

独活寄生汤联合富血小板血浆治疗关节镜清理术后 肝肾亏虚型膝骨关节炎

张莉莹¹ 陈建锋^{1,2△} 李浩² 陈大伟² 杨傲飞² 葛梦涛¹

[摘要] 目的:观察独活寄生汤口服联合富血小板血浆(PRP)注射治疗关节镜下清理术后肝肾亏虚型膝骨关节炎(KOA)的临床疗效。方法:回顾性分析自2019年7月至2021年3月治疗的肝肾亏虚型膝骨关节炎患者49例,所有患者均采用常规关节镜下清理术后注射富血小板血浆,术后当天及术后1周共注射2次;术后第2天开始口服以独活寄生汤为主方的中药,治疗周期为28 d。分别记录患者术前、术后1周、1个月、3个月、1年及末次随访时的疼痛视觉模拟量表(VAS)评分、西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC),并统计并发症发生的情况。结果:患者术后1周、1个月、3个月、1年及末次随访的VAS评分和WOMAC与术前相比差异均有统计学意义($P<0.05$),且末次随访时疗效观察指标VAS评分(2.34 ± 0.64)、WOMAC(24.04 ± 6.30)与术后1周VAS评分(3.02 ± 0.42)、WOMAC(31.61 ± 3.16)相比差异有统计学意义($P<0.05$),总有效率达到97.96%。结论:对于肝肾亏虚型膝骨关节炎患者,在关节镜下清理术后配合独活寄生汤口服联合注射富血小板血浆治疗,可提高关节镜手术的远期疗效。

[关键词] 膝骨关节炎;独活寄生汤;肝肾亏虚型;富血小板血浆;关节镜术

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1005-0205(2022)12-0072-04

Efficacy of Duhuo Jisheng Decoction Combined with PRP in Treating Knee Osteoarthritis with Liver and Kidney Deficiency after Arthroscopic Debridement

ZHANG Liying¹ CHEN Jianfeng^{1,2△} LI Hao² CHEN Dawei² YANG Aofei² GE Mengtao¹

¹ Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China;

² Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China.

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy of Duhuo Jisheng decoction combined with platelet-rich plasma (PRP) on the treatment of knee osteoarthritis (KOA) with liver and kidney deficiency after arthroscopic debridement. **Methods:** 49 patients with liver and kidney deficiency KOA from July 2019 to March 2021 were retrospectively analyzed. All patients were injected with PRP twice after routine arthroscopic debridement on the same day and 1 week after operation. On the second day after operation, they were taken with duhuo jisheng decoction, and the treatment period was 28 d. The visual analogue scale (VAS) score and Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) were recorded before operation, after operation 1 week, 1 month, 3 months, 1 year and last follow-up. And the complications were recorded. **Results:** There were significant differences in VAS score and WOMAC index after operation 1 week, 1 month, 3 months, 1 year and at last follow-up compared with those before operation ($P<0.05$). There was significant difference in the last follow-up (the VAS score= 2.34 ± 0.64 , the WOMAC index= 24.04 ± 6.30) and the first week after operation (the VAS score= 3.02 ± 0.42 , the WOMAC index= 31.61 ± 3.16) ($P<0.05$). The total effective rate was 97.96%. **Conclusion:** For the KOA patients with liver and kidney deficiency, arthroscopic debridement combined with

duhuo jisheng decoction combined with PRP can effectively improve the long-term efficacy of arthroscopic surgery.

Keywords: knee osteoarthritis; Duhuo Jisheng decoction; liver and kidney deficiency; platelet-rich plasma; arthroscopies

基金项目:国家中医药管理局“熊昌源名老中医药专家传承工作室”建设项目(国中医药人教函[2022]75号)

¹ 湖北中医药大学(武汉,430061)

