

温针灸配合穴位注射鹿瓜多肽注射液治疗类风湿性关节炎的临床研究

蒲卉明¹ 赵凌艳¹ 程建明² 郭俐宏²

(1 十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院)内分泌风湿科,十堰,442000; 2 十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院)康复中心,十堰,442000)

摘要 目的:研究温针灸联合穴位注射鹿瓜多肽注射液对类风湿性关节炎血清类风湿因子(Rheumatoid Factor, RF)及关节滑膜骨形态发生蛋白(Bone Morphogenetic Protein, BMPs)的影响,探讨其治疗机制。方法:按入院先后顺序将内分泌科2014年1月至2015年3月收治的214例类风湿性关节炎住院患者,采用随机原则分为对照组及治疗组,每组107例,对照组口服来氟米特,并采用温针灸痛点循经取穴为主穴,辅以关元、足三里、脾俞、气海、阳陵泉、肾俞、肝俞等温针灸20 min,治疗组在对照组治疗方法的基础上穴位注射鹿瓜多肽注射液,2组患者均治疗3个疗程。采用免疫组化及原位杂交检测BMPs在患者膝关节滑膜组织中的表达、夹心ELISA法测定膝关节滑液中基质金属蛋白酶-1(MMP-1)含量、外周血血沉(ESR)、血清MMP-1、类风湿因子IgA-RF、IgM-RF,记录患者治疗前后关节疼痛、压痛、肿胀、功能障碍指数、握力、晨僵时间,并计算总有效率。结果:温针灸联合穴位注射鹿瓜多肽注射液可提高BMPs,降低MMP-1、ESR、IgA-RF、IgM-RF,明显缩短晨僵时间,改善临床症状,与对照组比较($P < 0.05$),差异有统计学意义。结论:温针灸联合穴位注射鹿瓜多肽注射液治疗类风湿性关节炎疗效显著,其作用机制可能与温针灸激发经气,运行气血,通经活络,促进局部血液循环及局部病变组织新陈代谢,鹿瓜多肽注射液促进BMPs合成,抑制RF造成的变态变态反应有关。

关键词 鹿瓜多肽注射液;类风湿因子;穴位注射;温针灸

Clinical Study of Warm Acupuncture and Moxibustion Combined with Acupoint Injection of Cervus and Cucumis Polypeptide in Treatment of Rheumatoid Arthritis

Pu Hui ming¹, Zhao Lingyan¹, Cheng Jianmin², Guo Lihong²

(1 Taihe Hospital (Affiliated Hospital of Hubei Medical College) Endocrinology Rheumatology, Shiyan 442000, China;

2 Taihe Hospital (Affiliated Hospital of Hubei Medical College) Rehabilitation Center, Shiyan 442000, China)

Abstract Objective: To study the effect of warming needle moxibustion combined with acupoint injection with Cervus and Cucumis Polypeptide (CCP) on rheumatoid arthritis serum rheumatoid factor (rheumatoid, factor, RF) and synovial membrane of bone morphogenetic protein (BMPs) effect, and to explore its therapeutic mechanism. **Methods:** According to the hospital admission date, total 214 cases of rheumatoid arthritis patients from January 2014 to March 2015 in Department of Endocrinology were randomly divided into control group and treatment group, with 107 cases in each group. The control group was treated with oral leflunomide as well as warming needle moxibustion on some sore acupoints and CV 4, ST 36, BL 20, CV 6, GB 34, BL 23, BL18 etc. for 20 minutes every time. The control group was also treated with CCP acupoint injection on the basis of control group's treatment; two groups were treated for three courses. Pathological examination of patients' MMP-1 and BMPs, erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum rheumatoid factor IgA-RF, IgM-RF-, as well as joint pain, swelling, tenderness, dysfunction index, duration of morning stiffness, grip strength and total effective rate were recorded and analyzed before and after the treatment. **Results:** Warming needle moxibustion combined with CCP acupoint injection improved BMPs, reduced MMP-1, ESR, IgA-RF, IgM-RF, shortened the duration of morning stiffness, relieved the clinical symptoms, treatment group compared with control ($P < 0.05$), the difference was statistically significant. **Conclusion:** The therapeutic effect of warming needle moxibustion combined with CCP acupoint injection in treatment of rheumatoid arthritis is significant, and it may function through acupuncture and moxibustion to stimulate qi and blood movement, dredge channels and activate col laterals, promote the local blood circulation and local tissue. CCP injection can also lead to the generation of BMPs synthesis, and inhibition of allergic allergic reaction caused by RF.

