



桂枝附子汤加味治疗阳虚寒凝型膝骨关节炎临床疗效 及对血清 IL-1 β 、TNF- α 、MMP-3 水平的影响

石嘉颖¹, 王宇秀¹, 王凤春², 丁超华², 关金花², 吕杨², 白菊芳², 张乐², 孙娜娜², 杨永生²

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010059;

2. 呼和浩特市蒙医中医医院, 内蒙古医科大学第一附属蒙医中医医院, 内蒙古 呼和浩特 010010)

摘要:目的 通过观察桂枝附子汤加味对阳虚寒凝型膝骨关节炎患者症状改善情况及对患者血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3) 水平的影响, 分析桂枝附子汤加味的临床疗效及可能作用机制。方法 将呼和浩特市蒙医中医医院风湿病科门诊和住院患者属阳虚寒凝证候的膝骨关节炎患者 60 例随机分两组各 30 例。对照组予以硫酸氨基葡萄糖胶囊, 500 mg/次, 3 次/d; 治疗组予以桂枝附子汤加苍术、桑寄生、杜仲, 1 剂/d, 两组均治疗 6 周, 分析治疗前后视觉模拟评分法 (VAS)、Lequesne 指数、WOMAC 指数评分、阳虚证候评分, 观察两组 IL-1 β 、TNF- α 、MMP-3 水平变化, 比较两组临床疗效。结果 治疗后, 两组 VAS 指数、Lequesne 指数、WOMAC 指数评分、阳虚证候评分、血清 IL-1 β 、TNF- α 、MMP-3 水平与本组治疗前比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后, 两组随访 VAS 指数、Lequesne 指数、WOMAC 指数、IL-1 β 、TNF- α 、MMP-3 水平组间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 阳虚证候评分差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗组总有效率 86.7%, 与对照组的 83.3% 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 桂枝附子汤加味能够明显缓解阳虚与膝关节肿痛、僵硬症状, 改善关节活动障碍, 可有效降低血清 IL-1 β 、TNF- α 、MMP-3 水平, 用于治疗阳虚寒凝型膝骨关节炎效果明确。

关键词: 桂枝附子汤加味; 膝骨关节炎; 阳虚寒凝证; 细胞因子; 临床疗效

中图分类号: R255.6

文献标志码: A

文章编号: 1671-7813(2023)07-0159-05

基金项目: 内蒙古自治区卫生计生科研计划项目 (201702121); 呼和浩特市科技计划项目 (2019-社-2-5)

作者简介: 石嘉颖 (1994-), 女, 内蒙古呼和浩特人, 硕士在读, 研究方向: 中医风湿骨关节疾病。

通讯作者: 杨永生 (1974-), 男, 内蒙古呼和浩特人, 主任医师, 博士, 研究方向: 中医风湿骨关节疾病。E-mail: 1255068013@qq.com。

