

温针灸联合玻璃酸钠关节腔注射治疗膝骨关节炎疗效及对 MMPs 的影响

陈娟¹ 沈娟² 陈政³ 胡文浩⁴

(1 南京医科大学附属淮安第一医院内分泌科, 淮安, 223300; 2 南京医科大学附属淮安第一医院康复科, 淮安, 223300;

3 南京医科大学附属淮安第一医院急诊科, 淮安, 223300; 4 南京医科大学附属淮安第一医院骨科, 淮安, 223300)

摘要 目的:探讨温针灸联合玻璃酸钠关节腔注射治疗膝骨关节炎的疗效及对基质金属蛋白酶(MMPs)的影响。方法:选取2014年2月至2016年8月南京医科大学附属淮安第一医院收治的膝骨关节炎患者92例,随机分为观察组和对照组,每组46例。对照组采取关节腔内注射玻璃酸钠治疗,观察组在对照组基础上结合温针灸法治疗,2组均连续治疗4周。比较2组患者临床疗效;检测并比较2组患者治疗前后关节液中MMPs及其抑制剂水平、炎症因子水平;采用视觉模拟评分法(VAS)及Lysholm膝关节康复量表(LKSS)评估比较2组患者治疗前后疼痛状况及膝关节功能。结果:治疗后观察组总有效率(97.83%)显著高于对照组(80.43%)($P < 0.01$);与治疗前比较,2组患者治疗后关节液中MMP-2、MMP-3、MMP-9及TIMP-1水平及IL-2、TNF- α 水平均下降,且观察组低于对照组($P < 0.01$);与治疗前比较,2组患者VAS评分降低,且观察组低于对照组,2组LKSS评分升高,且观察组高于对照组($P < 0.01$)。结论:温针灸联合玻璃酸钠关节腔注射治疗膝骨关节炎可显著降低关节液中MMPs及炎症因子水平,消除相关炎症疼痛症状,延缓关节退变,并促进其膝关节功能恢复,临床疗效显著优于玻璃酸钠关节腔内注射治疗。

关键词 膝骨关节炎;温针灸;玻璃酸钠;腔内注射;疗效;MMPs

Efficacy of Warming Acupuncture Combined with Sodium Hyaluronate Intraarticular Injection in the Treatment of Osteoarthritis and the Influence on MMPs

Chen Juan¹, Shen Juan², Chen Zheng³, Hu Wenhao⁴

(1 Department of Endocrinology, Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, Huai'an 223300, China;

2 Department of Rehabilitation, Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, Huai'an 223300, China;

3 Department of Emergency Medicine, Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, Huai'an 223300, China;

4 Department of Orthopedics, Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, Huai'an 223300, China)

Abstract Objective: To explore the efficacy of warming acupuncture combined with sodium hyaluronate intraarticular injection in the treatment of osteoarthritis and the influence on matrix metalloproteinase (MMPs). **Methods:** A total of 92 patients with osteoarthritis who were treated in our hospital from February 2014 to August 2016 were selected and randomly divided into observation group ($n = 46$) and control group ($n = 46$). Control group were treated with sodium hyaluronate intraarticular injection, and observation group were treated with warming acupuncture on the basis of control group. Both groups were treated for 4 weeks continuously. The clinical efficacy of 2 groups were compared, and the levels of MMPs and the tissue inhibitor of MMPs, the inflammatory factors of synovial fluid before and after treatment in 2 groups were detected and compared; Visual analogue scale (VAS) and Lysholm knee joint function score (LKSS) were used to evaluate and compare the pain condition and knee joint function in 2 groups before and after treatment. **Results:** The clinical efficacy of observation group (97.83%) was significantly higher than control group (80.43%) ($P < 0.01$). Compared with that before treatment, the levels of MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP-1 and IL-2, TNF- α of synovial fluid all decreased after treatment, and observation group was lower than control group ($P < 0.01$). Compared with before treatment, the VAS scores of 2 groups decreased after treatment, and observation group was lower than control group. The LKSS score of 2 groups increased after treatment, and observation group was higher than control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Warming acupuncture combined sodium hyaluronate in the treatment of osteoarthritis can significantly reduce the levels of MMPs and the tissue inhibitor of MMPs, inflammatory factors of synovial fluid, eliminate relevant inflammation and pain symptoms, delay the articular cartilage's damage, and the clinical efficacy is significantly better than sodium hyaluronate intraarticular injection alone.

