

玄武膝痛颗粒治疗膝关节骨性关节炎的临床疗效及对血清白细胞介素-1 及肿瘤坏死因子- α 的影响[※]

范利锋 耿 艳 翁庚民[△]

(湖北医药学院附属十堰市太和医院中西医结合风湿病专科 湖北 十堰 442000)

【摘要】 目的 观察玄武膝痛颗粒治疗膝关节骨性关节炎(KOA)的临床疗效及对外周血清白细胞介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响。方法 将160例KOA患者随机分为2组,对照组80例予西医治疗,治疗组80例在对照组治疗基础上加玄武膝痛颗粒。2组均12周为1个疗程,共治疗3个疗程。统计2组临床疗效,观察2组治疗前后IL-1、TNF- α 水平及骨关节炎指数评分量表(WOMAC)评分变化情况。结果 治疗组总有效率95.00%,对照组总有效率75.00%,2组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组临床疗效优于对照组。2组治疗后IL-1、TNF- α 水平及WOMAC疼痛评分、关节僵硬评分、日常活动评分及综合评分均与本组治疗前比较明显下降($P < 0.01$),且治疗组下降较对照组明显($P < 0.05$)。结论 玄武膝痛颗粒治疗KOA具有较好的临床疗效,降低外周血清IL-1及TNF- α 的表达可能是其抗炎镇痛的作用机制之一。

【关键词】 骨关节炎,膝;中药疗法;玄参;武靴藤;白细胞介素1;肿瘤坏死因子 α

【中图分类号】 RR684.305.31; R392.114 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2619(2013)02-0176-04

Effects of Xuanwu Xitong granules on IL-1 and TNF- α in peripheral blood of the knee osteoarthritis patients FAN Lifeng, GENG Yan, WENG Gengmin. Rheumatology Department of Integrated traditional and western medicine, Shiyan City Taihe Hospital Affiliated to Hubei University of medicine, Hubei, Shiyan 442000

【Abstract】 Objective To observe the clinical efficacy of Xuanwu Xitong granules and its effects on IL-1 and TNF- α in peripheral blood of the knee osteoarthritis (KOA) patients. **Methods** 160 cases of patients with KOA were randomly divided into two groups. Patients in the control group ($n = 80$) were treated with western medicine therapy, while the treatment group (80 cases) were treated with Xuanwu Xitong granules on the basis of the control group's therapy. The course was 12 weeks in two groups. The changes of the overall efficacy, WOMAC scores, IL-1 and TNF- α were compared between the two groups after three courses. **Results** The total effective rate of the treatment group was 98%, while the control group was only 80%, the difference between two groups was statistically significant on the total effective rate ($P < 0.05$). WOMAC scores and the levels of IL-1 and TNF- α after treatment were decreased significantly compared with those before treatment in two groups. However, the degrees of decline in the treatment group were better than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xuanwu Xitong granules had better clinical efficacy on the treatment of KOA, reducing the expression levels of IL-1 and TNF- α in peripheral serum could be one of the mechanisms of Xuanwu Xitong granules for anti-inflammatory and analgesic.

【Key words】 Knee osteoarthritis; Traditional Chinese medicine therapy; Radix scrophulariae; Gymnema sylvestre; Interleukin-1; Tumor necrosis factor- α

膝关节骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是中老年人常见的慢性退行性骨关节病,其病理改变以膝关节软

骨的退行性变和继发性骨质增生为主^[1],临床主要表现为膝关节疼痛和不同程度的功能障碍,关节活动时有关节弹响或骨摩擦音,部分患者可出现关节肿胀,疾病晚期可能出现关节畸形,严重影响患者工作和生活。目前,KOA尚缺乏特异性治疗药物,临床治疗的主要目标是控制疼痛,改善关节功能,提高患者生活质量,并尽可能避免治疗时所带来的毒副作用。2011-01-2011-12,我们在西医常规治疗基础上加玄武膝痛颗粒治疗KOA 80例,并与西医常规治疗80例对照,观察临床疗效及对患者血清白细胞

※ 项目来源:湖北省卫生厅2011—2012年度中医药、中西医结合科研重点项目(编号:2012Z-Y48)

