

# 活血通痹汤联合富血小板血浆治疗膝骨性关节炎 54 例

周志航<sup>1</sup> 王建国<sup>1</sup> 丁厚鹏<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**观察活血通痹汤联合富血小板血浆治疗膝骨性关节炎(KOA)的临床疗效及对关节液中白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的影响。**方法:**选取 2018 年 7 月至 2020 年 6 月收治的 54 例膝骨性关节炎患者,给予活血通痹汤口服联合自体富血小板血浆关节腔内注射(PRP)治疗,分别在治疗前、治疗后 6 周,采用数字评价量表评分(NRS)进行疼痛分析、膝关节损伤与骨关节炎评分(KOOS)进行膝关节疗效评估,参考《中药新药临床研究指导原则》制定中医症状评分,并观察患者关节液中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平变化。**结果:**54 例患者治疗后 NRS 评分、KOOS 评分、中医症状评分、炎症因子水平均较治疗前明显改善,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论:**活血通痹汤联合富血小板血浆对膝骨性关节炎疗效显著,能降低关节液中炎症因子的表达,是治疗膝骨性关节炎的有效方法。

**[关键词]** 活血通痹汤;富血小板血浆;膝骨性关节炎;炎症因子

**[中图分类号]** R684.3 **[文献标志码]** B **[文章编号]**1005-0205(2022)01-0061-04

## Study of Efficacy of Huoxue Tongbi Decoction Combined with Platelet Rich Plasma on the Treatment of Knee Osteoarthritis

ZHOU Zhihang<sup>1</sup> WANG Jianguo<sup>1</sup> DING Houpeng<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Qingzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qingzhou 262500, Shandong China.

**Abstract Objective:** To observe the efficacy of Huoxue Tongbi decoction combined with platelet rich plasma (PRP) on knee osteoarthritis and its effects on interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). **Methods:** 54 KOA patients during July 2018 to June 2020 were administrated with Huoxue tongbi decoction combined with platelet rich plasma. Before and 6 weeks after treatment, respectively, the pain was analyzed by digital rating scale (NRS); knee joint injury and osteoarthritis score (KOOS) was used to evaluate the efficacy of knee joint; TCM symptom score was made according to the guiding principles of clinical research of new Chinese medicine, and the levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  in patients' joint fluid were observed. **Results:** 54 patients in NRS, KOOS, TCM symptom score and inflammatory factor were significantly improved than that before treatment ( $P<0.05$ ), and it had statistical significance. **Conclusion:** Huoxue Tongbi decoction combined with PRP has satisfied efficacy on the treatment of knee osteoarthritis and effectively reduce the levels of inflammatory factors in synovia, which is an effective treatment for KOA.

**Keywords:** Huoxue Tongbi decoction; platelet rich plasma (PRP); knee osteoarthritis; inflammatory factor

膝骨性关节炎是一种慢性骨关节疾病,多见于老年患者,其发病机制复杂,涉及多方面因素,单一治疗措施疗效欠佳,因此,寻求多种方案的有机结合成为治疗共识。富血小板血浆是近年来兴起的一种新型治疗方法,其富含大量的生长因子,能修复受损的软骨、促进软骨再生<sup>[1]</sup>,已经逐渐应用在膝骨性关节炎的临

床治疗中<sup>[2]</sup>。中医药的优势在于从辨证论治的角度出发,能减少长期口服非甾体类抗炎药引起的不良反应,患者依从性较好,可以提高治疗膝骨性关节炎的临床疗效<sup>[3]</sup>。活血通痹汤以《外科证治全生集》的阳和汤为基础化裁而成,较原方突显活血通络之功,具有散寒通滞、温补和阳的功效。本研究将活血通痹汤和富血小板血浆联合应用,观察治疗膝骨性关节炎的临床疗效,并监测关节液中炎症因子的含量变化,以期临床应用提供新的依据。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取 2018 年 7 月至 2020 年 6 月于本院骨伤科、中医科收治的 KOA 患者 54 例。其中男 30 例,女 24 例,平均(57.52±7.25)岁,病程(4.25±2.82)年;左侧 22 例,右侧 26 例,双侧 6 例。Holden 分级:Ⅰ级 19 例,Ⅱ级 17 例,Ⅲ级 18 例。