² 湖北省中医院骨伤科

△通信作者 E-mail:chenjianfeng@hbhtcm.com

膝骨关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)是一种退行性病变,主要表现为膝关节疼痛和活动受限,主要特征为软骨磨损或丢失、骨赘形成以及软骨下骨硬化、滑膜炎^[1],多由慢性劳损、不当的运动方式、直接或间接暴力损伤等原因引起^[2]。膝骨关节炎影响着全世界数百万患者的生活质量,尤其是 60 岁以上的人群,其中包括 18%的女性和 9.6%的男性,这一比例只会随着世界人口预期寿命的延长、超重率的增加和人们运动的减少而增加^[3]。随着我国老年化程度加剧,膝骨关节炎对我国社会发展、经济损失、人群残疾率的影响也逐步显现。积极防治膝骨关节炎,提高人民的生活质量,成为当下的重要任务。但膝骨关节炎的病因复杂,非甾体类抗炎药在临床中作为一线药物治疗持续性疼痛^[4],而消化系统或循环系统的副作用限制其广泛运用。关节镜下清理术是治疗膝骨关节炎的常用方法,但 O'Connor 等^[5]发现其远期疗效并不显著。近年来,富血小板血浆(Platelet-Rich Plasma, PRP)由于其富含生长因子(GFs)在临床中得到广泛应用^[6-7],通过调节关键的促炎介质和促进软骨细胞增殖及软骨基质合成以巩固关节镜下清理术的临床疗效。膝骨关节炎在中医里属“痹证”范畴,肝肾亏虚型膝骨关节炎在中医的治疗中以长于补肝肾、强筋骨、祛风湿著称的独活寄生汤为经典方,为提高疗效,本研究采用独活寄生汤联合富血小板血浆治疗关节镜下清理术后肝肾亏虚型膝骨关节炎,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

回顾性分析自 2019 年 7 月至 2021 年 3 月在湖北省中医院骨伤科治疗的肝肾亏虚型膝骨关节炎患者 49 例。男 16 例,女 33 例;年龄为 55~73 岁,平均为(62.42±5.42)岁,中位数为 62 岁;病程为 1~6 年,平均为(3.04±1.35)年,中位数为 3 年。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 采用《中国骨关节炎诊疗指南(2021 年版)》中膝骨关节炎的诊断标准^[8]:1)病史,近 1 个月内反复的膝关节疼痛。2)X 线检查(正侧位及髌骨轴位)为首选,三大典型表现为非对称性关节间隙变窄、关节边缘骨赘形成以及软骨下骨硬化和(或)囊性变。3)年龄≥55 岁。4)症状:晨僵时间常为几分钟至十几分钟,活动后可缓解。5)体征:活动时伴骨擦音(感);满足诊断标准 1)+2)3)4)5)条中的任意两条,即可诊断为膝骨关节炎。

1.2.2 中医辨证标准 参照 2010 年国家中医药管理局发布的《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》^[9]中证候辨证标准。肝肾亏虚证:膝关节隐隐作痛,腰膝酸软无力,酸困疼痛,遇劳更甚,舌质红、少苔,脉沉细

无力。

1.3 纳入标准

1)符合上述诊断标准;2)年龄 55~73 岁;3)未接受过任何治疗;4)单侧膝骨关节炎;5)Kellgren-Lawrence 分级为 I~Ⅲ级;6)同意参与本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准

1)有药物过敏史者;2)肝肾功能不全者;3)有自身免疫性疾病者;4)合并癌症、骨肿瘤、关节结核者;5)既往有膝关节手术史者。

2 方法

2.1 治疗方法

所有患者均采用常规关节镜下清理术后注射富血小板血浆,术后当天及术后 1 周共注射 2 次;术后第 2 天开始口服以独活寄生汤为主方的中药,治疗周期为 28 d。

2.1.1 膝关节镜下清理术 所有患者的手术均由同一经验丰富的医师操作,简要描述如下:麻醉完成后,取患者仰卧位,标记手术入路,常规消毒铺巾,连接关节镜的工作装置。首先建立前外侧入路,放入关节镜,常规探查;接着建立前内侧入路,用刨削刀、射频等离子刀等进行病变滑膜切除、增生骨赘清理以及退变半月板的修整成形;最后用生理盐水冲洗。术毕,将 5 mL 富血小板血浆靶点注射至关节腔内术中处理的部位,缝合内外侧入路手术切口,无菌敷料覆盖后用弹力绷带包扎患肢。

