

# 清热祛痹汤治疗湿热痹型膝关节骨性关节炎疗效观察

何军雷\*, 李成光, 王温, 王章雯  
(琼海市中医院, 海南 琼海 571400)

**[摘要]** **目的:**观察清热祛痹汤治疗湿热痹型膝关节骨性关节炎的疗效以及对膝关节液和血清解聚蛋白样金属蛋白酶-7(ADAMTS-7)和软骨寡聚基质蛋白(COMP)水平的影响。**方法:**选择湿热痹型膝关节骨性关节炎病例共120例,按照数字表法随机分为治疗组和对照组各60例;对照组口服依托考昔片,1片/次,1次/d;治疗组在对照组用药的基础上采用清热祛痹汤治疗,1剂/2d,早晚温开水内服;两组疗程均为6周。比较两组中医临床症状评分和西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)评分;分析两组治疗后临床疗效;检测两组膝关节液和血清解聚蛋白样金属蛋白酶-7(ADAMTS-7)和软骨寡聚基质蛋白(COMP)水平。**结果:**治疗组治疗后中医临床症状评分均显著低于对照组( $P < 0.01$ );治疗组临床疗效有效率为98.33%,对照组的85%,两组比较有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗组治疗后WOMAC量表各项评分均低于对照组( $P < 0.01$ );治疗后治疗组关节液和血清中ADAMTS-7水平明显高于对照组,COMP水平明显低于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。**结论:**在西医治疗的基础上,清热祛痹汤治疗湿热痹型膝关节骨性关节炎可明显改善临床症状,降低WOMAC量表各项评分,提高临床治疗效果,上调关节液和血清中ADAMTS-7水平而降低COMP水平可能与上述疗效有关。

**[关键词]** 清热祛痹汤; 膝骨性关节炎; 湿热痹型; 解聚蛋白样金属蛋白酶-7; 软骨寡聚基质蛋白

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)24-0165-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015240165

**Effect of Qingre Qubi Decoction in Treating Damp-heat Arthralgia Knee Osteoarthritis**  
HE Jun-lei\*, LI Cheng-guang, WANG Wen, WANG Zhang-wen (Qionghai Traditional Chinese Medicine Hospital, Qionghai 571400, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe clinical efficacy of Qingre Qubi decoction in treating damp-heat arthralgia knee osteoarthritis (KOA) and its influences on knee joint fluid, serum levels of depolymerization metalloproteinases protein sample-7 (ADAMTS-7) and cartilage oligomeric matrix protein (COMP). **Method:** One hundred and twenty damp-heat arthralgia KOA patients were randomly divided into control group (60 cases) and treatment group (60 cases) by random number table for control group, patients received etoricoxib tablets by oral (1 tablet/time, *qd*). Based on the treatment of control group, patients in the treatment group were also treated with Qingre Qubi decoction (1 dose/2 days, swallow with boiled water every morning and evening). Course of treatment was 6 weeks for both groups. Traditional Chinese medicine clinical symptom scores, and the western ontario and McMaster universities osteoarthritis index (WOMAC index) scores were compared between two groups. Clinical efficacy after treatment was analyzed in two groups. The knee joint fluid, serum levels of ADAMTS-7 and COMP in two groups were detected. **Result:** The traditional Chinese medicine clinical symptom scores in treatment group after treatment were significantly lower than those of control group ( $P < 0.01$ ). The clinical effective rate in treatment group was 98.33%, superior to 85% of control group ( $P < 0.05$ ). The scores of WOMAC scale in treatment group after treatment were significantly lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). After treatment, knee joint fluid, serum level of ADAMTS-7 in treatment group were significantly higher than those of control group, while serum level of COMP was significantly lower with statistical difference ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Based on Western medicine therapy, additional Qingre Qubi decoction in treating damp-heat arthralgia knee osteoarthritis (KOA) could significantly improve the clinical symptoms, decrease scores of WOMAC scale and improve the clinical effect. Its mechanism may be related with up-regulating knee joint fluid,

**[收稿日期]** 20150715(198)

**[通讯作者]** \*何军雷,副主任医师,从事骨伤科病的研究, Tel:13322021223, E-mail:13322021223@189.cn

serum level of ADAMTS-7 and decreasing level of COMP.