1.2 诊断标准

西医诊断标准参照中华医学会骨科学分会制定的《骨关节炎诊疗指南(2018 年版)》<sup>[4]</sup>:1)近 1 个月内反复膝关节疼痛;2)X 线片(站立位或负重位)示关节间隙变窄、软骨下骨硬化和(或)囊性变、关节炎骨赘形成;3)年龄≥50 岁;4)晨僵时间≤30 min;5)活动时有关节摩擦音(感)。满足诊断标准 1)+2)3)4)5)条中的任意 2 条,可诊断为 KOA。

中医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[5]</sup>,本次入选患者均为肝肾不足、筋脉瘀滞证。主证:关节疼痛,胫软膝酸。次证:活动不利,运作牵强,舌质偏红,苔薄或薄白,脉滑或弦。

1.3 纳入标准

1)符合上述诊断标准;2)Holden 分级属于Ⅰ~Ⅲ级;3)愿意接受中医治疗和关节腔内注射治疗;4)均签署知情同意书,且经我院医学伦理委员会审核批准。

1.4 排除标准

1)严重心脑血管疾病;2)合并其他骨关节疾病;3)受过膝关节外伤;4)接受过膝关节手术;5)其他影响关节功能者。

2 方法

2.1 治疗方法

活血通痹汤组方:熟地 15 g,千年健 10 g,肉桂 10 g,伸筋草 10 g,麻黄 10 g,鹿角胶(另烊化)10 g,炮姜 6 g,白芥子 10 g,川牛膝 15 g,木瓜 10 g,鸡血藤 10 g,甘草 3 g。药物由本院中药房调配煎制,1 剂/d,加水 750 mL 煎煮 30 min 过滤去渣,留取药液

500 mL,分 2 次服,早晚各 1 次,6 周为 1 个观察疗程。

自体富血小板血浆关节腔内注射(山东威高集团有限公司生产的富血小板血浆制备套装)。制备方法如下:抽取 45 mL 周围静脉血,将其注入含枸橼酸钠 5 mL 的试管中,无菌状态下注入离心管套装,置入离心机配平后离心。经过两次离心后,离心管剩约 5 mL 血浆,即为 PRP。每 2 周注射 1 次,持续治疗 3 次为 1 个观察疗程。穿刺方法如下:患者采取仰卧位,患膝屈曲 10°~15°,对穿刺部位进行碘伏消毒,在无菌条件下以内侧膝眼或外侧膝眼为穿刺点行关节腔穿刺术,若有积液需抽取干净,术毕,用医用敷贴覆盖穿刺点,被动活动患膝以促进药物扩散。

2.2 观察指标

疼痛分析采用数字评价量表评分(NRS)<sup>[6]</sup>。疗效评估采用膝关节损伤与骨关节炎评分(KOOS)<sup>[7]</sup>,其中包括疼痛(9 项)、症状(7 项)、日常活动能力(17 项)、运动及娱乐能力(7 项)、膝关节相关的生活质量(4 项)5 个维度。

中医症状评分参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[5]</sup>,对关节疼痛、肿胀、活动障碍、髌周压痛、关节皮肤发热、行走疼痛,按无、轻、中、重分别记 0,2,4,6 分,分值越高病情越重。

炎症因子:于无菌操作下抽取患者关节腔滑液 1 mL,处理后去上清液,采用酶联免疫吸附法(Luminex 试剂盒)检测关节液白介素-1β(IL-1β)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。

2.3 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件对所得数据进行统计分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  差异有统计学意义。

3 结果

3.1 NRS 评分、KOOS 评分及中医症状评分

治疗后 6 周均较治疗前均明显改善,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),NRS 评分、KOOS 评分及中医症状评分见表 1。

表 1 治疗前后 NRS 评分、KOOS 评分及中医症状评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

时间	NRS 评分	中医症状评分	KOOS 评分				
			症状	疼痛	日常活动能力	运动及娱乐能力	相关的生活质量
治疗前	7.42±2.27	14.42±3.27	60.35±16.87	53.39±17.35	64.48±20.22	39.36±18.75	41.36±13.28
治疗后	2.87±0.97	5.99±2.97	73.65±18.37	69.68±20.25	84.38±21.64	56.75±17.62	59.63±12.34
$t$	13.545	14.023	3.919	4.489	4.938	4.967	7.406
$P$	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3.2 炎症因子

