

独活寄生合剂对老年膝骨关节炎核磁共振成像积分和血清软骨代谢标志物的影响

张莹, 周小莉*, 吴斌, 李映
(重庆市中医院, 重庆 400021)

[摘要] **目的:**探讨独活寄生合剂对老年膝骨关节炎(KOA)患者全膝关节核磁共振成像积分(WORMS)和血清中软骨代谢标志物的影响,观察独活寄生合剂治疗老年 KOA 的临床疗效。**方法:**选取 KOA 患者 80 例,随机分成对照组和治疗组,各 40 例。对照组予以盐酸氨基葡萄糖胶囊口服;治疗组加用独活寄生合剂口服,均治疗 8 周。观察治疗前后 Western Ontario and McMaster Universities(WOMAC)量表评分变化;用 WORMS 积分进行放射学疗效评估;酶联免疫吸附(ELISA)法检测治疗前后血清中软骨代谢标志物软骨寡聚基质蛋白(COMP)和蛋白聚糖水平。**结果:**治疗组总有效率(86.84%)明显高于对照组(71.79%)($P < 0.05$);与治疗前比较,两组 WOMAC 评分改善,膝关节 WORMS 积分减少,COMP 和蛋白聚糖含量降低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组优于对照组($P < 0.05$)。**结论:**独活寄生合剂可有效缓解老年性 KOA 临床症状,改善膝关节影像学损害,降低软骨代谢标志物含量而保护 KOA 软骨。

[关键词] 独活寄生合剂; 骨关节炎; 软骨寡聚基质蛋白; 蛋白聚糖; 核磁共振

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)10-0154-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016100154

Effects of Duhuo Jisheng Mixture on WORMS and Cartilage Metabolism Markers in Serum of Elderly with KOA

ZHANG Ying, ZHOU Xiao-li*, WU Bin, LI Ying

(Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of Duhuo Jisheng mixture on whole-organ magnetic resonance imaging scores (WORMS) and cartilage metabolism markers in serum of elderly patients with knee-joint osteoarthritis (KOA), and investigate its clinical efficacy for elderly KOA. **Method:** Totally 80 elderly patients with KOA were randomly divided into control group (40 cases) and treatment group (40 cases). Patients in control group orally took hydrochloric acid glucosamine capsules, and patients in treatment group also orally took Duhuo Jisheng mixture based on the treatment of control group. The treatment course was 8 weeks for both groups. Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) scores before and after treatment of the two groups were observed, radiographic efficacy was assessed with WORMS scores, cartilage oligomeric protein (COMP) and proteoglycan levels of cartilage metabolism markers in serum were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Result:** The total effective rate in the treatment group was 86.84%, significantly higher than 71.79% in control group ($P < 0.05$). As compared with the conditions before treatment, WOMAC scores were improved in both groups, WORMS scores of knees were reduced, COMP and proteoglycan levels were reduced ($P < 0.05$). The effect in treatment group was better than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Duhuo Jisheng mixture can effectively relieve the clinical symptoms of elderly KOA, improve the knee imaging damages and

[收稿日期] 20151025(015)

[基金项目] 重庆市卫生局中医药科技重点项目(ZY20131024)

[第一作者] 张莹, 硕士, 主治医师, 从事中医风湿病防治研究, Tel:023-67126909, E-mail:4524508@qq.com

[通讯作者] *周小莉, 博士, 副主任医师, 从事中西医结合防治风湿免疫病研究, E-mail:tiny1976@163.com

reduce content of cartilage metabolism markers, thus protect the cartilage in patients with KOA.

[Key words] Duhuo Jisheng mixture; osteoarthritis; cartilage oligomeric matrix protein; proteoglycan; magnetic resonance imaging

膝骨性关节炎(KOA)是一种以进行性膝关节软骨变性、破坏及骨质增生为特征的中老年常见病、多发病^[1]。KOA 缺乏特异性的临床症状和体征,早期诊断颇为困难;病情的发展和预后也缺乏有效的客观指标监测。近年来研究发现,KOA 软骨降解过程产生的大分子物质及其片段如血清中软骨寡聚基质蛋白(COMP)、蛋白聚糖等是 KOA 血清中特异的、敏感的生物标记物,可能成为 KOA 诊断的“金标准”,也有可能为病情的发展和预后提供有效信息^[2-3]。关节核磁共振检查在三维成像及软组织显影等方面具有优势,全膝关节磁共振成像积分(WORMS)是目前研究 KOA 较好的半定量工具^[4]。