Key Words CCP injection; Rheumatoid factor; Acupoint injection; Warming needle moxibustion

中图分类号:R245;R274 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.04.038

基金项目:湖北省教育厅重点项目(编号:B20122406)

作者简介:蒲卉明(1973.10—),女,学士,主管护师,研究方向:临床药理及内分泌疾病,E-mail:FengYanqin163163@126.com

通信作者:郭俐宏(1972.12—),女,学士,副主任护师,研究方向:康复医学,E-mail:FengYanqin163163@126.com

类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种常见对称性小关节肿胀、疼痛为主要临床表现的自身免疫性疾病^[1]。其致残率很高,四肢大关节(膝、髋、踝、肘、肩、腕)常受累,临床以膝关节软骨破坏、变性、骨质增生病变为主,患者膝关节肿胀、疼痛、变形及活动受限等功能障碍为主要临床表现^[2],严重影响生活质量。中医认为膝骨性关节炎属“痹证”“风、寒、湿”合而成痹,此类患者常挟湿气下注于关节,肾气亏损、筋脉不通、经络瘀阻所致^[3]。临床多以糖皮质激素对症治疗,我科采取温针灸灸辅鹿瓜多肽注射液穴位注射取得了可靠疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本临床研究选择十堰市太和医院风湿科2014年1月至2015年3月收治的214例RA住院患者,按就诊入院的先后顺序,采用随机数字表随机分为对照组、治疗组,每组107例。214例中男97例、女107例。其中对照组男51、女56例,平均年龄(47.05±7.74)岁,病程(175.57±63.87)d;治疗组107例中男46、女61例,平均年龄(49.72±8.02)岁,病程(181.97±66.37)d。2组病例在性别、年龄、病程等方面比较无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 病例纳入标准 参照病例纳入标准^[4],符合1987年美国风湿病协会(ARA)AR分类诊断标准:活动期疾病临床表现应至少符合5项中的任意4项:1)晨僵≥1h,对称性关节肿胀。2)休息时有中等程度的疼痛,手和腕的X线改变,具有典型RA的骨质侵蚀或病变关节及其周围有明显的骨质脱钙。3)压痛关节数≥8;4)关节肿胀数≥3,腕、掌指或近端指间关节,至少有一个关节肿胀;5)血沉>28mm/h,类风湿因子阳性;所有患者均为住院病例以确保观察期间内治疗及6个月随访。

1.3 病例排除标准^[5] 1)对鹿瓜多肽注射液、来氟米特有过敏反应或过敏史;2)患者合并其他风湿性、风湿性疾病,如风湿性心脏病;3)合并严重的肝、肾、血液系统损害患者;4)有中枢神经系统损害;5)合并严重高血压及心、肺功能不全患者;6)哺乳期或妊娠期妇女。

1.4 疗效标准 参照1995年美国风湿病协会(ACR)标准评分标准计算总有效率作为评定疗效指标^[6]。痊愈:患者体征积分减少≥95%,关节活动正常、关节肿胀、疼痛等临床症状消失。显效:患者体征积分减少≥70%,关节活动不受限、疼痛、肿胀等

临床症状明显减轻。有效:患者关节活动改善、体征积分减少≥30%,肿胀、疼痛等临床症状减轻。无效:患者关节活动受限、疼痛、肿胀等症状无改善、体征积分减少不足30%^[7]。采用国际公认的VAS进行评分,计算WOMAC骨关节炎指数。

1.5 治疗方法 对照组每日口服来氟米特,商品名:反应停,常州制药厂生产,25mg/片。用法用量:1次/d,2片/次,最初3d给予负荷剂量(50mg/d),之后给予维持剂量20mg/d 膝部超短波理疗30min,TDP照射20min。参照文献^[8],温针灸痛点循经取穴为主穴,辅以关元、足三里、脾俞、气海、阳陵泉、肾俞、肝俞。上肢配肩髃、合谷、阳池、天井外关、腕骨、阳溪等穴位;下肢配委中、犊鼻、申脉、合阳、昆仑、阳陵泉、丘墟、解溪、梁丘等穴位;背部配华佗夹脊穴、秩边、身柱、次髎、腰阳关等穴位。施针治疗时先对穴位皮肤碘伏消毒,选用0.30mm×50mm毫针,以指切进针法快速进针得气,主穴采用提插补法,配穴以平补平泻法。点燃艾条(约2cm)插在针柄上温灸,3炷/每穴,以患者感觉局部温热为宜。1次/d,每周温针灸治疗4~5次,7d为1个疗程,治疗3个疗程。治疗组在此基础上选择痛点阿是穴穴位注射鹿瓜多肽注射液(2mL),4~5次/周,连续治疗3个疗程。

