

独活续断汤口服和离子导入治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎患者疗效及对膝关节液 SDF-1/CXCR4 信号通路的影响

刘胜¹, 刘玲², 房纬^{1*}, 海兴华¹

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193;

2. 天津市第四中心医院, 天津 300140)

[摘要] **目的:** 观察独活续断汤口服和离子导入治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎(KOA)的临床疗效及对基质细胞衍生因子-1(SDF-1)/C-X-C 趋化因子受体 4 型(CXCR4)信号通路的影响。**方法:** 将 150 例天津中医药大学第一附属医院确诊的肝肾亏虚型 KOA 患者随机分为对照组、中药口服组和中药离子导入组, 每组各 50 例, 对照组给予硫酸氨基葡萄糖胶囊, 口服 0.5 g/次, 2 次/d 口服, 中药口服组给予独活续断汤 150 mL/次, 2 次/d 口服, 中药离子导入组给予独活续断汤, 于髌骨穴、膝关节穴、膝眼穴及犊鼻穴进行离子导入, 30 min/次, 1 次/d, 三组患者均治疗 4 周; 观察入组患者治疗前后膝关节肿胀程度及疼痛程度变化, 并统计临床疗效; 酶联免疫夹心吸附测定检测入组患者治疗前后膝关节液中 SDF-1, CXCR4, 基质金属蛋白酶-3(MMP-3)及 MMP-13 含量。**结果:** 中药口服组疗效优于中药离子导入组和对照组, 且复发率最低($P < 0.05$); 与本组治疗前比较, 中药口服组治疗后压痛值升高($P < 0.05$), 中药口服组患者视觉模拟评分(VAS), 膝关节肿胀评分、西安大略麦马斯特大学骨关节炎指数评分(WOMAC)及膝关节液 SDF-1, CXCR4, MMP-3 及 MMP-13 蛋白含量均降低($P < 0.05$), 且优于中药离子导入组和对照组($P < 0.05$)。**结论:** 独活续断汤口服及离子导入治疗肝肾亏虚型 KOA 均有明显疗效, 但口服疗效最佳, 其机制可能与抑制 SDF-1/CXCR4 炎症信号通路及软骨细胞降解有关。

[关键词] 独活续断汤; 膝骨关节炎; 疼痛; 基质细胞衍生因子-1(SDF-1)/C-X-C 趋化因子受体 4 型(CXCR4)信号通路; 软骨细胞降解

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)05-0069-06

[doi] 10.13422/j.cnki.sjfx.20192122

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190716.1304.001.html>

[网络出版时间] 2019-07-17 09:13

Effect of Duhuo Xuduan Tang for Oral Administration and Iontophoresis on SDF-1/CXCR4 Signaling Pathway and Relevant Factors of Cartilage Degradation in Knee Joint Fluid of Patients with Knee Osteoarthritis with Liver and Kidney Deficiency

LIU Sheng¹, LIU Ling², FANG Wei^{1*}, HAI Xing-hua¹

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

2. Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin 300140, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of Duhuo Xuduan Tang for oral administration and iontophoresis in the treatment of knee osteoarthritis (KOA) with liver and kidney deficiency and its effect on stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) /C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4) signaling pathway. **Method:** Totally 150 KOA patients with deficiency of liver and kidney diagnosed in the Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM) were randomly divided into control group, oral TCM group and

[收稿日期] 20190415(020)

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81603711)

