

# 补肾活血汤对膝骨关节炎及关节液细胞因子影响的研究<sup>※</sup>

● 姚东文<sup>1</sup> 王清玉<sup>1</sup> 石树培<sup>1</sup> 韩大为<sup>2</sup> 李良华<sup>2</sup> 王和鸣<sup>2</sup> 王 婷<sup>2</sup>

**摘 要** 目的:探讨补肾活血汤治疗膝骨关节炎的疗效及其对关节液细胞因子的影响。方法:符合纳入标准的肾虚血瘀型膝骨关节炎患者 80 例,随机分为补肾活血汤组和塞来昔布组,每组 40 例,通过 VAS 评分、Lysholm 评分进行疗效评价;采集补肾活血组关节液,检测 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 水平并进行统计学分析。结果:两组 VAS 评分无明显差异、Lysholm 评分有显著差异;补肾活血组关节液 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 含量前后对比具有显著差异。结论:补肾活血汤治疗膝骨关节炎疗效显著,这可能与其调节关节液 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 的水平相关。

**关键词** 膝骨关节炎 补肾活血汤 细胞因子

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是骨伤科常见病、多发病,表现为关节肿痛、功能受限,大幅降低了患者的生活质量,因此防治 KOA 是目前研究的热点。对于已经进入老龄人口的中国,研究并治疗 KOA 有着重大的经济和社会价值。本文通过补肾活血方和塞来昔布胶囊分别治疗膝骨关节炎的临床疗效进行评价对比,证实了补肾活血方治疗膝骨关节炎临床疗效良好,且可能与其调节关节液细胞因子水平相关。报道如下:

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 从福建中医药大学附属人民医院疼痛科、骨伤科住院及门诊病人中选择符合纳入标准的肾虚血瘀型 KOA 患者 80 例,按就诊先后顺序随机分为补肾活血组、塞来昔布组各 40 例。2 组患者在性别、年龄、病程、病情方面比较,差异无显著性意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 参考《骨关节炎诊治指南》2007 版修订的膝骨关节炎诊断标准制定<sup>[1]</sup>:(1)临床

表现:①一个月来大多数日子膝痛;②关节活动时响声;③晨僵 $\leq 30$ min;④年龄 $\geq 40$ 岁;⑤膝关节骨端肥大。符合 1+2+3+4 或 1+2+3+5 可诊断为膝骨关节炎。(2)临床+实验室+放射学:①一个月来大多数日子膝痛;②X 线摄片示关节边缘骨赘;关节软骨下硬化,关节间隙变窄;③骨关节炎性滑液(透明、粘性, WBC  $< 2 \times 10^6/L$ );④年龄 $\geq 40$ 岁;⑤晨僵 $\leq 30$ min;⑥关节活动时响声。符合 1+2;或者 1+3+5+6;或 1+4+5+6 者,可诊断膝骨关节炎。

**1.2.2 中医证型诊断标准** 参考 1999 国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》<sup>[2]</sup>和《中药新药临床研究指导原则》<sup>[3]</sup>符合肾虚血瘀型的 KOA 标准:肾虚血瘀型:膝关节反复隐隐作痛或酸痛或刺痛,痛处固定,触痛明显,膝关节肿胀、僵硬、活动不利,伴有腰膝酸软,头晕、目眩,耳鸣、耳聋,舌淡红苔薄白脉细、舌紫暗脉沉或细涩。

**1.3 纳入标准** ①符合上述诊断标准,且近期无其他治疗或服用其他药物;②年龄在 45-65 岁之间;③愿意配合治疗及观察者。

**1.4 排除标准** ①不符合纳入标准,或资料不全等影响疗效或安全性判断者;不同意配合临床治疗观察者;②X 线片示膝关节间隙严重狭窄,无法抽出所需的关节液,影像学属于 IV 级者;③合并有心、脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病;④痛风、风湿和

※基金项目 福建省卫生厅中医药基地项目(No. zlcgs05)

• 作者单位 1. 福建中医药大学附属人民医院(350004);2. 福建中医药大学(350004)

