

本文引用:李俊,李克鹏,曾显菡.中药外敷联合滑膜炎颗粒对膝关节急性滑膜炎患者ESR、IL-1、TNF- α 的影响[J].湖南中医药大学学报,2018,38(7):801-805.

中药外敷联合滑膜炎颗粒对膝关节急性滑膜炎患者 ESR、IL-1、TNF- α 的影响

李俊¹,李克鹏^{2*},曾显菡³

(1.湖北文理学院附属襄阳市中心医院,湖北 襄阳 441021;2.保定市第二中心医院,河北 保定 072750;
3.重庆医科大学附属第一医院,重庆 400016)

〔摘要〕目的 探讨中药外敷联合滑膜炎颗粒对膝关节急性滑膜炎的疗效及红细胞沉降率(ESR)、白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响。**方法** 选择2014年11月至2016年11月本院接诊的92例膝关节急性滑膜炎患者,按随机数字表法分为观察组和对照组各46例,对照组给予滑膜炎颗粒口服,观察组联合自拟中药方外敷。两组均以10d为1个疗程,连续治疗3个疗程。比较两组治疗前后ESR、IL-1、TNF- α 及症状积分的变化,并比较两组疼痛、肿胀缓解时间、临床疗效及不良反应。**结果** 治疗后,两组ESR、IL-1、TNF- α 和疼痛、肿胀、活动度积分均较治疗前显著降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$);观察组疼痛、肿胀缓解时间均明显短于对照组($P<0.05$);观察组临床疗效总有效率明显高于对照组($P<0.05$);两组治疗过程中均无明显不良反应发生。**结论** 膝关节急性滑膜炎患者应用中药外敷联合滑膜炎颗粒治疗效果显著,可有效缓解关节疼痛、肿胀,改善关节活动度,其机制可能与调节ESR、IL-1、TNF- α 的表达相关。

〔关键词〕 膝关节急性滑膜炎;滑膜炎颗粒;中药外敷;红细胞沉降率;白细胞介素-1;肿瘤坏死因子- α

〔中图分类号〕R274.3;R686.7 **〔文献标志码〕**B **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.07.020

Effect of External Application of Traditional Chinese Medicine Combined with Huamoyan Granule on Erythrocyte Sedimentation Rate, Interleukin-1, and Tumor Necrosis Factor- α in Patients with Acute Synovitis of the Knee Joint

LI Jun¹, LI Kepeng^{2*}, ZENG Yuhuan³

(1. Xiangyang Central Hospital Affiliated to Hubei University of Arts and Science, Xiangyang, Hubei 441021, China; 2. The Second Central Hospital of Baoding, Baoding, Hebei 072750, China; 3. The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

〔Abstract〕 Objective To investigate the clinical effect of external application of traditional Chinese medicine combined with Huamoyan Granule in the treatment of acute synovitis of the knee joint and its influence on erythrocyte sedimentation rate (ESR), interleukin-1 (IL-1), and tumor necrosis factor- α (TNF- α). **Methods** A total of 92 patients with acute synovitis of the knee joint who visited our hospital from November 2014 to November 2016 were enrolled and divided into observation group and control group using a random number table, with 46 patients in each group. The patients in the control group were given oral Huamoyan Granule, and those in the observation group were given external application of self-made traditional Chinese medicine prescription in addition to the treatment in the control group. Each course of treatment

〔收稿日期〕2018-01-29

〔基金项目〕河北省自然科学基金项目(C2006000580)。

〔作者简介〕李俊,男,硕士,主治医师,研究方向:骨科。

〔通讯作者〕*李克鹏,男,硕士,主治医师,E-mail:992128559@qq.com。

was 10 days, and both groups were treated for 3 consecutive courses. The two groups were compared in terms of the changes in ESR, IL-1, TNF- α , and symptom score after treatment, time to relief of pain and swelling, clinical outcome, and adverse events. **Results** After treatment, both groups had significant reductions in ESR, IL-1, TNF- α , and scores of pain, swelling, and range of motion ($P<0.05$), and the observation group had significantly lower values than the control group ($P<0.05$). The observation group had a significantly shorter time to relief of pain and swelling than the control group ($P<0.05$). The observation group had a significantly higher overall response rate than the control group ($P<0.05$). No adverse events were observed during treatment. **Conclusion** In patients with acute synovitis of the knee joint, external application of traditional Chinese medicine combined with Huamoyan Granule has a marked clinical effect and can improve joint pain, swelling, and range of motion, possibly by regulating the expression of ESR, IL-1, and TNF- α .

