

电针干预对膝骨关节炎患者关节液中 转化生长因子- β 1 及白细胞介素-1 的影响^{*}

黄冬娥¹ 高 晖^{1**} 赖晓玲¹ 林 莺²

(1. 南京军区福州总医院中医理疗科, 福建 福州 350025; 2. 福建中医药大学海外教育学院, 福建 福州 350122)

摘 要:目的 探讨电针对膝骨性关节炎(KOA)的临床疗效及作用机制。方法 将符合纳入标准的60例患者, 采用随机对照法, 分为电针组30例和西药组30例。电针组给予电针治疗, 西药组给予口服西乐葆治疗, 两组均以4周为观察期, 分别于治疗前、治疗4周后行KOA患者膝关节Lysholm评分, 同时采集患膝关节液, 测定白细胞介素-1(IL-1)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)的水平。结果 两组56患者治疗后膝关节功能评分明显提高, 膝关节液中IL-1水平下降, TGF- β 1的水平升高, 治疗前后差异具有统计学意义($P<0.05$), 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 电针能改善KOA患者膝关节活动功能, 其作用机制之一可能与降低KOA患者关节液中IL-1水平, 升高TGF- β 1水平有关。

关键词:膝骨性关节炎; 电针; IL-1; TGF- β 1

中图分类号: R 245.9⁺7

文献标识码: A

文章编号: 2096-1340(2016)02-0066-03

DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2016.02.025

膝骨关节炎(Knee osteoarthritis, KOA)是以膝关节软骨的变性、破坏及骨质增生为特征的膝关节慢性退行性病变。研究表明, 许多细胞因子参与了KOA的发生及发展过程^[1], 细胞因子研究已成为骨性关节炎病变中研究的热点之一, 其中最引人注意的是分解性细胞因子IL-1与保护性细胞因子TGF- β 1。针灸尤其是电针(electro-acupuncture, EA)作为非药物治疗手段治疗KOA已被现代多中心随机临床试验研究结果证实, 安全有效, 而且副反应极小。动物实验表明^[2-3], 电针治疗膝骨关节炎是通过有效降低IL-1的含量, 上调TGF- β 1的含量来改善骨关节炎症状的; 电针能否影响KOA患者关节液IL-1及TGF- β 1水平, 尚无相关报道。本课题拟通过观察电针对KOA患者膝关节Lysholm评分的影响, 对比治疗前后患者关节液中IL-1及TGF- β 1的变化, 探讨电针对膝骨关节炎的临床疗效及作用机制, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 研究病例全部来自南京军区福州总医院2014年1~2015年1月膝骨性关节炎门诊患者, 将60例患者随机分为电针组30例和西药组30例。电针组中男13例, 女17例; 年龄40~70

岁, 病程最短者1个月, 最长者10 a, 平均3.3 a。患膝骨性关节炎X线分级(Kellgren-Lawrance标准)Ⅰ级5例, Ⅱ级17例, Ⅲ级8例。西药组中男14例, 女16例; 年龄40~70岁, X线分级Ⅰ级6例, Ⅱ级16例, Ⅲ级8例。两组年龄、性别、病程、X线分级资料经统计学处理无差异($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 病例选择标准

1.2.1 西医诊断标准 依照《骨关节炎诊治指南(2007年版)》^[4]确定。

1.2.2 中医证型标准 依照国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》骨关节炎中确定为肝肾不足、筋脉瘀滞证型^[5]。

凡符合西医诊断标准及中医证型标准、膝关节正侧位X线片符合上述临床分期Ⅰ~Ⅲ期标准、1个月内未服用糖皮质激素、非甾体类抗炎药及软骨保护剂等药物及其他疗法并签署知情同意书者。

1.2.3 排除标准 ①不符合上述诊断标准或纳入标准者; ②长期服用其他相关治疗药物者。③合并有活动性胃肠道、肝脏、肾脏及心脑血管疾病、恶性肿瘤患者, 以及风湿性关节炎、痛风、膝关节创伤、自身免疫性疾病患者。④妊娠或哺乳期

* 基金项目: 福建中医药大学校管课题(XB2013081)

** 通讯作者: 高晖(1970-), 男, 副主任医师, 研究方向: 针灸治疗痛症和神经系统疾病。E-mail: Huangdoner@sohu.com

妇女,过敏体质或对本药物过敏者。⑤年龄在 40 岁以下或 70 岁以上。⑥精神失常患者。

1.2.4 病例剔除和脱落标准 ①纳入后发现不符合纳入标准的病例。②受试者依从性差、发生不良事件、观察期间发生并发症不宜继续接受研究、自行退出者等均为脱落病例,统计分析时结合实际情况处理。

2 治疗方法

2.1 电针组 穴位取内膝眼、外膝眼、血海、梁丘,其定位根据《中华人民共和国国家标准·经穴部位》(GB12346-90)^[6]确定。选用华佗牌 0.30×50 mm 一次性针灸针。患者取坐位,屈膝,穴位常规消毒,进针深度为 2~3 cm,行平补平泻手法,中度刺激,得气后接 G6805-II 型电针仪(一组接血海与内膝眼穴,另一组接梁丘与外膝眼穴),连续波,频率 2 HZ,强度以局部酸胀、患者可忍受为度,治疗 30 min。每周治疗 3 次,连续治疗 4 周。