1.6 检测指标及方法

1.6.1 BMPs病理取材及检测方法 参照文献^[9],2组患者膝关节镜检时抽取少量关节腔滑膜标本行免疫组织化学及原位杂交后用0.1%DEPC的4%多聚甲醛溶液固定,48h(常温)后将滑膜组织标本脱水,石蜡包埋,4~5μm切片,采用本院病理室MIAS-500型彩色病理图像分析系统观察滑膜标本并记录光密度平均值,此光密度平均值为患者滑膜骨形态发生蛋白(BMPs)阳性细胞表达量。

1.6.2 MMP-1取材及检测方法 参照文献^[10],患者膝关节镜检时抽取关节滑液,采用夹心ELISA法测定滑液样本中MMP-1的OD值。检测方法:1)样本包被:先将关节滑液样本用包被缓冲液稀释包被,加入聚苯乙烯酶标板中4℃过夜,去掉包被液,酶标板中每孔中加入200μL封闭液,37℃恒温静置2h后用PBS洗涤液冲洗2次并甩干;2)样本加样:每孔加入不同浓度标准品稀释液振荡混匀并37℃静置2h,再用PBS洗涤3次。3)加酶标抗体:加入HRP标记的抗体,酶标板中每孔加入100μL抗体(HRP),37℃静置2h后用PBS洗涤液冲洗3次。4)显色:酶标板中每孔加入DAB底物液100μL,37

℃避光反应 10 min,每孔中加入 50 μL 终止液,用酶标仪测定 OD 值(OD 值 = 阳性细胞数/细胞总数 × 100%);生化常规检测血清 ESR、IgA-RF、IgM-RF 阳性率,记录患者治疗前后关节疼痛、肿胀、压痛、功能障碍握力、指数、晨僵时间,并计算总有效率。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行数据处理,实验数据以($\bar{x} \pm s$)表示,指标的比较采用单因素方差分析(One-Way, ANOVA),组间差异采用 Dunnett 检验($P < 0.05$)为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状比较 治疗组关节疼痛、压痛、肿胀、功能障碍指数、晨僵时间降低,握力提高,临床症状改善明显优于对照组,与对照组比较($P < 0.01$),差异有统计学意义。见表 1。

2.2 ESR、IgA-RF、IgM-RF 比较 对照组及治疗组

在治疗后,ESR 及 IgM-RF、IgA-RF 阳性率下降,治疗组降低程度较对照组更明显,与对照组比较($P < 0.05$),差异有统计学意义。提示:治疗组在经温针灸后穴位注射鹿瓜多肽注射液,再用 TDP 照射 20 min,超短波理疗 30 min,ESR、IgA-RF、IgM-RF 阳性率降低程度明显优于对照组。见表 2。

2.3 BMPs、MMP-1 比较 对照组 BMPs 及 MMP-1 阳性表达在经 2 周治疗后无明显变化,治疗组 BMPs 明显升高,膝关节滑液 MMP-1 阳性表达率降低,与治疗前及对照组比较($P < 0.05$),差异有统计学意义。见表 3。

2.4 疗效比较 经 3 个疗程治疗,对照组总有效率为 70.08%,治疗组总有效率为 83.20%,与对照组比较($P < 0.05$),差异有统计学意义。提示治疗组疗效明显优于对照组。见表 1。

表 1 疗效比较($\bar{x} \pm s, n = 107$)

指标	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
关节疼痛指数	22.01 ± 4.21	11.50 ± 2.11*	24.39 ± 5.01	7.45 ± 1.21* [△]
关节肿胀指数	20.29 ± 4.05	12.36 ± 2.49*	21.42 ± 4.32	4.32 ± 0.64* [△]
关节压痛指数	25.27 ± 5.34	14.30 ± 3.78*	26.87 ± 4.57	8.79 ± 1.03* [△]
晨僵时间(h)	4.38 ± 0.46	2.36 ± 0.41*	4.47 ± 0.76	0.93 ± 0.29* [△]
功能障碍指数	10.37 ± 2.05	3.74 ± 0.52*	9.93 ± 1.32	2.15 ± 0.24* [△]
双手握力指数(kPa)	4.73 ± 0.85	6.36 ± 0.39*	4.59 ± 0.37	10.01 ± 2.35* [△]

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,[△] $P < 0.05$ 。

表 2 ESR、IgA-RF、IgM-RF 比较($\bar{x} \pm s, n = 107$)

