

消瘀接骨散外敷治疗早中期 膝骨关节炎 30 例临床研究

王 正,刘安平,梁文武,王 峰,周正新,张建华

(安徽中医药大学第一附属医院骨伤科,安徽 合肥 230031)

[摘要]目的 观察消瘀接骨散外敷治疗早中期膝骨关节炎的临床疗效。方法 将 60 例膝骨关节炎患者随机分成观察组(外敷消瘀接骨散)和对照组(口服塞来昔布胶囊),每组 30 例。治疗 2 周后连续随访 12 周,比较两组临床疗效,观察治疗前后血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、高敏 C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、血小板(platelet, PLT)及疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)、西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(Western Ontario McMaster University Osteoarthritis Index, WOMAC)、骨关节炎的严重程度指数(Lequesne MG)、膝关节活动度变化情况。结果 观察组临床疗效优于对照组,但两组临床疗效的分布比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组治疗后 hs-CRP、ALP、PLT 较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组 PLT 降低值显著大于对照组($P < 0.05$)。两组患者治疗后 WOMAC、VAS、Lequesne MG 评分均较治疗前显著降低($P < 0.05$),膝关节活动度较治疗前显著增加($P < 0.05$);与治疗 2 周末比较,两组患者随访时 WOMAC、VAS、Lequesne MG 评分均无明显变化($P > 0.05$),但膝关节活动度显著增加($P < 0.05$)。治疗 2 周末和随访时,观察组患者 WOMAC、VAS、Lequesne MG 评分显著低于对照组($P < 0.05$);治疗 2 周末,观察组患者膝关节活动度显著大于对照组($P < 0.05$);随访时,两组患者膝关节活动度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 消瘀接骨散外敷治疗轻中度膝骨关节炎可显著改善临床症状和膝关节功能,提高患者生活质量。

[关键词]膝骨关节炎;消瘀接骨散;塞来昔布

[中图分类号]R684 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2019.04.009

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是骨伤科常见病、多发病。膝关节肿胀、疼痛、活动受限是其主要症状。其基本病理改变为关节软骨退变,滑膜无菌性炎症,胫股关节、髌股关节骨质增生,半月板多伴有不同程度的损伤,从而产生膝关节的弹响、交锁症状。KOA 的治疗至今仍是世界难题,更是临床和实验研究的热门课题。KOA 的治疗方案主要分为保守治疗和手术治疗,手术治疗主要采用关节镜微创术和膝关节置换术,近几年胫骨上端高位截骨手术也广泛开展应用,临床效果均显著。但这些开放性手术创伤大,并发症相对多,治疗费用高,术后康复期长,患者不易接受。对早中期 KOA 患者或年龄相对较轻的患者,如无手术适应证,则须先行正规保守治疗。笔者临床应用丁铿经验方消瘀接骨散外敷治疗 KOA,疗效显著,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 按照《膝骨关节炎中医诊疗专家共

识(2015年版)》^[1]诊断 KOA。

1.2 纳入标准 ①符合 KOA 诊断标准;②年龄 45~80 岁,性别不限;③Kellgren-Lawrence(KL)病情分级 0~Ⅲ级;④疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)为 3~8 分;⑤西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(Western Ontario McMaster University Osteoarthritis Index, WOMAC)^[2]积分为 70~120 分;⑥近 1 周内及疗程结束 3 个月内未服用治疗骨关节炎的药物(包括中药和西药),近 1 个月关节腔未注射药物者;⑦签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①同时合并有膝关节其他疼痛性疾病,如类风湿关节炎、痛风、肿瘤、结核;②站立或负重位 X 线片示关节间隙明显变窄甚至消失,膝内翻畸形明显者;③膝关节皮肤对外用药过敏或有口服塞来昔布、磺胺类药物过敏史者;④心、肝、肾功能不全及胃溃疡患者。

1.4 一般资料 60 例均为 2015 年 10 月至 2018 年 12 月在安徽中医药大学第一附属医院骨伤科住院治疗的 KOA 患者,按随机数字表法将其分为对照组和观察组各 30 例。其中观察组女 23 例,男 7

基金项目:安徽省高校省级自然科学基金项目(KJ2012Z215)

