

· 经验交流 ·

补肝益肾法结合玻璃酸钠关节内注射对膝骨关节炎关节液中蛋白多糖影响的临床对照试验

温进中, 高虎元, 姚苏理

(忻州市中医院, 山西 忻州 034000)

关键词 骨关节炎; 膝; 滑液; 蛋白多糖; 补益肝肾; 临床对照试验

A controlled clinical trial on the effects of protoglycan in synovial fluid by the treatment with Chinese herbs reinforcing liver and kidney combined with hyaluronic acid intra-articular injection WEN Jin-zhong, GAO Hu-yuan, YAO Su-li The TCM Hospital of Xinzhou, Xinzhou 034000 Shanxi China

Key words Osteoarthritis knee; Synovial fluid; Protoglycan; Reinforcing liver and kidney; Controlled clinical trial
Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma 2007, 20(12): 859-860 www.zggszz.com

膝关节炎 (osteoarthritis, OA) 是膝关节的慢性退行性疾病, 多发于中老年患者, 主要病变位置在膝关节承重区的软骨, 当软骨发生磨损、破坏时, 作为基质主要成分的蛋白多糖 (protoglycan, PG) 大量分散于关节液中, 与人体代谢相关^[1], 成为可以定量分析关节软骨破坏程度的有效灵敏指标^[2]。我院对膝骨关节炎患者采用内服补肝益肾、活血通络中药及关节腔内玻璃酸钠注射, 同时以单纯的玻璃酸钠注射作为对照, 分别在治疗前后抽取关节液, 行 PG 定量检查, 对两组的 PG 变化趋势进行观察, 现将结果报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 将 2006 年 12 月至 2007 年 3 月的 60 例膝骨关节炎的骨科门诊患者按 Doll 抽样方法随机分为试验组和对照组。试验组 30 例 52 膝, 男 8 例, 女 22 例; 平均年龄 58 岁; 病程最长 18 年, 最短 1 个月。对照组 30 例 49 膝, 男 5 例, 女 25 例; 平均年龄 55 岁; 病程最长 21 年, 最短 3 个月。2 组病例在年龄、性别、症状、体征等方面经统计学处理差异无统计学意义, 有可比性。

1.2 中医诊断标准 参照郑筱萸主编《中药新药临床研究指导原则》, 入组患者的中医辨证为肝肾不足、筋脉瘀滞型。其主症为关节疼痛, 胫软膝酸; 次症为关节活动不利, 运作牵强, 畏寒, 舌质偏红, 苔薄或薄白, 脉滑或弦。

1.3 西医诊断及纳入标准 采用美国风湿病学会^[3] (ACR) 1986 年膝 OA 的分类诊断标准。纳入的患者均符合以上中医及西医诊断、分型标准, 无严重危及生命的原发性疾病以及精神病, 未接受其他有关治疗。其中风湿类疾病、感染性关节炎、代谢性关节病、关节内肿瘤以及其他特异性关节病不属于本次研究的范围。

1.4 治疗方法 2 组患者均采用关节穿刺, 关节内注射透明质酸钠 2 ml。若有关节积液, 抽净后再注药。每周 1 次, 每疗程连续 5 次。试验组患者加以中药汤剂口服, 方用“六味地黄汤” (熟地 20 g 山药 10 g 茯苓 25 g 泽泻 20 g 山萸肉 15 g 丹皮 15 g) 为主, 治以补益肝肾、活血通络止痛, 辨证加减。脉

络不通甚者加鸡血藤、穿山甲、红花、地鳖虫等以活血通经络。所有入组患者均于第 1 次就诊开始接受治疗, 使用透明质酸钠 1 个疗程。试验组患者同时持续服用中药汤剂。所有患者治疗满 3 个月后复查。

