

伤疼巴布贴治疗早中期膝骨关节炎的临床研究

钟传棋^{1,2} 吴斌^{1,2△} 杨功旭^{1,2} 张清^{1,2} 金军^{1,2}

[摘要] 目的:探讨伤疼巴布贴对早中期膝骨关节炎的临床疗效及对患者外周血清中 MMP-13 和 IL-1 β 的影响。方法:选择早中期膝骨关节炎患者 80 例,随机编码分为观察组和对照组治疗,每组各 40 例,对照组外用双氯芬酸钠贴剂治疗,观察组外用伤疼巴布贴治疗,治疗 2 周,观察治疗前后 VAS 评分、WOMAC 指数及 Lysholm 膝关节评分变化,ELISA 法测定治疗前后患者外周血清中 MMP-13 及 IL-1 β 变化。结果:治疗期间两组无皮肤过敏等情况,对照组 VAS 评分及 WOMAC 指数治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$),观察组 VAS 评分、WOMAC 指数及 Lysholm 膝关节评分治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);组间比较,治疗后两组 WOMAC 指数及 Lysholm 膝关节评分差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗前后外周血清中 MMP-13 和 IL-1 β 差异有统计学意义($P<0.05$),治疗后组间 IL-1 β 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:伤疼巴布贴治疗早中期膝骨关节炎能较好减轻疼痛、改善症状,伤疼巴布贴治疗骨关节炎可能与降低 MMP-13 和 IL-1 β 水平相关。

[关键词] 伤疼巴布贴;膝关节;骨性关节炎;基质金属蛋白酶-13;白介素-1 β

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2021)04-0035-04

Observation of Clinical Efficacy of Shangteng Cataplast on Early and Mid-Stage Knee Osteoarthritis

ZHONG Chuanqi^{1,2} WU Bin^{1,2△} YANG Gongxu^{1,2} ZHANG Qing^{1,2} JIN Jun^{1,2}

¹ Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China;

² Hubei Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430074, China.

Abstract Objective: To explore the clinical effect of Shangteng Cataplast on early and mid-stage knee osteoarthritis and its influence on MMP-13 and IL-1 β in peripheral serum of patients. **Methods:** Eighty patients with knee osteoarthritis were selected and randomly divided into observation and control group for treatment with 40 cases in each group. The control group was treated with diclofenac sodium patch, and the observation group was treated with Shangteng Cataplast. VAS score, WOMAC index, Lysholm knee joint score before and after treatment were documented after 2 weeks' treatment. MMP-13 and IL-1 β in peripheral serum of patients before and after treatment were measured by ELISA. **Results:** Two groups revealed no skin allergies during the treatment period. Statistically significant differences of VAS score and WOMAC index were founded in control group before and after treatment ($P<0.05$). Statistically significant differences of VAS score, WOMAC index, and Lysholm knee joint score were founded in observation group before and after treatment ($P<0.05$). There were difference in WOMAC index and Lysholm knee score between the two groups ($P<0.05$). There were statistical differences in serum MMP-13 and IL-1 β of the observation group before and after treatment ($P<0.05$). **Conclusion:** Shangteng cataplast for knee osteoarthritis in early and mid-stage knee osteoarthritis can effectively relieve pain and improve symptoms, which may be related to the reduction of MMP-13 and IL-1 β .

Keywords: Shangteng cataplast; knee; osteoarthritis; matrix metalloproteinase-13; interleukin-1 β

基金项目:湖北省自然科学基金面上项目(2017CFC836)

湖北省中医院“五专建设”项目

¹ 湖北省中医院(武汉, 430061)

² 湖北省中医药研究院

△通信作者 E-mail: 13707176057@139.com

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是由多种因素引起的退行性关节疾病,膝关节是最为多发部位,主要表现为膝关节疼痛和活动受限,对患者生活质量造成巨大的影响^[1]。当前膝骨关节炎治疗遵循阶梯治疗原则,第一阶

