

# 阳和汤联合玻璃酸钠关节腔内注射治疗膝关节骨性关节炎临床研究

陈星<sup>1</sup>, 高文飞<sup>2</sup>

1. 河南中医学院第一附属医院骨伤科, 河南 郑州 450000

2. 郑州大学第一附属医院骨科, 河南 郑州 450000

**[摘要]** 目的: 研究阳和汤联合玻璃酸钠关节腔内注射治疗膝关节骨性关节炎(KOA)的临床疗效。方法: 将103例KOA患者随机分成观察组52例和对照组51例。对照组给予玻璃酸钠关节腔内注射治疗, 观察组在对照组基础上加服阳和汤治疗, 2组患者均连续治疗5周。比较2组的临床疗效, 评定2组的症状积分, 测定治疗前后血清内肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素6(IL-6)、IL-1 $\beta$ 、基质金属蛋白酶13(MMP-13)、MMP-12和MMP-9的含量。结果: 治疗后, 总有效率观察组为94.12%, 对照组为80.77%, 2组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 2组症状积分均较治疗前下降( $P < 0.05$ ), 观察组症状评分较对照组下降更为明显( $P < 0.05$ ); 对照组患者血清hs-CRP、IL-1 $\beta$ 、MMP-13、MMP-12和MMP-9均较治疗前含量下降( $P < 0.05$ ), 观察组患者血清TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-6、IL-1 $\beta$ 、MMP-13、MMP-12和MMP-9较治疗前和对照组均有明显下降, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 阳和汤联合玻璃酸钠关节腔内注射治疗膝关节骨性关节炎疗效显著, 可有效改善临床症状, 降低血清内相关炎症因子和细胞因子水平。

**[关键词]** 膝关节骨性关节炎; 玻璃酸钠; 阳和汤; 炎症因子; 细胞因子

**[中图分类号]** R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2018)06-0112-03

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2018.06.030

## Clinical Research of Yanghe Tang Combined with Intra-articular Injection of Sodium Hyaluronate for Knee Osteoarthritis

CHEN Xing, GAO Wenfei

**Abstract:** **Objective:** To observe the clinical effect of Yanghe tang combined with intra-articular injection of sodium hyaluronate for knee osteoarthritis(KOA). **Methods:** Divided 103 cases of patients with knee osteoarthritis into two groups randomly, 52 cases in the observation group and 51 cases in the control group. The control group received intra-articular injection of sodium hyaluronate for treatment, while the observation group additionally received Yanghe tang. The treatment of the two groups continuously lasted for five weeks. Compared the clinical effect in the two groups. Evaluated the symptom scores and detected contents of tumor necrosis factor(TNF- $\alpha$ ), high sensitive C-reactive protein(hs-CRP), interleukin-6(IL-6), IL-1 $\beta$ , matrix metalloproteinase-13(MMP-13), MMP-12 and MMP-9 in serum before and after treatment. **Results:** After treatment, the total effective rate was 94.12% in the observation group and was 80.77% in the control group, the difference being significant( $P < 0.05$ ). The symptom scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment( $P < 0.05$ ), and the decrease of symptom scores in the observation group was more obvious than that in the control group( $P < 0.05$ ). Contents of hs-CRP, IL-1 $\beta$ , MMP-13, MMP-12 and MMP-9 in serum in the control group were decreased when compared with those before treatment( $P < 0.05$ ). Levels of TNF- $\alpha$ , hs-CRP, IL-6, IL-1 $\beta$ , MMP-13, MMP-12 and MMP-9 in serum in the observation group were obviously decreased when compared with those in the control group and those before treatment, the differences being significant( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The therapy of Yanghe tang combined with intra-articular injection of sodium hyaluronate has significant curative effect in treating knee osteoarthritis, which can effectively improve clinical symptoms and reduce levels of inflammatory factors and cytokine in serum of patients.