[ Key words ] Qingre Qubi decoction; knee osteoarthritis; damp-heat arthralgia; depolymerization metalloproteinases protein sample-7; cartilage oligomeric matrix protein

膝骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)为骨科多发病,以老年人为主,伴随我国人口老龄化趋势加剧, KOA 的患病率逐年增多<sup>[1]</sup>。KOA 临床主要表现为膝关节疼痛、肿胀以及关节活动障碍,对患者的生活质量和工作产生严重影响<sup>[2]</sup>。西医临床治疗 KOA 主要以对症为主,如采用非甾体类药物消炎镇痛,取得一定疗效,但副作用较多,该病晚期可采取关节置换术,然而手术创伤较大,麻醉作用消失后,患者感到切口疼痛<sup>[3]</sup>。

中医药治疗 KOA 近年取得较大进展,可明显改善关节功能障碍,促进患者生活质量提高,提高临床疗效等,且不良反应小<sup>[4]</sup>。本研究依据湿热痹型 KOA 的病机特点,采取清热祛痹汤治疗取得积极疗效;清热祛痹汤为本院全国名老中医李成光教授治疗湿热痹型 KOA 的经验方,具有清热利湿、除痹止痛之功效;笔者在西医治疗的基础上,旨在观察清热祛痹汤治疗湿热痹型 KOA 的临床疗效以及对膝关节液和血清解聚蛋白样金属蛋白酶-7(ADAMTS-7)和软骨寡聚基质蛋白(COMP)的影响,以期为临床用药提供研究依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究 120 例均为琼海市中医医院国医堂门诊 2013 年 3 月—2015 年 2 月收治的 KOA 患者,按照数字表法随机分为治疗组和对照组各 60 例;其中对照组男 37 例,女 23 例;年龄 43~69 岁,平均(57.33±6.49)岁;病程 1.4~4.5 年,平均(2.53±0.27)年;左膝 25 例,右膝 35 例;治疗组男 35 例,女 25 例;年龄 41~70 岁,平均(58.26±6.31)岁;病程 1.2~5 年,平均(2.48±0.29)年;左膝 26 例,右膝 34 例。两组患者等基线资料比较差异均无统计学意义,两组具有可比性。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 依据《骨性关节炎诊治指南草案》<sup>[5]</sup>制定。①近 1 个月内的大部分时间存在膝疼痛;②晨僵 < 30 min;③膝关节活动时有关节摩擦感;④年龄 ≥ 38 岁;⑤关节液(至少 2 次)清亮、黏稠,白细胞(WBC) < 2 000 个/mL;⑥X 射线片检查(站立或负重位):膝关节间隙变窄、软骨下骨硬化和(或)囊性病损、关节缘有骨赘形成。综合临床、实验室及 X 射线检查,符合①,②,③,④或①,②,

⑤,⑥或①,②,③或①,④,⑤,⑥即可诊断为 KOA。

**1.2.2 湿热痹证诊断标准** 依据《中医病证诊断疗效标准》<sup>[6]</sup>制定。证候:起病急骤,膝关节酸痛重着,痛处固定,局部红肿灼热,痛不可触,得冷稍舒,膝关节屈伸不利、肿胀;多有发热恶风,多汗,口渴;舌红苔黄厚腻,脉滑数。

**1.3 纳入标准** ①符合膝骨性关节炎和湿热痹证诊断标准;②年龄 40~70 岁;③近期末采用中药制剂治疗者;④取得患者知情,并签署同意书。

**1.4 排除标准** ①合并其他疾病影响膝关节活动或功能者;②合并心、肝、肾、肿瘤等严重疾病者;③精神病患者;④对本治疗方案过敏者;⑤正参与其他临床试验者。

**1.5 治疗方法** 对照组口服依托考昔片(江中药业股份有限公司,国药准字 Z20013220),1 片/次,1 次/d。治疗组在对照组用药的基础上采用清热祛痹汤治疗,方药组成:连翘 15 g,苦杏仁 10 g,姜黄 10 g,防风 10 g,秦艽 10 g,桑寄生 15 g,鸡血藤 15 g,海风藤 15 g,络石藤 15 g,土鳖虫 10 g,木香 5 g,佛手 10 g,白术 10 g;1 剂/2 d,常规水煎煮,分早晚 2 次温服。两组疗程均为 6 周。