治疗后 6 周均较治疗前明显降低,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前后炎症因子比较见表 2。

3.3 不良反应

3 例患者在治疗期间出现穿刺点疼痛难忍、患膝局部肿胀疼痛的情况,未经特殊处理 3~5 d 后症状消失。

表 2 治疗前后炎症因子比较(̄±s)

时间	IL-1β	IL-6	TNF-α
治疗前	20.58±13.67	38.67±12.71	1.08±0.36
治疗后	12.38±4.27	11.32±5.23	0.43±0.28
t	4.208	14.623	10.473
P	<0.05	<0.05	<0.05

4 讨论

现代医学普遍认为 KOA 的发病机制<sup>[8]</sup>是在机械性与生物性因素的共同作用下,致使关节软骨进行性破坏,从而引起滑膜周围产生免疫炎症反应。因此,修复损伤的软骨和抑制炎症反应是治疗 KOA 的关键。PRP 是自体血通过离心后提取的血小板的浓缩液,其中富含多种丰富的生长因子和其他生物活性物质<sup>[9]</sup>。有研究发现,PRP 中含有的生长因子可促进细胞组织增殖,并通过多种途径对破骨细胞功能进行抑制,且作用于软骨与骨基质的合成<sup>[10]</sup>。此外,PRP 还可以刺激骨髓间充质干细胞的增殖和内源性 HA 的生成,进而参与软骨修复<sup>[11]</sup>。这些研究均为临床应用 PRP 提供了理论基础。陈玉泉等<sup>[12]</sup>研究表明,选择适宜浓度的 PRP 可以修复受损的关节软骨,且疗效显著。王加俊等<sup>[13]</sup>报道,PRP 应用在 KOA 的发病早期效果显著,不仅控制病情的进展,还降低细胞因子的表达水平。凌华俊等<sup>[14]</sup>通过对比研究发现,PRP 具有强大的炎症抑制作用,对关节滑膜炎症及组织修复具有重要意义。因此,PRP 可以在修复损伤的软骨和抑制炎症反应两种机制下,延缓软骨破坏和退变进程,是 PRP 治疗 KOA 的优势体现。

传统医学认为 KOA 属“骨痹”“膝肿痛”等范畴<sup>[15]</sup>,《灵枢·五邪》曰“邪在肾,则病骨痛”,《张氏医通》曰“膝痛无有不因肝肾虚者”,《医林改错》提出“由瘀至痹”。总结各家言论,本病的发生多属本虚标实,肝肾亏虚、精血不足为本,风寒湿、痰浊瘀血为标。治疗当宜温补和阳、散寒通滞,临床上以阳和汤为基础方治疗 KOA 的报道较多,且收到了满意的效果<sup>[16-17]</sup>。张晨等<sup>[18]</sup>报道,加味阳和汤能降低炎症因子的表达,从而抑制软骨基质的降解。亦有实验研究证实,加味阳和汤能明显延缓兔关节软骨细胞的退变进程<sup>[19]</sup>。活血通痹汤在阳和汤的基础上增加千年健、伸筋草、鸡血藤、木瓜、川牛膝,其中千年健祛风湿、舒筋活络,伸筋草祛风散寒、舒筋活血,鸡血藤行血、舒筋,木瓜祛湿除痹、舒筋活络,川牛膝活血祛瘀、补益肝肾。可见活血通痹汤在补益肝肾的同时,突显了活络舒筋的功效,符合肝肾不足、筋脉瘀滞型 KOA 的证型特点。

骨关节炎属于非典型性炎症病变,但其发生和发展与炎症反应关系密切。相关研究证实,IL-1β 作为降解软骨基质和破坏关节软骨最关键的始动因子,对

KOA 的影响最全面<sup>[20]</sup>。IL-6 可由 IL-1β、TNF-α 等诱导产生,仅在患者的关节液中呈高浓度的表达<sup>[21]</sup>,其不仅参与机体的炎症、损伤、感染等免疫调节反应,还会诱导 TNF-α 释放,增加 TNF-α 在关节疾病中的作用<sup>[22]</sup>。关节液中 TNF-α 浓度与理化病变有关,它可以间接介导炎症因子或直接加速软骨细胞的凋亡,与白介素共同促进关节软骨破坏<sup>[23-24]</sup>。三者作为参与膝关节退变的重要炎症介质,协同促进 KOA 的发生和发展。因此,观察 IL-1β、IL-6、TNF-α 的含量变化可以了解关节的局部微环境,可作为 KOA 严重程度的预测指标<sup>[25]</sup>。本研究中,患者各观察指标在治疗后均较治疗前明显改善,说明活血通痹汤联合富血小板血浆对 KOA 的临床疗效是值得肯定的,两者共同作用,可以抑制关节液中 IL-1β、IL-6、TNF-α 的表达,从而减缓关节软骨的退变进程,同时通过减轻机体的炎症反应,达到治疗目的。