[第一作者] 刘胜, 副主任医师, 从事软组织损伤疾病的发病机制与治疗研究, E-mail: xygjzz@sina.com

[通信作者] * 房纬, 主任医师, 从事软组织损伤疾病的发病机制与治疗研究, E-mail: zydujinli@126.com

iontophoresis group, with 50 cases in each group. The control group was given glucosamine sulfate capsule, 0.5 g/time, twice a day, while the oral TCM group was given Duhuo Xuduan Tang, 150 mL/time, twice a day. In the iontophoresis group, Duhuo Xuduan Tang was administered at Kuangu acupoint, Xiguan acupoint, Xiyan acupoint and Dubi acupoint for iontophoresis for 30 minutes, once a day. All of the three groups were treated for 4 weeks. The swelling degree and the pain degree of knee joint before and after treatment were observed, and the clinical efficacy was recorded. The protein contents of SDF-1, CXCR4, matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) and matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) in knee joint fluid before and after treatment were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Result:** The efficacy of oral TCM group was better than that of iontophoresis group and control group, and the recurrence rate was the lowest ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the tenderness increased, whereas visual analogue scale (VAS) score, knee swelling score, The Western Ontario and McMaste Universities (WOMAC) score and SDF-1, CXCR4, MMP-3 and MMP-13 protein content in knee joint fluid decreased in oral TCM group after treatment, which were better than those in iontophoresis group and control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Duhuo Xuduan Tang for oral administration and iontophoresis has an obvious effect on KOA with liver and kidney deficiency, with the best effect through oral administration. Its mechanism may be related to the inhibition of SDF-1/CXCR4 inflammatory signaling pathway and cartilage decomposition.

[Key words] Duhuo Xuduan Tang; knee osteoarthritis; pain; stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) / C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4) signaling pathway; chondrocyte degradation

膝骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)在中医属于“骨痹”“膝痹”范畴,近年来中老年人发病率逐年增加,已成为老年人中的“大众病”,目前临床尚无特异性治疗药物,迫切需从祖国传统医药寻求突破口。独活续断汤出自《外台秘要》卷十七引《古今验录》,具有补肝肾,强筋骨之功效。在严世芸先生所著的《中医学学术发展史》中所赞该方为“不时蹇,久久流入脚膝,冷痹疼弱重滞,或偏枯,腰脚疼挛,脚重急痛,方取独活续断汤,是肾虚腰足痹痛良方,堪与独活寄生汤媲美”^[1]。该方虽出自经典,但近代对独活续断汤的临床和基础报道却极少,更值得对本方的疗效及作用机制进行深入研究。

中医治疗疾病最经典的方式即口服药物治疗,但随着科学技术的发展,新的中医治疗技术也逐渐涌现,中药离子导入技术通过电解中药汤剂,将部分带电离子在电流作用下直达患处,提高患处血药浓度,并且电极板温度具有一定的热效应,可起到治疗疾病的作用^[2]。马晓林等^[3]通过对 17 篇中药离子导入治疗 KOA 的文献进行荟萃分析,证实中药离子导入可降低患者关节疼痛程度,提高临床总有效率,是中药治疗疾病的有效方法。已有研究证实,炎症信号通路的激活与 KOA 的发生、发展密切相关^[4-5]。基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)及其受体 C-X-C 趋化因子受体 4 型(C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4)结合可激活下游

炎症通路,促使软骨细胞基质金属蛋白酶的分泌,诱导软骨蛋白聚糖、纤维蛋白和胶原蛋白等降解^[6-7],从而促使软骨降解速度加快,引发疼痛相关疾病。本研究拟通过不同给药方法观察独活续断汤治疗肝肾亏虚型 KOA 临床疗效,并检测膝关节液中 SDF-1/CXCR4 炎症信号通路及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)含量变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2016 年 7 月至 2019 年 1 月天津中医药大学第一附属医院收治的 150 例肝肾亏虚型 KOA 患者采用随机数字表法分为对照组、中药口服组及中药离子导入组,每组 50 例。对照组患者男 26 例,女 24 例,年龄(53 ~ 71)岁,平均年龄(57.43 ± 7.26)岁,病程 6 个月 ~ 7 年,平均病程(3.47 ± 0.82)年;中药口服组患者男 25 例,女 25 例,年龄(54 ~ 70)岁,平均年龄(58.34 ± 6.78)岁,病程 5 个月 ~ 7 年,平均病程(3.56 ± 0.74)年;中药离子导入组患者男 24 例,女 26 例,年龄(53 ~ 71)岁,平均年龄(58.04 ± 6.73)岁,病程 6 个月 ~ 7 年,平均病程(3.51 ± 0.78)年;3 组患者性别、年龄、病程等基本临床资料无统计学差异。研究期间对照组脱落、失访 6 例,完成 44 例;中药离子导入组脱落、失访 8 例,完成 42 例;中药口服组脱落、失访 5 例,完成 55 例。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 TYLL2017[K] 字 0013,所有入组患者均签署知情同意书。

1.2 临床诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 KOA 诊断标准符合①2010 年版《骨关节炎诊断及治疗指南》^[8]；②年龄 > 40 岁；③KOA 正处于发作期，包括膝关节疼痛、肿胀、活动受限等症状；④DR 检查示膝关节间隙狭窄，骨赘形成或软骨硬化；⑤活动时摩擦感。具备上述②加①，③，④，⑤中任何 1 项即可诊断。

