

本文引用:孙悦,冯帅华,杨 届,金 珊,吴官保. 超微肿痛贴联合独活寄生汤治疗膝骨关节炎的疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2021,41(3): 453-456.

## 超微肿痛贴联合独活寄生汤治疗膝骨关节炎的疗效观察

孙悦<sup>1</sup>,冯帅华<sup>2</sup>,杨 届<sup>2</sup>,金 珊<sup>1</sup>,吴官保<sup>2\*</sup>

(1.湖南中医药大学,湖南长沙 410208;2.湖南省中医药研究院附属医院,湖南长沙 410006)

**〔摘要〕**目的 观察超微肿痛贴联合独活寄生汤治疗膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)的临床疗效及其对骨代谢标志物的影响。**方法** 选取2019年4月至2019年12月湖南省中医药研究院附属医院骨伤科住院部的70例KOA患者,随机均等分为观察组与对照组,各35例,观察组予超微肿痛贴外敷联合独活寄生汤内服治疗,对照组予独活寄生汤内服治疗,两组均以14d为1个疗程。治疗1个疗程后进行疗效评价,采用西安大略麦克马斯特大学骨关节炎指数(the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index, WOMAC)评分对治疗前后膝关节疼痛、僵硬和功能活动度进行评价,对骨代谢标志物[骨钙素(bone gla protein, BGP)、骨保护素(osteoprotegerin, OPG)及骨特异性碱性磷酸酶(bone specific alkaline phosphatase, BALP)]水平变化情况进行评价。**结果** 观察组有效33例,无效2例,有效率94.29%;对照组有效26例,无效9例,有效率74.29%( $P<0.05$ );治疗后与对照组比较,观察组患者WOMAC评分降低( $P<0.05$ ),骨代谢检测指标BGP、OPG及BALP水平均明显升高( $P<0.05$ )。**结论** 超微肿痛贴外敷联合独活寄生汤内服可有效改善KOA患者生理功能、疼痛、僵硬等,其可能机制是通过促进骨代谢以保护软骨功能,进而减缓KOA进程,值得临床推广应用。

**〔关键词〕** 膝骨关节炎;超微肿痛贴;独活寄生汤;骨代谢

**〔中图分类号〕**R274.9

**〔文献标志码〕**B

**〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.03.024

### Observation of Curative Effect on Knee Osteoarthritis Treated by Ultramicro Swelling and Pain Paste Combined with Duhuo Jisheng Decoction

SUN Yue<sup>1</sup>, FENG Shuaihua<sup>2</sup>, YANG Jie<sup>2</sup>, JIN Shan<sup>1</sup>, WU Guanbao<sup>2\*</sup>

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Changsha, Hunan 410006, China)

**〔Abstract〕 Objective** To observe the clinical effect and effect on bone metabolism markers on knee osteoarthritis (KOA) treated by ultramicro swelling and pain paste combined with Duhuo Jisheng Decoction. **Methods** 70 patients with KOA were selected from the department of orthopedics and traumatology of Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital from April 2019 to December 2019, and randomly divided into the observation group and the control group, 35 cases in each group. The observation group was treated with ultramicro swelling and pain paste combined with internal administration of Duhuo Jisheng Decoction, while the control group was treated with internal administration of Duhuo Jisheng Decoction. Both groups were treated with 14 days as a course of treatment, and the efficacy was evaluated after one course of treatment. The Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index (WOMAC) score was used to evaluate the pain, stiffness and functional activity of knee before and after treatment, and the changes of bone metabolic markers [bone gla protein (BGP), osteoprotegerin (OPG) and bone specific alkaline phosphatase (BALP)] were evaluated. **Results** In the observation group, 33 cases were effective and 2

**〔收稿日期〕**2020-04-29

**〔基金项目〕**湖南省科技厅资助项目(2018JJ2235);湖南省教育厅资助项目(17C1218)。

**〔作者简介〕**孙悦,男,在读硕士研究生,研究方向:中医骨伤科学。

**〔通讯作者〕**\*吴官保,男,博士,二级主任医师,硕士研究生导师,E-mail:yhywgb@126.com。

cases were ineffective, the effective rate was 94.29%. In the control group, 26 cases were effective and 9 cases were ineffective, with an effective rate of 74.29% ( $P<0.05$ ). After treatment, compared with the control group, WOMAC score in the observation group were decreased ( $P<0.05$ ), and the levels of BGP, OPG and BALP in bone metabolism were significantly increased ( $P<0.05$ ).