梯为非手术基础治疗,包括患者教育、物理治疗、药物治疗等,其中中药外用如熏蒸、热熨、贴膏等专家共识中推荐级别较高^[2-3]。巴布剂又称为凝胶剂,与皮肤的亲和性强,有利于药物透皮吸收,载药量大,尤其适合中药浸膏,其药效持久,可随时停药和反复粘贴,不污染衣物,易洗除,目前已被广泛接受并应用^[4-5]。本科王胜利主任医师对含伸筋草等复方进行提取研制出伤疼巴布贴,本研究拟通过临床对比研究,探讨伤疼巴布贴治疗早中期膝关节炎患者的临床疗效及对外周血清中 MMP-13 及 IL-1 β 的影响,现报告如下。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选择 2018 年 6 月至 2019 年 6 月在本院骨科就诊的早中期膝关节炎患者 80 例,按照随机编码法分为观察组和对照组,每组 40 例,治疗 2 周。

1.2 诊断标准

参照骨关节炎诊治指南(2007 年版)^[6]。

1.3 纳入标准

1)符合骨关节炎诊断标准;2)参照膝关节 X 线 K-L 分级标准,为 I ~ III 级;3)近 1 月内未接受其他外用治疗或服用其他药物;4)年龄 50 ~ 75 岁;5)自愿作为受试对象,愿意配合观察且随访时间至少 2 周。

1.4 排除标准

1)参照膝关节 X 线 K-L 分级标准,为 IV 级;2)合并类风湿性关节炎、膝关节感染等影响膝关节功能者;3)合并有严重的原发疾病,如心脑血管疾病、消化道疾病等;4)肝肾功能异常等;5)过敏体质,已知对外用贴剂或本研究应用药物有使用禁忌者。

1.5 剔除标准

未按疗程用药、使用其他药物影响疗效判断者及随访中断者。

1.6 方法

1.6.1 观察组 伤疼巴布贴组:采用伤疼巴布贴(湖北省中医院自制),局部外用 1 片/次,1 次/d,2 周为 1 个疗程。

1.6.2 对照组 双氯芬酸钠贴组:采用消炎镇痛外用

贴剂——双氯芬酸钠贴(蚌埠丰原涂山制药有限公司),局部外用 1 片/次,1 次/d,2 周为 1 个疗程。

1.7 疗效标准及观察指标

1.7.1 治疗 2 周后观察 通过膝关节 VAS 评分、WOMAC 指数及 Lysholm 评分,进行疗效评估。

VAS 评分采用视觉类比量表,能快速判定疼痛程度。WOMAC 指数包括膝关节疼痛、僵硬和功能等三项指标,评分越低表示膝关节功能越好^[7]。Lysholm 膝关节评分标准^[8]由跛行、支持、绞锁、不稳定、肿胀、上楼、下蹲、疼痛 8 项问题组成,总分 100 分,85 分以上表示膝关节功能良好,65 ~ 84 分为尚可,小于 65 分表示膝关节功能差。

1.7.2 MMP-13 和 IL-1 β 检测 治疗前后膝关节炎患者外周血清中 MMP-13 和 IL-1 β 检测采用酶联免疫吸附试验法(ELISA),操作参照试剂盒说明书。

1.7.3 安全性评价 观察治疗过程中应用膏药部位皮肤情况,每周复查肝肾功能,评价药物应用安全性。

1.8 统计学方法

实验数据采用 SPSS22.0 软件进行统计处理,以均数加减标准差 $\bar{x} \pm s$ 表示最终结果,采用 t 检验分析方法, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究 80 例患者均获得随访,平均年龄(67.12 \pm 9.75)岁。两组病例在性别、年龄、病程等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 VAS 评分、WOMAC 指数及 Lysholm 膝关节评分比较

