

· 临床报道 ·

富血小板血浆关节腔注射联合加味双合汤口服 治疗膝骨关节炎痰瘀痹阻证

冯潇毅¹, 马士超², 陈秀民²

(1. 河南中医药大学骨伤学院, 河南 郑州 450046;

2. 濮阳市中医医院, 河南 濮阳 457003)

摘要 目的: 观察富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP) 关节腔注射联合加味双合汤口服治疗膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA) 痰瘀痹阻证的临床疗效和安全性。方法: 2023 年 1 月至 2024 年 1 月, 采用 PRP 关节腔注射联合加味双合汤口服治疗 KOA 痰瘀痹阻证患者 45 例。男 13 例, 女 32 例; 年龄 50~74 岁, 中位数 63 岁; 左侧 18 例, 右侧 27 例; 病程 6~26 个月, 中位数 12 个月。PRP 膝关节腔内注射, 每次 5 mL, 每周注射 1 次, 共注射 5 次; 加味双合汤口服, 每日 1 剂, 早晚各 1 次, 连续服用 5 周。观察治疗过程中不良反应发生情况。分别于治疗前和治疗结束后, 采用西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index, WOMAC) 评分评价膝关节疼痛、僵硬和功能; 采用中医证候积分评价综合疗效; 检测患者外周血清中白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平, 以及全血粘度(高切和低切)、血浆粘度和红细胞聚集指数。结果: 所有患者均完成治疗, 均未发生膝关节肿胀、感染、局部皮疹或瘀斑, 以及肝肾损伤等不良反应。膝关节 WOMAC 评分, 治疗前总分(66.09 \pm 7.03)分、疼痛评分(12.42 \pm 3.12)分、僵硬评分(7.67 \pm 2.42)分、功能评分(46.02 \pm 11.32)分, 治疗结束后总分(23.87 \pm 9.11)分、疼痛评分(7.16 \pm 1.12)分、僵硬评分(4.82 \pm 0.97)分、功能评分(11.89 \pm 1.13)分。中医证候积分, 治疗前(11.69 \pm 2.12)分, 治疗结束后(3.04 \pm 1.95)分。血清 IL-1 β 和 TNF- α 水平, 治疗前分别为(16.74 \pm 5.20)pg \cdot mL⁻¹、(15.48 \pm 3.12)ng \cdot mL⁻¹, 治疗结束后分别为(6.55 \pm 2.36)pg \cdot mL⁻¹、(7.25 \pm 1.30)ng \cdot mL⁻¹。全血粘度(高切)、全血粘度(低切)、血浆粘度和红细胞聚集指数, 治疗前分别为(7.06 \pm 1.44)mPa \cdot s⁻¹、(11.29 \pm 2.46)mPa \cdot s⁻¹、(3.97 \pm 0.81)mPa \cdot s⁻¹、6.72 \pm 1.52, 治疗结束后分别为(4.12 \pm 0.40)mPa \cdot s⁻¹、(6.30 \pm 0.38)mPa \cdot s⁻¹、(1.76 \pm 0.50)mPa \cdot s⁻¹、3.55 \pm 1.05。结论: PRP 关节腔注射联合加味双合汤口服治疗 KOA 痰瘀痹阻证, 可以缓解炎症反应, 减轻膝关节疼痛和僵硬, 改善膝关节功能和患者血液流变状态, 综合疗效好, 且不良反应少。

关键词 骨关节炎; 膝; 富含血小板血浆; 注射, 关节内; 双合汤; 痰瘀痹阻

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA) 是以膝关节疼痛、僵硬和活动受限为主要临床特征的关节退行性疾病, 在 40 岁以上中老年群体中患病率达 20.5%, 并呈逐年上升的趋势^[1]。富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP) 富含多种生长因子和炎症调节因子, 具有保护软骨细胞、促进软骨愈合和减轻关节内炎症的作用^[2]。关节腔注射 PRP 治疗早中期 KOA 可取得显著疗效, 且与其他疗法联用疗效更加显著^[3-5]。KOA 属中医学“痹证”的范畴。《素问·痹论》言:“风寒湿三气杂至, 合而为痹也。”肝肾亏虚, 风寒湿邪气侵袭膝关节, 日久可致痰湿、瘀血停聚于局部, 出现关节肿胀、沉重、麻木等痰瘀痹阻证候。现代研究^[6]表明, 微循环障碍所致的代谢异常是关节退变的重要影响因素之一。双合汤出自清代沈金鳌所著《杂病源流犀烛》, 具有祛瘀化痰、通络止痛的功效^[7], 用于 KOA

