

宣痹止痛膏治疗风寒湿痹型膝骨性关节炎的临床疗效及机制初探

甄朋超^{1△} 赵环宇¹ 刘钢¹ 周乔¹

[摘要] **目的:**观察宣痹止痛膏治疗风寒湿痹型膝骨性关节炎的临床疗效及初步探讨其作用机制。**方法:**将 100 例患者随机分为治疗组 50 例和对照组 50 例。治疗组采用宣痹止痛膏;对照组采用双氯芬酸二乙酯乳胶剂外用。治疗 4 周后观察两组治疗前后疼痛视觉模拟评分(VAS)、活动度、Lequesne 指数评分、WOMAC 评分变化,并运用肌骨超声观察两组治疗前后膝关节滑膜厚度和关节积液深度,同时抽取治疗前后关节液,采用 ELISA 法检测 IL-1 β 、TNF- α 及 Collagen II 并进行组间对比。**结果:**两组治疗后 VAS 评分、Lequesne 指数评分、WOMAC 评分较治疗前均降低,差异有统计学意义($P<0.05$),活动度较治疗前均增加,差异有统计学意义($P<0.05$),且治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);膝关节滑膜厚度、关节积液深度数值较治疗前均降低,差异有统计学意义($P<0.05$),且治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);关节液中 IL-1 β 、TNF- α 含量均降低,差异有统计学意义($P<0.05$),Collagen II 含量升高,差异有统计学意义($P<0.05$),且治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**宣痹止痛膏治疗风寒湿痹型膝关节骨性关节炎的临床疗效确切,其作用机制初步可能与降低炎性因子 IL-1 β 、TNF- α ,增加 Collagen II 蛋白的含量,促进关节软骨的增殖修复有关。

[关键词] 宣痹止痛膏;风寒湿痹;膝关节骨性关节炎;临床疗效;机制

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2022)07-0015-04

Clinical Efficacy and Mechanism of Xuanbi Zhitong Ointment in Treating Knee Osteoarthritis with Wind-Cold and Dampness

ZHEN Pengchao^{1△} ZHAO Huanyu¹ LIU Gang¹ ZHOU Qiao¹

¹Huguo Temple Chinese Medicine Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100035, China.

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy of Xuanbi Zhitong ointment on knee osteoarthritis with wind-cold and dampness. **Methods:** 100 patients with this disease were randomly divided into treatment group (50 cases) and control group (50 cases). The treatment group was used Xuanbi Zhitong ointment, the control group was used diclofenac diacetyl emulsion externally. Visual analogue scale (VAS), range of motion, Lequesne index scores and WOMAC scores of both groups were observed before and after treatment. The thickness of synovial membrane of the knee joint and the depth of joint effusion were observed by musculoskeletal ultrasound, and joint fluid was extracted before and after treatment. IL-1 β , TNF- α and Collagen II were detected by ELISA and compared between groups. **Results:** VAS scores, Lequesne index scores and WOMAC scores in the two groups after treatment were lower than those before treatment ($P<0.05$), and the activity was increased as compared with that before treatment ($P<0.05$), and the treatment group was superior to the control group ($P<0.05$). The values of knee joint synovial membrane thickness and joint effusion depth were lower than those before treatment ($P<0.05$), and the treatment group was superior to the control group ($P<0.05$). The contents of IL-1 β and TNF- α in the joint fluid were decreased ($P<0.05$), and the content of Collagen II was increased ($P<0.05$), and the treatment group was superior to the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Xuanbi Zhitong ointment has definite clinical efficacy on the treatment of knee osteoarthritis with wind-cold and dampness, and its mechanism may be related to

reducing inflammatory factors IL-1 β and TNF- α , increasing Collagen II protein content and promoting the proliferation and repair of articular cartilage.

