

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.21.025

鹤膝膏联合双氯芬酸钠缓释片治疗膝骨关节炎临床研究*

高天慈, 刘晓星, 刘 路, 左 广, 杜双庆[△]

(河北中医学院第一附属医院, 河北 石家庄 050011)

摘要:目的 探讨鹤膝膏联合双氯芬酸钠缓释片治疗膝骨关节炎的疗效,以及对患者膝关节活动度的影响。方法 选取医院2019年5月至2020年1月收治的膝骨关节炎患者90例,随机分为观察组和对照组,各45例。两组患者均予双氯芬酸钠缓释片治疗,观察组患者加用鹤膝膏,均以4周为1个疗程,连续治疗3个疗程。结果 观察组的总有效率为88.89%,显著高于对照组的71.11% ($P < 0.05$)。与对照组比较,观察组患者治疗后的中医证候(包括肿胀、疼痛、僵硬、跛行)积分显著更低 ($P < 0.05$);膝关节活动度(包括屈曲度、伸直度、屈伸弧度)显著更高 ($P < 0.05$);炎症因子包括基质金属蛋白酶3(MMP-3)、白细胞介素8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均显著更低 ($P < 0.05$)。治疗期间,观察组和对照组不良反应发生率相当(13.33%比8.89%, $P > 0.05$)。结论 鹤膝膏联合双氯芬酸钠缓释片治疗膝骨关节炎疗效较好,可改善患者的中医证候积分,提高膝关节活动度,降低机体炎症因子水平,且治疗安全性良好。

关键词:鹤膝膏;膝骨关节炎;双氯芬酸钠缓释片;临床疗效;膝关节活动度

中图分类号:R932;R285.6

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)21-0089-04

Clinical Study of Hexi Ointment Combined with Diclofenac Sodium Sustained-Release Tablets in the Treatment of Knee Osteoarthritis

GAO Tianci, LIU Xiaoxing, LIU Lu, ZUO Guang, DU Shuangqing

(The First Affiliated Hospital of Hebei College of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei, China 050011)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Hexi Ointment combined with Diclofenac Sodium Sustained-Release Tablets in the treatment of knee osteoarthritis and its effect on the knee range of motion. **Methods** A total of 90 patients with knee osteoarthritis admitted to our hospital from May 2019 to January 2020 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 45 cases in each group. The patients in the two groups were treated with Diclofenac Sodium Sustained-Release Tablets, on this basis, the patients in the observation group were treated with Hexi Ointment. Both groups were treated for three consecutive courses with four weeks as a course of treatment. **Results** The total effective rate of the observation group was 88.89%, which was significantly higher than 71.11% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of TCM syndromes including swelling, pain, stiffness and claudication in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The knee range of motion including flexion, extension and flexion and extension radian in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The levels of inflammatory factors including matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (13.33% vs. 8.89%, $P > 0.05$).

Conclusion Hexi Ointment combined with Diclofenac Sodium Sustained-Release Tablets is effective and safe in the treatment of knee osteoarthritis, which can improve the scores of TCM syndromes, improve the knee range of motion, and reduce the level of inflammatory factors.

Key words: Hexi Ointment; knee osteoarthritis; Diclofenac Sodium Sustained-Release Tablets; clinical efficacy; knee range of motion

膝骨关节炎是骨科临床常见的一种以退行性病理改变为基础的慢性炎性疾病,好发于中老年人群,表现为膝关节处肿胀、疼痛,膝盖红肿,关节僵硬等症状^[1]。若不进行有效治疗,症状会进一步加重,出现关节腔积液、弹响、关节畸形等^[2-3]。目前,主要采用药物对症治疗,以缓解膝关节处的肿胀与疼痛感。双氯芬酸钠为经典的非甾体抗炎药,有明显的镇痛、消炎及解热作用,也是临床常用的骨关节炎、腰背疼痛、肩周炎等慢性炎性疾病的治疗药物^[4-5]。其在膝骨关节炎的治疗中虽有一定效果,但仅可缓解表面症状,不能从病因上根治。中医学认为,