△ 通讯作者:湖北医药学院附属十堰市太和医院中西医结合风湿病专科 湖北 十堰 442000

作者简介:范利锋(1977—),男,主治医师,硕士。从事中西医结合风湿病临床工作。

介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响,结果如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 诊断标准 西医诊断依据中华医学会风湿病学分会制订的“骨关节炎诊断及治疗指南”^[2]确诊。中医诊断参照《中药新药临床研究指导原则》(试行)^[3]骨关节炎中医证候诊断标准,辨证为肝肾不足、湿热瘀毒痹阻型。放射学诊断标准采用 Kellgren 5 级分级法^[4]。0 级:正常;I 级:关节间隙可疑变窄,可能有骨赘;II 级:关节间隙可疑变窄,有明显骨赘;III 级:关节间隙变窄较明显,有硬化性改变,中等量骨赘;IV 级:关节间隙明显变窄,严重硬化性改变及明显畸形,大量骨赘。

1.1.2 排除标准 各种继发性 KOA; 关节间隙显著狭窄者; 膝关节骨关节结核、肿瘤; 过敏体质者; 妊娠及哺乳期妇女; 未按规定用药,无法判断疗效者。

1.2 一般资料 全部 160 例均为我院中西医结合风湿病专科住院患者,随机分为 2 组。治疗组 80 例,男 42 例,女 38 例;年龄 44~76 岁,平均(53.6 $\pm$ 6.3)岁;病程 2~25 年,平均(12.5 $\pm$ 1.6)年;左膝 18 例,右膝 22 例,双膝 40 例;Kellgren 分级:0 级 3 例,I 级 15 例,II 级 32 例,III 级 22 例,IV 级 8 例。对照组 80 例,男 40 例,女 40 例;年龄 46~75 岁,平均(54.2 $\pm$ 5.8)岁;病程 3~24 年,平均(13.1 $\pm$ 1.4)年;左膝 17 例,右膝 23 例,双膝 40 例;Kellgren 分级:0 级 4 例,I 级 13 例,II 级 34 例,III 级 23 例,IV 级 6 例。2 组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 予西医常规治疗。美洛昔康分散片(江苏亚邦爱普森药业有限公司,国药准字 H20010108) 15 mg,每日 1 次饭后服用;硫酸氨基葡萄糖钾胶囊(山西康宝生物制品股份有限公司,国药准字 H20051760) 0.5 g,每日 3 次饭后服用;双醋瑞因胶囊(昆明积大药业有限公司,国药准字 J20100150) 50 mg,早、晚 2 次饭后服用。

1.3.2 治疗组 在对照组治疗基础上加玄武膝痛颗粒(由本院制剂室煎制,主要由玄参、武靴藤、忍冬藤、白芍药、当归、木瓜、桑寄生、杜仲、川牛膝、生甘草等药物经水煎取汁、浓缩、干燥成颗粒,鄂药制字 H20100951,批号 20100518,生药含量 5.12 g/袋) 1 袋,每日 3 次饭后冲服。

1.3.3 疗程 2 组均 12 周为 1 个疗程,共治疗 3 个疗程。

1.4 观察指标 2 组均于治疗前、后抽取静脉全血 2 mL,分离血清,置于-30℃保存待测。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测 IL-1 和 TNF- α 。IL-1 试剂盒,批号 20090516; TNF- α 试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司,批号 20101219。采用美国西部 Ontario 和 MacMaster 大学骨关节炎指数评分量表(western ontario macMaster university osteoarthritis index, WOMAC)^[5]评价 2 组治疗前后关节功能变化情况。WOMAC 评分包括疼痛评分(0~20 分)、关节僵硬评分(0~8 分)、日常活动评分(0~68 分)及综合评分(0~96 分)4 个部分。评分越高,膝关节功能越差,对日常生活的影响程度也越大。

1.5 疗效标准 临床控制:疼痛等症状消失,关节活动正常,积分减少 $\geq 95\%$,X 线显示正常;显效:疼痛等症状消失,关节活动不受限,95% $>$ 积分减少 $\geq 70\%$,X 线显示明显好转;有效:疼痛等症状基本消失,关节活动轻度受限,70% $>$ 积分减少 $\geq 30\%$,X 线显示有好转;无效:疼痛等症状及关节活动无明显改善,积分减少 $< 30\%$,X 线显示无改变^[3]。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 11.0 统计学软件进行统计学分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗组 80 例,临床控制 40 例,显效 30 例,有效 6 例,无效 4 例,总有效率 95.00%;对照组 80 例,临床控制 30 例,显效 20 例,有效 10 例,无效 20 例,总有效率 75.00%。2 组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组临床疗效优于对照组。