1.2.2 中医诊断标准 中医诊断及证候标准参考《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》^[9]中肝肾亏虚型 KOA 诊断标准，主证为膝关节疼痛，肿胀，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。满足上述主证及次证者方可进行诊断。

1.2.3 入组标准 ①符合 KOA 中西医诊断标准；②入组患者符合肝肾亏虚型 KOA 诊断标准；③入组患者 KOA 处于发作期；④入组患者年龄 40 ~ 75 岁；⑤入组患者均需签署知情同意书。

1.2.4 排除标准 ①患有各种恶性肿瘤及血液系统疾病者；②年龄 < 40 岁或 > 80 岁者；③近 2 个月服用过非甾体抗炎类药、治疗 KOA 的中药及中成药者；④患有肝肾功能障碍性疾病者；⑤对于独活续断汤过敏或不能耐受者；⑥患有消化道出血并处于发病期的患者。

1.3 方剂组成及治疗方法 独活续断汤组成：独活 6 g，续断 6 g，杜仲 6 g，桂心 6 g，防风 6 g，川芎 9 g，川牛膝 6 g，细辛 3 g，秦艽 9 g，茯苓 9 g，人参片 6 g，当归 6 g，白芍 6 g，熟地黄 9 g，枸杞子 6 g，甘草片 9 g；药物均购自天津中医药大学第一附属医院药房。由本院中药制剂室药师王晓鹏鉴定并根据药物制剂标准流程进行煎制。煎制方法：独活续断汤中药饮片浸泡水中 30 min，每剂药物加水 500 mL 煎取 300 mL。对照组给予硫酸氨基葡萄糖胶囊（湖北爱普生物工程有限公司，国药准字 H20090316，0.25 g/粒），0.5 g/次，2 次/d，口服；中药口服组给予独活续断汤 150 mL/次，2 次/d，口服；中药离子导入组患者将独活续断汤药汁加入治疗 DS-MF2B 型离子导入仪（南京鼎世医疗器械有限公司）电极板内的药垫上（约 5 mL），贴于髌骨穴、膝关穴、膝眼穴及犊鼻穴进行离子导入，30 min/次（40 ℃ 为宜），1 次/d，调定为直流脉冲，从 4 mA 起始，逐步增强电流直至患者有明显针感但又无疼痛适宜。3 组患者均治疗 4 周，服药期间 3 组忌食茺萸、生葱、生菜、海藻、菘菜。

1.4 疼痛程度评定标准 关节疼痛评分采用膝关

节视觉模拟评分法（visual analogue scale score, VAS）^[10] 和压痛仪分别进行评定。VAS 评分使用 VAS 评分尺，使有刻度的一面背对患者，将游标放在最有可能代表疼痛的部位，记录疼痛部位数值即为 VAS 评分实际值。膝关节压痛值测定^[11]，①将压痛仪传感器固定于拇指上，且传感器位于拇指腹部，逐渐向下按压；锁定键由测试医师在测试前按起；②传感器沿膝关节四周逐一测试，并向膝关节定点靠近，每次测试进行匀力按压；③每次遇 KOA 患者示疼痛后及时按下锁定键，并记录压痛数值。

1.5 膝关节疼痛肿胀程度评定 膝关节疼痛与功能障碍评定采用西安大略麦马斯特大学骨关节炎指数评分（The Western Ontario and McMaste Universities, WOMAC）作为标准^[12]。膝关节肿胀评分表参考文献[13]，膝关节无肿胀痕迹为 1 分；膝关部皮肤纹理增粗变浅为 2 分；膝关节生理标志模糊，皮肤纹理基本消失为 3 分；膝关节肿大明显且局部皮肤紧绷记为 4 分。本评定标准经两名副主任医师裁定，用于临床评估。