**Conclusion** External application of ultramicro swelling and pain paste combined with Duhuo Jisheng Decoction can effectively improve the physiological function, pain and stiffness of patients with KOA. The possible mechanism is to protect the function of cartilage by promoting bone metabolism, thus slowing down the process of KOA, which is worthy of clinical promotion and application.

[**Keywords**] knee osteoarthritis; ultramicro swelling and pain paste; Duhuo Jisheng Decoction; bone metabolism

膝关节关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是以膝关节退行性变、骨代谢异常及骨质增生为主要病理特征,多发于中老年人的一类骨伤科疾患<sup>[1]</sup>。据统计60周岁以上老年人群 KOA 患病率高达 60%<sup>[2]</sup>,且其患病率随着我国人口老龄化的发展逐年上升,严重影响病人生活质量。目前,国内骨关节炎指南及专家共识提出 KOA 的治疗方式主要为西药干预治疗及手术治疗,西药干预治疗易出现镇痛效果不显著及胃肠道刺激、加速软骨病损等不良反应;手术治疗存在机体损伤、术后康复等问题<sup>[3]</sup>。多项研究<sup>[4-5]</sup>表明,独活寄生汤对 KOA 等疾病有较好疗效,其具有加快局部组织微循环、抗炎止痛等现代药理学作用。超微肿痛贴外敷治疗疾病是以皮肤为介质,通过皮肤对有效药物的吸收以实现治疗目标。传统外敷药物普遍存在药材粒径过大、吸收率低、皮肤致敏率过高等缺点。超微饮片粒径小于 75  $\mu\text{m}$ ,降低了药物粒径,增加了药物与皮肤的接触,使其吸收率与利用率增加,并且超微肿痛贴含药量较高,能够长时间维持局部血药浓度,药效较为持久;在与皮肤保持接触时,透气性好,皮肤刺激小,舒适度高。课题组观察超微肿痛贴外敷联合独活寄生汤内服治疗 KOA 的临床疗效及其对骨代谢标志物的影响,探讨可能的作用机制,现将方法与结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 4 月至 2019 年 12 月湖南省中医药研究院附属医院骨伤科 70 例辨证为寒湿闭阻型 KOA 住院患者,采用随机数字表法将病人按比例分为观察组和对照组,每组 35 例。观察组男 23 例,女 12 例,年龄 50~70(61.5 $\pm$ 1.6)岁,病程 6~12(8.24 $\pm$ 1.39)月。对照组男 24 例,女 11 例,年龄 50~70(61.3 $\pm$ 1.4)岁,病程 7~12(8.37 $\pm$ 1.25)月。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 病例选择

1.2.1 西医诊断标准 参照中华医学会骨科学分会《骨关节炎诊治指南(2018 年版)》诊断标准<sup>[6]</sup>:(1)近 1 个月膝关节疼痛、肿胀;(2)晨僵且时间 $<30$  min;(3)膝部骨擦音;(4)影像学检查提示有骨质增生、骨

关节炎改变;(5)关节穿刺液有骨关节病改变。满足上述诊断标准可确立临床诊断。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中医病证诊断疗效标准》<sup>[7]</sup>。寒湿痹阻型 KOA 辨证诊断标准:素体禀赋不足,膝关节、肌肉疼痛重着甚或肿胀散漫,遇寒痛甚,关节屈伸不利,舌质淡,苔白腻,脉濡缓。

1.2.3 纳入标准 (1)符合上述中医及西医诊断标准;(2)符合《2017 年美国骨科医师协会膝骨性关节炎治疗指南》<sup>[8]</sup>中疾病诊断标准的 I、II 期 KOA 患者;(3)近 1 个月内未使用同类药物;(4)半年以内未使用激素类药物;(5)自愿接受此项研究患者,并签署知情同意书;(6)年龄在 50~70 岁。