2.2 2 组治疗前后 WOMAC 评分比较 见表 1。

表 1 2 组治疗前后 WOMAC 评分比较

分 $\bar{x} \pm s$

	治疗组($n=80$)		对照组($n=80$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
疼痛评分	16.44 $\pm$ 3.56	3.24 $\pm$ 1.16* Δ	16.52 $\pm$ 2.68	8.96 $\pm$ 1.64*
关节僵硬评分	6.64 $\pm$ 1.26	1.24 $\pm$ 0.64* Δ	6.68 $\pm$ 1.12	3.54 $\pm$ 0.86*
日常活动评分	58.84 $\pm$ 6.74	20.33 $\pm$ 3.24* Δ	59.42 $\pm$ 6.38	33.56 $\pm$ 4.44*
综合评分	81.96 $\pm$ 9.24	24.46 $\pm$ 4.36* Δ	82.72 $\pm$ 9.64	45.53 $\pm$ 5.64*

与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

由表 1 可见 2 组治疗后疼痛评分、关节僵硬评分、日常活动评分及综合评分均与本组治疗前比较明显下降

($P<0.01$),且治疗组下降较对照组明显($P<0.05$)。

2.3 2 组治疗前后 IL-1 及 TNF- α 比较 见表 2。

表 2 2 组治疗前后 IL-1 及 TNF- α 比较ng/L $\bar{x} \pm s$

	治疗组($n=80$)		对照组($n=80$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-1	176.64 $\pm$ 18.74	61.43 $\pm$ 4.12 ^{*Δ}	177.48 $\pm$ 17.32	91.65 $\pm$ 6.35 [*]
TNF- α	41.86 $\pm$ 8.44	13.35 $\pm$ 4.52 ^{*Δ}	42.66 $\pm$ 8.24	22.76 $\pm$ 5.83 [*]

与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, ^{Δ} $P < 0.05$

由表 2 可见 2 组治疗后 IL-1 及 TNF- α 水平与本组治疗前比较均明显下降($P < 0.01$), 且治疗组下降较对照组明显($P < 0.05$)。

3 讨论

KOA 的发病机制目前尚未完全明了。有研究表明, 细胞因子在骨性关节炎的发生发展过程中起着调控作用, 不仅在关节软骨和滑膜的正常结构和功能维持方面起着重要作用, 而且一些因子在关节炎的病理过程中对关节软骨和关节滑膜也有一定的破坏作用, 其中最主要的是 IL-1 和 TNF- α ^[6]。在 KOA 的发病过程中, IL-1 及 TNF- α 等细胞因子水平明显升高, IL-1 可促进软骨细胞和滑膜细胞合成基质金属蛋白酶(MMPs), 并能抑制透明软骨特有的 II 型和 IX 型胶原合成, 促进纤维细胞特有的 I 型和 III 型胶原合成, 改变和破坏软骨细胞周围环境, 使软骨结构蛋白发生质的改变, 进而导致关节软骨降解及软骨下骨病变, 促进 KOA 的发展。IL-1 还可促进软骨细胞分泌具有强大促炎症作用的前列腺素 E_2 (PGE_2), 促进滑膜细胞黏附因子-1 (ICAM-1) 的表达, 引起滑膜炎和骨的吸收。 PGE_2 又反过来促进 IL-1 对软骨的分解作用, 最终形成恶性循环, 导致关节软骨进行性破坏和加重 KOA 病情进展。因此, IL-1 可作为评价早期软骨退变及 KOA 病程进展的指标之一^[7]。TNF- α 可诱导软骨细胞产生过氧化反应, 能选择性地抑制软骨胶原产生, 抑制蛋白聚糖合成, 同时促其降解。TNF- α 还能诱导其他细胞因子, 包括 IL-1 及单核细胞刺激因子的产生, 而 IL-1 又能提高 TNF- α 活性, TNF- α 与 IL-1 协同作用, 共同介导对关节软骨的破坏^[8]。因此, IL-1 和 TNF- α 被公认为在 KOA 的发病和进展中起着关键性作用, 其中 IL-1 对软骨的破坏是绝对主要的, 而 TNF- α 能促进炎症发展和软骨基质退变。

关于 KOA 的药物治疗, 中华医学会风湿病学分会推荐使用控制症状的非甾体类药物治疗, 同时也强调了改善病情药物和软骨保护剂的使用^[2]。硫酸氨基葡萄糖钾是人体关节软骨基质中合成蛋白聚糖所必需的重要成分, 能促进和恢复软骨基质蛋白多糖聚合体的合成; 抑制损伤软骨的酶类, 如胶原酶、MMPs 等; 减少分解代谢酶的活性, 逆转 IL-1 对软骨代谢的不良影响; 在关节软骨中极易与水结合, 保持关节腔的润滑及缓冲压力, 可保护受损的软骨细胞, 在缓解疼痛的同时可重建受损软骨及骨结构; 抑制巨噬细胞产生超氧化物自由基, 减少对胶原纤维的损害; 防止非甾体抗炎药引起的软骨损伤及糖皮质激素对软