2.2 西药组 口服西药西乐葆(普强苏州制药有限公司生产),每日晚饭后 30 min 服用 1 次,每次 0.2 g,连服 4 周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 Lysholm 评分^[7] 依据膝关节症状与体征 8 个项目,每项 0~5 分专人积分。

3.2 关节液中 IL-1、TGF-β1 含量测定 分别于治疗前、治疗 1 个疗程后抽取患膝关节液采用酶联免疫吸附试验法(ELISA 法)测定。实验数据计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,SPSS16.0 统计学软件统计分析。

4 结果

4.1 治疗过程中 2 例男患者因胃肠道不适中途放弃服用西药治疗,1 例女患者改用其他方法治疗,1 例患者中途失联,均予排除。共 56 例病人统计分析。

4.2 患者膝关节功能评分及对 IL-1、TGF-β1 的影响 见表 1、2。

表 1 两组患者治疗前后膝关节功能评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
电针组	29	34.31±5.54	67.56±7.66 [△]
西药组	27	32.81±4.35	63.86±6.06 [△]

注:表中[△]表示治疗前后自身比较 P<0.05。下同。

表 2 两组患者治疗前后 IL-1、TGF-β1 的变化及比较 (pg/mL)

组别	n	IL-1	TGF-β1
电针组	29	治疗前 162.98±28.78	6.26±0.62
		治疗后 114.32±14.82 [△]	11.31±0.52 [△]
西药组	27	治疗前 156.28±25.18	5.76±0.51
		治疗后 112.42±14.22 [△]	10.91±0.50 [△]

表 1、2 说明两种治疗方法对膝骨性关节炎患者膝关节功能评分均有显著改善(P<0.05),对膝关节液中 IL-1、TGF-β1 的含量影响明显(P<0.05),而治疗后 2 组间均无差异(均 P>0.05),说明电针的作用与常用的西药—西乐葆基本一致。

6 讨论

KOA 是临床常见骨关节疾病,属于中医“痹证”范畴,即“骨痹”,《素问·痹论》曰:“风寒湿三气杂至,合而为痹也。”其病机为“气虚血瘀,本虚标实,痰湿阻滞”^[8]。临床上的各种治疗方法均不能达到治愈骨关节炎的目标,多是消除或缓解关节疼痛等症状,阻止和延缓疾病的进展,保护关节功能,改善患者生活质量^[9]。非手术疗法中,西医治疗 KOA 主要有口服药物、关节腔内注射药物、局部用药和软骨保护剂四个途径;中医外治法多种多样,针灸疾病谱^[10] 研究中针灸治疗的临床报道频次较高,近年的报道其疗效显著,尤其是电针的疗效确定。其机理研究呈多层面、多途径、多靶点的特点,较新的观点认为电针可有效的调控内分泌系统功能释放激素、自主神经系统释放神经递质、信号转导通路调节细胞因子的分泌以及机体的免疫应答,从而达到减轻患者临床症状。研究表明电针促进 OA 软骨修复主要是通过局部作用实现,提示针灸的处方应以遵循近部取穴原则为主^[6]。本研究所选穴位内、外膝眼是 OA 最常见的压痛点,针刺可促进机体释放内源性吗啡肽等镇痛物质,提高痛阈,可缓解临床症状。血海可活血和营,疏经通络,有“治风先治血,血行风自灭”之意。梁丘为足阳明胃经的郄穴,即经气深聚之穴,有调和气血之功。故合用后改善膝关节功能效果明显。

关节液中白细胞介素 1 水平与骨关节炎软骨的破坏程度呈高度正相关,故可将其作为一种临床早期诊断 KOA 的参考性观测指标^[11],研究表明,IL-1 与膝 OA 病理密切相关,抑制或减少 IL-1 产生的药物能够缓解膝 OA 的症状,减缓膝 OA 进展。TGF-β 是一种促进组织修复的保护性因子,对软骨细胞生长及细胞外基质合成具有重要的调节作用。TGF-β1 是 TGF-β 家族中目前研究较多的一种,广泛参与软骨细胞的增殖分化过程,它能拮抗 IL-1 作用,刺激软骨细胞合成胶原^[12]。因此,改变转化生长因子 β 的表达,阻断白细胞介素 1 与白细胞介素 1 受体之间的结合,有利于膝关节软骨的修复。本研究结果显示,电针刺激能有效降低 KOA 患者血清 IL-1 含量,升高 TGF-β1 水平,初步表明电针能够抑制 KOA 患者炎症调控因

子的活性,同时使受损关节软骨的修复有一定的促进作用,对于缓解 KOA 患者的疼痛及控制病情的进展具有积极的作用,且无选择性抑制 COX-2 类非甾体抗炎药等的消化道、心血管及肾脏等不良反应,适合 KOA 患者的长期治疗,但其作用机制仍需进一步研究。

参考文献

- [1] 黄淑婷,徐建华,丁长海. 炎症细胞因子及力学因素在膝骨关节炎发病机制和关节结构改变中的作用[J]. 安徽医学,2013,34(9):1417-1419.
- [2] 黄剑,卓廉士,彭支莲,等. 电针对膝骨关节炎家兔模型关节冲洗液中细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志,2007,15(3):17-21.
- [3] 包飞,王道海,王凤琴,等. 电针对实验性膝骨关节炎大鼠软骨转化生长因子 β 1 表达的影响[J]. 中国康复理论与实践,2008,14(4):345-348.
- [4] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J]. 中华骨科杂志,2007,27(10):793-796.
- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:

南京大学出版社,1999:33.

