

· 临床报道 ·

强筋壮骨饮 I 号方联合塞来昔布提高膝骨性关节炎患者膝关节功能的临床效果及可能的作用机制

伊茂奎

【摘要】 目的 探究用强筋壮骨饮 I 号方联合塞来昔布提高膝骨性关节炎患者膝关节功能的临床效果及可能的作用机制。**方法** 选择 2016 年 1 月至 2017 年 1 月淄博市张店区中医院骨伤科收治的 136 例膝骨性关节炎患者为研究对象,随机分为对照组和观察组患者各 68 例。对照组患者给予塞来昔布治疗,观察组则加用自拟强筋壮骨饮 I 号方联合治疗,连续治疗 4 周。比较两组治疗的临床效果,评价膝关节疼痛、僵硬程度及功能,监测用药前后血清白细胞介素 7 (interleukin-7, IL-7)、骨形态发生蛋白-7 (bone morphogenetic protein-7, BMP-7)、基质金属蛋白酶-12 (matrix metalloproteinase-12, MMP-12) 水平。**结果** 观察组临床疗效 91.2%,相比对照组的 75% 明显升高,差异性显著 ($P<0.05$);治疗后两组患者的关节疼痛、僵硬均有下降,功能评分有所上升,以观察组患者的评分变化程度更明显,差异性显著 ($P<0.05$);治疗后两组患者的 IL-7、BMP-7、MMP-12 水平均有下降,观察组患者的下降程度更明显,差异性显著 ($P<0.05$)。**结论** 强筋壮骨饮 I 号方联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎疗效肯定,利于缓解关节疼痛及僵硬,提高膝关节功能,其机制可能与调控 IL-7、BMP-7、MMP-12 水平以减轻炎症反应、保护软组织密切相关。

【关键词】 强筋壮骨饮 I 号方; 塞来昔布; 膝骨性关节炎; 膝关节功能; 作用机制

【中图分类号】 R684.3 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.08.020

膝骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种骨科常见的慢性关节疾病,好发于中老年人,膝关节疼痛、功能障碍是其主要临床表现^[1],严重者可出现膝关节内、外翻畸形,影响行走。流行病学统计显示, KOA 患病率约占全世界总人口数的 12% ~ 35%^[2]。现代医学认为,除关节软骨退变、关节周缘骨赘增生外,炎症是 KOA 重要的病理改变之一。促炎症因子是炎症反应重要的媒介, KOA 中促炎症因子水平升高,引起全身和局部的炎症反应,加速包括关节软骨在内的多种组织结构破坏,加重滑膜炎,促进 KOA 的进展^[3,4]。因此,减轻机体炎症反应利于缓解 KOA 病情,改善预后。临床报道证实,塞来昔布能够通过减少炎症因子释放而减轻关节炎症反应,缓解膝骨性关节炎患者关节疼痛^[5],但是单纯应用塞来昔布往往存在一定的副作用,且容易复发。本次研究笔者结合多年临床实践经验,根据 KOA 病机特点,观察自拟强筋壮骨饮 I 号方联合塞来昔布提高膝骨性关节炎患者膝关节功能的临床效果及可能的作用机制,旨在为 KOA 患者临床治疗提供指导。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究选择病例均选自 2016 年 1 月至 2017 年 1 月

作者单位: 255000 淄博市张店区中医院骨伤科

作者简介: 伊茂奎 (1974-), 本科, 主治医师。研究方向: 中医骨伤。E-mail: ggghh12@163.com

淄博市张店区中医院骨伤科收治的膝骨性关节炎患者,共计 136 例,随机分为对照组和观察组。对照组 68 例,其中男 37 例,女 31 例;年龄 45 ~ 75 岁,平均年龄 (59.4 ± 2.3) 岁;病程 6 个月 ~ 15 年,平均 (7.5 ± 1.2) 年;发病部位: 仅左膝 34 例,仅右膝 24 例,双膝 10 例;轻度 42 例,中度 23 例,重度 3 例;活动范围 97 ~ 145°, 平均 (120.12 ± 13.25)°;观察组患者 68 例,男 38 例,女 30 例;年龄 45 ~ 75 岁,平均年龄 (60.2 ± 3.1) 岁;病程 6 个月 ~ 14 年,平均 (7.7 ± 1.3) 年;发病部位: 仅左膝 35 例,仅右膝 24 例,双膝 9 例;轻度 41 例,中度 22 例,重度 5 例;活动范围 95 ~ 145°, 平均 (121.04 ± 12.97)°;两组患者的一般数据经统计学分析,无显著差异 ($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准

