

● 中医伤科 ●

引用:张皖浩,张安,周廷龙,朱磊,江树连.黄芩清热除痹胶囊联合骨疽拔毒散外敷治疗膝关节急性创伤性滑膜炎 45 例[J].湖南中医杂志,2024,40(4):60-63,87.

黄芩清热除痹胶囊联合骨疽拔毒散外敷 治疗膝关节急性创伤性滑膜炎 45 例

张皖浩,张安,周廷龙,朱磊,江树连

(安徽中医药大学,安徽 合肥,230012)

[摘要] 目的:观察黄芩清热除痹胶囊联合骨疽拔毒散外敷治疗膝关节急性创伤性滑膜炎的临床疗效。方法:采用随机数字表法将受试者随机分成 2 组,每组各 45 例。对照组采用膝关节支具制动加塞来昔布胶囊口服治疗,治疗组在对照组基础上加黄芩清热除痹胶囊口服联合骨疽拔毒散外敷治疗。比较 2 组治疗前后膝关节肿胀程度、膝关节疼痛视觉模拟量表(VAS)评分、中医证候积分、Lysholm 膝关节功能评分、实验室指标[包括红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)],观察不良反应,评价综合疗效。结果:总有效率治疗组为 95.56%(43/45),对照组为 86.67%(39/45),差异有统计学意义($P<0.05$)。2 组膝关节肿胀程度、膝关节疼痛 VAS 评分、中医证候积分、Lysholm 膝关节功能评分及实验室各项指标治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:黄芩清热除痹胶囊联合骨疽拔毒散外敷对膝关节急性创伤性滑膜炎患者作用显著,能有效减轻膝关节疼痛、改善患者症状评分,抑制 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子表达,且无明显不良反应。

[关键词] 膝关节急性创伤性滑膜炎;黄芩清热除痹胶囊;五味骨疽拔毒散;湿热阻络

[中图分类号] R274.967 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2024.04.016

膝关节急性创伤性滑膜炎是一种由于膝关节外伤或过度运动,导致膝关节过度磨损出现的一种无菌性炎症,主要表现为患侧膝关节疼痛肿胀、皮温升高,同时伴有活动障碍及炎症指标增高等,经久不愈后,关节滑膜会出现增厚、粘连,最终发展为慢性滑膜炎及骨关节炎^[1-2]。临床常采用的治疗方法为非甾体类抗炎药、激素、关节积液抽吸及手术等,这些治疗在短期内对患者症状有一定缓解,但无法彻底治愈疾病,特别是对患者的关节肿胀、活动功能改善效果欠佳,且易出现停药后复发等问题^[3]。

中医学通过膝关节急性创伤性滑膜炎形成的病因病机进行辨证论治,将其分为气血瘀滞证、湿

热阻络证等,总结出活血化瘀、通络止痛等治疗大法。黄芩清热除痹胶囊是安徽中医药大学第一附属医院研制的院内制剂,功能清热利湿、祛风止痛。既往研究表明,黄芩清热除痹胶囊对于改善湿热痹阻型类风湿性关节炎及抑制炎症因子具有良好的效果^[4]。本研究以膝关节急性创伤性滑膜炎患者为研究对象,在黄芩清热除痹胶囊口服基础上联用安徽中医药大学第一附属医院研制的骨疽拔毒散中药外敷,评估患者膝关节功能及炎症因子水平,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2022 年 6~12 月安徽中医药

基金项目:全国名中医专家丁镔传承工作室建设项目(czbkjf20200037)

第一作者:张皖浩,男,2021 级硕士研究生,研究方向:中医药治疗骨伤科疾病

通信作者:江树连,男,医学硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中医药治疗创伤、骨关节病,E-mail:jiangshulian

@aliyun.com

大学第一附属医院收治入院的 90 例膝关节急性创伤性滑膜炎患者为研究对象,以随机数字表法将其分为治疗组和对照组,每组各 45 例。治疗组中,男 23 例,女 22 例;平均年龄 (34.56 ± 6.49) 岁;平均病程 (2.44 ± 0.96) d;左膝 20 例,右膝 25 例。对照组中,男 23 例,女 22 例;平均年龄 (33.96 ± 6.15) 岁;平均病程 (2.48 ± 1.08) d;左膝 21 例,右膝 24 例。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合《成人膝关节滑膜炎诊断与临床疗效评价专家共识》^[5]中膝关节急性创伤性滑膜炎的诊断标准。①患者为青壮年,具有明确膝关节外伤史;②膝关节肿胀;③触诊膝关节皮温高;④有压痛点;⑤浮髌试验阳性。

