

# 独活寄生汤治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎患者血清赖氨酸, $\beta$ -隐黄素含量变化及其与疼痛的相关性

荣兵<sup>1\*</sup>, 贾峻<sup>1</sup>, 李建<sup>1</sup>, 陈少青<sup>2</sup>

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193; 2. 内蒙古民族大学附属医院, 内蒙古 通辽 028000)

**[摘要]** 目的:观察独活寄生汤治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎(KOA)患者血清赖氨酸、 $\beta$ -隐黄素含量变化及其与疼痛的相关性。方法:将 73 例天津中医药大学第一附属医院确诊的 KOA 患者随机分为观察组(42 例)及对照组(31 例),观察组给予独活寄生汤 150 mL/次,2 次/d 口服,对照组给予硫酸氨基葡萄糖胶囊 0.5 g/次,3 次/d 口服,两组患者均治疗 4 周,以膝关节视觉模拟评分法(visual analogue scalescore, VAS),压痛值评定治疗前后疼痛变化情况;酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组患者血清中前列腺素 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>),P 物质(SP),多巴胺(DA),5-羟色胺(5-HT)含量;赖氨酸含量采用全自动氨基酸分析仪进行检测;采用高效液相色谱法检测  $\beta$ -隐黄素血清含量;采用 Pearson 相关性检验分析赖氨酸、 $\beta$ -隐黄素与 VAS 评分,压痛值,PGE<sub>2</sub>,SP,DA,5-HT 相关性。结果:与本组治疗前比较,治疗后对照组、观察组患者 VAS 评分升高,压痛值降低( $P < 0.05$ ),治疗后与对照组相比,观察组 VAS 评分升高,痛值降低( $P < 0.05$ );与本组治疗前相比,治疗后两组患者血清 PGE<sub>2</sub>,SP,DA 及 5-HT 含量均下降,治疗后与对照组相比,观察组患者血清 PGE<sub>2</sub>,SP,DA 及 5-HT 含量明显下降( $P < 0.05$ );对照组治疗前后血清赖氨酸、 $\beta$ -隐黄素含量无明显变化,观察组治疗后较治疗前血清赖氨酸、 $\beta$ -隐黄素含量升高( $P < 0.05$ );两组患者治疗前后血清赖氨酸、 $\beta$ -隐黄素与压痛值呈正相关( $P < 0.05$ ),与 VAS,PGE<sub>2</sub>,SP,DA,5-HT 均呈负相关( $P < 0.05$ )。结论:独活寄生汤治疗肝肾亏虚型 KOA 可明显缓解疼痛,可能与赖氨酸、 $\beta$ -隐黄素血清含量升高有关。

**[关键词]** 独活寄生汤; 膝骨关节炎; 赖氨酸;  $\beta$ -隐黄素; 疼痛介质

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)18-0159-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20181122

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180315.1004.028.html>

**[网络出版时间]** 2018-03-15 16:30

## Changes of Serum Lysine and $\beta$ -cryptoxanthin in Patients with Hepatorenal Deficiency Type Knee Osteoarthritis Treated with Duhuo Jisheng Tang and Its Correlation with Pain

RONG Bing<sup>1\*</sup>, JIA Jun<sup>1</sup>, LI Jian<sup>1</sup>, CHEN Shao-qing<sup>2</sup>

(1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2. Affiliated Hospital of Inner-Mongolia University for the Nationalities, Tongliao 028000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the changes of serum lysine and  $\beta$ -cryptoxanthin in patients with hepatorenal deficiency type knee osteoarthritis treated with Duhuo Jisheng Tang and its correlation with pain. **Method:** Totally 73 KOA patients diagnosed at the First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine were randomly divided into observation group (42 cases) and control group (31 cases). The observation group was orally given Duhuo Jisheng Tang, 150 mL/times, 2 times/d, while the control group was orally given glucosamine sulfate, 0.5 g/times, 3 times/d. Both groups were treated for 4 weeks. The knee joint visual analogue scale (VAS) and tenderness value were used to evaluate the changes of pain before and after

