鸡胚地龙贴膏联合双醋瑞因治疗早中期膝骨关节炎的临床观察Δ

张　强[1*]，曹益发[2]，胡建山[1]，李　溥[2]，胡　静[2]，陆耀宇[1]，苏　军[1]，梁子聪[1]，杨　柱[3#]（1.贵州省黔南布依族苗族自治州中医医院/贵州中医药大学第三附属医院骨伤科，贵州 都匀　558000；2.贵州水族药物开发有限责任公司，贵州 三都　558100；3.贵州中医药大学骨伤学院，贵阳　550025）

中图分类号　R969.3；R979.9　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）09-1099-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.09.14

摘　要　目的　探讨鸡胚地龙贴膏联合双醋瑞因治疗早中期膝骨关节炎（KOA）的临床疗效及安全性。**方法**　将100例KOA患者按随机数字表法分为对照组和试验组，每组50例。对照组患者口服双醋瑞因胶囊，每次50 mg，每日2次；试验组患者在对照组治疗基础上给予鸡胚地龙贴膏外贴，每日1次。两组疗程均为4周，疗程结束后3个月随访。观察两组患者的临床疗效，治疗前后及疗程结束后3个月随访时的视觉模拟评分法（VAS）评分、西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数量表（WOMAC）评分、Lysholm膝关节功能评分，检测膝关节液中肿瘤坏死因子α（TNF-α）、白细胞介素1β（IL-1β）、IL-6、超氧化物歧化酶（SOD）、丙二醛（MDA）、一氧化氮（NO）、软骨寡聚基质蛋白（COMP）、基质金属蛋白酶13（MMP-13）和Ⅱ型胶原C端肽（CTX-Ⅱ）的水平，并记录不良反应发生情况。**结果**　治疗4周后，试验组患者的总有效率为96.0%，对照组为90.0%，两组比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；疗程结束后3个月随访时，试验组患者的总有效率（94.0%）显著高于对照组（62.0%）（$P<0.05$）。治疗4周后和疗程结束后3个月随访时，两组患者的VAS评分、WOMAC评分和膝关节液中TNF-α、IL-1β、IL-6、MDA、NO、COMP、MMP-13、CTX-Ⅱ水平均显著低于治疗前，Lysholm评分和膝关节液中SOD活性均显著高于治疗前，且同一时期试验组指标均显著优于对照组（$P<0.05$）。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　鸡胚地龙贴膏联合双醋瑞因治疗早中期KOA，可通过抑制炎症反应、减少氧化应激反应、抑制软骨细胞及基质降解来减轻患者疼痛症状，改善患者膝关节功能，且不良反应发生率较低。

关键词　鸡胚地龙贴膏；双醋瑞因；膝骨关节炎；炎症因子；氧化应激

Clinical observation of Jipei dilong ointment combined with diacerein in the treatment of knee osteoarthritis in the early and mid-term stage

ZHANG Qiang[1], CAO Yifa[2], HU Jianshan[1], LI Pu[2], HU Jing[2], LU Yaoyu[1], SU Jun[1], LIANG Zicong[1], YANG Zhu[3]（1. Dept. of Orthopedics and Traumatology, Qiannan Buyi and Miao Autonomous Prefecture Hospital of Traditional Chinese Medicine of Guizhou Province/the Third Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guizhou Duyun 558000, China; 2. Guizhou Aquarium Drug Development Co., Ltd., Guizhou Sandu 558100, China; 3. College of Orthopedics and Traumatology, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate clinical efficacy and safety of Jipei dilong ointment combined with diacerein in the treatment of knee osteoarthritis (KOA) in the early and mid-term stage. **METHODS** Totally 100 KOA patients were randomly divided into control group and trial group, with 50 cases in each group. Control group received Diacerein capsules orally, 50 mg every time, bid. Trial group additionally received Jipei dilong ointment, once a day, on the basis of control group. Both groups had a treatment course of 4 weeks, and were followed up for 3 months after treatment. The clinical efficacy of 2 groups, visual analogue scale (VAS), Western Ontario and McMaster University osteoarthritis index (WOMAC) score, Lysholm scores before and after treatment, at 3-month follow-up after treatment were all observed; the levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin 1β (IL-1β), IL-6, superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), cartilage oligomeric matrix protein (COMP), matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) and C-telopeptide of type Ⅱ collagen (CTX-Ⅱ) were detected in knee joint fluid. The incidence of adverse drug reactions was recorded. **RESULTS** After 4 weeks of treatment, total effective rate was 96.0% in trial group and 90.0% in control group, without statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). At 3-month follow-up after treatment, total effective rate of trial group was 94.0%, and was higher than 62.0% of control group ($P<0.05$). After 4 weeks of treatment and at 3-month follow-up after treatment, VAS score, WOMAC score, the contents of

