

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.11.010

# 益肾活血通络方对膝骨关节炎患者血清脂联素及软骨寡聚基质蛋白的影响\*

张启增<sup>1</sup>, 尚文强<sup>2</sup>

(1. 河北省唐山市人民医院, 河北 唐山 063001; 2. 冀中能源峰峰集团总医院, 河北 邯郸 056200)

**摘要:**目的 探讨益肾活血通络方对膝骨关节炎(KOA)患者血清脂联素及软骨寡聚基质蛋白(COMP)的影响。方法 选择医院骨科就诊的 KOA 患者 165 例,按照随机数字表法分为对照组(83 例)和观察组(82 例),对照组患者口服盐酸氨基葡萄糖胶囊治疗,观察组患者给予益肾活血通络方治疗,均连续治疗 8 周。结果 观察组患者总有效率为 89.02%,高于对照组的 67.47% ( $P < 0.01$ );观察组脂联素及 COMP 水平均低于对照组 ( $P < 0.01$ ),血清炎症因子白细胞介素(IL)1、IL-6 及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平均低于对照组 ( $P < 0.01$ ),膝关节评分(WOMAC)及全膝关节核磁共振成像积分(WORMS)均低于对照组 ( $P < 0.01$ );观察组患者不良反应发生率为 7.32% (6/82),对照组为 6.02% (5/83),组间比较无明显差异 ( $P > 0.05$ )。结论 益肾活血通络方能提高膝关节炎的临床疗效,降低炎症因子水平,改善影像学损伤,保护膝关节。

**关键词:** 益肾活血通络方;膝骨关节炎;脂联素;软骨寡聚基质蛋白

中图分类号:R285.6;R289.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)11-0030-03

## Effect of Yishen Huoxue Tongluo Recipe on Serum Adiponectin and Cartilage Oligomeric Matrix Proteins in Patients with Knee Osteoarthritis

Zhang Qizeng<sup>1</sup>, Shang Wenqiang<sup>2</sup>

(1. Tangshan People's Hospital, Tangshan, Hebei, China 063001; 2. Jizhong Energy Source Fengfeng Group General Hospital, Handan, Hebei, China 056200)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of Yishen Huoxue Tongluo Recipe on serum adiponectin and cartilage oligomeric matrix protein(COMP) in patients with knee osteoarthritis. **Methods** Totally 165 patients with knee osteoarthritis in the Department of Orthopedic of our hospital were divided into the control group( $n=83$ ) and the observation group( $n=82$ ) according to the random number table method. The control group was treated with oral administration of Glucosamine Hydrochloride Capsules, while the observation group was treated with Yishen Huoxue Tongluo Recipe. The two groups were treated for 8 weeks continuously. **Results** The total effective rate of the observation group was 89.02%, which was higher than 67.47% of the control group ( $P < 0.01$ ). The levels of adiponectin and COMP in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.01$ ). The levels of serum inflammatory cytokines(IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$ ) in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.01$ ). The scores of WOMAC and WORMS in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.01$ ). The incidence rate of adverse reactions in the observation group was 7.32% (6/82), which was not significantly different from 6.02% (5/83) in the control group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Yishen Huoxue Tongluo Recipe in the treatment of patients with knee osteoarthritis can improve the clinical effect, reduce the levels of inflammatory factors, improve the imaging damage and protect the knee joint.

**Key words:** Yishen Huoxue Tongluo Recipe; knee osteoarthritis; adiponectin; cartilage oligomeric matrix protein

膝骨关节炎(KOA)是一种关节软骨的退行性改变,实际并非炎症,属于关节提前老化。其主要症状是活动不灵活、关节疼痛,X线摄片表现关节间隙变窄、骨小梁断裂等,是一种老年多发病和常见病<sup>[1-2]</sup>,严重影响患者的生活质量。随着我国人口老龄化的加快,KOA的发病率逐渐升高<sup>[3]</sup>。临床对于 KOA 的西药治疗通常采用非甾体抗炎药及手术干预,也会采用功能锻炼,主要目的在于改善临床症状,促进关节功能恢复<sup>[4]</sup>,但总体效果较差,同时长期服用易引发不良反应<sup>[5]</sup>。近年研究发

现,中医药治疗 KOA 效果良好,且不良反应较少<sup>[6]</sup>。本研究选用益肾活血通络方治疗 KOA,观察对患者血清脂联素与软骨寡聚基质蛋白(COMP)的影响。现报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