1.5 观察项目与方法

1.5.1 关节液中蛋白多糖 (PG) 检查方法 2 组患者均随访 3 个月, 第 1 次治疗时抽取膝关节液 2~5 ml 2 000 r/min 离心 10 min, 上清液置 1 ml 离心管分装, -20℃ 冷藏待测, 治疗结束后用上述同样方法取膝关节液待测。用移液管吸取标准品、对照样本及稀释后的检测样本各 50 μl 加入酶标板, 加入孵育液每孔 100 μl。置震荡器室温孵育 2 h 洗液洗板 3 次。吸走液体后, 加入抗体复合物每孔 200 μl 置震荡器室温孵育 1 h 洗液洗板 3 次。吸走液体后, 在每孔中加入显色液每孔 100 μl 反应 15 min 后, 每孔中加入终止液每孔 200 μl。置酶标仪于 450 nm 波长处测定并读取吸光度值 (OD 值), 计算蛋白多糖含量 (单位 μg/ml)。

1.5.2 疗效评价方法 2 组患者治疗前后均行膝功能 HSS 评分^[4]以估计治疗效果, 按照评分标准划分为疼痛、功能及活动度、伸肌动作及关节不稳定等 4 部分 (满分 100 分), 根据不同程度酌情给分。总分 > 85 分为优, 70~84 分为良, 60~69 分为一般, < 60 分为差。检测治疗前后关节液中 PG 含量的变化和行 X 线检查。

1.5.3 统计学处理 应用 SPSS 10.0 统计软件进行统计学处理, PG 检测结果和 HSS 各项评分及综合评分 ($\bar{x} \pm s$) 均进行两样本均数的双向 *t* 检验, HSS 综合评分总有效率采用单个独立样本的秩和检验, $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验组与对照组治疗前后关节液中蛋白多糖的变化 治疗前试验组患者 PG 值为 (543.83 ± 172.72) μg/ml 治疗后 (283.76 ± 137.30) μg/ml 对照组患者治疗前 PG 值为 (575.78 ± 208.27) μg/ml 治疗后为 (459.35 ± 223.03) μg/ml 治疗前, 试验组与对照组关节液 PG 值比较差异无统计

表 1 试验组与对照组治疗前后 HSS 各项评分的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of HSS scores before and after treatment between treatment and control groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	试验组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
疼痛	13.85 ± 3.65	21.25 ± 5.13*	14.90 ± 3.89	16.02 ± 5.30*
功能活动度	28.71 ± 0.82	35.54 ± 2.12*	29.00 ± 1.17	29.51 ± 1.72*
伸肌动作	8.96 ± 1.01	9.15 ± 1.00	9.31 ± 0.96	9.51 ± 0.87
关节不稳定	9.50 ± 0.87	9.58 ± 0.82	9.76 ± 0.66	9.76 ± 0.75
综合评分	61.02 ± 4.16	75.52 ± 7.49*	62.96 ± 3.95	64.71 ± 5.89*

注:与试验组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与试验组治疗后比较, ^ $P < 0.05$

Note: Compared with control group before treatment * $P < 0.05$ Compared with control group after treatment ^ $P < 0.05$

学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 试验组与对照组关节液 PG 值比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明中药治疗能显著降低关节液中 PG 的水平。试验组治疗前后关节液中 PG 值差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 对照组治疗前后关节液中 PG 值差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明中药对证治疗结合玻璃酸钠注射能显著改善临床指标。

2.2 试验组与对照组治疗前后 HSS 评分各项指标的分值变化 (见表 1) 试验组治疗前后比较, 在疼痛 ($t = 8.47, P < 0.05$), 功能活动度 ($t = 21.65, P < 0.05$) 及综合评分 ($t = 12.21, P < 0.05$) 方面差异有统计学意义。治疗后试验组与对照组比较, 在疼痛 ($t = 5.04, P < 0.05$), 功能活动度 ($t = 15.64, P < 0.05$) 及综合评分 ($t = 8.06, P < 0.05$) 方面差异有统计学意义, 其余项目比较均未见明显差异。这说明中药对证治疗能够明确缓解临床症状, 提高整体疗效。

2.3 试验组与对照组治疗前后 HSS 综合评价结果 试验组优 9 膝, 良 26 膝, 一般 17 膝, 差 0 膝; 对照组优 2 膝, 良 5 膝, 一般 40 膝, 差 2 膝。两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 29.91, P < 0.05$), 说明中药对证治疗, 标本兼顾的治疗方法, 其优良率及总有效率明显高于单纯依靠玻璃酸钠注射治疗。

