

驳骨活血方联合盐酸氨基葡萄糖片治疗 膝骨性关节炎临床48例临床分析

刘洪波¹, 靖春颖^{1*}, 韩平²

(1. 海南医学院 中医学院, 海口 571199; 2. 海南医学院 附属医院, 海口 570102)

[摘要] **目的:**观察驳骨活血方联合盐酸氨基葡萄糖片治疗膝骨性关节炎(KOA)的临床疗效及对关节液白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β), 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinases-3, MMP-3), 基质金属蛋白酶抑制剂-1(matrix metalloproteinase inhibitors-1, TIMP-1)水平的影响。**方法:**采用随机按就诊前后顺序将96例KOA患者分为对照组和观察组各48例。对照组口服盐酸氨基葡萄糖片, 480 mg/次, 3次/d, 观察组在对照组治疗的基础上内服驳骨活血方, 1剂/d。两组疗程均为6周。记录治疗前后视觉模拟评分法(VAS)疼痛评分和西部安大略麦马斯特大学骨关节炎指数可视化量表(WOMAC)评分, 检测治疗前后患者IL-1 β , TNF- α , MMP-3, TIMP-1水平。**结果:**观察组愈显率为72.92%, 高于对照组的39.58% ($P < 0.05$); 治疗后第3, 6周, 两组VAS评分均比治疗前下降 ($P < 0.01$); 治疗后第3, 6周, 观察组VAS评分明显低于对照组 ($P < 0.01$); 治疗后观察组日常活动积分、疼痛积分、关节僵硬积分和总分均低于对照组 ($P < 0.01$); 治疗后观察组关节液中TNF- α , IL-1 β 和MMP-3水平明显低于对照组 ($P < 0.01$), TIMP-1水平高于对照组 ($P < 0.01$)。**结论:**驳骨活血方联合盐酸氨基葡萄糖片可明显改善KOA患者术后的关节疼痛、关节僵硬及日常活动, 临床疗效优于盐酸氨基葡萄糖片, 其作用机制可能与其抑制患者关节液中IL-1 β , TNF- α , MMP-3水平和升高TIMP-1水平有关。

[关键词] 驳骨活血方; 膝骨性关节炎; 白细胞介素-1 β ; 肿瘤坏死因子- α ; 基质金属蛋白酶-3; 基质金属蛋白酶抑制剂-1

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)15-0164-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015150164

Clinical Analysis on Bogu Huoxue Decoction Combined with Glucosamine Hydrochloride Tablets in Treating 48 Cases with Knee Osteoarthritis LIU Hong-bo¹, JING Chun-ying^{1*}, HAN Ping² (1. School of Traditional Chinese Medicine, Hainan Medical University College, Haikou 571199, China; 2. Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of Bogu Huoxue decoction combined with glucosamine hydrochloride tablets in treating knee osteoarthritis (KOA) and its influence on interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), matrix metalloproteinases-3 (MMP-3), matrix metalloproteinase inhibitors-1 (TIMP-1). **Method:** Totally 96 patients with KOA were randomly divided into the control group and the observation group, with 48 patients in each group. The control group was orally administered with glucosamine hydrochloride tablets (480 mg/time, *tid*). Based on the therapy of the control group, the observation group was additionally given Bogu Huoxue decoction (1 dose/d). Both groups were treated for six weeks. The visual analogue scale (VAS) score and Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) score were recorded before and after the treatment. The levels of IL-1 β , TNF- α , MMP-3, TIMP-1 of the patients were detected before and after the treatment. **Result:** The obvious curative rate was 72.92% in the observation group, which was higher than 39.58% of the control group ($P < 0.05$). The VAS scores in both groups were lower than before the treatment ($P < 0.01$). The VAS score in the observation group was obviously lower than that of the

[收稿日期] 20150114(112)

[基金项目] 海南省卫生计生科研专项课题(琼卫2011-37)

[第一作者] 刘洪波, 硕士, 主治医师, 从事中医骨伤科的临床工作, Tel:13648650860, E-mail:liuhongbo8633@163.com