类风湿,骨髓炎、骨肿瘤及骨结核引起的骨关节炎的患者;⑤妇女妊娠期及哺乳期。

1.5 疗效评价指标

1.5.1 视觉模拟评分法(VAS) 即用一条 10cm 长的 VAS 标尺,正面有 10 个等级的游动标尺,背面有 0~10 个数字,让患者在游动标尺之间标出自己的疼痛位置,观察者立即读出背面的数字。VAS1.0~3.9 分为轻度疼痛,4.0~6.9 分为中度疼痛,7.0~10 分为重度疼痛。

1.5.2 Lysholm 评分 参照 Lysholm 膝关节评分表<sup>[4]</sup>进行评分。

1.6 病例脱落标准 ①治疗期间未按服药方法服用者;②治疗期间服用使用其他药物者;③随访或治疗过程中脱落者。

2 研究方法

2.1 治疗方法 ①补肾活血组:予我院自拟方补肾活血汤内服,处方由熟地 15g,山茱萸 9g,杜仲 9g,续断 9g,当归 9g,地龙 9g,全蝎 3g,木瓜 15g,威灵仙 9g,桂枝 3g,怀牛膝 12g 组成。疼痛明显者加制川乌片 3g;湿重者加薏苡仁 20g。日 1 剂,水煎至 400ml,分 2 次,早晚饭后温服。②塞来昔布组:塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司,批准文号:H20070324,规格:0.1g)0.1g,每天 2 次。两组患者均服药 2 周,2 周为 1 疗程,1 疗程结束后判断其综合疗效。

2.2 观察指标 患者治疗前、治疗后当天进行 VAS 评分和 Lysholm 评分;收集补肾活血组治疗前、治疗后当天的关节液并检测 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 的水平。

2.3 关节液收集及细胞因子检测 ①膝关节关节液

的采集:患者膝屈曲 45 度,用安尔碘以髌骨内下角为中心向四周消毒 3 次,取 5ml 注射器,在髌骨内下角处刺入关节腔,尽量将关节液抽出并注入 Eppendorf 管内,封存于-20℃低温下备测。②细胞因子检测:采用 ELISA 测定各组关节液内 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 的水平。检测方法按试剂说明书操作。

2.4 统计学方法 用 SPSS13.0 软件包进行统计分析,数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,治疗前后比较采用单样本 *t* 检验。*P*<0.05 为有统计学意义。

3 结果

3.1 临床疗效结果 本研究共选取符合标准的 40 例患者予口服补肾活血汤治疗,治疗过程中 1 例女患者(双膝)中途放弃服用中药,改其他治疗。40 例患者予口服塞来昔布胶囊,治疗过程中,1 例男患者(单膝)中途失去联系,无法随访;另 1 例男患者(单膝)治疗中途更改治疗方案。根据病例脱落标准此 3 例(4 膝)患者排除,剩余 77 例患者(86 膝);经治疗后患者膝关节症状体征均有明显改善(见表 1、表 2)。表 1 显示与同一组治疗前比较,*P*<0.01,差异有非常显著性意义,说明补肾活血汤和塞来昔布胶囊分别治疗 KOA 止痛效果良好;与塞来昔布组治疗前后差值比较,*P*>0.05,差异无显著性意义,说明两组治疗 KOA 止痛效果无明显差异。表 2 显示与同一组治疗前比较,*P*<0.01,差异有非常显著性意义,说明补肾活血汤和塞来昔布胶囊分别治疗 KOA 均有显著疗效;与塞来昔布组治疗前后差值比较,*P*<0.05,差异有显著性意义,说明补肾活血汤治疗 KOA 的疗效比塞来昔布胶囊治疗 KOA 的疗效更优。

表 1 治疗前后 VAS 评分结果( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	膝数	治疗前	治疗后	治疗前后差值
补肾活血组	39	44	6.31 $\pm$ 2.67	2.15 $\pm$ 1.43 <sup>△</sup>	3.86 $\pm$ 2.40 <sup>*</sup>
塞来昔布组	38	42	6.43 $\pm$ 2.52	2.45 $\pm$ 1.16 <sup>△</sup>	3.95 $\pm$ 1.94

