

骨关节炎 1904 例终点事件发生情况队列研究

文建庭¹, 刘健², 万磊², 忻凌², 董文哲¹, 方妍妍¹

(1. 安徽中医药大学研究生部, 合肥 230038; 2. 安徽省中医院风湿科)

[摘要] **目的** 随访安徽省中医院骨关节炎(OA)出院患者终点事件发生情况,探讨其终点事件发生的相关因素。**方法** 纳入安徽省中医院 2012 年 1 月至 2016 年 6 月期间首次诊断为骨关节炎患者的病例,调取并记录骨关节炎患者的一般资料,采用电话随访方式,随访并记录出院患者中医药使用情况(按照出院后服药时间的长短分为非暴露组、低暴露组、中暴露组和高暴露组),终点事件发生情况,包括事件种类(全因死亡、关节外病变、再发入院和手术治疗)、发生时间、次数及依据,随后调取并记录随访成功骨关节炎患者首次入院的实验室指标,包括炎症指标、免疫指标、代谢指标,并采用多元 logistic 回归分析法分析中医药治疗、年龄、性别、常规西药治疗、实验室指标等与骨关节炎患者终点事件发生的相关性。**结果** 共纳入 1904 例骨关节炎患者,随访成功 1658 例,失访的有 246 例,失访率 12.92%。随访期间发生的终点事件有 99 例,包括全因死亡 15 例(15.15%)、关节外病变 13 例(13.13%)、再发入院 46 例(46.46%)和手术治疗 25 例(25.25%)。由多元 logistic 回归分析法分析得出骨关节炎患者终点事件与各因素之间的相关性,结果表明,全因死亡的相关因素是中医药暴露强度($OR = 0.319$)、再发入院的相关因素是中医药暴露强度($OR = 0.469$)、关节外病变的相关因素是中医药暴露强度($OR = 0.522$)、手术治疗的相关因素是中医药暴露强度($OR = 0.507$),年龄($OR = 0.976$)、红细胞沉降率(ESR)($OR = 1.604$)、血小板计数(PLT)($OR = 2.667$)、免疫球蛋白 G(IgG)($OR = 1.404$)、 $\alpha 1$ -酸性糖蛋白($\alpha 1$ -AGP)($OR = 2.291$)能够增加患者再发入院的发生率,年龄($OR = 0.750$)能够增加 OA 患者关节外病变的风险,超敏 C 反应蛋白($OR = 1.621$)能够增加 OA 患者手术的风险。**结论** 足疗程的中医药治疗能减少骨关节炎终点事件的发生。

[关键词] 骨关节炎;队列研究;中草药;危险因素

中图分类号:R684.3 **文献标识码:**A **DOI:**10.3969/J.issn.1672-6790.2018.04.006

Cohort study on the endpoint events in 1904 patients with osteoarthritis Wen Jianting*, Liu Jian, Wan Lei, Xin Ling, Dong Wenzhe, Fang Yanyan(* Graduate Faculty, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China)

Corresponding author: Liu Jian, Email: liujianahzy@126.com

[Abstract] **Objective** Cohort study was conducted to follow up the occurrence dynamics of endpoint events of Osteoarthritis(OA) patient who were diagnosed in traditional Chinese medicine hospital of Anhui province, and investigate the related factors of the occurrence of endpoint events. **Methods** Hospitalized cases with first diagnosis of acute osteoarthritis from January 2012 to June 2016 in traditional Chinese medicine hospital of Anhui province were collected, and the general information of patients with acute osteoarthritis were taken and recorded. By using the telephone follow-up, followed up and the usage of traditional Chinese medicine (TCM), and the occurrence dynamics of endpoint events were recorded, including its types, time, frequency and the evidence. Then, laboratory index of the patients with osteoarthritis who were followed up successfully, including inflammatory index, immune index, metabolic index and rheumatic index. Logistic regression analysis was used to analyze the correlation of TCM intervention intensity, age, gender, complications, drug usage, western medicine, laboratory index and other indicators related to the occurrence of endpoint events. **Results** 1904 patients with RA were included totally and 1658 patients had complete follow-ups, while 246 patients were lost to follow-up, which rated 12.92%. During follow-ups, the frequencies of the endpoint was 99, including recurrent admission