治疗前两组 VAS 评分、WOMAC 指数及 Lysholm 膝关节评分差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组 VAS 评分和 WOMAC 指数较治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组 VAS 评分及 WOMAC 指数、Lysholm 膝关节评分治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后两组 WOMAC 指数及 Lysholm 膝关节评分差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组治疗前后 VAS 评分、WOMAC 指数及 Lysholm 膝关节评分对比($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	VAS 评分		WOMAC 指数		Lysholm 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	5.63 \pm 0.59	2.11 \pm 0.27 ¹⁾	62.33 \pm 7.02	36.63 \pm 4.65 ¹⁾	69.07 \pm 8.85	78.42 \pm 3.53
观察组	40	5.86 \pm 0.72	1.76 \pm 0.23 ¹⁾	61.77 \pm 6.93	27.25 \pm 2.56 ¹⁾²⁾	68.21 \pm 9.22	87.36 \pm 3.82 ¹⁾²⁾
t		1.252	2.376	0.058	3.819	1.723	6.612
P		0.863	0.228	0.697	0.021	0.881	0.030

注:1)治疗前后比较, $P < 0.05$;2)与对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 MMP-13 及 IL-1 β 比较

观察组治疗前后 MMP-13 及 IL-1 β 差异有统计学

意义($P < 0.05$),治疗后两组比较 IL-1 β 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组治疗前后 MMP-13 及 IL-1β 水平对比(±s)

组别	例数	MMP-13/(ng·mL ⁻¹)				IL-1β/(pg·mL ⁻¹)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	40	4.65±1.31	3.57±1.164	1.058	0.342	24.31±7.07	18.55±4.56	3.077	0.907
观察组	40	4.72±1.36	2.54±0.93 ¹⁾	0.797	0.022	23.53±7.34	11.07±2.88 ¹⁾²⁾	2.824	0.267
<i>t</i>		1.060	0.937			3.819	4.073		
<i>P</i>		0.863	0.062			1.023	0.037		

注:1)治疗前后比较, $P<0.05$;2)与对照组比较, $P<0.05$ 。

2.4 安全性分析

治疗过程中两组均未出现皮肤过敏、红疹等皮肤不良反应,肝肾功能无特异异常。

3 讨论

目前我国症状性膝骨关节炎在我国的患病率为 8%左右,症状性膝骨关节炎可导致全因亡率增加近一倍,严重影响患者生存质量^[9-11]。减轻疼痛、改善功能、提高患者生活质量是膝骨关节炎治疗的目的,新版指南提出“阶梯化及个体化治疗”,中药外用剂推荐级别较高^[1,3]。巴布贴剂与皮肤的生物相容性好,载药量大,应用透皮吸收控释技术,具有药效稳定持久等优点,本研究伤疼巴布贴根据本科王胜利主任医师临床经验制作,主要含伸筋草、土鳖虫、白芷、土茯苓等。当前中医对膝关节骨性关节炎多以“骨痹”“膝痹”称之,脏腑亏虚是其发病的主要内因,外感风寒湿邪合而为痹,痹阻筋脉,不通则痛,方中伸筋草、白芷舒筋散寒止痛,土茯苓善治拘挛骨痛,土鳖虫逐瘀通络,共起散寒通络止痛之功效。现代药理研究表明伸筋草可抗炎、镇痛、抑制血小板聚集、调节免疫及抗氧化作用等多重药理作用^[12-14]。外用白芷等治疗膝关节炎具有较好止痛效果^[15]。土鳖虫能抑制血小板聚集、促进纤维蛋白溶解,动物实验显示土鳖虫可促进血管形成,增加成骨细胞数量和活性,在改善骨质的微循环方面起到积极作用^[16]。研究显示^[17]土茯苓具有抑制 T 细胞功能,缓解炎症反应发生,改善患者机体循环功能的效果,能提高患者疼痛阈,具有活血止痛之效。伤疼巴布贴中主要药物均有抗炎镇痛、改善局部微循环等功效,临床随访结果显示其治疗早中期膝骨关节炎 VAS 评分、WOMAC 指数及 Lysholm 膝关节评分均明显改善,能较好减轻疼痛,改善膝关节临床症状。