1.6 临床疗效评定标准 参考文献[12]进行制定，显效，WOMAC 评分降低 $\geq 70\%$ ；有效， $30\% < \text{WOMAC 评分降低} < 70\%$ ；无效，WOMAC 评分升高或无变化或降低 $< 30\%$ 。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.7 膝关节液中 SDF-1, CXCR4, MMP-3 及 MMP-13 含量检测 于患者治疗前后抽取膝关节液作为样本；膝关节液抽取操作步骤为患者仰卧位后行膝关节消毒，后行常规膝关节穿刺，并用无菌注射器抽取患者膝关节液 1 mL。样本置于离心管后 -80 ℃ 冰箱保存，集齐后 1 次性检测。样本集齐后常温下解冻，采用酶联免疫夹心法检测样本中 SDF-1, CXCR4, MMP-3, MMP-13 水平，严格按照说明书操作。试剂盒均购自英国 Abcam 公司，货号分别为 ab100637, ab1670, ab100607, ab100605。

1.8 药物不良反应 观察入组患者治疗后有无皮疹、失眠、嗜睡及消化道不良反应，并记录患者血、尿常规及肝、肾功能变化情况。

1.9 复发率调查 所有入组患者经治疗后 3, 6 个月进行门诊复查（除去无效患者），较治疗后 WOMAC 评分升高 $> 30\%$ 者即为复发。

1.10 统计学处理 全部数据用 SPSS 20.0 统计软件分析，计数资料组间采用卡方检验，计数资料为单向有序变量采用秩和检验，计量资料正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间及治疗前后变化采用 t 检验， $P <$

0.05 为差异有显著性。

2 结果

2.1 3 组患者脱组情况分析 对照组脱组、失访 6 例,脱组率为 12%;中药离子导入组脱组、失访 8 例,脱组率为 16%;中药口服组脱组、失访 5 例,脱组率为 10%。与对照组及中药口服组比较,中药离子导入组脱组率升高($P < 0.05$)。

2.2 3 组患者 VAS 评分及压痛值变化比较 与本组治疗前比较,3 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,中药口服组和中药离子导入组 VAS 评分降低,压痛值升高($P < 0.05$);与中药离子导入组比较,中药口服组 VAS 评分降低,压痛值升高($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 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 score and tenderness before and after treatment among three groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	VAS/分	压痛值/kg
中药口服	45	治疗前	7.18 ± 0.75	1.52 ± 0.18
		治疗后	2.46 ± 0.38 ^{1,2,3)}	2.96 ± 0.42 ^{1,2,3)}
中药离子导入	42	治疗前	7.21 ± 1.02	1.55 ± 0.21
		治疗后	3.63 ± 0.51 ^{1,2)}	2.49 ± 0.33 ^{1,2)}
对照	44	治疗前	7.16 ± 0.82	1.54 ± 0.26
		治疗后	4.91 ± 0.57 ¹⁾	2.26 ± 0.27 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较²⁾ $P < 0.05$;与中药离子导入组比较³⁾ $P < 0.05$ (表 2,4 同)。

2.3 3 组患者膝关节肿胀程度比较 与本组治疗前比较,3 组患者治疗后膝关节肿胀评分及 WOMAC 评分降低($P < 0.05$);治疗后与对照组比较,中药口服组和中药离子导入组膝关节肿胀程评分及 WOMAC 评分降低($P < 0.05$);与中药离子导入组比较,中药口服组膝关节肿胀程评分及 WOMAC 评分降低($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 3 组患者临床疗效比较 与对照组比较,中药口服组及中药离子导入组总有效率均升高($P < 0.05$);与中药离子导入组比较,中药口服组总有效率无明显统计学差异,但从秩和检验分析,中药口服组临床疗效明显优于中药离子导入组($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 3 组患者膝关节液中 SDF-1, CXCR4, MMP-3 及 MMP-13 水平变化比较 治疗后部分患者拒绝行膝关节穿刺术,其中对照组 3 例,中药口服组 6 例,中药离子导入组 4 例。与本组治疗前比较,3 组患者膝关节液中 SDF-1, CXCR4, MMP-3 及 MMP-13

表 2 3 组患者治疗前后膝关节肿胀程度变化比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of knee swelling before and after treatment among three groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	膝关节肿胀程度	WOMAC 评分
中药口服	45	治疗前	1.79 ± 0.15	51.64 ± 6.73
		治疗后	0.42 ± 0.08 ^{1,2,3)}	19.15 ± 4.02 ^{1,2,3)}
中药离子导入	42	治疗前	1.81 ± 0.12	51.89 ± 7.33
		治疗后	0.62 ± 0.07 ^{1,2)}	26.89 ± 5.63 ^{1,2)}
对照	44	治疗前	1.83 ± 0.24	52.07 ± 8.40
		治疗后	0.79 ± 0.05 ¹⁾	38.25 ± 7.281 ¹⁾

