



# 清利活血解毒汤 治疗膝骨关节炎的疗效及对膝关节功能 与血清 CRP、MMP-1、SOD 的影响\*

王文哲, 瞿 龙, 张桂香

唐山市第二医院, 河北 唐山 063000

**[摘要]** 目的:探讨清利活血解毒汤治疗膝骨关节炎(knee osteoarthritis,KOA)的疗效及对膝关节功能、血清C反应蛋白(C-reaction protein,CRP)、基质金属蛋白酶1(matrix metalloproteinase 1,MMP-1)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)水平的影响。方法:将KOA患者108例随机分为对照组、观察组各54例。对照组予美洛昔康片及硫酸氨基葡萄糖片治疗,观察组在对照组治疗的基础上予清利活血解毒汤,治疗4周后观察两组临床疗效、中医症状评分、美国特种外科医院(HSS)评分、视觉模拟疼痛评分(visual analog scale,VAS)及CRP、MMP-1、SOD与不良反应发生情况。结果:总有效率观察组为90.74%(49/54),高于对照组的74.07%(40/54),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后两组患者中医症状评分及总分均降低,观察组低于对照组( $P<0.05$ )。治疗后两组患者HSS评分升高,观察组高于对照组( $P<0.05$ );VAS评分降低,观察组低于对照组( $P<0.05$ )。治疗后两组患者血清CRP、MMP-1水平降低,SOD水平升高,观察组CRP、MMP-1水平低于对照组( $P<0.05$ ),SOD水平高于对照组( $P<0.05$ )。观察组不良反应发生率为5.56%,低于对照组的18.52%( $P<0.05$ )。结论:清利活血解毒汤联合美洛昔康片及硫酸氨基葡萄糖片能够降低KOA患者中医症状评分,改善膝关节功能,减轻炎症反应,调节SOD水平,疗效优于单用美洛昔康片及硫酸氨基葡萄糖片治疗,且安全性较好。

**[关键词]** 膝骨关节炎;膝关节功能;C反应蛋白;基质金属蛋白酶1;超氧化物歧化酶;清利活血解毒汤

**[中图分类号]** R274.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2022)09-0107-04

## Clinical Effects of Qingli Huoxue Jiedu Tang in Treating Knee Osteoarthritis and Its Influence on Knee Joint Function, Serum CRP, MMP-1 and SOD

WANG Wenzhe, QU Long, ZHANG Guixiang

Tangshan City Second Hospital, Tangshan 063000, China

**Abstract** Objective: To explore curative effects of Qingli Huoxue Jiedu Tang in the treatment of knee osteoarthritis (KOA) and its influence on knee joint function, the levels of serum CRP, MMP-1 and SOD. Methods: All 108 KOA patients were randomized into the control group and the observation group, with 54 cases in each group. The control group was treated by meloxicam tablets and glucosamine sulfate tablets, and the observation group took Qingli Huoxue Jiedu Tang on the foundation of Western medicine therapy, after four weeks of treatment, to observe clinical effects, TCM symptom scores, HSS scores, VAS, the levels of CRP, MMP-1 and SOD, as well as the incidence of adverse reaction between both groups. Results: Total effective rate of the observation group was 90.74% (49/54), higher than 74.07% (40/54) of the control group, and the difference had statistical meaning ( $P<0.05$ ). After the treatment, TCM symptom scores and total scores of both groups were lowered, the observation group was lower than the control group ( $P<0.05$ ). After the treatment, HSS scores of both groups were raised, the observation group was higher than the control group ( $P<0.05$ ); VAS scores reduced, the observation group was lower than the control group ( $P<0.05$ ). After the treatment, the levels of CRP and MMP-1 were lowered, while the level of SOD was increased in both groups, the level of CRP and MMP-1 of the observation group was lower than that of the control group ( $P<0.05$ ), the level of SOD was higher than that of the control group ( $P<0.05$ ). The incidence of adverse reaction of the observation group was 5.56%, lower than 18.52% of the control group ( $P<0.05$ ). Conclusion: Qingli Huoxue Jiedu Tang could reduce TCM symptom scores in KOA

patients, improve knee joint function, relieve inflammatory reaction, adjust SOD level, and its effects are superior to these of meloxicam tablets and glucosamine sulfate tablets, meanwhile it shows better safety.