2.1.2 富血小板血浆制备及注射方法 抽取 30 mL 静脉血,注入制备好的富血小板血浆管,与抗凝剂充分混合后,以 3 200 r/min 离心 9 min,红细胞被隔离在分离胶的下方,血小板和少量白细胞平铺在分离胶上表面,形成白膜层,上层为贫血小板血浆(Platelet-Poor Plasma, PPP),自上而下抽取上层贫血小板血浆,而后轻轻将富血小板血浆管反复颠倒 180°摇匀(20 次以上),充分混匀管内富血小板血浆,倒立抽取 30 mL 静脉血制备得到 5 mL 富血小板血浆。

治疗过程中两次注射富血小板血浆,第一次在手术切口缝合后,直接由切口进针,注射入关节腔内;第二次在术后 1 周再次进入手术室,在无菌操作台上消毒铺巾后,操作者穿无菌手术衣、戴无菌手套对进针部位进行严格消毒后将制备好的富血小板血浆注射进入膝关节。

2.1.3 独活寄生汤服用方法 术后第 2 天予以独活寄生汤口服(均由陈建锋主任医师处方,并由湖北省中医院中药房配药并送至煎药室统一煎制),药物组成:独活 20 g,茯苓 10 g,川芎 12 g,当归 12 g,防风 12 g,炒白芍 12 g,细辛 3 g,生晒参 10 g,肉桂 12 g,杜仲 15 g,川牛膝 12 g,熟地黄 12 g,桑寄生 15 g,炙甘草

6 g,并随症加减,恶寒者可加淫羊藿、制附片等;眠差者可加夏枯草、姜半夏等;纳差者可加砂仁、白术、陈皮等。1付/d,每付制成200 mL袋装2袋,早晚饭后各温服1袋,共连续服用28 d。

2.2 康复锻炼

术后第1天即可进行股四头肌等长训练,术后第2天可进行直腿抬高及踝泵锻炼,术后第3天进行被动压腿锻炼、被动屈膝锻炼及主动屈伸运动,可适当下床活动。

2.3 疗效观察

1)分别记录患者术前、术后1周、1个月、3个月、1年及末次随访时的疼痛视觉模拟量表(VAS)评分、西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index,WOMAC)^[10],并观察术后并发症情况;2)分别比较患者术后1周、1个月、3个月、1年及末次随访的VAS评分和WOMAC与术前的差异;3)对比末次随访与术后1周的疗效观察指标。

2.4 疗效评定

2.4.1 VAS评分 采用视觉模拟量表评分法:1)0分为无痛;2)1~3分为有轻微的疼痛,能忍受;3)4~6分为患者疼痛并影响睡眠,能忍受;4)7~10分为患者有渐强烈的疼痛,难忍,影响食欲,影响睡眠。

2.4.2 WOMAC 从疼痛、僵硬、关节活动三大功能评判膝关节的结构和功能,评分越高,症状越严重。

2.4.3 中医疗效评价标准 参照《中药新药治疗骨关节炎的临床研究指导原则》^[11]制定。1)临床痊愈:疼痛等症状消失,关节活动正常,WOMAC减少 $\geq 95\%$ 。2)显效:疼痛等症状基本消失,关节活动不受限,WOMAC减少 $\geq 70\%$ 。3)有效:疼痛等症状基本消失,关节活动轻度受限,WOMAC减少 $\geq 30\%$ 。4)无效:疼痛、关节活动等症状无明显改善,WOMAC减少 $< 30\%$ 。

2.5 统计学方法

数据采用SPSS25.0软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 形式表示,并采用配对 t 检验, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

3 结果

所有患者均获得12个月以上随访,最长随访时间为31个月,平均随访时间为 (20.42 ± 5.93) 个月,中位数为19个月。术后共出现并发症1例,表现为患膝局部红肿,取分泌物进行细菌培养结果呈阴性,用湖北省中医院院内制剂消瘀膏 and 金黄膏联合外敷,6 d后痊愈。患者术后1周、1个月、3个月、1年及末次随访的VAS评分和WOMAC与术前相比差异均有统计学意义($P<0.05$),且末次随访的疗效观察指标与术后1

周相比差异也有统计学意义($P<0.05$)。随访49例,痊愈1例(2.04%),显效19例(38.78%),有效28例(57.14%),无效1例(2.04%),总有效率为97.96%,见表1。

表1 治疗前后疗效观察指标比较($\bar{x}\pm s$,分)