纳入标准:符合美国风湿病学会制订的 KOA 西医诊断标准及《中西医结合骨伤科学》中的中医诊断标准<sup>[7]</sup>;近期末服用过止痛药物;取得患者及家属同意,并

\*基金项目:河北省 2018 年度医学科学研究重点课题计划[冀卫办科教[2018]3 号]。

第一作者:张启增(1974-),男,大学本科,主任医师,研究方向为创伤骨科和中西医结合骨科,(电子信箱)zqz.1974@163.com。

表1 两组患者一般资料比较

| 组别            | 性别(男/女,例) | 年龄( $\bar{X} \pm s$ ,岁) | 体质量指数(kg/m <sup>2</sup> ) | 病程( $\bar{X} \pm s$ ,个月) | 吸烟(是/否,例) | 饮酒(是/否,例) |
|---------------|-----------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------|-----------|
| 对照组( $n=83$ ) | 42/41     | 53.69 ± 8.32            | 23.47 ± 4.12              | 6.92 ± 3.53              | 26/57     | 46/37     |
| 观察组( $n=82$ ) | 39/43     | 54.92 ± 8.57            | 24.19 ± 4.96              | 7.49 ± 6.58              | 22/60     | 50/32     |
| $\chi^2/t$ 值  | 0.985     | 1.347                   | 1.243                     | 1.627                    | 0.926     | 1.084     |
| $P$ 值         | 0.724     | 0.862                   | 0.806                     | 0.948                    | 0.911     | 0.972     |

签署知情同意书。

排除标准:妊娠期及哺乳期;化脓性或结核性关节炎;心、肝、肾等重大器官严重疾病;精神异常。

病例选择与分组:选择我院骨科就诊的 KOA 患者 165 例,按照随机数字表法分为对照组(83 例)和观察组(82 例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义。详见表 1。

## 1.2 方法

对照组患者口服盐酸氨基葡萄糖糖胶囊(商品名奥泰灵,香港澳美制药有限公司,进口药品注册证号 HC20140007,规格为每粒 0.75 g),每次 0.75 g,每日 2 次;塞来昔布胶囊(Pfizer Limited,国药准字 J20120063,规格为每粒 0.2 g),每次 0.2 g,每日 1 次,连续治疗 8 周。观察组患者在对照组治疗基础上加用益肾活血通络方。组方:怀牛膝 12 g,骨碎补 12 g,补骨脂 10 g,鹿角胶 10 g,黄芪 10 g,白芍 10 g,川芎 10 g,熟地黄 10 g,鸡血藤 30 g,当归 24 g;关节肿痛明显者加薏苡仁。由医院中药房熬制成中药汤剂,每次 250 mL,每日 2 次,连续服用 8 周。

## 1.3 观察指标与疗效判定标准

血清脂联素及 COMP 水平采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,试剂盒购于上海研吉生物技术有限公司。血清炎症因子白细胞介素(IL)1、IL-6 及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平采用酶联免疫吸附法测定(ELISA),试剂盒购于深圳晶美生物工程有限公司。膝关节评分(WOMAC)及参照西安大略和麦克马斯特大学 WOMAC 骨关节炎指数<sup>[8]</sup>,包括 24 个项目,无痛 0 分,最痛 10 分,指数越高,代表 KOA 越严重。采用膝关节核磁共振成像平扫(MRI),观察关节软骨病变信号、骨髓水肿、软骨下骨磨损等情况,根据严重程度进行全膝关节核磁共振成像积分(WORMS)评分,总分 322 分,平均 60 分。不良反应包括腹痛、腹胀、恶心、便秘及皮疹。

参考《中药新药治疗骨性关节炎的临床研究指导原则》<sup>[9]</sup>标准判定临床疗效。痊愈:临床症状基本消失,积分减少不低于 95%;显效:临床症状明显改善,积分减少 70%~95%;有效:临床症状好转,积分减少 30%~70%;无效:临床症状无好转甚至加重。以前三者合计为

总有效。

## 1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计学软件处理。正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差( $\bar{X} \pm s$ )表示,组间比较采用成组  $t$  检验,组内比较采用单因素方差分析;计数资料采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表 2 至表 6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

| 组别            | 显效        | 有效        | 无效        | 总有效        |
|---------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 对照组( $n=83$ ) | 13(15.66) | 43(51.81) | 27(32.53) | 56(67.47)  |
| 观察组( $n=82$ ) | 29(35.37) | 44(53.66) | 9(10.98)  | 73(89.02)* |