[Keywords] acute synovitis of the knee joint; Huamoyan Granule; external application of traditional Chinese medicine; erythrocyte sedimentation rate; interleukin-1; tumor necrosis factor- α

膝关节急性滑膜炎是一种非感染性炎症反应疾病,主要是由于膝关节遭受到劳损时,致使滑膜损伤或破裂,主要临床症状为关节疼痛、肿胀、功能障碍等^[1]。若未采取积极有效的治疗措施,极易出现滑膜粘连、肥厚等,造成关节退行性病变,影响预后。目前西医治疗主要采取积液抽取、局部镇痛等对症干预措施,但效果难以满足临床需求;中医学认为该病属于“痹证”“筋伤”等范畴,治疗应以活血通络、除湿祛寒为主^[2-3]。滑膜炎颗粒有活血通络、利湿清热、消肿止痛之效,对多种关节炎、炎症性积液均适用,尤其对外伤性滑膜炎作用明显;中药外敷法作为中医常用的外治法之一,目前也在较多骨科疾病中得以应用,具有安全、方便、有效、便宜等优点^[4-5]。近年来研究发现,对膝关节急性滑膜炎患者红细胞沉积率(ESR)、白细胞介素(IL-1)、肿瘤坏死因子(TNF- α)的观察,有助于进一步评价临床疗效^[6-7]。本研究旨在探讨滑膜炎颗粒联合中药外敷治疗膝关节急性滑膜炎的优势,并观察其对ESR、IL-1、TNF- α 的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2014年11月至2016年11月湖北文理学院附属襄阳市中心医院接诊的92例膝关节急性滑膜炎患者。纳入标准:(1)符合膝关节急性滑膜炎诊断标准^[8],并通过X线确诊;(2)知情同意此次研究。排除标准^[9]:(1)通过X线检查结果显示关节内合并其他疾病;(2)伴有开放性创口、骨折、关节脱位等;(3)近1周内采取过其余治疗手段;(4)脑、

心、肝、肾等功能存在严重障碍。以随机数字表法分为观察组和对照组,各46例。观察组男27例,女19例;年龄25~68(46.85 \pm 5.62)岁;病程8~46(27.85 \pm 4.53)d;对照组男25例,女21例;年龄24~69(47.05 \pm 5.48)岁;病程7~48(28.01 \pm 4.36)d。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已获本院伦理委员会同意,所有受试者知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组:给予滑膜炎颗粒(张家口神威药业有限公司,12g/袋,)口服,12g/次,3次/d;并根据病情程度进行相应的膝关节功能锻炼。

观察组:在对照组的基础上联合自拟中药方外敷,药方组成:牛膝、黄柏各20g,白鲜皮、苍术、薏苡仁各15g;丁公藤、没药、儿茶、丹参、昆明山海棠各10g。首先捣碎、混匀药材,加入蜜糖将其熬成糊状,将其在膝关节部位均匀覆盖,以整个肿胀病变区覆盖为标准,并使用纱垫外用弹力绷带进行覆盖包扎。10h/次,1次/d。

两组均以10d为1个疗程,连续治疗3个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 实验室指标 抽取5mL空腹静脉血,魏氏法检测ESR,酶联免疫吸附法检测IL-1、TNF- α ,试剂盒购于上海恒远生物科技有限公司。

1.3.2 症状积分 根据《中药新药临床研究指导原则》^[10],评价治疗前后患者临床症状积分变化,评价内容包括疼痛、肿胀、活动度3个部分,每个部分分值10分,得分越高,提示疼痛、肿胀感越严重,活动度越差。

1.4 疗效评定标准^[11]

临床控制:临床症状、体征大部分缓解或恢复正常,症状积分减少>90%;显效:临床症状、体征改善明显,症状积分减少71%~90%;有效:临床症状、体征部分缓解,症状积分减少31%~70%;无效:临床症状、体征改善不明显或加重。以临床控制+显效+有效为总有效率。

1.5 统计学分析

以SPSS 18.0统计软件进行数据处理,计量资料用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示, t 检验,计数资料用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 ESR、IL-1、TNF- α 比较