注:与治疗前比较,<sup>△</sup>*P*<0.01;与塞来昔布组比较,<sup>\*</sup>*P*<0.05。

表 2 治疗前后 Lysholm 评分结果( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	膝数	治疗前积分	治疗后积分	治疗后前积分差值
补肾活血组	39	44	50.90 $\pm$ 6.77	72.29 $\pm$ 1.10 <sup>△</sup>	21.39 $\pm$ 1.26 <sup>*</sup>
塞来昔布组	38	42	51.19 $\pm$ 6.39	67.05 $\pm$ 5.50 <sup>△</sup>	15.86 $\pm$ 7.40

注:与治疗前比较,<sup>△</sup>*P*<0.01;与塞来昔布组比较,<sup>\*</sup>*P*<0.05。

3.2 关节液 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 检测 见表 3。治疗前后比较采用单因素方差检验,补肾活血组

关节液 IL - 1 $\beta$ 、TNF -  $\alpha$ 、TGF -  $\beta$ 1 浓度治疗后与治疗前对比,均  $P < 0.01$ ,差异具有非常显著性意义,说明补肾活血汤可降低 KOA 患者关节液 IL - 1 $\beta$ 、TNF -  $\alpha$

的浓度,升高关节液 TGF -  $\beta$ 1 的浓度,补肾活血汤可能在一定程度上是通过调节膝关节液中 IL - 1 $\beta$ 、TNF -  $\alpha$ 、TGF -  $\beta$ 1 的水平而发挥治疗 KOA 的作用。

表3 关节液 IL - 1 $\beta$ 、TNF -  $\alpha$ 、TGF -  $\beta$ 1 浓度检测结果( $\bar{x} \pm s$ ,pg/ml)

补肾活血组	例数	膝数	治疗前	治疗后
IL - 1 $\beta$	39	44	53.45 $\pm$ 5.63	17.45 $\pm$ 2.28 $^{\Delta}$
TNF - $\alpha$	39	44	97.23 $\pm$ 5.34	42.17 $\pm$ 2.79 $^{\Delta}$
TGF - $\beta$	39	44	7.34 $\pm$ 0.25	19.69 $\pm$ 1.03 $^{\Delta}$

注:与治疗前比较, $^{\Delta}P < 0.01$ 。

4 讨论

骨关节炎 (Osteoarthritis, OA) 是中老年人常见、多发和比较难治的,以关节软骨退变为核心的疾病;临床以关节疼痛、肿胀、僵硬、活动受限为主要表现。骨关节炎易于影响中老年患者的行走、上下楼梯和其他下肢功能,严重影响患者的工作及生活。因此,骨关节炎是导致 50 岁以上人群功能残疾、造成经济损失和影响社会发展的主要疾病之一,且目前没有一种保守治疗的方法可以根治骨关节炎。研究 KOA 的治疗具有重要的社会和经济意义。

骨关节炎属祖国医学“骨痹”的范畴。肾生骨髓、其充在骨,骨肾所养,肾虚在前,骨失所养,外邪趁虚而入,故而发为骨痹。可见,肾虚是骨痹发病的根本,血瘀为标,虚实夹杂,互为因果。曾意荣等<sup>[5-6]</sup>研究证实补肾活血中药治疗 KOA 疗效确切。综上所述补肾活血法可达到治疗骨痹的目的,所以本研究选用具有补肾活血功效的补肾活血汤治疗 KOA,结果证实补肾活血汤治疗 KOA 疗效确切。本研究所用补肾活血汤的组方特点:本研究所选的均是肾虚血瘀型的膝骨关节炎患者,治以补肾活血之补肾活血汤加减。本方熟地补血养阴、填精益髓,为君药;杜仲、山茱萸、续断强筋骨、补肝肾,当归补血活血,全蝎、地龙通络止痛,共为臣药;威灵仙、木瓜通络止痛为佐药;桂枝温通经脉为使药;怀牛膝活血通经、引药下行,为引经药;如果疼痛明显可加川乌片止痛,湿气较重者加薏苡仁健脾渗湿。