(1) 参照《骨关节炎诊治指南》^[6]《中药新药临床研究指导原则》^[7] 确诊; (2) 患者近 1 个月膝痛加重, 关节活动时骨擦音, 晨僵 ≤ 30 分钟, 局部关节轻度肿胀, 重者可见关节畸形, 肌肉萎缩; (3) X 线示关节间隙狭窄, 关节边缘骨赘; (4) 关节液实验室检查符合骨关节炎; (5) 多有劳累、冒雨涉水、感寒史, 伴有腰膝酸软无力, 夜寐欠安, 精神不振, 舌黯, 有瘀点或瘀斑, 苔白腻, 脉沉细, 中医辨证为肝肾亏虚挟血瘀证; (7) 患者签署知情同意书, 本次临床研究获得本院伦理委员会同意批准。

1.3 排除标准

(1) 排除中医证型不符者; (2) 排除合并其他类风湿性关节炎者; (3) 排除依从性差、过敏体质者; (4) 排除有膝关

节手术史的患者;(5)排除机体合并有其他炎性病证变可致机体产生炎症反应者;(6)排除合并有其他疾病可影响膝关节功能者;(7)排除合并有严重心肺、肝肾、骨肿瘤、骨结核、内分泌、免疫系统疾病者;(8)排除近期服用非甾体抗炎药、激素等治疗者;(9)排除有明显急性外伤史造成韧带断裂、半月板损伤、血管神经损伤者。

1.4 治疗方法

对照组:对照组患者口服塞来昔布(辉瑞制药有限公司进口分包装,200 mg/片),每日1次,每次1粒。两组总疗程均为4周。

观察组:观察组在对照组的基础上加用自拟强筋壮骨饮 I 号方联合治疗,方药组成如下:菟丝子 15 g、仙茅 20 g、巴戟天 10 g、熟地黄 15 g、桑寄生 10 g、制川乌 9 g、全蝎 4 g、蜈蚣 4 g、威灵仙 15 g、伸筋草 15 g、鸡血藤 15 g、川芎 15 g、桑枝 10 g、防风 10 g、白蒺藜 15 g、炙甘草 10 g,随症加减,畏寒甚者加入制附子 10 g、桂枝 10 g;筋骨麻木甚者加入木瓜 12 g、白芷 15 g;痰多者加入半夏 15 g;瘀血甚者加入三棱、莪术各 9 g;失眠甚者加入首乌藤 15 g、炒酸枣仁 10 g。每日1剂,水煎服,连续治疗4周为一个疗程。

1.5 疗效评价指标

(1)治疗前后对膝关节疼痛、关节僵硬程度、膝部功能分别采用视觉疼痛模拟评分 VAS^[8]、膝关节骨关节炎指数(WOMAC)^[9]、Lyshom 膝部评分量表^[9]评价,评分愈高,疼痛愈重,关节僵硬愈严重,功能愈强;(2)治疗前后空腹采集肘静脉血 3 mL,离心后收集上清液,放于-80℃保存。以酶联免疫吸附法 ELISA 检测血清白细胞介素 7(interleukin-7, IL-7)、骨形态发生蛋白-7(bone morphogenetic protein-7, BMP-7)、基质金属蛋白酶-12(matrix metalloproteinase-12, MMP-12)水平,试剂盒由南京建成生物医学工程公司提供,操作过程严格按照说明书进行。

1.6 疗效标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]评价。临床控

制:疼痛、肿胀、屈伸不利等症状消失,X线、血清细胞因子水平趋于正常;显效:症状、体征、X线、血清细胞因子水平等均改善明显;有效:关节活动轻度受限,症状、X线、血清细胞因子水平等有好转;无效:各方面未见变化。

1.7 统计学处理

所有数据采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据符合正态分布,且方差齐,关节疼痛、僵硬、功能评分及血清因子水平的组间对比用独立样本 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组临床疗效 91.2%,相比对照组的 75% 明显升高,差异性显著($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效对比

组别	<i>n</i>	临床控制	显效	有效	无效	有效率(%)
对照组	68	23	13	15	17	75
观察组	68	37	15	10	6	91.2 ^a

注:与对照组比较, $\chi^2 = 6.332$,^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者关节疼痛、僵硬、功能评分比较

治疗前,两组患者的关节疼痛、僵硬、功能评分无显著差异($P > 0.05$);治疗后,两组患者的关节疼痛、僵硬均有下降,功能评分有所上升,以观察组患者的评分变化程度更明显,差异性显著($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者血清炎症因子水平变化

