痹祺胶囊治疗膝骨关节炎合并骨髓水肿的临床疗效与影像学评价

梁超伦[1,2]，高　明[2]，肖俊强[2]，李　兴[1,2]，胡志锋[1]，麦秀钧[1]，陈耿鑫[1]，黄永明[1,2*]

1. 广州中医药大学第二附属医院 骨科，广东 广州　510120
2. 广州中医药大学第二临床医学院，广东 广州　510000

摘　要：目的　评估痹祺胶囊治疗膝骨关节炎（knee osteoarthritis，KOA）合并骨髓水肿（bone marrow edema，BME）的疗效。**方法**　选取 90 名来自广州中医药大学第二附属医院大学城分院骨科门诊收治的 KOA 合并 BME 患者为试验对象。将患者随机分为试验组（痹祺胶囊治疗，45 例）和对照组（依托考昔治疗，45 例）。观察治疗前后两组患者的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、视觉模拟量表（visual analogue scale，VAS）评分、全膝关节磁共振成像评分（whole-organ magnetic resonance imaging score，WORMS）、BME 体积占比和外周血炎症指标外周血中性粒细胞淋巴细胞计数比（neutrophil lymphocyte ratio，NLR）与淋巴细胞单核细胞计数比值（lymphocyte monocyte ratio，LMR）来评估痹祺胶囊的疗效。此外，观察 BME 体积与疼痛之间的相关性对分析结果进行佐证。**结果**　共纳入 90 例患者，中途脱落 10 例，最终入组 80 例患者。治疗 8 周后，两组患者的 WOMAC 与 VAS 评分均明显下降（$P<0.05$），且试验组的 WOMAC 与 VAS 评分改善更佳（$P<0.05$）；试验组患者 WORMS 评分与 BME 体积占比显著减少（$P<0.05$），而对照组则无明显变化；BME 体积占比与 VAS 评分具有显著相关性（$P<0.05$）；两组患者外周血 NLR 水平明显下降（$P<0.05$），LMR 水平明显升高（$P<0.05$），体现了两组药物短期内抗炎的作用，而组间对比结果提示依托考昔短期抗炎效果优于痹祺胶囊（$P<0.05$）。两组间不良反应无明显区别。**结论**　痹祺胶囊能有效减轻 KOA 合并 BME 患者的疼痛及改善其膝关节功能且效果优于依托考昔。而产生这种优势的原因是痹祺胶囊能针对性地减少 BME 体积。

关键词：痹祺胶囊；膝骨关节炎；骨髓水肿；临床疗效；影像学评价

中图分类号：R2285.64　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2023)23 - 7694 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.23.010

Clinical efficacy and radiographic evaluation Biqi Capsules in treatment of knee osteoarthritis with bone marrow edema

LIANG Chao-lun[1, 2], GAO Ming[2], XIAO Jun-qiang[2], LI Xing[1, 2], HU Zhi-feng[1], MAI Xiu-jun[1], CHEN Geng-xin[1], HUANG Yong-ming[1, 2]

1. Department of Orthopedics, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China
2. The Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China

Abstract: Objective　This study will assess the efficacy of Biqi Capsules (痹祺胶囊) in the treatment of knee osteoarthritis (KOA) in conjunction with BME. **Methods**　This study was a randomized controlled trial with 90 subjects who were admitted to the outpatient clinic of the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine with a diagnosis of KOA combined with BME. The patients were randomly divided into two groups: an experimental group of 45 cases (treated with Biqi Capsules) and a control group of 45 cases (treated with etoricoxib). By comparing Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index (WOMAC) score, visual analogue scale (VAS) score, whole-organ magnetic resonance imaging score (WORMS), BME volume, and neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and lymphocyte monocyte ratio (LMR) of peripheral blood inflammation indices before and after treatment, the efficacy of the Biqi Capsules was assessed and further investigated. Furthermore, the correlation between BME volume and pain will be observed to support the analysis results. **Results**　A total of

收稿日期：2023-08-12

基金项目：广东省自然基金面上项目（2022A1515010793）

作者简介：梁超伦（1994—），男，硕士，研究方向为中医药治疗骨关节疾病。Tel: 13760650975　E-mail: m13760650975@163.com