Δ**基金项目** 国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项（No. 2019YFC1712500）

＊**第一作者** 副主任医师。研究方向：骨与关节疾病的临床研究。电话：0854-8227085。E-mail：dyzhangqiang0854@163.com

＃**通信作者** 教授，主任医师，博士。研究方向：中医基础理论及民族医药。电话：0851-88233090。E-mail：GyyangZ0851@163.com

TNF-α, IL-1β, IL-6, MDA, NO, COMP, MMP-13 and CTX-Ⅱ in knee joint fluid of two groups were significantly lower than before; Lysholm score and SOD activity of knee joint fluid were significantly higher than before, and the trial group was significantly better than the control group during the same period ($P<0.05$). And there was no statistical significance in the incidence of adverse drug reactions between two groups ($P>0.05$). **CONCLUSION** For the treatment of KOA in early and mid-term stage, Jipei dilong ointment combined with diacerein relieve pain, improve knee function by inhibiting inflammatory reaction, reducing oxidative stress and inhibiting chondrocyte and matrix degradation, and have low incidence of adverse drug reactions.
KEYWORDS Jipei dilong ointment; diacerein; knee osteoarthritis; inflammatory factors; oxidative stress

膝骨关节炎（knee osteoarthritis，KOA）是一种以膝关节疼痛、压痛、肿胀、僵硬不适、活动受限等为主要临床表现的慢性退行性疾病，常发生于老年人群[1]。关于KOA，国内外学者比较公认的病理特征是以膝关节软骨损伤、退化，间隙变宽、骨小梁断裂为主，伴骨质增生、滑膜炎等病变，疾病晚期可导致膝关节畸形，引起肢体残疾[2]。晚期KOA因病损严重，软骨出现严重退行性病变，保守治疗已无明显效果，此时多采用膝关节手术进行治疗。目前对早中期KOA的治疗多以抗炎、镇痛为主，以达到缓解疼痛、控制病情发展的目的[3]。双醋瑞因是近年来治疗骨关节炎的一种蒽醌类新型药物，可抑制白细胞介素1（interleukin-1，IL-1）分泌，具有镇痛、抗炎、诱导软骨生成从而修复软骨组织的作用[4]。但临床单一采用双醋瑞因治疗KOA虽能延缓病程，镇痛效果却不理想[5—6]。鸡胚地龙贴膏是运用我国水族医药独特理论研制而成的外用制剂（批件号：黔药制备字Z20220014000号），处方由鸡胚、地龙、续断、骨碎补、透骨香、水冬瓜根皮、栀子、虎杖、制马钱子、冰片10味中药材组成，具有活血化瘀、消肿止痛、舒筋通络的功效，适用于气滞血瘀引起的关节及周围软组织疼痛、红肿，常用于治疗KOA、类风湿关节炎等，尤其在镇痛、抗炎方面优势明显[7—8]。鉴于此，本研究拟采用鸡胚地龙贴膏联合双醋瑞因治疗早中期KOA患者，观察其临床效果及安全性，以期寻找治疗早中期KOA新的方法及疗效评估靶点。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与脱落标准

