

牛痘疫苗致炎兔皮提取物联合玻璃酸钠治疗创伤性踝关节炎的临床研究

黄中华，张淑云

长沙市第四医院 骨二科，湖南 长沙 410006

摘要：目的 探讨牛痘疫苗致炎兔皮提取物联合玻璃酸钠治疗创伤性踝关节炎的临床疗效。方法 将2015年11月—2020年12月长沙市第四医院收治的76例创伤性踝关节炎患者作为研究对象，将患者按照治疗方法分为对照组和观察组，每组各38例。对照组关节腔内注射玻璃酸钠注射液，1次/周，20 mg/次，连续治疗5周。观察组在对照组治疗的基础上关节腔内注射牛痘疫苗致炎兔皮提取物，3 mL/次，1次/周，连续治疗5周。观察两组患者的临床疗效，同时比较两组治疗前后的视觉模拟评分法（VAS）评分、美国矫形外科足踝协会评分标准（AOFAS）评分，白细胞介素（IL）-17、C反应蛋白（CRP）和IL-8水平，以及患肢的背伸活动度和跖屈活动度。**结果** 治疗后，观察组的总有效率为94.74%，明显高于对照组的78.95%，差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后，两组的VAS评分显著降低，AOFAS评分显著升高($P < 0.05$)；治疗后，观察组的VAS评分比对照组低，AOFAS评分比对照组高，差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后的IL-17、CRP、IL-8水平显著降低($P < 0.05$)；观察组的IL-17、CRP、IL-8水平显著低于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后的背伸活动度、跖屈活动度显著升高($P < 0.05$)；治疗后，观察组的背伸活动度、跖屈活动度比对照组高，差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 牛痘疫苗致炎兔皮提取物联合玻璃酸钠治疗创伤性踝关节炎的疗效确切，能减轻患者疼痛，控制病情发展，提高关节活动度，降低炎症因子的水平，具有良好临床运用价值。

关键词：牛痘疫苗致炎兔皮提取物；玻璃酸钠；创伤性踝关节炎；视觉模拟评分法；美国矫形外科足踝协会评分标准评分；炎症因子；关节活动度

中图分类号：R976 文献标志码：A 文章编号：1674-6376(2021)07-1473-05

DOI：10.7501/j.issn.1674-6376.2021.07.017

Clinical study of extracts from rabbit skin inflamed by vaccinia virus combined with sodium hyaluronate in treatment of traumatic ankle arthritis

HUANG Zhonghua, ZHANG Shuyun

Department of Orthopedics, the Fourth Hospital of Changsha, Changsha 410006, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of extracts from rabbit skin inflamed by vaccinia virus combined with sodium hyaluronate in treatment of traumatic ankle arthritis. **Methods** A total of 76 patients with traumatic ankle arthritis admitted to the Fourth Hospital of Changsha from November 2015 to December 2020 were selected as the research subjects, and the patients were divided into control group and observation group according to treatment methods, with 38 patients in each group. Patient in the control group were injected with Sodium Hyaluronate Injection into the joint cavity once a week, 20 mg/time, for 5 consecutive weeks. Patient in the observation group were injected with Extracts from Rabbit Skin Inflamed by Vaccinia Virus for Injection on the basis of control group, 3 mL/time, once a week, for 5 consecutive weeks. Clinical efficacy of two groups were observed, and VAS score, AOFAS score, IL-17, CRP, and IL-8 levels, and dorsal-extension and plantar flexion activity of affected limbs before and after treatment were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 94.74%, which was significantly higher than 78.95% of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, VAS score in two groups was significantly decreased, while AOFAS score was significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the VAS score of the observation group was lower than that of the control group, and the AOFAS score of the observation group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-17, CRP, and IL-8 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). The levels of IL-17, CRP, and IL-8 in the observation group were significantly lower than those in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, the dorsal

收稿日期：2021-04-13

第一作者：黄中华(1982—)，男，硕士，主治医师，研究方向为足踝方向。E-mail:gk_hz@163.com

extension activity and plantarflexion activity of two groups were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the dorsal extension activity and plantarflexion activity of the observation group were higher than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Rabbit skin inflamed by vaccinia virus combined with sodium hyaluronate has definite efficacy in treatment of traumatic ankle arthritis, which can alleviate the pain of patients, control the development of the disease, improve the range of motion of the joint, and reduce the level of inflammatory factors, and has good clinical application value.