治疗前,两组 ESR、IL-1、TNF- α 比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组 ESR、IL-1、TNF- α 较治疗前均显著降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者治疗前后 ESR、IL-1、TNF- α 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别		ESR/mm·h ⁻¹	IL-1/pg·mL ⁻¹	TNF- α /ng·mL ⁻¹
观察组 (n=46)	治疗前	28.95±3.61	36.84±4.32	358.93±36.81
	治疗后	13.94±1.54*#	18.32±2.24*#	210.21±23.42*#
对照组 (n=46)	治疗前	29.12±3.47	36.69±4.41	359.61±36.24
	治疗后	18.52±1.72*	25.46±2.72*	284.42±27.36*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$ 。

2.2 两组患者症状积分比较

治疗前,两组疼痛、肿胀、活动度积分比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组各症状积分较治疗前均显著降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后症状积分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别		疼痛	肿胀	活动度
观察组 (n=46)	治疗前	2.58±0.42	2.14±0.35	1.98±0.30
	治疗后	1.13±0.18*#	1.04±0.16*#	1.03±0.15*#
对照组 (n=46)	治疗前	2.63±0.40	2.10±0.37	2.01±0.28
	治疗后	1.79±0.25*	1.68±0.21*	1.59±0.17*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$ 。

2.3 两组患者疼痛、肿胀缓解时间比较

观察组疼痛、肿胀缓解时间均明显短于对照组($P<0.05$),见表3。

表3 两组患者疼痛、肿胀缓解时间比较 ($\bar{x}\pm s$,d)

组别	n	疼痛	肿胀
观察组	46	4.58±0.43	5.84±0.55
对照组	46	6.79±0.62	10.02±0.71
t		5.24	9.75
P		<0.05	<0.05

2.4 两组临床疗效比较

观察组临床疗效总有效率为95.6%,明显高于对照组69.6%($P<0.05$),见表4。

表4 两组患者临床疗效比较 [例(%)]

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效
观察组	46	23(50.0)	15(32.6)	6(13.0)	2(4.4)	44(95.6)*
对照组	46	11(23.9)	12(26.1)	9(19.6)	14(30.4)	32(69.6)

注:与对照组比较, $\chi^2=7.28$,* $P<0.05$ 。

2.5 不良反应

两组治疗过程中均无明显不良反应发生。

3 讨论

膝关节急性滑膜炎在临床上的发病率近年来日趋上升,其主要病理表现为关节内压增高、局部淋巴循环阻滞、滑膜血管冲洗、大量滑膜细胞粘液素合成等,而由此所引发的关节疼痛等现象,会直接影响关节的活动度,易致使患者出现暂时或长期的部分劳动动力丧失,降低生活质量^[12]。对于此类患者的治疗关键在于有效缓解关节疼痛、肿胀症状,促进损伤软骨修复等。

中医学认为,该病病机主要为外伤或劳损所致血瘀气滞,风寒湿邪入侵,经络阻滞,日渐久之,肝脾肾虚,不通则痛。故以活血通络、除湿祛寒、消肿止痛等为主要治疗手段^[13]。滑膜炎颗粒可降低滑液内黏蛋白含量,缓解组织炎症,且有助于减少滑膜组织中白细胞的浸润,对滑膜细胞具有抗炎、修复作用^[14]。Wang M 等^[15]也报道证实,滑膜炎颗粒在临床上有助于缓解急、慢性滑膜炎疼痛、肿胀症状,继而促进关节活动度改善,提高预后。但也有较多研究提出,在常规口服药物治疗基础上,加用中药外敷方,在一定程度上可提高临床疗效,缩短治疗时间^[16-17]。中药外敷的方式目前已在膝骨关节炎、滑膜炎中广泛应用。曹永飞等^[18]将急性创伤性膝关节滑膜炎患者120例随机分为对照组和观察组各60例,对照组患者口