Keywords: Xuanbi Zhitong ointment; wind-cold and dampness; knee osteoarthritis; clinical research; mechanism

基金项目:北京市中医药科技发展资金项目(QN-2020-22)

北京市市级名老中医师承项目(2021-12)

¹北京中医药大学附属护国寺中医医院(北京, 100035)

[△]通信作者 E-mail: pengchaozhen@163.com

膝关节骨性关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)是膝关节的一种常见慢性退行性疾病,发病率较高,流行病学研究显示,40岁以上人群原发性骨关节炎高达47.3%。膝关节受累,70~75岁以上总体发病率为75%~80%^[1]。根据膝关节关节炎阶梯治疗原则,第一阶梯包括患者教育、物理治疗、药物治疗等非手术基础治疗,西医治疗多采用非甾体类抗炎药物,但用药周期较长,且病情容易反复,而中医药在治疗轻中度膝骨性关节炎方面具有独特的优势^[2],中药外用在专家共识中推荐级别也较高^[3]。本科室前期研究表明外用骨科焐药^[4]和夏季贴敷膏^[5]治疗膝关节骨性关节炎效果满意,但骨科焐药热敷温度不易调控易烫伤皮肤、夏季贴敷膏局限于夏季应用,在此基础上,北京市名老中医专家刘钢教授根据风寒湿痹型膝骨性关节炎的特点,创新研制了宣痹止痛膏。本研究采用宣痹止痛膏治疗风寒湿痹型膝关节骨性关节炎患者,临床效果较好,并初步探讨了其作用机制,现报告如下。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

选取北京中医药大学附属护国寺中医医院骨科门诊2020年9月至2021年12月就诊的西医诊断为膝关节骨性关节炎,中医诊断为风寒湿痹型膝痹病的患者为研究对象。按照临床试验中样本量确定的统计学考虑^[6],结合本项目既往临床试验脱落率及观察随访时间,确定样本量100例。按随机数字表法随机分为两组,治疗组50例,对照组50例。

1.2 诊断标准

中医诊断标准参照国家中医药管理局2010年膝痹病(膝骨关节炎)诊疗方案^[7]纳入风寒湿痹型骨性关节炎,表现为肢体关节酸楚疼痛、痛处固定,有如刀割或有明显重着感、或患处表现肿胀感、关节活动欠灵活、畏风寒、得热则舒,舌质淡、苔白腻、脉紧或濡。西医诊断标准参照中华医学会骨科分会颁布2018年版《骨关节炎诊疗指南》中的膝骨性关节炎诊断标准^[3]。

1.3 纳入标准

符合上述诊断标准;膝关节X线K-L分级标准为Ⅰ~Ⅲ级者;签署知情同意书,自愿参加本研究。

1.4 排除标准

膝关节X线K-L分级标准为Ⅳ级者;对宣痹止痛膏或双氯芬酸二乙酰乳胶剂过敏者;风湿类疾病、感染性关节炎、反应性关节炎;精神障碍者;不配合治疗或随访,依从性差者。

1.5 方法

1.5.1 治疗组 采用宣痹止痛膏外用(北京中医药大学附属护国寺中医医院自制,主要含防风30g、草乌

20g、川乌20g、川断20g、杜仲20g、鸡血藤20g、乳香20g、独活15g),1贴/次,1次/d,4周为一个疗程。

1.5.2 对照组 采用双氯芬酸二乙酰乳胶剂(北京诺华制药有限公司,国药准字H19990291),取1~2cm均匀外涂于患膝疼痛部位,2次/d,共治疗4周。

1.6 疗效评定方法

1.6.1 观察治疗前、治疗4周后膝关节疼痛视觉模拟评分(VAS)^[8]、活动度^[9]、Lequesne指数评分^[10]及WOMAC评分^[11]。

1.6.2 观察治疗前、治疗4周后膝关节滑膜厚度、关节积液 患者仰卧,患侧下肢伸直并抬高10°,30s后将膝关节屈曲30°,专门由一名高年资主治医师以上职称超声科医师操作超声仪(PHILIPS IU-22型,频率为12MHz),反复纵、横切面探查髌上囊,关节积液值取测量纵切面最大液深处。测完后按压探头,将髌上囊内关节积液挤压入关节腔,滑膜的最大厚度即为髌上囊内低回声带测量值^[12]。