**Keywords** knee osteoarthritis; knee joint function; CRP; MMP-1; SOD; Qingli Huoxue Jiedu Tang

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是临床常见疾病,其以骨质增生和膝关节软骨退变为特征<sup>[1]</sup>,常发于老年人群,临床表现主要为活动障碍、膝关节肿胀、疼痛等<sup>[2]</sup>,病情发展可能会导致残疾,严重影响患者日常生活及生命健康<sup>[3]</sup>。近年来,我国KOA患者不断增加,给国民健康造成较大影响,已成为医学领域急需解决的问题<sup>[4]</sup>。目前,KOA常用疗法主要包含物理、手术及药物治疗<sup>[5]</sup>。西药治疗虽然可以缓解临床症状,但疗效欠佳,且容易产生不良反应<sup>[6]</sup>。KOA属中医“骨痹”“膝痹”“痹症”等范畴,认为其内因为肾精亏虚,外因为外邪入侵导致经络气血运行不畅<sup>[7]</sup>。中药治疗KOA有独特优势,能标本兼顾,同时可以弥补单纯西药治疗的不足<sup>[8]</sup>。本研究探讨清利活血解毒汤联合美洛昔康片和硫酸氨基葡萄糖片治疗KOA的疗效及对膝关节功能、血清C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、基质金属蛋白酶1(matrix metalloproteinase 1, MMP-1)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 将2018年2月至2019年4月在唐山市第二医院诊疗的KOA患者108例随机分为对照组和观察组各54例。观察组中男29例,女25例;年龄60~74岁,平均(66.48±3.12)岁;对照组中男32例,女22例;年龄61~75岁,平均(66.14±2.87)岁。两组患者年龄、性别比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 符合《骨关节炎诊疗指南》<sup>[9]</sup>中KOA的诊断标准。

**1.2.2 中医诊断标准** 符合《中药新药临床研究指导原则》<sup>[10]</sup>中风湿热痹型KOA的诊断标准。

**1.3 纳入标准** 1)年龄≥60岁,临床资料完整者;2)无严重血液系统及精神疾病患者;3)愿意接受中药治疗者;4)知情同意。

**1.4 排除标准** 1)妊娠期或哺乳期妇女;2)肝肾功能严重异常者;3)近1个月内用药治疗者;4)存在严重肿瘤疾病者。

## 1.5 治疗方法

**1.5.1 对照组** 予美洛昔康片(修正药业集团四川制药有限公司,国药准字H20040011,规格:

7.5 mg×8片,每日1次,每次1片)和硫酸氨基葡萄糖片(新兴同仁药业有限公司,国药准字H20041317,规格:0.314 g×24片,每日3次,每次2片)治疗,治疗4周。

**1.5.2 观察组** 在对照组治疗基础上予清利活血解毒汤,药物组成:忍冬藤25 g,蒲公英15 g,赤芍12 g,车前子15 g,泽泻10 g,秦皮10 g,川牛膝10 g,黄柏12 g,威灵仙10 g,萆薢15 g,土茯苓15 g。加水煎煮至200 mL,分2次服用,每天1剂,治疗4周。

## 1.6 观察指标

**1.6.1 临床疗效** 参考相关文献<sup>[10]</sup>中的判定标准,无效:症状改善≤24%,膝关节活动受限明显,关节灼热肿胀及疼痛未改善;有效:症状改善25%~49%,膝关节功能有所改善,关节灼热肿胀及疼痛略微减轻;显效:症状改善50%~74%,膝关节功能明显改善,关节灼热肿胀及疼痛明显减轻;临床控制:症状改善≥75%,膝关节功能恢复正常,关节灼热肿胀及疼痛基本消失。