**Keywords:** Knee osteoarthritis; Sodium hyaluronate; Yanghe tang; Inflammatory factors; Cytokine

**[收稿日期]** 2017-12-01

**[作者简介]** 陈星(1974-), 男, 副主任医师, 主要从事中西医结合骨科研究。

膝关节骨性关节炎(KOA)是临床常见的导致老年人关节发生疼痛与残疾的疾病。随着老龄化程度的不断升高,患者的人数呈逐年增加的趋势。KOA所导致的关节活动障碍和关节疼痛对老年人的工作和生活造成了严重影响,给社会与患者家庭带来沉重负担<sup>[1]</sup>。目前KOA并没有相关的特效药,临床上一般使用环氧化酶抑制剂和非甾体抗炎药等方法治疗,可以缓解患者关节肿胀、疼痛等症状,镇痛抗炎的效果较好,但对毒副作用大,且远期疗效不理想。笔者临床中应用阳和汤联合玻璃酸钠关节腔内注射治疗KOA,疗效满意,结果报道如下。

## 1 临床资料

1.1 一般资料 选取2015年1月—2017年1月在河南中医学院第一附属医院接受治疗的103例KOA患者,随机分为对照组52例和观察组51例。对照组男22例,女29例;平均年龄(60.7±9.1)岁;平均病程(4.0±2.7)年。观察组男20例,女32例;平均年龄(61.2±8.4)岁;平均病程(3.8±3.1)年。2组性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《骨关节诊治指南》<sup>[2]</sup>相关标准拟定:①膝关节在最近1月内出现反复的疼痛;②晨僵时间小于30 min;③膝盖进行伸屈时有骨摩擦的声音;④白细胞计数低于1 900个/mL,关节液黏稠且清亮;⑤X线显示患者膝关节的间隙变得狭窄,软骨下骨质发生囊性病变或者硬化,膝关节周边有骨赘。参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[3]</sup>相关标准:Ⅳ期:膝关节间隙狭窄比较显著,关节畸形或者肥大比较明显,周边产生大量骨赘;Ⅲ期:膝关节间隙狭窄程度中度,软骨下骨质发生稍微硬化,且范围很小,周边有中等数量的骨赘产生;Ⅱ期:膝关节间隙变窄可疑,周边有明显骨赘产生;Ⅰ期:膝关节间隙正常,周边有微量的骨赘产生。

1.3 辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[3]</sup>中相关辨证标准拟定为肝肾不足、筋脉瘀滞证。主症:关节疼痛、胫软膝酸;次症:活动不利,动作牵强,舌质偏红,苔薄或者薄白,脉弦或者滑。

1.4 纳入标准 X线分期属于Ⅰ~Ⅲ期;年龄45~76岁;符合诊断及辨证标准;同意参与本研究并签署知情同意书。

1.5 排除标准 ①处于哺乳期或者妊娠期;②X线的分期属于Ⅳ期;③过敏体质或者对本研究药物过敏;④最近2周内服用过非激素类的镇痛药品或者激素类的药品;⑤精神疾病,严重的内脏疾病,或者并发有对膝关节能产生影响的疾病,如牛皮癣、急性创伤、活动型溃疡、代谢性骨病等。

## 2 治疗方法

2.1 对照组 采用膝关节腔内注入玻璃酸钠(山东博士伦福瑞达制药有限公司,国药准字H10960136),每周1次,每次3 mL。

2.2 观察组 在对照组基础上加服阳和汤(来自王洪绪《外科证治全生集》<sup>[4]</sup>)。处方:肉桂、白芥子、麻黄各10 g,甘草、

姜炭各15 g,熟地黄30 g,鹿角胶20 g。依据患者的临床症状随症进行加减:患者腰膝显著疼痛,肾虚精亏者加酸枣仁、杜仲、枸杞子各20 g,桑寄生15 g;阴寒出现剧烈疼痛加延胡索、制附子各15 g,细辛5 g;膝关节显著肿胀者加怀牛膝10 g,苍术15 g,薏苡仁、木瓜各20 g。每天1剂,早晚各服用1次。