- 产的临床观察[J]. 中国现代医药杂志, 2018, 20(12): 58-60.
- [3] 范丽丽, 薛秀珍, 张镛镛, 等. 地屈孕酮与黄体酮单药或联用治疗黄体功能不全型先兆流产的临床研究[J]. 药物评价研究, 2017, 40(3): 381-384.
- [4] 孙菊林, 张华. 地屈孕酮联合固肾保胎汤治疗高龄二胎先兆流产临床效果[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(8): 1007-1010.
- [5] 王宏雁, 时连生, 葛梅. 地屈孕酮与黄体酮治疗先兆流产的效果比较[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(11): 19-20.
- [6] 戴晓菊. 保胎汤配合低剂量地屈孕酮治疗黄体功能不全型先兆流产的临床观察[J]. 中国计划生育学杂志, 2017, 25(12): 851-854.
- [7] 程东林, 夏红梅, 黄福州. 温阳健脾汤治疗脾胃虚弱型慢性萎缩性胃炎的临床效果[J]. 中外医学研究, 2020, 18(5): 36-38.
- [8] 那仁花. 口服黄体酮、维生素 E 与肌注黄体酮治疗黄体功能不全所致先兆流产的疗效观察[J]. 转化医学电子杂志, 2016, 3(5): 35-36.
- [9] 吴家满, 宁艳, 廖坚, 等. 耳穴埋针联合地屈孕酮对早期妊娠先兆流产合并绒毛膜下血肿患者免疫因子及血清 CA125 的影响[J]. 中国针灸, 2019, 39(10): 1046-1050.
- [10] 石明晴, 江伟华. 益肾安胎方治疗黄体功能不全性先兆流产 30 例疗效观察[J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(2): 111-112.
- [11] 杨安宁, 刘娟, 班荣欣. 地屈孕酮与黄体酮治疗黄体功能不全型先兆流产的临床效果探讨[J]. 中外医疗, 2016, 35(9): 112-113.
- [12] 陈培红, 高彩霞. 固肾安胎汤联合黄体酮治疗早期先兆流产 41 例[J]. 中国中医药科技, 2017, 24(3): 351-352.
- [13] 段智云, 李娅, 张焯. 安胎汤联合黄体酮注射液治疗早期先兆流产 30 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(4): 12-14.
- [14] 陈微, 黄美花. 地屈孕酮在黄体功能不全型先兆流产治疗中的应用价值分析[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(9): 99-100.
- [15] 纪诚, 刘莹钰, 李硕, 等. 产妇产期先兆流产的发生情况及影响因素分析[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(4): 617-619.
- [16] 李淑平. 先兆流产采用地屈孕酮与黄体酮联合治疗的价值探究[J]. 临床检验杂志(电子版), 2017, 6(2): 166-167.
- [17] 卢丽为, 方圆. 地屈孕酮片对原因不明复发性流产患者妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(14): 3271-3273.
- [18] 完颜亚丽. 黄体酮注射液联合安胎汤治疗早期先兆流产临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(2): 192-193.
- [19] 汪艳, 雷侠, 黄咏梅. 多力玛结合人绒毛膜促性腺激素治疗黄体功能不全引起先兆流产的疗效[J]. 中国性科学, 2019, 28(3): 92-95.
- [20] 李莉莉, 尹成芳, 姜澜. 地屈孕酮与黄体酮治疗黄体功能不全型先兆流产的临床效果观察[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2017, 4(10): 45, 47.
- [21] 邵蓉, 孙迎春. 固肾保胎汤治疗体外受精-胚胎移植早孕先兆流产合并宫腔积血临床研究[J]. 中医学报, 2016, 31(1): 102-104.



The Clinical Efficiency on Treating Knee Osteoarthritis of Yang Deficiency and Cold Coagulation Type with Modified Guizhi Fuzi Decoction(桂枝附子汤) and its Effect on Serum IL-1 β , Tnf- α And Mmp-3 Levels

SHI Jiaying¹, WANG Yuxiu¹, WANG Fengchun², DING Chaohua², GUAN Jinhua²,
LYU Yang², BAI Jufang², ZHANG Le², SUN Nana², YANG Yongsheng²

(1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, Inner Mongolia, China;

2. Hohhot Mongolian Traditional Chinese Medicine Hospital, The First Affiliated Mongolian Medicine Hospital of Inner Mongolia Medical University in Hohhot, Hohhot 010010, Inner Mongolia, China)

Abstract: *Objective* To observe the effect of modified Guizhi Fuzi Decoction(桂枝附子汤) on the improvement of symptoms and serum levels of interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) in patients with knee osteoarthritis with Yang deficiency and cold condensation, and to appraisal the clinical usefulness of Guizhi Fuzi Decoction. *Methods* Sixty invalids belonged to Yang deficiency and cold coagulation syndrome of knee osteoarthritis of in the outpatient programme and inpatient ward of Department of Rheumatology of Hohhot Mongolian Medicine Hospital were differentiated into two sets in parallel and randomLy, 30 patients in the treatment group and 30 patients in the control group. The treatment group was treated with Guizhi Fuzi Decoction combined with atractylodis rhizoma, mulberry parasitoids and eucommia ulmoides, 1 dose/d. Glucosamine sulfate capsules was given to the matched group, at every turn 500 mg, thrice/d. Both groups were treated for 6 weeks. The visual analogue scale (VAS), Lequesne index score, WOMAC index score and Yang deficiency syndrome score were analyzed before and after treatment, and the changes of serum IL-1 β , TNF- α and MMP-3 levels before and after treatment were analyzed. meantime, comparison of clinical efficacy between two groups. *Results* After treatment, VAS index, Lequesne index, WOMAC index score, Yang deficiency syndrome score, and serum IL-1 β , TNF- α , the level of MMP-3 was significantly different from that before treatment in this group ($P < 0.01$). After treatment, both groups were followed up with VAS index, Lequesne index, WOMAC index, IL-1 β , TNF- α , there was no statistically significant difference in the level of MMP-3 between groups ($P > 0.05$), but there was a statistically significant difference in the score of yang deficiency syndrome ($P < 0.01$). The total effective rate in the treatment group was 86.7%, which was not significantly different from 83.3% in the control group ($P > 0.05$). *Conclusion* Modified Guizhi Fuzi Decoction is effectively used in the therapy of Yang deficiency and cold coagulation syndrome of knee osteoarthritis. It in a position to significantly reduce knee joint swelling, pain and stiffness, improve joint movement disorders, and effectively reduce the serum IL-1 β , TNF- α and MMP-3 levels of patients, and alleviate the inflammatory response, which is clearly effective for the treatment of Yang deficiency and cold coagulation type knee osteoarthritis.