总有效率(%)=有效率+显效率+临床控制率

**1.6.2 中医症状积分** 两组患者中医症状积分参考《中药新药临床研究指导原则》<sup>[10]</sup>中的相关标准,对灼热、晨僵、肿胀、疼痛、屈伸不利等症状进行评分,每项依据症状轻重计0~3分,评分越高说明症状越严重。

**1.6.3 膝关节功能** 采用美国特种外科医院(HSS)评分评价患者膝关节功能,包括稳定性、肌力、畸形、活动度、功能及疼痛等6个方面,分值为0~100分,评分越高患者的膝关节功能越好。

**1.6.4 视觉模拟疼痛评分** 采用视觉模拟疼痛评分(visual analog scale, VAS)评价患者疼痛情况,分值为0~10分,评分越高疼痛越严重。

**1.6.5 血清CRP、MMP-1、SOD水平检测** 治疗前后采集患者5 mL清晨空腹静脉血,高速离心并取血清。采用放射免疫法检测CRP,采用酶联免疫吸附法检测MMP-1,采用血清SOD试剂盒检测SOD。

**1.7 统计学方法** 采用SPSS 24.0软件分析数据,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $t$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 总有效率观察组为90.74%(49/54),高于对照组的74.07%(40/54)( $P<0.05$ )。见表1。

2.2 中医症状评分 治疗后两组患者各项中

医症状评分及总分均降低,观察组低于对照组( $P<0.05$ ),见表2。

2.3 HSS和VAS评分 治疗后两组患者HSS评分升高,VAS评分降低,且观察组HSS评分高于对照组,VAS评分低于对照组( $P<0.05$ ),见表3。

表1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

| 组别  | 例数 | 无效        | 有效        | 显效        | 临床控制      | 总有效        |
|-----|----|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 对照组 | 54 | 14(25.93) | 15(27.78) | 14(25.93) | 11(20.37) | 40(74.07)  |
| 观察组 | 54 | 5(9.26)   | 19(35.19) | 16(29.63) | 14(25.93) | 49(90.74)* |

注:\*表示与对照组比较, $P<0.05$

表2 两组患者治疗前后中医症状评分( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | 例数 | 时间  | 灼热                      | 晨僵                      | 肿胀                      | 疼痛                      | 屈伸不利                    | 总分                      |
|-----|----|-----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 对照组 | 54 | 治疗前 | 1.73±0.37               | 1.88±0.25               | 2.14±0.22               | 2.28±0.42               | 1.76±0.23               | 9.79±0.89               |
|     |    | 治疗后 | 1.08±0.21 <sup>△</sup>  | 0.79±0.19 <sup>△</sup>  | 1.20±0.18 <sup>△</sup>  | 1.33±0.29 <sup>△</sup>  | 0.64±0.10 <sup>△</sup>  | 5.04±0.56 <sup>△</sup>  |
| 观察组 | 54 | 治疗前 | 1.75±0.38               | 1.90±0.28               | 2.16±0.24               | 2.25±0.39               | 1.75±0.19               | 9.81±0.87               |
|     |    | 治疗后 | 0.91±0.17 <sup>△#</sup> | 0.41±0.15 <sup>△#</sup> | 0.66±0.16 <sup>△#</sup> | 0.82±0.18 <sup>△#</sup> | 0.32±0.08 <sup>△#</sup> | 3.12±0.42 <sup>△#</sup> |

注:△表示与同组治疗前比较, $P<0.05$ ;#表示与对照组治疗后比较, $P<0.05$

表3 两组患者治疗前后HSS和VAS评分( $\bar{x}\pm s$ ) 分

| 组别  | 例数 | 时间  | HSS评分                    | VAS评分                   |
|-----|----|-----|--------------------------|-------------------------|
| 对照组 | 54 | 治疗前 | 44.18±5.05               | 6.44±0.67               |
|     |    | 治疗后 | 54.07±5.26 <sup>△</sup>  | 3.22±0.35 <sup>△</sup>  |
| 观察组 | 54 | 治疗前 | 43.85±4.92               | 6.47±0.69               |
|     |    | 治疗后 | 59.73±5.81 <sup>△#</sup> | 2.08±0.23 <sup>△#</sup> |

注:△表示与同组治疗前比较, $P<0.05$ ;#表示与对照组治疗后比较, $P<0.05$

2.4 血清CRP、MMP-1、SOD水平 治疗后两组患者血清CRP、MMP-1水平降低,SOD水平升高,观察组血清CRP、MMP-1水平低于对照组,SOD水平高于对照组( $P<0.05$ )。见表4。

