

· 临床研究 ·

加味阳和汤治疗寒湿痹阻型膝骨关节炎的
疗效及对炎症因子的影响夏雪¹ 沈霖^{2△} 凌家艳¹ 帅波²

[摘要] 目的:探讨加味阳和汤治疗寒湿痹阻型膝骨关节炎(KOA)患者的临床疗效及对炎症因子的影响。方法:选取膝骨关节炎患者 90 例,按随机数字表法分为观察组和对照组各 45 例。观察组采用加味阳和汤治疗,对照组采用塞来昔布治疗,治疗 4 周,观察治疗前后两组患者视觉模拟量表(VAS)评分、中医症候积分、西安大略和麦克马斯特大学(WOMAC)骨关节炎指数水平及炎症因子的变化。结果:治疗前两组患者 VAS 评分、中医症候积分及 WOMAC 指数水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与对照组比较,治疗后观察组 VAS 评分、中医症候积分及 WOMAC 指数水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗前两组患者炎症因子水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与对照组比较,治疗后观察组 IL-1、IL-6、TNF- α 、MMP-3 及 MMP-9 显著下降,差异有统计学意义($P<0.01$)。结论:加味阳和汤能缓解寒湿痹阻型膝骨关节炎患者临床症状,改善患者的膝关节功能,促进关节功能恢复,从而治疗膝骨关节炎,其机制可能与降低炎症因子 IL-1、IL-6 及 TNF- α ,减轻关节炎症反应,下调 MMP-3、MMP-9 的水平,减轻软骨损伤有关。

[关键词] 膝骨关节炎;炎症因子;阳和汤;软骨损伤

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2024)03-0055-04

DOI: 10.20085/j.cnki.issn1005-0205.240311

The Therapeutic Efficacy of Modified Yanghe Decoction on
Knee Osteoarthritis of Cold Dampness Obstruction
Type and Its Impact on Inflammatory FactorsXIA Xue¹ SHEN Lin^{2△} LING Jiayan¹ SHUAI Bo²

¹ Wuhan Integrated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan 430030, China;

² Wuhan Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China.

Abstract Objective: To explore the clinical efficacy of modified Yanghe decoction on the treatment of knee osteoarthritis (KOA) patients with cold dampness obstruction and its impact on inflammatory factors. **Methods:** 90 patients with KOA were selected and randomly divided into an observation group of 45 cases and a control group of 45 cases by using random number table method. The observation group was treated with modified Yanghe decoction combined with celecoxib, while the control group was treated with celecoxib for 4 weeks. The changes in visual analogue scale (VAS) scores, traditional Chinese medicine (TCM) symptom scores, Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) levels, and inflammatory factors were observed before and after treatment in both groups of patients. **Results:** There was no statistically significant difference ($P>0.05$) in VAS scores, TCM syndrome scores, and WOMAC levels between the two groups of patients before treatment. Compared with the control group, the VAS scores, TCM syndrome scores, and WOMAC levels in the observation group decreased significantly after treatment, with a statistically significant difference ($P<0.05$). There was

no statistically significant difference ($P>0.05$) in the levels of inflammatory factors between the two groups of patients before treatment. Compared with the control group, the observation group had IL-1, IL-6, TNF- α levels after treatment, MMP-3 and MMP-9 significantly decreased, with statistically significant differences ($P<0.01$). **Conclusion:** Modified Yanghe decoction can effectively alleviate the clinical

基金项目:中央高校基本科研业务费专项基金项目
(2019kfyRCPY093)

武汉市卫健委课题项目(WZ16A05)

¹ 武汉市中西医结合医院(武汉, 430030)

² 华中科技大学同济医学院附属协和医院

[△]通信作者 E-mail: shenlinhb@sina.cn

symptoms of KOA patients with cold dampness obstruction type, improve knee joint function, promote joint function recovery, and treat KOA. Its mechanism may be related to the reduction of inflammatory factors IL-1, IL-6, and TNF- α reducing joint inflammatory response and downregulating the levels of MMP-3 and MMP-9 are related to reducing cartilage damage.