本研究的纳入标准为：（1）符合《骨关节炎诊治指南（2018年版）》诊断标准[2]，并伴有下列4项或4项以上症状者——①近几个月大多数时间有膝痛；②膝关节活动时有骨摩擦音；③晨僵时间小于或等于30 min；④年龄大于或等于40岁；⑤膝关节有骨膨大；⑥关节炎检查结果为骨性关节炎；⑦X线检查有骨赘形成。（2）符合骨关节炎X线Kellgren-Lawrence分级（以下简称“X线分级”）标准0～Ⅲ级——①0级：正常（无改变）；②Ⅰ级：关节间隙正常，轻微骨赘；③Ⅱ级：关节间隙可疑变窄，明显骨赘，但未累及关节腔；④Ⅲ级：关节间隙轻度或中度狭窄，中等量骨赘，有硬化性改变。（3）符合KOA进展分期的早中期标准[4]——①早期：病变膝关节疼痛，触诊无摩擦感、滑膜无肥厚感，X线检查见骨赘或骨硬化，但关节间隙正常；②中期：病变膝关节疼痛，触诊有摩擦感、滑膜有肥厚感，X线检查可见关节间隙狭窄。（4）符合中医辨证肝肾亏虚、筋脉瘀滞证[9]——①主证：关节疼痛，膝酸胫软；②次证：屈伸不利，动作牵强；舌质红，少苔，脉滑无力。（5）年龄45～75岁，男女不限；（6）近1个月内未应用其他药物或其他治疗方法；（7）对本研究知情同意并签署知情同意书。

本研究的排除标准为：（1）哺乳期或妊娠期妇女；（2）存在继发性骨关节炎或影响关节的并发症者；（3）类风湿关节炎、结节病、急性创伤者；（4）合并心、脑、肝、肾等重要器官疾病及精神病者；（5）对本研究药物过敏者；（6）正在参与其他临床研究者。

本研究的脱落标准为：（1）依从性差，影响本研究临床疗效者；（2）不按规定联合用药或自行采用与本研究无关的药物治疗者；（3）发生不良事件，不宜再参加本研究者；（4）自行退出、失访或死亡者。

1.2 研究对象

将2021年9月－2022年8月被贵州省黔南布依族苗族自治州中医医院（以下简称“本院”）骨伤一科收治的单膝发病的早中期KOA患者100例作为研究对象（根据临床试验病例数应符合统计学要求和最低病例数要求原则，按照估算样本量公式计算[10]，得到本研究的样本数至少为100例）。其中男性61例，女性39例；年龄45～75岁，平均（53.87±11.16）岁；病程30～43个月，平均（35.89±3.59）个月；X线分级为Ⅰ级33例，Ⅱ级47例，Ⅲ级20例。将100例患者按照随机数字表法分成对照组和试验组，每组50例。两组患者的性别、年龄、病程及X线分级比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，详见表1。

表1 两组患者一般资料比较（$n=50$）

组别	性别/例		年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	病程（$\bar{x}\pm s$）/月	X线分级/例		
	男	女			Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级
对照组	30	20	53.41±11.23	36.03±3.47	18	23	9
试验组	31	19	54.32±11.08	35.74±3.73	15	24	11

1.3 医学伦理要求

本研究遵循《世界医学协会赫尔辛基宣言》和我国有关临床研究的法律、法规，研究方案通过本院医学伦理委员会审批[批件号：黔南中医院〔2021〕科（伦审）17号]。每例患者入组前，由研究人员以书面形式全面介绍本研究的目的、意义、程序、风险，所有入组患者自愿签署书面知情同意书。

1.4 治疗方法

对照组患者口服双醋瑞因胶囊（商品名安必丁，阿

根廷 TRB Pharma S.A.，国药准字 HJ20150131，规格 50 mg），每次 50 mg，每日 2 次。试验组患者在对照组治疗基础上给予鸡胚地龙贴膏（贵州水族药物开发有限责任公司，每袋含药芯 2.5 g、湿润剂 5 mL）外贴：先将湿润剂均匀涂于 5 cm×9 cm 的药芯袋表面，待药芯湿润后直接贴于膝关节疼痛处，随后固定，每日 1 次。两组疗程均为 4 周，疗程结束后 3 个月随访。