作者简介:王正(1976-),男,硕士,副主任医师,硕士研究生导师

例,年龄 51~78 岁,平均年龄(57.23±6.02)岁,病程 3 个月至 10 年,平均病程(19.73±22.57)个月;对照组女 21 例,男 9 例,年龄 49~79 岁,平均年龄(59.23±6.03)岁,病程 4 个月至 11 年,平均病程(22.33±24.17)个月。两组性别、年龄、病程比较,差异均无统计学意义(性别: $\chi^2=0.341, P=0.559$;年龄: $Z=1.824, P=0.068$;病程: $Z=-1.162, P=0.245$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法 两组患者入院后在补益肝肾、强筋健骨、改善软骨代谢的基础上,对照组口服塞来昔布胶囊(美国辉瑞制药有限公司生产,每粒 0.2 g,批准文号为国药准字 J20140072),每次 0.2 g,每日 2 次,饭后服用。观察组采用丁锔经验方消瘀接骨散(安徽中医药大学第一附属医院制剂中心生产,由冰片、川芎、生南星、乳香、萆拔、没药、公丁香、丹参等组成,每袋 50 g,批号为皖药制字 Z20050067)外敷膝关节。将消瘀接骨散 1 袋(50 g),用蜂蜜 40 g 调拌成糊状,平摊在纸棉上,厚约 0.5 cm,直接外敷在患膝最疼痛的部位,以纱布或护膝包绕,防止药物外漏。每日 2 次,每次外敷 6 h。敷药期间注意观察膝关节皮肤有无过敏(皮肤潮红、红疹、瘙痒,甚至起水泡)。住院治疗期间及出院后 3 个月,观察组和对照组患者均行膝关节功能锻炼,即不负重锻炼膝关节屈伸活动度及直腿抬高锻炼股四头肌肌力。患者取仰卧位,患肢踝关节尽量背伸,直腿抬高至 45°,坚持 3~5 s,然后缓慢放下,一抬一放为 1 次。每日做两组,每组各做 50 次,每日做 100 次。两组疗程均为 2 周,住院时间不足 2 周的患者,出院时带药(消瘀接骨散或塞来昔布)补足 2 周的治疗量。

2.2 指标观察方法

2.2.1 安全性指标 治疗前及治疗 2 周后分别检查血常规,肝、肾功能,随时记录不良反应,如胃肠道不适症状、头痛、头晕、皮疹,并记录发生的时间、持续时间、频度、严重程度、处理措施及效果、有无影响治疗等。

2.2.2 实验室指标 治疗前及治疗 2 周后检测两组患者血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、高敏 C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、血小板(platelet, PLT)。实验室指标均由安徽中医药大学第一附属医院检验中心检测。

2.2.3 临床疗效指标 分别记录两组治疗前和治疗 2 周后、随访 12 周时的临床疗效指标。① WOM-

AC 量表:对膝关节疼痛、僵硬及日常活动的难度 3 个方面进行评价。调查表 24 项内容由观察组同一位医生完成。WOMAC 指数越高表示 KOA 越严重,总积分<80 分为轻度,80~120 分为中度,>120 分为重度。② 膝关节 VAS 评分:0 分为无痛,10 分为难以忍受的剧烈疼痛,1~3 分为轻微疼痛,4~6 分为中度疼痛,7~10 分为重度疼痛。③ 骨关节炎的严重程度指数(Lequesne MG)^[3]:Lequesne MG 量表是对膝关节疼痛不适、行走距离、日常活动能力 3 个方面进行评价,总分范围 1~24 分,分数越高表示病情越严重。④ 膝关节活动度:采用中立位 0°法对膝关节屈伸活动度进行评定。

2.2.4 疗效评价标准 参照《中医病证诊疗常规》^[4]评定临床疗效。无效:症状、体征及实验室指标没有明显改善甚至较前明显加重。有效:症状减轻明显,膝关节功能、实验室指标有所好转;显效:主要不适症状消失,膝关节功能基本恢复正常,实验室指标基本正常;痊愈:症状消失,功能恢复正常,实验室指标正常。

2.3 统计学方法 应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。连续型变量采用“均数±标准差($\bar{x}\pm s$)”进行统计学描述。两组不同时点均数比较采用含有一个重复测量数据的两因素方差分析;同组治疗前后数据比较采用配对 *t* 检验(数据全呈正态分布时)或 Wilcoxon 检验(数据不全呈正态分布时);两组数据比较采用两个独立样本 *t* 检验(数据全呈正态分布时)或 Mann-Whitney *U* 检验(数据不全呈正态分布时或等级变量)。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较 观察组临床疗效优于对照组,但两组临床疗效的分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

组别	<i>n</i>	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	平均秩次	Z 值	<i>P</i> 值
对照	30	9	6	11	4	34.52	-1.869	0.062
观察	30	14	9	5	2	26.48		