表 3 3 组患者临床疗效比较

Table 3 Comparison of clinical efficacy among three groups

组别	例数	显效 / 例	有效 / 例	无效 / 例	有效率 / %
中药口服	45	27	16	2	95.56 ^{1,2)}
中药离子导入	42	14	26	2	95.24 ¹⁾
对照	44	17	19	8	81.82

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$;与中药离子导入组比较²⁾ $P < 0.05$ (表 5 同)。

水平降低($P < 0.05$);治疗后与对照组比较,中药口服组和中药离子导入组膝关节液 SDF-1, CXCR4, MMP-3 及 MMP-13 水平降低($P < 0.05$);与中药离子导入组比较,中药口服组膝关节液 SDF-1, CXCR4, MMP-3 及 MMP-13 水平降低($P < 0.05$)。见表 4。

2.6 3 组患者复发率比较 与对照组比较,中药离子导入组患者治疗 3,6 个月后复发率无明显统计学差异,中药口服组治疗 3,6 个月后复发率明显降低($P < 0.05$)。见表 5。

2.7 药物不良反应比较 3 组患者治疗过程中均未出现嗜睡、失眠、皮疹、腹泻、便秘等不良反应,且 3 组患者治疗前后血、尿常规及肝、肾功能检测无明显变化。

3 讨论

中医理论认为, KOA 实为“本虚标实”,内里肝肾亏虚,筋骨失养,复易感风寒湿邪,阻于膝髌,形成“膝痹”,疼痛肿胀,经久不愈。KOA 的发生与肝肾亏虚密切相关,《黄帝内经》曰:“肾水者也,而生于骨,肾不生,则髓不能满,故寒甚至骨也,所以不能冻栗者,病名骨痹,是人当挛节也”;《张氏医通·诸痛门》提出“膝者,筋之府,无有不因肝肾虚者,虚者风寒湿气袭之”,说明了 KOA 大多病机为先有内里

表 4 3 组患者膝关节液中 SDF-1, CXCR4, MMP-3 及 MMP-13 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of changes in contents of SDF-1, CXCR4, MMP-3 and MMP-13 in knee joint fluid among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	SDF-1/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	CXCR4/ $\text{pg} \cdot \text{L}^{-1}$	MMP-3/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	MMP-13/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
中药口服	治疗前	45	135.63 \pm 37.25	59.64 \pm 12.47	3.83 \pm 0.68	4.68 \pm 0.42
	治疗后	39	82.33 \pm 21.76 ^{1,2,3)}	28.18 \pm 7.07 ^{1,2,3)}	1.24 \pm 0.35 ^{1,2,3)}	1.59 \pm 0.28 ^{1,2,3)}
中药离子导入	治疗前	42	133.83 \pm 29.74	59.07 \pm 15.28	3.92 \pm 0.43	4.72 \pm 0.58
	治疗后	38	104.23 \pm 14.57 ^{1,2)}	37.74 \pm 8.25 ^{1,2)}	1.80 \pm 0.29 ^{1,2)}	2.62 \pm 0.61 ^{1,2)}
对照	治疗前	44	131.15 \pm 35.88	60.68 \pm 14.06	3.94 \pm 0.72	4.61 \pm 0.55
	治疗后	41	118.94 \pm 27.26 ¹⁾	49.92 \pm 18.41 ¹⁾	2.36 \pm 0.69 ¹⁾	3.45 \pm 0.64 ¹⁾

表 5 3 组患者治疗后 3, 6 个月复发率比较

Table 5 Comparison of recurrence rates among three groups at 3 and 6 months after treatment

组别	例数	3 个月		6 个月	
		复发 /例	复发率 /%	复发 /例	复发率 /%
中药口服	45	3	6.67 ²⁾	8	17.78 ²⁾
中药离子导入	42	9	21.43	14	33.33
对照	44	10	22.73	16	36.36

亏虚,再发膝骨疼痛。独活续断汤中独活、断续共为君药,内补肝肾、强筋骨,外驱风湿,止痹痛;川芎、当归、白芍为活血之臣,起到补血、活血、敛肝、止痛之功。宋代医家,李中梓所著《医宗必读卷十·痹》所论“治风先治血,血行风自灭”;秦艽、防风、桂心、细辛合为除痹之臣,驱寒湿痹痛,疗无定之风邪;熟地黄、枸杞子滋补肝肾,加之茯苓渗湿,助药下行,人参补一身之气,扶正强身,甘草调和诸药。从组方配伍角度分析,独活续断汤更偏向于补肝肾、强腰膝之功效,而与之相似的独活寄生汤则单纯偏向于补肝肾,虽可治同病,但各有所长。