的治疗可取得较好疗效^[8-9]。KOA 的中西医结合阶梯治疗需要不断优化治疗方案, 使疗效最大化^[10]。为探索治疗 KOA 更好的方法, 2023 年 1 月至 2024 年 1 月, 我们采用 PRP 关节腔注射联合加味双合汤口服治疗 KOA 痰瘀痹阻证患者 45 例, 并对其临床疗效和安全性进行了观察, 现报告如下。

1 临床资料

KOA 患者 45 例, 均为濮阳市中医医院住院患者。男 13 例, 女 32 例; 年龄 50~74 岁, 中位数 63 岁; 左侧 18 例, 右侧 27 例; 均为痰瘀痹阻证^[11]。Kellgren-Lawrence 影像学分级^[12]: I 级 17 例, II 级 24 例, III 级 4 例。均无膝部外伤史, 均未合并严重的内科疾病, 近 1 个月内均未接受过关节腔内注射治疗。病程 6~26 个月, 中位数 12 个月。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 PRP 关节腔内注射 ①PRP 制备方法。抽取

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题(2022ZY1192)

通讯作者: 陈秀民 E-mail: CXm4427744@163.com

患者肘正中静脉血,用 COM. TEC 血细胞分离机,采集 PRP 40 mL。用 8 连袋分装后,放置于 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用。②PRP 注射方法。患肢屈膝 90° , 确认髌骨下极水平髌韧带外侧缘向外 $0.5\sim 1.0\text{ cm}$ 的膝关节外侧“软点”处,以此处为进针点。操作人员戴一次性无菌手套,局部消毒后,用 5 mL 注射器抽取 5 mL 制备的 PRP 注入膝关节腔。注射结束后,嘱患者无负重活动膝关节 5 min,1 周内尽量减少膝关节负重活动。1 周注射 1 次,共注射 5 次。

2.1.2 加味双合汤口服 方药采用双合汤加味,药物组成:桃仁 12 g,红花 12 g,当归 15 g,白芍 9 g,生地黄 12 g,川芎 9 g,法半夏 12 g,陈皮 9 g,茯苓 12 g,白芥子 9 g,竹沥 5 g,鸡血藤 30 g,土鳖虫 9 g,地龙 9 g,生姜 5 g,甘草片 9 g。每日 1 剂,水煎 500 mL,早晚各 1 次口服,每次 250 mL,连续服用 5 周。

2.2 疗效和安全性评价方法

观察治疗过程中不良反应发生情况。分别于治疗前和治疗结束后,采用西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index, WOMAC)^[13] 评分评价膝关节疼痛、僵硬和功能;采用中医证候积分^[14] 评价综合疗效,评价内容包括关节疼痛、肿大、僵硬 3 个主症(正常为 0 分、轻度为 2 分、中度为 4 分、重度为 6 分)和肢体麻木重着、舌紫暗苔白腻、脉沉涩 3 个次症(正常为 0 分、轻度为 1 分、中度为 2 分、重度为 3 分);采用 ELISA 法检测患者外周血血清中白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平;采用 SA9800 全自动血液流变仪检测患者外周血全血粘度(高切和低切)、血浆粘度和红细胞聚集指数。

3 结果

所有患者均完成治疗,均未发生膝关节肿胀、感染、局部皮疹或瘀斑,以及肝肾损伤等不良反应。膝关节 WOMAC 评分,治疗前总分(66.09 ± 7.03)分、疼痛评分(12.42 ± 3.12)分、僵硬评分(7.67 ± 2.42)分、功能评分(46.02 ± 11.32)分,治疗结束后总分(23.87 ± 9.11)分、疼痛评分(7.16 ± 1.12)分、僵硬评分(4.82 ± 0.97)分、功能评分(11.89 ± 1.13)分。中医证候积分,治疗前(11.69 ± 2.12)分,治疗结束后(3.04 ± 1.95)分。患者血清 IL-1 β 和 TNF- α 水平,治疗前分别为(16.74 ± 5.20) $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、($15.48\pm$

3.12) $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 治疗结束后分别为(6.55 ± 2.36) $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、(7.25 ± 1.30) $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。患者全血粘度(高切)、全血粘度(低切)、血浆粘度和红细胞聚集指数,治疗前分别为(7.06 ± 1.44) $\text{mPa}\cdot\text{s}^{-1}$ 、(11.29 ± 2.46) $\text{mPa}\cdot\text{s}^{-1}$ 、(3.97 ± 0.81) $\text{mPa}\cdot\text{s}^{-1}$ 、 6.72 ± 1.52 , 治疗结束后分别为(4.12 ± 0.40) $\text{mPa}\cdot\text{s}^{-1}$ 、(6.30 ± 0.38) $\text{mPa}\cdot\text{s}^{-1}$ 、(1.76 ± 0.50) $\text{mPa}\cdot\text{s}^{-1}$ 、 3.55 ± 1.05 。

