

骨痛灵酊联合玻璃酸钠治疗踝关节炎的临床研究

王利君¹, 索海军², 连霄飞², 郭家全³

1. 华北医疗健康集团峰峰总医院 骨科, 河北 邯郸 056200

2. 华北医疗健康集团峰峰总医院 骨三科, 河北 邯郸 056200

3. 华北医疗健康集团峰峰总医院 骨一科, 河北 邯郸 056200

摘要: **目的** 探讨骨痛灵酊联合玻璃酸钠治疗踝关节炎的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 6 月—2023 年 5 月华北医疗健康集团峰峰总医院收治的 82 例踝关节炎患者, 按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 41 例。对照组关节腔内注射玻璃酸钠注射液, 2 mL/次, 1 次/周。治疗组在对照组治疗基础上外用骨痛灵酊, 10 mL 浸于敷带上, 贴敷于患处, 30 min/次, 1 次/d。两组疗程 12 周。观察两组的临床疗效, 比较治疗前后两组踝关节肿胀评分、疼痛视觉模拟量表 (VAS) 评分、晨僵时间、Kofoed 踝关节功能评分、AOFAS 踝与后足功能评分、36 项健康调查简表 (SF-36) 评分及血清转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 95.12%, 较对照组的 80.49% 显著提高 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组肿胀评分、疼痛 VAS 评分均显著降低, 晨僵时间均显著缩短 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组肿胀评分、疼痛 VAS 评分和晨僵时间改善均优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 Kofoed 踝关节功能评分中疼痛、功能、活动度评分及其总分均显著增加 ($P < 0.05$); 以治疗组增加更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 AOFAS 踝与后足功能评分、SF-36 评分均显著增加, 而血清 TGF- β 1 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 AOFAS 踝与后足功能评分、SF-36 评分和血清 TGF- β 1 改善优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 骨痛灵酊联合玻璃酸钠治疗踝关节炎在疗效及安全性方面具有较佳表现, 能有效减轻患者临床症状、改善踝关节功能及提升生活质量, 并下调血清 TGF- β 1 表达而促进病情缓解。

关键词: 骨痛灵酊; 玻璃酸钠注射液; 踝关节炎; 晨僵时间; Kofoed 踝关节功能评分; 转化生长因子- β 1

中图分类号: R982

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2024)03 - 0710 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.03.030

Clinical study of Gutongling Tincture combined with sodium hyaluronate in treatment of ankle arthritis

WANG Lijun¹, SUO Haijun², LIAN Xiaofei², GUO Jiaquan³

1. Department of Orthopaedics, Fengfeng General Hospital of North China Medical and Health Group, Handan 056200, China

2. Third Department of Orthopaedics, Fengfeng General Hospital of North China Medical and Health Group, Handan 056200, China

3. First Department of Orthopaedics, Fengfeng General Hospital of North China Medical and Health Group, Handan 056200, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Gutongling Tincture combined with sodium hyaluronate in treatment of ankle arthritis. **Methods** A total of 82 patients with ankle arthritis admitted to Fengfeng General Hospital of North China Medical and Health Group from June 2020 to May 2023 were selected and divided into control group and treatment group according to random number table method, with 41 cases in each group. Patients in control group were given Sodium Hyaluronate Injection, 2 mL/time, once weekly. Patients in treatment group were given Gutongling Tincture, 10 mL was soaked on the tape and applied to the affected area, 30 min/time, once daily. Both groups were treated for 12 weeks. The clinical efficacy of two groups was observed, and the ankle joint swelling score, pain visual analogue scale (VAS) score, morning stiffness time, Kofoed ankle joint function score, AOFAS ankle and hind foot function score, 36 health survey summary (SF-36) score, and serum transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of treatment group was 95.12%, which was significantly higher than that of the control group (80.49%, $P < 0.05$). After treatment, swelling score and pain VAS score were significantly decreased, and morning stiffness time was significantly shortened in both groups ($P < 0.05$). After treatment, swelling

收稿日期: 2023-10-09

基金项目: 河北省重点研发计划自筹项目 (182777245); 邯郸市科技计划项目 (21422083376)

作者简介: 王利君, 主要从事骨科相关的研究工作。E-mail: wljikki969@163.com

score, pain VAS score and morning stiffness time in treatment group were better than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of pain, function, range of motion and total scores of Kofoed ankle joint function were significantly increased in both groups ($P < 0.05$). The increase was more significant in treatment group ($P < 0.05$). After treatment, AOFAS ankle and hind foot function scores and SF-36 scores were significantly increased, but serum TGF- $\beta 1$ levels were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$). After treatment, AOFAS ankle and hind foot function scores, SF-36 scores and serum TGF- $\beta 1$ in treatment group were better than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Gutongling Tincture combined with sodium hyaluronate has better efficacy and safety in treatment of ankle arthritis, and can effectively reduce clinical symptoms, improve ankle joint function and improve life quality, and down-regulate the expression of TGF- $\beta 1$ in serum to promote remission of disease.