1.2.2 中医辨证标准 符合《成人膝关节滑膜炎诊断与临床疗效评价专家共识》^[5]中膝痹湿热阻络证的辨证标准。主症:关节疼痛,红肿;次症:口腻、脘闷、心中烦热、食欲不振、肢体困重、口渴口苦、小便赤热、大便黏腻,舌苔黄腻,脉数或滑数。

1.3 纳入标准 1)符合上述西医诊断标准及中医辨证标准;2)年龄 18~45 岁;3)急性发病,病程 ≤ 7 d;4)患者同意参加本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)因痛风、风湿、结核、变态反应等引起的膝关节滑膜炎;2)膝关节出现严重感染;3)大量膝关节积液及软组织严重损伤需要行穿刺或手术治疗;4)因膝关节交叉韧带、侧副韧带、半月板、骨折等膝关节损伤导致的膝关节痛;5)合并严重心、脑、肝、肾等重要器官及全身系统性疾病;6)对研究所用中药或西药严重过敏;7)1 周内服用过相关治疗本病药物;8)妊娠期或哺乳期妇女。

1.5 脱落及剔除标准 1)治疗过程中出现严重不良反应,无法继续治疗;2)依从性差,无法继续配合试验;3)失去随访;4)患者治疗过程自行服用其他药物,对结果产生较大影响,影响安全性研判。

2 治疗方法

2.1 对照组 予常规西药治疗。包括膝关节支具制动、塞来昔布胶囊(青岛百洋制药有限公司,批准文号:国药准字 H20203324,规格:0.2 g/粒)口服(每次 0.2 g,每天 2 次)治疗。

2.1 治疗组 在对照组基础上加用黄芩清热除痹胶囊口服及骨疽拔毒散外敷治疗。黄芩清热除痹胶

囊(由酒黄芩、炒栀子、薏苡仁、威灵仙和桃仁组成,皖药制字批号:Z20120503,专利号:ZL201110095718.X,规格:0.4 g/粒)口服,每次 1.2 g,每天 3 次。骨疽拔毒散(由山药、白矾、玄明粉、生天南星、冰片组成,皖药制字批号:Z20090007,规格:100 g/袋)外敷,每次 1 袋,每晚 1 次。

2 组均以 7 d 为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。嘱卧床休息、避免下地负重行走。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1)膝关节肿胀程度。分别于治疗前、治疗后进行测量,由同一测量人员使用同一测量工具进行测量,方法:患者床边取坐位,放松膝关节,膝关节保持屈曲状态,将一把 100 cm 软尺分别测量髌骨上缘、下缘及正中的膝围,取三者均值。2)膝关节疼痛程度。采用视觉模拟量表(VAS)对患者治疗前后膝关节疼痛程度进行量化评价,使用一条 10 cm 的标尺,左端标记“0”(0 分)代表“无痛”,右端标记“10”(10 分)代表“剧痛”无法忍受,1~3 分为疼痛程度较轻,4~6 分为中度疼痛,7~9 分为重度疼痛。让患者根据自身膝关节疼痛感受标记最能代表即时疼痛程度的分值^[5]。3)中医证候积分。根据《中药新药临床研究指导原则》^[6],选择口腻、脘闷、食欲不振、便溏、肢体困重 5 项湿热证候作为量化标准,根据无、轻、中、重,每个症状分别计 1~4 分,总分 20 分,分数越高表明湿热阻络症状越重。4)膝关节功能。采用 Lysholm 评分进行包括膝关节跛行、支撑、交锁、疼痛、肿胀等 8 个维度,总分 0~100 分,分值越高表明膝关节功能越好^[7]。5)实验室指标。检测红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)含量,检验结果由安徽中医药大学检验中心提供。分别于治疗前后抽取患者空腹静脉血 5 ml,室温下置于离心机中以 3000 r/min 离心 10 min,取上层血清,保存于 -80°C 冰箱备用。采用酶联免疫吸附法检测血清中白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平(试剂盒购自上海酶联实业有限公司),检测步骤严格按照试剂盒指导手册进行。6)不良反应。治疗过程中监测头晕头痛、腹痛腹泻、药物过敏以及肝肾功能损害等不良反应。

3.2 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原

则》^[6]中的有关标准拟定。显效:关节无疼痛,活动不受限,肿胀明显减轻,积血、积液消失,浮髌试验(-),关节功能恢复;有效:膝关节肿痛有所减轻,活动稍受限,偶伴酸胀等不适感,关节活动功能改善;无效:关节肿胀、疼痛等症状无改善或上述症状加重,关节功能无任何恢复甚至恶化,并见膝关节活动度变差或关节强硬。

3.3 统计学方法 运用 SPSS 26.0 对数据进行处理,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)进行统计学描述,检查正态性和方差齐性,若满足,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验,若不满足,组内比较采用 Wilcoxon 检验,组间比较则采用 Mann-Whiney U 检验。计数资料与等级资料记录频数,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2 组综合疗效比较 总有效率治疗组为 95.56%,对照组为 86.67%,2 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(见表 1)