3. 讨论

现代医学以口服消炎镇痛药和使用关节软骨营养补充剂, 如玻璃酸钠关节内注射作为治疗膝关节炎的常规保守治疗方案, 其效果国内外报道不一^[56], 但由于关节软骨破坏, 软骨下骨暴露, 造成的疼痛与诸多临床症状不能从根本上解决承重区问题, 病情往往反复。中医认为肝主筋而益血, 肾主骨而生髓, 虚劳损血耗髓, 故伤筋骨, 血瘀脉阻, 证属肝肾不足、筋脉瘀滞, 故从调理内环境的全局出发, 治以补肝益肾、活血通络, 以求标本兼治。本研究中采用中药方剂六味地黄汤随证加减的方法, 通过治疗前后关节液中 PG 检测和膝关节 HSS 疗效评价, 证实这一辨证治疗的方案在治疗膝关节炎上切实有效。

从本次研究的结果可以看到, 治疗前入组患者临床症状典型, 但临床上 X 线的前后对比却往往未见明显改变, 说明目前临床上常用的影像学检查滞后于病变发展。根据关节生理, 可以认为关节液中蛋白多糖变化作为灵敏的指标, 反映出

骨关节炎关节软骨在破坏和修复两个方向上的转归。试验组和对照组患者在治疗前关节液的 PG 值差异无统计学意义, 而治疗后试验组 PG 值有显著性回落, 说明补肝肾活血通络在对证治疗的基础上, 对于局部关节和软骨修复、生理代谢的正向改变起到了有益的作用。从另一个侧面上也反映单纯玻璃酸钠关节内注射以再造不稳定、不均匀的分子筛, 以抑制炎症介质扩散^[7]的方法, 既不能从整体水平上改善人体的代谢状态, 又不能持久地对局部炎症反应起到向愈的调节作用, 不能明显地改变关节液中 PG 的含量和体现出好转趋势。

本研究又通过 HSS 的评分对比, 从侧面证明 PG 变化在临床治疗过程中的客观性、敏感性。同时也表明了中医对证治疗在缓解疼痛症状、改善肢体功能和活动度上, 有较为显著的疗效, 故在临床症状的综合改善程度上有较好的表现。

综上, 对于证属肝肾不足、筋脉瘀滞的患者, 于补肝益肾、活血通络中药口服结合玻璃酸钠关节内注射治疗膝骨关节炎可以显著降低关节液中蛋白多糖水平, 明显优于单纯的关节腔内玻璃酸钠注射治疗, 具有显著的临床疗效。

参考文献

- 1 庄志杰, 卫晓恩, 石印玉. 膝骨性关节炎不同证型滑液中蛋白多糖和透明质酸含量的变化. 中国骨伤, 2004, 17(4): 216-217.
- 2 王玉泉, 宋敏, 柴举龙. 蛋白多糖与骨性关节炎的研究. 中医正骨, 2005, 17(4): 60-61.
- 3 Schumacher HPJR, Klippel JH, Koopman WJ Primer on the rheumatic disease. 10th Edition. Atlanta: Georgia Arthritis Foundation, 1993: 206.
- 4 Insall JN, Ranawat CS, Aglietti P, et al. A comparison of four models of total knee replacement prostheses. J Bone Joint Surg (Am), 1976; 58: 754-765.
- 5 张鸿涛, 王韶进, 王永惕, 等. 透明质酸钠治疗膝骨关节炎临床观察. 风湿病学杂志, 1992, 2(1): 18
- 6 Nonaka T, Kikuchi H, Ikeda T, et al. Hyaluronic acid inhibits the expression of u-PA, PAI-1 and u-PAR in human synovial fibroblasts of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2000; 27(4): 997-1004
- 7 刘昆鹏, 陈百成. 关节内注射糖皮质激素对关节软骨影响的实验研究. 中国矫形外科杂志, 2001, 8: 674-677.

(收稿日期: 2007-10-29 本文编辑: 李为农)