1.2.4 排除标准 (1)对本研究药物过敏者;(2)合并有肿瘤、心脑血管疾病等重症患者;(3)难以坚持或对此研究治疗抵触者。

### 1.3 治疗方法

1.3.1 观察组 超微肿痛贴外敷联合独活寄生汤内服治疗。清洁患处皮肤,予以超微肿痛贴(湘潭普金医疗科技有限公司,批号 20140328)外敷病变膝关节,每次 12 h,每日 1 次。同时予以独活寄生汤 14 剂内服,独活寄生汤(独活 12 g,桑寄生 30 g,秦艽 12 g,防风 12 g,细辛 3 g,川芎 12 g,当归 12 g,生地黄 15 g,赤芍 15 g,肉桂心 6 g,茯苓 12 g,杜仲 15 g,牛膝 15 g,人参 6 g,甘草 6 g)由湖南省中医药研究院附属医院中药房统一煎制成中药汤剂,每日 1 剂,分两次温服。

1.3.2 对照组 患者只进行独活寄生汤 14 剂内服治疗,具体方药及剂量同观察组。

1.3.3 疗程 两组均以 14 d 为 1 个疗程,治疗 1 个疗程后进行疗效评价。

### 1.4 观察指标

(1)临床疗效参照《临床疾病诊断与疗效判断标准》<sup>[9]</sup>。痊愈:受试者膝关节肿胀、疼痛基本消失,膝关节活动度恢复正常,日常生活不受影响;显效:受试者膝关节轻微肿胀、疼痛,日常活动无明显受限;有效:受试者膝关节肿胀、疼痛、活动受限,但较治疗前有所改善;无效:受试者膝关节疼痛肿胀等临床症状、体征未见改善。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。(2)采用西安大略麦克马斯特大学骨关节炎指数

(the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index, WOMAC)评分<sup>[10-12]</sup>观察治疗前后膝关节疼痛、僵硬和功能活动度,评分越高膝关节功能越差。(3)采用酶联免疫测定检测两组患者治疗前后血清骨代谢标志物水平。骨代谢指标包括:骨钙素(bone gla protein, BGP)、骨保护素(osteoprotegerin, OPG)及骨特异性碱性磷酸酶(bone specific alkaline phosphatase, BALP)。

### 1.5 统计学方法

所有数据采用 SPSS 21.0 统计软件进行处理。计量资料若符合正态性及方差齐性,数据以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,两组比较采用 *t* 检验,多组比较采用方差分析,不符合正态性,则多组比较采用秩和检验;等级资料采用秩和检验或 *Radit* 分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 KOA 患者临床疗效比较

观察组临床疗效总有效率 94.29%(33/35) 高于对照组的 74.29%(26/35),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组 KOA 患者治疗前后 WOMAC 关节功能评分变化

治疗前,两组患者 WOMAC 关节功能评分差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者 WOMAC

评分中的生理功能、疼痛程度、僵硬程度各项评分均改善( $P<0.05$ ),且观察组改善情况优于对照组( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组 KOA 患者治疗前后骨代谢指标变化

治疗前,两组骨代谢相关指标差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组 BGP、OPG 及 BALP 水平均明显升高,且观察组较对照组升高明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

## 3 讨论

根据 KOA 的临床表现与特征,其可归属于中医学“劳损”“筋伤”等范畴。《灵枢·百病始生》记载:“风雨寒热,不得虚,邪不能独伤人。”高龄人群因年老体衰,素体肝肾不足,再加之风寒湿邪入侵致使肝肾之精不能濡养筋骨,从而出现膝部疼痛或下肢其他关节活动障碍等症状,属本虚标实之证。故以滋补肝肾、祛风除湿止痛为主要治疗原则。独活寄生汤方中诸药合用共同发挥补益肝肾、祛风除湿之效。研究表明<sup>[13]</sup>,独活寄生汤具有抗炎、止痛及改善下肢微循环等现代药理学作用,广泛应用于临床。

前期实验研究<sup>[14-17]</sup>表明,超微肿痛贴(川芎、白芷、延胡索、姜黄、莪术、乳香、没药、红花、当归、大黄、蒲黄、山楂、冰片等)可有效降低细胞因子介导的炎症反应,如影响血清骨桥蛋白(serum osteopontin, OPN)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,

表 1 两组 KOA 患者临床疗效比较[例(%)]

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	有效	无效	总有效	Z 值	P 值
对照组	35	5(14.29)	10(28.57)	11(31.43)	9(25.71)	26(74.29)	-2.296	0.022
观察组	35	8(22.86)	16(45.71)	9(25.71)	2(5.71)	33(94.29)		