Key Words Osteoarthritis; Warming acupuncture; Sodium hyaluronate; Intraarticular injection; Efficacy; MMPs

基金项目:2016年南京医科大学科技发展基金项目(2016NJMU142)

作者简介:陈娟(1986.09—)女,硕士,主治医师,研究方向:内分泌科的临床科研和教学工作,E-mail:ezcjq1973@163.com

通信作者:陈政(1987.06—)男,硕士,住院医师,研究方向:创伤急救的临床科研和教学工作,E-mail:604082478@qq.com

中图分类号:R274.9 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.12.061

膝关节关节炎是由于膝关节结构及软骨组织退行性病变引发的一种常见骨科疾病,多见于中老年人。据报道^[1],我国约有 6 000 ~ 7 000 万人患有不同程度的膝关节关节炎。膝关节关节炎患者常伴有疼痛、畸形等症状,重者甚至转为慢性残疾,生命质量严重下降。目前西医对膝关节关节炎无特效疗法,临床治疗以止痛消炎类药物为主,辅以关节内注射保护剂或润滑液等,但疗效有限^[2]。温针灸作为一种传统针灸方式,具有活血化瘀、补肾扶阳、温经散寒的作用,目前已有临床报道其治疗膝关节关节炎取得了一定疗效^[3]。本研究旨在探讨温针灸联合玻璃酸钠关节腔注射治疗膝关节关节炎疗效及对基质金属蛋白酶(MMPs)的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 2 月至 2016 年 8 月本院收治的膝关节关节炎患者 92 例。将所有患者随机分为观察组($n=46$)与对照组($n=46$)。观察组男 25 例,女 21 例;年龄 45 ~ 76 岁,平均年龄(58.51 ± 10.39)岁;病程 2 ~ 7 年,平均病程(5.14 ± 2.05)年;发病部位:双膝 8 例,左膝 20 例,右膝 18 例。对照组男 27 例,女 19 例;年龄 47 ~ 80 岁,平均年龄(59.23 ± 10.18)岁;病程 2 ~ 8 年,平均病程(6.02 ± 1.89)年;发病部位:双膝 6 例,左膝 17 例,右膝 23 例。2 组间年龄、性别及发病部位等一般资料经分析差异无统计学意义($P > 0.05$),组间可进行比较研究。本研究通过该院医学伦理委员会审批。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照中华医学会骨科分会 2007 年制定的《骨关节诊治指南》^[4];中医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[5],属中医“膝痹病”范畴。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准者;X 线或 CT 机检查证实为膝关节关节炎者;存在膝关节屈曲功能障碍,但膝关节肌力无异常者;可配合功能锻炼者;所有患者及家属对本研究内容及目的均知情同意者;自愿参与本研究者。

1.4 排除标准 合并严重心脏、肝肾功能不全者;合并痛风、强直性脊柱炎、类风湿性关节炎等疾病者;膝关节存在严重外伤者;关节严重畸形、无运动能力者;妊娠或哺乳期妇女等。