2组均连续治疗5周。

## 3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①2组临床疗效;②症状评分:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[3]</sup>制定。疼痛:疼痛难以忍受,要求药物止痛为4分;明显疼痛,尚能忍受为3分;轻微疼痛为2分;压痛:有2处及以上明显压痛为5分,有1处明显压痛为4分,有1处或者多处轻微压痛为3分;关节活动受限程度:受限30°以上为5分,受限15°~30°为4分,受限低于15°为3分;肿胀:指压凹陷明显、严重肿胀为4分,关节内外侧肿胀明显为3分,无明显肿胀为2分。③治疗前后血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6、IL-1 $\beta$ 、基质金属蛋白酶13(MMP-13)、MMP-12、MMP-9含量。空腹采集静脉血,用免疫浊度法检测hs-CRP含量;用酶联免疫吸附法检测TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、MMP-13、MMP-12和MMP-9含量。

3.2 统计学方法 使用SPSS19.0统计软件进行数据分析。计量资料使用( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 $t$ 检验,计数资料以率(%)表示,使用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[3]</sup>相关标准拟定。痊愈:疼痛、肿胀等症状消失,关节功能活动恢复正常,X线显示正常;显效:膝关节疼痛、肿胀明显减轻,关节功能活动基本正常,X线显示明显好转;有效:膝关节疼痛、肿胀减轻,关节功能活动部分恢复,X线显示好转;无效:临床症状及关节功能较治疗前未改善,X线无改变。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。观察组总有效率为94.12%,对照组为80.77%,2组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表1 2组临床疗效比较

组别	$n$	痊愈	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	51	30	11	7	3	48(94.12) <sup>①</sup>
对照组	52	21	13	8	10	42(80.77)

与对照组比较,① $P<0.05$

4.3 2组症状积分比较 见表2。治疗后,2组症状积分均较治疗前下降( $P<0.05$ ),观察组症状积分低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

4.4 2组血清TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-6和IL-1 $\beta$ 含量比较 见表3。治疗后,对照组血清hs-CRP和IL-1 $\beta$ 含量均较治疗前下降( $P<0.05$ );观察组血清TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-6和IL-1 $\beta$

含量较治疗前和对照组均有明显下降, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表2 2组症状积分比较( $\bar{x} \pm s$ ) 分

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	51	12.38 ± 1.94	6.05 ± 0.73 <sup>①②</sup>
对照组	52	12.42 ± 1.96	9.18 ± 0.69 <sup>①</sup>

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

表3 2组血清 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-6 和 IL-1 $\beta$  含量比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	hs-CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	IL-1 $\beta$ (mg/L)
观察组	51	治疗前	9.08 ± 1.57	9.14 ± 2.07	3.80 ± 0.81	3.99 ± 0.68
		治疗后	5.63 ± 0.82 <sup>①②</sup>	4.66 ± 1.55 <sup>①②</sup>	2.21 ± 0.69 <sup>①②</sup>	1.64 ± 0.42 <sup>①②</sup>
对照组	52	治疗前	9.12 ± 1.71	9.09 ± 2.21	3.82 ± 0.84	4.03 ± 0.75
		治疗后	8.52 ± 1.83	6.52 ± 1.82 <sup>①</sup>	3.49 ± 0.77	2.67 ± 0.61 <sup>①</sup>

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.5 2组血清 MMP-13、MMP-12 和 MMP-9 含量比较 见表4。治疗后, 2组血清 MMP-13、MMP-12 和 MMP-9 含量均较治疗前下降 ( $P < 0.05$ ); 观察组 MMP-13、MMP-12 和 MMP-9 含量均低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表4 2组血清 MMP-13、MMP-12 和 MMP-9 含量比较( $\bar{x} \pm s$ ) ng/mL

组别	时间	MMP-13	MMP-9	MMP-12
观察组 (n=51)	治疗前	2.51 ± 0.39	41.86 ± 9.03	45.12 ± 8.03
	治疗后	0.83 ± 0.21 <sup>①②</sup>	20.44 ± 5.25 <sup>①②</sup>	21.91 ± 6.05 <sup>①②</sup>
对照组 (n=52)	治疗前	2.54 ± 0.37	42.10 ± 8.92	44.84 ± 7.59
	治疗后	1.62 ± 0.29 <sup>①</sup>	30.51 ± 6.17 <sup>①</sup>	31.29 ± 5.83 <sup>①</sup>