**[收稿日期]** 20171108(017)

**[基金项目]** 内蒙古自治区自然科学基金项目(2016MS08125)

**[通信作者]** \* 荣兵,主治医师,从事脊柱、关节病的发病机制与推拿、药物治疗研究,E-mail:ZYsunpeng@126.com

treatment. Serum levels of prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), substance P (SP), dopamine (DA) and serotonin (5-HT) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The content of lysine was detected by automatic amino acid analyzer, and the content of serum β-cryptoxanthin was determined by HPLC. Pearson correlation test was used to analyze the correlation between lysine, β-cryptoxanthin and VAS scores, tenderness value, PGE<sub>2</sub>, SP, DA and 5-HT. **Result:** Compared with before treatment, patients in control group and observation group after treatment had higher VAS scores and lower tenderness ( $P < 0.05$ ). After treatment, the VAS score of the observation group was higher, and the pain value was lower than that of control group ( $P < 0.05$ ). Compared with before treatment, the levels of PGE<sub>2</sub>, SP, DA and 5-HT in control group and observation group decreased after treatment. Compared with control group, the serum levels of PGE<sub>2</sub>, SP, DA and 5-HT in observation group decreased significantly ( $P < 0.05$ ) after treatment. The serum levels of lysine and β-cryptoxanthin in the control group had no significant changes before and after treatment. The serum levels of lysine and β-cryptoxanthin in the observation group were significantly higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ). Serum lysine and β-cryptoxanthin were positively correlated with tenderness before and after treatment in both groups ( $P < 0.05$ ), but negatively correlated with VAS, PGE<sub>2</sub>, SP, DA and 5-HT ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Duhuo Jisheng Tang can significantly relieve the pain in treatment of KOA, which may be related to the increase of contents of lysine and β-cryptoxanthin.

[**Key words**] Duhuo Jisheng Tang; knee osteoarthritis; lysine; β-cryptoxanthin; pain medium

独活寄生汤出自唐代医家孙思邈所著的《备急千金要方》，由独活、寄生、防风、当归等15味中药组成，具有“内补肝肾、外驱寒湿”之功效，是治疗膝骨性关节炎(KOA)的经典方剂。KOA在中医属于“骨痹”“膝痹”范畴，根据《中医病证诊断疗效标准》<sup>[1]</sup> KOA分为风寒湿痹型、肝肾亏虚型及气滞血瘀型3型，目前西医尚无针对性特效药物，对于不同证型KOA患者的治疗有待深入研究。已有大量研究证实，独活寄生汤对不同类型的KOA均有较好的临床疗效，且对KOA所致的疼痛疗效显著<sup>[2-4]</sup>。

本团队在前期研究中证实，肝肾亏虚型KOA患者经独活寄生汤治疗后，其体液中赖氨酸、β-隐黄素明显升高，而单独应用西药治疗的肝肾亏虚型KOA患者体液中赖氨酸、β-隐黄素并无明显变化<sup>[5]</sup>。赖氨酸是人体必需氨基酸之一，可促进人体发育、增强免疫功能，且可增加人体对Ca<sup>2+</sup>的吸收能力，促进骨骼生长，加速软骨细胞再生<sup>[6]</sup>。β-隐黄素是一种天然的类胡萝卜素，仅比β-胡萝卜素多一个羟基，具有极强的抗氧化性，并可在双加氧酶的催化下转化为维生素A，对机体组织再生有决定性作用<sup>[7]</sup>。有研究表明，β-隐黄素可通过增加骨细胞中Ca<sup>2+</sup>和碱性磷酸酶含量，进而促进骨细胞增殖与矿物质化<sup>[8]</sup>。基于上述科学事实，本科研团队提出独活寄生汤治疗KOA的镇痛功效可能与血清中赖氨酸、β-隐黄素含量存在相关性。因此，本研究观察肝肾亏虚型KOA患者经独活寄生汤治疗前后膝关节疼

痛程度与血清中疼痛介质前列腺素E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)、P物质(substance P, SP)、多巴胺(dopamine, DA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)含量变化，并采用Pearson相关性分析，检测肝肾亏虚型KOA患者治疗前后血清中赖氨酸、β-隐黄素与PGE<sub>2</sub>, SP, DA, 5-HT含量的相关性，为独活寄生汤治疗KOA所致疼痛补充理论依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2016年6月至2017年7月天津中医药大学第一附属医院收治的KOA患者73例，病程2~6年，平均病程8.4月，所有患者无脱组情况。按随机数字法分为观察组与对照组，观察组42例(男-女19:23)，年龄(53.68 ± 8.49)岁，对照组31例(男-女14:17)，年龄(53.19 ± 6.78)岁。两组患者性别、年龄、病程无统计学意义，具有可比性。本研究通过天津中医药大学第一附属医院伦理委员会审查，伦理批件号TYLL2016[K]字012，所有患者均签署知情同意书。

**1.2 诊断标准** 中医诊断标准参照国家中医药管理局《22个专业95个病种中医诊疗方案》<sup>[9]</sup>中肝肾亏虚证候诊断标准，主证为膝关节疼痛，双腿无力、酸软，甚则关节肿大，活动受限；次证为头昏耳鸣，无力、畏寒，肢体肌肉不荣，舌苔薄或薄白，舌红，脉弦细。西医诊断标准，①参照中华医学会骨科学分会制定的《骨关节炎诊断及治疗指南》<sup>[10]</sup>；②近1月内

出现膝关节疼痛、肿胀、活动受限症状;③X 射线显示关节间隙狭窄,软骨部分出现硬化,关节缘出现骨赘;④活动时有关节摩擦感;⑤年龄 > 40 岁。具备上述①,②或①,③,④,⑤即可诊断。

**1.3 纳入标准** ①所有患者符合《骨关节炎诊断及治疗指南》<sup>[10]</sup> 诊断标准,双膝发病者按症状较重的一侧进行评价;②符合中医膝痹,西医膝骨关节炎诊断;③入组患者年龄 40~80 岁;④关节肿胀、疼痛症状处于发作期;⑤近 2 个月未服用过非甾体抗炎类药物。

**1.4 排除标准** ①患有恶性肿瘤及自身免疫性疾病患者;②年龄 < 40 岁或 > 80 岁者;③ KOA 症状处于非急性期者;④患有严重冠心病及肾功能不全的患者;⑤治疗过程中出现严重不良反应者;⑥患有消化道出血并处于发病期的患者;⑦治疗过程中服用其他药物者。

**1.5 药品、试剂及仪器** 硫酸氨基葡萄糖片(新兴同仁药业有限公司,国药准字 H20041317,0.314 g 含硫酸氨基葡萄糖 0.25 g);PGE<sub>2</sub> 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(Assay 公司,货号 26817045);SP,DA,5-HT ELISA 试剂盒(Abcam 公司,货号分别为 Ab59836,Ab57634,Ab54963);L8900 型全自动氨基酸分析仪(日本日立公司);Acquity UPLC System 型超高效液相色谱仪,BEH-C<sub>18</sub> 色谱柱(美国 Acquity 公司)。

**1.6 药物制备及治疗方法** 独活寄生汤组成,独活 9 g,桑寄生 6 g,当归 6 g,茯苓 6 g,党参 6 g,熟地黄 6 g,防风 6 g,秦艽 6 g,白芍 6 g,牛膝 6 g,川芎 6 g,制川乌 6 g<sup>(先煎)</sup>,细辛 3 g,甘草 6 g。药物购自天津中医药大学第一附属医院中药房,由天津中医药大学第一附属医院中药制剂室根据药物制剂标准流程统一批号生产并由药师王晓鹏鉴定,批号均为 201608。上述药物 1 剂加水 500 mL 煎取 150 mL,观察组给予独活寄生汤 150 mL/次口服,2 次/d,均早、晚饭后口服,连续口服 4 周。对照组给予硫酸氨基葡萄糖胶囊,0.5 g/次,3 次/d 口服。

**1.7 疼痛评定标准** 关节疼痛评定指标采用 VAS 评分作为标准<sup>[11]</sup>;压痛值采用压痛仪进行测定,压痛仪使用步骤,①将压痛仪传感器于套于拇指上,测试前将按键按起;②沿膝关节周围逐步向膝关节定点进行匀力按压,患者疼痛时按键锁定;③记录显示的压痛测试数值。

**1.8 疼痛介质及赖氨酸,β-隐黄素检测** 各组患者于清晨抽取肘静脉血 5 mL,经 4 000 r·min<sup>-1</sup> 离心

10 min 后,抽取上清后置于 -80 °C 保存,待样本集齐后 1 次性检测;血清中 PGE<sub>2</sub>, SP, DA, 5-HT 含量均采用 ELISA,严格按照说明书操作;赖氨酸含量采用全自动氨基酸分析仪进行检测;采用高效液相色谱法检测 β-隐黄素血清含量,应用 C<sub>18</sub> 色谱柱;450 nm 波长;进样体积 30 μL;β-隐黄素保留时间为 2.74 min<sup>[5]</sup>。

**1.9 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 软件。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用配对 *t* 检验;赖氨酸,β-隐黄与 PGE<sub>2</sub>, SP, DA, 5-HT 及其他变量相关性采用 Pearson 相关性分析,*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后 VAS 评分及压痛值比较** 与本组治疗前相比,对照组、观察组患者治疗后 VAS 评分降低,压痛值升高(*P* < 0.05);治疗后与对照组比较,观察组 VAS 评分降低,压痛值升高(*P* < 0.05),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 VAS 评分、压痛值变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of VAS scores and tenderness value in two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	VAS/分	压痛值
观察	42	治疗前	7.23 ± 0.81	1.63 ± 0.25
		治疗后	2.26 ± 0.42 <sup>1,2)</sup>	2.94 ± 0.36 <sup>1,2)</sup>
对照	31	治疗前	7.28 ± 1.27	1.68 ± 0.33
		治疗后	4.17 ± 0.66 <sup>1)</sup>	2.37 ± 0.31 <sup>1)</sup>

注:与同组治疗前相比<sup>1)</sup> *P* < 0.05;与对照组治疗后相比<sup>2)</sup> *P* < 0.05(表 1~3 同)。

**2.2 两组患者治疗前后血清 PGE<sub>2</sub>, SP, DA, 5-HT 含量变化比较** 与本组治疗前相比,对照组、观察组治疗后血清 PGE<sub>2</sub>, SP, DA 及 5-HT 含量降低(*P* < 0.05);治疗后与对照组比较,观察组血清 PGE<sub>2</sub>, SP, DA 及 5-HT 含量降低(*P* < 0.05),见表 2。

**2.3 两组患者血清赖氨酸,β-隐黄素含量变化比较** 与本组治疗前相比,对照组患者血清赖氨酸,β-隐黄素无明显变化,观察组治疗后血清赖氨酸,β-隐黄素含量升高(*P* < 0.05);治疗后与对照组相比,观察组患者血清赖氨酸,β-隐黄素含量明显升高(*P* < 0.05),见表 3。

**2.4 观察组血清赖氨酸,β-隐黄素含量与 VAS 评分及压痛值相关性分析** 观察组患者治疗前血清中赖氨酸,β-隐黄素含量与 VAS 评分呈负相关( $r_{\text{赖氨酸}} = -0.49$ ,  $r_{\beta\text{-隐黄素}} = -0.53$ , *P* < 0.05),

表 2 两组患者治疗前后血清 PGE<sub>2</sub>, SP, DA 及 5-HT 含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	PGE <sub>2</sub>	SP	DA	5-HT
观察	42	治疗前	365.41 ± 32.45	239.47 ± 26.55	18.36 ± 1.96	861.77 ± 106.46
		治疗后	234.62 ± 26.47 <sup>1,2)</sup>	181.73 ± 12.85 <sup>1,2)</sup>	10.28 ± 1.02 <sup>1,2)</sup>	705.93 ± 76.52 <sup>1,2)</sup>
对照	31	治疗前	368.12 ± 48.32	238.43 ± 25.71	18.97 ± 1.41	859.99 ± 114.83
		治疗后	292.87 ± 27.61 <sup>1)</sup>	198.49 ± 14.51 <sup>1)</sup>	12.84 ± 1.63 <sup>1)</sup>	769.32 ± 62.37 <sup>1)</sup>

表 3 两组患者治疗前后血清赖氨酸,β-隐黄素含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of amino acids and β-cryptoxanthin in serum before and after treatment in two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	赖氨酸 /μmol·L <sup>-1</sup>	β-隐黄素 /μg·L <sup>-1</sup>
观察	42	治疗前	27.84 ± 4.26	2.61 ± 0.14
		治疗后	67.84 ± 8.24 <sup>1,2)</sup>	18.66 ± 0.85 <sup>1,2)</sup>
对照	31	治疗前	29.01 ± 7.67	2.54 ± 0.07
		治疗后	28.56 ± 5.61	2.58 ± 0.09

与压痛值呈正相关( $r_{\text{赖氨酸}} = 0.46, r_{\beta\text{-隐黄素}} = 0.54, P < 0.05$ );观察组患者治疗后血清中赖氨酸,β-隐黄素含量与 VAS 评分呈负相关( $r_{\text{赖氨酸}} = -0.55, r_{\beta\text{-隐黄素}} = -0.61, P < 0.05$ ),与压痛值呈正相关( $r_{\text{赖氨酸}} = 0.41, r_{\beta\text{-隐黄素}} = 0.59, P < 0.05$ )。将观察组患者治疗前后血清中赖氨酸,β-隐黄素与 VAS 评分、压痛值视为独立数据,治疗前后数据进行排列汇总,再次行 Pearson 相关性分析,结果赖氨酸,β-隐黄素含量仍与 VAS 评分呈负相关( $r_{\text{赖氨酸}} = -0.53, r_{\beta\text{-隐黄素}} = -0.58, P < 0.05$ ),与压痛值呈正相关( $r_{\text{赖氨酸}} = 0.42, r_{\beta\text{-隐黄素}} = 0.55, P < 0.05$ )。

**2.5 观察组血清赖氨酸,β-隐黄素含量与 PGE<sub>2</sub>, SP, DA, 5-HT 含量相关性分析** 观察组患者治疗前血清中赖氨酸,β-隐黄素含量与 PGE<sub>2</sub>, SP, DA, 5-HT 含量均呈负相关, PGE<sub>2</sub>( $r_{\text{赖氨酸}} = -0.63, r_{\beta\text{-隐黄素}} = -0.69, P < 0.05$ ), SP( $r_{\text{赖氨酸}} = -0.51, r_{\beta\text{-隐黄素}} = -0.64, P < 0.05$ ), DA( $r_{\text{赖氨酸}} = -0.67, r_{\beta\text{-隐黄素}} = -0.71, P < 0.05$ )及 5-HT( $r_{\text{赖氨酸}} = -0.58, r_{\beta\text{-隐黄素}} = -0.49, P < 0.05$ );观察组患者治疗后血清中赖氨酸,β-隐黄素含量与 PGE<sub>2</sub>( $r_{\text{赖氨酸}} = -0.66, r_{\beta\text{-隐黄素}} = -0.73, P < 0.05$ ), SP( $r_{\text{赖氨酸}} = -0.48, r_{\beta\text{-隐黄素}} = -0.69, P < 0.05$ ), DA( $r_{\text{赖氨酸}} = -0.76, r_{\beta\text{-隐黄素}} = -0.76, P < 0.05$ )及 5-HT( $r_{\text{赖氨酸}} = -0.66, r_{\beta\text{-隐黄素}} = -0.59, P < 0.05$ )含量均呈负相关;将观察组患者治疗前后血清中赖氨酸,β-隐黄素与 VAS 评分,压痛值视为独立数据,治疗前后数据进行排列汇总,再次

行 Pearson 相关性分析,结果显示赖氨酸,β-隐黄素含量仍与 PGE<sub>2</sub>( $r_{\text{赖氨酸}} = -0.64, r_{\beta\text{-隐黄素}} = -0.71, P < 0.05$ ), SP( $r_{\text{赖氨酸}} = -0.50, r_{\beta\text{-隐黄素}} = -0.68, P < 0.05$ ), DA( $r_{\text{赖氨酸}} = -0.71, r_{\beta\text{-隐黄素}} = -0.75, P < 0.05$ )及 5-HT( $r_{\text{赖氨酸}} = -0.63, r_{\beta\text{-隐黄素}} = -0.53, P < 0.05$ )含量均呈负相关。

**2.6 不良反应及安全性评价** 观察组出现 1 例腹泻,后未经治疗自行好转,其余入组患者未发现与药物相关不良反应发生,所有试受者经药物治疗前后未发现肝功能(谷氨酸氨基转移酶、门冬氨酸转氨酶)、肾功能(血肌酐、尿素氮)相关实验室检测指标异常。

### 3 讨论

肝肾亏虚型 KOA 患者临床多表现为膝关节肿胀、疼痛、头昏耳鸣,无力、畏寒,肌肉不荣,其病因根本在于肝肾精气不足,难以荣养筋骨,久之气血不通,引发疼痛、肿胀等症状。独活寄生汤中独活、细辛、秦艽、防风、制川乌长于祛风湿、止痹痛,肉桂散寒邪、温血脉,桑寄生、杜仲、牛膝补肝肾、强筋骨,牛膝可引诸药、血下行,血行痛减,又荣筋骨;党参、茯苓、熟地黄、白芍、当归、甘草补肾养肝,补血活血,已达到扶正祛邪的目的。本团队在前期研究中发现,独活寄生汤具有增加 KOA 软骨细胞合成代谢、抑制分解代谢、抑制衰老等多重作用,从而抑制 KOA 软骨细胞凋亡,促进软骨细胞再生,进而达到治疗 KOA 的目的<sup>[3,4,12]</sup>。另外,在临床研究中证实,独活寄生汤改善肝肾亏虚型 KOA 患者疼痛的同时,体液中赖氨酸,β-隐黄素含量明显变化,但并未明确赖氨酸,β-隐黄素与疼痛的关系。

为了明确赖氨酸,β-隐黄素与独活寄生汤改善肝肾亏虚型 KOA 患者疼痛效应的关系,本团队在 KOA 患者服用独活寄生汤治疗前后评价疼痛指标的同时,检测了患者治疗前后血清中疼痛介质 PGE<sub>2</sub>, SP, DA 及 5-HT 的含量。SP 是机体内主要负责疼痛信息传递的伤害性刺激神经肽,分布极其广