骨性关节炎的发生与患者机体肝肾亏虚、气血淤滞、经络不通等因素有关,中医理论通过辨证论治直达病机,采用针对性治疗手段发挥良好的治疗作用^[6-7]。本研究中探讨了自拟鹤膝膏联合双氯芬酸钠缓释片治疗膝骨关节炎的疗效,以及对患者膝关节活动度的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经诊断确诊为膝骨关节炎,符合中华医学会骨科学分会《骨关节炎诊疗指南(2018版)》中相关

*基金项目:河北省中医药管理局中医药类科研计划课题[2019003]。

第一作者:高天慈,男,在读硕士研究生,研究方向为中医药疗法治疗骨伤科疾病,(电子信箱)tvkfgk@163.com。

[△]通信作者:杜双庆,男,硕士研究生,教授,主任医师,研究方向为中医药疗法治疗骨伤科疾病,(电子信箱)liu6867@126.com。

诊断标准^[8];表现为膝关节肿胀、疼痛、僵硬、跛行等;对本研究中治疗药物无过敏反应;依从性良好,能配合治疗。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者或家属签署知情同意书。

排除标准:并发全身其他骨科疾病;自身免疫性疾病、炎性疾病;入组前接受其他治疗药物干预;肝、肾功能衰竭;妊娠期或哺乳期;基础资料、临床检测资料不完整。

脱落/剔除标准:未严格按本研究中的治疗方案接受治疗;病情发生变化需调整治疗方案;中途自愿退出研究。

病例选择与分组:选取我院2019年5月至2020年1月收治的膝骨关节炎患者90例,随机分为观察组和对照组,各45例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 45$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n = 45$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	病程 ($\bar{X} \pm s$,月)	基础合并症(例)		
					高血压	高脂血症	糖尿病
观察组	25/20	51.87±9.92	22.09±2.54	5.27±1.87	9	8	9
对照组	21/24	51.07±9.19	22.43±2.65	5.89±1.98	10	6	7
χ^2/t 值	0.711	0.397	0.621	1.527	0.406		
P 值	0.399	0.692	0.536	0.130	0.816		

1.2 方法

对照组患者口服双氯芬酸钠缓释片[亚宝药业集团股份有限公司,国药准字H20103737,规格为每片0.1g(按C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂计)],每次1片,每日1次,须整片用温水吞服。观察组患者在对照组治疗基础上加用鹤膝膏(组方:当归45g,红花30g,威灵仙30g,土茯苓30g,大戟30g,天花粉30g,白头翁30g,泽泻30g,商陆30g,防风15g,白芷15g,姜黄15g,制没药10g,制乳香10g,以上药物均来自河北省中医院中药房),将上述药物加入香油中炸取药料,再入黄蜡成膏,于患处外敷,隔日1次。两组患者均以4周为1个疗程,连续治疗3个疗程。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:治疗开始前、疗程结束后对患者的主要

中医证候进行评分,包括肿胀、疼痛、僵硬、跛行。根据证候程度分为无、轻、中、重4个等级,采用四级评分法分别计为0,1,2,3分。分值越低,证候越轻。采用TMG-S1型肌肉状态测试分析仪(北京环球健友科技有限公司)测量膝关节活动度,包括屈曲度、伸直度、屈伸弧度,测量方法按设备说明书要求进行。分别于治疗开始前、疗程结束后采集患者空腹静脉血各3mL,加入含有枸橼酸钠的抗凝管中,采用C400型台式多功能高速离心机(湖南湘仪离心机设备有限公司)离心(转速为5000r/min)10min,分离得血清样本。采用放射免疫荧光分析法检测炎症因子水平,包括基质金属蛋白酶3(MMP-3)、白细胞介素8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α),检测仪器为FM-PC型放射免疫荧光分析仪(青岛黄海医疗科技有限公司),试剂盒购于苏州美伦生物科技有限公司,操作步骤按试剂盒说明书进行。统计患者治疗期间的不良反应发生情况,包括腹痛腹泻、头昏眩晕、胃烧灼感、皮肤红肿等。