目前 KOA 西医治疗以对症治疗为主,但缓解疼痛并不能阻止疾病发展进程;且止痛药和非甾体抗炎药(NSAIDs)长期使用可引起严重的消化道、心血管和肾脏损害^[5]。在此背景下,近年来中医药治疗 KOA 受到国内外学者的关注和肯定。前期研究发现补益肝肾、强筋健骨中药能降低 KOA 动物模型血清中 COMP 水平,延缓骨关节炎软骨退变过程^[6]。独活寄生汤出自《备急千金要方》,具有补益肝肾、强筋健骨的功效,是治疗骨关节炎的经典方剂,但其作用机制及物质基础尚不明确。独活寄生合剂是沿用独活寄生汤古方配伍,利用现代工艺生产的成品制剂,其功能主治与独活寄生汤一致^[7]。本研究拟在前期研究基础上,观察独活寄生合剂对膝关节核磁共振 WORMS 积分及软骨代谢标志物 COMP 和蛋白聚糖的影响,以期探讨独活寄生合剂治疗 KOA 的作用机制和物质基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择重庆市中医院 2014 年 1 月—2015 年 5 月期间住院或门诊诊治的 KOA 患者 80 例,按就诊先后采用随机数字表法随机分为两组,各 40 例。对照组男性 13 例,女性 27 例,平均年龄(61.84 ± 15.06)岁,平均病程(24.18 ± 21.53)月;治疗组男性 14 例,女性 26 例,平均年龄(63.08 ± 17.34)岁,平均病程(26.50 ± 20.25)月。两组完成试验 77 例(对照组 39 例,治疗组 38 例),脱落 3 例。对照组 1 例因自觉临床症状改善不明显中途要求退出,治疗组 1 例因依从性差主动退出,1 例出现胃肠道不适中途要求退出。两组患者一般资料比较差异

无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《骨关节炎诊断及治疗指南》^[8]中 KOA 的分类标准,临床标准:①近 1 个月大多数时间有膝关节疼痛,②有骨摩擦音,③晨僵时间 ≤ 30 min,④年龄 ≥ 38 岁,⑤有骨性膨大。满足① + ② + ③ + ④或① + ② + ⑤或① + ④ + ⑤者可诊断为 KOA。临床 + 放射学 + 实验室标准:①近 1 个月大多数时间有膝关节疼痛,②X 线示骨赘形成,③关节液检查符合 OA,④年龄 ≥ 40 岁,⑤晨僵 ≤ 30 min,⑥有骨摩擦音。满足① + ②或① + ③ + ⑤ + ⑥或① + ④ + ⑤ + ⑥者可诊断为 KOA。

1.3 纳入标准 ①年龄 55 ~ 75 岁,②符合上述 KOA 诊断标准,③停用糖皮质激素 4 周及近 2 周内未用其他药物及方法治疗者,④均通过伦理委员会批准,签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①不符合 KOA 诊断标准者,②合并其他严重原发性疾病患者,③过敏体质及多种药物过敏者,④并发病如类风湿性关节炎、银屑病关节炎等影响到关节者,⑤不能按时服药者。

1.5 治疗方法 对照组予以口服盐酸氨基葡萄糖胶囊(奥泰灵,香港澳美制药厂,注册证号 HC20090009),每次 0.75 g, *bid*;治疗组在对照组基础上加服独活寄生合剂(重庆希尔安药业有限公司,国药准字 Z10983003),每次 20 mL, *tid*。4 周为 1 个疗程,观察 2 疗程。

1.6 观察指标及疗效评价

1.6.1 临床疗效检测 参照《中医病证诊断疗效标准》^[9]和《中药新药临床研究指导原则》中骨痹的疗效标准。临床缓解:临床证候基本消失,关节活动功能恢复正常,改善程度 ≥ 95%;显效:临床证候明显改善,关节活动功能基本恢复正常,改善程度 ≥ 70%, < 95%;有效:临床证候均有好转,关节活动功能好转,改善程度 ≥ 30%, < 70%;无效:临床证候均无明显好转,甚或加重,改善程度 < 30%。用药期间观察并记录患者的不良事件,治疗前后分别检测血常规、尿常规、大便常规、肝功能、肾功能及血糖。

1.6.2 Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC)量表评分检测 采用西安大略和麦克马斯特大学 WOMAC 骨关节炎指数^[10],记录治疗前后关节痛记分,包括 24 个问题项目,按 10 cm 标尺积

分,无痛为 0 分,最重为 10 分,WOMAC 指数越高表示 KOA 越严重,总指数积分用 24 个组成项目的积分总数来表示。

1.6.3 膝关节 WOMAC 积分检测 治疗前选取患者症状相对重的膝关节行磁共振成像(MRI)平扫,治疗后选取同一膝关节检查。应用德国西门子 Avanto 1.5T 磁共振扫描仪,HR Knee 专用线圈进行 MRI 检查。参照文献[11],8 项评分条目和 14 个评分分区。主要观察关节软骨病变信号、骨髓水肿、软骨下骨磨损、半月板损伤、关节囊积液、骨囊肿、骨赘、韧带及滑膜,根据各种病变的严重程度进行计分。总积分为 332 分,平均积分 60 分。