1.5 疗效判定标准

治疗前、治疗 4 周后、疗程结束后 3 个月随访时分别采用 KOA 症状分级量表对两组患者的主要 KOA 症状（行走、坐位站立、蹲下、夜间疼痛或不适，晨僵，最大行走距离等）进行评分[9]，按照轻、中、重度分别记为 1、2、3 分，各症状评分总和即为症状积分，以此计算疗效指数。治疗 4 周后或疗程结束后 3 个月随访时的疗效指数＝（治疗前症状积分－治疗 4 周后或疗程结束后 3 个月随访时症状积分）/治疗前症状积分×100%。

临床控制：疼痛等症状消失，关节活动正常，疗效指数≥95%，X 线检查显示正常；显效：疼痛等症状消失，关节活动不受限，70%≤疗效指数＜95%，X 线检查显示明显好转；有效：疼痛等症状基本消除，关节活动轻度受限，30%≤疗效指数＜70%，X 线检查显示有好转；无效：疼痛等症状与关节活动无明显改善，疗效指数＜30%，X 线检查显示无改变。总有效率（%）＝（临床控制例数+显效例数+有效例数）/总病例数×100%。

1.6 观察与检查指标

1.6.1 疼痛程度 采用视觉模拟评分法（visual analogue scale，VAS）[11]对两组患者治疗前后及疗程结束后 3 个月随访时的疼痛程度进行评估，总分 0～10 分，分值越大表示疼痛越剧烈。

1.6.2 骨关节炎指数 采用西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数量表（Western Ontario and McMaster University osteoarthritis index，WOMAC）[12]对两组患者治疗前后及疗程结束后 3 个月随访时的骨关节炎病情进行评估，包括 5 项疼痛、2 项僵硬、17 项关节功能评分，总分为 96 分，分值越高表示病情越严重。

1.6.3 膝关节功能 采用 Lysholm 膝关节功能评分表[13]对两组患者治疗前后及疗程结束后 3 个月随访时的膝关节功能进行评估，总分为 100 分，分值越低表示膝关节功能越差。

1.6.4 关节液指标 采集两组患者治疗前后及疗程结束后 3 个月随访时的膝关节液各 5 mL，对以下指标进行检测。（1）炎症因子指标：采用 ELISA 法测定肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、IL-1β、IL-6 水平；（2）氧化应激指标：采用化学法测定丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平，采用氮蓝四唑光化还原法测定超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）活性，采用硝酸还原酶法测定一氧化氮（nitric oxide，NO）水平；（3）骨代谢指标：采用 ELISA 法测定软骨寡聚基质蛋白（cartilage oligomeric matrix protein，COMP）、基质金属蛋白酶 13（matrix metalloproteinase-13，MMP-13）、Ⅱ型胶原 C 端肽（C-telopeptide of type Ⅱ collagen，CTX-Ⅱ）水平。

1.6.5 不良反应 记录两组患者不良反应的发生情况，并计算不良反应发生率。不良反应发生率（%）＝不良反应发生例数/总病例数×100%。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组间比较若符合正态分布则采用独立样本 t 检验，若不符合正态分布则采用非参数秩和检验；治疗前后的比较采用配对 t 检验。计数资料以例数或率表示，两组间比较采用 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗 4 周后，试验组患者的总有效率为 96.0%，对照组为 90.0%，两组比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；疗程结束后 3 个月随访时，试验组患者的总有效率为 94.0%，显著高于对照组的 62.0%（$P<0.05$）。结果见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较（$n=50$）

