

独活寄生颗粒联合针刺对骨性关节炎患者的临床疗效

彭彩钰, 欧阳 礼, 张燕珍, 梁 超
(海口市中医医院, 海南海口 570216)

摘要: **目的** 考察独活寄生颗粒联合针刺对骨性关节炎患者的临床疗效。**方法** 70 例患者随机分为对照组和观察组, 每组 35 例, 对照组给予针刺, 观察组在对照组基础上加用独活寄生颗粒。检测临床疗效、VAS 评分、WOMAC 评分、TLR4、MyD88、炎症细胞因子 (IL-6、TNF- α 、MMP-3)、血液流变学指标 (全血高切黏度、全血低切黏度、纤维蛋白原、ESR)、不良反应发生率变化。**结果** 观察组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组 VAS 评分、WOMAC 评分、TLR4、MyD88、炎症细胞因子、血液流变学指标低于对照组 ($P < 0.05$)。2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 独活寄生颗粒联合针刺可安全有效地缓解骨性关节炎患者症状和体征, 改善血液流变学。

关键词: 独活寄生颗粒; 针刺; 骨性关节炎

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2022)09-2839-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2022.09.016

Clinical effects of Duhuo Jisheng Granules combined with acupuncture on patients with osteoarthritis

PENG Cai-yu, OUYANG Li, ZHANG Yan-zhen, LIANG Chao
(Haikou Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou 570216, China)

ABSTRACT: **AIM** To investigate the clinical effects of Duhuo Jisheng Granules combined with acupuncture on patients with osteoarthritis. **METHODS** Seventy patients were randomly assigned into control group (35 cases) for intervention of acupuncture, and observation group (35 cases) for intervention of both Duhuo Jisheng Granules and acupuncture. The changes in clinical efficacy, VAS score, WOMAC score, TLR4, MyD88, inflammatory cytokines (IL-6, TNF- α , MMP-3), hemorheological indices (high shear viscosity of whole blood, low shear viscosity of whole blood, fibrinogen, ESR) and incidence of adverse reactions were detected. **RESULTS** The observation group demonstrated higher total effective rate than the control group ($P < 0.05$). After the treatment, the observation group displayed lower VAS score, WOMAC score, TLR4, MyD88, inflammatory cytokines and hemorheological indices than the control group ($P < 0.05$). No significant difference in incidence of adverse reactions was found between the two groups ($P > 0.05$). **CONCLUSION** For the patients with osteoarthritis, Duhuo Jisheng Granules combined with acupuncture can safely and effectively alleviate symptoms and signs, and improve hemorheology.

KEY WORDS: Duhuo Jisheng Granules; acupuncture; osteoarthritis

膝骨性关节炎又被称为退行性骨关节炎, 是一种以关节软骨变性、破坏及骨质增生为特征的慢性关节病^[1-2], 现阶段临床治疗方法以药物与手术为主, 前者常用非甾体类抗炎药, 长期服用易出现胃

出血、胃溃疡、肝肾损伤等不良反应, 而且停药后症状易复发; 后者大多采用人工关节置换术, 但仅是补救措施, 术后关节功能难以恢复, 疼痛反复, 仍需借助其他手段缓解疼痛^[3-5], 因此, 寻找一种

收稿日期: 2021-07-27

基金项目: 2018 年度海南省卫生计生行业科研项目 (18A200123)

作者简介: 彭彩钰 (1988—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为针灸治疗颈腰膝类相关疾病。Tel: 13976200997

高效、方便、无创的骨性关节炎治疗方法已成为医学研究者关注热点之一。中医药在治疗骨性关节炎上具有巨大优势,涵盖针灸、推拿、中药内服外敷、功能锻炼等方式,其中以针刺最常用,临床上大多与其他疗法配合以最大限度提高效果^[6-7]。独活寄生颗粒为中成药,具有祛风除湿、止痛活血之功效。本研究探讨独活寄生颗粒联合针刺对骨性关节炎患者的临床疗效,现报道如下。

表 1 2组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=35$)

Tab. 1 Comparison of general data between the two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=35$)

组别	性别(男/女)/例	年龄(平均年龄)/岁	病程(平均病程)/年	疾病类型/[例(%)]		病情程度/[例(%)]		
				单膝	双膝	I	II	III
观察组	16/19	42~71(56.54±7.20)	1~5(2.99±1.08)	24(68.57)	11(31.43)	18(51.43)	12(34.23)	5(14.29)
对照组	17/18	44~70(57.14±6.98)	2~5(3.45±0.97)	23(65.71)	12(34.29)	17(48.57)	13(37.14)	5(14.29)

1.2 纳入标准 (1)符合中华医学会风湿病会《骨关节炎诊断及治疗指南》中骨性关节炎诊断标准^[8],以及《中药新药临床研究指导原则》中肾阳不足、寒湿阻络等辨证标准^[9];(2)病程≥6个月;(3)纳入研究前6个月内未接受其他治疗;(4)患者及其家属了解本研究,签署知情同意书。