Keywords: Guizhi Fuzi Decoction(桂枝附子汤); knee osteoarthritis; yang deficiency and cold coagulation syndrome; cytokines; clinical efficacy

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 又被称为“退变性关节病”, 是一种病理损害不可逆的增龄性风湿疾患, 而膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是骨关节病中最常见的种类之一, 典型病症为膝关节疼痛伴有压痛阳性、局部肿胀、僵硬、关节异常响动、关节的功能受限等^[1]。KOA 给患者及其家庭、经济、社会造成极大的负担^[2]。有研究表明我国膝关节炎骨性关节炎患病率达到 18%, 女性患病率远超男性患病率^[3]。目前该病在治疗方面常采用硫酸氨基葡萄糖胶囊控制病情, 硫酸氨基葡萄糖胶囊可以降低关节疼痛及肿胀程度, 改善晨僵, 减缓关节间隙狭窄的发生, 保护及修复受损关节, 且具有一定的抗炎作用, 从而延缓关节炎病程及降低致残率^[4-5], 但其具有一定不良反应, 曾有过消化道反应, 心脑血管方面等不良反应的相关报道, 偶有患者出现如皮肤红斑、瘙痒等过敏反应^[6]。中医学中虽然没有膝骨关节炎这一病名, 但根据其临床表现可归属于“痹证”“骨痹”等范畴, 也有以病变部位称为“膝痹”者。中医学认为本病的形成, 乃正虚邪实之变^[7]。正虚为肝肾虚衰、气血亏耗、脾胃虚弱、阳虚寒凝等致不荣则痛。邪实是外力所伤、痰瘀互结、湿热滞络或外感邪气致不通则痛。邪实与正虚每每

相兼为病, 难以截然分开^[8]。阳虚寒凝型是膝骨关节炎发病率较高的一种证型, 在北方地区尤其^[9]。在医治膝骨关节炎方面中医药具备不良作用小、效果显著的优势^[10], 桂枝附子汤出自《伤寒论》, “伤寒八九日, 风湿相搏, 身体疼烦, 不能自转侧……桂枝附子汤主之”。经方桂枝附子汤可散寒温经, 祛风除湿, 止痹痛, 加味药物苍术可祛风除湿; 桑寄生、杜仲具有强肝肾、坚筋骨, 祛风逐湿的作用。已有相关研究表明, OA 患者血清中白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3) 水平是监测 OA 病变的客观指标, 可间接反映骨关节炎患者滑膜及软骨的病变情况, 这些因子的检测有助于评价及指导治疗^[11]。本研究旨在通过观察桂枝附子汤加味治疗阳虚寒凝型膝骨关节炎患者症状改善情况以及对 IL-1 β 、TNF- α 和 MMP-3 水平的影响从而验证其临床疗效, 为临床诊治膝骨关节炎提供新方案。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2019 年 9 月—2021 年 10 月内蒙古自治区呼和浩特市蒙医中医医院风湿病科门诊和住院部治疗的阳虚寒凝型 OA



患者60例随机分为治疗组和对照组各30例。对照组男5例,女25例,年龄41~74岁,平均 (58.33 ± 8.71) 岁;病程0.2~35年,平均 (4.46 ± 7.55) 年。治疗组男7例,女23例;年龄43~74岁,平均 (58.77 ± 8.25) 岁;病程0.1~20年,平均 (5.08 ± 5.78) 年。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 诊断标准