膝骨关节炎是的发生发展与炎症密切相关,其中炎症因子 IL-1β 加速软骨基质分解代谢,通过增加基质金属蛋白酶 mRNA 的表达,导致各种 MMPs 的合成和分泌增加,其高表达使软骨细胞加速凋亡,加速滑膜炎性病变、影响骨代谢等^[18]。众多 MMPs 中 MMP-13 可直接降解软骨基质中重要成分Ⅱ型胶原,而且其他许多亚型 MMPs 对Ⅱ型胶原的降解需要通过它起作用^[19]。MMP-13 在人骨关节炎软骨中大量表达,而在正常软骨组织中几乎不表达,减少软骨细胞

MMP-13 的表达可增加软骨Ⅱ型胶原的积聚^[20-21]。研究显示 MMP-13 与 X 线 Kellgren&Lawrence 膝关节骨性关节炎分级呈正相关关系,因此,控制外周血清 MMP-13 水平对减缓膝关节炎发展起到积极作用。本研究中早中期膝骨关节炎患者经伤疼巴布贴治疗后外周血清中 MMP-13 及 IL-1β 水平显著下降。

综上所述,伤疼巴布贴治疗早中期膝骨关节炎临床疗效良好,能较好减轻疼痛,改善症状,基于巴布贴特性,患者依从性较好,无皮肤过敏反应,可长期使用,延缓膝关节炎进程,其作用机理可能与降低 MMP-13 及 IL-1β 水平相关。

参考文献

[1] 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.

[2] 中华中医药学会. 中医骨伤科临床诊疗指南·膝痹病(膝骨关节炎)[J]. 康复学报, 2019, 29(3): 1-7.

[3] 张洪美. 膝骨关节炎的规范诊治与阶梯治疗[J]. 中国骨伤, 2019, 32(5): 391-395.

[4] 苏友新, 黄露露, 赖兴泉, 等. 飞龙九一巴布贴抗炎、镇痛药效学及其对膝骨关节炎滑膜炎影响的研究[J]. 风湿病与关节炎, 2019, 8(1): 5-9.

[5] 杨佳生, 卢彬, 吴佳芳, 等. 西关正骨巴布剂穴位贴敷治疗骨质疏松性椎体压缩骨折术后便秘疗效观察[J]. 按摩与康复医学, 2020, 11(2): 59-60.

[6] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊疗指南(2007 年版)[J]. 中国矫形外科杂志, 2014, 22(3): 287-288.

[7] BELLAMY N. Pain assessment in osteoarthritis: experience with the WOMAC osteoarthritis index[J]. Semin Arthritis Rheum, 1989, 18(4 Suppl 2): 14-17.

[8] LYSHOLM J, GILLQUIST J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale[J]. Am J Sports Med, 1982, 10(3): 150-154.

[9] 王弘德, 李升, 陈伟, 等.《骨关节炎诊疗指南(2018 年版)》膝关节炎部分更新与解读[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(9): 993-995.

[10] HAWKER G A, CROXFORD R, BIERMAN A S, et al. All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study[J]. PLoS ONE, 2014, 9(3): e91286.