膝骨关节炎是一种慢性进行性骨关节病,其发病原因十分复杂,其具体发病机制尚未完全清楚,但研究表明细胞因子在骨关节炎的发病中起重要作用。细胞因子调控着软骨基质代谢平衡,因此细胞因子跟软骨细胞的退变密切相关。细胞因子合成与分解途径的失衡是 OA 关节软骨毁损中最为基本的因素,由

于受累关节细胞因子网络的异常激活,特别是分解型细胞因子,其中最引人注目的是 IL - 1 $\beta$ 、TNF -  $\alpha$ ,其在软骨降解过程中发挥重要作用<sup>[7]</sup>;而 TGF -  $\beta$ 1 促进关节软骨的合成。

1983 年 Wood 首先在人类的关节炎病变滑液中发现可促进软骨分解的 IL - 1,其在 OA 软骨组织呈强阳性反应;说明 IL - 1 与骨关节炎联系紧密。研究表明 IL - 1 对 OA 发生的影响是多方面的:可直接作用于软骨细胞和软骨基质使软骨退变;促进软骨基质的降解;促进成骨细胞样细胞的增殖和骨吸收;促进炎症反应;抑制蛋白多糖的合成;可诱导关节软骨细胞的凋亡<sup>[8]</sup>。研究发现<sup>[9]</sup>,OA 患者的滑膜、滑膜细胞培养液有高浓度 TNF -  $\alpha$ ,而正常滑膜细胞培养液内检测不到 TNF -  $\alpha$ 。TNF -  $\alpha$  是软骨基质降解的重要介质,并且在滑膜炎症中起重要作用。TNF -  $\alpha$  是一种强有力的促炎症细胞因子,TNF -  $\alpha$  能促进血管内皮细胞表达粘附分子,加强成纤维细胞对粘附分子的释放,集中关节腔内白细胞与粘附分子对软骨细胞的破坏;TNF -  $\alpha$  还可促进滑膜细胞分泌 PGE2、刺激纤维蛋白溶酶激活剂大量分泌,进一步增加骨与软骨的破坏<sup>[10]</sup>。

本研究结果显示在治疗后前患者膝关节液中 IL - 1 $\beta$ 、TNF -  $\alpha$  的含量均有较明显降低,说明膝关节液中 IL - 1 $\beta$ 、TNF -  $\alpha$  的含量与膝骨关节炎的发病存在一定联系,且 IL - 1 $\beta$ 、TNF -  $\alpha$  含量越低,KOA 患者病情越轻,也验证了 IL - 1 $\beta$ 、TNF -  $\alpha$  可促进膝骨关节炎的发生及发展。补肾活血方可能通过降低 KOA 患膝关节液中 IL - 1 $\beta$ 、TNF -  $\alpha$  的水平来达到治疗 KOA 的目的。TGF -  $\beta$  对细胞生长及细胞外基质合成具有多功能调节作用,是促进组织修复的一种保护性因子<sup>[11]</sup>。马少云等<sup>[12]</sup>研究膝 OA 患者中医证型与体内 TGF -  $\beta$ 1 水平的关系,结果表明 TGF -  $\beta$ 1 与膝 OA 的发病有关。本研究结果也显示治疗后前患者膝关节

液中 TGF- $\beta$ 1 的含量均有较明显升高,说明膝关节液中 TGF- $\beta$ 1 的含量与 KOA 的发病相关,且 TGF- $\beta$ 1 含量越高,KOA 患者症状越轻,也验证了 TGF- $\beta$ 1 可缓解 KOA 的发生及发展。实验结果显示补肾活血方可能通过升高 KOA 患者膝关节液中 TGF- $\beta$ 1 的水平以治疗 KOA。

补肾活血汤组患者膝关节 Lysholm 评分呈上升趋势,患者膝关节症状、功能均明显改善,而且无过敏、胃肠道反应等不适;说明补肾活血法辩证治疗肾虚血瘀型膝骨关节炎疗效优良,经济实惠,无毒副作用。临床结果表明补肾活血汤及塞来昔布胶囊治疗膝骨关节炎,在患者膝关节疼痛、肿胀及活动功能方面均有明显改善。补肾活血汤及塞来昔布胶囊治疗膝骨关节炎,前者在消肿及改善患者膝关节功能上效果更佳。本实验应用双抗体夹心法检测 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1,结果显示治疗后前患者关节液中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平均明显下降,TGF- $\beta$ 1 的水平均明显升高,说明 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 的水平可能与膝骨关节炎的发病有关,而补肾活血汤可能是通过降低关节液中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的含量及升高 TGF- $\beta$ 1 的水平而发挥疗效。

