

杜藤颗粒综合玻璃酸钠关节注射对风寒湿痹型膝骨性关节炎 临床疗效观察及炎症因子关联中药分析

阚兵伟, 陈斌*, 张建华, 王峰

安徽中医药大学第一附属医院骨科 安徽合肥

【摘要】目的 评价中药杜藤颗粒口服联合玻璃酸钠关节腔注射协同治疗膝骨性关节炎的临床效应, 以求在临床上治疗风寒湿痹型膝骨关节炎提供一定的理论支撑。方法 收集安徽中医药大学第一附属医院骨科 2021.01-2021.12 病房及门诊病例 85 例, 均为避免手术治疗转而寻求保守治疗方案者, 随机分为两组, 治疗组 45 例, 对照组 40 例, 治疗组采用杜藤颗粒口服, 250ml/次, 一天两次(分别于早晚饭后半小时加热至 60 度服用), 同时配合予以玻璃酸钠关节腔内注射 1 支/周, 仅仅以玻璃酸钠关节腔内注射 1 支/周作为相关对照, 两组均为 5 周的疗程, 经过干预前后的临床效应评分指标的变化, 对比两组干预医治前后膝关节 VAS 评分, WOMAC 评分、Lysholm 评分的改变情况, 并运用 Coremine Medical 医学检索平台输入已知进行研究的相关基因, 探索与杜藤颗粒中相关联系密切的中药。结果 两组患者治疗后 VAS、WOMAC、Lysholm 评分、总有效率均较本组治疗前增高, 且对照组较治疗组治疗后上述评分更低($P < 0.05$); 并且得到相关前沿炎症因子当中与需要研究的方药当中紧密相关的中药分别是雷公藤、青风藤、三七。结论 杜藤颗粒口服联合膝关节玻璃酸钠关节腔注射治疗膝骨性关节炎属风寒湿痹类证有较为确切的疗效。

【关键词】杜藤颗粒; 玻璃酸钠; 膝骨关节炎; 风寒湿痹型; 关联中药

【基金项目】国家留学基金委基金(201908110307); 全国名老中医传承工作建设项目——丁镔名医工作室建设项目(国中医药人教发 2010〔59〕号); 安徽中医药大学养生学及中医康复学学科开放课题项目: 杜藤颗粒通过 Lnc-RNA-UFC1/miR-34a/MMP13 轴改善 KOA 软骨损伤的康复作用机制研究(2022ZJXK 08)。

【收稿日期】2022 年 11 月 12 日 **【出刊日期】**2022 年 12 月 13 日 **【DOI】**10.12208/j.ijmd.20220276

Clinical observation on the effect of Duteng Granulate combined with sodium hyaluronate joint injection on knee osteoarthritis/osteodystrophy of wind-cold and damp-bi type and analysis on the relationship between inflammatory factors and traditional Chinese medicine

Bingwei Kan, Bing Chen*, Jianhua Zhang, Feng Wang

Department of orthopedics, the First Affiliated Hospital of Anhui University of traditional Chinese medicine, Anhui Hefei China

【Abstract】 Objective: To provide some theoretical guidance and support for the clinical treatment of wind cold dampness arthritic knee osteoarthritis by traditional Chinese medicine in the future. **Methods:** 85 cases of orthopedics and traumatology department of the First Affiliated Hospital of Anhui University of traditional Chinese medicine from January 2021 to December 2021 were collected. In order to avoid surgical treatment and seek conservative treatment, they were randomly divided into two groups, 45 cases in the treatment group and 40 cases in the control group. The treatment group was treated with Duteng Granulate orally, combined with intra-articular injection of sodium hyaluronate, Only one intra-articular injection of sodium hyaluronate per week was used as the

*通讯作者: 陈斌

relevant control for 5-week course . The changes of clinical effect score indexes before and after the intervention were compared. The changes of knee VAS, WOMAC 、 active range and Lysholm score before and after the intervention were compared. **Results:** after treatment, VAS, WOMAC, active range and Lysholm score of the two groups were higher than those before treatment, and the above scores in the control group were lower than those in the treatment group ($P < 0.05$); **Conclusion:** Duteng Granulate combined with intra-articular injection of sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis belongs to wind cold dampness arthralgia syndrome, which has a more definite curative effect.