1.6.3 检测治疗前和治疗4周后关节积液中IL-1 β 、TNF- α 及Collagen II含量 患者仰卧位,膝关节局部皮肤消毒,以髌骨外缘中点为穿刺点行关节腔穿刺,抽取关节积液放于试管内,送至实验室,采用ELISA法检测IL-1 β 、TNF- α 、Collagen II含量,严格按照试剂盒说明书操作规范进行。

1.7 统计学方法

采用SPSS22.0统计软件进行统计分析,临床数据及检测结果均为计量资料,采用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,两组资料治疗前后及组间比较采用 t 检验,若计量资料不符合正态分布及方差齐性,则采用非参数检验。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

100例患者中治疗组因患者外地出差脱落1名,对照组因1名患者未按时随访而脱落。本研究两组患者共计98例完成临床观察。两组患者均未出现皮肤过敏等不良反应。两组患者性别、年龄、病程、K-L分级等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 两组治疗前后VAS评分、活动度及Lequesne指数评分、WOMAC评分比较

两组患者VAS评分、活动度及Lequesne指数评分、WOMAC评分组内比较,治疗后较治疗前差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明两种疗法治疗膝骨性关节炎均有效;组间比较,两组治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$),两组具有可比性;治疗后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明治疗组疗效优于对照组,见表2。

表 1 两组患者临床基本信息

组别	例数/例	性别		年龄/岁 ($\bar{x}\pm s$)	病程/月 ($\bar{x}\pm s$)	K-L 分级		
		男/例	女/例			I /例	II /例	III /例
治疗组	49	18	31	52.52±9.17	4.21±1.56	14	26	9
对照组	49	17	32	51.89±8.93	4.18±1.66	16	25	8
统计检验值		$\chi^2=0.361$		$t=0.583$	$t=0.475$	$\chi^2=0.265$		
<i>P</i>		0.541		0.675	0.763	0.861		

表 2 两组治疗前后 VAS 评分、活动度及 Lequesne 指数评分、WOMAC 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	VAS 评分		活动度	
		治疗前/分	治疗后/分	治疗前/(°)	治疗后/(°)
治疗组	49	6.33±1.57	1.51±0.58 ¹⁾²⁾	96.87±5.45	120.88±4.95 ¹⁾²⁾
对照组	49	6.22±1.62	3.44±1.02 ¹⁾	97.11±6.11	105.52±5.13 ¹⁾
<i>t</i>		0.671	2.892	0.812	2.158
<i>P</i>		0.625	0.023	0.353	0.017

组别	例数/例	Lequesne 指数评分		WOMAC 评分	
		治疗前/分	治疗后/分	治疗前/分	治疗后/分
治疗组	49	10.62±2.13	1.51±0.58 ¹⁾²⁾	39.68±8.55	15.66±2.59 ¹⁾²⁾
对照组	49	10.55±3.21	3.44±1.02 ¹⁾	38.79±9.31	22.57±1.88 ¹⁾
<i>t</i>		0.755	2.995	0.802	3.127
<i>P</i>		0.613	0.013	0.532	0.012

注:1)与本组治疗前比较, $P<0.05$;2)与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

2.3 两组治疗前后膝关节滑膜厚度、关节积液深度比较 组间比较,两组治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

两组患者膝关节滑膜厚度、关节积液深度组内比较,治疗后较治疗前差异均有统计学意义($P<0.05$);

表 3 两组治疗前后膝关节滑膜厚度、关节积液深度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	滑膜厚度/mm		<i>t</i>	<i>P</i>	关节积液深度/mm		<i>t</i>	<i>P</i>
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	49	1.87±0.99	0.39±0.17 ¹⁾²⁾	5.353	0.017	3.55±1.89	0.77±0.35 ¹⁾²⁾	7.178	0.012
对照组	49	1.85±1.01	0.68±0.38 ¹⁾	3.982	0.039	3.52±1.85	1.62±0.51 ¹⁾	2.573	0.037
<i>t</i>		0.525	2.782			0.761	3.225		
<i>P</i>		0.750	0.004			0.590	0.017		

注:1)与本组治疗前比较, $P<0.05$;2)与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

2.4 两组治疗前后关节液中 IL-1 β 、TNF- α 及 Collagen II 含量比较 义($P<0.05$);组间比较,两组治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