***通信作者：**黄永明（1973—），男，博士，研究方向为中医药治疗骨关节疾病。Tel: 13660003369　E-mail: huang163huang@163.com

90 patients were enrolled with 10 leaving the study midway. In the end, 80 patients were examined. After eight weeks of treatment, clinical results demonstrated a significant reduction in WOMAC and VAS scores in both groups ($P < 0.05$), whereas an intergroup comparison revealed that Biqi Capsule produced the better efficacy in experimental group ($P < 0.05$). Results of radiographic showed that Biqi Capsules can significantly reduce WORMS scores and BME volume of patients ($P < 0.05$), while there was no significant change in the control group ($P < 0.05$). In addition, there was a significant correlation between BME volume and VAS score ($P < 0.05$). The NLR levels of patients in both groups were significantly decreased ($P < 0.05$) and LMR levels were significantly increased ($P < 0.05$), indicating that both drugs presented the anti-inflammatory effects in the short term. The intergroup comparison results showed that the short-term anti-inflammatory effect of etoricoxib was superior to that of Biqi Capsules ($P < 0.05$). In terms of adverse reactions, there was no significant difference between the two groups. **Conclusion** Biqi Capsules is more efficacious than etoricoxib in reducing knee pain and improving knee joint function in KOA patients with BME. The reason for this advantage is that Biqi Capsules can reduce the volume of BME.

Key words: Biqi Capsule; knee osteoarthritis; bone marrow edema; clinical efficacy; radiographic evaluation

膝骨关节炎（knee osteoarthritis，KOA）是一种常见的关节退行性疾病，好发于中老年人，容易造成下肢功能障碍甚至残疾[1]。随着老龄化与肥胖问题的日益严峻，KOA 的发病率逐年上升[2]。疼痛是 KOA 最典型的症状之一，其机制包括炎症反应、软骨及下骨损伤、痛觉敏化等[3]。其中炎症一直被视作疼痛产生最重要的病因，因此药物治疗以抗炎镇痛为主[4]。近年来，有研究表明骨髓水肿（bone marrow edema，BME）与疼痛紧密相关，这种疼痛往往骤发骤止，随体位改变而变化，且程度剧烈[5-6]。然而，针对 BME 的治疗尚未形成共识，相关指南仍建议服用抗炎镇痛药缓解症状，且效果往往不佳。此外，BME 的存在使得许多轻中度 KOA 的患者表现出较为剧烈的疼痛与功能障碍[7-8]。这些都表明临床需要针对性的治疗方法。中医认为 KOA 属“骨痹”，是由肝肾亏虚、风寒湿痹阻经络引发的本虚标实之证，治法为补益肝肾、行气活血、祛邪通络。由于 KOA 合并 BME 的患者发作较急，疼痛剧烈，结合其水肿样病变的表现，考虑标实为主，为湿邪痹阻、气血不行，治疗当以活血利湿为主，孟东方等[9]研究也证实了这一观点。中成药痹祺胶囊具有益气养血、祛风除湿、活血止痛的功效，能有效缓解 KOA 带来的疼痛，然而其能否治疗 BME 尚未有定论。因此，本研究通过随机对照的方法，基于多种评价指标探讨痹祺胶囊治疗 KOA 合并 BME 的效果，为其临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 10 月—2023 年 4 月在广州中医药大学第二附属医院大学城分院骨科门诊就诊的 90 例患者作为研究对象，使用随机数字法将所有患者随机分为试验组与对照组（两组各 45 例）。本研究已获得广州中医药大学第二附属医院伦理委员会的批准（伦理号 YF2022-389-01）及与中国临床试验注册中心的批准（注册号 ChiCTR2300076690）。

1.2 随机分组方法

使用 Excel 软件进行随机分组。将纳入研究的病例编号，通过 Excel 表格填充 90 个随机数，并在随机数旁分别对应标注“A”和“B”字母各 45 个，其中字母 A 代表试验组，字母 B 代表对照组。将随机数与字母对应关联，并由小到大进行排列，形成了试验组与对照组的随机排列组合。