注:与对照组比较, $\chi^2=6.785$ ,\* $P=0.004 < 0.05$ 。

表3 两组患者血清脂联素及 COMP 水平比较( $\bar{X} \pm s$ )

| 组别    | 脂联素(mg/L)   |             | COMP( $\mu$ g/L) |              |
|-------|-------------|-------------|------------------|--------------|
|       | 治疗前         | 治疗后         | 治疗前              | 治疗后          |
| 对照组   | 4.08 ± 0.68 | 3.67 ± 0.72 | 41.39 ± 5.74     | 32.78 ± 5.87 |
| 观察组   | 4.12 ± 0.54 | 2.83 ± 0.61 | 40.96 ± 5.91     | 20.46 ± 6.12 |
| $t$ 值 | 1.267       | 8.827       | 1.072            | 7.576        |
| $P$ 值 | 0.763       | 0.008       | 0.483            | 0.007        |

表4 两组患者 WOMAC 及 WORMS 积分比较( $\bar{X} \pm s$ ,分)

| 组别    | WOMAC         |               | WORMS        |              |
|-------|---------------|---------------|--------------|--------------|
|       | 治疗前           | 治疗后           | 治疗前          | 治疗后          |
| 对照组   | 89.78 ± 10.71 | 67.23 ± 10.14 | 75.99 ± 5.86 | 67.95 ± 7.21 |
| 观察组   | 91.38 ± 8.96  | 52.42 ± 9.01  | 77.01 ± 6.82 | 52.13 ± 6.72 |
| $t$ 值 | 0.854         | 6.672         | 1.027        | 7.892        |
| $P$ 值 | 0.956         | 0.004         | 0.958        | 0.003        |

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

| 组别            | 腹痛      | 腹胀      | 恶心      | 便秘      | 皮疹      | 合计       |
|---------------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| 对照组( $n=83$ ) | 2(2.41) | 1(1.20) | 1(1.20) | 0(0)    | 1(1.20) | 5(6.02)  |
| 观察组( $n=82$ ) | 2(2.44) | 1(1.22) | 1(1.22) | 1(1.22) | 1(1.22) | 6(7.32)* |

注:与对照组比较, $\chi^2=9.54$ ,\* $P=0.947 > 0.05$ 。

## 3 讨论

临床西医针对 KOA 通常采用保守治疗,主要以药物治疗为主<sup>[10]</sup>。盐酸氨基葡萄糖能促进软骨修复和软骨细胞蛋白多糖合成,主要使磷脂酶 A<sub>2</sub> 活性下调、抑制

表6 两组患者血清炎症因子水平比较( $\bar{X} \pm s, \text{ng/L}$ )

| 组别            | IL-1               |                    | IL-6              |                   | TNF- $\alpha$     |                   |
|---------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|               | 治疗前                | 治疗后                | 治疗前               | 治疗后               | 治疗前               | 治疗后               |
| 对照组( $n=83$ ) | 136.38 $\pm$ 13.41 | 127.43 $\pm$ 12.36 | 145.72 $\pm$ 8.12 | 139.57 $\pm$ 7.93 | 142.93 $\pm$ 5.35 | 140.59 $\pm$ 7.64 |
| 观察组( $n=82$ ) | 138.96 $\pm$ 12.78 | 112.67 $\pm$ 10.29 | 147.68 $\pm$ 7.28 | 124.36 $\pm$ 8.12 | 143.38 $\pm$ 6.78 | 114.92 $\pm$ 6.26 |
| $t$ 值         | 0.523              | 6.052              | 1.273             | 8.967             | 0.982             | 9.581             |
| $P$ 值         | 1.274              | 0.004              | 0.987             | 0.003             | 0.847             | 0.002             |

超氧自由基的生成,进而减少软骨损伤。非甾体抗炎药塞来昔布主要通过抑制前列腺素合成和环氧合酶活性而达到镇痛、消炎及改善关节僵硬等效果。近年来的研究显示,单独使用西药治疗 KOA 只能改善部分关节功能,同时长期服用会导致不良反应,严重影响患者康复。中医学将 KOA 归属到痹症和骨痹,发病多由积累性劳损导致,同时伴湿邪风寒、气血不足、肝肾亏虚、筋骨失养等。KOA 的发病机制可能与性别、遗传、年龄和过度活动等有关,临床通常以改善肢体功能、减轻症状为主<sup>[11]</sup>。近年来发现中医药对于 KOA 的治疗甚佳<sup>[12-14]</sup>。