泛<sup>[13]</sup>。DA, 5-HT 在外周为疼痛介质, 可对感觉末梢神经进行刺激, 使机体产生痛觉<sup>[14]</sup>。PGE<sub>2</sub> 在炎症发生初期即可大量产生, 并且降低炎症局部区域疼痛阈值, 并激活周围感觉神经末梢 EP 受体, 强化痛感<sup>[15]</sup>。本研究发现, 经独活寄生汤治疗后, 肝肾亏虚型 KOA 患者血清 PGE<sub>2</sub>, SP, DA 及 5-HT 的含量明显减少, 从分子角度再次证明了独活寄生汤良好的镇痛作用。此外, 经 Pearson 相关性分析发现, 赖氨酸,  $\beta$ -隐黄素与 VAS 评分呈正相关, 与压痛值呈负相关, 且  $r$  均达到中度相关标准, 从宏观角度说明, 赖氨酸,  $\beta$ -隐黄素的升高, 与独活寄生汤治疗 KOA 的镇痛效应有关。本研究进一步分析赖氨酸,  $\beta$ -隐黄素与血清疼痛介质的关系, 发现赖氨酸,  $\beta$ -隐黄素血清含量与 PGE<sub>2</sub>, SP, DA 及 5-HT 血清含量均呈负相关, 说明赖氨酸,  $\beta$ -隐黄素在肝肾亏虚型 KOA 患者血清中表达越高, 患者疼痛介质表达越低, 从蛋白分子角度说明赖氨酸,  $\beta$ -隐黄素在血清中的含量升高, 与独活寄生汤的镇痛效应有关。

综上所述, 独活寄生汤治疗肝肾亏虚型 KOA 具有良好的镇痛效应, 其镇痛作用可能与赖氨酸,  $\beta$ -隐黄素在体内含量升高有关。但尚未探明赖氨酸,  $\beta$ -隐黄素是直接与疼痛介质相互作用, 还是通过改善肝肾亏虚型患者症状, 改善病理特征后发挥镇痛作用, 尚需进一步研究加以证实。

#### [参考文献]

[1] 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: 48-49.

[2] 张磊, 孙德昱. 双醋瑞因联合独活寄生汤治疗中老年膝骨性关节炎[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(2): 299-302.

[3] 李建, 樊炜骏, 孙鹏. 独活寄生汤联合硫酸氨基葡萄糖治疗膝骨性关节炎的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(14): 1955-1958.

[4] 贾峻, 荣兵, 李建, 等. 独活寄生汤含药血清对膝骨性关节炎大鼠软骨细胞代谢, BMP-7 及 SIRT1 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(17):

159-165.

[5] 荣兵, 李建, 贾峻, 等. 独活寄生汤治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎患者临床疗效及关节液代谢组学变化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(23): 159-165.

[6] 魏芹, 金虹, 任晓妹, 等. 羧甲基赖氨酸对人外周血单核细胞破骨样转化的影响[J]. 东南大学学报: 医学版, 2014, 33(3): 283-287.

[7] Burri B J, La Frano M R, ZHU C. Absorption, metabolism, and functions of  $\beta$ -cryptoxanthin [J]. Nutr Rev, 2016, 74(2): 69-82.

[8] Ikeda N, Sugiyama T, Suzuki T, et al. Effects of beta-cryptoxanthin on bone metabolism in a rat model of osteoporosis[J]. J Animal Vet Advan, 2012, 11(1): 30-35.

[9] 国家中医药管理局. 22个专业95个病种中医诊疗方案[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2010: 129-130.

[10] 中华医学会风湿病分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华医学会风湿病分会, 2010, 14(6): 416-419.

[11] 付永亮. 清痹汤治疗膝骨关节炎的VAS评分WOMAC骨关节炎指数的变化[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(13): 29-30.

[12] 孙鹏, 李建, 樊炜骏, 等. 独活寄生汤含药血清对膝骨性关节炎大鼠关节软骨细胞凋亡及 GRP78, CHOP, HIRA 及 ASFla 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(13): 158-163.

[13] Kato K, Sekiguchi M, Kikuchi S, et al. The effect of a 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonist on pain-related behavior, endogenous 5-hydroxytryptamine production, and the expression 5-HT<sub>2A</sub> receptors in dorsal root ganglia in a rat lumbar disc herniation model [J]. Spine, 2015, 40(6): 357-362.

[14] 乔治·阿德尔曼. 神经科学百科全书[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1992: 310.

[15] Omote K, Kawamata T, Nakayama Y, et al. Effects of a novel selective agonist for prostaglandin receptor subtype EP4 on hyperalgesia and inflammation in monoarthritic model [J]. Anesthesiology, 2002, 97(1): 170-176.

[责任编辑 张丰丰]