1.3 纳入与排除标准

1.3.1 纳入标准 ①KOA 西医诊断标准符合《骨关节炎诊疗指南（2021 年版）》，且 Kellgren-Lawrence（K/L）分期不超过 III 期[10]；中医“骨痹”的诊断标准符合《中医内科病证诊断疗效标准》[11]。②BME 的诊断符合金标准[12]，即膝关节磁共振检查（magnetic resonance imaging，MRI）显示明确有 BME 征象：T2 像中股骨内外侧髁或胫骨平台下方出现弥漫性高信号，沿骨骼的轮廓边缘分布，区域形状不规则、信号改变不均匀，边界模糊，无明显的骨皮质断裂[13]；中医辨证型为肝肾亏虚、湿邪痹阻。③患者计划在 2 月内不执行手术治疗。④病历资料完善。⑤患者为中老年患者（50～75 岁）。⑥自愿参加研究，并签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 ①诊断为类风湿关节炎、夏科氏关节病等其他关节病；②因创伤、感染化脓等各种病理因素引起的继发性 KOA 者；③有药物过敏史、不耐受或拒绝服药者；④膝关节畸形或骨缺损者；⑤有精神疾病者。

1.3.3 剔除与脱落标准 ①不配合治疗者；②中途

失访者（未能按试验方案每隔 2 周前来随访并完成所有观察指标的项目）；③试验过程中患者接受的其他治疗对试验用药造成影响；④违反纳入标准进入试验者；⑤分组、干预过程中违背试验方案者；⑥患者在参与课题的过程中检查出其他疾病，不能继续参与者；⑦患者要求停止或退出试验。

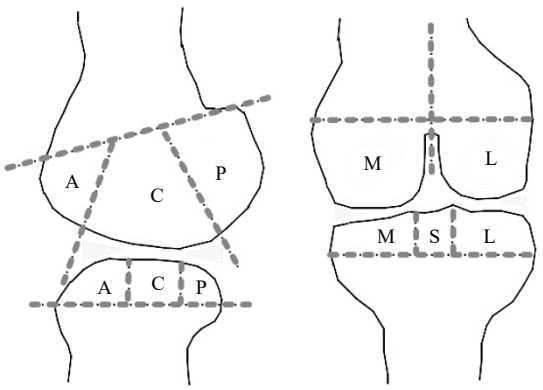
1.4　干预措施

试验组患者口服痹祺胶囊（天津达仁堂京万红药业有限公司生产，国药准字 Z10910026，规格每粒 0.3 g，生产批号 311965）进行治疗，每次 4 粒，每日 3 次；对照组患者口服依托考昔片（安康信，杭州默沙东制药有限公司生产，国药准字 J20130158，规格每片 0.06 g，生产批号 XO13435）进行治疗，每次 1 片，每日 1 次。治疗共持续 8 周，患者每隔 2 周复诊并记录相关数据。

1.5　观察指标

1.5.1　临床症状指标（主要评价指标）　临床发现大部分合并 BME 的 KOA 患者在蹲起时疼痛明显加重，因此本研究使用视觉模拟量表（visual analogue scale，VAS）评分评估患者蹲起时的疼痛程度。0 分表示无痛；1～3 分表示轻度疼痛；4～6 分表示中度疼痛；7～10 分表示重度疼痛[14]。膝关节功能则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）进行评分，该评分量表共涉及疼痛、僵硬与功能 3 个方面共 24 项，总分为 96 分，分数越高，功能越差[15]。

1.5.2　影像学指标　核磁共振设备为 Magnetom Prisma 3.0T（西门子公司），检查序列 T2W1 TSE，参数设置：Slices 为 24，Slice thickness 为 3 mm，FOV read 为 160 mm，FOV phase 为 100%，TR 为 3700 ms，TE 为 49 ms，脂肪抑制类型为频率选择压脂。首先，使用全膝关节磁共振成像评分（whole-organ magnetic resonance imaging score，WORMS）评估 BME 的严重程度：在 MRI T2 像中将患者的膝关节分为 15 个区域（图 1），根据每个区域被高信号所占的比例进行评分（不存在 BME 为 0 分，信号占比＜25%为 1 分，信号占比 25%～50%为 2 分，信号占比＞50%为 3 分），最后将总分合并统计，分数越高，BME 越严重[16]。其次，为了更精准地评估水肿体积在治疗过程中的变化，使用 IKT-Snap 软件对 BME 体积占比进行测量：将总体测量范围设定与 WORMS 评分的区域相同，利用软件的自动分割功能构建出骨髓腔的模型并进行体积测量，随后用手动工具标记感兴趣区域（region of interest，ROI），最终计算出体积的占比（ROI 与骨髓腔体积的比值）。在后续的研究中，将对 BME 体积比与 VAS 评分进行相关性分析。在软件分割中，为避免自动分割功能产生的误差，分割后由试验组内经验丰富的骨科医生进行人工纠正[17]。