组别	ESR(mm/h)		IgM-RF(%)		IgA RF(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	26.97 ± 4.85	12.93 ± 2.50	71.24 ± 6.61	37.57 ± 3.18	66.83 ± 7.09	47.23 ± 4.27
治疗组	27.35 ± 5.03	8.71 ± 1.69* [△]	73.21 ± 6.59	22.01 ± 2.45* [△]	68.90 ± 7.87	32.89 ± 3.50* [△]

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,[△] $P < 0.05$ 。

表 3 BMPs、MMP-1 比较($\bar{x} \pm s, n = 123$)

组别	BMPs(ng/L)		MMP-1(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	7.80 ± 1.60	8.93 ± 1.57	22.03 ± 3.22	14.34 ± 2.21
治疗组	7.51 ± 1.59	15.43 ± 2.90* [△]	21.01 ± 3.40	8.33 ± 1.67* [△]

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,[△] $P < 0.05$ 。

表 4 疗效比较(%)比较($\bar{x} \pm s, n = 107$)

项目	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	107	48(44.85)	27(25.23)	14(13.06)	18(16.82)	70.08
治疗组	107	58(54.20)	32(29.90)*	7(6.54)*	10(9.34)*	83.20*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨论

鹿瓜多肽注射液由梅花鹿的骨骼及葫芦科植物甜瓜的干燥成熟种子中提取一种复方灭菌注射液,为多肽类生物活性复合物。其中成纤维细胞生长因

子及转化生长因子、骨形态发生蛋白(Bone Morphogenetic Protein, BMP)、甜瓜籽提取物、多种游离氨基酸、有机钙、磷等成分^[11]。可刺激成骨细胞增殖、调节骨钙、磷代谢,防止骨质疏松及促进新骨形成,镇痛抗炎抗风湿等作用^[12]。RA 多发于中年(35 岁以上),临床多以关节红、肿、热、痛、晨僵,变形和活动受限的为主要特征,常侵犯四肢关节,以手足大、小关节对称性多见。临床多以口服来氟米特等免疫抑制剂及非甾体抗炎药对症治疗为主,故复发率高,不能根治。近年来使用鹿瓜多肽注射液用于治疗 RA 取得了一定成效,本文采用温针灸配合穴位注射鹿瓜多肽注射液治疗 RA,旨在挖掘祖国中医药治疗 RA 优势,并探讨联合治疗方案的治疗机制,为临床提供理论基础。

90% RA 患者病理及实验室检查 MMP-1 阳性表

达率、ESR、IgM-RF、IgA-RF 阳性率有不同程度的增高, BMPs 下降的现象^[13]。早期如 IgA-RF 异常升高则提示风湿病病情严重, IgA-RF 则与类风湿病对骨质破坏相关, 常提示预后不良; 当 IgE-RF 明显增高则预示病情到中晚期。因此, 本研究以 ESR、IgM-RF、IgA-RF 阳性率、BMPs 及 MMP-1 阳性表达率等类风湿病相关的指标作为疗效的标准。观察发现, 经 3 个月治疗, 治疗组 MMP-1 阳性表达率、ESR、IgA-RF、IgM-RF 阳性率明显降低, BMPs 明显升高, 关节疼痛、压痛、肿胀、功能障碍指数、晨僵时间降低, 握力提高, 临床症状改善明显优于对照组, 疗效明显优于对照组。分析认为: 温针灸以关节病变的局部穴位循经取穴为主穴, 辅以关元、足三里、脾俞、气海、阳陵泉、肾俞、肝俞。温针灸法通过针刺以疏通经络, 利湿止痛, 又以艾灸疏风散寒, 温阳益肾, 宣痹止痛。诸穴合用, 起到运行气血, 通经活络而达到标本同治的目的^[14], 使关节疼痛、压痛、肿胀、功能障碍指数、晨僵时间等临床症状明显改善。来氟米特是一个具有抗增殖活性的异唑类免疫调节剂, 其作用机理主要是抑制二氢乳清酸脱氢酶的活性, 从而影响活化淋巴细胞的嘧啶合成。来氟米特正是通过阻断免疫细胞原料的合成, 从而达到降低免疫细胞、减少免疫反应的作用。另外, 来氟米特还可以作用在免疫炎症反应中的关键通路, 如抑制“酪氨酸激酶”和“NF- κ B”的活化过程, 从而降低炎症反应。也可通过抑制嘧啶的从头合成而抑制 T、B 淋巴细胞的增殖, 从而抑制免疫的过度反应主要抑制淋巴细胞的增殖, 使 RA 进程显著减缓^[15]。而 IgM-RF、IgA-RF 主要存在于 RA 患者的血清和关节液中, 它是一种抗变性 IgG 的抗体, 来氟米特吸收后可能阻断 RF 与抗原 IgM、IgA 结合, 降低 IgM-RF、IgA-RF 合成, 减轻变态反应发生而起到治疗作用。MMP-1、IgA-RF、ESR、IgM-RF 下降及 BMPs 升高可能是穴位鹿瓜多肽注射液吸收后, 炎症因子的刺激及滑膜的通透性均降低有关, 故病理检查 MMP-1 细胞阳性表达下降。同时, 由于鹿瓜多肽注射液中富含多种游离氨基酸, 是成骨细胞合成 BMPs, TGF- β 的主要能量及原料。实验证实鹿瓜多肽注射液中的多肽类骨代谢因子增加 BMPs 的合成, 抑制 MMP-1 过度表达。本研究认为鹿瓜多肽注射液 BMPs 的合成增多的主要原因是成骨细胞有丝分裂及趋化作用增强^[16]。BMPs 是骨诱导因子, 是间充质细胞向骨系