1.3 排除标准 (1)纳入研究前3个月内接受激素治疗,或6个月内接受关节内透明质酸酶注射;(2)合并心血管疾病;(3)合并恶性肿瘤;(4)其他炎性关节炎,如类风湿或银屑病型;(5)对本研究所用药物过敏或晕针。

1.4 剔除(脱落)标准 (1)治疗依从性差,未按照研究要求参与治疗;(2)未完成治疗而中途退出。

1.5 治疗手段 对照组采用针刺,取穴内膝眼、外膝眼、血海、膝阳关、伏兔、足三里、阿是穴、阳陵泉,一次性使用针灸针(苏州医疗用品有限公司)以提插捻转补泻手法处理,得气后留针20~30 min,每天1次,每周5次,2周为1个疗程,连续2个疗程;观察组在对照组基础上采用独活寄生颗粒(海南海力制药有限公司,国药准字Z20050053),开水冲服,每次5 g,每天3次,连续28 d。

1.6 疗效评价 参照《中药新药临床研究指导原则》^[9],症状体征根据无、轻、中、重度分别计为0、1、2、3分,计算总评分,(1)临床治愈,关节活动正常,总评分降低≥95%;(2)显效,关节活动不受限,总评分降低70%~94%;(3)有效,关节活动改善,总评分降低30%~69%;(4)无效,未达到上述标准。总有效率=[(临床治愈例

1 资料与方法

1.1 一般资料 2018年5月至2020年5月收治于海口市中医医院的70例膝骨性关节炎患者,随机数字表法分为对照组和观察组,每组35例,2组一般资料见表1($P>0.05$),可知差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。研究经医院伦理委员会批准[伦理审批编号(2018)伦审第(59)号]。

数+显效例数+有效例数)/总例数]×100%。

1.7 指标检测 (1)采用视觉模拟评分法(VAS)、加拿大西安大略和麦克马斯特大学(WOMAC)骨关节炎指数评价症状、体征,其中VAS评分0~10分,分值越高,疼痛越明显;WOMAC指数0~68分,分值越高,骨关节炎越明显^[10];(2)提取总RNA后反转录为对应cDNA,TLR-4(236 bp)正向5'-TCAGTGTGCTTGTAGTAT-3',反向5'-CCTGGCTTGAGTAGATAA-3';MyD88(294 bp)正向5'-CAGCGACATCCAGTTTGTG,反向5'-GGCCTTCTAGCCAACCTCTT-3';GAPDG(258 bp)正向5'-CAGGGTGCTTTAACTCTGGT-3',反向5'-GATTTTGGAGGGATCTCGCT-3',采用miRNA荧光定量聚合酶链式反应检测试剂盒配置反应体系,反应结束后收集数据,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算髓样分化因子88(MyD88)、Toll样受体4(TLR4)mRNA相对表达;(3)常规消毒后,采集关节液进行沉淀处理,采用酶联吸附法检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)水平,相关试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司;(4)检测全血高切黏度、全血低切黏度、纤维蛋白原、血沉(ESR);(5)不良反应发生情况,包括恶心、呕吐、皮疹、皮肤红肿等,计算其发生率。

1.8 统计学分析 通过SPSS 19.0软件进行处理,计数资料以百分率表示,组间比较采用卡方检验;等级资料比较采用秩和检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组总有效率高与对照组 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 2 组临床疗效比较 [例 (%), $n=35$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n=35$]

组别	临床治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	4(11.43)	8(22.86)	17(48.57)	6(17.14)	29(82.86)*
对照组	2(5.71)	5(14.29)	14(40.00)	14(40.00)	21(60.00)

注: 与对照组比较, * $P<0.05$ 。

表 3 2 组 VAS、WOMAC 评分比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=35$)

Tab. 3 Comparison of VAS and WOMAC scores between the two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=35$)

组别	VAS 评分/分			WOMAC 评分/分		
	治疗前	治疗 14 d 后	治疗 28 d 后	治疗前	治疗 14 d 后	治疗 28 d 后
观察组	7.07 $\pm$ 0.59	4.56 $\pm$ 0.55* [#]	2.34 $\pm$ 0.52* [#]	53.69 $\pm$ 8.84	37.04 $\pm$ 7.12* [#]	20.39 $\pm$ 6.56* [#]
对照组	6.98 $\pm$ 0.67	5.57 $\pm$ 0.63*	3.98 $\pm$ 0.58*	52.37 $\pm$ 9.02	45.89 $\pm$ 8.29*	39.41 $\pm$ 7.25*

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组治疗同一时间点后比较, [#] $P<0.05$ 。

表 4 2 组 TLR4、MyD88 mRNA 相对表达比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=35$)