表 2 两组 KOA 患者治疗前后 WOMAC 关节功能评分变化(分,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	生理功能		疼痛程度		僵硬程度	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	55.10±2.46	51.00±1.70 <sup>#</sup>	13.00±1.49	10.20±1.32 <sup>#</sup>	7.30±0.95	6.00±1.33 <sup>#</sup>
观察组	35	54.90±2.42	46.90±1.29 <sup>**</sup>	12.70±1.42	7.50±1.51 <sup>**</sup>	7.20±0.92	4.40±0.84 <sup>**</sup>
<i>t</i> 值		0.183	6.796	0.461	4.262	0.239	3.214
<i>P</i> 值		0.857	0.000	0.650	0.000	0.813	0.005

注:与治疗前比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$

表 3 两组 KOA 患者治疗前后骨代谢指标变化( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	BGP( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )		OPG( $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ )		BALP( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	5.23±0.07	6.34±0.29 <sup>#</sup>	3.97±0.31	4.20±0.30 <sup>#</sup>	36.50±0.81	42.57±1.76 <sup>#</sup>
观察组	35	5.26±0.09	7.61±0.23 <sup>**</sup>	4.03±0.23	4.64±0.43 <sup>**</sup>	36.75±0.87	54.58±1.40 <sup>**</sup>
<i>t</i> 值		0.868	10.788	0.521	2.582	0.671	16.878
<i>P</i> 值		0.397	0.000	0.609	0.019	0.511	0.000

注:与治疗前比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$



TNF- $\alpha$ )从而加快膝关节局部微循环及炎性因子的吸收,有效减轻膝关节疼痛、僵硬等一系列症状,延缓膝关节退变进程。方中川芎、白芷共同发挥祛风除湿之功效为君药;延胡索、姜黄、莪术行气止痛,乳香、没药、红花、当归活血化瘀共为臣药;佐药以大黄、蒲黄、山楂消肿止痛,冰片通诸窍。诸药合用,共奏祛风除湿、活血化瘀之效。现代药理研究<sup>[18]</sup>表明,川芎等中药所含有效成分可消除堆积在人体中过多的氧自由基,减缓关节软骨细胞损伤,达到延缓骨性关节炎发展、促进关节软骨修复的作用。该方是以蔡光先教授专利“肿痛消巴布膏”<sup>[19]</sup>为基础,通过改良方药及剂型研制而来。针对普通饮片粒径较大、不易吸收等问题,提高饮片溶出率及吸收率,增强中药疗效、便于临床应用。本研究中,观察组临床疗效总有效率为94.29%(33/35),高于对照组74.29%(26/35),证实超微肿痛贴外敷联合独活寄生汤内服有利于改善KOA患者的关节活动功能及临床症状。

成骨、破骨细胞代谢紊乱是导致关节局部骨破坏以及全身性骨丢失的重要因素<sup>[20]</sup>。骨代谢标志物中,BGP在骨形成和吸收时可有效反映成骨细胞活性,对早期KOA具有一定诊断价值<sup>[21-22]</sup>。OPG能够有效地抑制软骨凋亡,在KOA进程中发挥保护软骨的作用<sup>[23]</sup>。BALP主要由成骨细胞分泌,其作用为保持局部组织细胞碱性程度,促进骨质矿化,被认为是反映成骨细胞活动程度最精确的指标<sup>[24-25]</sup>。本研究中,两组患者经治疗后骨代谢标志物均有所升高,且观察组升高更为明显( $P<0.05$ ),表明超微肿痛贴外敷联合独活寄生汤内服可改善KOA患者骨代谢指标,且比单纯内服独活寄生汤疗效佳。