4 讨论

炎症可影响软骨基质降解酶的浓度与活性,导致关节软骨的过度降解^[15]。循环障碍可导致血管内皮细胞损伤、微循环灌注不足、炎症代谢产物堆积,影响软骨组织的修复与再生能力^[16]。因此,抑制炎症反应、调节代谢、修复微循环损伤对于抑制 KOA 的进展尤为重要。PRP 中血小板内 α 颗粒含有的各种生物活性分子,可通过细胞增殖和分化促进骨与周围组织修复,抑制炎症反应,并能够促进损伤血管的修复,缓解血管受损导致的局部血液循环障碍^[17]。PRP 中一些具有抗炎特性的血小板衍生生长因子,也可以调节免疫细胞的活性,抑制炎症因子的释放^[18]。血液流变学指标是早期诊断循环代谢相关疾病的重要依据,可在一定程度上反映 KOA 患者局部血液循环情况^[19]。PRP 可稀释炎症反应中蛋白质浓度,降低局部血液粘稠度^[20]。

《医林改错》言:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀。”《诸病源候论》言:“血脉壅塞,饮水结聚而不消散,故成痰也。”KOA 患者多为中老年人,元气亏虚,肝脾肾不足,加之风寒湿外邪侵袭,病久痰与瘀胶结痹阻关节,迁延难愈,而成痰瘀痹阻之证。早期 KOA 患者的循环障碍和骨内高压病理表现,即为“瘀”^[21];炎症因子聚集、软骨细胞凋亡和基质降解产物的堆积,以及滑膜与脂肪垫增生等病理表现即为“痰”。本组病例所用内服方在双合汤原方的基础上加用鸡血藤、土鳖虫、地龙等破瘀通络之品,加强了原方祛瘀通络止痛的功效。该方中桃仁、红花有破血行滞、祛瘀止痛之效,共为君药;陈皮、法半夏燥湿化痰,茯苓运化痰湿,竹沥、白芥子专除流注经络之湿痰挟瘀血,鸡血藤舒筋活络、补虚活血,土鳖虫、地龙善通行经络、逐瘀破积,共为臣药;川芎、当归、生地黄补中有行、补血调血,加入白芍调补相合,共为佐药;生姜、甘草片调和药性,共为使药。全方行中有

补、痰瘀合化,共奏祛瘀化痰、养血通络止痛之功。现代研究表明,桃仁、红花中的黄酮类、脂肪油类和芥子碱类成份,可减轻血管内皮的炎症损伤,抑制软骨细胞基质的降解,缓解细胞炎症状态^[22-23];地黄中的地黄苷 D 和多糖、白芍中的白芍总苷及川芎中的洋川芎内酯类可发挥增强红细胞变形能力、抗凝血,以及降低血液粘度和纤维化趋势的作用,改善外周血液循环^[24-26];陈皮与半夏可通过调节鞘脂代谢降低甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇水平^[27];地龙、土鳖虫均有镇静、镇痛、抗凝血作用,地龙有长效镇痛作用,土鳖虫短效镇痛作用较好^[28-30]。

本组患者治疗结果表明,PRP 关节腔注射联合加味双合汤口服治疗 KOA 痰瘀痹阻证,可以缓解炎症反应,减轻膝关节疼痛和僵硬,改善膝关节功能和患者血液流变状态,综合疗效好,且不良反应少。

参考文献

[1] 张莹莹,李旭东,杨佳娟,等. 中国 40 岁及以上人群骨关节炎患病率的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(4): 407-414.

[2] 袁霆,何能斌,丁坚,等. 胞外囊泡在富血小板血浆修复组织中的作用[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2016, 10(6): 661-664.

[3] 童谦益,徐涛涛,汪小健,等. 富血小板血浆关节腔注射治疗膝骨关节炎的研究进展[J]. 中医正骨, 2021, 33(7): 45-49.

[4] 黄岩石. 独活寄生汤口服联合富血小板血浆关节腔内注射治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 中医正骨, 2021, 33(2): 1-11.

[5] 方亮,董睿,金红婷,等. 富血小板血浆关节腔注射联合补肾活血方口服治疗膝骨关节炎肝肾亏虚证的临床研究[J]. 中医正骨, 2018, 30(11): 1-5.