2.5 不良反应 观察组患者不良反应发生率为5.56%,低于对照组的18.52%( $P<0.05$ ),见表5。

表4 两组患者血清CRP、MMP-1、SOD水平变化( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | 例数 | 时间  | CRP(mg/L)               | MMP-1(pg/mL)             | SOD(IU/mL)                 |
|-----|----|-----|-------------------------|--------------------------|----------------------------|
| 对照组 | 54 | 治疗前 | 32.15±3.38              | 263.18±24.85             | 97.88±9.68                 |
|     |    | 治疗后 | 12.07±1.54 <sup>△</sup> | 94.46±9.32 <sup>△</sup>  | 116.27±12.35 <sup>△</sup>  |
| 观察组 | 54 | 治疗前 | 31.87±3.16              | 261.41±23.17             | 98.04±9.77                 |
|     |    | 治疗后 | 7.79±0.88 <sup>△#</sup> | 58.79±5.64 <sup>△#</sup> | 133.96±14.49 <sup>△#</sup> |

注:△表示与同组治疗前比较, $P<0.05$ ;#表示与对照组治疗后比较, $P<0.05$

表5 两组患者不良反应发生情况[n(%)]

| 组别  | 例数 | 呕吐      | 恶心      | 皮疹      | 瘙痒      | 总发生情况     |
|-----|----|---------|---------|---------|---------|-----------|
| 对照组 | 54 | 2(3.70) | 4(7.41) | 2(3.70) | 2(3.70) | 10(18.52) |
| 观察组 | 54 | 1(1.85) | 1(1.85) | 0(0.00) | 1(1.85) | 3(5.56)   |

3 讨论

近年来,KOA的患病人数有所增加<sup>[11]</sup>。尽早找到治疗KOA的合适手段有重要意义。目前西药治疗KOA大多采用镇痛药物或抗感染药物,虽能使患者症状得到一定改善,但症状易反复<sup>[12]</sup>。中

药可以弥补西药治疗的不足,副作用较轻微<sup>[13]</sup>。

KOA大多与跑跳跌撞、行走过多及劳伤等有关<sup>[14]</sup>。现代中医认为KOA属本虚标实证,基本病机为气血瘀滞,筋骨失养,多由湿、热、风、寒等外邪入侵机体,造成经络气血运行异常,从而出现膝

骨关节炎的各种症状<sup>[15]</sup>。在KOA各种证型中,以风湿热痹证多见,故治疗以清热除湿或祛风除湿为主。

本研究结果发现,观察组总有效率高于对照组,治疗后各项中医症状评分及总分低于对照组,HSS评分高于对照组,VAS评分低于对照组。清利活血解毒汤方中忍冬藤、蒲公英解毒散结、凉血清热<sup>[16]</sup>;赤芍、川牛膝凉血散瘀<sup>[17]</sup>;车前子清热渗湿;泽泻泄热、利水渗湿;秦皮、黄柏清热燥湿<sup>[18-19]</sup>;威灵仙祛风通络<sup>[20]</sup>;萆薢祛风除痹、利湿泻浊;土茯苓通利关节、解毒清热、利湿消肿,诸药合用能够通络止痛、清热利湿。目前KOA的发病机制未完全阐明,大多认为与激素代谢紊乱、炎症反应、循环障碍及软骨因素等有关<sup>[21]</sup>。CRP属于一种炎症因子,参与了KOA炎症反应的发生及发展。MMP-1是造成软骨退行性病变的主要物质之一,可降解软骨基质,损伤骨质。SOD是生物体系中抗氧化酶系的重要组成成员,可以清除超氧阴离子自由基,减少氧自由基对机体的损害。本研究结果发现,治疗后观察组患者血清CRP、MMP-1水平低于对照组,SOD水平高于对照组,而清利活血解毒汤中车前子和川牛膝可以减轻炎症反应,降低患者CRP水平;车前子、赤芍及土茯苓可通利关节,保护骨质,降低患者MMP-1水平,升高SOD水平。另外,本研究发现观察组患者呕吐、恶心、皮疹及瘙痒等不良反应发生率低于对照组,提示清利活血解毒汤口服具有较高的安全性。