A-前方区域　C-中间区域　P-后方区域　M-内侧区域　S-无软骨覆盖的胫骨髁间嵴　L-外侧区域

A-anterior region　C-central region　P-posterior region　M-medial region　S-tibial intercondylar ridge without cartilage cover in tibial plateau　L-lateral region

图 1　WORMS 评分将膝关节按照前后、左右的分区

Fig. 1　Knee joint divided into zones according to front, back, left, and right in WORMS score

1.5.3　实验室检查指标　使用外周血炎症指标外周血中性粒细胞淋巴细胞计数比（neutrophil lymphocyte ratio，NLR）与淋巴细胞单核细胞计数比值（lymphocyte monocyte ratio，LMR）对患者膝关节炎症反应程度进行评价，NLR 为外周血中性粒细胞计数与淋巴细胞计数的比值，LMR 为淋巴细胞计数与单核细胞计数的比值。其中 NLR 指标与炎症反应呈正相关，随着炎症反应程度的增加而增加，LMR 指标与炎症反应呈负相关，随着炎症反应程度的增加而减少[18]。

1.5.4　不良反应　记录患者治疗期间出现的不良反应情况。

1.5.5　指标观察的获取　临床症状、影像学指标和实验室检查指标的获取皆由同一医师负责。其中，临床症状在每次复诊时采集，影像学指标与实验室检查指标分别在首次服药前与末次服药后采集。

1.6　疗效评价标准

以患者蹲起时的疼痛 VAS 评分与 WOMAC 评

分之和（总分 106）作为疗效评价标准。①治愈：患者在经过治疗后，症状完全消失；②显效：患者经过治疗后，总分下降幅度大于 50%；③有效：患者在经过治疗后，总分下降幅度达到了 25%～50%；④无效：患者在经过治疗后，总分下降幅度不到 25%。

总有效率＝(治愈例数＋显效例数＋有效例数)/总例数

1.7 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。计量资料经 Shapiro-Wilktest 正态性检验后符合正态分布，用 $\bar{x}\pm s$ 进行统计描述，组内、组间比较采用 t 检验、配对 t 检验。多时间点的计量资料比较采用重复测量数据的方差分析法。BME 体积占比为连续变量，采用 Pearson 相关分析对其与 VAS 评分之间的相关性进行分析。计数资料用百分比进行统计描述，采用 χ^2 检验进行分析。检验水准取 $\alpha=0.05$；当 $P<0.05$ 时，差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例纳入情况与基线资料

本研究共纳入 90 例患者，试验组与对照组各 45 例。试验组脱落 6 例（1 例患者中途失访，1 例患者查出其他疾病、4 例患者因不良反应放弃治疗），对照组脱落 4 例（1 例患者中途失访，3 例患者因不良反应放弃治疗），最终共 80 例患者（试验组 39 例，对照组 41 例）接受了完整的治疗（图 2）。患者的基线资料见表 1。两组患者在性别、年龄、体质量指数方面无统计学差异，具有可比性。

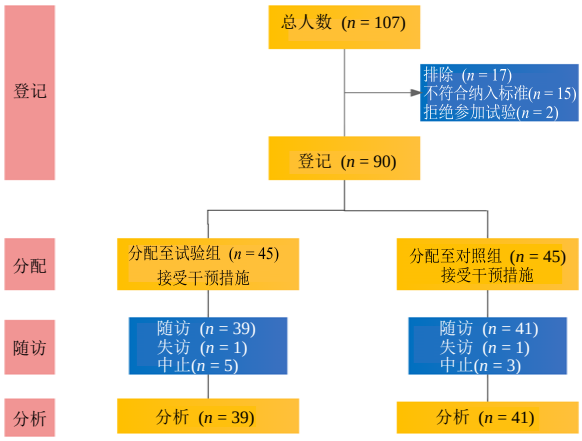


图 2 患者筛选流程

Fig. 2 Patient screening process

表 1 两组患者的基线资料对比

Table 1 Comparison on baseline data of two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁（$\bar{x}\pm s$）	体质量指数/(kg·m^{-2})（$\bar{x}\pm s$）
		男	女		
对照	41	8	33	70.15±9.70	25.44±2.54
试验	39	10	29	71.38±6.75	25.32±2.79

2.2 两组患者的临床症状指标比较

2.2.1 VAS 评分 治疗前，两组 VAS 评分无显著性差异。治疗 8 周后，与治疗前比较，两组各随访点 VAS 评分差异均具有统计学意义（$P<0.05$）；从第 6 周开始，试验组的 VAS 评分明显低于对照组（$P<0.05$），见表 2。