基金项目:安徽省科技攻关项目(1604a0802085);中医药行业科研专项(201307001);2016 年中央引导地方科技发展专项(财教[2016]1188);现代中医内科应用基础与开发研究安徽省重点实验室(财教[2016]518);2015 年技术创新服务体系专项(财教[2015]1551)

作者简介:文建庭,硕士研究生,Email:1548325662@qq.com

通信作者:刘健,主任医师,教授,博士生导师,Email:liujianahzy@126.com

(46.46%), extra articular lesions (13.13%), all-cause death (15.15%), and surgical treatment (25.25%). The multivariate logistic regression analysis showed that there was a correlation between endpoint events and various factors in patients with osteoarthritis. The results showed that TCM intervention Intensity ($OR = 0.319$) was a related factor of all-cause death, that TCM intervention Intensity ($OR = 0.469$) was a related factor of recurrent admission, that TCM intervention Intensity ($OR = 0.522$) was a related factor of extra articular lesions, that TCM intervention Intensity ($OR = 0.507$) was a related factor of surgical treatment, that Age ($OR = 0.976$), ESR ($OR = 1.604$), PLT ($OR = 2.667$), IgG ($OR = 1.404$), $\alpha 1$ -AGP ($OR = 2.291$) can increase the incidence of recurrent hospital admissions, that Age ($OR = 0.750$) can increase the risk of extra articular disease of OA patients and that hs-CRP ($OR = 1.621$) can increase the risk of surgery in patients of OA. **Conclusion** TCM intervention intensity is related to the occurrence of each endpoint events of osteoarthritis, and enough intensity of intervention could decrease the incidence rate of endpoint events of osteoarthritis.

[**Keywords**] Osteoarthritis; Cohort studies; Drugs, Chinese herbal; Risk factors

骨关节炎(OA)是一种退行性病变,系由于老龄化、肥胖、劳累、创伤、关节先天性异常、关节畸形等诸多因素引起的关节软骨退化损伤、关节边缘和软骨下骨反应性增生,又称骨关节病、退行性关节炎、肥大性关节炎等^[1]。OA的发病常随着年龄的增长而增加,是影响老年人活动的常见原因,临床多累及手指关节、膝、脊柱、髌等,表现为缓慢发展的关节疼痛、压痛、僵硬、关节肿胀、活动受限和关节畸形等^[2]。按其病因常分为原发性和继发性两类,据相关流行病学调查分析发现,我国50岁以上的人群中,OA的发病率为50%,55岁以上的发病率为80%^[3],女性患病率为10.3%,男性患病率为5.7%^[4]。骨关节炎属于慢性、进展性、致残性疾病,在导致老年残障的疾病中,单纯膝关节骨关节炎的致残率处于第2位,仅次于心血管疾病^[5],由于各种终点事件的发生,临床预后不佳,因此早期诊断及预防治疗对于预后重要。

近年来,中医对于骨关节炎的诊治取得一定成果,本团队前期对于中医药治疗骨关节炎做出大量研究。有研究表明,将40例膝骨关节炎(KOA)患者运用健脾补肾通络止痛法联合中药离子导入,能够明显改善KOA患者的症状体征、生活质量、焦虑抑郁积分值、提高超氧化物歧化酶(SOD)含量、升高外周血中CD4、CD25T_{reg}表达比例、升高血清转化生长因子- β (TGF- β)水平等,优于对照组(口服氨基葡萄糖)^[6]。新风胶囊能提高KOA患者外周血BTLA表达,抑制T细胞活化,降低异常免疫反应和氧化应激损伤,减轻关节疼痛症状,改善患者全身功能,提高患者生活质量水平^[7]。谈冰等^[8]认为OA患者体内存在高凝状态,新风胶囊可能通过上调miRNA-146,抑制NF- κ B信号通路的激活,调节免疫及恢复