“经皮给药”方式《黄帝内经》中就有记载,但当时的科学技术仅采用膏药的方式使药物进行渗透,从而“入腠理,传经络”。随着科技的进步,可通过直流电将中药离子导入皮肤或病变部位,将传统膏药的“渗透”转变为“主动运输”,减少药物附着皮表的时间,也更符合现代人快节奏的生活。胡志勇等^[14]报告,中药离子导入治疗 KOA 可显著增加中医证候疗效,改善病态体征,且安全性较高。本研究采用临床随机对照实验观察经典方剂独活续断汤不同给药方式治疗肝肾亏虚型 KOA 的临床疗效,结果证实,中药口服组和中药离子导入组患者治疗后膝关节肿胀程度及关节疼痛程度均有减轻,均优于对照组,且临床总有效率亦优于对照组。说明与硫酸

氨基葡萄糖比较,独活续断汤更能有效减轻肝肾亏虚型 KOA 患者膝关节疼痛,缓解关节肿胀,改善活动受限,提高生活质量。与中药离子导入组比较,中药口服组总有效率无明显差异,但单向有序变量存在差异,显效例数明显增多,故而疗效更优。分析其原因认为,中药成分复杂,在煎煮加热的过程中易合成或分解出新的有效成分,而在中药细化成分中,并非所有的粒子均带有电荷,中性粒子难以受到电流驱动,这可能是独活续断汤离子导入疗效降低的原因之一;另外,中药擅长整体调节,中药口服后亦易与消化液或消化酶产生新代谢物,已有研究证实,药物在代谢过程中产生的中间产物有可能对疾病有治疗或辅助治疗的作用^[15],这可能是独活续断汤离子导入未发挥全部疗效的另一个重要原因。

炎症反应是 KOA 的重要发病因素之一,在本团队前期研究中发现,TLR-4/MyD88 炎症信号通路被激活可能是促进膝关节软骨细胞分解代谢增强,诱导软骨细胞衰老、凋亡的始动因素^[13,16]。故而本研究继续从炎症与软骨细胞代谢角度深度挖掘独活续断汤治疗肝肾亏虚型 KOA 的作用机制。SDF-1/CXCR4 信号通路与炎症的发生关系密切,与其他炎症诱导因子不同,SDF-1/CXCR4 由骨髓基质细胞和皮质细胞持续产生^[17],并且 SDF-1 本身具有极强的诱导软骨基质降解作用,可激活内质网应激信号通路,导致软骨细胞释放 MMP-3 和 MMP-13 破坏软骨结构^[18]。另有研究证实,关节软骨中本身即含有 CXCR4,当来自滑膜或外源性 SDF-1 随关节液“漂流”与 CXCR4 结合,可激发一系列炎症反应,导致 KOA 的发生^[19-20]。本研究发现,中药口服组及中药离子导入组患者治疗后膝关节液中 SDF-1, CXCR4, MMP-3 及 MMP-13 含量降低,说明独活续断汤较硫酸氨基葡萄糖更具抑制 SDF-1/CXCR4 信号通路表达的作用,从“上游”阻断炎症反应的发展,抑制膝关节软骨细胞降解;同时也不排除独活续断汤可

同时对 SDF-1/CXCR4 信号通路及 MMP 家族蛋白均起到抑制作用,从而减缓膝关节软骨分解速度,对肝肾亏虚型 KOA 起到较好的临床治疗效果。与中药离子导入组比较,中药口服上述指标在膝关节液中含量更低,说明独活续断汤口服较单纯离子导入更具疗效,同时也与患者临床表现相符合。其原因可能为中药口服后,更倾向于整体调节,先补五脏继而游走百骸,不仅“对症”,而且“对证”;单纯离子导入虽增强局部血药浓度、加快局部血液循环,并且避开了药物口服后肝脏的首过消除作用,但与中医整体调节,辨证治疗的经典理念相左,这可能是中药离子导入治疗较传统口服治疗效果略差的原因。从药物不良反应及复发率分析,三组患者在治疗过程中均为出现药物相关不良反应,且肝肾功能无明显改变,但治疗 3,6 个月后中药口服组患者复发率明显低于中药离子导入组和对照组,说明口服独活续断汤安全有效,且不易复发,值得临床推广。