Keywords: knee osteoarthritis; inflammatory factors; Yanghe decoction; cartilage damage

膝骨关节炎(KOA)是一种以膝关节疼痛肿胀、变形、功能受限为特征的退行性骨关节疾病^[1],其中以老年患者发病居多。随着社会老龄化速度加快,膝骨关节炎的患病率逐年增加,并随年龄的增长而递增^[2]。西医治疗方法包括非甾体抗炎药、关节腔内注射和手术治疗,其中药物治疗为主要方式,但药物治疗存在诸多不良反应^[3]。研究显示中医药治疗膝骨关节炎临床效果显著^[4],加味阳和汤出自《外科证治全生集》,既往研究表明加味阳和汤治疗膝骨关节炎临床疗效显著^[5]。《膝骨关节炎中医诊疗指南(2020年版)》^[6]将膝骨关节炎分为气滞血瘀证、湿热痹阻证、寒湿痹阻证、肝肾亏虚证和气血虚弱证,而临床患者常见寒湿痹阻证^[7]。本研究采用加味阳和汤治疗寒湿痹阻型膝骨关节炎患者,观察其临床疗效及对炎症因子的影响,取得较好疗效,现报告如下。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

选取2021-2022年于武汉市中西医结合医院中医科就诊的膝骨关节炎患者90例,按随机数字表法分为观察组和对照组,每组各45例,本研究获医院伦理委员会批准,患者知情同意。

1.2 诊断标准

西医诊断参照《骨关节炎诊治指南(2021年版)》制定的诊断标准^[8]:1)膝关节疼痛活动受限及僵硬持续时间超过1个月;2)X线显示关节间隙变窄,关节缘骨赘形成;3)活动时有关节摩擦音;4)患者年龄 >40 岁;5)晨僵持续 <30 min;6)关节液中白细胞 $\geq 2\,000$ 个/mL。同时满足第1)2)或1)3)4)5)或1)3)5)6)条即可确诊。中医诊断参照《膝骨关节炎中医诊疗指南(2020年版)》寒湿痹阻证^[6]:关节疼痛重着,屈伸不利,遇冷加剧,得温则减,腰身重痛,舌质淡,苔白腻,脉濡缓。

1.3 纳入标准

1)符合上述诊断标准;2)同意参与本研究,签署知情同意书;3)视觉模拟量表(VAS)评分 ≤ 5 分。

1.4 排除标准

1)患有感染性关节炎、类风湿、结核及恶性肿瘤等膝关节疾病;2)严重的心血管疾病、高血压病、消化性溃疡及肾功能异常等;3)符合手术治疗者(经规范的

非手术治疗无效,膝关节肿痛反复发作甚至进行性加重,关节功能明显受限及关节畸形者);4)近1个月内服用过非甾体抗炎药和糖皮质激素者;5)妊娠期或哺乳期的妇女。

1.5 方法

1.5.1 治疗方法 对照组给予塞来昔布(辉瑞制药有限公司,规格为0.2 g/片,注册证号为H20140106)口服治疗,1次/d,1片/次,连用4周。观察组予以加味阳和汤治疗:熟地15 g,肉桂、麻黄、鹿角胶(另烊化)、白芥子、秦艽、独活、羌活各10 g,当归15 g,炮姜6 g,鸡血藤20 g,甘草6 g,水煎200 mL,1剂/d,2次/d,服用4周。

1.5.2 疗效评定方法

1)膝关节疼痛评分,采用VAS对患者膝关节疼痛程度进行评价,分值为0~10分,评分与关节疼痛程度成正比。2)中医症状评分,对患者中医症状轻重程度进行评分(包括关节疼痛、关节肿胀、关节畏寒、关节发热、腰膝酸软、倦怠乏力), <10 分为轻度,10~18分为中度, >18 分为重度。3)采用西安大略和麦克马斯特大学(WOMAC)骨关节炎指数量表对膝关节严重程度进行评价,该量表共24个问题,每个问题分值为0~4分,主要由关节疼痛、关节僵硬程度及关节功能三个层面构成,评分越高表示关节症状越严重。4)细胞因子水平,分别于治疗前后抽取患者空腹静脉血3~5 mL,3 000 r/min离心分离血清,采用ELISA法检测血清中白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶3(MMP-3)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)等炎症因子水平,ELISA试剂盒购于上海西唐生物科技有限公司。

1.6 统计学方法

采用SPSS22.0软件进行统计分析处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,采用 t 检验,计数资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

观察组男22例,女23例;年龄为62~76岁,平均为 (69.54 ± 3.26) 岁;病程平均为 (6.58 ± 1.63) 年。对照组男15例,女30例;年龄为60~75岁,平均为 (67.5 ± 3.65) 岁;病程平均为 (5.62 ± 2.83) 年。治疗

前两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。共脱落 5 例,其中观察组因服用激素相关药物脱落 2 例,对照组自行放弃脱落 3 例。

2.2 两组患者临床疗效比较

治疗前两组患者 VAS 评分、中医症候积分及

WOMAC 指数水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与对照组比较,治疗后观察组 VAS 评分、中医症候积分及 WOMAC 指数水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.3 两组患者炎症因子水平比较