时间	VAS评分	WOMAC
术前	6.52 \pm 1.22	65.33 \pm 14.43
术后1周	3.02 \pm 0.42 ¹⁾	31.61 \pm 3.16 ¹⁾
术后1个月	2.54 \pm 0.42 ¹⁾	25.55 \pm 3.12 ¹⁾
术后3个月	2.34 \pm 0.39 ¹⁾	23.59 \pm 4.95 ¹⁾
术后1年	2.29 \pm 0.46 ¹⁾	22.98 \pm 5.67 ¹⁾
末次随访	2.34 \pm 0.64 ¹⁾²⁾	24.04 \pm 6.30 ¹⁾²⁾

注:1)与术前比较, $P<0.05$;2)与术后1周比较, $P<0.05$ 。

4 讨论

关节镜手术治疗膝骨关节炎一向颇有争议,有研究者认为其疗效不确切甚或没有,但关节镜清理对致痛性的机械或化学因素的作用是公认的。Lin等^[12]在早期的研究中发现,关节镜手术中射频治疗对于Outerbridge分级为Ⅱ~Ⅲ度软骨损伤有减缓退变的作用,对治疗软骨退变引起的疼痛及功能障碍安全有效。李照文等^[13]进行临床观察发现关节镜联合等离子射频靶向消融治疗早中期膝骨关节炎在减轻疼痛和改善功能方面具有显著的近期疗效。Romina等^[14]进行系统评价发现,关节镜手术在减轻疼痛和改善功能方面短期内优于保守治疗,但其远期疗效优势尚未得到有效证据支持。经临床观察发现,其远期疗效不确切主要是因为膝关节损伤或退行性病变发生的病理机制未改变,术后仍有可能出现炎性因子增加导致关节肿胀、疼痛,进而影响预后。

在本研究中,术后1周、1个月、3个月、1年及末次随访的临床疗效指标与术前相比均有显著差异,治疗总有效率达到97.96%,进一步证明独活寄生汤治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎的疗效,当与关节镜下清理术和富血小板血浆注射联合运用时达到了事半功倍的效果。本研究中膝骨关节炎患者均属肝肾亏虚证,独活寄生汤以补肝肾、强筋骨、祛风湿见长,侯成志等^[15]研究发现,独活寄生汤含有黄酮类、香豆素类、甾体类及多糖类等化学成分,可参与调控炎症反应、软骨细胞的生成与凋亡等,有益于减轻局部症状,延缓病程进展。在此基础上配合患者症状体征加减用药,注重整体观念,因人施治。本研究中患者年龄均大于55岁,且符合肝肾亏虚诊断标准,老年患者中出现恶寒甚、四肢厥冷者,或变天时疼痛加剧,中药中加淫羊藿、制附片等补肾温阳,以缓解患者的不适症状;另外,多数老年患者肝肾亏虚后阴不敛阳,出现“昼不精,夜不明”,此时加入经典药对姜半夏、夏枯草,治疗“阴阳违和,二气不交”之不寐,源于《医学秘旨》“盖半夏得阴而生,夏

枯草得阳而生,是阴阳配伍之妙也”^[16-17]。从缓解睡眠入手,平衡阴阳,扶正纠偏;伴有脾虚乏力、湿困纳呆等症状时,代谢吸收功能较弱,乏力少气懒言,加入砂仁、白术、陈皮等健脾理气,补后天以养先天。患者情志调畅、饮食有节、起居如常、锻炼得当,方可阴阳调和,形与神俱,恢复如常。同时,末次随访的疗效观察指标与术后 1 周比较差异有统计学意义。李祖希等^[18]发现关节镜下清理术后注射富血小板血浆,在治疗后 3 个月内疗效优于未注射富血小板血浆的对照组,而 6 个月后与对照组疗效无显著差异,分析认为可能与富血小板血浆注射减缓软骨退变且促进软骨细胞增殖分化,以及独活寄生汤口服补肝肾、强筋骨、祛风湿以改善关节镜的远期疗效有关。

此外,研究中有 1 例患者在治疗后疗效观察指标明显改善,但末次随访的 WOMAC 降低未达到理想水平,主要因为进行日常活动时关节活动受限引起疼痛不适,分析发现可能与该患者年龄较大,基础疾病较多,依从性不佳,功能锻炼不及时、不规范有关,应劝导患者积极配合基础疾病的治疗,同时加强随访监督以及健康宣教,帮助患者认识到康复锻炼的重要性。