细胞转化的信号传导递质, 具有诱导间充质细胞转化为成骨细胞和软骨细胞的作用。同时, BMPs 还可通过调节 TGF- β 和 FGF 而诱导新骨形成, 从而促进钙、磷代谢, 增加骨钙沉积, 防治和改善骨质疏松的发生^[17]。总之, 温针灸联合穴位注射鹿瓜多肽注射液充分发挥了针灸与中西医结合治疗优势, 对治疗 RA 有一定的推广价值。

参考文献

- [1] 杨曼, 吴元建, 欧阳八四, 等. 温针灸治疗风寒湿阻型类风湿性关节炎 35 例[J]. 针灸临床杂志, 2010, 26(2): 29-30.
- [2] 朱越峰, 林伟龙, 杨丰健, 等. 鹿瓜多肽注射液治疗类风湿性关节炎临床疗效[J]. 临床骨科杂志. 2011, 14(3): 334-335.
- [3] Amin AR, dave M. COX-2, NO, and cartilage damage and repair[J]. Current Rheumatology Reports, 2000, 2(6): 447-453.
- [4] 白人晓. 风湿类疾病的防与治[M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1993: 108-109.
- [5] 郭生玉, 林连捷, 楚华, 等. 鹿瓜多肽治疗类风湿性关节炎临床疗效观察[J]. 中国骨伤, 2008, 21(8): 610-611.
- [6] Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthritis Reum, 1995, 38(6): 727-735.
- [7] 张进玉, 张学斌, 李明勤, 等. 类风湿关节炎[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1987: 261-265.
- [8] 刘金芝, 鞠琰莉. 温针灸治疗类风湿性关节炎临床观察[J]. 上海针灸杂志, 2006, 25(7): 23-25.
- [9] 赵绵松, 李小霞, 张愚, 等. TGF1 和 BMP2 在人膝关节关节炎滑膜组织中的表达研究[J]. 山西医科大学学报, 2006, 37(9): 920-921.
- [10] 张英, 关继奎. 白细胞介素-1、基质金属蛋白酶——在膝关节炎性关节发病中的作用探讨[J]. 福建医药杂志, 2005, 27(6): 128-130.
- [11] 张惠. 鹿瓜多肽联合美洛昔康治疗老年类风湿性关节炎的疗效观察[J]. 中国药业, 2013, 22(15): 27-28.
- [12] 雷桂平. 通督补肾活血方联合鹿瓜多肽注射液治疗强直性脊柱炎 32 例[J]. 中医药导报, 2011, 17(11): 96-97.
- [13] 方海燕, 姚兴琼. 来氟米特联合益肾蠲痹丸治疗类风湿性关节炎的临床观察[J]. 甘肃医药, 2014, 33(2): 117-119.
- [14] 丁明晖, 李燕, 张宏, 等. 温针灸治疗膝关节骨关节炎的近期效果[J]. 中国康复医学杂志, 2009, 24(4): 321-322.
- [15] 张晓玉. 来氟米特联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的临床疗效观察[J]. 中国现代医生, 2015, 2(2): 85-87.
- [16] 刘巍, 梁志刚, 张先锋, 等. 转化生长因子-B 在骨质疏松骨折愈合过程中表达的实验研究[J]. 中国药物与临床, 2013, 13(12): 1562-1564.
- [17] 王云, 赵秉浩, 张民, 等. 骨形态发生蛋白-2 对骨质疏松性骨折愈合的影响[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(4): 1684-1686.