组别	治疗4周后					疗程结束后3个月随访时				
	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照组	9	24	12	5	90.0	2	15	14	19	62.0
试验组	17	23	8	2	96.0	13	19	15	3	94.0[a]

a：与同时期的对照组比较，$P<0.05$

2.2 两组患者疼痛程度评分比较

治疗前，两组患者的 VAS 评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗 4 周后及疗程结束后 3 个月随访时，两组患者的 VAS 评分均显著低于治疗前，且同一时期试验组患者的 VAS 评分显著低于对照组（$P<0.05$）。结果见表 3。

表 3 两组患者不同时期 VAS、WOMAC、Lysholm 评分比较（$\bar{x}\pm s$，$n=50$，分）

组别	时期	VAS评分	WOMAC评分	Lysholm评分
对照组	治疗前	6.98±1.76	63.95±6.47	73.62±4.85
	治疗4周后	3.45±1.67[a]	35.72±5.52[a]	85.62±6.13[a]
	疗程结束后3个月随访时	3.98±1.46[a]	42.63±5.05[a]	79.95±4.17[a]
试验组	治疗前	6.96±1.79	64.24±7.12	73.25±4.62
	治疗4周后	2.02±1.71[ab]	32.97±4.38[ab]	92.67±6.03[ab]
	疗程结束后3个月随访时	2.25±1.24[ac]	39.13±4.29[ac]	90.81±5.43[ac]

a：与同组治疗前比较，$P<0.05$；b：与对照组治疗4周后比较，$P<0.05$；c：与对照组疗程结束后3个月随访时比较，$P<0.05$

2.3 两组患者骨关节炎指数评分比较

治疗前，两组患者的 WOMAC 评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗 4 周后及疗程结束后 3 个月随访时，两组患者的 WOMAC 评分均显著低于治疗前，且同一时期试验组患者的 WOMAC 评分显著低于对照组（$P<0.05$）。结果见表 3。

2.4 两组患者膝关节功能评分比较

治疗前，两组患者的Lysholm评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗4周后及疗程结束后3个月随访时，两组患者的Lysholm评分均显著高于治疗前，且同一时期试验组患者的Lysholm评分显著高于对照组（$P<0.05$）。结果见表3。

2.5 关节液指标检测结果比较

2.5.1 炎症因子指标比较结果 治疗前，两组患者关节液中TNF-α、IL-1β、IL-6水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗4周后及疗程结束后3个月随访时，两组患者关节液中上述指标水平均显著低于治疗前，且同一时期试验组患者的上述指标水平显著低于对照组（$P<0.05$）。结果见表4。

表4 两组患者不同时期关节液中炎症因子指标水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=50$，pg/mL）

组别	时期	TNF-α	IL-1β	IL-6
对照组	治疗前	37.65±5.84	49.32±3.56	65.43±5.78
	治疗4周后	22.13±5.11[a]	29.32±2.67[a]	39.72±5.63[a]
	疗程结束后3个月随访时	29.41±5.07[a]	38.56±3.27[a]	44.38±4.83[a]
试验组	治疗前	37.23±5.64	49.41±3.92	64.39±5.71
	治疗4周后	13.45±3.32[ab]	22.43±4.01[ab]	28.64±3.38[ab]
	疗程结束后3个月随访时	20.15±3.47[ac]	18.32±2.63[ac]	32.49±4.39[ac]

a：与同组治疗前比较，$P<0.05$；b：与对照组治疗4周后比较，$P<0.05$；c：与对照组疗程结束后3个月随访时比较，$P<0.05$

2.5.2 氧化应激指标比较结果 治疗前，两组患者关节液中MDA水平、SOD活性、NO水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗4周后及疗程结束后3个月随访时，两组患者关节液中MDA、NO水平均显著低于治疗前，SOD活性均显著高于治疗前，且同一时期试验组患者上述指标水平/活性均显著优于对照组（$P<0.05$）。结果见表5。