Tab. 4 Comparison of relative mRNA expressions of TLR4 and MyD88 between the two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=35$)

组别	TLR4			MyD88		
	治疗前	治疗 14 d 后	治疗 28 d 后	治疗前	治疗 14 d 后	治疗 28 d 后
观察组	1.06 $\pm$ 0.11	0.74 $\pm$ 0.09* [#]	0.52 $\pm$ 0.07* [#]	1.03 $\pm$ 0.06	0.70 $\pm$ 0.05* [#]	0.59 $\pm$ 0.04* [#]
对照组	1.02 $\pm$ 0.14	0.90 $\pm$ 0.13*	0.83 $\pm$ 0.11*	1.01 $\pm$ 0.08	0.89 $\pm$ 0.07*	0.78 $\pm$ 0.05*

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组治疗同一时间点后比较, [#] $P<0.05$ 。

表 5 2 组炎症细胞因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=35$)

Tab. 5 Comparison of inflammatory cytokine levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=35$)

组别	TNF- α /($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)			IL-6/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)			MMP-3/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)		
	治疗前	治疗 14 d 后	治疗 28 d 后	治疗前	治疗 14 d 后	治疗 28 d 后	治疗前	治疗 14 d 后	治疗 28 d 后
观察组	112.31 $\pm$ 24.58	84.29 $\pm$ 12.80* [#]	58.14 $\pm$ 11.32* [#]	613.49 $\pm$ 25.26	412.83 $\pm$ 35.69* [#]	285.63 $\pm$ 41.28* [#]	144.62 $\pm$ 25.87	95.41 $\pm$ 15.23* [#]	84.92 $\pm$ 11.37* [#]
对照组	110.49 $\pm$ 25.37	93.15 $\pm$ 14.29*	79.62 $\pm$ 13.84*	610.87 $\pm$ 24.31	497.25 $\pm$ 30.17*	384.26 $\pm$ 35.21*	141.39 $\pm$ 20.14	112.63 $\pm$ 17.46*	98.25 $\pm$ 13.12*

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组治疗同一时间点后比较, [#] $P<0.05$ 。

2.5 血液流变学指标 治疗后, 观察组全血高切黏度、全血低切黏度、纤维蛋白原、ESR 低于对

表 6 2 组血液流变学指标比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=35$)

Tab. 6 Comparison of hemorheological indices between the two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=35$)

组别	全血高切黏度/($\text{mPa}\cdot\text{s}$)			全血低切黏度/($\text{mPa}\cdot\text{s}$)		
	治疗前	治疗 14 d 后	治疗 28 d 后	治疗前	治疗 14 d 后	治疗 28 d 后
观察组	3.95 $\pm$ 0.72	3.11 $\pm$ 0.51* [#]	2.72 $\pm$ 0.40* [#]	17.32 $\pm$ 2.78	14.31 $\pm$ 1.56* [#]	13.12 $\pm$ 1.23* [#]
对照组	3.89 $\pm$ 0.75	3.49 $\pm$ 0.60*	2.97 $\pm$ 0.48*	16.94 $\pm$ 3.12	15.27 $\pm$ 1.79*	14.09 $\pm$ 1.60*

组别	纤维蛋白原/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)			ESR/($\text{mm}\cdot\text{h}^{-1}$)		
	治疗前	治疗 14 d 后	治疗 28 d 后	治疗前	治疗 14 d 后	治疗 28 d 后
观察组	3.98 $\pm$ 0.94	3.20 $\pm$ 0.39* [#]	2.94 $\pm$ 0.36* [#]	10.14 $\pm$ 1.74	8.07 $\pm$ 0.80* [#]	7.35 $\pm$ 0.72* [#]
对照组	3.87 $\pm$ 0.90	3.49 $\pm$ 0.45*	3.22 $\pm$ 0.40*	10.05 $\pm$ 1.52	8.84 $\pm$ 0.92*	8.10 $\pm$ 0.79*

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组治疗同一时间点后比较, [#] $P<0.05$ 。

2.6 不良反应发生率 2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 7。

3 讨论

独活寄生颗粒中独活主要成分为香豆素类, 具有祛风胜湿, 散寒止痛之功效, 其中蛇床子素含量较高, 可抗氧化、抗炎、抗细胞凋亡、抗血小板聚

2.2 VAS、WOMAC 评分 治疗后, 观察组 VAS、WOMAC 评分低于对照组 ($P<0.05$), 见表 3。

2.3 TLR4、MyD88 mRNA 相对表达 治疗后, 观察组 TLR4、MyD88 mRNA 相对表达低于对照组 ($P<0.05$), 见表 4。

2.4 炎症细胞因子水平 治疗后, 观察组 TNF- α 、IL-6、MMP-3 水平低于对照组 ($P<0.05$), 见表 5。

表 7 2 组不良反应发生率比较 [例 (%), $n=35$]