细胞因子网络平衡,保护血管内皮细胞,从而改善骨关节炎的血瘀状态。由此可见,中医药在治疗骨关节炎方面有一定成就,但是寻找中医药治疗骨关节炎的优质循证医学证据仍是当前所面临的艰巨任务。本次研究选择安徽省中医院诊断骨关节炎出院患者展开队列研究,主要观察诸因素与骨关节炎出院患者终点事件发生的相关性,其中重点探讨中医药治疗在终点事件发生中的作用,以挖掘中医药治疗能够减少骨关节炎患者终点事件发生的相关循证学依据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 队列研究设计

1.1.1 暴露的定义 队列研究是将人群按是否暴露于某种可疑因素及其暴露程度分为不同的亚组,追踪其各自的结局,比较不同亚组之间结局频率的差异,暴露因子与结局之间有无因果关联的一种观察性研究方法^[9]。按照研究结局在研究开始时是否已经发生,分为回顾性队列研究、前瞻性队列研究和双向性队列研究^[10]。本次研究采用回顾性队列研究方法。骨关节炎患者随访期间以应用中成药和中药汤剂为主,定义应用中成药和中药汤剂 < 28 d为非暴露组, ≥ 28 d为暴露组,其中 ≥ 28 d且 < 3 个月为低暴露组, ≥ 3 个月且 < 6 个月为中暴露组, ≥ 6 个月为高暴露组。

1.2 病例纳入标准 参考1995年美国风湿病学会(ACR)修订的诊断标准及2003年中华医学会骨科学分会制订的骨关节炎诊断及治疗指南^[11]。纳入安徽省中医院2012年1月至2016年6月期间首次符合骨关节炎诊断住院患者,年龄在16~88岁之间。排除合并有循环系统、呼吸系统、造血系统等严重疾病的患者,排除精神病患者或不能配合治疗的

患者,排除无现住址及联系方式者。

1.3 治疗药物 参照类骨关节炎治疗指南^[11],记录随访患者常规的西药治疗,包括非甾体类抗炎药、阿片类和软骨保护剂。中医药治疗主要是应用中成药和中药汤剂,中成药包括新风胶囊、黄芩清热除痹胶囊、五位温通除痹胶囊、颈椎活血胶囊、芙蓉膏、消瘀接骨散、新癍片等,中药汤剂包括四妙散、知柏地黄汤、独活寄生汤、宣痹汤、六味地黄汤、桃红四物汤、身痛逐瘀汤等。

1.4 观察指标 制定安徽省中医院骨关节炎患者队列研究调查表,并通过安徽省中医院病案信息管理系统,检索符合选择标准的骨关节炎患者,调取患者的一般资料,包括姓名、性别、年龄及固定电话,进行电话随访。电话随访并记录患者出院后中药服用情况,包括应用中药的种类及时间,终点事件发生情况,包括事件种类、发生时间、次数及依据。随后调取电话随访成功患者首次入院的实验室指标,包括炎症性指标:红细胞沉降率(ESR)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血小板计数(PLT)、超氧化物歧化酶(SOD);代谢指标:葡萄糖(GLU)、三酰甘油(TG)、 $\alpha 1$ -酸性糖蛋白($\alpha 1$ -AGP);免疫指标:免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 M(IgM)、补体 C3、补体 C4。

1.5 统计学处理 采用 Epidata 3.02 软件建立安徽省中医院骨关节炎患者队列研究数据库,导出至 Excel 2010 及 SPSS 21.0 软件包,统计出随访成功的骨关节炎患者的性别、年龄、西药使用情况、中成药、中药汤剂、实验室指标情况,暴露程度及终点事件发生情况,采用多元 logistic 回归分析法分析各因素与终点事件发生的相关性。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 OA 患者的一般资料情况 共纳入 1904 例 OA 患者,随访成功的 1658 (75.14%) 例,男 331 例,女 1327 例,年龄(56.6 ± 12.7)岁,随访时间范围 3 d 至 53 个月,随访时间(9.95 ± 11.87)个月。无法联系或不合作者 246 例,失访率 12.92%。