3.2 两组患者治疗前后 ESR、hs-CRP、ALP、PLT 比较 与治疗前比较,对照组治疗后 ESR、hs-CRP、ALP、PLT 均呈降低趋势,但差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗后 hs-CRP、ALP、PLT 较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组 PLT 降低值显著大于对照组($P<0.05$)。见表 2。

3.3 两组患者治疗前后 VAS、WOMAC、Lequesne MG 评分及膝关节活动度比较 两组患者治疗后

WOMAC、VAS、Lequesne MG 评分均较治疗前显著降低($P<0.05$),膝关节活动度较治疗前显著增加($P<0.05$);与治疗2周末比较,两组患者随访时 WOMAC、VAS、Lequesne MG 评分均无明显变化($P>0.05$),但膝关节活动度显著增加($P<0.05$)。

治疗2周末和随访时,观察组患者 WOMAC、VAS、Lequesne MG 评分显著低于对照组($P<0.05$);治疗2周末,观察组患者膝关节活动度显著大于对照组($P<0.05$);随访时,两组患者膝关节活动度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表2 两组患者治疗前后 ESR、hs-CRP、ALP、PLT 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ESR/(mm/h)			hs-CRP/(mg/L)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	30	7.97±3.07	7.80±2.56	0.17±2.44	7.23±1.76	6.70±1.24	0.53±1.80
观察	30	7.27±2.45	6.90±2.01	0.37±1.78	6.73±1.60	5.87±1.14 [*]	0.87±1.68

组别	n	ALP/(U/L)			PLT/(10 ⁹ /L)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	30	84.47±10.31	81.03±14.19	3.43±9.63	205.77±36.67	201.50±33.74	4.27±16.32
观察	30	81.03±11.08	75.03±8.14 [*]	6.00±7.41	200.97±42.27	182.53±28.77 [*]	18.43±25.14 [#]

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$

表3 两组患者治疗前后 VAS、WOMAC、Lequesne MG 评分及膝关节活动度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	VAS 评分			WOMAC 评分		
		治疗前	治疗2周末	随访时	治疗前	治疗2周末	随访时
对照	30	6.70±1.06	2.93±1.02 ^a	3.23±0.73	100.53±10.95	60.07±10.15 ^a	58.00±5.70
观察	30	6.67±1.21	2.30±0.79 ^{a#}	2.13±0.90 [#]	102.17±11.42	53.83±10.38 ^{a#}	53.07±8.74 [#]

组别	n	关节活动度/(°)			Lequesne MG 评分		
		治疗前	治疗2周末	随访时	治疗前	治疗2周末	随访时
对照	30	107.83±8.87	116.33±5.07 ^a	123.50±4.38 ^b	9.90±1.27	5.40±0.81 ^a	5.37±0.49
观察	30	111.00±9.32	121.33±6.42 ^{a#}	124.67±4.14 ^b	9.87±1.11	4.83±1.02 ^{a#}	4.53±0.57 [#]

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与治疗2周末比较,^b $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$

3.4 两组不良反应比较 两组患者治疗前后血常规、肝肾功能无明显异常,其中观察组有1例患者在敷药期间出现膝部散在红疹,无明显瘙痒,在两次敷药间隙膝部外用炉甘石洗剂后症状缓解。对照组有2例患者出现短时间胃部嘈杂不适感,不影响治疗,说明两种药物治疗 KOA 安全性良好。

4 讨论

KOA 属于中医“骨痹”“膝痹”范畴,其发病率随着年龄的增加而升高。目前,KOA 的发病机制尚未完全阐明,除随年龄增长的关节退变和长期慢性劳损外,还与膝关节长期感受风寒湿邪侵袭有关。《黄帝内经》云:“风寒湿三气杂合而至,合而为痹。”本研究是在丁镠运用温经通络、散寒止痛治疗痹证思想的指导下,应用其验方消瘀接骨散外敷治疗 KOA。前期实验研究显示,消瘀接骨散能够增加胫骨骨折家兔血 ALP 活性,降低血钙,高血磷和钙磷乘积^[5],改善骨折局部的血液循环^[6],缩短骨折的临床愈合过程和提高骨折部位的愈合质量^[7],消瘀接骨散外敷治疗骨折和软组织损伤具有较好的临床疗效^[8]。消瘀接骨散应用于风寒湿痹,尤其是膝痹证,亦取得了很好的临床效果。KOA 是以关节软骨退变为根本病理变化,累及膝关节骨质、滑膜、韧带、关节囊和