**1.6 观察指标** ①两组中医临床症状评价,参照《中药新药临床研究指导原则》中膝骨性关节炎症状分级量化表制定标准。评分指标包括夜间卧床时疼痛,晨僵,行走时疼痛,从坐位站立起疼痛,最大行走距离,日常活动,上楼梯,下楼梯,弯曲膝关节;其中夜间卧床时疼痛、晨僵、行走时疼痛、从坐位站立起疼痛按症状分级进行,评分为 0 分(无),2 分(轻),4 分(中),6 分(重);最大行走距离、日常活动、上楼梯、下楼梯和弯曲膝关节,按 0 分(轻),1 分(中),2 分(重)三级评分。②两组西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC 指数)<sup>[8]</sup>评价,评分指标包括 2 个僵硬项目,5 个疼痛项目,17 个日常生活受限项目,每个项目设 5 个等级评分为,严重(4 分),重(3 分),中(2 分),轻(1 分),无(0 分);得分越高,提示膝关节功能恢复越差,于治疗前后各进行评价 1 次。③两组膝关节液和血清 ADAMTS-7 和 COMP 水平,均采用酶联免疫吸附法于治疗前后进行测定,ADAMTS-7 试剂盒(北京乐博生物科技有限公司,批号 orb54498),COMP 试剂盒(上海樊克生

物科技有限公司,批号 FK-F10288)。

**1.7 疗效标准** 依据《中药新药临床研究指导原则》制定。对所有患者进行膝关节疼痛、僵硬以及日常活动进行评分,治疗后依据评分结果参照以下公式计算:

$$\text{症状体征改善率} = (\text{治疗前值} - \text{治疗后值}) / \text{治疗前值} \times 100\%$$

临床治愈:膝关节疼痛、肿胀等完全消失,关节活动自如,症状积分减少  $\geq 90\%$ ;显效:膝关节疼痛、肿胀等基本消失,关节功能基本正常,可参与工作和进行日常活动,症状积分减少  $70\% \sim 95\%$ ;进步:膝关节疼痛、肿胀等有所改善,关节活动轻度受限,参

与工作和进行日常活动的能力有所损耗,症状积分减少  $30\% \sim 69\%$ ;无效:与治疗前比较,各方面均无任何改善,症状积分减少  $< 30\%$ 。

**1.8 统计学处理** 数据分析采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量数据应用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验进行处理,计数资料比较应用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者中医临床症状评分比较** 两组患者治疗后中医临床症状评分比治疗前均明显下降 ( $P < 0.01$ );治疗后治疗组中医临床症状评分均低于对照组,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 两组患者中医临床症状评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

Table 1 Comparison of scores of TCM clinical symptoms between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

组别	时间	夜间卧床时疼痛	晨僵	行走时疼痛	从坐位站立起疼痛	最大行走距离	日常活动	上楼梯	下楼梯	弯曲膝关节
对照	治疗前	4.67 ± 0.61	4.53 ± 0.54	4.27 ± 0.55	4.40 ± 0.53	1.17 ± 0.15	1.23 ± 0.14	1.27 ± 0.87	0.97 ± 0.13	0.88 ± 0.07
	治疗后	1.20 ± 0.15 <sup>1)</sup>	1.27 ± 0.16 <sup>1)</sup>	1.27 ± 0.16 <sup>1)</sup>	1.20 ± 0.14 <sup>1)</sup>	0.47 ± 0.04 <sup>1)</sup>	0.73 ± 0.08 <sup>1)</sup>	0.70 ± 0.06 <sup>1)</sup>	0.56 ± 0.06 <sup>1)</sup>	0.43 ± 0.05 <sup>1)</sup>
治疗	治疗前	4.60 ± 0.67	4.40 ± 0.57	4.10 ± 0.54	4.27 ± 0.51	1.22 ± 0.13	1.20 ± 0.15	1.30 ± 0.84	0.92 ± 0.12	0.90 ± 0.11
	治疗后	0.33 ± 0.41 <sup>1,2)</sup>	0.33 ± 0.04 <sup>1,2)</sup>	0.33 ± 0.05 <sup>1,2)</sup>	0.46 ± 0.06 <sup>1,2)</sup>	0.20 ± 0.03 <sup>1,2)</sup>	0.40 ± 0.06 <sup>1,2)</sup>	0.30 ± 0.03 <sup>1,2)</sup>	0.33 ± 0.04 <sup>1,2)</sup>	0.25 ± 0.04 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ (表 3 ~ 4 同)。