综上所述,本研究分别采用中西医不同的分级诊断和观察指标作为研究标准,以修复受损的软骨和抑制炎症反应为治疗的观察点,研究结果表明,活血通痹汤与富血小板血浆联合应用,不仅减轻患者疼痛、改善患膝功能,同时降低关节液中炎症因子的水平,具有较好的临床应用价值。但本研究仅观察了治疗后 6 周的临床疗效,其远期效果需进一步随访。

参考文献

[1] 马良戔,王善正,郭玉冬,等.富血小板血浆治疗骨性关节炎的现状[J].中国矫形外科杂志,2018,26(15):1396-1399.

[2] 中国医疗保健国际交流促进会骨科分会.关节腔注射富血小板血浆治疗膝骨关节炎的临床实践指南(2018 年版)[J].中华关节外科杂志(电子版),2018,12(4):444-448.

[3] 成帅,胡振勇,陈连锁,等.不同中医证型膝关节骨关节炎患者血清 IL-6、TNF-α 水平及关节疼痛程度比较[J].山东医药,2019,59(26):82-84.

[4] 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.

[5] 国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:349-353.

[6] 林璐璐,孙宁.膝关节骨性关节炎常用评价量表的比较与分析[J].中国疼痛医学杂志,2018,24(2):135-139.

[7] 屠建锋,王丽琼,石广霞,等.针刺对膝骨关节炎患者膝关节损伤与膝关节炎评分的影响[J].中国针灸,2021,41(1):27-30.



- [8] 赵露婷,王剑雄,方其林,等.富血小板血浆治疗膝骨关节炎的研究进展[J].重庆医学,2018,47(16):2216-2222.
- [9] AMABLE P R, CARIAS R B, TEIXEIRA M V, et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors[J]. Stem Cell Res Ther, 2013, 4(3): 67.
- [10] 福嘉欣,王树森.自体富血小板血浆治疗骨关节与运动损伤疾病的机制与应用[J].中国组织工程研究,2017,21(30):4909-4915.
- [11] 庞成龙,颜世昌,陈晖.富血小板血浆治疗膝骨性关节炎的研究进展[J].骨科,2019,10(2):167-172.
- [12] 陈玉泉,洪建明,徐俊,等.不同浓度富血小板血浆修复膝关节炎软骨损伤的疗效对比[J].医学理论与实践,2019,32(10):1550-1551.
- [13] 王加俊,匡志平,卢卫忠,等.富血小板血浆注射治疗膝骨关节炎疗效观察[J].广东医学,2016,37(21):3266-3269.
- [14] 凌华俊,林伟文.比较富血小板血浆及透明质酸对临床患者膝关节炎模型中炎症因子 IL-1、TNF- $\alpha$  表达的影响[J].检验医学与临床,2020,17(19):2780-2783.
- [15] 胡军,周中.温阳通痹汤内服联合乌花透骨汤熏洗治疗退行性膝关节炎临床疗效观察[J].中华中医药学刊,2019,17(10):2394-2397.
- [16] 陈星,高文飞.阳和汤联合玻璃酸钠关节腔内注射治疗膝关节炎性膝关节炎临床研究[J].新中医,2018,50(6):112-114.
- [17] 李治锋,朱卓然,龚泰芳,等.加味阳和汤联合塞来昔布治疗老年膝骨性关节炎临床疗效及对患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL- $\beta$  的影响[J].四川中医,2019,37(2):158-161.
- [18] 张晨,马建强.加味阳和汤对膝骨性关节炎患者 MMP-3、MMP-9 水平的影响研究[J].陕西中医,2016,37(2):201-203.
- [19] 高伟华,李玉杰,杨鸿冉,等.加味阳和汤对不同时期膝骨关节炎兔关节软骨结构的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2019,27(5):7-13.
- [20] 杨黎黎,王庆甫,王欢,等.通络止痛方对人膝骨关节炎关节液 IL-1 $\beta$ 、HA 及 NO 的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2017,25(1):1-4.
- [21] 林晓航,唐剑邦,吴宇峰,等.关节镜清理术联合关节内注射透明质酸钠对膝骨关节炎患者 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  的影响[J].国际检验医学杂志,2017,38(23):3335-3337.
- [22] 任海亮,马剑雄,马信龙.膝骨关节炎时关节滑液中炎症相关物质的表达[J].中国组织工程研究,2015,19(15):2336-2340.
- [23] FRYER A D, JACOBY D B, WICHER S A. Protective role of eosinophils and TNF- $\alpha$  after ozone inhalation[J]. Res Rep Health Eff Inst, 2017, 3(191): 1-41.
- [24] 段大波,张数鹰.透明质酸联合塞来昔布治疗骨性关节炎的效果及对 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、PGE2 的影响[J].医学综述,2016,22(23):4729-4732.
- [25] 陈根强,许慧娟,汪志明,等.骨性关节炎患者中血清与关节液的炎症因子水平变化及意义[J].武汉大学学报(医学版),2014,35(1):110-113.