[通讯作者] *靖春颖, 硕士, 讲师, 从事中医学教学工作, Tel:15008060706, E-mail:liuhongbo8633@163.com

control group at the 3rd and 6th week after the treatment ($P < 0.01$). The score for daily activities, pain score, joint stiffness score and total integral of the observation group were lower than that of the control group ($P < 0.01$). The TNF- α , IL-1 β , MMP-3 in the synovial fluid in the observation group were lower than that in the control group ($P < 0.01$), but with the level of TIMP-1 higher than the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Bogu Huoxue decoction combined with glucosamine hydrochloride tablets in the treatment of KOA can significantly relieve postoperative arthralgia and ankylosis and improve daily movement, with superior clinical efficiency to glucosamine hydrochloride tablets. Its mechanism may be related to the inhibition of the levels of IL-1 β , TNF- α , MMP-3 in the synovial fluid and the increase in TIMP-1.

[Key words] Bogu Huoxue decoction; knee osteoarthritis; interleukin-1 β ; tumor necrosis factor- α ; matrix metalloproteinases-3; matrix metalloproteinase inhibitors-1

膝骨性关节炎(KOA)是临床常见的慢性病、多发病,以关节软骨退行性变及骨质增生为特征,可导致关节疼痛和活动功能障碍,是引起中老年人活动障碍的主要原因之一。随着我国人口结构老龄化趋势加快,KOA 发病率也将逐年上升,已经影响了很多患者的工作和生活,因此对该病进行早期诊断和防治显得尤为重要。目前临床治疗该病的方法较少,且无特效治疗药物。针对膝骨性关节炎疼痛患者,西医常以对症治疗为主,且病情容易反复,虽然有在病变晚期行手术置换关节成功的病例,但昂贵的费用及不稳定的远期临床疗效让大部分患者难以承受。中医药治疗膝骨性关节炎临床疗法较多,副作用小。针对 KOA 的发病特点和临床表现,笔者采用驳骨活血方联合西医治疗该病取得良好临床疗效。驳骨活血方是海南医学院附属医院中医骨伤科治疗 KOA 的临床经验方,具有祛风除湿、活血补血、行气止痛之功效。盐酸氨基葡萄糖片是目前临床西医用治疗 KOA 的常用药^[1]。研究发现机体关节液白细胞介素-1 β (IL-1 β),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),基质金属蛋白酶-3(MMP-3),基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIM P-1)水平对 KOA 病情及预后的评估有一定指导意义^[2-3]。本研究旨在观察驳骨活血方联合盐酸氨基葡萄糖片临床治疗 KOA 的疗效及对膝骨关节液 IL-1 β , TNF- α , MMP-3, TIMP-1 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 96 例患者来源于海南医学院中医学院和海南医学院附属医院 2012 年 1 月—2014 年 5 月骨伤科门诊。采用随机按就诊前后顺序分为观察组和对照组各 48 例。对照组男 33 例,女 15 例;年龄 51~72 岁,平均(61.2 \pm 9.5)岁;病程 1~5 年,平均(2.1 \pm 1.4)年;观察组男 31 例,女 17 例;年龄 53~74 岁,平均(62.6 \pm 9.2)岁;病程 1~6 年,平均

(2.4 \pm 1.6)年;两组患者年龄、性别、病程等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《骨性关节炎诊治指南草案》^[4]标准制定。①近 1 个月内经常反复膝关节疼痛;②X 射线(站立或负重位),关节间隙变窄、软骨下骨硬化或囊性变、关节缘骨赘形成;③关节液(至少 2 次)清亮、黏稠,白细胞(WBC) $< 2 000$ 个/mL;④中老年人 ≥ 40 岁;⑤晨僵 ≤ 30 min;⑥活动时有关节摩擦音。综合临床、实验室及 X 射线检查,符合①,②或①,③,⑤,⑥或①,④,⑤,⑥即可诊断为 KOA。