总之,运用补肾活血汤治疗早中期肾虚血瘀型膝骨关节炎效果良好;这可能与其调节膝骨关节炎患者关节液 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 的水平相关。补肾活血汤是通过何种途径来调节关节液细胞因子的水平,是下一步需深入研究的方向。

## 参考文献

[1]邱贵兴.骨关节炎诊治指南[J].中华骨科杂志,2007,27(10):30.

(上接第 48 页)

主次轻重,解决以往系统性红斑狼疮中医临床辨证分型中难以处理的兼夹错杂等问题,因而可更客观地反映系统性红斑狼疮临床病程中的中医病理变化,值得进一步研究推广。

## 参考文献

- [1]苏亚平,朱建新.系统性红斑狼疮中医命名之我见[J].陕西中医,2009,22(4):4.
- [2]张乃峥.中国风湿病学的建立和发展[J].中华内科杂志,1992,31(8):498-500.
- [3]Hochberg MC:Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 40:1725,1997.

- [2]国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:300.
- [3]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:349-353.
- [4]曾海辉,区正红,燕铁斌,等.早期康复介入对膝部骨折术后关节活动范围的影响[J].中国康复医学杂志,2004,19(9):664-665.
- [5]曾意荣,樊粤光,刘少军,等.补肾活血中药治疗肾虚血瘀型膝骨性关节炎的临床研究[J].广州中医药大学学报,2007,24(4):276-278.
- [6]牛维,王斌.中药免煎颗粒补肾活血方治疗膝关节炎骨性关节炎临床疗效观察[J].中国医药学报,2003,18(5):317.
- [7]顾翔,杜宁.细胞因子在骨关节炎软骨退变中的作用[J].中国骨伤,2007,20(11):792-794.
- [8]王凤飞,汪建明,王飞,等.白细胞介素-18和前列腺素 E2 在骨性关节炎滑膜细胞中的表达及相互关系.
- [9]Nakoshi Y,Hasegawa M,Sudo A,et al. Regulation of tenascin-C expression by tumor necrosis factor- $\alpha$  in cultured human osteoarthritis chondrocytes[J]. J Rheumatol,2008,35(1):147-152.
- [10]Botha S S,Watt I,Slagboom E,et al. Innate production of tumour necrosis factor alpha and interleukin 10 is associated with radiological progression of knee osteoarthritis[J]. Ann Rheum Dis,2008,67(8):1165-1169.
- [11]Livne E, Laufer D, Blumenfeld I. Osteoarthritis in the temporomandibular joint (TMJ) of aged mice and the invitro effect of TGF- $\beta$ 1 on cell proliferation matrix synthesis and alkaline phosphatase activity. Microsc Res Tech, 1997,37(4):314-323.
- [12]马少云,陈利新,曹建斌,等.膝 OA 中医证型与一氧化氮、白介素 1b、转化生长因子 b1 的关系研究[J].中医正骨,2008,20(4):3-4.

- [4]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:111-115.
- [5]Reveille JD, Macleod MJ, Whithington K,et al. Specific amino acid residues in the second hypervariable region of HLA-DQA1 and DQB1 chain genes promote the Ro(SSA)/La(SSB) autoantibody responses[J]. Immunol,1991,146(11):3871.
- [6]Dong RP, Kimura A, Hashimoto H, et al. Difference in HLA linked genetic background between mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus[J]. Tissue Antigens,1993,41(1):20.
- [7]潘星华,陆建荣,等.中国汉人 HLA-DQA1 基因对系统性红斑狼疮的遗传易感性研究[J].中国免疫学杂志,1995,11(1):19-22.
- [8]鲍晓辉,叶诚焯,赵明山,等.系统性红斑狼疮的瘀血病理探讨[J].实用中西医结合杂志,1997,10(7):660-661.