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

## 5 讨论

现代医学将 KOA 分为继发性与原发性, 肥胖、慢性劳损、饮食和正常膝关节磨损等都有可能引发原发性 KOA。继发性 KOA 与关节代谢、创伤和感染等所导致的软骨受损与关节退行性变等有关。

本病属中医学痹证范畴, 临床上多称之为骨痹。此病的出现和人们长期劳损、感受风寒湿邪侵袭和年老体衰等有关。依据中医学肝藏血而主筋, 肾藏精而主骨的学说, 人到中年后, 肝肾功能逐渐衰弱, 血和精气不足, 肝血虚不能养筋, 肾精不足而不能主骨生髓, 骨和筋都失去了养护, 外邪侵袭则发为此病。阳和汤中熟地黄可大补阴血、肝肾, 鹿角胶养血生精补髓, 有壮骨强筋的功效, 两药配伍, 可大补气血、壮骨生髓, 共为君药, 治其根本; 肉桂散寒止痛、补火助阳、活血通经; 姜炭有散寒的功效, 两药合用, 可散寒解凝, 引火归元, 温

中通阳, 为方中臣药; 配合白芥子、麻黄祛风散寒、宣通经络; 甘草调和诸药。全方补阳与补阴药联用, 辛散和滋补药配伍, 可使补而不腻、温而不燥, 起到扶正祛邪、散寒通滞、温补肾阳的目的。

本研究中, 观察组总有效率高于对照组, 治疗后症状积分下降亦较对照组明显, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 说明阳和汤联合玻璃酸钠关节腔内注射可改善患者相关临床症状, 促进患者康复。患者血清内 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-6 和 IL-1 $\beta$  为 KOA 发病的主要炎症介质与细胞因子, 对软骨的基质损坏和滑膜炎反应进展有协同影响, 它们共同参与了 KOA 发病、病情进展的过程<sup>[9]</sup>。本研究结果显示, 观察组患者血清 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-6 和 IL-1 $\beta$  较治疗前及对照组均有明显下降, 说明阳和汤结合玻璃酸钠关节腔内注射可有效降低患者体内炎症因子水平, 进而发挥治疗作用。MMPs 家族参与 KOA 发病的主要成员是 MMP-13、MMP-12 和 MMP-9, 它们可把关节软骨内蛋白聚糖、II 型胶原切断, 导致胞外基质结构降解损坏, 同时使软骨细胞水平降低, 造成患者关节的软骨显著损坏, 拱形结构被破坏, 致使关节肿痛, 进一步引发软骨退行性病变<sup>[9]</sup>。本研究结果显示, 治疗后患者血清内 MMP-13、MMP-12 和 MMP-9 水平均明显下降 ( $P < 0.05$ ), 提示阳和汤联合玻璃酸钠治疗 KOA 能显著降低 MMPs 家族成员的表达, 保护关节软骨的结构和功能。

综上所述, 阳和汤联合玻璃酸钠关节腔内注射对膝关节骨性关节炎患者疗效显著, 能明显降低血清内相关炎症因子和细胞因子水平, 值得临床推广应用。

## 【参考文献】

- [1] 李荣超. 玻璃酸钠配合阳和汤治疗膝关节骨性关节炎 73 例[J]. 实用中医药杂志, 2016, 32(11): 1097.
- [2] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007年版)[C] // 哈尔滨: 全国骨质疏松及代谢性骨病学术会议, 2009: 28-30.
- [3] 郑筱萸. 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: 349-353.
- [4] 王洪绪. 外科证治全生集[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 182-185.
- [5] 刘搏宇, 李宏宇, 金先跃, 等. 体外冲击波对早中期膝关节骨性关节炎患者关节液中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 MMP-13 表达的影响[J]. 中国矫形外科杂志, 2016, 24(19): 1807-1810.
- [6] 贺占坤, 沈杰威. MMP-2、MMP-3、MMP-9 和 TIMP-1 评价膝关节骨性关节炎的临床研究[J]. 重庆医学, 2013, 42(32): 3872-3874.

(责任编辑: 冯天保)