(收稿日期:2021-01-08)

(上接第 60 页)

- [6] 谭训香,金鑫,谭勇海,等.自体骨髓联合生长因子治疗胫腓骨不连 42 例的体会[J].中国中医骨伤科杂志,2016,24(1):44-45.
- [7] 李应福,谢兴文,李宁,等.骨髓浓缩物在骨缺损病中的作用及骨伤科病中的应用进展[J].中国老年学杂志,2017,37(3):751-753.
- [8] 黄兴锐,徐浩,张晔,等.bFGF 与骨髓间充质干细胞联合应用对大鼠脊髓损伤的修复作用[J].中国骨伤,2019,32(7):653-657.
- [9] 韦盛,杨勇,赵东明,等.白细胞介素-1 $\beta$  和电磁场对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的影响[J].骨科,2019,10(4):335-339.
- [10] 谭远超,KEVIN,姜红江,等.骨髓间充质干细胞在骨伤疾病治疗中的应用研究进展[J].中国中医骨伤科杂志,2011,19(5):74-77.
- [11] HARRIS W H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures; treatment by mold arthroplasty, an end-result study using a new method of result evaluation[J]. J Bone Joint Surg Am, 1969, 51(4): 737-755.
- [12] 何勇,朱大安,王金鑫,等.微型接骨板在股骨颈骨折骨瓣固定中的应用[J].临床骨科杂志,2019,22(3):380.
- [13] 张彬,湛梅圣,冯硝刚,等.空心钉联合内侧支撑钢板固定治疗青壮年 Garden III、IV 型股骨颈骨折的疗效[J].医学信息,2019,32(12):176-178.
- [14] 何祥忠,杨文斌,吕阳,等.闭合复位空心加压螺钉内固定治疗 Garden I-II 型股骨颈骨折:侧卧位和平卧位的差异[J].中国组织工程研究,2019,23(28):4497-4502.
- [15] 林绪超,何文,郑竑,等.经皮空心钉联合 DAA 入路微创支撑钢板内固定治疗青壮年 Pauwels III 型股骨颈骨折的近期疗效[J].中国骨与关节损伤杂志,2019,34(6):593-595.
- [16] 赵爱军,曹鹏,许俊岭.经皮撬拨复位治疗 Garden III、IV 型股骨颈骨折[J].临床骨科杂志,2019,22(4):488.
- [17] 孙勇,龚春柱,王常德,等.改良空心钉内固定方式治疗青中年股骨颈骨折的近期疗效观察[J].中国骨与关节损伤杂志,2019,34(6):588-590.
- [18] 谭勇海,姜苗苗,李佳林,等.不同方法制备的富含血小板血浆裂解液对成人骨髓间充质干细胞增殖、成骨的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2013,21(2):5-7.
- [19] 曹新峰,周子朋.壮筋续骨方联合自体骨髓移植治疗中青年股骨颈骨折临床研究[J].新中医,2019,51(7):166-169.

(收稿日期:2021-06-16)