2.2.2 WOMAC 评分 治疗前，两组 WOMAC 评分无统计学差异。治疗 8 周后，与治疗前比较，两组患者的 WOMAC 评分均出现了明显的下降（$P<0.05$）；从第 6 周开始，试验组患者的 WOMAC 评分均明显低于对照组（$P<0.05$），见表 3。

2.3 两组患者的影像学指标比较

2.3.1 BME 体积占比和 WORMS 评分 治疗前两组患者的 BME 体积占比与 WORMS 评分均无显著

表 2 两组 VAS 评分的比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison on VAS score between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	VAS 评分				
		治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 6 周	治疗 8 周
对照	41	4.91±1.85	4.01±1.53	3.49±1.91*	3.35±1.57*	3.18±1.51*
试验	39	5.09±2.41	3.82±2.12	3.24±1.33*	2.49±1.43$^{*\#}$	2.01±1.44$^{*\#}$

与同组治疗前比较：$^{*}P<0.05$；与对照组治疗同期比较：$^{\#}P<0.05$

$^{*}P<0.05$ *vs* same group before treatment; $^{\#}P<0.05$ *vs* control group after same period of treatment

表 3　两组 WOMAC 评分比较（$\bar{x} \pm s$）

Table 3　Comparison on WOMAC score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	*n*/例	WOMAC 评分				
		治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 6 周	治疗 8 周
对照	41	45.07±17.61	42.73±16.47	41.26±16.45	40.98±15.59	37.52±12.14*
试验	39	47.56±17.99	42.51±14.79	37.81±12.12*	33.40±11.26*#	29.26±10.17*#

与同组治疗前比较：*P<0.05；与对照组治疗同期比较：#P<0.05

*P < 0.05 *vs* same group before treatment; #P < 0.05 *vs* control group after same period of treatment

性差异。治疗 8 周后，与治疗前比较，试验组的 BME 体积占比明显减小，WORMS 评分明显下降（P<0.05）；而对照组 BME 体积占比与 WORMS 评分均无明显变化（P>0.05）。治疗后，试验组 BME 体积占比与 WORMS 评分与对照组比较得到明显改善，见表 4。

2.3.2　BME 体积与疼痛的相关性分析　结果显示随着 BME 体积的增加，VAS 评分明显增加，二者之间具有相关性（r=0.731 8，P<0.05），见图 3。

表 4　两组 BME 体积占比与 WORMS 评分的比较（$\bar{x} \pm s$）

Table 4　Comparison on BME volume proportion and WORMS score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	*n*/例	BME 体积占比/%		WORMS 评分	
		治疗前	治疗 8 周	治疗前	治疗 8 周
对照	41	4.89±2.50	4.17±2.23	24.53±8.53	20.86±7.66
试验	39	5.82±4.07	2.63±1.87*#	26.80±9.30	14.76±7.25*#

与同组治疗前比较：*P<0.05；与对照组治疗 8 周比较：#P<0.05

*P < 0.05 *vs* same group before treatment; #P < 0.05 *vs* control group after treatment eight weeks

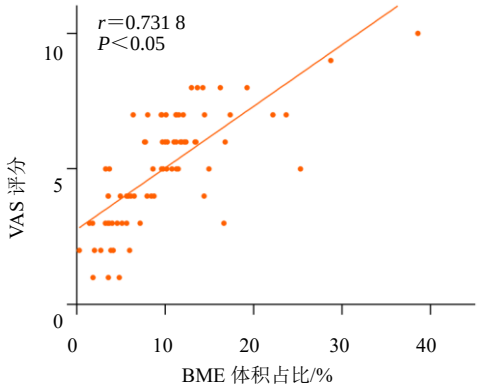


图 3　BME 体积占比与 VAS 评分的相关性

Fig. 3　Correlation between BME volume proportion and VAS score

2.4　两组患者的实验室检查指标 NLR、LMR 比较

治疗前两组患者外周血 NLR、LMR 水平无统计学。治疗后，两组患者外周血 NLR 水平明显下降（P<0.05），LMR 水平明显升高（P<0.05），而试验组的 NLR 水平明显高于对照组，LMR 水平明显低于对照组（P<0.05），见表 5。表明两组的炎症水平均得到了抑制，但依托考昔的抑制能力更强。