表5 两组患者不同时期关节液中氧化应激指标水平/活性比较（$\bar{x}\pm s$，$n=50$）

组别	时期	MDA/（nmol/mL）	SOD/（U/mL）	NO/（nmol/mL）
对照组	治疗前	14.27±2.98	67.91±8.23	63.42±3.67
	治疗4周后	7.95±2.28[a]	89.23±8.57[a]	42.52±3.36[a]
	疗程结束后3个月随访时	9.62±2.93[a]	80.14±7.95[a]	50.57±3.54[a]
试验组	治疗前	14.19±2.83	68.19±8.72	64.37±3.41
	治疗4周后	4.62±1.65[ab]	119.87±9.65[ab]	23.54±2.71[ab]
	疗程结束后3个月随访时	5.97±2.41[ac]	103.25±9.13[ac]	28.15±2.09[ac]

a：与同组治疗前比较，$P<0.05$；b：与对照组治疗4周后比较，$P<0.05$；c：与对照组疗程结束后3个月随访时比较，$P<0.05$

2.5.3 骨代谢指标比较结果 治疗前，两组患者关节液中COMP、MMP-13、CTX-Ⅱ水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗4周后及疗程结束后3个月随访时，两组患者关节液中上述指标水平均显著低于治疗前，且同一时期试验组患者上述指标水平均显著低于对照组（$P<0.05$）。结果见表6。

2.6 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表7。

表6 两组患者不同时期关节液中骨代谢指标水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=50$）

组别	时期	COMP/（ng/mL）	MMP-13/（ng/mL）	CTX-Ⅱ/（μg/L）
对照组	治疗前	371.56±56.02	3.09±0.67	579.63±71.28
	治疗4周后	298.41±46.57[a]	2.43±0.43[a]	432.57±66.58[a]
	疗程结束后3个月随访时	324.19±49.71[a]	2.67±0.41[a]	503.56±68.27[a]
试验组	治疗前	373.85±53.11	3.11±0.65	580.36±73.57
	治疗4周后	223.41±36.19[ab]	1.91±0.42[ab]	402.52±50.86[ab]
	疗程结束后3个月随访时	246.13±40.25[ac]	2.24±0.39[ac]	436.71±49.54[ac]

a：与同组治疗前比较，$P<0.05$；b：与对照组治疗4周后比较，$P<0.05$；c：与对照组疗程结束后3个月随访时比较，$P<0.05$

表7 两组患者不良反应发生情况比较

组别	n	轻度腹泻/例	上腹痛/例	尿黄/例	皮肤瘙痒/例	皮肤发红/例	总发生率/%
对照组	50	1	1	1	0	0	6.0
试验组	50	1	0	1	1	1	8.0

3 讨论

KOA是一种以膝关节退行性病变为主的慢性疾病，由于其发病机制复杂多样，目前临床尚缺乏根治手段。中医将KOA归属于“痹证”“骨痹”范畴，认为其病机主要是肝肾不足亏虚、风寒湿邪气痹阻于关节，导致脉络瘀阻不畅，属“本虚标实、本痿标痹”之证；由于气血经络凝滞致瘀血阻滞不通，瘀血停留日久致脉络瘀阻，最终导致经络不荣不通引起膝关节肿胀疼痛、关节僵硬不适、肢体屈伸不利等，应以补益肝肾、活血通络等法治疗。鸡胚地龙贴膏方中续断具有补肝肾、强筋骨、续折伤之功，鸡胚能温中益气、补精填髓，二者共为君药，共奏强筋健骨、续骨接筋之功。地龙能清热通络，骨碎补能疗伤止痛、补肾强骨，透骨香能祛风除湿、散寒止痛、活血通络，水冬瓜根皮可活血祛瘀、舒筋接骨，四者共为臣药，助君药活血化瘀止痛。栀子能泻火除烦、清热利尿、凉血解毒，虎杖可利胆退黄、清热解毒、散瘀止痛、止咳化痰，制马钱子能通络止痛、散结消肿，三者共为佐药，助清热、化瘀、止痛之功。冰片清香为百药之先，作为使药，可增强君、臣、佐药通经、透皮、入骨之力。全方共奏活血化瘀止痛、补肾强筋续骨之效，符合KOA的病机。