**2.2 两组患者治疗后临床疗效比较** 治疗组临床疗效有效率为 98.33%,对照组为 85%,两组比较有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者治疗后临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between two groups after treatment

组别	临床治愈 / 例	显效 / 例	进步 / 例	无效 / 例	总有效率 / %
对照	16	29	6	9	85.00
治疗	25	20	14	1	98.33 <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

**2.3 两组患者治疗前后 WOMAC 评分比较** 两组患者治疗后 WOMAC 量表各项评分比治疗前均显著降低 ( $P < 0.01$ );治疗后治疗组 WOMAC 量表各项评分均低于对照组,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),见表 3。

**2.4 两组关节液和血清 ADAMTS-7 和 COMP 水平比较** 两组治疗后关节液和血清中 ADAMTS-7 水平明显升高,COMP 水平明显下降 ( $P < 0.01$ );治疗后治疗组关节液和血清中 ADAMTS-7 水平明显高于对照组,COMP 水平明显低于对照组,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),见表 4。

表 3 两组患者治疗前后 WOMAC 评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

Table 3 Comparison of WOMAC score for both groups ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

组别	时间	关节僵硬	关节疼痛	日常活动受限
对照	治疗前	4.80 ± 0.62	10.15 ± 1.66	46.27 ± 5.37
	治疗后	2.17 ± 0.34 <sup>1)</sup>	3.92 ± 0.49 <sup>1)</sup>	20.58 ± 2.521 <sup>1)</sup>
治疗	治疗前	4.87 ± 0.65	10.08 ± 1.79	46.32 ± 5.15
	治疗后	1.07 ± 0.22 <sup>1,2)</sup>	2.68 ± 0.31 <sup>1,2)</sup>	15.41 ± 1.82 <sup>1,2)</sup>

## 3 讨论

KOA 在中医学为“骨痹”、“痹证”等范畴,一般认为肝肾不足,脾气虚弱,运化失职,加之风、寒、湿、热之邪乘虚而入,风湿侵淫,寒湿之邪久郁化热,湿热痹阻,筋骨失养,引起关节肿痛等临床表现。《医学入门》曰:“热痹,或湿生热,或风寒郁热”。《临证指南医案》记载:“经热则痹,络热则痿”。因此,湿、热、虚为该病主要病机,故治疗清利湿热、除痹止痛为主,兼补养肝肾。

岭南地处亚热带,气候湿热,湿热痹证较多,本院名老中医李成光教授结合多年临床实践自创清热祛痹汤治疗收效明显。方中连翘清热消肿散结;苦杏仁开肺气,气化则湿亦化;两药合用协同清利湿热之功效。鸡血藤、海风藤、络石藤合土鳖虫组成药对

表 4 两组患者关节液和血清中 ADAMTS-7 和 COMP 含量比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

Table 4 Comparison of ADAMTS-7 and COMP levels in synovial fluid and serum between groups ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

组别	时间	ADAMTS-7/g·L <sup>-1</sup>		COMP/ng·L <sup>-1</sup>	
		关节液	血清	关节液	血清
对照	治疗前	10.89 ± 1.21	12.94 ± 1.43	9.86 ± 1.05	6.72 ± 0.80
	治疗后	13.67 ± 1.68 <sup>1)</sup>	15.73 ± 1.72 <sup>1)</sup>	5.72 ± 0.65 <sup>1)</sup>	4.39 ± 0.54 <sup>1)</sup>
治疗	治疗前	11.02 ± 1.15	13.03 ± 1.58	9.92 ± 1.11	6.81 ± 0.77
	治疗后	17.13 ± 1.96 <sup>1,2)</sup>	17.96 ± 1.92 <sup>1,2)</sup>	3.46 ± 0.43 <sup>1,2)</sup>	2.27 ± 0.36 <sup>1,2)</sup>