【Keywords】 Duteng Granulate; Sodium hyaluronate; Knee osteoarthritis

膝关节骨性关节炎作为一种老年性退变，病理学上的特征为软骨退变、破坏，软骨下骨增生变厚，最终演变造成关节面以及关节边缘的骨刺形成。膝骨关节炎患者在病变晚期常常会产生严重的功能障碍及畸形，膝关节置换术虽然作为公认的首选治疗方案，但是其可能伴随而来的是术后切口疼痛等相关一系列并发症等问题。膝骨关节炎不断给世界公共卫生方面带来严重的问题^[1]，因此 KOA 的预防成为当下研究的方向之一。

杜藤颗粒是我师临证常用方，独取二位君药之名合并，故名：杜藤颗粒。由盐杜仲 10g、鸡血藤 10g、淡附片 15g、独活 10g、青风藤 10g、雷公藤 10g、土木香 10g、三七 6g、桂枝 10g、川牛膝 10g、秦艽 10g、防风 10g、当归 12g、川芎 12g、熟地 12g、白芍 12g、透骨草 12g、炙甘草 6g 等 18 味中药组成，是我师治疗 KOA 经验方剂。全方中杜仲祛风湿，补肝肾；鸡血藤补血活血、舒筋活络，二者为君药；配以淡附片，温肾壮阳以驱寒救逆，并能同行十二经；独活辛散苦燥，祛骨节之风寒湿邪；青风藤、雷公藤二者共奏搜风通络、活血舒筋之功。桂枝与附子相配能增加驱寒利水之功；秦艽、防风配合独活以祛风舒筋活络；牛膝、杜仲祛风湿，补肝肾；当归、川芎、熟地、白芍配合三七共奏化瘀止血，养血补血，使得驱邪而不伤正；透骨草祛风湿，通筋络，上述诸药共奏为佐药；炙甘草调和上述诸药药性，独为使药。回顾全方，主攻风寒湿三邪，兼以益气补肾之品，正邪兼之，扶正黜邪。

此外，由于膝关节解剖位置的特殊，容易发生以疼痛、肿胀、屈伸困难为临床特征的滑膜炎^[2]。针对此种机制，一项^[3]采用玻璃酸钠联合关节镜治疗 KOA 患者，发现在治疗 3 个月后，关节滑液中白介素-1 β (IL-1 β) 和肿瘤坏死因子 (TNF- α) 等水平

在两组中均显著降低。

本研究采用杜藤颗粒口服联合玻璃酸钠膝关节注射对风寒湿痹型 KOA 进行干预治疗，形成“局部到周身，内外相结合”的治疗模式，为临床应用杜藤颗粒加味口服联合玻璃酸钠关节腔注射提供临证诊疗思路。

1 一般资料与标准

1.1 一般情况

研究对象为来自安徽中医药大学第一附属医院骨伤科 2021.1-2021.12 门诊病例 85 例，均为保守医治者，随机分为两组，治疗组 45 例，对照组 40 例，治疗组使用杜藤颗粒口服联合玻璃酸钠关节腔内注射医治，对照组为单纯玻璃酸钠关节腔内注射医治，通过对患者医治前后的临床疗效评价，观察膝骨关节炎（风寒湿痹型）患者的疼痛改善程度以及长期膝关节功能状况。

纳入 2021 年 1 月至 2021 年 12 月，由安徽中医药大学第一附属医院收治的 KOA 患者 85 例，病程 2~9 年，平均病程 (5.3 \pm 2.3) 年，所有患者均未发现脱落情况。依照随机数字表法把上述病人随机设置为治疗组与对照组，对照组 40 例，男女构成为男：女=20：20，年龄 (45.5 \pm 6.7) 岁，治疗组 45 例，男女构成为男：女=25：20，年龄 (46.1 \pm 7.7) 岁。两组患者在性别、年龄、病程方面的差别无统计学意义。本研究通过安徽中医药大学第一附属医院伦理委员会审查，所有纳入研究的患者均签署知情同意书。

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《骨关节炎诊断及治疗指南（2021 版）》^[4]：

①X 线示有骨质增生；②就诊前膝关节疼痛，上下楼梯困难；③年龄 $>$ 40 岁；④关节液检查符合 OA；

⑤关节有摩擦音；⑥膝关节晨僵时间<30min。

满足①与②条或①、③、⑤以及⑥条或者①、④、⑤以及⑥条。

中医诊断标准：参照《膝骨关节炎中医诊疗指南（2020年版）》^[3]风寒湿痹证候（多见于发作期、缓解期）进行诊断，（1）主症：关节疼痛重着，遇冷加剧，得温则减，关节屈伸不利。（2）次症：腰身重痛。（3）舌象与脉象舌质淡，苔白腻；脉濡缓