Key words: rabbit skin inflamed by vaccinia virus; sodium hyaluronate; traumatic ankle arthritis; traumatic ankle arthritis; inflammatory factors; range of motion

创伤性踝关节炎是由于创伤引起的踝关节退化变性、软骨增生等临床综合征,主要表现为踝关节疼痛、活动受限等,可发生于各个年龄段,其中以青壮年人多见^[1]。创伤性踝关节炎的病程较长,关节肿胀、疼痛呈逐渐加重,若不及时有效控制病情发展,可增加关节畸形的风险^[2]。目前治疗创伤性踝关节炎以对症治疗为主,以期减轻关节肿胀、疼痛等症状,改善关节活动度和功能^[3]。玻璃酸钠是关节滑液的主要组成部分,可覆盖关节软骨,发挥润滑和保护作用,对改善关节功能具有积极意义,通过关节腔内注射,能有效提高局部的药物浓度,尽快发挥治疗效果^[4]。近年来,玻璃酸钠广泛用于骨关节炎的治疗,并取得了一定的疗效,但单纯用药的治疗效果仍有提高的空间^[5]。牛痘疫苗致炎兔皮提取物具有镇痛、抗变态反应、镇静、修补和调节机体感觉神经元的散发活动,改善末梢血液循环,适用于多种关节炎的治疗^[6]。本研究对创伤性踝关节炎患者在玻璃酸钠治疗的基础上,联合牛痘疫苗致炎兔皮提取物治疗,分享其临床治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将2015年11月—2020年12月长沙市第四医院收治的76例创伤性踝关节炎患者作为研究对象,其中男性44例,女性32例;年龄25~60岁,平均(39.10±5.45)岁;病程1~8年,平均(5.13±0.77)年;致伤原因为交通伤20例、扭伤33例、砸伤16例、坠伤7例;病变部位分为左侧39例、右侧37例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)满足《骨关节炎诊治指南(2017年版)》中创伤性踝关节炎的诊断标准^[7];(2)近15 d内未进行相关药物治疗;(3)自愿签订知情同意书。

排除标准:(1)伴有感染性关节炎、风湿性关节炎、结核、肿瘤等其他关节性病变;(2)机体中心、肾、肝、肺等严重病变;(3)凝血系统、内分泌系统、免疫系统病变;(4)对本研究选用的药物过敏;(5)参与其他的临床研究;(6)依从性差,不配合完成整个研究;(7)踝关节置换者;(8)合并其他急慢性感

染性病变。

1.3 治疗方法

对照组关节腔内注射玻璃酸钠注射液(山东博士伦福瑞达制药有限公司,国药准字H10960136,规格:20 mg,生产批号:20151003、20170611、20190201),1次/周,20 mg/次,连续治疗5周。观察组在对照组治疗的基础上关节腔内注射牛痘疫苗致炎兔皮提取物(威世药业如皋有限公司,国药准字S20040022,规格:3 mL,生产批号:20151007、20161214、20180518),3 mL/次,1次/周,连续治疗5周。

1.4 疗效标准

参考《中药新药临床研究指导原则第三辑》中疗效标准拟定^[8]。临床控制:症状完全消失,关节功能活动恢复正常,病情程度0~1分;显效:症状基本消失,关节功能基本正常,参加正常工作和活动,病情程度降低>2/3;有效:疼痛消失,关节活动基本正常,参加正常工作和活动有所好转,病情程度降低>1/3;无效:没有达到有效的标准。

总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

对患者治疗前后的主观疼痛程度运用视觉模拟评分法(VAS)评估^[9],选取10 cm的刻度尺,0端为完全无痛,10端为无法忍受的剧烈疼痛,患者根据自身疼痛程度选择相应刻度,由医师选择相应的评分。运用美国矫形外科足踝协会评分标准(AOFAS)对患者的病情程度进行评估^[10],包括疼痛、步行距离、反常步态、足部兑现、后足活动、稳定性、主动活动和相关支撑等项目,分值0~100分,分值越低则病情越差。在治疗前和治疗后,运用一次性注射器在胫腓关节三角形中抽取滑膜液3 mL,在全自动酶标仪上采用酶联免疫吸附试验测定滑膜液中白细胞介素(IL)-17、C反应蛋白(CRP)、IL-8的水平,试剂盒由哈灵生物公司生产。由同组医师检测患者的患肢的活动度变化,包括背伸活动度和跖屈活动度等。记录患者在治疗期间发生药物不良反应的情况,包括恶心、呕吐、皮肤过敏等。