表 1 两组膝骨关节炎患者治疗前后临床疗效比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数 /例	VAS 评分		中医症候积分		WOMAC 指数水平	
		治疗前/分	治疗后/分	治疗前/分	治疗后/分	治疗前/分	治疗后/分
对照组	42	3.89±0.65	2.04±0.53	13.21±3.81	7.39±2.07	55.01±6.27	50.03±5.36
观察组	43	3.77±0.51	1.46±0.47	14.13±4.73	5.72±1.98	54.22±5.94	44.89±4.05
<i>t</i>		0.703	2.471	0.694	2.321	0.885	2.610
<i>P</i>		0.489	0.018	0.493	0.027	0.823	0.013

治疗前两组患者炎症因子水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);与对照组比较,治疗后观察组 IL-1、IL-6、TNF- α 、MMP-3 及 MMP-9 显著下降,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 两组膝骨关节炎患者治疗前后炎症因子比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数 /例	IL-1/(ng·L ⁻¹)		IL-6/(pg·mL ⁻¹)		TNF- α /(μ g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	42	185.62±11.27	137.06±8.44	208.06±60.41	130.51±44.58	4.72±0.84	2.94±0.76
观察组	43	182.67±13.38	113.91±6.43	203.56±62.53	101.45±35.49	4.73±0.65	1.49±0.43
<i>t</i>		1.028	2.841	0.755	3.112	0.680	2.778
<i>P</i>		0.332	0.007	0.464	0.004	0.500	0.008

组别	例数 /例	MMP-3/(ng·mL ⁻¹)		MMP-9/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	42	23.65±3.94	18.69±3.01	48.73±13.28	37.45±8.59
观察组	43	23.37±2.58	11.86±1.65	48.38±13.34	27.58±5.74
<i>t</i>		0.914	2.847	0.821	2.947
<i>P</i>		0.387	0.007	0.432	0.005

3 讨论

中医学认为膝骨关节炎属于痹证范畴,多因年老素体阳虚,筋脉失温,或复感风寒湿邪,导致肢体关节失于濡养,筋脉屈伸不利,其病因病机为肝肾不足、风寒湿邪外侵,证属本虚标实,治疗上应补益肝肾,散寒祛湿^[9-10]。本研究以加味阳和汤治疗寒湿痹阻型膝骨关节炎,方中熟地滋肝肾、养阴血,鹿角胶填精补髓、强壮筋骨,共为君药;佐以炙麻黄祛风散寒、发越阳气,配合炮姜、肉桂、白芥子温经散寒,鸡血藤活血化瘀、消肿止痛,秦艽羌活祛风散寒、活血化瘀,独活温通经络、祛风除湿,当归养血活血止痛,以上七味共为臣药;甘草调和诸药为使,共奏滋补肝肾、散寒祛湿之功效。研究发现^[5]加味阳和汤治疗老年性膝骨关节炎抗炎、镇痛效果明显。付红亮等^[11]研究显示加味阳和汤有助于患者膝关节功能恢复。高伟华等^[12]研究发现加味阳和汤可以延缓软骨细胞退变,治疗膝关节炎。本研究结果显示加味阳和汤治疗后,观察组 VAS 评分、中医症候积分及 WOMAC 指数水平明显降低,表明加味阳和汤治疗寒湿痹阻型膝骨关节炎临床疗效显著,可减轻关节疼痛,改善中医症候积分和患者膝关节功能。

膝骨关节炎患者常出现关节疼痛,炎症反应过程

中涉及多种细胞因子、炎症因子(IL-1、IL-6 及 TNF- α 等)及基质金属蛋白酶(MMPs)降解等因素^[13],能促进滑膜细胞和软骨细胞产生炎症因子,还会引起软骨细胞的损伤。牟利民等^[14]研究发现 IL-1、IL-6 及 TNF- α 升高可刺激膝关节发生疼痛,诱发炎症反应,加剧膝骨关节炎的进展;IL-1 等炎性因子含量降低,可明显缓解膝骨关节炎疼痛症状^[15];观察炎性因子 IL-1、IL-6 及 TNF- α 水平是否降低,可作为膝骨关节炎临床症状是否好转的依据^[16],加味阳和汤能减轻患者炎症反应、发挥疗效^[17]。本研究结果显示,治疗后观察组 IL-1、IL-6 及 TNF- α 显著下降,表明加味阳和汤可使炎症因子水平降低,从而减轻寒湿痹阻型患者膝关节的炎症反应、缓解症状。MMP-3 是降解细胞外基质的酶类,MMP-9 可促进软骨细胞外基质降解,促进关节滑膜细胞的增殖和炎性细胞的浸润,导致炎症发生,MMP-3 能产生降解 MMP-9 的片段,两者相互作用导致关节软骨损伤^[18]。MMP-3 和 MMP-9 在膝骨关节炎的发病机制中发挥重要作用,通过调节 MMP-3 和 MMP-9 水平可抑制软骨降解,可能成为防治膝骨关节炎的新方向^[19]。加味阳和汤可调节软骨细胞中 MMP-3 和 MMP-9 的异常水平,发挥软骨保护