依据设定暴露组的定义,随访期间高暴露组 822 例,其中男 166 例、女 656 例,年龄(57.3 ± 12.8)岁,服药时间(17.26 ± 12.40)个月;中暴露组 293 (26.78%) 例,其中男 67 例、女 225 例,年龄(55.8 ± 12.5)岁,服药时间(4.30 ± 0.83)个月;低暴露组 204 (18.65%) 例,其中男 43 例、女 161 例,年龄(56.05 ± 12.60)岁,服药时间(1.52 ± 0.55)

个月;非暴露组 340 (31.08%) 例,其中男 55 例、女 285 例,年龄(56.0 ± 12.5)岁,服药时间(0.56 ± 0.19)个月;各暴露组性别及年龄上差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 1904 例骨关节炎患者一般资料比较

组别	例数	性别		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	服药时间 ($\bar{x} \pm s$, 月)
		男[例(%)]	女[例(%)]		
非暴露组	340	55(16.18)	285(83.82)	56.00 ± 12.49	0.56 ± 0.19
低暴露组	204	43(21.08)	161(78.92)	56.05 ± 12.60	1.51 ± 0.55
中暴露组	293	67(22.87)	225(77.13)	55.79 ± 12.46	4.30 ± 0.83
高暴露组	822	166(20.19)	656(79.81)	57.27 ± 12.80	17.26 ± 12.40

2.2 随访期间终点事件发生情况 随访期间四类终点事件发生总例数为 99 例(5.97%),包括全因死亡 15 例(15.15%)、关节外病变 13 例(13.13%)、再发入院 46 例(46.46%)和手术治疗 25 例(25.25%)。其中非暴露组终点事件例数为 48 例(48.48%),低暴露组为 25 例(25.25%)、中暴露组为 16 例(16.16%)、高暴露组为 10 例(10.10%)。见表 2。

表 2 1904 例骨关节炎患者随访期间
终点事件发生情况[例(%)]

组别	全因死亡	再发入院	关节外病变	手术治疗	合计
非暴露组	9(2.39)	24(6.37)	3(0.80)	12(3.18)	48(48.48)
低暴露组	3(1.38)	9(4.13)	7(3.21)	6(2.75)	25(25.25)
中暴露组	2(0.63)	7(2.19)	3(0.94)	4(1.25)	16(16.16)
高暴露组	1(0.11)	6(0.64)	0(0.00)	3(0.32)	10(10.10)
合计	15(15.15)	46(46.46)	13(13.13)	25(25.25)	99(100.00)

2.3 随访成功 OA 患者中药使用情况 随访患者中药使用情况主要包括口服中成药和中药汤剂,随访 OA 患者应用应用中成药总频次为 3259 次,主要包括 7 种中成药,主要有新风胶囊、黄芩清热除痹胶囊、五味温通除痹胶囊、颈椎活血胶囊、芙蓉膏、消瘀接骨散、新癍片等,应用时间最短者 3 d,最长者 53 个月,应用时间为(10.34 ± 9.87)个月。口服中药汤剂总频次为 3574 次,主要包括七种中药汤剂,主要有四妙散、知柏地黄汤、独活寄生汤、宣痹汤、六味地黄汤、桃红四物汤、身痛逐瘀汤等,应用时间最短者 3 d,最长者 53 个月,应用时间为(10.78 ± 8.98)个月。见表 3。

表3 随访患者中成药和中药汤剂应用情况

中成药		中药汤剂	
药物名称	用药频次[次(%)]	药物名称	用药频次[次(%)]
新风胶囊	691(21.20)	独活寄生汤	674(18.86)
新痹片	624(19.15)	四妙散	616(17.24)
黄芩清热痹比胶囊	441(13.53)	身痛逐瘀汤	325(9.09)
五味温通除痹胶囊	373(11.45)	六味地黄汤	299(8.37)
颈椎活血胶囊	256(7.86)	知柏地黄汤	252(7.05)
芙蓉膏	235(7.21)	桃红四物汤	249(6.97)
消瘀接骨散	180(5.52)	宣痹汤	214(5.99)
其他类	459(14.08)	其他类	945(26.44)