西医诊断依照《风湿免疫性疾病诊疗标准》^[12]制定。中医诊断参照《中医病证诊断疗效标准》^[13]。(1)膝部疼痛,着重;(2)关节屈伸不利,天气变化加重,遇寒痛增,得热稍减;(3)舌淡,苔白,脉沉细缓。满足(1)+(2)或(3)即可诊断。

1.3 纳入标准

符合以上中、西医诊断标准;年龄 ≥ 38 岁;依从性好、愿参加该次研究,且自愿签署知情同意书者。

1.4 排除标准

心、肝、肾、肺功能有异常者;与上诉中医或西医诊断标准不相符者;类风湿因子阳性、尿酸女性 $\geq 339.2 \mu\text{mol/L}$,男性 $\geq 416.5 \mu\text{mol/L}$ 或患有其他关节炎症性疾病者;膝关节有明显的内或外翻畸形者;既往存在明显膝关节创伤或者进行过关节外科手术者;哺乳期或妊娠妇女;存在精神疾病者;存在与本研究相关药物如中药或硫酸氨基葡萄糖等过敏的患者;患有糖尿病、恶性肿瘤以及其他代谢性疾病者;3个月内行其他物理或者保守治疗的患者或应用过任何皮质激素类药物者;不能坚持本治疗者。

1.5 剔除标准

入组之后发现和纳入标准不相符者剔除;在观察期内额外用其他治疗方式干预者剔除;观察期内患者因非此次研究治疗的影响发生病情突然转变等状况者剔除;患者在治疗过程未及2/3前中途退出者,看做脱落病例;已经超过治疗过程2/3者,继续归入入组病例及进行后续统计分析;因非此研究治疗方式的干预而致数据不全或中断治疗者看做病例脱落。

1.6 治疗方法

1.6.1 对照组 硫酸氨基葡萄糖胶囊,500 mg/次,3次/d,口服。治疗6周。

1.6.2 治疗组 桂枝附子汤加味颗粒(桂枝15 g,制附子10 g,生姜10 g,大枣10 g,炙甘草10 g,苍术10 g,桑寄生15 g,杜仲15 g),1剂/d,早晚饭后温水冲服。治疗6周。

1.7 观测指标

安全性指标:生命体征(呼吸、脉搏、血压、体温),血、尿、便常规检查,肝、肾功能检验,心电图检测等分别于用药前、用药后各记录一次。

视觉模拟评分法(VAS)。参照《骨科疼痛诊疗分级评分法分析》^[14]中的VAS评分标准对诊疗前、后进行评分。分为

4个级别(无、轻度、中度、重度)评价疼痛,分值统计为0、2、4、6分。

Lequesne指数评分。参照《Indices of severity in osteoarthritis for - weight bearing joints》^[15]中的Lequesne指数评分对用药前后进行评分。评估项目包括6大项:关节休息痛、关节运动痛、压痛、肿胀、晨僵及行走能力,每个项目包含0~3分4个分值,Lequesne总评定值为6项评分之和,指数评定值越高,标志KOA较重。

美国西安大略和麦克马斯特大学骨关节指数(WOMAC指数)。WOMAC骨关节炎指数设计了24个问题,从疼痛、僵硬、功能角度评定膝关节诊疗前后状况。每个问题都包含五个选项(正常、轻、中、重、非常重),分别对应0~4分,总分的高低与KOA严重程度直接相关。

阳虚证候。采用《中医体质分类与判定表》^[16]对治疗前后做评分。此量表设计7个关于阳虚证候的问题,各个问题分5级评分,分值越高,阳虚趋向越明显。

血清IL-1 β 、TNF- α 、MMP-3水平。采用由武汉基因美生物科技有限公司提供的试剂盒,通过酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者治疗前后IL-1 β 、TNF- α 、MMP-3的水平改变情况。

临床疗效:依照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[17]中骨关节炎临床疗效判定标准,并结合WOMAC指数评分拟定。临床控制:WOMAC积分减少 $\geq 95\%$;显效:WOMAC积分减少 $\geq 70\%$, $< 95\%$;有效:WOMAC积分减少 $\geq 30\%$, $< 70\%$;无效:WOMAC积分减少 $< 30\%$ 。疗效指数= $[(\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分}] \times 100\%$ 。临床总体有效率= $[(\text{临床控制} + \text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}] \times 100\%$ 。