有研究表明，炎症反应、氧化应激反应和细胞外基质在KOA的发生、发展中起重要作用[14]。近年来研究发现，膝关节滑膜细胞与软骨细胞在自身受到刺激出现损伤或炎症时，可产生大量TNF-α、IL-1β、IL-6等炎症因子，其中IL-1β和TNF-α可通过激活核因子κB、胞外信号调节激酶、c-Jun氨基端激酶和p38蛋白激酶等重要信号通路而引起炎症反应[15]；IL-1β能促进软骨细胞基质降解，造成软骨受损[16]；TNF-α、IL-6对软骨细胞、滑膜细胞分泌炎症递质具有刺激作用，并能降解关节软骨及胶原，造成边缘骨质受损，从而加重KOA病情[16]。MDA、NO和SOD均为重要的氧化应激反应生物标志物，其中NO具有抑制软骨细胞凋亡的作用，其表达水平与骨关节炎病情呈负相关[17]；正常情况下，MDA与SOD的表达呈动态平衡，当MDA水平明显升高、SOD水平明显下降

时，会促进氧化应激反应发生，造成软骨基质损坏[16]。MMP-13、COMP、CTX-Ⅱ是常用的骨代谢生化标志物。研究表明，MMP-13可破坏软骨组织，参与关节软骨破坏过程[18]；COMP是早期诊断关节软骨基质退变的标志物，其表达水平与骨关节炎的病情进展显著相关[19]；CTX-Ⅱ是软骨的主要成分，其水平变化反映的是骨吸收程度，可作为骨关节炎的诊断标志物[20]。本研究结果显示，治疗4周后及疗程结束后3个月随访时，两组患者的TNF-α、IL-1β、IL-6、MDA、NO、COMP、MMP-13、CTX-Ⅱ水平均较治疗前显著降低，SOD活性均较治疗前显著升高，且同一时期试验组患者的改善情况更明显，提示鸡胚地龙贴膏联合双醋瑞因治疗早中期KOA，可有效调节氧化应激反应，抑制关节液中炎症因子表达，提高骨代谢水平，从而改善KOA的临床症状，提高治疗有效率。

目前临床上常采用VAS评分来评定KOA疼痛程度，用WOMAC评分来评定KOA症状和功能障碍情况，用Lysholm评分来评定KOA功能恢复状况[1,4]。本研究结果显示，治疗4周后及疗程结束后3个月随访时，两组患者的VAS评分、WOMAC评分均显著低于治疗前，Lysholm评分均显著高于治疗前，且同一时期试验组患者的改善情况更明显，提示鸡胚地龙贴膏联合双醋瑞因治疗早中期KOA，可有效减轻疼痛程度，改善KOA症状和功能障碍情况，促进关节功能恢复。本研究结果还显示，治疗4周后，试验组患者的总有效率（96.0%）与对照组（90.0%）差异不大，提示两组治疗方案均有较好疗效；但在疗程结束后3个月随访时，试验组患者的总有效率（94.0%）显著高于对照组（62.0%），提示联合用药方案的疗效相比单一使用双醋瑞因方案更持久稳定。

本研究的不足之处为：（1）研究时间较短，就该方案的长期疗效及安全性而言，尚需进一步观察；（2）样本量较小，结果有待更大样本的研究进一步验证；（3）联合用药方案在改善炎症反应、氧化应激反应和骨代谢作用等方面的具体机制有待进一步研究。

综上所述，鸡胚地龙贴膏联合双醋瑞因治疗早中期KOA，可通过抑制炎症反应、减少氧化应激反应、抑制软骨细胞及基质降解来减轻患者疼痛症状，改善患者膝关节功能，且不良反应发生率较低，临床应用价值较好。

参考文献

[1] 宋阳春，吴三兵，胡谷丰，等. 痹祺胶囊联合刃针治疗膝骨性关节炎的疗效观察[J]. 中草药，2021，52（22）：6923-6927.