2.4 常规西药的应用情况 随访 OA 患者常规口服西药包括非甾体类抗炎药、阿片类和软骨保护剂,其中常规西药应用总频次 3376 次,时间最短者 3 d,最长者 53 个月,应用时间为(9.96 ± 10.69)个月。

2.5 OA 患者实验室指标情况 调取随访成功的 OA 患者首次入院的实验室指标情况,主要调取炎症性指标,包括 ESR、hs-CRP、PLT、SOD,代谢指标包括 GLU、TG、α1-AGP,免疫指标包括 IgM、IgG、IgA、补体 C3、补体 C4。所选取的指标大多都是明显升高的,各指标的正常值与异常值的情况见表 4。

2.6 logistic 回归结果分析 通过 logistic 相关性分析显示,全因死亡的相关因素是中医药暴露强度(OR = 0.319)、再发入院的相关因素是中医药暴露强度(OR = 0.469)、关节外病变的相关因素是中医药暴露强度(OR = 0.522)、手术治疗的相关因素是中医药暴露强度(OR = 0.507),提示足疗程的中医药治疗能够减少 OA 患者终点事件的发生率。年龄

(OR = 0.976)、ESR (OR = 1.604)、PLT (OR = 2.667)、IgG (OR = 1.404)、α1-AGP (OR = 2.291)能够增加患者再发入院的发生率,年龄 (OR = 0.750)能够增加 OA 患者关节外病变的风险,hs-CRP (OR = 1.621)能够增加 OA 患者手术的风险。试验结果与临床认识基本一致,中医药治疗能够减少终点事件的发生。

3 讨论

骨关节炎是一种慢性疾病,病程长,且目前还没有方法可以治愈,其治疗目标是缓解关节疼痛、消除炎症、延缓软骨退变和减少残疾。西医常用的药物治疗方法包括非甾体类抗炎药、阿片类、关节软骨保护剂和关节腔内注射皮质激素,但是没有一种药物对所有患者都有效。在多数 OA 的临床试验和临床实践中,治疗结果评估传统上都局限于疼痛强度评估。OA 镇痛治疗的临床试验也只着眼于治疗效果,疗效不充分所致后果则研究甚少^[12],因此对于 OA 预后研究,需要长期随访观察才能分析其相关性。国内对于骨关节炎的长期随访等方面的研究较少,马同敏等^[13]采用前瞻性队列研究的方法,将 32 例严重膝骨关节患者分为处理组 10 例行腓骨近端切除术和对照组 22 例行封闭 + 玻璃酸钠注射治疗,采用 SPSS17.0 进行统计学分析两组治疗后 3、6、12 个月的临床疗效,发现 3 个月疗效差异无统计学意义(P > 0.05),但治疗后 6、12 个月处理组疗效优于对照组,差异有统计学意义(P < 0.05)。由此可见,对于队列研究短时间的随访临床意义不大,需长期、跟踪观察。

表4 各暴露组实验室指标情况(例)

组别	例数	ESR		hs-CRP		PLT		SOD		IgA		IgG	
		正常	异常	正常	异常	正常	异常	正常	异常	正常	异常	正常	异常
非暴露组	340	58	192	76	170	92	25	68	42	188	27	166	49
低暴露组	204	39	39	47	102	132	19	39	31	113	14	100	27
中暴露组	293	45	144	75	150	118	34	75	27	170	25	137	58
高暴露组	822	147	446	229	402	395	75	196	110	517	79	477	119

组别	例数	IgM		补体 C3		补体 C4		GLU		TG		α1-AGP	
		正常	异常	正常	异常	正常	异常	正常	异常	正常	异常	正常	异常
非暴露组	340	172	43	177	38	161	54	81	14	79	37	90	98
低暴露组	204	89	38	104	23	102	25	102	25	89	49	72	58
中暴露组	293	117	78	128	67	158	39	112	26	88	63	93	87
高暴露组	822	418	178	447	149	489	107	349	68	289	157	318	240