服滑膜炎颗粒冲剂, 观察组患者采用口服滑膜炎颗粒联合中药外敷治疗, 结果观察组临床总有效率为 88.3%, 明显高于对照组之 70.0% ($P < 0.05$); 治疗后观察组症状积分、ESR 及 CRP 水平改善均优于对照组 ($P < 0.05$)。以上结果证实滑膜炎颗粒口服联合中药外敷治疗急性创伤性膝关节滑膜炎疗效显著, 与本研究一致。外敷方可通过皮肤直达患处, 具有起效快, 用药安全性高的特点^[19]。本研究外敷方中牛膝通络活血、强壮筋骨; 黄柏清热燥湿、凉血止血; 白鲜皮、苍术、薏苡仁联用可清热燥湿、祛风解毒散寒、利水消肿, 适用于关节肿胀之症; 丁公藤、没药止痛消肿、活血生肌; 儿茶止血生肌、活血疗伤; 丹参凉血消痈、活血止痛; 昆明山海棠祛瘀通络、祛风湿。诸药联合共奏活血通络、除湿祛寒、消肿止痛之效。本研究显示, 联合中药外敷治疗的患者疼痛、肿胀、活动度积分明显比单独使用滑膜炎颗粒的患者低, 且疼痛、肿胀缓解时间更短, 有效率高。说明联合治疗在改善症状体征中具有明显优势, 有助于提高临床疗效, 且两组治疗过程中均未有明显不良反应发生, 这也体现了中医药治疗模式的安全性。Yan X 等^[20]报道也证实, 在膝关节急性滑膜炎患者患处使用中药外敷, 可在靶部位形成较高的药物浓度, 经过表皮渗入真皮, 由毛细血管网吸收后, 继而对创面微循环进行改善, 起到治疗效果, 且不会对机体造成不良反应。

ESR 在评价膝关节急性滑膜炎患者疗效中是常用指标, 在此类患者中, 由于腔内血肿、积血中的红细胞会由滑膜细胞间隙溢出, 并形成滞留, ESR 的表达明显升高。Shimada K 等^[21]报道也证实, 在急性滑膜炎患者中, ESR 的表达明显比健康人群要高。此外, 在膝关节急性滑膜炎患者中, 由于膝关节滑膜遭受到炎症刺激, 引发分泌液失调, 可产生大量的滑液, 而滑液中存在着吞噬细胞、白细胞、血浆等, 包括大量炎症因子, 例如 IL-1、TNF- α 等, 在关节腔及外周血中均有广泛分布。已有较多研究证实, IL-1、TNF- α 可在软骨细胞、成纤维细胞中发挥作用, 引发关节软骨损伤, IL-1 和 TNF- α 可发挥相互作用, 出现恶性循环, 继而增加关节损伤程度^[22]。本研究显示, 两种用药方式的患者 ESR、IL-1、TNF- α 表达均得到明显降低, 但联合中药外敷的患者降低程度明显优于单独使用滑膜炎颗粒的患者, 因为滑膜炎颗

粒具有抗炎、修复作用, 且外敷药方中黄柏、薏苡仁及丹参等提取物成分可有效降低滑膜炎患者关节腔液体黏蛋白水平, 有助于拮抗白细胞浸润及炎症反应^[23], 两种方式联合, 发挥相互协同作用, 更有助于降低 ESR、IL-1、TNF- α 的表达, 这也可能是联合治疗的患者临床症状改善程度更明显的内在机制之一。但本研究时间较短, 对于患者的远期疗效仍需进一步延长随访时间、扩大样本量深入研究。

综上, 膝关节急性滑膜炎患者应用滑膜炎颗粒联合中药外敷治疗效果显著, 可有效缓解关节疼痛、肿胀, 改善关节活动度, 其机制可能与调节 ESR、IL-1、TNF- α 的表达相关。

参考文献:

- [1] MARICAR N, PARKES M J, CALLAGHAN M J, et al. Structural predictors of response to intra-articular steroid injection in symptomatic knee osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1):88.
- [2] SNOJŽ, PIŽEM J, SALAPURA V. Sudden onset of severe anterior knee pain and knee locking during sleep[J]. *Skeletal Radiol*, 2016, 45(3): 407-408,431-432.
- [3] GOKI-KAMEI G K, NORIMASA-MATSUBARA NM, TERUYA-SU-TANAKA TT, et al. Intra-articular Localized Haemangioma of the Knee Mimicking Localized Pigmented Villonodular Synovitis: A Case Report[J]. *Malays Orthop J*, 2017, 11(1): 60-63.
- [4] SHINTO A S, KAMALESHWARAN K K, CHAKRABORTY S, et al. Radiosynovectomy of Painful Synovitis of Knee Joints Due to Rheumatoid Arthritis by Intra-Articular Administration of ¹⁷⁷Lu-Labeled Hydroxyapatite Particulates: First Human Study and Initial Indian Experience[J]. *World J Nucl Med*, 2015, 14(2):81-88.
- [5] HUAHUI Z, DAN X, HONGFEI J, et al. Evaluation of a new tension relief system for securing wound closure: A single-centre, Chinese cohort study[J]. *Plast Surg (Oakv)*, 2016, 24(3): 177-182.
- [6] NORDAL H H, BROKSTAD K A, SOLHEIM M, et al. Calprotectin (S100A8/A9) has the strongest association with ultrasound-detected synovitis and predicts response to biologic treatment: results from a longitudinal study of patients with established rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1):3.
- [7] THAISS W M, NIKOLAOU K, SPENGLER W, et al. Imaging diagnosis in relapsing polychondritis and correlation with clinical and serological data[J]. *Skeletal Radiol*, 2016, 45(3): 339-346.
- [8] UNLU E N, TURHAN Y, KOS D M, et al. Assessment of anterior subcutaneous hypersignal on proton density-weighted MR imaging of the knee and relationship with anterior knee pain[J].