Key words: Gutongling Tincture; Sodium Hyaluronate Injection; ankle arthritis; morning stiffness time; Kofoed ankle joint function score; TGF- $\beta 1$

踝关节炎是由创伤、劳损等引起的,以关节软骨退变为特征的慢性骨关节病。一项调查显示,50岁以上中老年人足踝疼痛症状发生率在 11.7%左右,而同时具有放射学表现的踝关节炎发病率约 3.4%^[1]。该病以踝关节疼痛、活动受限为主要表现,患者常出现负重性疼痛、活动能力降低,疼痛程度随活动量增加而加剧,严重影响工作及生活质量。目前针对踝关节炎的治疗有手术和非手术方式,早期以运动疗法、关节腔注射药物、物理理疗及中医药等保守治疗为主,旨在减缓软骨磨损、改善关节功能、控制症状及病情进展^[2]。玻璃酸钠属于高分子润滑剂,具有增加润滑功能、保护关节软骨等作用,是踝关节炎关节内注射治疗的常用药物^[3]。骨痛灵酊是外用中成药,有温经散寒、祛风活血、通络止痛之效,适用于寒湿痹阻引起的骨性关节炎^[4]。故而本研究采用骨痛灵酊联合玻璃酸钠治疗踝关节炎,取得了较好的疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 6 月—2023 年 5 月华北医疗健康集团峰峰总医院收治的 82 例踝关节炎患者为研究对象,其中男 50 例,女 32 例;年龄 22~63 岁,平均 (39.79 ± 7.45) 岁;Takakura 踝关节炎分期: I 期 29 例, II 期 53 例;病程 6 个月~2 年,平均 (1.26 ± 0.38) 年。

纳入标准: (1) 满足踝关节炎的诊断标准^[5]; (2) 无踝关节手术史; (3) 自愿签订知情同意书; (4) 无玻璃酸钠注射液、骨痛灵酊使用禁忌证; (5) 近 3 个月未接受过关节腔内注射药物及中医药等相关治疗; (6) 年龄 18~65 岁。

排除标准: (1) 类风湿关节炎、神经性关节炎、感染后病变等引起的踝关节炎者; (2) 伴有心、肝、肾等重要脏器功能障碍者; (3) 先天性踝关节发育

异常者; (4) 孕妇或哺乳期女性; (5) 既往有踝关节感染病史者; (6) 存在精神疾病或沟通障碍者; (7) 踝关节严重退变、畸形者。

1.2 药物

骨痛灵酊由云南圣科药业有限公司生产,规格 10 mL/袋,产品批号 2005034、2107058、2211103;玻璃酸钠注射液由山东博士伦福瑞达制药有限公司生产,规格 2 mL:20 mg,产品批号 20200409、20210816、20221029。

1.3 分组和治疗方法

按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 41 例。其中对照组男 27 例,女 14 例;年龄 22~61 岁,平均 (38.92 ± 7.27) 岁;Takakura 踝关节炎分期: I 期 13 例, II 期 28 例;病程 6 个月~2 年,平均 (1.34 ± 0.43) 年。治疗组男 23 例,女 18 例;年龄 25~63 岁,平均 (40.05 ± 7.59) 岁;Takakura 踝关节炎分期: I 期 16 例, II 期 25 例;病程 6 个月~2 年,平均 (1.21 ± 0.32) 年。两组基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均接受相同的健康宣教、心理干预及肌力、关节活动度训练等运动疗法。对照组关节腔内注射玻璃酸钠注射液,患者取仰卧位,消毒并麻醉穿刺位置,于胫腓关节三角处进针,触及骨面后略退针,向内上方转入关节腔,抽出关节积液后注入本品 2 mL,1 次/周。治疗组患者在对照组治疗基础上给予骨痛灵酊,10 mL 浸于敷带上,贴敷于患处,覆盖上塑料薄膜和 3 层毛巾,将水温 90 °C 的热水袋置于毛巾上热敷,30 min/次,1 次/d。两组疗程 12 周。