[6] AARON R K, RACINE J R, VOISINET A, et al. Subchondral bone circulation in osteoarthritis of the human knee[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2018, 26(7): 940-944.

[7] 张翠霞,尹谢添,梅应兵,等. 双合汤治疗类风湿关节炎急性发作期(痰瘀痹阻证)的临床疗效[J]. 中国中医急症, 2021, 30(7): 1237-1240.

[8] 梁鹏,韦瑞文,宁莉,等. 双合汤联合关节腔药物注射治疗膝骨性关节炎临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(6): 228-231.

[9] 何宗奇. 双合汤治疗痰瘀痹阻型膝骨关节炎的临床疗效观察[D]. 成都:成都中医药大学, 2019.

[10] 中华中医药学会. 膝骨关节炎中西医结合诊疗指南

(2023 年版)[J]. 中医正骨, 2023, 35(6): 1-10.

[11] 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. 中医临床诊疗术语 第 2 部分: 证候: GB/T 16751.2—2021[S]. 北京: 中国标准出版社, 2021: 107.

[12] KELLGREN J H, LAWRENCE J S. Radiological assessment of osteo-arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 1957, 16(4): 494-502.

[13] 蒋协远, 王大伟. 骨科临床疗效评价标准[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 275-277.

[14] 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.

[15] MAKARCZYK M J, HINES S, YAGI H, et al. Using micro-physiological system for the development of treatments for joint inflammation and associated cartilage loss—a pilot study[J]. Biomolecules, 2023, 13(2): 384.

[16] 曾嘉旭, 何琪, 陈柏豪, 等. 以“血瘀”理论指导治疗: 解读膝骨关节炎“铁超载”的相关机制[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(11): 1743-1748.

[17] SUN Z, SU W, WANG L, et al. Clinical effect of Bushen Huoxue Method Combined with platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis and its effect on IL-1, IL-6, VEGF, and PGE-2 [J]. J Healthc Eng, 2022, 2022: 9491439.

[18] GARCIA-MOTTA H, CARVALHO C, GUILHERME E M, et al. Effects of intra-articular injection of platelet-rich plasma on the inflammatory process and histopathological characteristics of cartilage and synovium in animals with osteoarthritis: a systematic review with meta-analysis [J]. Adv Rheumatol, 2024, 64(1): 24.

[19] JUNG F, PIETZSCH J. Regulation of bone regeneration[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2019, 73(3): 379-380.

[20] DEJNEK M, MOREIRA H, PŁACZKOWSKA S, et al. Leukocyte-Rich platelet-rich plasma as an effective source of molecules that modulate local immune and inflammatory cell responses [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 8059622.

[21] 郑维蓬, 魏合伟, 黄梓基, 等. 从痰论治膝骨关节炎的研究现状及展望[J]. 新中医, 2013, 45(11): 122-124.

[22] 揭立士, 时孝晴, 刘子修, 等. 桃仁-红花通过抑制 NF-κB 信号通路改善 IL-1β 诱导的软骨炎症和降解[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(7): 936-947.

[23] 胡越, 王林枫, 李玥, 等. 软坚散结中药抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(1): 276-286.

膜压力的松解,也可增加局部血液再灌注。再灌注活动是浮针治疗的一部分。由于受疼痛影响,KOA 患者的膝关节周围软组织经常处于痉挛和紧张状态,这会使膝关节局部血液循环变差,软组织因长期缺少血液滋养而萎缩变形。再灌注活动可以使局部软组织交替产生紧张和放松状态,使缺血软组织快速得到血液灌注。浮针扫散与再灌注活动的结合,不仅能够消除 MTrP,还能显著改善患肌的缺血缺氧状态,缓解血管压力和肌肉异常收缩,改善局部微循环和新陈代谢,达到缓解疼痛的目的^[22]。