1.5 脱落与剔除标准 治疗期间因突发不良事件而无法进行治疗者;未严格遵照药物治疗方案进行治疗者;治疗疗程及观察周期中失去联系者;治疗期

间主动退出本研究者等。

1.6 治疗方法 2 组患者均酌情给予常规抗炎药物、止痛药物,如双氯芬酸钠、乙酰氨基酚等。对照组采取关节腔内注射玻璃酸钠治疗:患处皮肤常规消毒,取坐位或仰卧位,屈膝呈直角,将注射器消毒后,选择膝关节髌骨下方髌韧带内侧为穿刺点,存在积液者需抽尽积液后方可注射,注射玻璃酸钠注射液(山东博士伦福瑞达制药有限公司,国药准字 H10960136)1 支,注射时缓慢推注药液,注毕轻微活动患者关节,使药液均匀分布。1 次/周,连续注射 4 周。观察组在对照组的基础上结合温针灸治疗:取穴以阳明经穴为主,佐以局部穴位:主穴为患侧内外膝眼、梁丘、鹤顶、血海、阳陵泉、阿是穴、足三里,配穴为关元、气海;患者取仰卧位,膝关节微屈,用隔垫物调整膝下高度,皮肤常规消毒;选 2 寸毫针于上述穴位行针,得气后留适宜深度,取圆形纸片隔档在针下,避免烫伤皮肤;取长约 2 cm 的艾条固定于针柄上方并点燃,待燃尽 2 段艾条后退出针体,1 次/d,8 次为 1 个疗程,疗程间隔为 3 d,连续治疗 3 个疗程,共计 4 周。

1.7 观察指标 1)统计 2 组患者临床疗效;2)分别于治疗前后取 2 组患者关节液 2 mL,用酶联免疫吸附法检测并比较 2 组关节液中 MMP-2、MMP-3、MMP-9 及其抑制剂 TIMP-1 水平;3)采用酶联免疫吸附法检测 2 组关节液中白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子水平;4)分别采用视觉模拟评分法(VAS)及 Lysholm 膝关节康复量表(LKSS)检测并比较 2 组治疗前后疼痛状况、膝关节功能,其中 VAS 中 0 分表示无疼痛,10 分表示疼痛最严重;LKSS 中共 8 个项目,总分值 100 分,分值越高表示膝关节功能越好。

表 1 2 组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组($n=46$)	27(58.70)	18(39.13)	1(2.17)	45(97.83)**
对照组($n=46$)	22(47.83)	15(32.61)	9(19.56)	37(80.44)

注:与对照组比较,** $P < 0.01$

1.8 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》中的相关标准进行疗效判定^[5]:疼痛症状完全消失,关节功能基本正常,正常工作、生活无碍为显效;疼痛症状基本消失或有所减轻,关节屈伸功能基本正常,正常工作、生活能力有所改善为有效;疼痛症状无变化,关节功能无明显改善,仍影响正常工

表2 2组患者治疗前后关节液中 MMPs 及其抑制剂水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	MMP-2	MMP-3	MMP-9	TIMP-1
观察组($n=46$)				
治疗前	284.01 ± 57.86	2789.06 ± 12.09	355.20 ± 44.15	484.60 ± 36.55
治疗后	175.19 ± 36.24 ^{**△△}	830.35 ± 14.20 ^{**△△}	187.24 ± 28.06 ^{**△△}	292.17 ± 36.24 ^{**△△}
对照组($n=46$)				
治疗前	287.38 ± 56.79	2788.75 ± 12.14	357.16 ± 43.37	485.19 ± 36.81
治疗后	209.31 ± 40.12 ^{△△}	1057.56 ± 13.83 ^{△△}	246.53 ± 35.91 ^{△△}	360.42 ± 48.14 ^{△△}

注:与对照组比较,^{**} $P < 0.01$;与治疗前比较,^{△△} $P < 0.01$

作、生活能力者为无效。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计学软件对上述指标进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较 治疗后观察组的总有效率(97.83%)显著高于对照组(80.43%)($P < 0.01$)。见表1。

2.2 2组患者治疗前后关节液中 MMPs 及其抑制剂水平比较 与治疗前比较,治疗后2组患者关节液 MMP-2、MMP-3、MMP-9 及 TIMP-1 水平均下降,且观察组低于对照组($P < 0.01$)。见表2。

2.3 2组患者治疗前后关节液中炎症因子水平比较 与治疗前比较,2组患者治疗后关节液中 IL-2、TNF- α 水平均下降,且观察组低于对照组($P < 0.01$)。见表3。