1.4 疗效判定标准^[6]

治愈: 关节功能基本恢复,肿胀、疼痛等症状消失;好转: 关节功能改善,肿胀、疼痛等症状减轻;未愈: 关节功能及症状体征均未改善。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 晨僵时间 统计两组治疗前后踝关节晨僵时间。

1.5.2 相关评分 肿胀评分标准：根据关节肿胀程度依次计 0、2、4、6 分，分别表示无肿胀及轻度、中度和重度肿胀^[7]。视觉模拟量表（VAS）评分：0 分和 10 分分别表示无痛和难以忍受的剧烈疼痛，患者根据自身疼痛情况在 0~10 分的范围内打分，疼痛程度随评分增加而越强烈^[8]。Kofoed 踝关节功能评分：包含疼痛、功能、活动度 3 个方面，其中“疼痛”按严重程度分级计分，满分 50 分；“功能”按所含条目累计计分，满分 30 分；“活动度”按各条目严重程度分级计分后累加，满分 20 分；该评分系统满分 100 分，分数越高则踝关节功能越佳^[9]。AOFAS 踝与后足功能评分：涵盖疼痛、最大步行距离、反常步态、踝-后足稳定性、足部力线等 9 个项目，评分范围 0~100 分，得分越高则踝与后足功能越好^[10]。36 项健康调查简表（SF-36）评分：包含生理健康总评（躯体疼痛、生理功能等）和心理健康总评（精力、精神健康等）2 大领域共 8 个维度，总分 0~100 分，评分越高则生活质量越优^[11]。

1.5.3 血清细胞因子水平 治疗前后采集患者 2 mL 空腹静脉血，以 3 000 r/min 离心 15 min，分离血清标本；使用 Infinite F50 型酶标仪（瑞士 TECAN 公司）按酶联免疫法试剂盒（重庆雷鸟生物科技有限公司）说明书要求检测血清转化生长因子-β1（TGF-β1）水平。

1.6 不良反应观察

记录患者药物相关不良反应情况，包括局部瘙痒感、局部灼热感、刺痛。

1.7 统计学分析

使用 SPSS 28.0 统计软件包处理数据，计量资料、计数资料分别以 $\bar{x} \pm s$ 、百分比表示，分别行 t 、 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组总有效率是 95.12%，较对照组的 80.49%显著提高（ $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组患者肿胀评分、疼痛 VAS 评分和晨僵时间比较

治疗后，两组肿胀评分、疼痛 VAS 评分均显著降低，晨僵时间均显著缩短（ $P < 0.05$ ）；治疗后，治疗组肿胀评分、疼痛 VAS 评分和晨僵时间改善均优于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组 Kofoed 踝关节功能评分比较

治疗后，两组 Kofoed 踝关节功能评分中疼痛、功能、活动度评分及其总分均显著增加（ $P < 0.05$ ）；以治疗组增加更显著（ $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组 AOFAS 踝与后足功能评分、SF-36 评分和血清 TGF-β1 比较

治疗后，两组 AOFAS 踝与后足功能评分、SF-36 评分均显著增加，而血清 TGF-β1 水平均显著降低（ $P < 0.05$ ）；治疗后，治疗组 AOFAS 踝与后足功能评分、SF-36 评分和血清 TGF-β1 改善优于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	未愈/例	总有效率/%
对照	41	16	17	8	80.49
治疗	41	21	18	2	95.12*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组肿胀评分、疼痛 VAS 评分和晨僵时间比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on swelling score, pain VAS score, and morning stiffness time between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	肿胀评分		疼痛 VAS 评分		晨僵时间/min	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	41	4.42 ± 0.80	2.18 ± 0.47*	7.19 ± 0.98	3.25 ± 0.81*	12.46 ± 3.19	4.81 ± 1.02*
治疗	41	4.36 ± 0.73	1.51 ± 0.33*▲	7.30 ± 1.04	2.29 ± 0.57*▲	12.67 ± 3.31	3.19 ± 0.77*▲

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：▲ $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 3 两组 Kofoed 踝关节功能评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on Kofoed ankle joint function scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	疼痛评分	功能评分	活动度评分	总分
对照	41	治疗前	27.28±5.31	16.38±3.29	10.97±1.98	55.26±7.98
		治疗后	36.59±6.17*	21.64±3.42*	13.71±3.06*	73.37±8.40*
治疗	41	治疗前	25.96±5.24	17.55±3.34	11.11±2.04	57.12±8.22
		治疗后	41.08±4.90*▲	24.12±2.79*▲	16.99±2.68*▲	80.51±6.25*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment.