[11] LIU Q, NIU J, LI H, et al. Knee symptomatic osteoarthritis

- tis, walking disability, NSAIDs use and ALL-cause mortality: population-based wuchuan osteoarthritis study[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 3309-3315.
- [12] 蔡卓亚, 周自桂, 李萍, 等. 伸筋草化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(2): 297-304.
- [13] 艳杰, 王丽娜. 伸筋草配方颗粒的药理等效性实验研究[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(3): 403-404.
- [14] 刘静, 年华, 徐熠, 等. 伸筋草生物碱对佐剂性关节炎大鼠的抗炎作用及机制研究[J]. 药物评价研究, 2019, 42(5): 869-872.
- [15] 侯文斌, 韦嵩. 南星骨痛凝胶贴膏对兔膝关节炎关节形态及血清 IL-1、TNF- α 、MMP-13、TIMP-1 表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(2): 184-187.
- [16] 王晶, 陈心怡, 蒋沁悦, 等. 土鳖虫水提物对 MC3T3-E1、PC12、HUVEC 细胞增殖及 H₂O₂ 损伤修复的影响[J]. 中南药学, 2020, 18(4): 587-590.
- [17] 匡剑韧, 蒋毅, 邹庆华. 土茯苓单味辅助治疗湿热蕴结型急性痛风性关节炎临床疗效[J]. 临床合理用药, 2020, 17(7A): 18-20.
- [18] 钟传棋, 杨功旭, 戴政文, 等. 健骨方对早中期膝骨关节炎患者 MMP-13、TIMP1 及 IL-1 β 的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(12): 1727-1729.
- [19] WANG M, SAMPSON ER, JIN H, et al. MMP13 is a critical target gene during the progression of osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2013, 15(1): R5.
- [20] LI H, WANG D, YUAN Y, et al. New insights on the MMP-13 regulatory network in the pathogenesis of early osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 248-255.
- [21] SEIDL CI, FULGA TA, MURPHY CL. CRISPR-Cas9 targeting of MMP13 in human chondrocytes leads to significantly reduced levels of the metalloproteinase and enhanced type II collagen accumulation[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2019, 27(1): 140-147.

(收稿日期: 2020-08-09)

(上接第 34 页)

- [2] 葛国芬, 俞霞, 章春红, 等. 复方透海散熏蒸治疗膝关节炎性关节炎的疗效观察及其对血清 TNF- α 、IL-6 水平的影响[J]. 中国中医药科技, 2017, 20(9): 544-546.
- [3] 郑斌, 梅伟, 魏成建, 等. 中医治疗膝骨关节炎研究进展[J]. 湖北中医药大学学报, 2016, 18(2): 114-117.
- [4] 陆斌, 李建武, 杨艳, 等. 臭氧联合玻璃酸钠对膝关节炎性患者膝关节功能及疼痛症状的改善效果观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(11): 70-73.
- [5] 陈美仁, 胡蓉, 林健, 等. 隔附子饼灸治疗肾虚髓亏型膝关节炎性关节疗效观察[J]. 中国针灸, 2018, 38(1): 45-49.
- [6] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2007, 1(4): 287-291.
- [7] 杨志奎, 代加楠, 曹熙, 等. 尿酸对膝骨关节炎患者 WOMAC 指数变化的影响研究[J]. 实用骨科杂志, 2017, 23(1): 28-31.
- [8] 熊应宗, 朱俊琛, 王超, 等. 针刀联合塞来昔布治疗膝骨关节炎的临床疗效观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2020, 28(2): 19-23.
- [9] 国家药品监督管理局. 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: 87-89.
- [10] CARLESSO LC, NEOGI T. Identifying pain susceptibility phenotypes in knee osteoarthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 120(5): 96-99.
- [11] PIUZZI NS, NG M, KANTOR A, et al. What is the price and claimed efficacy of platelet-rich plasma injections for the treatment of knee osteoarthritis in the united States? [J]. J Knee Surg, 2019, 32(9): 879-885.
- [12] 郑伟康, 张宏, 王旭昀, 等. 中医药治疗膝骨关节炎研究进展[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(9): 1013-1016.
- [13] 喻淑珍, 曾虹丹. 益肾宣痹汤配合西医疗法治疗膝骨性关节炎的效果及对炎症因子的影响[J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(6): 107-108.
- [14] 黄丽强, 季蓉. 雷火灸对膝关节炎性患者 VAS、WOMAC 评分影响的临床研究[J]. 江苏中医药, 2017, 5(8): 57-58.

(收稿日期: 2020-07-07)