2.5　临床疗效

经过 8 周治疗，对照组临床总有效率为 80.49%，试验组临床总有效率为 87.18%，两组之间无明显差异，而试验组的显效率明显高于对照组（P<0.05）。见表 6。

表 5　两组外周血 NLR、LMR 的比较（$\bar{x} \pm s$）

Table 5　Comparison on NLR and LMR in peripheral blood between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	*n*/例	时间	NLR	LMR
对照	41	治疗前	1.89±0.41	4.65±1.37
		治疗 8 周	1.17±0.33*	6.21±1.34*
试验	39	治疗前	2.11±0.63	4.83±1.23
		治疗 8 周	1.66±0.59*#	5.05±1.77*#

与同组治疗前比较：*P<0.05；与对照组治疗 8 周比较：#P<0.05

*P < 0.05 *vs* same group before treatment; #P < 0.05 *vs* control group after treatment eight weeks

表 6 两组患者治疗效果比较

Table 6 Comparison on treatment effect between two groups

组别	*n*/例	治愈/例（占比/%）	显效/例（占比/%）	有效/例（占比/%）	无效/例（占比/%）	总有效率/%
对照	41	3（7.32）	14（34.15）	16（39.02）	8（19.51）	80.49
试验	39	4（10.26）	21（53.85）*	9（21.95）	5（12.82）	87.18

与对照组比较：*P＜0.05

*P < 0.05 *vs* control group

2.6 不良反应情况

治疗期间，试验组有 4 人出现过敏样不良反应，对照组有 3 人出现胃肠不适，均放弃治疗。对于不良反应的处理方法为远离过敏原，对于胃肠不适的处理方法为服用奥美拉唑并停止使用依托考昔两组患者发生不良反应的发生无显著性差异。

3 讨论

疼痛是 KOA 患者能感受到的首要症状，严重阻碍患者的功能。炎症因子被认为是造成 KOA 疼痛的主要因素，随着研究的深入，人们逐渐发现了多种与疼痛可能相关的因素，如 BME、髓内血管舒缩功能异常、骨代谢异常、痛觉敏化等[19]。目前，BME 已被确认与疼痛高度相关，且大量存在于 KOA 中[7,20]。目前 BME 的发生机制尚未明确，研究表明其可能与软骨下骨骨质流失导致的骨小梁微骨折有关，许多研究也证明了双磷酸盐、降钙素等治疗骨质疏松药物对 BME 的作用[21-23]。然而，目前尚无 BME 的相关指南，KOA 相关指南中也仅将 BME 视作 KOA 进程中的症状之一，并未提出针对性的方案，建议休息、使用抗炎镇痛药物应对疼痛[4]。但临床实践表明发现抗炎镇痛药物并不能从根本上减少 BME，患者需要针对性的治疗方案，在这方面中医药有巨大的潜力。

中医认为 KOA 属“痹症”。早在《黄帝内经》中便有“风寒湿三气杂至，合而为痹也。其风气胜者为行痹，寒气胜者为痛痹，湿气胜者为著痹也”的说法。因此，中医将 KOA 的发病外因归结于外感风、寒、湿邪；同时，《张氏医通》也云：“膝痛无有不因肝肾虚者”。说明 KOA 的内因为肝肾亏虚，筋骨不用，日久则下肢痿废。因此，KOA 为本虚标实之证，以肝肾亏虚为本，外邪侵袭、气滞血瘀为标。对于 BME 的病机与疗法，中医尚无明确认识，仅将其视作痹症的症状之一，通过外在表现进行辨证论治。疼痛与水肿是 BME 的主要症状，因此 BME 可考虑为湿邪痹阻经络，不通则痛，因此治法当重在利湿通痹。有研究也证明了祛除水湿有利于治疗 KOA 中的 BME[24-25]。

痹祺胶囊来源于华佗验方“一粒仙丹”，具有消肿除湿、活血化瘀、通络止痛的功效。全方以马钱子为君，其力猛而擅通行络，祛除潜藏的风湿之邪，方中又暗含四君子，健脾益气、利湿消肿，再加丹参益气养血；此外，牛膝、三七、地龙、川芎皆入肝经，能补益肝肾、活血化瘀、通络止痛[26]。目前，痹祺胶囊已广泛应用于治疗 KOA、类风湿性关节炎等多种炎症。许多研究都表明痹祺胶囊能有效降低患者的疼痛，改善膝关节功能[27-28]。此外，动物实验也证明痹祺胶囊能抑制炎性细胞的浸润、滑膜的增生和关节软骨的破坏，降低炎症因子水平[29-30]。