表 4 两组 AOFAS 踝与后足功能评分、SF-36 评分和血清 TGF-β1 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on Ankle and hindfoot function scores, SF-36 scores, and TGF-β1 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	AOFAS 踝与后足功能评分		SF-36 评分		TGF-β1/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	41	32.26±6.98	75.41±7.36*	55.84±8.44	68.95±7.51*	21.08±4.11	16.42±3.53*
治疗	41	34.18±7.10	82.55±5.92*▲	54.27±8.29	76.36±6.63*▲	20.77±4.07	12.39±2.97*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment.

2.5 两组不良反应比较

对照组发生 2 例注射部位疼痛, 不良反应发生率是 4.88%; 治疗组发生 2 例局部瘙痒感, 局部灼热感、刺痛各 1 例, 不良反应发生率是 9.76%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

作为人体主要的承重关节, 踝关节可因一系列原因(如创伤、代谢性疾病、慢性劳损等)发生慢性进行性、不可逆退行性变的炎症性病变。踝关节炎的发生与遗传、创伤、年龄、炎症等有关, 由于踝关节的关节软骨厚度薄于髌膝关节负重区软骨厚度, 且其负重面积更小, 导致任何踝关节的对位或力线异常均会引起明显的应力集中, 致使踝软骨组织及细胞产生异常反应, 进而加速关节软骨退变和滑膜组织炎症的形成, 最终产生关节软骨破坏、肌肉萎缩无力、软骨下骨硬化、韧带松弛或挛缩、关节边缘骨质增生及滑膜病变等病理改变^[12]。目前非手术治疗的目的在于缓解疼痛、活动限制等症状及延长患者踝关节使用寿命, 其中关节腔内药物注射是药物治疗的常用手段^[13]。玻璃酸钠(又名透明质酸钠)是关节滑膜液的主要成分, 外源性补充玻璃酸钠可增强关节液的黏稠性和润滑功能, 重新形成自然屏障, 抑制软骨基质破坏, 并与糖蛋白形成聚合体而促进软骨修复; 同时还能阻止糖蛋白参与炎症过程, 且通过与疼痛介质结合、保护痛觉感受器起到缓解疼痛的作用; 此外利于滑膜生物学功能的

改善及在腱与腱鞘之间发挥物理性屏障作用, 进而减轻关节摩擦和关节挛缩^[14]。因此, 本品能在踝关节炎治疗中达到保护关节软骨、缓解疼痛、改善关节活动范围的目的。但本品单独使用疗效有限, 且反复注射有软组织破坏及感染的风险, 故需进一步探索更为有效、安全的方案。

中医药治疗骨关节炎包含中药热敷、推拿按摩、灸法等等丰富的方法, 既可调节整体状态, 亦能改善关节局部症状。踝关节炎可归为中医“骨痹”等范畴, 肝肾亏虚、外邪痹阻、瘀血阻滞、筋骨失养是其基本病机, 其中以风寒湿邪侵入骨骼最为常见, 风寒之客肌肤, 初始为痹, 后随阳经伤而于虚处停滞, 血气运行迟缓, 机关弛纵而发病。故治宜祛风散寒, 化湿通络。骨痛灵酊为活血通络剂, 主要是由雪上一枝蒿、干姜、没药、龙血竭等 6 味中药精制而成外用液体制剂, 有祛风活络、行气活血、化瘀止痛、回阳通络、消肿生肌等功效^[15]。此外, 该中成药局部热敷具有不良反应小、直达患处、起效迅速、使用便利及进一步增强调畅气血、通络止痛的效果等优点。故本研究在玻璃酸钠基础上将骨痛灵酊联合用于踝关节炎治疗, 结果显示, 治疗组总有效率(95.12%)较单用玻璃酸钠治疗的对照组(80.49%)明显提高, 且治疗后踝关节肿胀评分、疼痛 VAS 评分显著低于对照组, 晨僵时间较对照组明显缩短; 说明踝关节炎采用骨痛灵酊联合玻璃酸钠治疗能提高疗效、促进症状缓解。另外, 两组因药