- Diagn Interv Imaging, 2017, 98(4): 339-345.
- [9] WALKER J A, EWALD T J, LEWALLEN E, et al. Intra-articular implantation of collagen scaffold carriers is safe in both native and arthrofibrotic rabbit knee joints [J]. Bone Joint Res, 2017, 6(3):162-171.
- [10] GEORGIANNOS D, BOUTSIADIS A, AGATHANGELIDIS F, et al. Arthroscopically-assisted mini open partial synovectomy for the treatment of localized pigmented villonodular synovitis of the knee. A retrospective comparative study with long-term follow up[J]. Int Orthop, 2017, 41(5): 925-930.
- [11] ZHANG Y, JOYCE M, SCHILS J, et al. Coexisting sarcoïdal granulomatous inflammation and diffuse tenosynovial giant cell tumor of the knee after a total knee replacement: a case report[J]. Skeletal Radiol, 2016, 45(12): 1735-1740.
- [12] TEIXEIRA J M, DIAS E V, PARADA C A, et al. Intra-Articular Blockade of P2X7 Receptor Reduces the Articular Hyperalgesia and Inflammation in the Knee Joint Synovitis Especially in Female Rats[J]. J Pain, 2017, 18(2): 132-143.
- [13] SOOD A, SHARMA A, CHOUHAN D K, et al. Failed Radiation Synovectomy in Diseased Knee Joint with Missed Tuberculous Synovitis[J]. World J Nucl Med, 2016, 15(3): 206-208.
- [14] VAN SPIL W E, NAIR S C, KINDS M B, et al. Systemic biochemical markers of joint metabolism and inflammation in relation to radiographic parameters and pain of the knee: data from CHECK, a cohort of early-osteoarthritis subjects [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23(1): 48-56.
- [15] HARMAN H, TEKEOĞLUİ, TAKCI S, et al. Improvement of large-joint ultrasonographic synovitis is delayed in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis: results of a 12-month clinical and ultrasonographic follow-up study of a local cohort[J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(8): 1367-1374.
- [16] CHEN W H, LIU X X, TONG P J, et al. Diagnosis and management of knee osteoarthritis: Chinese medicine expert consensus (2015)[J]. Chin J Integr Med, 2016, 22(2): 150-153.
- [17] QIU H, WANG Q. Risk assessment for clinical external application of calomel [J]. China J Chin Mat Med, 2015, 40(14): 2706-2710.
- [18] 曹永飞,贾鹏,王长海.滑膜炎颗粒口服联合中药外敷治疗急性创伤性膝关节滑膜炎临床研究[J].中国中医急症,2015,24(3):413-414,456.
- [19] LIU J, MO X, WU D, et al. Efficacy of a Chinese herbal medicine for the treatment of atopic dermatitis: a randomised controlled study[J]. Complement Ther Med, 2015, 23(5):644-651.
- [20] YAN X, YAN Z, LIU W, et al. External application of traditional Chinese medicine in the treatment of bone cancer pain: a meta-analysis[J]. Support Care Cancer, 2016, 24(1): 11-17.
- [21] SHIMADA K, KOMIYA A, YOKOGAWA N, et al. Impact of the size and number of swollen joints on serum C-reactive protein level and erythrocyte sedimentation rate in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study in Japan [J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(2): 427-431.
- [22] INCIARTE-MUNDO J, RAMIREZ J, HERNÁNDEZ MV, et al. Calprotectin and TNF trough serum levels identify power Doppler ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients in remission or with low disease activity [J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18(1):160.
- [23] 赵颖琳,张斌,焦群.外敷滑膜膏内服二术苓皮汤治疗膝关节滑膜炎 1050 例[J].陕西中医,2010,31(6):701-702.

(本文编辑 马薇)