膝关节疼痛、肿胀、关节活动度,从而改善患者的生活质量。

文献报道 TNF- α 、IL-1 等致炎因子在 OA 的炎症发挥重要的作用,其中 IL-1 主要发挥破坏关节软骨的作用,TNF- α 主要是促进致炎因子的级联反应,TNF- α 和 IL-1 可以诱导大量的炎症因子的分泌^[2-8],从而造成关节的炎症和关节软骨的破坏。TGF- β 是一种多功能细胞调节因子,可以调节细胞增殖、分化、基质合成等,相关文献报道,TGF- β 可以对 TNF- α 、IL-1 等致炎因子产生拮抗作用,同时还具有诱导间充质细胞表达软骨表型并向软骨细胞分化以及促进软骨特异性基质的合成能力^[8,9],因此 TGF- β 在维持和稳定软骨细胞和软骨内在的平衡关系的过程中起到重要的调控作用。

为进一步探讨舒筋接骨汤作用的机理,我们通过观察治疗和对组治疗前后 KOA 患者血清中炎症因子 TNF- α 、IL-1 的变化得出舒筋接骨汤可以通过抑制炎症因子 TNF- α 、IL-1 的表达从而起到抑制膝关节骨性关节炎的作用,发挥减轻关节的疼痛作用。同时舒筋接骨汤治疗后的 KOA 患者血清中 TGF- β 的表达明显增高,由此可推断舒筋接骨汤可以通过促进 TGF- β 的表达发挥修复、维持和稳定关节软骨的作用。

综上所述,舒筋接骨汤可以改善 KOA 患者临床症状,同时舒筋接骨汤治疗 KOA 可能是通过降低炎症因子 TNF- α 、IL-1 的表达,提高关节 TGF- β 的表达,达到减轻软骨的降解和破坏,抗炎、保护和修复关节滑膜和软骨的作用。

【参 考 文 献】

- [1] 陈蔚,郭燕梅,李晓英,等. 西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数的重测信度[J]. 中国康复理论与实践,2010,(1): 23-24.
Chen W, Guo YM, Li XY, et al. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index Measured reliability [J]. Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice, 2010,(1): 23-24. (in Chinese)
- [2] Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology*, 2002, 39 (1-2): 237-246.
- [3] Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7(1): 33-42.
- [4] Bellometti S, Galzigna L, Richelmi P, et al. Both serum receptors of tumor necrosis factor are influenced by mud pack treatment in osteoarthrotic patients. *Int J Tissue React*, 2002, 24 (2): 57-64.
- [5] 张洪亮,王文波,李明宇,等. 致炎细胞因子在骨性关节炎病理生理中的作用[J]. 现代生物医学进展,2014,(5): 989-992.
Zhang HL, Wang WB, Li MY, et al. Induced by inflammatory cytokines in osteoarthritis pathophysiologic role [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2014,(5): 989-992. (in Chinese)
- [6] 马少云,陈利新,曹建斌,等. 膝骨性关节炎中医证型与一氧化氮、白介素 1 β 、转化生长因子 β 1 的关系研究[J]. 中医正骨,2008,(4): 3-4,80.
Ma SY, Chen LX, Cao JB, et al. Knee osteoarthritis in TCM and nitric oxide, interleukin 1 beta, transformation growth factor beta 1 Relationship [J]. *Journal of Traditional Chinese Orthopedics and Traumatology*, 2008,(4): 3-4,80. (in Chinese)
- [7] 李盛华,周明旺,陈炯,等. 代谢性骨性关节炎分子机制研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2016,22(2): 233-237.
Li SH, Zhou MW, Chen X, et al. Research progress on molecular mechanism of metabolic osteoarthritis [J]. *Chin J Osteoporos*, 2016,22(2): 233-237. (in Chinese)
- [8] 张冲,季亚成,张英泽,等. 传统中医药补肾固筋方对膝骨关节炎中 IL-1、TNF- α 表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2013,19(6): 568-571,556.
Zhang C, Ji YC, Zhang YZ, et al. Effect of traditional Chinese medicine on the expression of, TNF- and IL-1 in the knee osteoarthritis [J]. *Chin J Osteoporos*, 2013,19(6): 568-571, 556. (in Chinese)
- [9] Roman-Blas JA, Stokes DG, Jimenez SA. Modulation of TGF-beta signaling by proinflammatory cytokines in articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007, 15 (12): 1367-1377.
- [10] Sakimura K, Matsumoto T, Miyamoto C, et al. Effects of insulin-like growth factor I on transforming growth factor beta1 induced chondrogenesis of synovium-derived mesenchymal stem cells cultured in a polyglycolic acid scaffold. *Cells Tissues Organs*, 2006, 183(2): 55-61.
- [11] van der Kraan PM. Age-related alterations in TGF beta signaling as a causal factor of cartilage degeneration in osteoarthritis. *Biomed Mater Eng*, 2014, 24(1 Suppl): 75-80.

(收稿日期: 2016-03-24, 修回日期: 2016-06-01)