本研究结果表明痹祺胶囊与依托考昔均能在短期内有效减轻 KOA 合并 BME 患者的疼痛并改善其膝关节功能。然而在组间对比中，痹祺胶囊的显效率明显优于依托考昔。随后，关于 BME 评分与体积的影像学的研究结果也显示试验组患者的 BME 体积占比、WORMS 评分在治疗 8 周后明显下降，而对照组患者无显著变化；此时试验组的 BME 体积占比明显小于对照组。这意味痹祺胶囊对合并有 BME 的 KOA 患者的疗效短期内优于依托考昔，从药物的机制上考虑，这种优势可能是通过缩小 BME 实现的。本研究的结果表明 BME 体积占比与疼痛相关，而目前研究也表明 BME 体积的减小与患者疼痛的改善是同时发生的，这印证了本试验结果[9,31]。为了进一步验证这个结论，本研究对疼痛的另一重要影响因素——炎症反应进行了考察。衡量炎症反应程度的指标主要为血清白细胞介素-1（interleukin-1，IL-1）、IL-6、基质金属蛋白酶-13（matrix metalloproteinase-13，MMP-13）和肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等炎症因子，然而这些指标的检测并没有大规模应用于临床，因此使用外周血炎症指标 NLR 与 LMR 作为判断炎症反应程度的标准。已有研究表明外周血中炎症指

标与 KOA 的严重程度相关，其中 NLR 与炎症反应的程度呈正比，LMR 呈反比[18]。本研究结果显示痹祺胶囊虽然同样能减轻炎症反应，但短期内抗炎作用弱于依托考昔。因此，痹祺胶囊的疗效优势来源于针对 BME 的治疗。由此可见，痹祺胶囊主要通过减少 BME 体积有效治疗 KOA 合并 BME，减少患者疼痛，改善患者膝关节功能水平，与传统抗炎药物相比针对性更强，且无明显不良反应[32]。

本研究也存在许多不足之处，随机对照试验的样本量偏小，治疗周期较短，只能对短期内的疗效进行评估。同时，本研究采用了外周血炎症指标作为评价炎症反应的指标，尽管已有研究证明其与 KOA 的分期、分型均具有相关性，但本研究缺乏对血清炎症因子的检测，因此可能出现误差。此外，KOA 患者的疼痛来源较为复杂，本研究仅对主要因素 BME 与炎症因子进行研究，可能会导致结论偏倚。未来将在此基础上，使用多中心、大样本、高质量的研究方案进行验证。本研究结果表明痹祺胶囊通过针对性减小 BME 的体积来减少 KOA 伴 BME 的患者的疼痛及改善其膝关节功能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Hunter D J, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis [J]. *Lancet*, 2019, 393(10182): 1745-1759.

[2] Abramoff B, Caldera F E. Osteoarthritis: Pathology, diagnosis, and treatment options [J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(2): 293-311.

[3] 章晓云, 曾浩, 孟林. 膝骨关节炎疼痛机制及治疗研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(1): 50-58.

[4] 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]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2019, 13(1): 124-130.

[5] Muratovic D, Findlay D M, Cicuttini F M, *et al*. Bone matrix microdamage and vascular changes characterize bone marrow lesions in the subchondral bone of knee osteoarthritis [J]. *Bone*, 2018, 108: 193-201.

[6] 邓凯文, 刘金龙, 陈恒安, 等. 膝骨关节炎患者关节冷痛感与软骨下骨髓水肿的关联性分析 [J]. 中国骨伤, 2021, 34(2): 165-169.

[7] 陈禺, 阮世强, 陈蝴蝶, 等. 膝骨性关节炎影像评级与疼痛症状相关性 [J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30(7): 620-624.

[8] 欧阳辉, 宋秀豹, 王玉苹, 等. 综合康复治疗对轻中度膝骨关节炎骨髓水肿的疗效 [J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2015, 36(2): 182-185.

[9] 孟东方, 李慧英, 汪利合, 等. 补肾活血利湿法治疗中重度膝骨关节炎骨髓水肿的临床观察 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(11): 5898-5901.

[10] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组, 国家老年疾病临床医学研究中心 (湘雅医院), 等. 中南国骨关节炎诊疗指(2021 年版) [J]. 中华骨科杂志, 2021, 41(18): 1291-1314.