骨细胞的损害^[9-10]。双醋瑞因因为大黄提取物, 是近年来研制的一种新型 IL-1 抑制剂, 对 KOA 具有良好的治疗效果和较高的安全性^[11], 可抑制软骨细胞中 p38 蛋白和基因的表达, 从而抑制 IL-1 β 诱导关节软骨细胞凋亡^[12]; 抑制 IL-1、IL-6、TNF- α 及氧自由基的产生与释放, 刺激转化生长因子- β 生成, 干扰 MMPs 代谢, 从而发挥抗炎镇痛作用^[13-14]; 刺激软骨基质物质的形成及促进软骨修复, 从而发挥对关节软骨的保护作用^[15-16]。本研究对 KOA 患者给予以上治疗, 保证了 KOA 的基础治疗。

KOA 属中医学痹证范畴。中医学认为肝主筋, 肾主骨。中老年人肝肾不足, 精血亏虚, 无以濡养筋骨为 KOA 发病的内因; 外感风、寒、湿、热邪为发病的外因。KOA 基本病机为本虚标实, 虚为肝肾不足, 临床表现为腰膝酸软, 头晕耳鸣; 实为瘀血阻络, 湿热内生, 临床表现为关节局部肿痛, 皮温升高, 关节活动不利, 病情缠绵难愈。治宜补益肝肾, 活血化瘀, 清热祛湿。玄武膝痛颗粒方中玄参清热解毒, 消肿散结, 兼有养阴作用; 武靴藤清热凉血, 消肿止痛; 忍冬藤为清热解毒之要药; 白芍药养血柔肝, 合生甘草兼有缓急止痛之功; 当归活血补血, 活血而不伤血, 有祛瘀生新之意; 木瓜舒筋通络止痛; 桑寄生合杜仲有补肝肾、强筋骨、祛风湿之功效; 川牛膝补益肝肾, 通利血脉, 兼有引药下行之意; 生甘草清热泻火解毒, 合白芍药还可缓急止痛, 又能调和诸药。全方具有清热解毒、祛湿消肿、活血化瘀及补益肝肾之功效, 切中 KOA 活动期虚实夹杂的基本病机。

本研究结果显示, 玄武膝痛颗粒治疗 KOA 具有较好的临床疗效, 可明显改善患者膝关节肿胀、疼痛、活动不利和僵硬等临床症状及日常活动评分, 具有较好的抗炎镇痛作用, 下调外周血清 IL-1 和 TNF- α 的表达水平可能是其抗炎镇痛的作用机制之一, 有待今后进一步研究证实。

参考文献

- [1] 陶煜臻. 三位一体通络法治膝关节骨性关节炎临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(5): 25-26.
- [2] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. 中国全科医学: 医生读者版, 2010, 13(9): 9-12.
- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 349-356.
- [4] 张乃铮. 高级临床内科学[M]. 长沙: 中南大学出版社, 2002: 2131-2133.
- [5] Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinical important patient relevant outcomes to (下转 181 页)

2.4 不良反应 2 组在治疗及随访过程中均未出现不良反应。

3 讨论

现代医学认为,变应性鼻炎属 I 型变态反应性疾病,是由全身多种炎症介质、细胞因子和免疫细胞参与的与鼻黏膜局部血管、神经和腺体功能紊乱相关的疾病^[4],是多因素参与、多环节多步骤的级链反应,受遗传和环境的双重影响。西医治疗主要包括避免接触变应原、药物治疗、免疫疗法及手术疗法,其中药物治疗包括抗组胺药、糖皮质激素、肥大细胞膜稳定剂、抗胆碱药及减充血药等。氯雷他定属于第二代抗组胺药,其治疗常年性变应性鼻炎短期效果尚可,远期效果差,复发率高。