Tab. 7 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n=35$]

组别	恶心、呕吐	皮疹	皮肤红肿	总发生
观察组	2(5.71)	1(2.86)	2(5.71)	5(14.29)
对照组	1(2.86)	0(0)	2(2.86)	3(8.57)

集、抗血栓等,该药材与其他诸药合用,共奏祛风散寒、益气养血、强筋健骨之功效^[11]。血海、内膝眼、外膝眼、伏兔、足三里、膝阳关、阿是穴、阳陵泉具有疏通经脉、止痛活血的功效,配合局部取穴可滋养筋脉、解除痉挛、调和气血,针刺上述穴位可改善局部血液循环,消除炎症、水肿,缓解骨性关节炎症状。本研究发现,观察组总有效率高于对照组,提示独活寄生颗粒联合针刺效果比单用针刺更显著;治疗第14、28天后VAS、WOMAC评分均低于对照组,提示针药联用可明显改善患者症状、体征。

骨性关节炎患者软骨或滑膜细胞上的TLR-4与关节积液中炎症因子相结合后,MyD88可激活其下游TNF- α 、IL-6等炎症因子水平,并分解代谢MMP-1、3、13,进而持续加重病情^[12]。本研究发现,治疗第14、28天后观察组关节液中TNF- α 、IL-6、MMP-3水平及TLR4、MyD88 mRNA表达均低于对照组,提示针药联用可有效切断炎症信号通路,减少下游炎症因子及分解代谢因子表达,抑制软骨细胞分解,从而有效治疗本病。

大量研究表明,血液流变学改变与骨性关节炎发生发展有关,并且在一定程度上反映了本病病理生理变化,可作为疗效评价的客观指标之一^[13-14]。本研究发现,治疗第14、28天后观察组全血高切黏度、全血低切黏度、纤维蛋白原、ESR水平均低于对照组,提示针药联用可显著改善血液流变学,其原因可能与针药联用可改善局部血液循环有关。另外,2组不良反应发生率无显著差异,提示针药联用具有一定安全性。

综上所述,独活寄生颗粒联合针刺可显著缓解骨性关节炎患者症状、体征,改善血液流变学,临床疗效显著,安全性较高。但本研究样本量较小,而且未进行长期随访,今后需从临床多中心、多渠道取样后作进一步考察。

参考文献:

[1] Primorac D, Molnar V, Rod E, et al. Knee osteoarthritis: A

review of pathogenesis and state-of-the-art non-operative therapeutic considerations [J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(8): 854.

[2] 付阳阳, 龚利, 姜淑云, 等. 坐位调膝法治疗膝骨关节炎即刻疗效的相关因素分析[J]. *中医药导报*, 2020, 26(8): 32-34; 44.

[3] Gourlay M L, Gourlay L L. Comparison of 8-year knee osteoarthritis progression in 2 siblings: a case-based review [J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(10): 3105-3113.

[4] 李慧, 李明俊. 奇正消痛贴膏联合玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎临床疗效分析[J]. *国际医药卫生导报*, 2019, 25(4): 647-649.

[5] Rewald S, Lenssen A F T, Emans P J, et al. Aquatic cycling improves knee pain and physical functioning in patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2020, 101(8): 1288-1295.

[6] 李宇, 唐芳, 马武开, 等. 脊蛇祛湿胶囊治疗膝骨关节炎的临床疗效及对血清中炎症因子表达的影响[J]. *广东医学*, 2019, 40(2): 234-237.

[7] 钱哲. “肝脾同治”理论指导下芍药甘草汤治疗膝骨关节炎的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.

[8] 中华医学会风湿病分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(6): 416-419.

[9] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 48.

[10] 王振亚, 郭嘉宜, 李峰, 等. 平乐正骨理筋手法结合功能锻炼治疗膝骨关节炎临床疗效观察[J]. *亚太传统医药*, 2019, 15(2): 114-116.

[11] 李伟业, 吴海顺, 于华忠. 七种独活、当归药材中蛇床子素及总香豆素含量比较[J]. *亚太传统医药*, 2021, 17(4): 36-40.

[12] 安阳, 钟琴, 刘正奇, 等. 苗药痛风停对痛风性关节炎模型大鼠TLRs/MyD88通路及相关炎症因子的影响[J]. *贵州中医药大学学报*, 2020, 42(1): 21-26.

[13] 王晓磊, 武晔, 姜淑华, 等. 通痹胶囊联合针刺治疗膝骨关节炎[J]. *国际中医中药杂志*, 2019, 41(2): 141-145.

[14] 刘雪君, 王海东, 金芳梅. 清热逐风合剂联合西药及康复综合疗法治疗膝骨关节炎发作期风湿热痹证临床研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(12): 15-20.