疗效判定^[9]:显效,治疗后肿胀、疼痛、僵硬、跛行等症状和体征减退至消失,膝关节活动度恢复正常;有效,上述各项症状和体征均显著改善,膝关节活动度明显好转;无效,上述症状和体征均无明显改善。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 45$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups
[case(%), $n = 45$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	24(53.33)	16(35.56)	5(11.11)	40(88.89)
对照组	19(42.22)	13(28.89)	13(28.89)	32(71.11)
χ^2 值				4.444
P 值				0.035

表3 两组患者中医证候积分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 45$)

Tab. 3 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups($\bar{X} \pm s$,point, $n = 45$)

组别	肿胀		疼痛		僵硬		跛行	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.45±0.49	0.76±0.29*	2.56±0.41	0.61±0.36*	2.42±0.44	0.67±0.32*	2.40±0.46	0.51±0.21*
对照组	2.39±0.53	0.94±0.33*	2.50±0.47	0.90±0.38*	2.37±0.43	0.95±0.39*	2.49±0.49	0.80±0.33*
t 值	0.558	2.749	0.645	3.716	0.545	3.723	0.898	4.973
P 值	0.579	0.007	0.520	0.000	0.587	0.000	0.371	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4和表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$, as well as Tab. 4 and Tab. 5.

表4 两组患者膝关节活动度比较($\bar{X} \pm s, n=45$)

Tab. 4 Comparison of knee range of motion between the two groups($\bar{X} \pm s, n=45$)

组别	屈曲度		伸直度		屈伸弧度	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	54.45°±7.49°	149.38°±19.29°	12.56°±4.41°	39.61°±6.36°	41.42°±5.44°	112.67°±13.32°
对照组	55.39°±7.69°	135.44°±17.33°	13.50°±4.47°	31.90°±6.18°	42.37°±5.43°	102.95°±12.39°
t值	0.587	3.606	1.004	5.832	0.829	3.584
P值	0.558	0.001	0.318	0.000	0.409	0.001

表5 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, n=45$)

Tab. 5 Comparison of inflammatory factors levels between the two groups($\bar{X} \pm s, n=45$)

组别	MMP-3(μg/L)		IL-8(ng/L)		TNF-α(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	61.23±7.13	19.27±4.32*	82.92±9.65	43.27±5.93*	108.33±11.92	59.43±6.29*
对照组	60.42±7.09	24.26±4.87*	83.75±9.71	48.23±6.27*	110.05±12.85	65.16±7.07*
t值	0.540	5.142	0.407	3.855	0.658	4.062
P值	0.590	0.000	0.685	0.000	0.512	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=45]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%), n=45]

组别	腹痛腹泻	头昏眩晕	胃烧灼感	皮肤红肿	合计
观察组	1(2.22)	2(4.44)	1(2.22)	2(4.44)	6(13.33)
对照组	1(2.22)	1(2.22)	1(2.22)	1(2.22)	4(8.89)
χ ² 值					0.450
P值					0.502

3 讨论

膝骨关节炎的发生主要由患者的膝关节退行性病变、外伤、过度劳累等因素引起,其中疼痛和关节活动受限为主要症状^[10]。对于该病的治疗目前尚无特效治疗药物,西医治疗多通过相应治疗药物缓解疼痛。双氯芬酸钠为强效非甾体抗炎药物,通过抑制前列腺素合成,从而产生镇痛、抗炎作用,是目前临床治疗骨关节炎、风湿性关节炎、肩周炎等骨科慢性炎症性疾病的常用药物,虽可有效缓解疼痛,但停药后易复发,难以根治^[11]。