1.6 统计学处理

数量录入SPSS 24.0处理,计数资料以 χ^2 检验进行比较,评分、检测指标、关节活动度等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以独立t检验进行组间比较,以配对t检验进行组内比较。

2 结果

2.1 两组一般资料

将患者按照治疗方法分为对照组和观察组,每组各38例。对照组中男性23例,女性15例;年龄25~59岁,平均(39.04±5.51)岁;病程1~8年,平均(5.20±0.79)年;致伤原因为交通伤11例、扭伤15例、砸伤9例、坠伤3例;病变部位分为左侧21例、右侧17例。观察组中男性21例,女性17例;年龄25~60岁,平均(39.27±5.36)岁;病程1~8年,平均(5.09±0.76)年;致伤原因为交通伤9例、扭伤18例、砸伤7例、坠伤4例;病变部位分为左侧18例、右侧20例。两组的病变部位、致伤原因、平均病程、平均年龄、男女比等资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

2.2 两组总有效率比较

治疗后,观察组的总有效率为94.74%,明显高于对照组的78.95%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.3 两组疼痛程度和病情比较

两组治疗后的VAS评分显著降低,AOFAS评分显著升高($P<0.05$);治疗后,观察组的VAS评分比对照组低,AOFAS评分比对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.4 两组患者滑膜液中炎症因子比较

治疗后,两组的IL-17、CRP、IL-8水平显著降低($P<0.05$);观察组的IL-17、CRP、IL-8水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.5 两组的关节活动度比较

两组治疗后的背伸活动度、跖屈活动度显著升高($P<0.05$);治疗后,观察组的背伸活动度、跖屈活动度比对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison of total effective rate between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	38	13	11	6	8	78.95
观察	38	17	14	5	2	94.74*

与对照组比较: $*P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组VAS评分、AOFAS评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of VAS and AOFAS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VAS评分		AOFAS评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	38	6.50±0.97	4.43±0.80*	69.01±7.34	75.28±8.20*
观察	38	6.72±0.94	3.65±0.71**	68.32±7.19	83.50±9.08**

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 两组患者滑膜液中IL-17、CRP、IL-8水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of IL-17, CRP, and IL-8 in synovial fluid between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-17/(pg·mL ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-8/(ng·L ⁻¹)
对照	38	治疗前	147.08±17.25	4.18±0.89	42.08±8.91
		治疗后	108.13±14.82*	3.06±0.75*	32.75±7.68*
观察	38	治疗前	148.95±18.06	4.29±0.87	42.19±8.74
		治疗后	91.67±13.18**	2.40±0.63**	25.41±6.50**

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 两组背伸活动度和跖屈活动度比较($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of dorsiflexion and plantar flexion between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	背伸活动度/°		跖屈活动度/°	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	38	14.35±2.31	18.99±3.25*	35.03±3.27	38.27±4.09*
观察	38	14.02±2.13	23.14±4.09**	34.90±3.15	42.58±5.20**

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

2.6 两组药物不良反应发生情况比较

治疗期间,无明显药物不良反应的发生。

3 讨论

创伤性关节炎的常见病因为交通伤、扭伤、砸伤、坠伤、先天畸形、活动过度等,患者早期表现为受累关节疼痛、僵硬,活动过度时病情加重,休息后症状可缓解,晚期可发展为踝关节肿胀、疼痛逐渐加重,关节活动范围受限,关节腔积液,甚至导致关节畸形,对患者的日常生活和工作造成严重影响^[11]。踝关节炎的关节囊前和囊后较菲薄,两侧较厚,是主要的承重关节,在活动时极易造成关节损伤,引发软骨细胞死亡和骨质退变,导致骨质裸露或软骨变薄,关节增生硬化,造成创伤性踝关节炎^[12]。玻璃酸钠为关节内滑液的主要成分,能促进软骨基质的形成,还能参与关节细胞外液中水、电解质的调节,能通过抑制白细胞的趋化作用,降低局部炎症物质的形成,还能润滑关节,减轻关节的摩擦和疼痛,促使创伤愈合,改善和保护关节功能^[13-14]。