1.2.2 气滞血瘀证 参照《中药新药临床研究指导原则》诊断标准制定。①临床症状体征:疼痛拒按,刺痛,痛有定处;肢体肿胀,肌肉紧实;局部青紫瘀斑;活动不利,运作牵强;②舌脉象:舌质紫暗或有瘀斑、瘀点,苔薄黄,脉弦涩;③膝部可见轻度肿胀,关节活动时有关节摩擦音或咯嗒声。

1.3 纳入标准 ①符合上述疾病诊断标准及中医辨证者;②就诊前 1 个月内未服用任何活血化瘀中药或中成药;③同意治疗过程中放弃其他措施,依从性良好者;④患者知情同意,参加临床试验并签署相关文件。

1.4 排除标准 ①关节间隙显著狭窄或关节间形成骨桥连接而呈骨性强直者;②膝关节肿瘤、类风湿、结核、化脓及关节内骨折急性期者;③有明显膝关节内外翻畸形及患肢有血管神经损伤史者;④合并心、脑、肝、肾、造血系统、内分泌系统等严重原发性疾病及精神病;⑤病情危重或无法口服药物治疗;⑥哺乳、妊娠或准备妊娠妇女;⑦未按规定服药,无法判定疗效者或资料不全影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 对照组口服盐酸氨基葡萄糖片(江苏正大清江制药,国药准字 H20060647),480 mg/次,3 次/d;观察组在对照组治疗的基础上采用

驳骨活血方,药物组成:大驳骨 15 g,九里香 15 g,鸡屎藤 10 g 等。1 剂/d,常规水煎 2 次,分早晚分服。两组疗程均为 6 周。

1.6 观察指标 ①疼痛评分采用视觉模拟评分法(VAS)^[5]记录治疗前、治疗后 1,3,6 周时患者疼痛的 VAS 评分;用 1 条长约 10 mm 的游动标尺,两端分别为“0”分端和“10”分端,0 分表示无痛,10 分代表难以忍受的最剧烈的疼痛。②“西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数”(WOMAC)评分^[6]包括疼痛、僵硬、日常生活受限 3 个方面的 24 项指标,每项指标分别设 5 个等级评分标准,0 分(无),1 分(轻),2 分(中),3 分(重),4 分(很重);患者所得评分越高,膝关节功能越差。③检测治疗前后患者膝关节液 IL-1 β , TNF- α , MMP-3 及 TIMP-1 水平;IL-1 β 和 TNF- α 采用放射免疫分析法,IL-1 β 试剂盒由上海源叶生物科技有限公司提供,批号 2013120671, TNF- α 试剂盒由北方免疫试剂研究所提供,批号 201406803;MMP-3 和 TIMP-1 采用酶联免疫吸附法,试剂盒由上海酶联生物科技公司提供,批号 20140516。

1.7 疗效标准^[3] 参照《中药新药治疗骨关节炎的临床研究指导原则》制定。临床控制:疼痛等症状消失,关节活动正常,X 射线显示正常,积分减少 $\geq 90\%$;显效:疼痛症状基本消失,关节功能基本正常,能参加正常活动和工作,X 射线明显好转,积分减少 $\geq 70\%$, $< 90\%$;有效:疼痛基本消失,关节活动轻度受限,参加活动或工作的能力有改善,X 射线检查有好转,积分减少 $\geq 30\%$, $< 70\%$;无效:未达到有效标准者。

愈显率 = 临床控制率 + 显效率

1.8 安全性评价 治疗过程中对患者进行安全性评价,内容包括:临床症状、体征及泌尿常规、肝肾功能、血沉等监测,记录试验期间所有不良反应。

1.9 统计学处理 数据分析采用 SPSS 16.0 统计分析软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组愈显率为 72.92%,高于对照组的 39.58%,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),两组总有效率比较差异无统计学意义,见表 1。

2.2 两组患者不同时点疼痛 VAS 评分比较 治疗第 3,6 周,两组 VAS 评分均比治疗前下降($P <$

表 1 两组临床疗效比较($n = 48$)

Table 1 Comparison of clinical efficacy between groups ($n = 48$)