治疗前,两组患者的血清 IL-7、BMP-7、MMP-12 水平无显著差异($P > 0.05$);治疗后,两组患者的 IL-7、BMP-7、MMP-12 水平均有下降,但是观察组患者的下降程度更明显,差异性显著($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者治疗前后关节疼痛、僵硬、功能评分对比(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	关节疼痛 VAS		关节僵硬 WOMAC		膝部功能 Lyshom	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	68	7.72±0.83	5.64±0.31 ^a	75.33±17.26	36.30±13.64 ^a	23.74±7.85	61.15±12.23 ^a
观察组	68	7.78±0.85	2.51±0.27 ^{ab}	75.42±18.02	17.65±11.25 ^{ab}	24.02±8.11	85.64±14.35 ^{ab}

注:同组比较,^a $P < 0.05$;组间比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者血清因子水平变化(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-7		BMP-7		MMP-12	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	68	27.18±6.98	22.42±3.77 ^a	13.79±7.14	10.35±4.29 ^a	47.45±12.05	37.65±6.23 ^a
观察组	68	27.24±7.85	18.24±3.21 ^{ab}	13.84±7.83	5.52±2.06 ^{ab}	47.52±12.97	25.17±4.35 ^{ab}

注:同组比较,^a $P < 0.05$;组间比较,^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

膝骨性关节炎属于中医学“膝痹”“骨痹”“膝痛”等范畴,好发于中老年人。膝为宗筋所聚,结合中医学“肝主筋,肾主骨”的理论,患者多因人至中年,天癸亏虚,加之劳逸失度,久病劳伤,致肝肾不足,筋脉失养,偶有外伤或劳累,便气滞血瘀,发为疼痛;精血不足,筋肉不坚,骨髓营养乏源,无力约束诸骨,频繁活动受到磨损而退变,发为 KOA,故 KOA 为本虚标实之证,以肝肾亏虚为发病之根本,以风、寒、瘀阻络为标。临床治之当以“筋骨同治,尤重治筋”。自拟强筋壮骨饮 I 号方中菟丝子、仙茅、巴戟天、怀牛膝、熟地黄、桑寄生主入肝肾,筋骨同治,功可养肝强筋,益肾壮骨,填肾精,助肾阳;现代药理研究认为,菟丝子具有调节免疫功能、清除氧自由基、促进骨缺损修复、调整骨质代谢的关系等作用^[10];仙茅具有增强免疫、清除氧自由基等作用,利于修复骨组织^[11];巴戟天能抑制炎症介质前列腺素的释放,具有抗炎镇痛的作用^[12];制川乌为辛热之品,可祛风除湿、舒筋止痛;全蝎、蜈蚣为虫类药,重在活血化瘀、消肿止痛;现代医学认为二者能有效抑制促炎细胞因子的释放,减轻炎症损伤,缓解关节炎的关节损伤程度,发挥止痛及免疫调节作用^[13]。威灵仙为祛风湿要药,其有效成分能有效抑制滑膜中 IL-6 等炎性介质表达,产生抗炎、镇痛作用^[14];伸筋草长于舒筋活络、祛风除湿、消肿止痛;川芎、鸡血藤可活血化瘀、通络止痛,川芎活血之力更甚,鸡血藤养血之力更优,二者合用,活血而不伤气,补血而不滋腻;现代药理研究认为,川芎嗪能有效降低 TNF- α 、IL-6 等促炎性细胞因子水平,升高抑炎因子水平,还能够抑制基质金属蛋白酶表达,保护软骨细胞^[15]。桑枝功能祛风湿,利关节,养筋透络;防风为治风通用药,有祛风解表、胜湿止痛之功;白蒺藜性味辛温,主入肝经,长于疏肝风,引气血,散瘀结;甘草调和诸药。全方筋骨同治,宣达气血,寒温兼用,共奏强筋壮骨、祛风逐湿之力。

本研究创新性地结合中老年患者自身的“天癸亏虚”的生理特点及 KOA“肾亏虚挟血瘀证”的病机特点相结合,采用中西医结合论治,结果发现,用强筋壮骨饮 I 号方联合塞来昔布协同作用的观察组临床疗效明显升高($P < 0.05$);治疗后观察组患者的关节疼痛、僵硬程度改善及膝关节功能提高更明显($P < 0.05$);这进一步证实,强筋壮骨饮 I 号方联合塞来昔布协同作用疗效肯定,利于缓解关节疼痛及僵硬,提高膝关节功能,其效果优于单纯口服塞来昔布。另外, KOA 患者 IL-7、BMP-7、MMP-12 水平呈现高表达,随着病情好转,其水平明显下降,提示 IL-7、BMP-7、MMP-12 三者参与 KOA 的病情进展。IL-7 作为体内重要的炎症介质,不但能促进 B 细胞、T 细胞的分化成熟,还能促进骨髓组织的生产,高含量的 IL-7 会对软骨细胞起着破坏与调节作用^[16],从而介导软骨组织的炎症性损伤,促进炎症反应的加重;而 KOA 导致软骨细胞凋亡增加,使细胞内及基质中 BMP-7 释放增加而发挥成骨作用,修复关节软骨^[17];