1.3 入组标准

①符合《骨关节炎诊断及治疗指南（2021版）》^[4]诊断标准②符合中医风寒湿痹型膝痹，西医膝骨关节炎诊断；③入组患者年龄40~75岁；④关节肿痛症状处于急性发作期；⑤患者必须自愿加入本研究课题，能够全程坚持治疗，同时签订知情同意书。

1.4 病例排除标准

①年龄<40岁或>75岁者；②不符合本病临床诊断及实验室诊断标准；③凝血功能障碍；④运用本方有呈现不良反应者，排除医治剖析；⑤患者在医治过程中，突然声明不肯将临床治疗持续进行下去；⑥治疗前一周内有过服用非甾体消炎止痛药的患者；⑦周期性医治过程中表现出重大的其它并发病者；

2 治疗方式

杜藤颗粒组成有盐杜仲 10g、鸡血藤 10g、淡附片 15g、独活 10g、青风藤 10g、雷公藤 10g、土木香 10g、三七 6g、桂枝 10g、川牛膝 10g、秦艽 10g、防风 10g、当归 12g、川芎 12g、熟地 12g、白芍 12g、透骨草 12g、炙甘草 6g。上述中药由安徽中医药大学第一附属医院中草药房根据药物制剂标准流程研制提供。实验组予以上述药物 1 剂先于冷水中浸泡 1 小时，加入清水浸没过药物水平面 3cm，先运用武火加热至药液沸腾，随后改用文火慢煎，煎煮（煎锅选取搪瓷锅，第一次煎煮 20 分钟，第二次煎煮 30 分钟），两次煎煮留取 500 mL，分早晚两次分服；配合膝关节玻璃酸钠膝关节腔注射 1 支/次，1 次/周，5 周一疗程。对照组给予玻璃酸钠膝关节腔注射 1 支/次，1 次/周，1 周一疗程，共计五周；观察组给予杜藤颗粒 200mL/次，2 次/d，均早、晚饭后半小时口服，配合玻璃酸钠治疗膝关节腔注射 1 支/次，1 次/周，1 周一疗程，共计五周。

2.1 疗效评定指标

疼痛评分：关节疼痛评估的尺度引入视觉模拟

评分法（VAS）作为衡量尺度。关节功能评估：衡量疼痛与活动相关性的预后效应引用西安大略麦马斯特大学骨关节炎指数（WOMAC）评分作为规范；关节疼痛与跛行的关系采用 Lysholm 评分作为标准（总分一百分，分数越低，膝关节的功能越差）。

2.2 关键中药的基因分子水平研究

Coremine Medical（<https://www.coremine.com/medical/>）医学信息检索平台是挪威、中国、美国三国医学研究机构联合开发的国际上最先进的医学信息检索平台，能够有效获取相关知识来源及评价联系性。基于前人研究的相关复方的相关的炎症基因，比如白细胞介素-1 β （IL-1 β ）、白细胞介素 6（IL-6）、TNF- α （重组肿瘤坏死因子 α ）等，同时将炎症相关因子及膝骨关节炎作为检索词输入进入 Coremine Medical 平台检索，设置筛选标准为 $p < 0.05$ ，从而获取与 KOA 的病变机制最为密切相关的中药。

2.3 统计学处理

全部数据用 spss25.0 统计软件进行统计处理。引用“均数±标准差”对连续型分布的随机变量进行统计学描述。当数据呈正态分布时，同组治疗前后均数比较采用完全随机设计配对 t 检验，两组间均数比较采用两个独立样本 t 检验；当数据呈偏态分布时，同组治疗前后中位数比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验。两组疗效分布比较采用 Mann-Whitney U 检验。P < 0.05 表示具有显著统计学差异。

3 结果

两组治疗前与治疗后效应指标的对比

3.1 两组患者治疗前与治疗后 VAS 和 WOMAC 评分对比

实验组和对照组相对比较治疗前 VAS 评分均增高（ $p > 0.05$ ），与此同时实验组治疗后的 Lysholm 评分增幅较对照组评分更加明显（ $P < 0.05$ ）。见表 1。

3.2 两组患者治疗前与治疗后膝关节活动度与 Lysholm 对比

实验组和对照组均相对比较治疗前膝关节活动度有增幅（ $p > 0.05$ ），与此同时实验组治疗后的膝关节活动度增幅较对照组评分更明显（ $P < 0.05$ ）。见表 2。