[2] 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.

[3] 中华医学会骨科分会关节外科学组，吴阶平医学基金会骨科学专家委员会. 膝骨关节炎阶梯治疗专家共识：2018年版[J/OL]. 中华关节外科杂志（电子版），2019，13（1）：124-130[2022-09-20]. https://max.book118.com/html/2019/1011/5234303233002134.shtm. DOI：10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2019.01.024.

[4] 朱玉辉，邹来勇，曹耀兴. 强筋健骨胶囊联合双醋瑞因治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床，2022，37（10）：2339-2343.

[5] 胡恒，彭伟，张忠. 双醋瑞因胶囊结合艾瑞昔布片对膝骨关节炎患者的治疗效果及对COX-2、Wnt-3α、骨代谢水平的影响[J]. 河北医科大学学报，2022，43（2）：1716-1718.

[6] 黄朝晖，赵舟益. 化瘀祛湿方与双醋瑞因胶囊治疗早期膝骨关节炎的临床疗效比较[J]. 浙江医学，2020，42（12）：1327-1328.

[7] 刘峰廷，武丽娜，阎博华，等. 水族鸡胚地龙膏加羼杂疗法在中医外治法中的研究进展[J]. 中国民族医药杂志，2023，29（1）：76-80.

[8] 李溥，黄月娜，杨丽，等. 鸡胚地龙膏对兔急性软组织损伤血清及组织液中疼痛指标的影响[J]. 右江医学，2011，39（5）：545-549.

[9] 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，2002：349-353.

[10] 井含光，孟庆刚. 单病例随机对照试验在中医药临床疗效评价中的应用与要点分析[J]. 中华中医药学刊，2018，36（4）：890-893.

[11] 曹靖. 关节腔内注射血小板裂解液和倍他米松对膝骨关节炎患者的临床疗效及对VAS评分的影响[J]. 中国伤残医学，2019，27（10）：61-62.

[12] 严攀，刘波，阴俊，等. 西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数用于膝退行性骨关节炎患者评定的反应度研究[J]. 中国康复医学杂志，2016，31（2）：215-216.

[13] 黄乐春，胡惠民，梁宇翔. 膝关节功能评分量表评述[J]. 中国医药科学，2016，6（13）：50-53.

[14] LEVINGER P，NAGANO H，DOWNIE C，et al. Biomechanical balance response during induced falls under dual task conditions in people with knee osteoarthritis[J]. Gait Posture，2016，48：106-112.

[15] 葛洪，刘畅，李怡良，等. 麝香乌龙丸联合双醋瑞因胶囊治疗膝关节骨关节炎疗效及对IL-1β、IL-6、TNF-α的影响[J]. 现代中西医结合杂志，2021，30（13）：1385-1388，1393.

[16] 周京华. 金乌骨通胶囊对骨性关节炎患者关节液中氧化应激指标及炎性因子水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志，2019，28（4）：409-412.

[17] 吴刚，张永锋. 参麦注射液关节腔注射治疗膝骨性关节炎疗效及对患者关节滑液基质金属蛋白酶、透明质酸、一氧化氮浓度的影响[J]. 陕西中医，2020，41（1）：35-37.

[18] 郭健，邢乾龙，胡滨，等. IL-1β、IL-1和MMP-13在膝关节骨性关节炎中的表达及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志，2022，14（8）：1363-1366.

[19] 柳晓峰，安玉芳，崔立建. 乌头注射液对膝关节骨性关节炎模型兔体内COMP、p53蛋白、BMP-2等因子的影响[J]. 中国药房，2020，31（6）：714-718.

[20] 方剑利，楼红侃，金甬，等. 补肾通络法治疗膝关节骨性关节炎肾虚血瘀证的临床疗效及对骨代谢指标的影响[J]. 中华中医药学刊，2022，40（7）：82-86.

（收稿日期：2022-10-27　修回日期：2023-04-18）

（编辑：胡晓霖）