注:ESR 为红细胞沉降率,hs-CRP 为超敏 C 反应蛋白,PLT 为血小板计数,SOD 为超氧化物歧化酶,IgA 为免疫球蛋白 A,IgG 为免疫球蛋白 G,IgM 为免疫球蛋白 M,补体 C3,补体 C4,GLU 为葡萄糖,TG 为三酰甘油,α1-AGP 为 α1-酸性糖蛋白

骨关节炎属中医“骨痹”“膝痹”“腰腿痛”“痹证”等范畴。《素问·长刺节论篇》曰：“病在骨，骨重不可举，骨髓酸痛，寒气至，名曰骨痹”。本病的发生以脾肾亏虚为本，肝主藏血、主筋，肾藏精、主骨充髓，脾胃为后天之本，气血化生之源。年高体虚，肾气自半，精血渐衰，或先天禀赋不足，或久病劳损，致肝肾亏虚，则筋肉不坚、骨软无力，如《医宗金鉴》载：“历节之病，属肝肾虚，肝、肾不足于内，筋骨不荣于外，客邪始得乘之而为是病也。”脾胃虚弱，气血乏源，营卫失充，肌肉失养，卫外不固，外邪易侵袭，脾失健运，饮食水谷不能转化为水谷精微，反聚湿生痰，痰可碍血，痰瘀互结，阻于关节经络，导致痹病迁延不愈。刘健教授以《内经》为理论基础、立足于新安医学研究、结合多年的临床及教学实践，提出骨关节炎“从脾论治”观点，既往试验研究也证明了中医健脾单元疗法在改善骨关节炎患者生活质量、心肺功能等方面疗效突出，动物实验也对中医健脾单元疗法治疗骨关节炎的免疫学机制进行了探索^[14-18]。邓鹏鹏等^[19]运用聚类分析得出膝骨性关节炎中医常见证候为湿热壅盛、瘀血留滞、慢性劳损。骨关节炎活动期常见辨证分型则以湿热阻络证为主，基本病机为本虚标实，其中本虚以脾肾两虚为本，又以脾虚为先，标实则以湿盛为主，表现为脾虚湿盛、郁而化热的临床证候，临床证见关节肿胀热痛、活动不利、燥热，舌红、苔黄、脉滑等一派热象，且常常伴随着临床实验室指标的升高，最常见的有炎症指标、免疫指标和代谢指标，临床指标的升高对于骨关节炎后期的预后等也有着很大的影响。谢伟等^[20]研究 hs-CRP 可作为临床诊断早期骨关节炎的有效指标；在过去的临床病例回顾性研究中发现，免疫球蛋白中 IgG 在 OA 中升高，且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)^[21]。补体在骨关节炎中也发挥着重要作用^[22]。故本次研究同样选取上述指标进行分析其与终点事件的关系。

对于骨关节炎活动期以脾虚湿盛为主，因此中医在治疗骨关节炎常采用“健脾化湿、清热通络”的治法，复方新风胶囊是安徽省中医院的医院制剂（皖药制 Z20050062）^[23]，该制剂由黄芪、薏苡仁、雷公藤和蜈蚣 4 味中药组成，黄芪具有益气健脾，薏苡仁具有健脾化湿、通络除痹，雷公藤和蜈蚣具有祛风湿、活血止痛。有研究表明，新风胶囊可以改善血液流变学指标，通过调节 TXA₂、PGI₂ 平衡，上调致炎因子，下调抑炎因子，改善膝骨关节炎患者临床症

状^[24]。黄芩清热除痹胶囊是安徽省中医院国家中医药管理局中医痹病重点学科的经验方（专利 ZL201110095718）^[25]，全方由黄芩、栀子、威灵仙、薏苡仁、桃仁组成，方中黄芩、栀子清热利湿、凉血解毒。陈红艳等^[26]通过体外研究发现黄芩苷具有抑制 NO 的分泌及诱导的 SIRT1 表达上调的作用，从而发挥抗氧化应激和细胞凋亡，威灵仙祛风除湿、舒筋除痹。孙必强等^[27]研究威灵仙注射液关节腔离子导入具有抑制炎症相关因子 NO、PGE₂ 的释放和增强 SOD 的活性来减慢 OA 的病变过程。薏苡仁益气健脾、补中固表，薏苡仁油通过降低毛细血管通透性起到消炎止痛的作用^[28]，桃仁活血祛瘀，诸药合用共奏健脾化湿通络之功。同时，基于 OA 以肾虚为本，肾虚则骨弱髓空，不能束骨而利关节，如《医方考·腰痛门》所述：“肾，水脏也，虚则肝脾之气凑之，故令腰膝时而作痛，屈伸不便者，筋骨俱病也。”所以独活寄生汤等补肝肾之剂亦常被应用。