作用^[20],本研究结果显示治疗后观察组 MMP-3 和 MMP-9 显著下降,表明加味阳和汤可能通过下调 MMP-3 和 MMP-9 的水平,从而减轻对软骨细胞的损伤,治疗寒湿痹阻型患者膝骨关节炎。

综上所述,加味阳和汤能缓解寒湿痹阻型膝骨关节炎患者临床症状,改善患者的中医症候积分和膝关节功能,促进关节功能恢复,从而治疗膝骨关节炎,其机制可能与降低炎症因子 IL-1、IL-6 及 TNF- α ,减轻关节炎炎症反应,下调 MMP-3 和 MMP-9 的水平,减轻软骨损伤有关,此结果可为进一步治疗膝骨关节炎提供理论依据,但仍需深入探讨其具体机制。

参考文献

- [1] GLYN-JONES S, PALMER A J R, AGRICOLA R, et al. Osteoarthritis[J]. Lancet, 2015, 386(9991): 376-387.
- [2] 沈斌, 裴伟国, 应建伟, 等. 补肾活血中药联合玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎并滑囊炎的临床研究[J]. 中国中医药科技, 2020, 27(3): 337-340.
- [3] ZHANG Q, FANG J, CHEN L, et al. Different kinds of acupuncture treatments for knee osteoarthritis: a multi-center, randomized controlled trial [J]. Trials, 2020, 21(1): 264.
- [4] 胡刚晓, 赵真峰, 朱忠. 补肾活血汤治疗肾虚血瘀型膝骨性关节炎临床观察[J]. 新中医, 2017, 49(4): 59-61.
- [5] 李治锋, 朱卓然, 龚泰芳. 加味阳和汤联合塞来昔布治疗老年膝骨性关节炎临床疗效及对患者血清 TNF- α 、IL-1 β 的影响[J]. 四川中医, 2019, 37(2): 158-161.
- [6] 中国中医药研究促进会骨伤科分会. 膝骨关节炎中医诊疗指南(2020 年版)[J]. 中医正骨, 2020, 32(10): 1-14.
- [7] 熊珍, 李艳梅, 万红棉, 等. 隔木蝴蝶灸治疗寒湿痹阻型膝骨关节炎 49 例[J]. 中国针灸, 2022, 42(11): 1233-1234.
- [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] 张清, 杨功旭, 钟传棋, 等. 基于数据挖掘的杨功旭治疗膝骨性关节炎用药规律研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(9): 46-49.
- [10] 孙可. JKOM 骨关节炎功能评估量表在中药熏蒸方治疗阳虚寒凝型膝痹病疗效评价中的应用[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(6): 1482-1484.
- [11] 付红亮, 容伟雄. 加味阳和汤联合康复治疗膝骨性关节炎关节镜术后 40 例临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2018, 39(4): 44-45.
- [12] 高伟华, 李玉杰, 杨鸿冉, 等. 加味阳和汤对不同时期膝骨关节炎兔关节软骨结构的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2019, 27(5): 7-13.
- [13] 冯雷, 邵东旭. 温针灸联合中药熏蒸对膝骨性关节炎骨代谢指标及炎症因子的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(1): 150-154.
- [14] 牟利民, 张文豪, 张思平, 等. 绝经后女性退变性膝骨关节炎疼痛与性激素水平及关节液炎症因子的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(29): 3652-3657.
- [15] 张磊, 张劲. 滑膜炎膏治疗膝骨性关节炎疗效及对 IL-1、IL-6 水平影响的临床研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(2): 41-44.
- [16] 赵士好, 杨少坤, 许效坤. 关节镜微骨折术联合腓骨截骨对内翻性膝骨性关节炎疗效及血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的影响[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2019, 34(12): 1299-1301.
- [17] 林小颜, 罗建国, 胡珊, 等. 加味阳和汤联合三苯氧胺对浆细胞性乳腺炎患者炎症因子及免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(17): 1840-1842.
- [18] 卢莎, 邓杰, 黄伟, 等. 改良青龙摆尾针法对膝骨性关节炎 MMP-3、MMP-9 水平的影响及疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(3): 1270-1273.
- [19] 张晨, 马建强. 加味阳和汤对膝骨性关节炎病患 MMP-3、MMP-9 水平的影响研究[J]. 陕西中医, 2016, 37(2): 201-203.
- [20] 夏汉庭, 曹端广, 杨佛, 等. 加味阳和汤对膝骨关节炎大鼠模型基质金属蛋白酶调控及软骨保护作用研究[J]. 江西中医药, 2020, 51(3): 57-61.

(收稿日期: 2023-08-06)