不良反应。记录治疗期内所有患者出现的药物不良反应。

1.8 统计学方法

运用SPSS25.0进行数据统计分析,组间计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组差异对比运用 t 检验,若不满足正态分布或方差齐性运用Mann-Whitney U test秩和检验;计数资料用构成比或率表示时,运用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义, $P < 0.01$ 表示差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 两组阳虚寒凝型膝骨关节炎患者治疗前后VAS指数、Lequesne指数、WOMAC指数比较

治疗后,两组VAS指数、Lequesne指数、WOMAC指数均降低($P < 0.05$);VAS指数、Lequesne指数、WOMAC指数组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 两组阳虚寒凝型膝骨关节炎患者治疗前后阳虚证候评分比较

治疗后,两组阳虚证候评分均降低($P < 0.01$);治疗组低于对照组($P < 0.01$),见表2。

表1 两组阳虚寒凝型膝骨关节炎患者治疗前后VAS、Lequesne、WOMAC指数比较($\bar{x} \pm s$)

单位:分

组别	例数	VAS 指数		Lequesne 指数		WOMAC 指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	3.73 $\pm$ 1.14	1.13 $\pm$ 1.55 ^a	10.73 $\pm$ 2.12	4.57 $\pm$ 2.11 ^a	50.40 $\pm$ 6.12	24.13 $\pm$ 9.34 ^a
治疗组	30	3.80 $\pm$ 0.96	1.07 $\pm$ 1.36 ^a	11.30 $\pm$ 2.63	4.47 $\pm$ 2.13 ^a	49.87 $\pm$ 7.04	22.63 $\pm$ 9.82 ^a
Z/t 值		-0.290	-0.008	-0.961	-0.128	0.313	-0.859
P 值		0.772	0.993	0.336	0.899	0.755	0.390

注:a与本组治疗前比较, $P < 0.01$ 。



表3 两组阳虚寒凝型膝骨关节炎患者治疗前后血清中 IL-1β、TNF-α、MMP-3 的水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-1β/ng·L ⁻¹		TNF-α/pg·mL ⁻¹		MMP-3/μg·L ⁻¹	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	21.64 ± 3.18	15.19 ± 2.25 ^a	347.34 ± 54.19	250.39 ± 39.53 ^a	190.87 ± 30.78	131.84 ± 24.78 ^a
治疗组	30	21.77 ± 3.80	14.10 ± 1.68 ^a	350.70 ± 33.37	249.72 ± 20.31 ^a	189.32 ± 22.78	129.06 ± 17.11 ^a
Z/t 值		-0.150	-1.730	-0.148	-0.103	0.221	0.506
P 值		0.881	0.084	0.882	0.918	0.826	0.615

注:a 与本组治疗前比较, $P < 0.01$ 。

表2 两组阳虚寒凝型膝骨关节炎患者治疗前后阳虚证候评分比较 ($\bar{x} \pm s$) 单位:分

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	30	60.36 ± 11.19	45.60 ± 11.59 ^a
治疗组	30	62.62 ± 10.77	25.12 ± 9.54 ^a
t 值		-0.798	7.471
P 值		0.428	<0.001

注:a 与本组治疗前比较, $P < 0.01$ 。

2.3 两组阳虚寒凝型膝骨关节炎患者治疗前后血清 IL-1β、TNF-α、MMP-3 水平比较

治疗后,两组血清 IL-1β、TNF-α、MMP-3 水平均降低 ($P < 0.01$);两组组间比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表3。

2.4 两组阳虚寒凝型膝骨关节炎患者临床疗效比较

治疗后,两组临床有效率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表4。

表4 两组阳虚寒凝型膝骨关节炎患者临床疗效比较 单位:例(%)

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效
对照组	30	0	9(30.00)	16(53.33)	5(16.67)	25(83.33)
治疗组	30	0	12(40.00)	14(46.67)	4(13.33)	26(86.67)
χ ² 值						1.769
P 值						0.413