关节其他结构的全方位、多层次、不同程度的慢性非细菌性炎症。其病因病机是在肝肾渐衰、长期慢性负荷劳损,筋骨失荣的基础上复遭风、寒、湿邪侵袭,以致关节及其周围经络痹阻不通,气血瘀滞,产生疼痛、活动受限的临床症状,其实质是本虚标实。膝关节腔内关节软骨退变产物及浑浊黏稠的剥脱碎屑、关节液,可归属于中医学“瘀浊”。故多数 KOA 患者疼痛局限,痛点拒按、固定不移。寒主收引,血得热则行、得寒则凝,寒凝则血瘀。湿性黏滞,易伤脾胃,聚湿生液,影响水湿运化,留于膝关节,则关节腔积液,浮髌试验阳性。寒凝宜温化,湿浊宜清利透络,治疗上多采用温经散寒、透络止痛法。

消瘀接骨散是安徽中医药大学第一附属医院已故的全国名中医丁镠经验方,临床应用 20 余年,疗效确切。方由丹参、川芎、萆拔、冰片、樟脑、生南星、乳香、没药、公丁香等组成,具有芳香透络、活血定痛的作用,临床广泛应用于骨折、软组织损伤、风寒湿痹痛等疾病。前期研究显示,消瘀接骨散可以通过抑制 NF- κ B/RelA 通路激活,下调细胞因子白细胞介素-1、白细胞介素-17 的表达,从而改善骨关节炎患者关节症状及血瘀状态^[9]。方中没药、乳香配伍,善调理气血、透窍化瘀。《医学衷中参西录》云:“二

药皆性微温,并用为宣通脏腑、流通经络之要药。故凡心胃、胁腹、肢体、关节诸疼痛,皆能治之”“又善治风寒湿痹,周身麻木,四肢不遂”。现代药理研究表明,没药、乳香并用,可以起到更强的抗炎镇痛、免疫调节作用^[10]。方中生南星味苦、辛,性温,有毒,有“见肿消”之称,善散结消肿。外用可刺激黏膜、皮肤,引起皮肤烧灼感、发红、起水泡,甚至局限性皮肤破溃,这与生南星中所含特殊生物代谢产物草酸钙针晶有关^[11]。观察组1例患者出现膝关节局部红疹,可能是生南星引起的皮肤过敏症状。方中冰片消肿散结、芳香开窍,具有显著的消炎、镇痛作用,能够增加生物膜屏障通透性、增加自身和大多数配伍药物的渗透量、渗透速率,因而在外科应用尤为广泛。由于冰片有显著的止痛作用,无论阴证阳证,只要属于痛证均可加入^[12]。公丁香、荜拔芳香透达、温经散寒,借助冰片的通透性,使药效直达病所,局部血药浓度明显增高。前期实验研究显示,消瘀接骨散通过抑制白介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 、金属蛋白酶-1、金属蛋白酶-3和促进转化生长因子- β 1在KOA家兔膝关节液中的表达,起到抗炎作用^[13-14]。宋燕等^[15]检测了10个批次消瘀接骨散样品的指纹图谱,其相似度均在0.94以上,说明制剂总体质量较为稳定。

KOA既是退变性疾病也是慢性劳损性疾病,最大程度地减轻疼痛、恢复关节功能、预防矫正关节畸形,最终改善生活质量是本病的治疗目的。治疗方法应以非药物治疗与药物治疗相结合,必要时采用手术治疗,倡导治疗的个体化、阶梯化。本研究两组患者均在基础治疗^[16]的同时应用药物治疗。消瘀接骨散外敷膝部,使药效直达病所,增加局部软组织血药浓度,避免口服药物对肝肾功能及胃肠、心血管系统的不良影响,符合骨关节炎治疗的阶梯化治疗原则,有较高的应用价值。

参考文献:

[1] 中国中医药研究促进会骨科专业委员会,中国中西医结合学会骨伤科专业委员会关节工作委员会. 膝骨关节炎中医诊疗专家共识(2015年版)[J]. 中医正骨, 2015, 27(7): 4-5.

[2] BELLAMY N, BUCHANAN W W, Goldsmith C H, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant

outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee [J]. J Rheumatol, 1988, 15(12): 1833-1840.

[3] LEQUESNE M G, SAMSON M. Indices of severity in osteoarthritis for weight bearing joints[J]. J Rheumatol Suppl, 1991(27): 16-18.

[4] 陈园桃. 中医病证诊疗常规[M]. 南京: 东南大学出版社, 2008.

[5] 周正新, 丁镠, 李保泉, 等. 消瘀接骨散对骨折愈合相关血生化指标的影响[J]. 中国骨伤, 1998, 11(1): 19-21.