牛痘疫苗致炎兔皮提取物是将痘苗病毒接种到家兔的皮肤组织后,在发生的炎性组织中提取的非蛋白小分子生物活性物质,具有镇痛、神经营养和神经修复的作用,还能调节肾上腺素能和5-羟色胺系统的功能,促使下行性抑制疼痛系统激活,还能降低激肽释放酶的活性,抑制缓激肽的分泌,发挥良好的镇痛作用^[15]。通过关节腔内注射牛痘疫苗致炎兔皮提取物,能有效避免药物在机体分布的生理屏障,显著提高局部的药物浓度,在关节病变中发挥着重要作用。本研究结果发现,观察组的疗效、AOFAS 评分比对照组高,VAS 评分比对照组低。结果表明,牛痘疫苗致炎兔皮提取物联合玻璃酸钠治疗创伤性踝关节炎的疗效确切,能减轻患者疼痛,控制病情发展。本研究还发现,观察组的背伸活动度、跖屈活动度比对照组高。结果表明牛痘疫苗致炎兔皮提取物联合玻璃酸钠能进一步改善创伤性踝关节炎患者的关节活动度。

炎症因子在创伤性踝关节炎的发病机制中发挥着重要作用,广泛参与关节软骨组织损伤的进程^[16]。滑膜液中 IL-17 主要由 Th17 细胞分泌,能促使大量的炎症因子的表达,在滑膜液中呈高表达^[17]。CRP 是种非特异性炎症标志物,在组织损伤时呈高表达,能加重关节软骨基质的损伤,促使关节软骨退行性病变进程^[18]。IL-8 主要是由滑膜内巨噬细胞、软骨细胞产生,属于中性粒细胞趋化因子,能促使白细胞向局部炎症部位黏附,加剧局部组织的炎性浸润^[19]。本研究结果发现,观察组的 IL-17、CRP、IL-8 水平显著低于对照组。结果表明,牛痘疫苗致炎兔皮提取物联合玻璃酸钠能进一步降低创伤性踝关节炎患者的炎症反应。

综上所述,牛痘疫苗致炎兔皮提取物联合玻璃酸钠治疗创伤性踝关节炎的疗效确切,能减轻患者疼痛,控制病情发展,提高关节活动度,降低炎症因子的水平,具有良好临床运用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 武勇.踝关节骨关节炎的分期治疗[J].中华医学杂志,2019,99(21): 1608-1610.
Wu Y. Treatment options of ankle osteoarthritis by stage [J]. Chin Med J, 2019, 99(21): 1608-1610.
- [2] 范峥睿,马剑雄,王颖,等.踝关节创伤性关节炎的治疗现状及其相关进展[J].中华创伤骨科杂志,2020,22(4): 360-364.
Fan Z R, Ma J X, Wang Y, et al. Current treatment of post-traumatic ankle arthritis [J]. Chin J Orthop Trauma, 2020, 22(4): 360-364.
- [3] 欧乙利,刘雷.创伤性踝关节炎的治疗进展[J].现代临床医学,2016,42(3): 238-240.
Ou Y L, Liu L. Progress in the treatment of traumatic ankle arthritis [J]. J Mod Clin Med, 2016, 42(3): 238-240.
- [4] 赵大伟,姚太顺,郭跃生,等.中药外洗联合玻璃酸钠关节腔注射治疗踝关节创伤性关节炎临床研究[J].陕西中医,2018,39(5): 621-624.
Zhao D W, Yao T S, Guo Y S, et al. Clinical Study on