中医认为,膝骨关节炎属“骨痹”“膝痛”范畴,患者肝肾亏虚、气血不足,加之外感风寒湿邪,导致机体精血亏损、气滞血瘀、经络受阻。风寒湿邪侵入骨骼,导致筋骨失养,脉络受阻,膝骨经络不通,不通则痛,引起膝关节肿胀、疼痛、僵硬等症^[12]。中医认为,该病的病机主要在于气血瘀滞、筋脉失养、经络不通,应以补益肝肾、活血祛瘀、调经通络、祛风止痛、通利关节为主要治疗原则^[13]。观察组采用鹤膝膏联合双氯芬酸钠缓释片治疗,患者的临床疗效显著提升,表明鹤膝膏能进一步提高治疗效果。方中当归补血活血、调经止痛,红花活血通经、散瘀止痛,威灵仙祛风湿、通经络,共为君药,行气则可活血,

血活则关节通利^[14];土茯苓除湿解毒、通利关节,大戟和天花粉消肿散结,白头翁清热解毒、凉血消痛,共为臣药^[15];泽泻利水渗湿,商陆逐水消肿、解毒散结,防风通络止痛,白芷散风除湿、通窍止痛、消肿祛瘀,姜黄破血行气、通络止痛,共为佐药;制没药、制乳香散瘀定痛、活血行气、消肿生肌,共为使药。全方君臣佐使,配伍合理,共奏活血行气、祛瘀通络、散结止痛、强筋续骨、通利关节之功效。因此,观察组患者治疗后的肿胀、疼痛、僵硬、跛行等主要中医证候积分均显著低于对照组,表明鹤膝膏外敷能改善患者的各项症状。

本研究结果显示,观察组患者的膝关节活动度(包括屈曲度、伸直度、屈伸弧度)显著高于对照组,关节肿胀、疼痛、僵硬等症状逐渐消退,膝关节活动受限得到显著改善。膝骨关节炎的发生、发展是一个炎症反应参与的过程,伴随着多种炎症反应介质水平的上升,其中MMP-3, IL-8, TNF-α均为膝骨关节炎发病过程中的代表性炎症反应因子,呈现高表达。本研究中,观察组患者治疗后的MMP-3, IL-8, TNF-α水平均显著低于对照组,从分子生物学角度证实了鹤膝膏的辅助应用能改善膝骨关节炎患者的炎症反应状态。现代药理学研究表明,鹤膝膏中的土茯苓、白头翁、商陆等中药活性成分具有解毒、抗炎作用,可抑制机体的炎症反应^[16]。在用药安全性方面,观察组不良反应未显著增加,提示治疗安全性良好。

综上所述,鹤膝膏联合双氯芬酸钠缓释片治疗膝骨关节炎疗效较好,可改善患者的各项中医证候积分,提高膝关节活动度,降低机体炎症因子水平,且治疗安全性良好。

参考文献

- [1] SINGHAL S, HASAN N, NIRMAL K, et al. Bioavailable turmeric extract for knee osteoarthritis: a randomized, non-inferiority trial versus paracetamol[J]. Trials, 2021, 22(1): 105.
- [2] 金先跃, 林贞桦. 膝骨关节炎治疗的研究进展[J]. 微创医学, 2019, 14(6): 689-692.
- [3] 罗美杰, 董伟芹, 董胜莲, 等. 老年膝骨关节炎患者体重指数对关节症状的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(3): 632-634.
- [4] 任宝娣, 张俊莉, 于勇, 等. 西藏阿里地区97例膝骨关节炎患者发病形式及临床特点调查[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(10): 99-101.
- [5] 许秋红. 双氯芬酸钠缓释片、针刺疗法联合附桂骨痛胶囊治疗膝骨关节炎的效果分析[J]. 当代医药论丛, 2019, 17(15): 17-18.
- [6] 周友龙, 胡闯北, 张雅琪, 等. 膝骨性关节炎中西医结合治疗进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(1): 11-15.
- [7] 廖铭, 文磊, 刘思宇. 虫药验方治疗骨性关节炎之痹证[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(4): 1534-1536.
- [8] 雷光华, 王坤正. 骨关节炎诊疗指南(2018年版)解读[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 716-717.