- [6] GB12346-90, 中华人民共和国国家标准·经穴部位[S]. 北京:中国标准出版社,1990:9.
- [7] KAIG, SHIYI C, LIDE W, et al. Anterior cruciate ligament reconstruction with LARS artificial ligament: a multicenter study with 3-to 5-year follow-up[J]. Arthroscopy, 2010, 26(4):515-523.
- [8] 施杞,王和鸣. 中医骨伤科临床研究[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:318-319.
- [9] 中华风湿病学学会. 骨关节炎及诊断治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志,2010,14(6):418.
- [10] 杜元灏,李晶,孙冬伟,等. 中国现代针灸病谱的研究[J]. 中国针灸,2007,27(5):373-378.
- [11] 郑剑平,利春叶. 白细胞介素-1 在骨性关节炎的水平及作用[J]. 中国实用医药,2009,4(15):5-7.
- [12] 王卫国,姜思权,余华,等. TGF- β 2 转染关节软骨细胞的实验研究[J]. 中华骨科杂志,2003,23(7):434-438.

(收稿日期:2015-09-10 编辑:巩振东)

(上接第 31 页)发现肾功异常 3 年,加重 1 月。1 月前因感冒后出现全身浮肿,尿少色红,体倦乏力,腰膝酸软,恶心纳呆,在当地县医院检查肾功能异常,诊断为慢性肾功能衰竭,口服中西药治疗后疗效不佳,因慕名乔教授来院就诊。刻下症见:全身浮肿,头昏乏力,心慌气短,腰痛,食少纳呆,恶心呕吐明显,呃逆频作,皮肤瘙痒,大便稀溏,舌淡,脉沉细。查体:P 92 次/分,Bp 160/100 mmHg,神志清楚,精神萎靡,面色晦暗,皮肤干燥脱屑,双肺呼吸音低,心脏叩诊向左下略扩大,二尖瓣听诊区可闻及 2/6 级收缩期吹风样杂音,双肾区叩击痛(+),双下肢中度压陷性水肿。实验室检查:血常规,Hb80 g/L,RBC $2.45 \times 10^{12}/L$,WBC $5.2 \times 10^9/L$;尿常规,蛋白(2+),红细胞(2+);肾功能,尿素氮 29.3 mmol/L,肌酐 571 $\mu\text{mol/L}$,二氧化碳结合力 18.5 mmol/L;24 小时尿蛋白总量 3.1g;双肾 B 超,双肾实质弥漫性损害;肾动态提示双肾功能重度损害,形态观察不清。西医诊断:慢性肾功能衰竭。中医证候诊断:脾虚湿阻,浊邪上逆。治法当清热化湿、降逆止呕。方以黄连温胆汤加减如下:黄连 10g,苏叶 10g,竹茹 10g,陈皮 10g,生大黄 10g,半夏 12g,茯苓 15g,枳实 6g,代赭石 20g。水煎服,每日 1 剂,分次频服。服药 10 剂后,自觉症

状减轻,恶心呕吐大减,食纳增加,大便 1~2 次/日,检查 Bp 140/80 mmHg,复查肾功能:二氧化碳结合力 22.4 mmol/L,尿素氮 22.2 mmol/L,肌酐 248 $\mu\text{mol/L}$;尿常规:蛋白(2+);血常规:Hb 85 g/L,RBC $2.85 \times 10^{12}/L$ 。治疗 30 天后,病情明显好转,嘱间断口服补中益气丸、金匱肾气丸以巩固疗效,病情稳定。

慢性肾衰临床表现各不相同,病情有轻重之分,辨证当分清虚实,辨别脏腑,把握病机关键,治疗当审证求因、辨证论治,使肾功能有所恢复,延缓病情进展,提高患者生存及生活质量。

参考文献

- [1] 禹田,姜浩,余仁欢. 黄连温胆汤加减治疗慢性肾脏病验案举隅[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2015,35(5):634-635.
- [2] 高萍,李红霞,马忠金,等. 加味大黄附子汤联合结肠透析治疗慢性肾功能衰竭临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘,2015,15(73):155.
- [3] 柯凌. 大黄的药理作用及其在肾脏病中的应用[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2001,2(6):347-348.
- [4] 张敏. 杜雨茂教授治疗慢性肾功能衰竭的经验总结[J]. 陕西中医学院学报,2013,36(5):24-26.

(收稿日期:2015-03-30 编辑:方亚利)