两组患者膝关节液中 IL-1 β 、TNF- α 及 Collagen II 含量组内比较,治疗后较治疗前差异均有统计学意

表 4 两组治疗前后关节液中 IL-1 β 、TNF- α 及 Collagen II 含量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)		TNF- α /(pg·mL ⁻¹)		Collagen II/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	49	147.38±16.76	79.55±13.89 ¹⁾²⁾	79.55±13.89	41.57±12.91 ¹⁾²⁾	1.261±0.262	2.545±0.458 ²⁾³⁾
对照组	49	145.21±17.52	88.69±15.38 ²⁾	78.89±14.21	49.62±13.85 ²⁾	1.265±0.263	2.044±0.421 ²⁾
<i>t</i>		0.751	1.672	0.815	2.162	0.772	2.995
<i>P</i>		0.595	0.037	0.441	0.016	0.573	0.013

注:与本组治疗前比较,1) $P<0.01$,2) $P<0.05$;3)与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

膝关节骨性关节炎临床常见^[13],其临床特征多以疼痛为主,可伴有静息痛、肿胀僵硬,并伴有活动受限、肌肉萎缩、骨摩擦音^[14]。其病理演变始于关节软骨的改变,继而导致滑膜及周围软组织的改变和骨质的增生。发病影响因素多见于炎症、创伤、代谢、年龄、肥

胖、性别等^[15]。随着我国老龄化程度的加剧,其发病率与致残率也成正比例升高,如治疗不及时,常可导致中老年患者残疾,严重影响患者的身心健康^[16]。

中医学将骨性关节炎归属于“骨痹”的范畴,膝关节骨性关节炎即为膝痹病。早在《黄帝内经》中即有论

述“病在骨,骨重不可举,骨髓酸痛,寒气至,名曰骨痹”,《类证治裁·痹症》云:“诸痹……风寒湿乘虚内袭,正气为邪气所阻,不能宣行,因而留滞,气血凝涩,久而成痹”阐述了其病因病机多是由于肝肾不足,气血亏虚,肝虚血少不得养筋,肾虚髓少不得养骨;又因卫外不固,外感风寒湿邪,合而为痹,导致气血凝滞,经脉痹阻,从而使得膝关节肿胀、疼痛、活动受限等。因此宜用补益气血肝肾、疏风散寒止痛、利湿活血通络之法治疗骨性关节炎。宣痹止痛膏是北京市名老中医药专家刘钢教授根据膝骨性关节炎的特点,挖掘整理国家级非物质文化遗产-宫廷正骨验方而创新研制的经验方,主要组成药物有防风、草乌、川乌、川断、杜仲、鸡血藤、乳香、独活等。方中防风可除湿止痉,祛风解表;草乌、川乌温经止痛,祛风散寒;川断、杜仲补肝肾,强筋骨;鸡血藤、乳香可活血通经,舒筋通络;独活通痹止痛,祛风胜湿。现代药理研究表明防风可抑菌抗炎,川乌、草乌有局部麻醉、消炎镇痛之效^[11];杜仲可提高免疫力,鸡血藤有改善循环、扩张血管等作用,乳香可加强机体修复机能^[17];独活有调节 MMP-3、MMP-13 的分泌从而保护关节软骨之效^[18]。中药外用剂在膝骨关节炎新版指南提出的“阶梯化及个体化治疗”推荐级别较高^[3],研究表明中药外敷法可仅使少量药物进入到血液,而大部分药物可更加直接进入病变部位,既可降低药物口服产生的毒副作用,又可增加药物浓度,增强功效^[19]。本研究临床结果显示宣痹止痛膏治疗膝骨关节炎在 VAS 评分、活动度、Lequesne 指数评分、WOMAC 评分方面均优于对照组,提示宣痹止痛膏外敷治疗膝骨性关节炎可以较好地缓解患者膝关节疼痛,提高膝关节活动度,改善膝关节功能,提高患者的生活质量。