综上所述,清利活血解毒汤联合美洛昔康片和硫酸氨基葡萄糖片可降低KOA患者中医症状评分,改善患者膝关节功能,调节血清CRP、MMP-1及SOD水平,且安全性较高,值得临床借鉴及推广。另外,本研究样本量较小,结果可能存在不足,因此,关于清利活血解毒汤治疗KOA的结论需今后更多的临床试验加以验证。

#### 参考文献

- [1] TIJLPIN A, THEVENOT J, RAHTU E, et al. Automatic knee osteoarthritis diagnosis from plain radiographs: a deep learning-based approach[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1727.
- [2] ZHAO H W, DONG Z, XIE F, et al. Cross-cultural validation of the educational needs assessment tool into Chinese for use in severe knee osteoarthritis[J]. Patient Prefer Adherence, 2018, 12: 695-705.
- [3] 辛卓萍. 针刺联合硫酸氨基葡萄糖治疗早中期膝骨关节炎临床观察[J]. 西部中医药, 2018, 31(7): 102-104.
- [4] 何霞, 金荣疆, 唐涛, 等. 膝关节屈伸肌等速训练对膝骨关节炎患者步行能力的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2018, 22(4): 73-77.
- [5] 孙利昆, 张迅杰, 刘志燕, 等. 11种干预措施治疗膝骨关节炎的疗效评价[J]. 天津中医药, 2018, 35(2): 116-121.
- [6] 葛文杰, 蔡建平, 张贤, 等. 基于辨证分型理论用通络治痹汤加味治疗膝骨关节炎患者的临床疗效及安全性[J]. 广东医学, 2018, 39(11): 1738-1740.
- [7] 刘俊宏. 针灸对膝骨关节炎患者TNF- $\alpha$ 及关节活动度的影响[J]. 陕西中医, 2018, 39(1): 116-118.
- [8] 张艳珍, 卢聪, 张辰, 等. 祛湿散寒方中药熏蒸外治肾虚寒湿型膝骨关节炎的效果与安全性评价[J]. 中国医药导报, 2018, 15(16): 105-109.
- [9] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018年版)[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715.
- [10] 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: 65.
- [11] 曾令峰, 杨伟毅, 郭达, 等. 传统运动疗法干预对膝骨关节炎患者疼痛改善及关节功能影响的系统评价[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(5): 456-463.
- [12] 管义红, 周瑞明. 中药熏蒸联合鹿瓜多肽治疗老年急性膝骨关节炎患者的临床研究[J]. 中国中医急症, 2018, 27(6): 982-985.
- [13] 范帅, 李飞龙, 曾建春. 隔物灸联合补肾祛寒方治疗肾虚寒凝型膝骨关节炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(16): 32-34.
- [14] 邵勤, 周红梅, 吴斌, 等. 中药隔物外敷联合TDP治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 3(13): 120-123.
- [15] 修忠标, 张春霞, 刘洪, 等. 针刀治疗膝骨性关节炎临床观察及机制探讨[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(1): 15-18.
- [16] 田伟, 范帅, 甄亚钦, 等. UPLC比较金银花、忍冬藤和忍冬叶中11种活性成分的含量[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(1): 100-105.
- [17] 谢曼, 皮珍平, 肖琴, 等. 温经通脉汤治疗动脉硬化闭塞症疗效观察[J]. 中医学报, 2018, 33(10): 216-219.
- [18] 夏欣欣, 李跃军, 周冬枝, 等. 二七方对急性放射性肠损伤大鼠肠道的保护作用及机制[J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(4): 559-565.
- [19] 刘晓蒙, 薛明新. 推拿结合针灸治疗膝骨关节炎研究进展[J]. 西部中医药, 2021, 34(3): 153-157.
- [20] 王临青, 甄文君, 康新民, 等. 郭宪章主任医师治疗慢性腰腿痛用药规律分析[J]. 西部中医药, 2018, 31(12): 19-22.
- [21] 杨小勇, 张三生. 健脾通络方配合腔内注射玻璃酸钠治疗脾虚水泛型膝骨关节炎疗效及对关节液IL-1 $\beta$ 、血清SOD和CRP的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(6): 638-640.

收稿日期: 2022-04-07

\*基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目(2019045)。

作者简介: 王文哲(1989—), 男, 硕士学位, 主治医师。研究方向: 骨关节外科。