综上所述,独活续断汤口服和离子导入治疗肝肾亏虚型 KOA 安全有效,但口服疗效最佳,可明显缓解 KOA 患者疼痛及关节肿胀情况,其机制可能与阻断 SDF-1/CXCR4 信号通路,抑制膝关节软骨细胞降解有关。

[参考文献]

[1] 严世芸. 中医学学术发展史[M]. 上海:上海中医药大学出版社,2004:641.

[2] 薄文,张锋利,李平,等. 中药离子导入的治疗进展[J]. 中国中医药现代远程教育,2016,14(22):150-152.

[3] 马晓林,杨光静,杨婵娟. 中药离子导入对膝骨关节炎疗效的 Meta 分析[J]. 护理研究,2018,32(22):3585-3589.

[4] 芦丹,汪亚群,孙迪. 独活寄生汤对膝骨性关节炎患者关节液炎症因子、疗效及膝关节功能状况的影响分析[J]. 中华中医药学刊,2017,35(4):1050-1052.

[5] 周刚,王慧,李越,等. 舒筋接骨汤熏洗加外敷治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎 38 例临床观察[J]. 风湿病与关节炎,2018,7(11):13-16.

[6] 马珂,李晓林,李彦林,等. T140 体外阻断 SDF-1/CXCR4 信号通路对人关节软骨细胞分泌 MMP-3、MMP-9 和 MMP-13 水平的影响[J]. 中国运动医学杂志,2013,32(9):807-810,823.

[7] SAITO S, KATOH M, MASUMOTO M, et al. Involvement of MMP-1 and MMP-3 in collagen degradation induced by IL-1 in rabbit cartilage explant culture[J]. Life Sci, 1998,62(22):359-365.

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

[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] KNOP C, OESER M, BASTIAN L, et al. Development and validation of the visual analogue scale (VAS) spine score[J]. Unfallchirurg,2001,104(6):488-497.

[11] 荣兵,贾峻,李建,等. 独活寄生汤治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎患者血清赖氨酸、 β -内黄素含量变化及其与疼痛的相关性[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(18):159-163.

[12] ANTOSH I J, SVOBODA S J, PECK K Y, et al. Change in KOOS and WOMAC scores in a young athletic population with and without anterior cruciate ligament injury[J]. Am J Sports Med,2018,46(7):1606-1616.

[13] 匡尧,李正飞,孙鹏,等. 独活寄生汤配合膝四针治疗风寒湿痹型膝骨关节炎的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(18):147-152.

[14] 胡志勇,张晋吉,赵玉敏,等. 通痹药透方离子导入治疗膝骨性关节炎临床观察[J]. 中国实用医药,2015,10(10):184-185.

[15] 宋芳娇,曾克武,王学美. 中药复方有效成分组相关研究方法的研究进展[J]. 环球中医药,2012,5(12):951-955.

[16] 张其镇,苗雨,王大力,等. 独活寄生汤配合温针灸治疗风寒湿痹型膝骨关节炎患者的疗效及对血清疼痛介质、炎症介质、白三烯的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(18):153-158.

[17] DE FALCO E, PORCELLI D, TORELLA A R, et al. SDF-1 involvement in endothelial phenotype and ischemia induced recruitment of bone marrow progenitor cells[J]. Blood,2004,104(12):3472-3482.

[18] NEIDHART M, GAY R E, GAY S. Anti-interleukin-1 and anti-CD44 interventions producing significant inhibition of cartilage destruction in an *in vitro* model of cartilage invasion by rheumatoid arthritis synovial fibroblasts [J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(8):1719-1728.

[19] KANBE K, TAKAGISHI K, CHEN Q. Stimulation of matrix metalloproteinase 3 release from human chondrocytes by the interaction of stromal cell-derived factor-1 and CXC chemokine receptor-4 [J]. Arthritis Rheum,2002,46(1):130-137.

[20] 李晓林,李彦林,马珂,等. SDF-1/CXCR4 信号通路在骨性关节炎病理进程中的作用[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2011,15(15):2805-2808.

[责任编辑 张丰丰]