综上所述,超微肿痛贴外敷联合独活寄生汤内服可有效改善KOA患者生理功能、疼痛、僵硬等表现,其通过促进骨代谢从而保护软骨功能,可有效减缓KOA进程。

## 参考文献

- [1] 向珍蛹,茅建春,徐先国,等.膝关节炎中医证型分布的流行病学研究[J].上海中医药杂志,2012,46(12):5-8.
- [2] 林承宇,陈海鹏,陈凯.膝关节炎非手术治疗进展[J].风湿病与关节炎,2018,7(6):71-75.
- [3] 罗海恩,苏新平,汤英,等.中药封包联合玻璃酸钠治疗膝关节炎36例临床观察[J].湖南中医杂志,2019,35(11):58-60.
- [4] 邝高艳,谭旭仪,卢敏,等.基于虚、瘀、毒理论构建慢性筋骨疾病防治体系[J].湖南中医药大学学报,2021,41(2):196-199.
- [5] 邝高艳,严可,柴爽,等.独活寄生汤加减治疗膝关节炎疗效及安全性的Meta分析[J].中医药导报,2016,22(17):59-62.
- [6] 中华医学会骨科学分会.骨关节炎诊治指南(2018版)[J].中华骨

- 科杂志,2018,27(10):793-796.
- [7] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].北京:中国医药科技出版社,2012:214-215.
- [8] 陈庆奇,龚敬乐.基于国内外指南的适用于我国全科医疗的膝骨关节炎诊疗流程[J].中国全科医学,2016,19(2):125-129.
- [9] 王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准[M].北京:科学技术文献出版社,2010:564.
- [10] BELLAMY N, BUCHANAN W W, GOLDMITH C H, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to the hip or knee[J]. The Journal of Rheumatology, 1988, 15(12): 1833-1840.
- [11] BELLAMY N. Pain assessment in osteoarthritis: Experience with the WOMAC osteoarthritis index[J]. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 1989, 18(4 Suppl 2): 14-17.
- [12] WOLFE F. Determinants of WOMAC function, pain and disability scores: evidence of the role of low back pain, symptom counts, fatigues and depression in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and fibromyalgia[J]. Rheumatology, 1999, 38: 355-361.
- [13] 李西海,张翼,叶蕻芝,等.独活寄生汤治疗风寒湿痹型膝关节炎的机制[J].中医正骨,2012,24(1):68-71.
- [14] 刘泽庚,姚红艳,吴官保,等.超微肿痛贴治疗膝骨性关节炎的疗效及其对血清OPN的影响[J].湖南中医药大学学报,2014,34(3):43-45.
- [15] 吴官保,张森,冯帅华,等.超微肿痛贴对兔膝骨性关节炎关节液中TNF- $\alpha$ 影响的研究[J].湖南中医杂志,2018,34(1):154-156.
- [16] 姚红艳,刘泽庚,吴官保.超微肿痛贴治疗膝骨性关节炎30例疗效观察[J].湖南中医杂志,2013,29(12):10-12.
- [17] 杨屈,吴官保,冯帅华.超微肿痛贴配合针刺膝五针治疗早期膝骨性关节炎30例[J].湖南中医杂志,2016,32(2):73-74.
- [18] 舒冰,周重建,马迎辉,等.中药川芎中有效成分的药理作用研究进展[J].中国药理学通报,2006,22(9):1043-1047.
- [19] 匡建军,张信成,罗星华,等.肿痛消巴布膏对炎性渗出液中PGE<sub>2</sub>、IL-6含量的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(5):236-237.
- [20] DRIBAN J B, EATON C B, AMIN M, et al. Glucose homeostasis influences the risk of incident knee osteoarthritis: Data from the osteoarthritis initiative[J]. Journal of Orthopaedic Research, 2017, 35(10): 2282-2287.
- [21] 陈旭,余进伟,赵运亮,等.膝关节液和血清中骨钙素、基质金属蛋白酶1及胰岛素样生长因子I含量与软骨损伤关系的初步研究[J].中医正骨,2016,28(2):20-22.
- [22] KUMM J, TAMM A, LINTROP M, et al. Diagnostic and prognostic value of bone biomarkers in progressive knee osteoarthritis: A 6-year follow-up study in middle-aged subjects[J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2013, 21(6): 815-822.
- [23] SHIMIZU S, ASOU Y, ITOH S, et al. Prevention of cartilage destruction with intraarticular osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin in a murine model of osteoarthritis [J]. Arthritis and Rheumatism, 2007, 56(10): 3358-3365.
- [24] 颜如冰.不同部位骨关节炎与骨代谢、E<sub>2</sub>、T及PTH关系的临床研究[D].成都:四川大学,2007.
- [25] 张萌萌.中国老年学学会骨质疏松委员会骨代谢生化指标临床应用专家共识[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(11):1263-1272.