所有患者均在关节镜下清理术后采用富血小板血浆注射方法治疗,有 1 例出现患膝局部红肿,分析发现可能与富血小板血浆的制备过程中未严格无菌操作有关。Eliasberg 等^[19]研究发现富血小板血浆在关节腔注射后有出现炎性反应等并发症的风险,关节腔注射应严格无菌操作,本研究中第 1 次富血小板血浆注射在手术结束缝合切口后进行,第 2 次是术后 1 周在手术室无菌操作下进行,但考虑到制备过程中离心机不处于无菌操作台,未进行高温灭菌处理,存在安全隐患,值得进一步思考和改进其制备方法。富血小板血浆制备全程无菌化,可能是未来研究和发展的方向。

参考文献

- [1] KULKARNI P, MARTSON A, VIDYA R, et al. Pathophysiological landscape of osteoarthritis [J]. *Adv Clin Chem*, 2021, 100: 37-90.
- [2] 李祥雨,姜劲挺,张伦广,等.传统运动功法在慢性退行性疾病中的应用[J].*中国预防医学杂志*, 2018, 19(2): 149-151.
- [3] DE PAULA GOMES C A F, POLITTI F, DE SOUZA BACELAR PEREIRA C, et al. Exercise program combined with electrophysical modalities in subjects with knee osteoarthritis: a randomised, placebo-controlled clinical trial [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1): 258.
- [4] ARDEN N K, PERRY T A, BANNURU R R, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(1): 59-66.

- [5] O'CONNOR D, JOHNSTON R V, BRIGNARDELLO-PETERSEN R, et al. Arthroscopic surgery for degenerative knee disease (osteoarthritis including degenerative meniscal tears) [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 3(3): CD014328.
- [6] MIJIRITSKY E, ASSAF H D, PELEG O, et al. Use of PRP, PRF and CGF in periodontal regeneration and facial rejuvenation: a narrative review [J]. *Biology (Basel)*, 2021, 10(4): 317.
- [7] SZWEDOWSKI D, SZCZEPANEK J, PACZESNY Ł, et al. The effect of platelet-rich plasma on the intra-articular microenvironment in knee osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5492.
- [8] 中华医学会骨科学分会关节外科学组,中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组,国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院),等.中国骨关节炎诊疗指南(2021 年版) [J]. *中华骨科杂志*, 2021, 41(18): 1291-1314.
- [9] 国家中医药管理局医政司. 22 个专业 95 个病种中医临床诊疗方案合订本 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- [10] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 351.
- [11] XIE F, LI S C, GOEREE R, et al. Validation of Chinese western ontario and McMaster universities osteoarthritis index (WOMAC) in patients scheduled for total knee replacement [J]. *Qual Life Res*, 2008, 17(4): 595-601.
- [12] LIN C, DENG Z, XIONG J, et al. The arthroscopic application of radiofrequency in treatment of articular cartilage lesions [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 9: 822286.
- [13] 李照文,左昌俊,樊帆,等.关节镜清理联合靶向消融治疗早中期膝骨关节炎的临床观察 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2021, 29(1): 45-48.
- [14] BRIGNARDELLO-PETERSEN R, GUYATT G H, RACHELLE B, et al. Knee arthroscopy versus conservative management in patients with degenerative knee disease: a systematic review [J]. *British Medical Journal Open*, 2017, 7(5): e016114.
- [15] 侯成志,李秋月,魏戊,等.独活寄生汤治疗膝骨关节炎的研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(11): 1843-1846.
- [16] 蒋威,柳红芳,陈海敏,等.夏枯草的量效与配伍关系研究进展 [J]. *现代中药研究与实践*, 2022, 36(2): 94-97.
- [17] 赵永,张智华,曹秋实.影响半夏安神功效的多因素研究 [J]. *湖北中医药大学学报*, 2021, 23(6): 40-43.
- [18] 李祖希,范卫民,顾晓园.富血小板血浆治疗膝骨关节炎的疗效分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2021, 41(2): 216-220.
- [19] ELIASBERG C D, NEMIROV D A, MANDELBAUM B R, et al. Complications following biologic therapeutic injections: a multicenter case series [J]. *Arthroscopy*, 2021, 37(8): 2600-2605.