- treating ankle joint traumatic arthritis with external washing of Chinese medicine and sodium hyaluronate injection [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2018, 39(5): 621-624.
- [5] 陈伶,曾勇,蒋华,等.玻璃酸钠关节腔内填充对踝关节创伤性关节炎血清TNF- α 影响[J].现代生物医学进展,2017,17(5): 889-891.
Chen L, Zeng Y, Jiang H, et al. Effect of the serum TNF- α by sodium hyaluronate joint cavity filling in patients with traumatic arthritis of the ankle joint [J]. Prog Mod Biomed, 2017, 17(5): 889-891.
- [6] 陈世彦,张勇.牛痘疫苗致炎兔皮提取物注射液促进创伤性骨折愈合及止痛的临床观察[J].现代仪器与医疗,2015,21(3): 43-45.
Chen S Y, Zhang Y. Clinical observation of rabbit skin extract injection induced by vaccinia vaccine in promoting traumatic fracture healing and pain relief [J]. Mod Instrum Med Treat, 2015, 21(3): 43-45.
- [7] 邱贵兴.骨关节炎诊治指南(2007年版)[J].中华骨科杂志,2007,27(10): 793-796.
Qiu G X. Guidelines for diagnosis and treatment of osteoarthritis [J]. Chin J Orthop, 2007, 27(10): 793-796.
- [8] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则第三辑[M].北京:中国医药卫生出版社,1997: 128-129.
Ministry of Health of the People's Republic of China. Guiding Principles for Clinical Research of New Traditional Chinese Medicine [M]. Beijing: China Medical Science Press, 1997: 128-129.
- [9] 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.
Yan G B. Visual analogue scale [J]. Chin J Jt Surg: Electron Ed, 2014, 8(2): 273.
- [10] Cöster M C, Rosengren B E, Bremer A, et al. Comparison of the self-reported foot and ankle score (SEFAS) and the American orthopedic foot and ankle society score (AOFAS) [J]. Foot Ankle Int, 2014, 35(10): 1031-1036.
- [11] 何鹤,王宝奎,张铁强.踝关节创伤后关节炎发生的危险因素及治疗预后[J].山西医药杂志,2015(1): 74-76.
He H, Wang B K, Zhang T Q. Risk factors and treatment prognosis of ankle post-traumatic arthritis [J]. Shanxi Med J, 2015(1): 74-76.
- [12] 武继伟,马雷.踝关节创伤性关节炎的发病机制及治疗进展[J].河北医科大学学报,2015,36(5): 608-612.
Wu J W, Ma L. Pathogenesis and treatment progress of ankle traumatic arthritis [J]. J Hebei Med Univ, 2015, 36 (5): 608-612.
- [13] 许伟鹏,徐志强,刘园林,等.通络洗药熏洗联合玻璃酸钠踝关节腔内注射治疗Takakura II型创伤性踝关节炎的临床效果[J].广西医学,2020,42(21): 2833-2836,2840.
Xu W P, Xu Z Q, Liu Y L, et al. Clinical efficacy of fumigation and washing with Tongluo Lotion plus intra-articular injection of sodium hyaluronate for treating Takakura II traumatic ankle arthritis [J]. Guangxi Med J, 2020, 42(21): 2833-2836, 2840.
- [14] 王志强,许丹,冯创.壮骨关节胶囊联合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的临床研究[J].现代药物与临床,2021,36(1): 126-129.
Wang Z Q, Xu D, Feng C. Clinical study of Zhuanggu Guanjie Capsules combined with sodium hyaluronate in treatment of knee osteoarthritis [J]. Drugs Clin, 2021, 36 (1): 126-129.
- [15] 曾升友,黄伟.牛痘疫苗致炎兔皮提取物治疗早期创伤性踝关节炎的临床研究[J].饮食保健,2017,4(16): 16-17.
Zeng S Y, Huang W. Clinical study on the treatment of early traumatic ankle arthritis with rabbit skin extract induced by vaccinia vaccine [J]. Diet Health, 2017, 4(16): 16-17.
- [16] 丰瑞兵,王华松,刘曦明,等.创伤性骨关节炎的炎症机制研究进展[J].中华创伤杂志,2020,36(12): 1146-1152.
Feng R B, Wang H S, Liu X M, et al. Research progress in inflammatory mechanism of post-traumatic osteoarthritis [J]. Chin J Traumatol, 2020, 36(12): 1146-1152.
- [17] 姜文佳.骨关节炎患者血清1,25(OH)₂D₃、IL-17和IL-10水平的变化及临床意义[J].检验医学,2019,34 (3): 202-205.
Jiang W J. Changes of serum 1, 25-dihydroxyvitamin D3, IL-17 and IL-10 in patients with osteoarthritis [J]. Lab Med, 2019, 34(3): 202-205.
- [18] 毕永春,胡伟,杨平,等.不明原因关节炎患者中anti-CCP、AKA、RF及CRP的检测价值[J].现代医学,2015,43(6): 764-767.
Bi Y C, Hu W, Yang P, et al. The value of anti-CCP, AKA, RF and CRP in the diagnosis of arthritis with unknown reasons [J]. Mod Med J, 2015, 43(6): 764-767.
- [19] 吴旭,姚勤炜,郭震.关节液中TNF- α IL-6和IL-8水平与创伤性关节炎患者X线分级和关节功能的相关性分析[J].河北医学,2020,26(2): 290-294.
Wu X, Yao M W, Guo Z. Analysis on the correlation between the levels of TNF-alpha, IL-6 and IL-8 in synovial fluid and X-ray classification and joint function in patients with traumatic arthritis [J]. Hebei Med, 2020, 26(2): 290-294.