3.3 研究疾病与本方关联中药探索

将 IL-1 β （白介素 1 β ）、TNF- α （重组肿瘤坏死

因子 α ）、IL-6（重组白细胞介素 6）炎症相关因子依次输入进 Coremine Medical 平台检索，筛选标准 $p < 0.05$ ，获取本方中与 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 相关的

膝骨关节炎最密切相关的中药分别是土木香（ $p=0.0133$ ）、青风藤（ $p=0.00383$ ）、雷公藤（ $p=0.00715$ ）、三七（ $p=0.00740$ ）、人参（ $p=6.70E-4$ ）。见表 3。

表 1 两组患者治疗前后 VAS 评分、WOMAC 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	VAS 评分		WOMAC 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	7.14 ± 1.10	4.15 ± 1.66 ¹⁾	46.23 ± 7.78	31.56 ± 4.65 ¹⁾
实验组	7.22 ± 1.02	2.24 ± 0.79 ^{1) 2)}	47.35 ± 8.70	17.25 ± 3.57 ^{1) 3)}

注：治疗前后前后比较，¹⁾ $P < 0.05$ ；治疗后两组比较，²⁾ $P < 0.05$ ，³⁾ $P < 0.01$

表 2 两组患者治疗前后膝关节活动度、Lysholm 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	膝关节活动度		Lysholm 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	103.45 ± 9.36	118.67 ± 8.92 ¹⁾	40.54 ± 8.28	63.74 ± 6.38 ¹⁾
实验组	104.35 ± 9.34	128.15 ± 2.28 ^{1) 2)}	39.54 ± 8.32	83.78 ± 7.53 ^{1) 3)}

注：治疗前后前后比较，¹⁾ $P < 0.05$ ；治疗后两组比较，²⁾ $P < 0.05$ ，³⁾ $P < 0.01$

表 3 与 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 及膝骨关节炎密切相关的本方当中的中药 ($p < 0.05$)

检索类别	密切相关中药					
IL-1 β	丢了棒	北苍术	黄芩	土木香	青蒿	玉精
TNF- α	青风藤	丹参	黄芩	灵芝	雷公藤	三七
IL-6	人参花	人参芦	人参叶	人参	黄芩	丹参

4 讨论

风寒湿痹型的膝骨关节炎患者主要病机为风寒湿邪、侵袭下肢。我师经验要方杜藤颗粒为治疗膝痹风寒湿痹证常用的方药。杜藤颗粒属于传统中药方剂，安全性较为可靠，合并玻璃酸钠关节腔注射，抑制不良反应的发生，促进炎症因子的吸收，降低感染的发生率。膝关节液中的 IL-6、IL-7、ADAMT S-4 水平高低与青藤碱使用剂量的分布明显的改变膝关节液中的白介素 6、白介素 7 及金属肽酶含量^[6]。雷公藤多苷具有祛风、除湿等药效，具有抑制 T 细胞介导的免疫调节等作用，有效下调 OA 患者基质金属蛋白酶的表达^[7]。

综上，杜藤颗粒加减方配合玻璃酸钠膝关节注射治疗风寒湿痹型 KOA 安全有效，在临床应用上值得推广使用，相关机理可能与调控相关免疫炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 及 IL-6 有关，通过限制炎症反应，从而减轻滑膜炎的症状。

参考文献

- [1] 刘朝晖, 马剑雄, 张顺, 等. 膝骨关节炎的现状与治疗方法的研究进展. 中华骨与关节外科杂志, 2020,13(08): 第 688-693 页.
- [2] 杨东东, 李宁. 中医药治疗膝关节滑膜炎的研究进展. 中医研究, 2021, 34(10): 第 59-63 页.
- [3] 周三国, 郭斌, 吴若丹, 等. 玻璃酸钠内注射治疗膝骨关节炎疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2018,31(15): 2288-2290.
- [4] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组, 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院), 中华骨科杂志编辑部. 中国骨关节炎诊疗指南(2021 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2021,41(18):1291-1314.
- [5] 陈卫衡. 膝骨关节炎中医诊疗指南(2020 年版)[J]. 中医正骨, 2020,32(10):1-14.
- [6] 郑洁, 赵莉平, 胡亚莉, 等. 青藤碱对兔膝骨关节炎模型组织形态学及关节液炎症细胞和聚集蛋白聚糖酶含量的影响

[J].中国中医药信息杂志,2019,26(06):51-54.

- [7] 高玲,徐艳,张保荣,等.雷公藤多苷对活动性膝骨关节炎临床疗效及血清基质金属蛋白酶-3、-9、-13 的影响[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2017,11(04):327-332.

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS