

独活寄生汤对膝关节骨性关节炎患者关节液细胞因子水平影响的临床研究

——附 40 例临床资料

陈健荣 包杭生 卢国良 吴峰 邹泽良 周活龙

(佛山市中医院骨科, 广东佛山 528000)

摘要 目的:探讨独活寄生汤对膝关节骨性关节炎(KOA)肝肾两虚、气血不足证患者关节液肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、前列腺素 E_2 (PGE $_2$)、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3)水平,以及西大略湖和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)评分和膝关节软骨磁共振成像(MRI) T2值的影响。方法:将80例KOA患者按照随机数字表法分为治疗组与对照组,每组40例。2组均予常规治疗,即口服硫酸氨基葡萄糖钾片及塞来昔布胶囊,关节腔内注射玻璃酸钠,治疗组在此基础上予独活寄生汤煎剂口服,2组均连续治疗4周。观察并比较2组患者治疗前后关节液TNF- α 、PGE $_2$ 、MMP-3水平,WOMAC评分及膝关节软骨MRI T2值的变化情况。结果:治疗后2组患者关节液TNF- α 、PGE $_2$ 、MMP-3水平和WOMAC评分、MRI T2值均较治疗前明显降低($P<0.05$),治疗组改善程度优于对照组($P<0.05$)。结论:独活寄生汤能够调节KOA患者关节液TNF- α 、PGE $_2$ 、MMP-3水平,改善WOMAC评分,降低膝关节软骨MRI T2值,表明其能抑制KOA炎症反应,延缓软骨的退变和破坏,是治疗KOA肝肾两虚、气血不足证有效安全的方剂之一,值得临床推广应用。

关键词 独活寄生汤 膝骨性关节炎 肿瘤坏死因子- α 前列腺素 E_2 基质金属蛋白酶-3 WOMAC评分

MRI T2值 中西医结合疗法

中图分类号 R684.305 文献标志码 A 文章编号 1672-397X(2018)11-0047-03

基金项目 广东省佛山市科技局立项课题(2016AB002871)

膝关节骨性关节炎(KOA)是一种以关节软骨变性破坏及骨质增生等病理变化为特征的慢性骨关节疾病^[1],主要以关节肿痛、功能障碍为临床表现。目前,并没有根治KOA的方法,西医保守治疗主要以消炎止痛为主,对于严重的KOA患者则行全膝关节置换术(TKA),但费用高、创伤大,部分患者术后功能恢复欠理想。中医药治疗本病有多种方法,如内服中药制剂、贴敷疗法、中药熏蒸、针刀治疗等,且有良好的治疗效果^[2]。独活寄生汤是治疗痹症日久、肝肾两虚、气血不足证的名方,出自《备急千金要方》。临床研究表明,独活寄生汤可以抑制多种炎症介质及细胞因子的释放和产生,减轻关节滑膜炎,并通过抑制软骨基质的破坏,延缓关节软骨的退变,对防治KOA具有一定的意义,有学者猜测关节液细胞因子水平变化或者更能直接反映KOA的病变程度,但相关研究仍鲜有报道^[3]。本研究在常规治疗基础上加用独活寄生汤治疗KOA患者,并与单纯常规治疗进行对照,观察独活寄生汤对膝关节关节液肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、前

列腺素 E_2 (PGE $_2$)、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3)水平,以及西大略湖和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)评分和膝关节软骨MRI T2值的影响,探讨独活寄生汤可能的作用机制,现报道如下。

1 临床材料

1.1 一般资料 选取2017年1月至2018年1月佛山市中医院门诊或住院治疗的KOA肝肾两虚、气血不足证患者80例,用随机数字表法以1:1比例分成治疗组与对照组。治疗组40例:男12例,女28例;平均年龄(55.56 ± 8.26)岁;平均病程(32.64 ± 16.43)个月;病情分级(按照Kellgren-Lawrence X线分级标准)Ⅰ级10例,Ⅱ级14例,Ⅲ级16例。对照组40例:男14例,女26例;平均年龄(58.32 ± 7.85)岁;平均病程(38.53 ± 18.78)个月;病情分级Ⅰ级9例,Ⅱ级16例,Ⅲ级15例。2组患者性别、年龄、病程等一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 (1)西医KOA诊断标准参照2007年中华医学会骨科学分会制定的《骨关节炎诊治指

南》^[4]。(2)中医肝肾两虚、气血不足证候诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]。临床症状体征:腰膝疼痛、萎软,肢节屈伸不利;或麻木不仁,畏寒喜温,心悸气短。舌脉象:舌淡苔白,脉细弱。

1.3 纳入标准 符合西医KOA诊断标准及中医证候诊断标准;患者年龄在40~70岁,病程3~15个月之间;病情分级在I~III级;就诊之前1个月内未服用任何含有独活寄生汤方剂组成的中药或中成药;知情同意,自愿作为受试对象,参加临床试验并签署相关文件。

1.4 排除标准 重度膝关节骨性关节炎,需要手术干预者;对本研究药品过敏,或不宜服用本研究药品者,如妊娠或哺乳期妇女;有消化系统溃疡、造血系统疾病,或有严重内科疾病患者;依从性差,不能按规定服药,难以配合者。

1.5 剔除或脱落标准 研究过程中同时服用其他有效药物或因其他原因不能完成疗程或资料不全者;研究过程中出现严重的疾病,或有严重不良反应等不能继续进行者。

2 治疗方法

2.1 对照组 予常规治疗措施:口服硫酸氨基葡萄糖钾片(商品名留普安,国药准字H20051759,山西康宝生物制品股份有限公司生产),每日3次,每次0.25g;塞来昔布胶囊(商品名西乐葆,辉瑞制药有限公司生产),每日2次,每次0.1g。关节腔注射玻璃酸钠注射液(商品名阿尔治,生化学工业株式会社生产),每周1次,每次25mg。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上,予独活寄生汤煎剂口服。药物组成:独活9g,桑寄生6g,秦艽6g,牛膝6g,杜仲6g,白芍6g,当归6g,防风6g,川芎6g,干地黄6g,党参6g,茯苓6g,肉桂心6g,甘草6g,细辛6g。每日1剂,双煎袋装,每袋170mL,共2袋,早晚分服。中药煎剂由佛山市中医院中药房统一使用智控煎药机煎煮。

2组均治疗4周后进行指标观察。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 膝关节液细胞因子测定 分别于治疗前后抽取患者膝关节液1~2mL,采用ELISA法测定膝关节液TNF- α 、PGE₂、MMP-3水平。

3.1.2 影像学评价 在MRI T2-maPPing成像中选取ROI (Region of Interest),于治疗前后分别测量胫骨内侧髁、外侧髁,股骨内侧髁、外侧髁和髌骨5处软

骨的T2值。

3.1.3 膝关节功能评定 采用WOMAC评分标准进行评定,患者WOMAC评分越高,说明KOA症状越严重。

3.1.4 安全性指标 观察并记录2组患者用药不良反应,包括全身不良反应、局部皮肤不良反应和消化道不良反应等。

3.2 统计学方法 所有数据采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,数据符合正态分布,方差齐时采用 t 检验,方差不齐时采用校正 t 检验;计数资料采用百分率(%)表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者膝关节液TNF- α 、PGE₂、MMP-3水平比较 2组患者治疗前膝关节液TNF- α 、PGE₂、MMP-3比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗后2组患者上述指标组内及组间比较见表1。

3.3.2 2组患者治疗前后WOMAC评分、膝关节软骨MR T2值比较 2组患者治疗前WOMAC评分、膝关节软骨MRI T2值比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗后2组患者上述指标组内及组间比较见表2。