表 2 2 组治疗前后膝关节肿胀程度、VAS 评分、中医证候积分、Lysholm 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间节点	膝关节肿胀程度/cm	VAS 评分/分	中医证候积分/分	Lysholm 评分/分
治疗组	45	治疗前	41.06±2.15	6.78±0.92	15.92±1.78	74.29±16.71
		治疗后	36.79±2.14 ^{ab}	1.26±0.70 ^{ab}	5.56±1.45 ^{ab}	95.76±29.44 ^{ab}
对照组	45	治疗前	40.98±2.20	6.80±0.95	16.16±1.75	72.60±19.99
		治疗后	38.11±2.20 ^a	1.76±0.77 ^a	7.28±2.87 ^a	80.99±21.41 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$,与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 2 组实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间节点	ESR/mm·h ⁻¹	CRP/mg·L ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹	IL-1β/ng·L ⁻¹	TNF-α/ng·L ⁻¹
治疗组	45	治疗前	84.40±4.95	81.32±7.77	29.26±2.23	40.14±3.06	38.60±3.24
		治疗后	21.76±6.70 ^{ab}	19.48±4.12 ^{ab}	20.93±2.46 ^{ab}	23.08±3.33 ^{ab}	22.85±3.50 ^{ab}
对照组	45	治疗前	83.44±5.14	79.72±8.64	30.03±3.04	39.93±2.80	39.46±2.13
		治疗后	25.36±5.61 ^a	22.56±4.26 ^a	22.98±3.14 ^a	25.66±3.08 ^a	26.19±2.71 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$,与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

3.4.4 不良反应 治疗过程中 2 组患者均未出现头晕、头痛、腹痛、腹泻、药物过敏以及肝肾功能损害等不良反应。

4 讨论

膝关节急性创伤性滑膜炎属于中医学“膝痹”范畴,其病机主要为膝部外伤导致脉络受损,血不循经,溢于脉外,而成瘀血,瘀血进一步阻碍了津液输布,聚而成湿,瘀血久而化热,炼液成痰,凝滞经脉,引起气血运行不畅,阻于骨节、经脉,不通则痛。

表 1 2 组综合疗效比较[(例)%]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	45	19(42.22)	24(53.33)	2(4.44)	43(95.56) ^a
对照组	45	16(35.55)	23(51.11)	6(13.33)	39(86.67)

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

3.4.2 2 组治疗前后膝关节肿胀程度、VAS 评分、中医证候积分、Lysholm 评分比较 2 组治疗前各项指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前相比,治疗后 2 组膝关节肿胀程度、VAS 评分、中医证候积分均较治疗前降低, Lysholm 评分较治疗前升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后治疗组各项指标均优于对照组($P < 0.05$)。(见表 2)

3.4.3 2 组实验室指标比较 2 组治疗前 ESR、CRP、IL-6、IL-1β、TNF-α 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 2 组 ESR、CRP、IL-6、IL-1β、TNF-α 均较治疗前降低($P < 0.05$),且治疗组各项指标水平均优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。(见表 3)

临床主要以关节周围红肿、皮温升高、疼痛、心中烦热、舌红、苔黄腻等为主症。黄芩清热除痹胶囊由酒黄芩、炒栀子、薏苡仁、威灵仙和桃仁组成,其中黄芩、栀子为君,黄芩清热燥湿、泻火解毒;栀子苦寒,可清热利湿、泻火除烦、凉血解毒^[4];两药合用,共奏清热除湿之功。臣药威灵仙,祛风除湿、通络止痛。桃仁活血祛瘀,薏苡仁利水渗湿、消肿除痹,共为使药。全方共奏清热除痹、化湿通络之效,能有效缓解膝关节重痛、发热、活动受限及口腻、脘

