

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.07.012

❖ 临床研究 ❖

肿痛安胶囊治疗风痰瘀血阻络型 KOA 的疗效及其对关节滑液中 IL-1 β 、OPN 及血液流变学的影响

李冰玥, 张晞倩, 吴娟, 赖海燕

(成都市第三人民医院药学部, 四川 成都 610000)

【摘要】目的: 观察肿痛安胶囊治疗风痰瘀血阻络型膝骨关节炎 (KOA) 临床疗效及其对关节滑液中白细胞介素-1 β (IL-1 β)、骨桥蛋白 (OPN) 及血液流变学的影响。**方法:** 按治疗方法不同将 156 例风痰瘀血阻络型 KOA 患者分为实验组和对照组, 每组各 78 例。对照组使用常规西医治疗, 实验组常规西医治疗基础上服用肿痛安胶囊。检测两组治疗前、后关节滑液 IL-1 β 、OPN 水平及血液流变学 [高切全血粘度 (nbh)、低切全血粘度 (nbl)、血浆黏度 (PV)、红细胞电泳指数], 评估患者症状体征评分变化及疗效。**结果:** 实验组总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 实验组症状体征评分低于对照组 ($P < 0.05$), 关节滑液 IL-1 β 、OPN 水平低于对照组 ($P < 0.05$), nbh、nbl、PV 低于对照组 ($P < 0.05$), 红细胞电泳指数高于对照组 ($P < 0.05$)。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 在常规西医基础上应用肿痛安胶囊可更有效减轻风痰瘀血阻络型 KOA 患者炎症状态, 改善血液流变学及临床症状体征。

【关键词】 膝骨关节炎; 肿痛安胶囊; 白细胞介素-1 β ; 骨桥蛋白; 血液流变学

【中图分类号】 R684.3; R274.9 **【文献标志码】** A

Curative effect of Zhongtongan Capsules on KOA of wind-phlegm blood stasis type and its influence on IL-1 β , OPN in synovial fluid and hemorheology

LI Bing-yue, ZHANG Xi-qian, WU Juan, LAI Hai-yan

(Department of Pharmacy, the Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610000, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective: To observe the clinical curative effect of Zhongtongan Capsules on knee osteoarthritis (KOA) of wind-phlegm blood stasis type, and its influence on interleukin-1 β (IL-1 β), osteopontin (OPN) in synovial fluid and hemorheology. **Methods:** 156 patients with KOA of wind-phlegm blood stasis type were selected. They were divided into experimental group and control group according to the treatment methods, with 78 cases in each group. Patients in the control group were treated with conventional western medicine, while those in the experimental group were treated with Zhongtongan Capsules based on the treatment of control group. The levels of IL-1 β and OPN in synovial fluid, and hemorheology indexes [whole blood high-cut viscosity (nbh), whole blood low-cut viscosity (nbl), plasma viscosity (PV), erythrocyte electrophoresis index] before and after treatment were detected. The changes in scores of symptoms and signs, and curative effect were evaluated. **Results:** The total response rate of experimental group was higher than that of control group ($P < 0.05$). After treatment, scores of symptoms and signs in experimental group were lower than those in control group ($P < 0.05$), and the levels of IL-1 β and OPN in synovial fluid were lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, nbh, nbl and PV in experimental group were lower than those in control group ($P < 0.05$), while erythrocyte electrophoresis index was higher than that in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The application of Zhongtongan Capsules on basis of routine western medicine can more effectively alleviate inflammatory status in KOA patients of wind-phlegm blood stasis type, improve hemorheology and clinical symptoms and signs.

【Key words】 Knee osteoarthritis; Zhongtongan Capsules; Interleukin-1 β ; Osteopontin; Hemorheology

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 好发于中老年人, 临床表现包括关节疼痛、僵硬以及功能受限等, 并且晚期致残率高^[1]。当前, 临床尚未明确

KOA 具体发病机制。近年来, 人们越来越重视 KOA 发生以及发展中免疫、炎症因子的作用^[2]。KOA 患者存在滑液炎症因子 [包括白细胞介素-1 β (IL-1 β)

及 IL-6 等] 异常升高现象^[3-4]。KOA 发病中,骨桥蛋白(osteopontin, OPN)能够通过调节局部相关细胞因子分泌水平加重炎症反应^[5]。现阶段,临床常用药物治疗法治疗 KOA,以缓解疼痛、减轻临床症状、提高关节功能、延缓疾病进展等为主。但是,单一西药药物治疗 KOA 起效较慢,病情控制效果欠佳。中医治疗 KOA 已经积累了丰富的临床经验,并且具有独特疗效优势^[6]。KOA 在中医中属“骨痹”及“痹症”等范畴,肾虚与血瘀属于疾病发生及进展主要因素。肿痛安胶囊为治疗风痰瘀血阻络所致痹病常用药物,可有效改善关节肿胀疼痛。当前,关于肿痛安胶囊用于风痰瘀血阻络型 KOA 临床治疗的研究较少。本文拟探究肿痛安胶囊对风痰瘀血阻络型 KOA 患者关节滑液中 IL-1 β 、OPN 表达水平及血液流变学的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 7 月至 2020 年 8 月成都市第三人民医院收治的 156 例风痰瘀血阻络型 KOA 患者,按