1.6.4 COMP 和蛋白聚糖检测 患者治疗前后在清晨空腹静息状态下采集静脉血液标本 5 mL。所有标本在 1 h 内离心后取上清 -80 °C 冰箱保存。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 COMP 和蛋白聚糖,所有操作参照试剂使用说明书。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件包。计数资料组间采用 χ^2 检验,计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床总体疗效比较 8 周治疗后,治疗组总有效率 86.84%,高于对照组的总有效率 71.79% ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床总体疗效比较

Table 1 Comparison of total clinical effective rate between two groups

组别	例数	临床缓解 /例(%)	显效 /例(%)	有效 /例(%)	无效 /例(%)	总有效率 /%
对照	39	3(7.69)	8(20.51)	17(43.59)	11(28.21)	71.79
治疗	38	10(26.32)	15(39.47)	8(21.05)	5(13.16)	86.84 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者 WOMAC 评分及 WORMS 积分比较 两组患者 WOMAC 评分及 WORMS 积分治疗后较治疗前均明显降低 ($P < 0.05$);治疗后与对照组比较,治疗组 WOMAC 评分及 WORMS 积分下降优于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。

2.3 两组患者血清 COMP 和蛋白聚糖含量比较 两组患者治疗后血清中 COMP 和蛋白聚糖含量较治疗前均降低 ($P < 0.05$);治疗后治疗组 COMP 和蛋白聚糖含量较对照组降低 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 不良反应 治疗过程中,两组患者均无严重不良事件发生。对照组和治疗组总计不良事件发生率

表 2 两组患者 WOMAC 评分和 WORMS 积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of WOMAC scores and WORMS before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	WOMAC 评分	WORMS 评分
对照	治疗前	39	89.74 ± 10.74	75.97 ± 5.88
	治疗后		61.33 ± 10.41 ¹⁾	61.76 ± 4.72 ¹⁾
治疗	治疗前	38	91.39 ± 8.36	77.05 ± 6.62
	治疗后		55.42 ± 9.01 ^{2,4)}	58.13 ± 7.02 ^{2,3)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (表 3 同)。

表 3 两组患者 COMP 和蛋白聚糖含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of COMP and proteoglycan levels in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	COMP	蛋白聚糖
对照	治疗前	39	5.89 ± 1.04	6.35 ± 1.24
	治疗后		4.17 ± 0.55 ¹⁾	5.16 ± 0.43 ¹⁾
治疗	治疗前	38	6.02 ± 0.81	6.29 ± 0.72
	治疗后		3.82 ± 0.64 ^{2,3)}	4.42 ± 1.02 ^{1,3)}

分别是 38.46% (15 例) 和 26.31% (10 例);与药物相关不良反应发生率分别是 20.51% (8 例) 和 21.05% (8 例),两组比较差异无统计学意义。两组药物不良反应均为胃肠道反应,包括恶心、嗝气、上腹部不适、腹胀、腹痛等。所有不良反应均经对症处理,在治疗结束前缓解。全部受试对象治疗前后均未见肝肾功能损害及血液学异常。

3 讨论

KOA 属于中医“痹证”、“骨痹”、“膝痹”范畴,基本病机是肝肾亏虚、筋骨虚弱的基础上,加之“风寒湿三气杂至,合而为痹”,治疗基本原则宜补益肝肾、强筋健骨、祛风除湿。研究发现,独活寄生汤能降低佐剂性关节炎大鼠血清中 5-羟色氨酸(5-HTP)和 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)含量而具有抗炎镇痛作用^[12];而且通过调节关节液中白细胞介素-1(IL-1),抑制基质金属蛋白酶-1(MMP-1)和硫酸葡糖氨基聚糖(GAG)的降解而对关节软骨具有修复和保护作用^[13]。独活寄生合剂是沿用独活寄生汤古方配伍,利用现代工艺生产的成品制剂,其功能主治与独活寄生汤一致^[7]。与传统汤剂比较,独活寄生合剂携带方便,保质期长,更适于 KOA 长期临床治疗的需要。本研究结果显示,独活寄生合剂能明显改善 KOA 临床症状,降低 WOMAC 量表评分,其临床总有效率高于对照组,疗效明显优于单用盐酸氨基葡萄糖胶囊。