表1 治疗组与对照组患者治疗前后膝关节液TNF- α 、PGE₂、MMP-3水平比较($\bar{x} \pm s$) ng/mL

组别	例数	时间	TNF- α	PGE ₂	MMP-3
治疗组	40	治疗前	35.56 $\pm$ 5.40	1.45 $\pm$ 0.28	192.38 $\pm$ 28.50
		治疗后	17.49 $\pm$ 5.22 [#]	0.42 $\pm$ 0.16 [#]	128.80 $\pm$ 13.67 [#]
对照组	40	治疗前	36.68 $\pm$ 5.81	1.55 $\pm$ 0.32	198.77 $\pm$ 26.21
		治疗后	21.03 $\pm$ 5.18 [*]	0.70 $\pm$ 0.21 [*]	145.02 $\pm$ 15.89 [*]

注: *与本组治疗前比较, $P < 0.05$; #与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

表2 治疗组与对照组治疗前后WOMAC评分、膝关节软骨MRI T2值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	WOMAC评分(分)	膝关节软骨MRI T2值(ms)
治疗组	40	治疗前	54.45 $\pm$ 8.92	40.22 $\pm$ 10.92
		治疗后	29.30 $\pm$ 12.46 [#]	23.54 $\pm$ 9.63 [#]
对照组	40	治疗前	53.88 $\pm$ 7.24	39.94 $\pm$ 12.56
		治疗后	45.31 $\pm$ 9.85 [*]	28.87 $\pm$ 11.11 [*]

注: *与本组治疗前比较, $P < 0.05$; #与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

3.4 安全性指标 本研究期间,2组患者均未出现与治疗药物有关的不良反应事件。

4 讨论

现代医学认为,KOA的发病基础主要是关节软骨的退变和降解,而软骨细胞依赖生存的细胞外基质的异常降解是重要原因之一^[6-7]。近年来的研究热点为细胞因子在骨关节疾病发病过程中的规律变化,特别是关节液中TNF- α 、PGE₂、MMP-3等细胞因子,作为直接反映KOA病程变化的重要介质,是重点研究对象^[8]。PGE₂是一种重要的炎症介质,

关节液中高浓度的PGE₂加速炎症反应的同时,还促进胶原酶的产生,导致软骨基质降解,软骨破坏、吸收^[9]。TNF- α 能选择性地抑制蛋白聚糖的合成及软骨胶原的产生,且能促进软骨基质的降解,在KOA患者关节液中的含量明显升高,并与关节的病变程度密切相关。MMP-3作为金属蛋白酶类的主要成员之一,有降解蛋白多糖、基底膜的作用,使软骨基质受损,从而导致软骨细胞破坏,最终导致KOA的病情进展^[10-11]。T2-mapping成像是软骨MRI生理成像技术,关节软骨损伤时,软骨表面结构发生改变,增加对水分子的通透性,从而导致软骨T2值的升高^[12]。因此,若能在关节液生化代谢方面进行早期诊断,在KOA病程出现严重形态学改变之前给予干预措施,就可能逆转或延缓KOA的发展,减轻患者后期负担,改善生活质量。

独活寄生汤为肝肾不足、气血两虚、风寒湿三气痹着而设,是多年来中医药治疗KOA的常用验方之一。中年以后,肝肾渐亏,气血不足,筋骨失养,易受外邪侵袭,导致经络、筋骨、关节痹阻不通,而出现膝软疼痛、屈伸不利,本病病机以肝肾亏虚、气血不足为本,风寒湿邪入侵、瘀血阻滞经络为标,正如《张氏医通·诸痛门》曰:“膝者,筋之府……膝痛无有不因肝肾虚者,虚则风寒湿气袭之。”吴昆《医方考》独活寄生汤条目下曰:“冷痹者,阴邪实也;无力者,气血虚也。是方也。”独活寄生汤方中独活、寄生、秦艽、防风、桂心、细辛为辛温之品,解风寒湿邪,止腰膝背痛;熟地、当归、川芎、白芍、杜仲、牛膝为滋阴养血之品,可以滋补肝肾之阴;茯苓、党参、甘草为益气之品,以养诸脏之阳。组方具有祛风湿、止痹痛、益肝肾、补气血之功效,正符合本病病因病机。药理研究发现,独活寄生汤有减少关节内炎症因子的释放,延缓关节软骨退变,抑制软骨细胞凋亡,减少软骨下骨骨量丢失与骨结构破坏等多方面作用^[13]。林飞太等^[14]发现独活寄生汤含药血清对兔退变软骨细胞“caveolin-P38MAPK”信号通路有激活作用,可抑制caveolin-1、P-P38蛋白表达及IL-1 β 、TNF- α 、MMP-3、MMP-13等相关细胞因子的表达,这从分子生物的水平,再次证实了独活寄生汤对抑制软骨退化的作用。