变应性鼻炎属中医学鼻鼽范畴。中医学认为本病发生的内因多为脏腑功能失调,外因多为感受风寒,邪气侵袭鼻窍而致。脏腑功能失调以肺、脾、肾虚损为主,其病主要在肺,与脾、肾关系密切。病机为肺气虚寒,卫表不固;脾气虚弱,清阳不升;肾阳不足,温煦失职;或肺经伏热,上犯鼻窍^[5]。我们通过多年临床实践认为,变态反应性疾病的基本病机是正气不足,外邪入侵,邪伏血分。变应性鼻炎作为变态反应性疾病的一种,肺卫气虚在其发病中起关键作用。肺气虚弱,卫表不固,则腠理疏松,风寒邪气乘虚而入,邪聚鼻窍,邪正相搏,肺气不宣,津液停聚,遂致喷嚏、流涕、鼻塞等,发为鼻鼽。气虚祛邪无力,久则邪入血分,与血搏结,瘀滞气血,缠绵不愈,反复发作。病机为肺、脾、肾气虚,甚则阳虚,风邪外袭,内伏血分,风血搏结,久则夹湿夹瘀。故治以益气活血祛风为主,辅以健中补

肺、温阳利湿等。祛风通窍汤即以此为治疗原则组方,方中以炭类药为主,取其直入血分;其中金银花祛风力强,且有收涩止涕之效;再根据辨证,用生黄芪、炙黄芪补益肺卫之气;党参补益脾肺之气;荆芥、防风祛风止痒;当归、紫草活血祛瘀。全方配合,扶正而不留邪,祛瘀而不伤正,使气足表固,营卫协调,共奏益气祛风、通窍活血、利湿止痒、扶正祛邪之效。

本研究结果显示,祛风通窍汤治疗肺卫气虚型常年性变应性鼻炎,能明显改善患者临床症状及体征,近期疗效确切,复发率低。由此可见,中医药从整体出发,以辨证论治为核心,标本兼顾,疗效持久,有效降低复发率,乃求本之治,值得临床推广。

参考文献

- [1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉科分会.变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004 年,兰州)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2005,40(3):166-167.
- [2] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:124.
- [3] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002:390-392.
- [4] 余亚斌,黄平,马兆鑫.截敏祛风 2 号方对变应性鼻炎大鼠鼻黏膜组胺的影响[J].辽宁中医药大学学报,2012,14(7):97-99.
- [5] 阮岩.中西医结合耳鼻咽喉科学[M].广州:广东高等教育出版社,2007:83-84.

(收稿日期:2012-06-21)

(上接 178 页)

- antirheumatic drug therapy in patient with OA of the hip or knee[J].J Rheumatol,1988,15(12):1833-1840.
- [6] 张铁峰,李景峰.细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 在骨关节炎软骨中 mRNA 表达的变化及意义[J].中国现代医生,2008,46(15):116-117.
 - [7] 黄媛霞,段永壮,李康,等.膝关节 OA 患者血清和关节液中 IL-1、MMP-3、TIMP-1 的水平变化及意义[J].山东医药,2010,50(30):59-60.
 - [8] 陈巍,李彬,唐中尧,等.膝骨性关节炎患者关节滑液 IL-1 β 和 TNF- α 的表达及临床意义[J].广东医学,2010,31(15):1998-2000.
 - [9] Scholtissen S,Bruyère O,Neuprez A,et al. Glucosamine sulphate in the treatment of knee osteoarthritis: cost-effectiveness comparison with paracetamol[J].Int J Clin Pract,2010,64(6):756-762.
 - [10] 高清元,李军.评价玻璃酸钠联合氨基葡萄糖治疗膝关节炎性关节炎的临床疗效[J].中国现代药物应用,2010,4(19):106-107.
 - [11] 张江林,梁东风,黄烽,等.双醋瑞因治疗疼痛性膝骨关节

炎的疗效和安全性研究[J].中华风湿病学杂志,2006,10(12):724-725.

- [12] 廖俊琳,王声,刘日光.双醋瑞因对白细胞介素 1 β 诱导软骨细胞凋亡的影响[J].中国组织工程研究,2012,16(7):1161-1164.
- [13] Brahmachari B,Chatterjee S,Ghosh A. Efficacy and safety of diacerein in early knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial[J].Clin Rheumatol,2009,28(10):1193-1198.
- [14] 杨辉,马同敏.双醋瑞因在骨性关节炎治疗中的应用[J].山东医药,2010,50(19):65-66.
- [15] Sharma A,Rathod R,Baliga VP. An open prospective study on postmarketing evaluation of the efficacy and tolerability of diacerein in osteoarthritis of the knee (DOK)[J].J Indian Med Assoc,2008,106(1):54-56,58.
- [16] Bartels EM,Bliddal H,Schndorff PK,et al. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized Placebo-controlled trials[J].Osteoarthritis Cartilage,2010,18(3):289-296.

(收稿日期:2012-06-01)