[6] 周正新, 丁镠, 李保泉, 等. 消瘀接骨散对骨折肢体血液循环的影响及其与骨折愈合的关系[J]. 中医正骨, 1997, 9(4): 5-7.

[7] 江树连, 丁镠, 李保泉, 等. 消瘀接骨散促进骨折愈合的实验研究[J]. 中国骨伤, 2000, 13(12): 720-721.

[8] 陈斌, 丁镠, 李保泉, 等. 手法整复治疗 Colles 骨折合并舟骨骨折 9 例[J]. 安徽中医学院学报, 2001, 20(2): 23-24.

[9] 万磊, 刘健, 黄传兵, 等. 消瘀接骨散对骨关节炎患者血瘀指标及 NF- κ B/RelA 通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(6): 646-650.

[10] 陈婷, 宿树兰, 段金殿, 等. 乳香-没药配伍前后化学成分溶出变化及其对 LPS 诱导的巨噬细胞产生 NO 的影响[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 179-185.

[11] 刘英波, 潘年松, 莫应明. 天南星的毒性认识及防治研究[J]. 井冈山大学学报(自然科学版), 2015, 36(3): 99-103.

[12] 张历元, 李元文, 林欢儿, 等. 中药冰片的商品种类与现代药理学研究进展[J]. 世界中医药, 2018, 13(4): 1025-1030.

[13] 章寅, 许丁锐, 王峰, 等. 消瘀接骨散对兔膝关节炎模型关节液中 IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 1 表达的影响[J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(12): 1726-1728.

[14] 李本扬, 王峰, 梁文武. 消瘀接骨散对兔膝关节炎模型关节液中 MMP-1、MMP-3 表达的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2015, 34(6): 66-69.

[15] 宋燕, 朋汤义, 冉姗, 等. 消瘀接骨散超高液相色谱指纹图谱研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(8): 80-85.

[16] 曹彭凯, 王晓猛, 白伟侠, 等. 2018 年版《骨关节炎诊疗指南》解读[J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(11): 1241-1243.

(收稿日期: 2019-03-27; 编辑: 张倩)

Clinical Effect of External Application of Xiaoyu Jiegu Powder in Treatment of Early-to-Mid Knee Osteoarthritis: An Analysis of 30 Cases

WANG Zheng, LIU An-ping, LIANG Wen-wu, WANG Feng, ZHOU Zheng-xin, ZHANG Jian-hua

(Department of Orthopedics and Traumatology, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230031, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effect of external application of Xiaoyu Jiegu Powder in the treatment of early-to-mid knee osteoarthritis. **Methods** A total of 60 patients with knee osteoarthritis were randomly divided into observation group (treated with external application of Xiaoyu Jiegu Powder) and control group (treated with oral celecoxib capsules), with 30 patients in each group. The patients were followed up for 12 weeks after 2 weeks of treatment, and the two groups were compared in terms of clinical outcome and the changes in related indices after treatment, including erythrocyte sedimentation rate (ESR), alkaline phosphatase (ALP), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), platelet count (PLT), Visual Analogue Scale (VAS) score, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), and Lequesne MG score for the severity of osteoarthritis. **Results** The observation group had a better clinical outcome than the control group, and there was no significant difference in the distribution of clinical outcomes between the two groups ($P > 0.05$). The observation group had significant reductions in hs-CRP, ALP, and PLT after treatment ($P < 0.05$), and the observation group had a significantly greater reduction in PLT than the control group ($P < 0.05$). Both groups had significant reductions in WOMAC, VAS, and Lequesne MG scores and a significant increase in the range of motion of the knee joint after treatment ($P < 0.05$). There were no significant changes in WOMAC, VAS, and Lequesne MG scores from the end of the 2-week treatment to follow-up ($P > 0.05$), but there was a significant increase in the range of motion of the knee joint ($P < 0.05$). At the end of the 2-week treatment and during follow-up, the observation group had significantly lower WOMAC, VAS, and Lequesne MG scores than the control group ($P < 0.05$); at the end of the 2-week treatment, the observation group had a significantly higher range of motion of the knee joint than the control group ($P < 0.05$); during follow-up, there was no significant difference in the range of motion of the knee joint between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** External application of Xiaoyu Jiegu Powder has a good clinical effect in the treatment of early-to-mid knee osteoarthritis and can significantly improve clinical symptoms, knee function, and patients' quality of life.

[Key words] Knee osteoarthritis; Xiaoyu Jiegu Powder; Celecoxib