本研究结果表明,治疗组患者治疗后关节液TNF- α 、PGE₂、MMP-3水平以及WOMAC评分、MRI T2值均明显低于对照组,说明独活寄生汤能够抑制炎症反应,延缓软骨的退变和破坏,显著改善WOMAC评分,因而达到治疗效果,是治疗KOA肝肾两虚、气血不足证有效安全的方剂之一,值得临床应用及推广。下一步拟寻找独活寄生汤治疗KOA的相关作用靶点,进一步分析其作用机制。

参考文献

- [1] 张帅, 邹东旭. 膝关节骨性关节炎的治疗进展[J]. 中医临床研究, 2016, 8 (25): 146.
- [2] 刘伊凡, 梁根红. 膝关节骨性关节炎中医药治疗进展[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33 (12): 159.
- [3] 吕顺, 周军杰, 谢晓涛, 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.
- [4] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007年版)[J]. 中国临床医生, 2008, 36 (1): 28.
- [5] 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: 354.
- [6] POULI N, DAS NAIR R, LINCOLN N B, et al. The experience of living with knee osteoarthritis: exploring illness and treatment beliefs through thematic analysis[J]. Disabil Rehabil, 2014, 36 (7): 600.
- [7] BANNURU R R, SCHMID C H, KENT D M, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2015, 162 (1): 46.
- [8] 包杭生, 李逸群, 吴峰, 等. 补阳还五汤对膝骨性关节炎患者WOMAC评分及关节液TNF- α 、PGE₂、MMP-3水平的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33 (6): 804.
- [9] 刘俊昌, 刘俊瑞, 张超凡, 等. 陈元膏膏摩对膝骨性关节炎大鼠血清NO和PGE₂及下肢功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21 (19): 129.
- [10] LI H, LI L, MIN J, et al. Levels of metalloproteinase (MMP-3, MMP-9), NF-kappaB ligand (RANKL), and nitric oxide (NO) in peripheral blood of osteoarthritis (OA) patients[J]. Clin Lab, 2012, 58 (8): 755.
- [11] 陈宝军, 闫虎, 林学义, 等. 壮骨健膝方对IL-1 β 诱导后软骨细胞表达Caveolin-1、p-p38、MMP-3、MMP-13及TNF- α 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29 (9): 2931.
- [12] 龙斌, 董进, 宋少辉, 等. 3.0T MRI T2-mapping成像对膝关节软骨退变的临床价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2015, 13 (1): 90.
- [13] 陈后煌, 邵翔, 马玉环, 等. 独活寄生汤通过miRNAs调控炎症性骨关节炎软骨细胞功能改变的机制探讨[J]. 风湿病与关节炎, 2015, 4 (9): 55.
- [14] 林飞太, 林煜, 张怡元, 等. 独活寄生汤含药血清对兔退变软骨细胞“caveolin-p38MAPK”信号通路调控作用的影响[J]. 风湿病与关节炎, 2015, 4 (4): 5.

第一作者: 陈健荣(1977—), 男, 本科学历, 副主任中医师, 研究方向为中西医结合治疗骨与关节损伤。13809853723@163.com

收稿日期: 2018-04-09

编辑: 吴宁