[11] 骨痹的诊断依据、证候分类、疗效评定——中华人民共和国中医药行业标准《中医内科病证诊断疗效标准》(ZY/T001.1-94) [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(1): 224.

[12] 肖龙文, 胡海威, 桑灏祺, 等. 膝骨关节病合并骨髓水肿的临床诊疗进展 [J]. 河北医药, 2021, 43(3): 437-442.

[13] Vogler J B, Murphy W A. Bone marrow imaging [J]. *Radiology*, 1988, 168(3): 679-693.

[14] 苗贵强, 高立华, 臧学慧, 等. 骨髓水肿与膝骨关节炎疼痛程度的相关性分析 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2018, 11(8): 606-608.

[15] Barr S, Bellamy N, Buchanan W, *et al*. A comparative study of signal versus aggregate methods of outcome measurement based on the WOMAC osteoarthritis index [J]. *J Rheumatol*, 1994, 21(11): 2106-2112.

[16] Peterfy C G, Guermazi A, Zaim S, *et al*. Whole-organ magnetic resonance imaging score (WORMS) of the knee in osteoarthritis [J]. *Osteoarthr Cartil*, 2004, 12(3): 177-190.

[17] Choi Y, Nam Y, Lee Y S, *et al*. IDH1 mutation prediction using MR-based radiomics in glioblastoma: Comparison between manual and fully automated deep learning-based approach of tumor segmentation [J]. *Eur J Radiol*, 2020, 128: 109031.

[18] 赵广雷, 王进, 夏军, 等. NLR、PLR 及 LMR 在评估骨关节炎严重程度分级的应用价值 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2019, 34(10): 1089-1091.

[19] 李健雄, 张程, 辛鹏飞, 等. 膝骨关节炎疼痛机制研究进展 [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2021, 15(5): 596-600.

[20] Felson D T, McLaughlin S, Goggins J, *et al*. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis [J]. *Ann Intern Med*, 2003, 139(5_Part_1): 330.

[21] Starr A M, Wessely M A, Albastaki U, *et al*. Bone marrow edema: Pathophysiology, differential diagnosis, and imaging [J]. *Acta Radiol*, 2008, 49(7): 771-786.

[22] 陶勇, 严世贵, 马一鸣. 降钙素治疗伴骨髓水肿的膝骨关节炎的临床观察 [J]. 北京医学, 2019, 41(12): 1144-

1145.

[23] Flores-Robles B J, Sanz-Sanz J, Sanabria-Sanchinel A A, *et al*. Zoledronic acid treatment in primary bone marrow edema syndrome [J]. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2017, 31(1): 52-56.

[24] 刘恒平, 潘超, 于栋, 等. 浅谈运用经方温阳化气利水法对膝关节骨髓水肿综合征的治疗 [J]. 环球中医药, 2017, 10(11): 1366-1368.

[25] 陈兵, 王茂丽. 真武汤加减治疗膝骨关节炎骨髓水肿疗效观察 [J]. 陕西中医, 2015, 36(8): 998-999.

[26] 刘玉璇, 刘文伟, 赵宇, 等. 近三年痹祺胶囊临床及药理研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(11): 2651-2653.

[27] 高晶, 曾勇, 于飞, 等. 痹祺胶囊全方及拆方抗炎镇痛作用研究 [J]. 中草药, 2009, 40(1): 93-96.

[28] 周忠良, 朱俊琛, 苏国宏. 痹祺胶囊联合关节腔内臭氧注射治疗膝骨性关节炎的疗效评价 [J]. 中草药, 2023, 54(6): 1879-1885.

[29] 张冬梅, 李宝丽. 痹祺胶囊治疗胶原诱导型关节炎大鼠的作用机制研究 [J]. 中草药, 2021, 52(4): 1059-1062.

[30] 郑双融, 李宝丽. 痹祺胶囊对 II 型胶原诱导性关节炎大鼠滑膜增殖及血清 IL-18、TNF-α 水平的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(8): 3330-3333.

[31] 范梦强, 吕帅洁, 金红婷, 等. 调髓补中法辅助治疗膝骨关节炎的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(7): 784-789.

[32] 方达飞, 计建军, 张慧. 探析痹祺胶囊安全性及用药安全管理对策 [J]. 中国高等医学教育, 2017(2): 133-134.

[责任编辑 潘明佳]