表3 2组患者治疗前后关节液中炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	IL-2	TNF- α
观察组($n=46$)		
治疗前	112.31 ± 10.65	0.83 ± 0.16
治疗后	71.94 ± 11.92 ^{**△△}	0.51 ± 0.10 ^{**△△}
对照组($n=46$)		
治疗前	111.07 ± 10.73	0.85 ± 0.12
治疗后	89.15 ± 10.78 ^{△△}	0.62 ± 0.13 ^{△△}

注:与对照组比较,^{**} $P < 0.01$;与治疗前比较,[△] $P < 0.01$,^{△△} $P < 0.01$

2.4 2组患者治疗前后 VAS 评分及 LKSS 评分比较 与治疗前比较,2组患者 VAS 评分均降低,且观察组低于对照组,2组 LKSS 评分均升高,且观察组高于对照组($P < 0.01$)。见表4。

3 讨论

膝骨关节炎发病机制尚未明确,西医药物治疗以抗炎药物为主,但应用后患者发生较多不良反应,探索更加安全有效的治疗方法成为研究热点^[6]。

已有研究表明^[7],膝骨关节炎患者体内玻璃酸钠含量降低,其覆盖关节、润滑关节、清除炎性递质及组织代谢产物等功能弱化,因此关节腔内注射玻璃酸钠对膝骨关节炎的治疗十分必要^[8]。

中医治疗膝骨关节炎遵循祛风散寒、补益肝肾、活血通络原则^[11]。针灸时以阳明经穴为主穴,佐以局部穴位:内外膝眼、阿是穴舒通筋络;梁丘、鹤顶、足三里疏风化湿、调理脾胃;血海活血化瘀;阳陵泉舒筋健膝;关元、气海补肾培元、扶本固正。针刺诸穴,可散寒除湿、活血化瘀、温经通脉^[12]。艾草性温无毒,用作施灸材料,可通经活络,祛除阴寒^[13]。本研究将艾草燃烧产生的能量通过针体传递至关节深处,增强针灸功效。本研究中治疗后观察组总有效率显著高于对照组,与彭志贤等^[14]研究结果相似,提示温针灸联合玻璃酸钠关节腔注射治疗膝骨关节炎的疗效显著。

表4 2组患者治疗前后 VAS 评分及 LKSS 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	VAS 评分	LKSS 评分
观察组($n=46$)		
治疗前	7.42 ± 1.79	37.24 ± 9.41
治疗后	2.89 ± 0.61 ^{**△△}	90.02 ± 14.98 ^{**△△}
对照组($n=46$)		
治疗前	7.46 ± 1.80	37.44 ± 9.25
治疗后	4.85 ± 1.23 ^{△△}	63.07 ± 12.62 ^{△△}

注:与对照组比较,^{**} $P < 0.01$;与治疗前比较,^{△△} $P < 0.01$

MMPs 及其抑制剂间的动态平衡对关节软骨正常代谢至关重要。MMPs 可破坏胶原网,暴露软骨组织,因而易受炎症因子刺激,产生退行性病变。MMPs 抑制剂 TIMP-1 水平会随 MMPs 水平的增加而增加,以维持关节液内环境平衡。研究表明^[15],温针灸治疗膝骨关节炎可有效降低 MMPs 及其抑制剂水平,抑制关节退变,保护关节软组织。本研究中治疗后2组关节液 MMP-2、MMP-3、MMP-9 及 TIMP-1 水平均较治疗前下降,且观察组低于对照组,与贺占坤等^[16]研究结果相似。IL-2 与 TNF- α 等炎症因子可促进膝关节软组织降解,抑制关节炎性反应也

利于膝关节炎的治疗^[17]。温针灸刺激穴位后可加速抗炎因子释放,从而抑制炎症反应,因此本研究中治疗后2组关节液中IL-2、TNF- α 水平较治疗前下降,且观察组低于对照组,与陈睿等^[18]报道相似,提示温针灸联合玻璃酸钠关节腔注射治疗可有效抑制关节炎性反应。膝眼为常见的压痛点,针刺之可激活机体止痛机制,减轻患者疼痛。本研究结果显示,与治疗前比较,2组患者VAS评分均降低,且观察组低于对照组,2组LKSS评分均升高,且观察组高于对照组,与韦云泽^[19]研究结果相似,提示温针灸联合玻璃酸钠关节腔注射治疗膝关节炎有效缓解关节疼痛的同时促进膝关节功能康复,这可能与温针灸加速滑液向关节软组织渗透、扩散,改善其营养与代谢,促进其再生修复有关^[20]。