目前临床诊断 OA 影像学检查方法有 X 线和 MRI。MRI 能清晰显示关节软骨、软骨下骨、半月板、滑膜、韧带、关节积液等病变,能早期发现 KOA

病理改变。全膝关节 WORMS 是一种较好的半定量工具,对软骨丢失的发生及严重性、骨髓水肿及半月板损伤方面具有很高的评价可信性^[4]。本研究发现独活寄生合剂能改善 KOA 影像学损害,降低膝关节 MRI 检查中 WORMS 评分,明显减轻膝关节 MRI 骨髓水肿、关节囊积液、韧带滑膜炎等病变。同时本研究还发现一些病变如软骨下骨质破坏、骨囊肿、骨赘治疗前后无明显改变,可能与本研究观察时间不长有关。但这也提示临床上 KOA 应早期防治,可减少不可逆病变对关节结构及功能的影响。

KOA 是以关节软骨的退行性改变、破坏和继发骨质增生为主要特征的慢性关节疾病,软骨退变是其发病的中心环节。研究发现,软骨退变过程中体液中一些代谢物质浓度发生了明显变化^[14]。COMP 是一种由软骨细胞和滑膜细胞分泌的糖蛋白,只在软骨内表达,具有组织特异性。蛋白聚糖是软骨基质主要成分之一,是一种复杂的蛋白多糖大分子,具有抵抗压力和分散负荷的能力。研究发现在 KOA 患者关节液和血清中 COMP 和蛋白聚糖均高于非 KOA 患者,而且升高的水平与影像学关节损伤程度呈正相关^[15]。本课题组前期研究也发现,KOA 患者血清中 COMP 和蛋白聚糖含量明显高于正常组,其升高的水平与年龄、体重指数(BMI)、临床 WOMAC 评分、关节影像学改变呈相关性^[16]。本研究发现独活寄生合剂能降低 KOA 血清中 COMP 和蛋白聚糖含量,这可能是其治疗 KOA 和保护关节软骨的作用机制之一。

本研究不足之处,本组病例中重度 KOA 的比例不高及纳入样本量有限,因 MRI 检查费用相对昂贵,重度 KOA 患者很少愿意接受 MRI 检查。受临床试验条件限制,本研究未能严格实施双盲对照,可能存在测量偏倚。KOA 临床需要长期治疗控制症状,故延长治疗疗程观察及停药后远期延续疗效随访也是本研究进一步观察的方向之一。

[参考文献]

[1] Litwic A, Edwards M H, Dennison E M, et al. Epidemiology and burden of osteoarthritis[J]. Br Med Bull, 2013, 105(1):185-199.

[2] Verma P, Dalal K. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in knee osteoarthritis: a novel diagnostic and prognostic biomarker[J]. J Orthop Res, 2013, 31(7):999-1006.

[3] Dakin S G, Smith R K, Heinegård D, et al. Proteomic analysis of tendon extracellular matrix reveals disease stage-specific fragmentation and differential cleavage of

COMP (cartilage oligomeric matrix protein)[J]. J Biol Chem, 2014, 289(8):4919-4927.

[4] Lynch J A, Roemer F W, Nevitt M C, et al. Comparison of BLOKS and WORMS scoring systems part I. Cross sectional comparison of methods to assess cartilage morphology, meniscal damage and bone marrow lesions on knee MRI; data from the osteoarthritis initiative[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 8(11):1393-1401.

[5] Carmelo S, Angel L, Corrado B, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis-an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks[J]. BMC Med, 2015, 13(1):1-22.

[6] 周小莉,李荣亨,胡文兴. 复元胶囊对膝骨关节炎模型血清软骨寡聚基质蛋白的影响[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(2):178-180.

[7] 刘新,林於. 独活寄生合剂质量标准研究[J]. 中成药, 2006, 28(9):1284-1288.

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

[9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2012:49.

[10] Pollard B, Johnston M, Dixon D. Exploring differential item functioning in the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)[J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2012, 13(1):1-10.

[11] Peterfy C G, Guermazi A, Zaim S, et al. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2004, 12(3):177-190.

[12] 车萍,季旭明,梁粟,等. 独活寄生汤对佐剂性关节炎大鼠的抗炎镇痛作用及血清中 5-HTP, 5-HIAA 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19):170-173.

[13] 冯小波,朱思刚. 独活寄生汤对髌骨软化症髌骨软骨及膝关节液中 IL-1, MMP-1, GAG 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(17):156-160.

[14] Lotz M, Martel-Pelletier J, Christiansen C, et al. Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives[J]. Postgrad Med J, 2014, 90(1061):171-178.

[15] El-Arman M M, El-Fayoumi G, El-Shal E, et al. Aggrecan and cartilage oligomeric matrix protein in serum and synovial fluid of patients with knee osteoarthritis[J]. Hss J, 2010, 6(2):171-176.

[16] 商施裸,周小莉,张莹,等. COMP 和蛋白聚糖在 KOA 患者血清中的表达及相关因素研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(25):3508-3510.

[责任编辑 张丰丰]