治疗方法不同分为实验组和对照组,每组各 78 例。纳入标准:(1)符合 2010 年版《骨关节炎诊断及治疗指南》^[7]中 KOA 诊断标准:①近 30 d 大多数时间存在膝关节疼痛,②伴骨摩擦音,③晨僵 < 30 min,④年龄 \geq 38 岁,⑤骨性膨大,满足①②③④或①②⑤或①④⑤即可;(2)符合瘀血阻滞证标准^[8]:关节刺痛,并且痛处固定,影响活动,关节畸形,或者脸色晦暗,唇舌颜色紫暗,脉沉并且细涩;(3)KOA 放射学分级^[9] 0 ~ II 级,其中 0 级表示无改变,I 级表示轻微骨赘,II 级表示明显骨赘,但是尚未累及关节间隙;(4)签署研究知情同意书。排除标准:(1)合并痛风、风湿或者类风湿等能够诱发膝关节疼痛症状的疾病;(2)近期内已经接受 KOA 的治疗;(3)合并严重脏器疾病、半月板损伤或者急慢性感染等;(4)合并精神类疾病;(5)关节内肿瘤患者。研究符合医院伦理委员会审核要求。两组性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、病程、发病部位、放射学分级等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	病程(月)	发病部位(例)			放射学分级(例)			KOA 病因(例)			CRP(mg/L)	ESR(mm/h)
	男	女				左膝	右膝	双膝	0 级	I 级	II 级	急性挫伤	劳损	暴力打击		
实验组(n=78)	33	45	49.25 \pm 7.36	23.17 \pm 2.34	13.28 \pm 2.35	33	30	15	18	37	23	25	30	23	2.87 \pm 0.41	22.58 \pm 3.94
对照组(n=78)	36	42	51.03 \pm 7.58	23.36 \pm 2.37	12.93 \pm 2.06	35	31	12	20	41	17	24	29	25	2.75 \pm 0.44	21.69 \pm 3.86
χ^2/t 值	0.234		1.488	0.504	0.989	0.409			1.210			0.121			1.762	1.425
P 值	0.629		0.139	0.615	0.324	0.815			0.546			0.941			0.080	0.156

1.2 方法

对照组予以常规治疗,包括健康教育与指导(疾病知识宣教,结合患者每日活动情况,提出改变不良生活习惯建议)、制定个体化运动锻炼方案(比如低强度有氧运动、关节功能训练、关节附近肌肉力量训练)等,服用盐酸氨基葡萄糖胶囊(澳美制药厂)0.75 g,2 次/d;服用尼美舒利(广州白云山医药集团股份有限公司白云山制药总厂)100 mg,2 次/d。实验组于其基础上服用肿痛安胶囊(河北奥星集团药业)0.56 g,3 次/d。所有患者均连续治疗 4 周为 1 疗程,共 1 疗程。

1.3 观察指标

分别在治疗前(入院时)、治疗后(疗程结束后)抽取患者关节滑液 > 0.5 mL 与空腹静脉血 3 mL。其中滑液以 3 000 rpm 转速离心 15 min,取上清液之后封盖、编号,放在 -20 $^{\circ}$ C 冰箱里面保存待测。(1)酶联免疫吸附法进行滑液 IL-1 β (上海双赢生物科技有限公司提供的试剂盒与 OPN(上海润裕生物科

技有限公司)提供的试剂盒水平检测,所有步骤严格按照试剂盒说明书操作。(2)全自动血液流变测试仪(重庆天海医疗设备有限公司)进行血液流变学[高切全血粘度(nbh)、低切全血粘度(nbl)、血浆黏度(PV)、红细胞电泳指数]的检测。(3)观察并记录患者药物不良反应情况。

1.4 症状体征评分与疗效评估

(1)症状体征评分^[10]包括:行走时与从坐位站立时关节疼痛不适、最大行走距离、上下楼梯、蹲下或弯曲关节、屈伸不利、晨僵等,各项评分 0 ~ 3 分,评分范围 0 ~ 21 分,评分越高表明患者症状体征越严重。(2)疗效评估:依据《中药新药临床研究指导原则》^[11]中有关标准。临床控制:各项症状消失,且膝关节功能完全恢复正常,可正常工作生活;显效:各项症状基本消失,并且关节功能基本正常;有效:各项症状及膝关节功能得到改善,但需经常用药物进行镇痛;无效:各项症状没有变化或加重。治疗总有效率 = 临床控制率 + 显效率 + 有效率。