近年来肌骨超声广泛应用于骨科临床,由于其具有对软组织较好分辨力、动态对比成像、无辐射等优势^[20],加上其操作简便、无创安全、检查费用不高等优点,可以用来诊断与鉴别肌肉和软组织损伤,在显示关节积液、滑膜病变等方面也具有很高的敏感性与特异性,可为临床治疗提供客观依据^[21]。本研究结果显示,宣痹止痛膏外敷可以更较好地减少关节积液,改善滑膜厚度,与宗姝琪等^[22]研究结果一致。

研究发现靶向炎症反应对于预防或延迟骨赘形成和膝关节软骨损伤有效,从而缓解炎症症状^[23]。IL-1 β 在炎症反应中发挥着重要作用,可以启动炎症级联反应,其在局部组织和血液组织中的表达量与炎症程度正相关,故在相关临床和实验研究中常被作为判断疾病严重程度和药物疗效的指标^[24],TNF- α 是参与局部炎症反应的重要细胞因子和化学物质,也可以诱导产生多种细胞因子,扩大炎症反应^[25]。既往研究已

证实软骨细胞合成分泌的胶原中 90 %以上为 II 型胶原(Collagen II),因此 II 型胶原的含量可间接反映关节软骨功能状态^[26]。本研究中宣痹止痛膏可显著降低关节液中 IL-1 β 、TNF- α 的含量,提高 Collagen II 水平,从而减轻膝骨性关节炎炎症反应,修复病变软骨,达到缓解疼痛、改善膝关节功能的目的。

综上所述,宣痹止痛膏治疗膝骨性关节炎临床疗效满意,能较好改善临床症状及体征,其作用机制初步可能与降低炎症因子,促进关节软骨的增殖修复有关。但是宣痹止痛膏为复方制剂,中药的作用靶点以及起效通路复杂,仅从某个角度观察并不能将宣痹止痛膏对膝骨性关节炎的作用机制完全表达,有待于对其分子作用机制的进一步探索。

参考文献

- [1] 白宏江,葛鹏斌,韩龙,等.补肾通络方治疗肝肾亏虚兼寒湿阻痹型膝骨性关节炎的临床疗效分析[J].中国中医骨伤科杂志,2020,28(10):20-24.
- [2] 郑红波,周伟,刘强,等.活血膏外敷联合玻璃酸钠注射治疗膝骨性关节炎的临床研究[J].中国中医急症,2019,28(8):1405-1407.
- [3] 中华医学会骨科学分会.骨关节炎诊治指南(2018版)[J].中华骨科杂志,2018,38(12):705-715.
- [4] 申秉炎,戚晴雪.骨科通药治疗瘀血痹阻型膝骨性关节炎疗效观察[J].新中医,2018,50(7):114-116.
- [5] 甄朋超,王倩倩,刘春玲,等.夏季贴敷膏治疗膝痹病(风寒湿痹证)疗效观察[J].中国中医急症,2018,27(2):327-329.
- [6] 陈平雁.临床试验中样本量确定的统计学考虑[J].中国卫生统计,2015,32(4):727-731.
- [7] 龚龙,张立新,刘义辉,等.手法配合玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎 53 例[J].中国中医骨伤科杂志,2020,28(5):42-44.
- [8] 刘军,黄和涛,潘建科,等.膝骨性关节炎中西医结合阶梯诊疗的发展现状及展望[J].广东医学,2019,40(9):1189-1192.
- [9] WANG X,FAN J,DING X,et al. Tanshinone inhibits IL-1 β -induced apoptosis, inflammation and extracellular matrix degradation in chondrocytes CHON-001cells and attenuates murine osteoarthritis[J]. Drug Des Devel Ther, 2019,13:3559-3568.
- [10] 严玲,刘堃,董建龙,等.祛瘀通痹方熏洗联合通络祛痛膏外用治疗膝骨性关节炎的临床疗效评价[J].河北中医药学报,2019,34(5):23-25.
- [11] 肖贤强,辛晓春,张一慧,等.中医综合疗法治疗膝骨性关节炎(瘀血阻滞证)临床研究[J].中国中医急症,2019,28(4):655-657.
- [12] 刘若实,刘妍彤,张杰.基于肌骨超声的清痹颗粒外治膝骨性关节炎(湿热痹阻证)临床疗效评价[J].辽宁中医杂志,2020,47(11):97-100.