MMP-12 可直接切断软骨的胶原 II 型及蛋白聚糖,从而降解细胞外基质,破坏正常的细胞外基质的结构,进而破坏了正常关节软骨的结构,使软骨的弹性消失,导致其发生退行性的结构变化,加速关节软骨破坏过程^[18]。本次研究中,强筋壮骨饮 I 号方联合塞来昔布治疗后的患者 IL-7、BMP-7、MMP-12 水平显著降低($P < 0.05$),可以证实,强筋壮骨饮 I 号方联合塞来昔布起效的作用机制可能在于通过调控 IL-7、BMP-7、MMP-12 水平以减轻炎症反应、保护软骨组织。

综上所述,强筋壮骨饮 I 号方联合塞来昔布协同作用疗效肯定,利于缓解关节疼痛及僵硬,提高膝关节功能,其机制与调控 IL-7、BMP-7、MMP-12 水平以减轻炎症反应、保护软骨组织密切相关,值得临床推广运用。

参 考 文 献

- [1] Trojan T H, Concoff A L, Joy S M, et al. AMSSM scientific statement concerning viscosupplementation injections for knee osteoarthritis: importance for individual patient outcomes [J]. Br J Sports Med, 2016, 50(2): 84-92.
- [2] Zhang W, Wang S, Zhang R, et al. Evidence of Chinese herbal medicine Duhuo Jisheng decoction for knee osteoarthritis: a systematic review of randomised clinical trials [J]. BMJ Open, 2016, 6(1): e8973.
- [3] Mabey T, Honsawek S. Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis [J]. World J Orthop, 2015, 6(1): 95-105.
- [4] Wang X, Hunter D, Xu J, et al. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis [J]. Osteoarthritis, 2015, 23(1): 22-30.
- [5] 倪华伟,李海波,曾庆东,等.塞来昔布对膝关节骨性关节炎的止痛效果及其作用机制[J].山东医药,2016,56(36): 71-73.
- [6] 中华医学会骨科学分会.骨关节炎诊治指南(2007年版)[S].中国临床医生杂志,2008,36(1):28.
- [7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:351-353.
- [8] 曹卉娟,邢建民,刘建平.视觉模拟评分法在症状类结局评价测量中的应用[J].中医杂志,2009,50(7):600-602.
- [9] 久利克.袖珍骨科备忘录[M].北京:北京科学技术出版社,2009:182.
- [10] Nie Y, Dong X, He Y, et al. Medicinal plants of genus Curculigo: traditional uses and a phytochemical and ethnopharmacological review [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 147(3): 547-563.
- [11] 王焕江,赵金娟,刘金贤,等.菟丝子的药理作用及其开发前景[J].中医药学报,2012,40(6):123-125.
- [12] 陈岚,陈翠,高毅,等.巴戟天提取物对大鼠类风湿性关节炎作用的观察[J].东南国防医药,2011,13(4):305-307.
- [13] 赵海梅,左志琴,程绍民,等.全蝎、蜈蚣对胶原诱导型关节炎大鼠小肠黏膜 IL-2、IL-4、IL-10 表达及关节损伤的影响[J].中国中西医结合杂志,2012,32(1):80-83.
- [14] 汪永忠,邓龙飞,韩燕全.威灵仙总皂苷对佐剂性关节炎(AA)大鼠 IL-6、IL-10 及滑膜中 p-JAK2、p-STAT3 表达的影

- 响[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 86.
- [15] 母传贤, 刘国玲, 田华. 川芎嗪对胶原性关节炎大鼠血清 IL-1、IL-6、IL-2 水平及关节浸液 NO、PGE2 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(2): 214.
- [16] 丁晓明, 孙勤国, 姚雪婷, 等. 四妙散对寒湿痹阻证型膝关节炎患者 IL-7 表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2017, (4): 794-797.
- [17] Gavenis K, Heussen N, Schmidt-Rohlfing B. Effects of low concentration BMP-7 on human osteoarthritic chondrocytes: comparison of different applications[J]. J Biomater Appl, 2012, 26(7): 845-859.
- [18] 郑功胜, 陈成然, 何定锋, 等. 透明质酸钠对膝骨性关节炎患者血清基质金属蛋白酶-9、12 和 13 水平的影响及疗效观察[J]. 中国现代医生, 2015, (3): 16-18, 22.
- (收稿日期: 2017-04-07)
(本文编辑: 禹佳)