1.5 统计学分析

应用 SPSS19.0 软件进行数据处理。计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行常规 χ^2 检验或者 Yates 校正 χ^2 检验;计量资料均经正态分布检验,用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内治疗前后比较行配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

实验组 41 例临床控制,23 例显效,9 例有效,5 例无效,总有效率 93.59%;对照组 19 例临床控制,28 例显效,18 例有效,13 例无效,总有效率 83.33%;实验组总有效率高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 两组症状体征评分比较

两组治疗前症状体征评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,实验组症状体征评分低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组关节滑液 IL-1 β 、OPN 水平比较

治疗前,两组关节滑液 IL-1 β 、OPN 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,实验组 IL-

1 β 、OPN 水平低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组治疗前后症状体征评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前	治疗后
实验组 ($n = 78$)	14.23 \pm 2.36	6.48 \pm 1.05 *
对照组 ($n = 78$)	14.02 \pm 2.28	8.64 \pm 1.17 *
t 值	0.565	12.135
P 值	0.573	<0.001

* $P < 0.05$,与治疗前比较。

表 3 两组关节滑液 IL-1 β 、OPN 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-1 β (ng/L)		OPN (μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组 ($n = 78$)	12.59 \pm 1.94	6.98 \pm 1.02 *	4.50 \pm 0.72	1.32 \pm 0.23 *
对照组 ($n = 78$)	12.13 \pm 1.85	8.85 \pm 1.43 *	4.44 \pm 0.72	1.79 \pm 0.30 *
t 值	1.516	9.402	0.577	11.217
P 值	0.132	<0.001	0.565	<0.001

* $P < 0.05$,与治疗前比较。

2.4 两组血液流变学比较

治疗前,两组血液流变学指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,实验组 nbh、nbl、PV 低于对照组($P < 0.05$),红细胞电泳指数高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组血液流变学比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	nbh (mPa·s)		Nbl (mPa·s)		PV (ms/s)		红细胞电泳指数	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组 ($n = 78$)	6.48 \pm 1.02	4.52 \pm 0.71 *	15.28 \pm 2.72	9.76 \pm 1.63 *	1.57 \pm 0.26	1.31 \pm 0.22 *	4.09 \pm 0.54	4.78 \pm 0.71 *
对照组 ($n = 78$)	6.23 \pm 0.98	5.19 \pm 0.93 *	14.97 \pm 2.65	11.53 \pm 1.54 *	1.53 \pm 0.24	1.42 \pm 0.23 *	3.93 \pm 0.61	3.85 \pm 0.52
t 值	1.561	5.057	0.721	6.971	0.998	3.052	1.735	9.333
P 值	0.121	<0.001	0.472	<0.001	0.320	0.003	0.085	<0.001

* $P < 0.05$,与治疗前比较。

2.5 两组不良反应比较

观察组恶心与腹泻各 1 例,总发生率 2.56%,对照组 1 例恶心(1.28%),均经对症处理后反应消失。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

本研究中,实验组治疗后症状体征评分均显著低于对照组,表明肿痛安胶囊可改善 KOA 患者症状与体征,这可归因于:风痰瘀血阻络型 KOA 由于痰湿瘀浊胶固,络道闭塞,临床应遵循补益肝肾、散寒除湿以及活血祛瘀止痛等基本治则^[12],而肿痛安胶囊组份中,三七活血化痰通络;天麻熄风解痉;白附子与天南星祛风化痰化痰、定痛止痉;僵蚕散风清热、息风解痉;白芷、羌活以及防风可疏散经路风邪、

除湿止痛,诸药合用可发挥祛风化痰、消肿减痛以及化痰散结功效。

现代医学研究^[13]表明,KOA 为各类炎症介质诱导下产生的局部炎性反应,IL-1 β 属于致炎细胞因子,能够参与水肿形成以及组织破坏等各类病理损伤过程。OPN 可以通过调节相关炎性因子表达等多种方式影响人体关节软骨降解,于 KOA 发病中发挥着重要作用^[14]。既往报道^[15]指出,肿痛安胶囊能够改善 KOA 患者 OPN 表达水平。本研究中,实验组治疗后关节滑液 IL-1 β 、OPN 水平较对照组明显更低,进一步证实了肿痛安胶囊可促进 KOA 患者炎症消退。究其原因可能为:三七属于五加科植物,可发挥消肿镇痛、祛瘀止血以及活血通脉功效,同时有效抑制毛细血管通透性提升,预防炎症反应所致肿胀。关节骨组织之中静脉瘀积阻滞属于骨内