“三藤一虫”，藤类药轻灵，易通利关节，虫类蠕动善走，搜风剔络，善入髓驱邪外出，搜风通络止痛，轻灵与重深相结合达到通痹止痛之效。秦艽祛风除湿、舒筋止痛，防风疏风胜湿止痛，二者配伍发挥祛风除湿、通络止痛之功。姜黄、木香、佛手健脾、行气、止痛。白术健脾燥湿，助脾运化，脾运正常则水湿自除。桑寄生补肝肾、强筋骨。全方配伍，使湿热清，痹症除，肝肾补。

本研究结果显示，清热祛痹汤治疗湿热痹型 KOA 能够明显改善临床症状，降低 WOMAC 量表各项评分；治疗 6 周后疗效分析发现，清热祛痹汤治疗患者的总有效率为 98.33%，对照组为 85%，两组比较有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；因此，在西医用药的基础上给予清热祛痹汤治疗湿热痹型 KOA 具有较好临床疗效，值得临床应用。

COMP 是新发现的细胞外基质蛋白，在人体的滑液和血清中均存在一定水平；研究发现，关节炎性损伤可刺激软骨细胞和滑膜分泌 COMP 因子，引起基质金属蛋白酶、纤维蛋白溶酶原激活物等增多，后者破坏关节软骨，参与 KOA 患者病变软骨的损伤过程<sup>[8-9]</sup>。人金属肽酶含血小板反应蛋白基元 7 (ADAMTS-7) 由 α2-巨球蛋白基质构成，为 COMP 第一个内源性的抑制剂，是体内 COMP 的降解产物，故体内 ADAMTS-7 水平可间接作为关节软骨退变的生物标记物<sup>[10]</sup>。本研究结果显示，清热祛痹汤治疗后患者关节液和血清中 ADAMTS-7 水平明显高于对照组，COMP 水平明显低于对照组，比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )；因此，促进体内 COMP 降解可能是本研究治疗作用的可能机制。

综上所述，清热祛痹汤治疗湿热痹型 KOA 可促进临床症状改善和膝关节功能恢复，提高临床治疗效果，促进体内 COMP 降解可能是其作用机制的

研究，确切机制尚待进一步探讨。

[参考文献]

[1] Lützner J, Kasten P, Günther K P, et al. Surgical options for patients with osteoarthritis of the knee [J]. Nat Rev Rheumatol, 2009, 5(6): 309-316.

[2] 周绍文, 沈潜, 廖奕歆, 等. 推拿配合中药足浴熏洗治疗膝骨性关节炎的临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(8): 1060-1063.

[3] 李娟红, 周立霞, 李桂英, 等. 臭氧联合中药治疗中老年阳虚寒湿型膝骨性关节炎临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(4): 471-475.

[4] 王文岳, 谢利民, 徐颖鹏. 近十年中药治疗膝骨性关节炎的 Meta 分析 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2011, 19(10): 37-39.

[5] 中华医学会骨科分会. 骨关节炎诊治指南 [J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(10): 793-796.

[6] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 46-47.

[7] Bellamy N. Pain assessment in osteoarthritis: experience with the WOMAC osteoarthritis index [J]. Semin Arthritis Rheum, 1989, 18(Suppl2): 14-17.

[8] Tschigi Y, Buckwalter J A, Manin J A, et al. Distribution and progression of chondrocyte damage in a whole-organ model of human ankle intra-articular fracture [J]. J Bone Jt Surg Am, 2011, 93(6): 533-539.

[9] Andersson M L, Svensson B, Petersson I F, et al. Early increase in serum-COMP is associated with joint damage progression over the first five years in patients with rheumatoid arthritis [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2013, 14: 229-234.

[10] Yu H, Zhu Y. Expression of ADAMTS-7 and ADAMTS-12 in the nucleus pulposus during degeneration of rat caudal intervertebral disc [J]. J Vet Med Sci, 2012, 74(1): 9-15.

[责任编辑 何希荣]