物而致的不良反应无显著性差异,提示该联合用药方案的安全性较好。

踝关节功能障碍是踝关节炎的重要表现,同时随着踝关节病变的进展,踝足部软组织及骨性结构改变可引起胫神经及其分支卡压,导致出现足底麻木、疼痛症状及稳定性下降、足部力线排列紊乱、后足活动受限等踝与后足功能损害。本研究中针对踝关节炎患者选用 Kofoed 踝关节功能评分、AOFAS 踝与后足功能评分进行评估,结果发现治疗后两组 Kofoed 踝关节功能评分、AOFAS 踝与后足功能评分均显著增加,但以治疗组增加更为明显;表明骨痛灵酊联合玻璃酸钠在改善踝关节炎患者踝与后足功能障碍方面具有突出优势。此外,疼痛症状及活动受限会导致踝关节炎患者躯体及精神负担增加,使生活质量下降,本研究采用 SF-36 对患者治疗前后生活质量加以评价,结果显示治疗组治疗后 SF-36 评分显著高于对照组,即联合用药方案对患者生活质量的改善更明显。TGF- β 1 属于多功能调节因子,其水平增高可一定程度促进炎细胞浸润、滑膜增生及软骨边缘骨赘形成,从而加速踝关节软骨的破坏^[16]。本研究中,治疗后治疗组血清 TGF- β 1 水平显著低于对照组,从而利于抑制其对踝关节的损伤作用,加速病情恢复。

综上所述,骨痛灵酊联合玻璃酸钠治疗踝关节炎在疗效及安全性方面具有较佳表现,能有效减轻患者临床症状、改善踝关节功能及提升生活质量,并下调相关损害因子表达而促进病情缓解,值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Murray C, Marshall M, Rathod T, et al. Population prevalence and distribution of ankle pain and symptomatic radiographic ankle osteoarthritis in community dwelling older adults: A systematic review and cross-sectional

study [J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0193662.

- [2] 皇甫云波,于弘,王晨霖,等.踝骨关节炎治疗的研究进展 [J]. *中医正骨*, 2023, 35(1): 57-60.
- [3] 黄红萍.玻璃酸钠的临床应用 [J]. *海峡药学*, 2016, 28(4): 139-141.
- [4] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 1283-1284.
- [5] 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.
- [6] 王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京:科学技术文献出版社, 2010: 565-566.
- [7] 国家中医药管理局.国家中医药管理局办公室关于印发中风病(脑梗死)等 92 个病种中医临床路径和中医诊疗方案(2017 年版)的通知·骨痹(骨关节炎)中医诊疗方案(2017 年版). [EB/OL]. (2017-03-22) [2023-09-26]. <http://www.natcm.gov.cn/yizhengsi/gongzuodongtai/2018-03-24/2651.html>.
- [8] 严广斌.视觉模拟评分法 [J]. *中华关节外科杂志: 电子版*, 2014, 8(2): 273.
- [9] 胡永成,邱贵兴,马信龙,等.骨科疾病疗效评价标准 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2012: 239-240.
- [10] 严广斌.AOFAS 踝-后足评分系统 [J]. *中华关节外科杂志: 电子版*, 2014, 8(4): 557.
- [11] 李鲁,王红妹,沈毅. SF-36 健康调查量表中文版的研制及其性能测试 [J]. *中华预防医学杂志*, 2002, 36(2): 109-113.
- [12] 张树,张建中,包贝西,等.踝关节炎的病因机制及相关研究进展 [J]. *中国骨与关节外科*, 2015, 8(4): 352-358.
- [13] 施忠民,陈城.踝关节炎的个性化、阶梯化治疗 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(29): 2247-2250.
- [14] 王永刚.玻璃酸钠的药学研究和临床应用研究 [J]. *当代化工研究*, 2020, (17): 90-91.
- [15] 彭成,黄正明.中国临床药物大辞典:中药成方制剂卷(上卷) [M]. 北京:中国医药科技出版社, 2018: 715.
- [16] 石林,逢铭源,陈丽倩,等.转化生长因子- β 1 在踝骨性关节炎软骨和血清中的表达 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29(23): 2194-2196.

[责任编辑 金玉洁]