组别	临床控制 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	愈显率 /%	总有效率 /%
对照	7	12	22	7	39.58	85.42
观察	14	21	9	4	72.92 ¹⁾	91.67

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

0.01);治疗第 3,6 周,观察组 VAS 评分明显低于对照组($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组患者不同时点疼痛 VAS 评分比较($\bar{x} \pm s, n = 48$) 分

Table 2 Comparison of VAS between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 48$) score

组别	治疗前	治疗后		
		1 周	3 周	6 周
对照	7.14 \pm 2.75	5.76 \pm 1.89	4.79 \pm 1.53 ¹⁾	3.21 \pm 1.19 ¹⁾
观察	7.18 \pm 2.81	5.59 \pm 1.94	4.01 \pm 1.34 ^{1,2)}	2.04 \pm 0.68 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与同期对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 两组患者治疗前后 WOMAC 评分比较 治疗后两组 WOMAC 各项评分与治疗前比较均有降低($P < 0.01$);治疗后观察组日常活动积分、疼痛积分、关节僵硬积分和总积分均低于对照组($P < 0.01$),见表 3。

2.4 两组治疗前后关节液中 TNF- α , IL-1 β , MMP-3, TIMP-1 水平比较 治疗后两组关节液中 TNF- α , IL-1 β , MMP-3 水平均明显下降($P < 0.01$),TIMP-1 水平显著增加($P < 0.01$);治疗后观察组关节液中 TNF- α , IL-1 β , MMP-3 水平均明显低于对照组($P < 0.01$),TIMP-1 水平高于对照组($P < 0.01$),见表 4。

3 讨论

KOA 以关节软骨的进行性退变为病理特点,临床主要表现为膝骨关节部位晨僵、活动障碍、反复性疼痛及关节肿胀^[7]。传统医学将 KOA 归属于“骨痹”、“膝痛”范畴。《素问·痹论》曰:“风寒湿三气杂至,合而为痹也”“不与风寒湿气合,故不为痹”。认为中老年人气血不足,风寒湿邪乘虚而入,引起气血凝滞,瘀血阻络,关节失于濡养而发病。因此临床治疗当以祛风除湿、活血补血、行气止痛为原则。

驳骨活血方是由海南中草药大驳骨、鸡血藤、九里香组成。大驳骨接骨续伤、活血止痛,主治风湿痹痛,瘀血肿痛;现代药理学研究表明,大驳骨能改善并修复性关节炎膝骨关节软骨的损伤^[8];九里香行气止痛、活血散瘀、祛风除湿,具有抗 KOA 软骨细

表 3 两组患者治疗前后 WOMAC 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	时间	疼痛	关节僵硬	日常活动	总积分
对照	治疗前	10.27 ± 3.13	5.97 ± 1.52	50.52 ± 4.79	65.26 ± 5.31
	治疗后	7.01 ± 2.19 ¹⁾	2.99 ± 1.01 ¹⁾	30.27 ± 2.31 ¹⁾	39.92 ± 3.97 ¹⁾
观察	治疗前	10.21 ± 3.09	6.04 ± 1.49	50.33 ± 4.65	66.17 ± 5.81
	治疗后	4.33 ± 1.27 ^{1,2)}	1.39 ± 0.67 ^{1,2)}	23.17 ± 2.17 ^{1,2)}	27.03 ± 2.22 ^{1,2)}

注:本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

表 4 两组治疗前后关节液中 IL-1 β , TNF- α , MMP-3 和 TIMP-1 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	时间	IL-1 β	TNF- α	MMP-3	TIMP-1
对照	治疗前	23.12 ± 5.56	115.27 ± 27.29	31.27 ± 5.77	7.57 ± 3.95
	治疗后	17.19 ± 4.17 ¹⁾	98.61 ± 19.81 ¹⁾	21.72 ± 4.27 ¹⁾	11.25 ± 5.82 ¹⁾
治疗	治疗前	24.01 ± 5.41	116.27 ± 25.54	32.06 ± 5.18	7.49 ± 3.12
	治疗后	11.21 ± 4.09 ^{1,2)}	80.13 ± 17.69 ^{1,2)}	16.04 ± 3.12 ^{1,2)}	18.67 ± 5.49 ^{1,2)}