2.5 两组阳虚寒凝型膝骨关节炎患者不良反应比较

两组治疗期间均未发现明显不良反应,表明药物具备良好的安全性。

3 讨论

OA 指多种原因造成的关节骨组织纤维变性、破损、脱失引发的以关节疼痛为基本病症的退变性疾患^[18]。有关 OA 的病因当前国内外暂无定论,多认为该病的发生与性别、增龄、体重、生活环境、遗传易感性、常年从事大量体力劳动等原因有关^[19]。至于 OA 的发病机制,各类细胞因子、多种金属蛋白酶、信号通路、软骨细胞衰老、软骨细胞自噬与凋亡、雌激素等多个方面均可在 OA 的发生发展中起到直接或间接的作用^[20]。研究发现,以 IL-1β 和 TNF-α 为代表的促炎细胞因子在构建 OA 炎症网络过程中发挥着至关重要的作用。并且发现以基质金属蛋白酶(MMPs)和含血小板反应蛋白基序的解聚素样金属蛋白酶为主的蛋白酶过度表达,是造成 OA 软骨缺如的直接原因。此外,mTOR、Wnt、NF-κB、MAPK、Notch 和 TGF-β 等信号通路均在 OA 发病中发挥了重要作用^[21]。由于病因病机尚不完全清楚,所以西医在对 OA 的治疗上也存在一定的局限性,虽可以在一定程度上缓解病患的临床症状,减缓疾病进展,但易导致严重的不良反应及并发症且目前尚无根治性药物。

中医对骨痹阳虚寒凝病因病机的认识经历了一个漫长的

过程,《素问·逆调论》有云:“是人者,素肾气胜,以水为事,太阳气衰,肾脂枯木不长,一水不能胜两火。肾者水也,而生于骨,肾不生,则髓不能满,故寒甚至骨也……病名曰骨痹,是人当挛节也”。阐明了肾主一身之阳气,肾主骨生髓,肾阳伤,则骨枯髓减,发为骨痹。《素问·逆调论》曰:“是人多痹气也,阳气少,阴气多,故身寒如从水中出”。《圣济总录·痹气》进一步阐释:“痹气内寒者,以气痹而血不能运,阳虚而阴自胜也,血凝泣而脉不通,故其证身寒如从水中出也”。阳气亏虚之人,温煦不足,寒从中生,致阴寒内盛。《素问·阴阳应象大论》中有云:“阳化气,阴成形”。概括总结了阴阳二气的功能,也为阳虚寒凝型骨关节炎提供了理论依据,人半百而阳气渐衰,阳虚则气化不利,无以推动阴精的正常输布运行,使骨失于阴精的濡养或阳虚则阴盛,使水湿、寒痰、瘀血等过度积聚于局部而成形,进而导致气血运行不畅,经络痹阻,发为骨痹。

本研究根据 KOA 阳虚寒凝之特点,将桂枝附子汤加味化裁组方,治以温经散寒、祛风除湿、止痛为法,具体药物组成包括:桂枝、附子、炙甘草、大枣、生姜、桑寄生、杜仲、苍术。方中桂枝甘温发散,振奋阳气,宣通血脉,调畅经气,蠲痹散寒;附子辛温大热,气雄性悍,可驱逐寒湿邪气;生姜与桂、附相须为用,调整营卫失和兼使温通阳气,散寒驱湿的功效倍加;大枣、甘草合用补气养血,佐姜、桂温阳兼益阳;苍术具有祛风除湿作用;桑寄生、杜仲强肝肾、坚筋骨,祛风逐湿^[22],整方具有散寒温经,除湿祛风,止痛之作用。现代药理学研究发现,桂枝可以抗炎、抗菌、双向调节人膝关节炎症滑膜成纤维细胞生长、抗破骨细胞分解^[23]。附子具备扩血管、强免疫、消炎症、止疼痛的功效^[24]。苍术具有抗炎症、调免疫、诱导软骨细胞增殖并抑制其凋亡的作用^[25]。杜仲具备抑制关节炎症滑膜成纤维细胞增殖的功效^[26]。桑寄生可抗炎症、增强软骨细胞的活性,并抑制细胞分解代谢^[27]。已有研究表明,桂枝附子汤具有抗炎镇痛,抑制软骨细胞焦亡的作用^[28-29]。基于此,本研究针对阳虚寒凝型 KOA 采用桂枝附子汤加味治疗,研究结果提示桂枝附子汤加味治疗 KOA 患者在缓解疼痛、肿胀等临床症状及改善关节功能等方面与硫酸氨基葡萄糖胶囊无差异,但在缓解阳虚症状上显著胜过硫酸氨基葡萄糖胶囊,这种研究结果可能与桂枝附子汤加味的散寒温经、除湿祛风、助阳止痛的作用相关。