综上所述,温针灸联合玻璃酸钠关节腔注射治疗膝关节炎的疗效优于单一应用玻璃酸钠的治疗方式,可抗炎止痛,恢复患者膝关节功能,值得推广。

参考文献

[1]张艳玲.温针灸治疗膝骨性关节炎的临床疗效与相关细胞因子研究[D].银川:宁夏医科大学,2014.

[2]舒卉.玻璃酸钠关节内注射联合温针在膝关节骨性关节炎治疗中的疗效观察[J].世界中医药,2014,10(11):1528-1530.

[3]范荣,刘玉金.温针灸结合推拿对膝关节骨性关节炎患者血清骨保护素、降钙素及骨钙素的影响[J].中国现代医学杂志,2015,25(16):86-89.

[4]中华医学会骨科学分会.骨关节炎诊治指南(2007年版)[J].中国医刊,2007,42(12):30-32.

[5]国家食品药品监督管理局.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.

[6]任景,李涛.温针灸联合玻璃酸钠关节腔注射治疗膝关节骨性关节炎疗效观察[J].新疆医科大学学报,2012,35(9):1212-1215.

[7]蒯攀,左伟,张希彦.关节腔注射玻璃酸钠治疗膝关节炎的疗效观察[J].山东医药,2013,53(17):100-101.

[8]叶雷,陆丽娟,张中军,等.臭氧联合玻璃酸钠治疗膝关节炎的临床疗效[J].江苏医药,2013,39(3):293-295.

[9]张李萍,邹忠.膝骨性关节炎近年中医外治法进展[J].中医外治杂志,2015,24(1):47-49.

[10]邓山,陈峰,江彬.陈峰手穴疗法为主治疗骨性膝关节炎经验[J].浙江中医杂志,2016,51(1):50-51.

[11]封百玉,侯书伟.温针灸治疗膝骨性关节炎的临床研究[J].湖北中医药大学学报,2015,17(1):83-84.

[12]李志明,伍文超,刘梅英.温针灸治疗膝骨性关节炎的临床观察[J].世界最新医学信息文摘:连续型电子期刊,2015,6(14):143-143,147.

[13]姚舜,陶崑.运用灸法治疗热证、实证的初步探讨[J].针灸临床杂志,2013,29(6):41-42.

[14]彭志贤,张春燕.温针灸配合玻璃酸钠关节腔注射治疗膝骨性关节炎临床研究[J].中国医药科学,2014,4(5):105-107.

[15]刘传文,赵蕾,滕学仁,等.金天格胶囊对膝骨关节炎患者关节液中MMP-3、TIMP-1、IL-1 β 、TGF- β 1水平的影响[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(4):442-446.

[16]贺占坤,沈杰威.MMP-2、MMP-3、MMP-9和TIMP-1评价膝骨性关节炎的临床研究[J].重庆医学,2013,42(32):3872-3874.

[17]岳萍,高亮,陈默,等.温针灸对膝骨性关节炎兔行为学及关节软骨肿瘤坏死因子- α 、基质金属蛋白酶-3含量的影响[J].针刺研究,2016,41(3):235-239.

[18]陈睿,孙苏闻,孔婷婷,等.温针灸联合加味思仙续断方治疗膝骨性关节炎效果观察[J].山东医药,2016,56(38):76-77.

[19]韦云泽.温针灸配合玻璃酸钠关节腔注射治疗膝骨性关节炎40例[J].中医外治杂志,2013,22(5):16-17.

[20]喻学春,蒯盛世.玻璃酸钠结合温针灸治疗膝骨性关节炎疗效观察[J].山西中医,2016,32(4):30-32.

(2017-08-21 收稿 责任编辑:王明)