COMP 是软骨非胶原蛋白的重要成分之一,也是关节软骨损害评价的敏感指标之一,当血清水平及关节液增加时,预示着膝关节软骨损伤加重。脂联素是一种较常见的脂肪因子,在 KOA 的炎症反应中扮演重要角色。研究发现,KOA 的严重程度与体内脂联素水平有密切关系,主要是由于脂联素参与了软骨基质的代谢,进而调节炎症过程。

本研究中选用益肾活血通络方治疗 KOA,方中黄芪与鸡血藤健脾补虚,生气血,黄芪主要成分为黄芪多糖对 KOA 关节软骨中糖胺多糖具有促进作用,避免患者各种炎症因子介导其降解;骨碎补、补骨脂与鹿角胶补益肝肾、强健筋骨;白芍、当归与川芎养血活血、祛风湿止痛。本研究结果显示,观察组的总有效率显著优于对照组;观察组患者的治疗后脂联素和 COMP 水平均显著低于对照组患者;同时,治疗后血清炎症因子水平也显著低于对照组患者。说明中医治疗的患者 KOA 症状改善相比西医更明显。WOMAC 评分及 WOMES 积分从超声的角度对患者进行观察,发现观察组的评分和积分均低于对照组,说明中医治疗的患者疼痛症状更低,骨关节的磨损程度更轻。与文献<sup>[15]</sup>报道结果一致。

综上所述,益肾活血通络方能提高 KOA 的临床疗效,降低患者炎症因子水平,改善影像学损伤,从而保护膝关节。

#### 参考文献:

- [1] 郑斌,梅伟,魏成建. 中医治疗膝骨关节炎研究进展[J]. 湖北中医药大学学报,2016,18(2): 114-117.

- [2] 吕苏梅,张瑞丽. 中老年膝骨关节炎的流行病学研究进展[J]. 中国老年学杂志,2016,36(16): 4133-4135.
- [3] 刘昌艺,罗家良,陈超,等. 祛风通络益肾中药治疗退行性膝骨性关节炎肾虚血瘀证疗效及对血清 COMP、MMP-3 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(13): 1382-1385.
- [4] Pollard B, Johnston M, Dixon D. Exploring differential item functioning in the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) [J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2012, 13(1): 1-10.
- [5] 张健. 痹祺胶囊联合玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床,2017,32(12): 2438-2441.
- [6] 赵盟. 壮骨蠲痹汤治疗早、中期膝骨性关节炎的临床疗效及对 IL-18 和血清脂联素的影响[J]. 中医药临床杂志, 2017,29(11): 1901-1905.
- [7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社,1994: 30-31.
- [8] Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S, et al. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2004, 12(3): 177-190.
- [9] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社,2002: 27-32.
- [10] 陈庆奇,龚敬乐. 基于国内外指南的适用于我国全科医疗的膝骨关节炎诊治流程[J]. 中国全科医学,2016,19(2): 125-129.
- [11] Allen KD, Arbeeve L, Callahan LF, et al. Physical therapy vs. internet-based exercise training for patients with knee osteoarthritis: Results of a randomized controlled trial[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2018, 26(3): 383-396.
- [12] 齐兵,杨明路. 独活寄生合剂对膝骨关节炎膝关节功能、炎症因子及软骨代谢标志物的影响[J]. 陕西中医,2017,38(12): 1728-1729.
- [13] 中国中医药研究促进会骨科专业委员会,中国中西医结合学会骨伤科专业委员会. 膝骨关节炎中医诊疗专家共识(2015年版)[J]. 中医正骨,2015,27(7): 4-5.
- [14] 周军杰,谢晓涛,高文武,等. 独活寄生汤治疗膝骨关节炎机制研究及临床应用[J]. 环球中医药,2015,8(9): 1149-1152.
- [15] 段临涛,王茜,胡民华,等. 超声与 X 线、MRI 影像对膝骨关节炎的诊断价值分析[J]. 中国超声医学杂志,2016,32(3): 255-258.

(收稿日期:2017-12-28;修回日期:2018-02-06)