一些细胞因子的活化始终伴随在 OA 发病的始末。目前与 OA 相关的细胞因子的研究主要集中在 IL-1β、IL-6、TNF-α、MMP-3、MMP-13 等上,这些细胞因子均参与了骨关节炎的发生、发展,细胞因子水平的紊乱,导致软骨基质水平被破坏、软骨细胞被降解,最终造成关节炎症性改变,其异常水平与 OA 的病情呈正相关。本研究选择了 TNF-α、IL-1β、MMP-3 指标进行比较。IL-1β 为 IL-1 的亚型之一,可以介导免疫调节因子及促炎因子,诱导软骨细胞凋亡和细胞外基质降解,起到破坏软骨的作用,并且还可促进滑膜细胞产生前列腺素 E2 及胶原酶,增强滑膜细胞和浸润性炎性细胞的反应,导致关



节炎症的发生^[30]。TNF- α 作为促炎因子,可以刺激成纤维细胞释放黏附分子,作用于血液中的白细胞,使其集聚到关节腔参与对软骨的破坏^[31]。有研究发现,MMP3 调控软骨蛋白聚糖并裂解核心蛋白,从而加速软骨细胞的代谢,刺激氨基葡萄糖承载碎片减少甚至凋亡,最终导致软骨细胞功能退化甚至完全丧失^[32]。TNF- α 和 IL-1 β 存在相互作用的关系,TNF- α 可以促进 IL-1 β 的合成,而 IL-1 β 可以增强 TNF- α 的活性,IL-1 β 还可以加速 MMP-3 的合成,最终形成对关节软骨的破坏^[33]。细胞因子是目前世界范围内学者研究 OA 的热点方向,各种因素及其通路相关作用机制的深入研究背景下,OA 的防治有望出现实质性进展。相关研究表明,硫酸氨基葡萄糖胶囊有直接的抗炎作用,可明显降低炎症因子水平^[34]。本实验研究结果表明治疗组用药前后血清 IL-1 β 、TNF- α 和 MMP-3 水平与用药前比较有显著差异,用药后与对照组比较无差异,证实桂枝附子汤加味可抑制 IL-1 β 、TNF- α 和 MMP-3 的表达,临床以桂枝附子汤加味医治阳虚寒凝型 KOA 运用前景广阔。

综上所述,桂枝附子汤加味是治疗阳虚寒凝型膝骨关节炎的有效治疗方案,不仅可以改善患者 VAS 指数、Lequesne 指数、WOMAC 指数等症状积分和临床症状,还可以有效的缓解阳虚证候,降低患者血清 IL-1 β 、TNF- α 、MMP-3 水平,且副作用少,在治疗关节疼痛的同时兼顾了脾胃,从而避免西医抗炎药带来的不良胃肠道反应,兼具了疾病防治的安全性及有效性,其作用机理或许与其抑制 IL-1 β 、TNF- α 和 MMP-3 的表达,减少炎症因子释放及基质金属蛋白酶的分泌,干预关节软骨增殖代谢相关,至于桂枝附子汤加味与硫酸氨基葡萄糖对 KOA 的疗效相近,可能与试验样本量小、随访时间短相关,关于其具体信号通路的表达,还有待进一步研究。

参考文献

[1] 陈卫衡. 膝骨关节炎中医诊疗指南(2020 年版)[J]. 中医正骨, 2020,32(10):1-14.

[2] HUNTER DJ, SCHOFIELD D, CALLANDER E. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10(7):437-441.

[3] 王斌, 邢丹, 董圣杰, 等. 中国膝骨关节炎流行病学和疾病负担的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(2):134-142.

[4] 王智刚. 膝骨关节炎采用硫酸氨基葡萄糖胶囊治疗的临床疗效观察[J]. 中国初级卫生保健, 2018, 32(7):80-81.

[5] 唐琪. 分析硫酸氨基葡萄糖治疗膝骨关节炎的临床疗效[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(66):105.

[6] 陈怡. 硫酸氨基葡萄糖临床应用的研究进展[J]. 中国药业, 2012, 21(9):96-98.