有相关研究证明，致炎因子 IL-1 β 、IL-6 在骨关节炎发病机制中具有重要的作用^[29-30]。江莹等^[31]发现黄芩清热除痹胶囊可以调节佐剂性关节炎大鼠血清中 NO、SOD 的含量，还可以升高 AA 大鼠体内的 CD4⁺T 细胞、升高 CD4⁺/CD8 比例，降低 AA 大鼠血清 IL-1 β 、IL-6 含量，从而改善大鼠足肿胀。程圆圆等^[7]观察发现新风胶囊能够提高骨关节炎患者外周血 BTLA 表达，降低血清中 IL-1 β 、提高 IL-10，抑制 T 细胞活化，从而降低异常免疫反应和氧化应激损伤。

综上所述，骨关节炎关节疼痛主要表现为局部关机内病变和滑膜的炎症，而中医药能够通过各种途径抑制炎症因子，长时间服用中药，可有效改善 OA 患者的临床症状，减少其终点事件的发生，提高患者生活质量。队列研究作为循证学研究中的 II 类证据，与传统的随机对照试验相比，队列研究更能体现中医辨证论治和整体观，更适用于中医药复杂干预的疗效评价。由于 OA 发病率高、病程长，由于队列研究不适用于观察事件发生率过低的疾病研究，故需要大量样本，且长期随访，则需要投入大量的人力、物力和财力，同时选用何种结局评价指标更能客观和全面地反映中医的疗效特色是目前尚待解决的问题。本次关于骨关节炎的回顾性队列研究，由于随访时间较短，尚不能达到国际标准，但是研究结果与临床基本相同，所以将队列研究应用于慢性病的研究，具有可行性和应用前景，尤其是风湿病的研究。