本组患者治疗结果显示,浮针疗法联合塞来昔布胶囊口服治疗早中期 KOA,能抑制炎症反应、缓解膝关节疼痛和僵硬症状、改善膝关节功能、提高患者生活质量,且不良反应少。

参考文献

- [1] 中华中医药学会. 膝关节炎中西医结合诊疗指南(2023 年版)[J]. 中医正骨, 2023, 35(6): 1-10.
- [2] MICHAEL J W, SCHLÜTER-BRUST K U, EYSEL P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee [J]. Dtsch Arztebl Int, 2010, 107(9): 152-162.
- [3] 熊应宗, 朱俊琛, 王超, 等. 针刀联合塞来昔布治疗膝关节炎的临床疗效观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2020, 28(2): 19-23.
- [4] 朱东晖, 韩奇, 金雨嘉, 等. 针刀复合脉冲射频治疗膝关节炎疗效观察[J]. 老年医学与保健, 2018, 24(5): 500-502.
- [5] 符仲华. 浮针医学纲要[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 3-4.
- [6] 谢丽丽. 浮针疗法治疗颈椎病的临床疗效研究[J]. 中国实用医药, 2024, 19(22): 156-158.
- [7] 樊美辰, 张秀华, 刘志丹. 浮针联合刃针治疗肩周炎 33 例[J]. 光明中医, 2024, 39(10): 1973-1975.
- [8] 李剑, 梁靖雅, 张艳寒, 等. 浮针疗法治疗肱骨外上髁炎疗效观察[J]. 广西中医药, 2024, 47(2): 32-34.
- [9] KELLGREN J H, LAWRENCE J S. Radiological assessment

of osteo-arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 1957, 16(4): 494-502.

- [10] 符仲华. 再灌注和再灌注活动——关于外治法中边治边活动的方法[J]. 中国针灸, 2015, 35(S1): 68-71.
- [11] 蒋协远, 王大伟. 骨科临床疗效评价标准[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 275-277.
- [12] WARE J Jr, KOSINSKI M, KELLER S D. A 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity[J]. Med Care, 1996, 34(3): 220-233.
- [13] 唐占英, 肖静, 李唯薇, 等. 针刀松解联合 Mulligan 手法治疗中期膝骨关节炎临床观察[J]. 世界中医药, 2024, 19(1): 47-51.
- [14] 杨骏吉, 逮子衡, 蔡青城, 等. 针刺治疗膝骨关节炎机制的研究进展[J]. 中国医药导报, 2024, 21(7): 44-47.
- [15] 钱娜飒, 邱立军, 胡华君, 等. CT 值改变联合关节液炎性因子对老年膝骨关节炎进展的影响及协同作用[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(14): 3421-3424.
- [16] 陈兆军. 适时运用中西医结合方法, 提高膝骨关节炎的临床疗效——《膝骨关节炎中医诊疗指南(2020 年版)》解读[J]. 中医正骨, 2022, 34(3): 1-2.
- [17] 韩兆文, 崔华峰, 张树剑, 等. 浮针疗法临床应用进展[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(9): 1488-1492.
- [18] 程慧, 郑伟, 张暑岚, 等. 浮针疗法联合口服消髓化核汤治疗腰椎间盘突出症的临床研究[J]. 中医正骨, 2024, 35(7): 17-21.
- [19] 王琼, 李信明, 任正强, 等. 浮针治疗早中期膝骨关节炎对软骨厚度的影响[J]. 上海针灸杂志, 2024, 43(4): 416-421.
- [20] 范曼琪, 孙健, 许能贵, 等. 浮针治疗肩周炎的临床思维及作用机制[J]. 世界中医药, 2021, 16(5): 835-839.
- [21] 张迪, 王立存. 浮针联合推拿“膝三穴”对老年膝骨性关节炎患者运动功能的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(2): 96-99.
- [22] 危欣玲, 卢俊樾, 虞燕, 等. 浮针治疗慢性肌骨疼痛的研究进展[J]. 中医正骨, 2024, 36(10): 61-63.

(收稿日期: 2024-10-16 本文编辑: 杨雅)

(上接第 75 页)

- [24] 徐佳新, 许浚, 曹勇, 等. 中药白芍现代研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5486-5495.
- [25] 张晓娟, 张燕丽, 左冬冬. 川芎的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(6): 128-133.
- [26] 祁昱彤, 张森, 刘建勋, 等. 中药地黄的现代研究进展及其质量标志物(Q-marker)预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(12): 176-184.
- [27] 王家豪, 花海兵, 薛昊, 等. 古代经典名方温胆汤的研究

进展及质量标志物的预测分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(6): 1528-1536.

- [28] 瞿韩勇. 土鳖虫对 CCI 大鼠模型镇痛作用机制的研究[D]. 荆州: 长江大学, 2022.
- [29] 汪梅姣, 谢志军, 谷焕鹏, 等. 蜈蚣、地龙、地鳖虫镇痛作用比较的实验研究[J]. 中国中医急症, 2012, 21(9): 1435-1436.
- [30] 黄庆, 李志武, 马志国, 等. 地龙的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13): 220-226.

(收稿日期: 2024-10-14 本文编辑: 杨雅)