[7] 袁普卫, 杨威, 康武林, 等. 豚鼠绝经后肾虚型原发性骨关节炎模型的建立[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4):1625-1630.

[8] 王承德, 沈丕安, 胡荫奇. 实用中医风湿病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1996:760.

[9] 田雪秋, 牟开今, 王晓燕, 等. 浅谈温法在膝骨关节炎中的应用[J]. 中医临床研究, 2021, 13(33):138-140.

[10] 蔡鑫, 唐芳, 马武开, 等. 中医药治疗膝骨关节炎疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(10):20-24, 36.

[11] 王景红, 夏坤, 张志千, 等. 骨关节炎相关细胞因子及生物标志物的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(10):225-230.

[12] 徐沪济, 贝政平. 风湿免疫性疾病诊疗标准[S]. 上海:上海科学普及出版社, 2015

[13] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社, 1994:48-64.

[14] 米坤龙, 梁冰, 张永忠. 骨科疼痛诊疗分级评分法分析[J]. 实用骨科杂志, 2013, 19(3):232-234.

[15] LEQUESNE M G, SAMSON M. Indices of severity in osteoarthritis for weight bearing joints. [J]. *Journal of Rheumatology Supplement*, 1991(27):16.

[16] 中华中医药学会. 中医体质分类与判定[M]. 北京:中国中医药出版社, 2009.

[17] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:353.

[18] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12):705-715.

[19] ZHOU Y, WANG T, HAMILTON J L, et al. Wnt/ β -catenin signaling in osteoarthritis and in other forms of arthritis[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19(9):53.

[20] 唐金烁, 周忠圣, 肖建林, 等. 骨性关节炎发病机制的研究进展[J]. 中国骨伤, 2021, 34(10):985-990.

[21] 王越, 王新军, 袁银鹏, 等. 骨关节炎发生发展相关信号通路的研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(16):84-88.

[22] 王付, 石昕昕. 仲景方剂临床应用指导[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001:760.

[23] 徐锋, 王德健, 王凤, 等. 桂枝挥发油的药理作用研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11):4653-4657.

[24] 谢运飞, 李芸霞, 谢红军, 等. 附子脂溶性生物碱与白芍总苷配伍治疗风寒湿痹证模型大鼠的增效作用研究[J]. 中国药房, 2019, 30(20):2772-2777.

[25] 蒲博强, 邢晓伟, 郭祥. 苍术提取物通过调控 miR-378c 影响 IL-1 β 诱导的骨关节炎软骨细胞增殖和凋亡[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(2):167-173.

[26] 黎永华, 冯强, 谭仁霆, 等. 杜仲活性成分抗膝骨关节炎滑膜炎病变分子机制的网络药理学阐述[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(5):765-771.

[27] 卓泽铭, 范忠诚, 郭祥. 桑寄生提取物联合 miR-375 对骨关节炎软骨细胞活力和凋亡的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(6):1082-1088.

[28] 张啸环. 桂枝附子汤的抗炎镇痛作用试验研究[J]. 长春中医药大学学报, 2007, 23(5):17-18.

[29] 杨洋, 梅胜, 辛龙. 桂枝附子汤调控 TXNIP/NLRP3/caspase-1 通路抑制软骨细胞焦亡的机制研究[J]. 现代实用医学, 2021, 33(6):709-712, 696.

[30] 刘利涛, 朱华亮, 周宗波, 等. 宣痹汤加减对风湿热痹型膝骨性关节炎发作期急性炎症的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(18):105-110.

[31] 李平, 施青, 李贺, 等. 真武汤加味联合整脊手法治疗膝骨关节炎发作期寒湿痹阻证的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(23):98-103.

[32] 崔国峰, 武军龙, 魏戎, 等. 骨关节炎患者血清中 1-磷酸鞘氨醇和基质金属蛋白酶 3 水平变化及临床意义[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(5):547-549.

[33] 秦丰伟, 黄荷, 焦锋, 等. 淫羊藿苷和骨髓间充质干细胞共育液对兔骨关节炎模型关节液中 IL-1、TNF- α 、IL-10、MMP-3 表达的影响[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(17):2876-2879.

[34] 邹幸文, 张亚平, 陈达成, 等. 硫酸氨基葡萄糖胶囊联合盐酸利多卡因注射液治疗颞下颌关节紊乱综合征疗效观察[J]. 中国药业, 2019, 28(23):52-54.