胞凋亡之功效^[9];鸡血藤具有活血补血,调经止痛,舒筋活络之功效。三药合用发挥祛风除湿、活血补血、行气止痛、祛瘀止痹的作用。盐酸氨基葡萄糖片可减轻骨性关节炎引致的关节疼痛、关节肿胀、晨僵等症状,改善关节活动情况。对治疗膝骨性关节炎具有安全有效、不良反应少、患者耐受性好等特点^[1]。本研究结果显示,驳骨活血方联合盐酸氨基葡萄糖片治疗 KOA 在改善关节疼痛、僵硬以及日常生活方面具有优势,且临床疗效优于单纯盐酸氨基葡萄糖片,可见,两药合用,药效协同,共同发挥治疗 KOA 的作用。

近年研究发现,IL-1 β , TNF- α , MMP-3, TIMP-1 细胞因子对膝骨性关节炎的发病进程起到重要调节作用。IL-1 β 和 TNF- α 可刺激滑膜细胞分泌前列腺素 E₂,后者调节产生基质金属蛋白酶(MMPs),抑制 II 型胶原的合成,从而调控 KOA 病情发展^[10]。研究认为 MMP-3 能裂解关节软骨基质中的蛋白多糖, TIMP-1 是 MMP-3 的特异性抑制剂,因此 KOA 患者的关节软骨是否发生降解取决于 MMP-3 和 TIMP-1 间的平衡^[3]。本结果显示驳骨活血方能降低患者关节液 IL-1 β , TNF- α , MMP-3 水平,升高 TIMP-1 水平,延缓患者关节软骨基质的破坏,从而防止膝骨关节炎病程的发展。

驳骨活血方联合盐酸氨基葡萄糖片可明显改善 KOA 患者术后的关节疼痛、关节僵硬及日常活动,临床疗效优于盐酸氨基葡萄糖片,其作用机制可能与其抑制患者关节液中 IL-1 β , TNF- α , MMP-3 水平和升高 TIMP-1 水平有关,其机制尚待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 陈明生,张毅,唐晓兰,等. 盐酸氨基葡萄糖片联合玻璃酸钠治疗退行性骨性关节炎的临床观察[J]. 临床军医杂志,2012,40(5):1082-1084.
- [2] 刘洪柏,张鸣生,区丽明,等. 体外冲击波对大鼠膝骨关节炎白介素-1 β 及肿瘤坏死因子- α 表达的影响[J]. 中国康复医学杂志,2014,29(3):208-217.
- [3] 李芳,姚建华,张凤肖,等. 痹祺胶囊对膝骨性关节炎患者 MMP-3, TIMP-1 表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2014,29(8):2701-2703.
- [4] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J]. 中国临床医生杂志,2008,36(1):28-30.
- [5] 赫双林,田宝斌,王铃,等. VAS 测痛法的临床初步评估[J]. 中国医学科学院学报,1994,16(5):397-399.
- [6] Bellamy N. Pain assessment in osteoarthritis: experience with the WOMAC osteoarthritis index [J]. Semin Arthritis Rheum,1989,18(Suppl2):14-17.
- [7] 梁衍祥 罗立媛 刘海刚,等. 膝骨性关节炎的治疗研究进展[J]. 中国医药指南,2014,12(25):80-81.
- [8] 刘文奇,刘洪波,刘娇莹,等. 海南大驳骨对骨性关节炎模型大鼠膝关节软骨形态学的影响[J]. 海峡药理学,2014,26(11):41-42.
- [9] 吴龙火,温慧玲,李加林,等. 九里香含药血清抗软骨细胞凋亡的机制[J]. 中国老年学杂志,2014,34(17):4869-4871.
- [10] Hulejová H, Baresová V, Kléz Z, et al. Increased level of cytokines and matrix metalloproteinases in osteoarthritic subchondral bone[J]. Cytokine,2007,38(3):151-156.

[责任编辑 何希荣]