参考文献

- [1] 刘健,徐桂琴. 风湿病从脾论治研究[M]. 合肥:安徽科学技术出版社,2013:322.
- [2] 周舒心,张英. 膝关节骨关节炎中医治疗概况[J]. 中西医结合研究,2010,2(5):257-259.
- [3] 刘健,黄传兵,范海霞,等. 风湿病中医临床实践[M]. 合肥:安徽科学技术出版社,2013:256.
- [4] TANG X, WANG S, ZHAN S, et al. The Prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in china; results from the china health and retirement longitudinal study[J]. *Arthritis & Rheumatism*,2016,68(3):648-653.
- [5] 朱振安. 重视膝关节骨关节炎的早期防治[J]. 中国骨伤,2010,23(12):887-889.
- [6] 谌曦,刘健,黄传兵,等. 健脾补肾通络止痛法联合中药离子导入治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 中华中医药杂志,2015,30(3):943-946.
- [7] 程园园,刘健,万磊,等. 新风胶囊对膝骨关节炎患者B、T淋巴细胞衰减因子及氧化应激的影响[J]. 免疫学杂志,2013,29(5):416-421.
- [8] 谈冰,刘健,章平衡,等. 新风胶囊对骨关节炎血瘀状态的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2016,36(12):1449-1455.
- [9] 李立明. 流行病学[M]. 6版. 北京:人民卫生出版社,2008:55-74.
- [10] 胡曼,赵晓峰,李军,等. 队列研究在中医药研究中的应用和发展[J]. 中国针灸,2009,29(10):844-846.
- [11] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007年版)[J/OL]. 中华关节外科杂志:电子版,2007,1(4):254-256. DOI: 10. 3760/j. issn: 0253-2352. 2007. 10. 016.
- [12] TAYLOR S D, EVERETT S V, TAYLOR T N, et al. A measure of treatment response: patient and physician satisfaction with traditional NSAIDs for osteoarthritis control[J]. *Open Access Rheum Res Rev*,2013,5(1):69-76.
- [13] 马同敏,张持晨,杨辉,等. 腓骨近端段切术治疗严重膝关节骨性关节炎疗效的队列研究[J]. 中国骨与关节损伤杂志,2015,30(6):595-598.
- [14] 阮雨萍,刘健,叶文芳,等. 中医健脾单元疗法对膝骨关节炎患者的生活质量、心肺功能的影响及免疫学机制研究[J]. 风湿病与关节炎,2015,4(3):5-11.
- [15] 万磊,刘健,黄传兵,等. 消瘀散治疗骨关节炎患者的临床效果及对生活质量的影响[J]. 中国临床保健杂志,2017,20(5):514-518.
- [16] 谈冰,刘健,章平衡,等. 中医活血化痰通络法治疗骨关节炎研究进展[J]. 中国临床保健杂志,2014,17(6):662-664.
- [17] 谈冰,刘健,章平衡,等. 骨关节炎血瘀证从脾论治的研究探讨[J]. 中国临床保健杂志,2016,19(6):669-672.
- [18] 周巧,刘健,忻凌,等. 膝骨关节炎中医内外合治的临床数据挖掘[J]. 中国临床保健杂志,2018,21(1):70-74.
- [19] 邓鹏鹏,张伟强. 膝骨性关节炎中医辨证的聚类分析及证候特征研究[J]. 云南中医学院学报,2014,37(3):47-50.
- [20] 谢伟,王东超,陈勇,等. 早期膝骨关节炎患者与健康者血清MMP-3、IL-6、TNF- α 和hs-CRP的相关性研究[J]. 青海医学院学报,2009,30(3):183-185.
- [21] WANG Q, ROZELLE A L, LEPUS C M, et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis[J]. *Nat Med*,2011,17(12):1674-1679.
- [22] 赵绵松,李小霞,张愚. 骨关节炎发病中的软骨免疫机制[J]. 中华风湿病学杂志,2005,9(17):434-436.
- [23] 孟楣,王芳,王晓玉,等. 新风胶囊中水溶性蛋白的SDS-PAGE分析方法研究[J]. 中药材,2014,37(1):141-143.
- [24] 陈瑞莲,刘健,黄传兵,等. 新风胶囊对膝骨关节炎患者血液流变学指标及血栓素、前列环素的影响[J]. 风湿病与关节炎,2015,4(2):13-17.
- [25] 江莹,张静,孟楣,等. 黄芩清热除痹胶囊对佐剂性关节炎大鼠IL-8、IL-10、TNF- α 表达及脏器指数的影响[J]. 北京中医药大学学报,2014,37(8):548-555.
- [26] 陈红艳,耿森,胡亚卓,等. 黄芩苷通过上调SIRT1保护SH-SY5Y氧化应激的损伤[J]. 药科学报,2011,46(9):1039-1044.
- [27] 孙必强,张鸣,李美珍,等. 威灵仙注射液关节腔离子导入对骨关节炎NO、SOD和PGE2的影响[J]. 中国民族民间医药,2014,9(2):6-7.
- [28] 陶小军,闫宇辉,徐志立,等. 薏苡仁油抗炎消肿作用研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2015,17(1):45-46.
- [29] HUNTER D J. Osteoarthritis[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*,2011,25(6):801-814.
- [30] FYTILI P, GIANNATOU E, KARACHALIOS T, et al. Interleukin-10 and interleukin-10 microsatellite polymorphisms and osteoarthritis of the knee[J]. *Clin Exp Rheumatol*,2005,23(5):621-627.
- [31] 江莹,张静,孟楣,等. 黄芩清热除痹胶囊对佐剂性关节炎大鼠的抗炎作用[J]. 华西药理学杂志,2015,30(2):178-180.

(收稿日期:2018-03-19)