血流动力学主要异常变化,可引起的骨组织内压提升,在 KOA 产生过程中发挥着起重要作用,而活血化瘀药能够改善病变部位微循环状态,化解骨组织之中静脉瘀阻,缓解骨内压力升高造成的病理变化^[16-17]。徐卫东等^[18]研究指出,活血化瘀中药可通过降低患者血液粘度,提高红细胞电泳能力等方式改善微循环系统与组织代谢过程中缺血缺氧状态,达到通经止痛目的。本研究中,实验组治疗后 nbh、nbl、PV 明显低于对照组,且红细胞电泳指数明显更高,与上述研究观点相符,表明肿痛安胶囊能够改善 KOA 患者血液流变学。分析其原因可能与肿痛安胶囊具有改善机体血液循环、有效清除自由基以及降低炎症刺激等作用密切相关。肿痛安胶囊可减轻静脉瘀滞状况,从而改善血液循环,促进关节液之中正常理化成分以及机体正常代谢恢复,最终获得治疗 KOA 疗效。本研究中,两组不良反应发生率相当,均较轻微,予以对症处理后消失,表明肿痛安胶囊安全性高。

综上,肿痛安胶囊结合常规西医治疗风痰瘀血阻络型 KOA,能够更好改善机体炎症反应及血液流变学,促进相关症状体征恢复,且不会引发严重不良反应,应用安全有效。但本研究具有样本量较少、为单中心研究等局限性,有待后续大样本及多中心研究进一步论证、补充与完善。

参考文献

[1] Benner RW, Shelbourne KD, Bauman SN, *et al.* Knee osteoarthritis: Alternative range of motion treatment[J]. *Orthopedic Clinics of North America*, 2019, 50(4): 425 - 432.

[2] Timmins KA, Leech RD, Batt ME, *et al.* Running and knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis[J]. *American Journal of Sports Medicine*, 2017, 45(6): 1447 - 1457.

[3] Schell J, Scofield RH, Barrett JR, *et al.* Strawberries improve pain and inflammation in obese adults with radiographic evidence of knee osteoarthritis[J]. *Nutrients*, 2017, 9(9): 949.

[4] Zhang Y, Zeng Y. Curcumin reduces inflammation in knee osteoarthritis rats through blocking TLR4 /MyD88/NF- κ B signal pathway[J]. *Drug Development Research*, 2019, 80(3): 353 - 359.

[5] Borgonio-Cuadra VM, González-Huerta NC, Rojas-Toledo EX, *et al.* Genetic association analysis of osteopontin and matrix gla protein genes polymorphisms with primary knee osteoarthritis in Mexican population[J]. *Clinical Rheumatology*, 2019, 38(1): 223 - 228.

[6] 王爱国, 吕佳康, 谷福顺, 等. 中医中药治疗膝骨关节炎的新药研究及评价[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(14): 1379 - 1381.

[7] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南(2010年版)[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(6): 416 - 419.

[8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1994: 48 - 49.

[9] Lawrence JS. Rheumatism in population[M]. London: William Heinemann Me&Books LTD, 1997: 153.

[10] 张奉春. 我国治疗关节炎药物疗效评价标准研讨第一次会议纪要[J]. *中华风湿病学杂志*, 1999, 3(4): 260 - 261.

[11] 吕佳康. 慢性阻塞性肺疾病中药新药临床研究指导原则制定的可行性探讨[J]. *中国临床药理学杂志*, 2013, 29(6): 447 - 480.

[12] 李玉彬, 陈翰宇, 付立新, 等. 活血散精简方治疗膝关节骨关节炎的临床疗效研究[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(19): 2357 - 2361.

[13] Kobayashi H, Suzuki R, Sato K, *et al.* Effect of Kaempferia parviflora extract on knee osteoarthritis[J]. *Journal of Natural Medicines*, 2018, 72(1): 136 - 144.

[14] Yuan Y, Liu Q, Zhang F, *et al.* Effect of ligand-receptor interaction of osteopontin-CD44 on the expression of hyaluronic acid in human knee osteoarthritic chondrocytes in vitro[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2020, 45(9): 1015 - 1023.

[15] 吴斌, 李延萍. 基于 ROST-CM 文本分析骨关节炎的中医证候及用药规律[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(4): 253 - 255.

[16] Sharma L. Osteoarthritis of the Knee[J]. *New England Journal of Medicine*, 2021, 384(1): 51 - 59.

[17] Perlman A, Fogerite SG, Glass O, *et al.* Efficacy and safety of massage for osteoarthritis of the knee: A randomized clinical trial[J]. *Journal of General Internal Medicine*, 2019, 34(3): 379 - 386.

[18] 徐卫东, 陈正, 吴滢, 等. 强筋壮骨方联合硫酸氨基葡萄糖胶囊治疗膝骨性关节炎临床研究[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(4): 1663 - 1665.

(收稿日期: 2022 - 02 - 03

修回日期: 2022 - 03 - 17)