闷、食欲不振、便溏等症状。骨疽拔毒散主要由山药、白矾、玄明粉、生天南星、冰片组成,主治疗热内阻导致的各类关节疼痛。

膝关节是人体滑膜最丰富的部位,滑膜能有效维持关节的稳定,其分泌的透明质酸具有润滑软骨表面的作用,有助于调节关节功能和缓解疼痛,减少滑膜炎和滑膜纤维化^[8]。膝部受到急性创伤后,膝关节滑膜损伤或破裂,导致滑膜充血、水肿、增厚,滑膜长期受到渗液中炎症因子刺激,又会加重滑膜水肿,形成恶性循环。如得不到及时有效的治疗,会使滑膜逐渐与周围软组织粘连,容易发展为难以痊愈、易复发的慢性创伤性滑膜炎,严重影响膝关节活动度^[1]。故治疗急性创伤性滑膜炎的关键在于降低关节内的炎症因子,减轻滑膜水肿。滑膜可分为滑膜内层和滑膜下层两层,滑膜内层靠近关节腔,包括2~3层细胞,可分为滑膜巨噬细胞和滑膜成纤维细胞,其中巨噬细胞在膝关节滑膜炎反应中起着关键的免疫调节作用^[9]。急性创伤后,膝关节滑膜逐渐增厚,血管增加,巨噬细胞浸润^[10]。有研究发现,M1型极化的巨噬细胞通过产生IL-1 β 、IL-6和TNF- α 会促进膝关节炎的发展,这其中,IL-6可被多种免疫细胞分泌,是多功能的促炎因子,这些炎症因子又可活化巨噬细胞^[11]。刘大凯等^[12]发现黄芩总酮可有效降低膝关节软骨细胞的炎症浸润,降低软组织中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 含量。高剂量黄芩苷在体内能通过抑制炎症微环境的改变降低炎症因子IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的分泌^[13]。除黄芩外,栀子中也含有大量有效抗炎成分,实验表明,脂多糖(LPS)诱导的全身性炎症状态会导致更严重的滑膜炎^[14],栀子苷可减少乳腺炎模型小鼠乳腺组织细胞在LPS刺激下的凋亡,降低炎症细胞因子IL-1 β 、IL-6及TNF- α 的表达^[15],这是由于LPS作用下TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等细胞因子含量增加,导致单核吞噬细胞、中性粒细胞聚集,诱导并促进前列腺素、溶酶体酶和过氧化氢类物质等的释放,引起或加重炎症^[16]。方中臣药威灵仙水提物可有效抑制滑膜细胞中TNF- α 和IL-1 β 的水平^[17],不仅可抑制炎症反应,同时对膝关节肿胀消除也有明显效果。岳静等^[18]通过实验发现,薏苡仁挥发油可有效缓解佐剂性关节炎大鼠足肿胀度及其疼痛,其机制可能在于降低血清中IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度而发挥作用。使药桃仁活血作用强,桃

仁提取物可显著降低急性胰腺炎大鼠血清IL-6和TNF- α 水平^[19]。

本研究结果显示,治疗组临床总有效率高于对照组($P<0.05$),2组治疗后膝关节肿胀程度、膝关节疼痛VAS评分、中医证候积分、Lysholm评分及ESR、CRP、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平均优于治疗前($P<0.05$),且治疗组优于对照组($P<0.05$),同时,研究过程中患者未出现严重不良反应,证明了本研究具有一定的安全性。

综上所述,黄芩清热除痹胶囊联合骨疽拔毒散外敷有助于改善膝关节急性创伤性滑膜炎患者的膝关节功能及中医证候,有效抑制IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子指标,不良反应低,临床使用安全有效。由于研究时间限制,存在一定不足,总体样本量收集较少,且未能对患者复发率等进行足够的随访观察,有待后期进一步完善。

参考文献

- [1] EVERS BJ, VAN DEN BOSCH MHJ, BLOM AB, et al. Post-traumatic knee osteoarthritis: The role of inflammation and hemarthrosis on disease progression [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 973870.
- [2] HSIA AW, JBELLY EH, MENDEZ ME, et al. Post-traumatic osteoarthritis progression is diminished by early mechanical unloading and anti-inflammatory treatment in mice [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(12): 1709-1719.
- [3] 梁承伟, 黄东辉, 陈聪, 等. 消痹定痛散联合布洛芬缓释胶囊治疗膝关节滑膜炎疗效研究 [J]. *陕西中医*, 2022, 43(12): 1741-1745.
- [4] 李舒, 万磊, 赵磊, 等. 黄芩清热除痹胶囊治疗类风湿关节炎临床观察及对血清M1、M2型炎症因子影响 [J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(2): 190-194.
- [5] 詹红生, 郑昱新. 成人膝关节滑膜炎诊断与临床疗效评价专家共识 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2016, 24(1): 1-3.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 349-352.
- [7] 宋丽梅, 申长岭, 荆浩. 膝关节骨关节炎患者辅以玻璃酸钠注射液治疗的效果及其Lysholm评分的影响 [J]. *航空航天医学杂志*, 2023, 34(9): 1025-1028.
- [8] SHU C C, ZAKI S, RAVI V, et al. The relationship between synovial inflammation, structural pathology, and pain in post-traumatic osteoarthritis: Differential effect of stem cell and hyaluronan treatment [J]. *Arthritis Res Ther*. 2020, 22(1): 29.
- [9] BAILEY K N, FURMAN B D, ZEITLIN J, et al. Intra-articular depletion of macrophages increases acute synovitis and alters macrophage polarity in the injured mouse knee [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(5): 626-638.