

# 壮骨片治疗肝肾亏虚型膝关节骨性关节炎的临床研究

邬波<sup>1△</sup> 柳柳<sup>1</sup> 马旭<sup>1</sup> 吴铁伦<sup>2</sup> 杜明昌<sup>1</sup> 谭成波<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:观察壮骨片治疗膝关节骨性关节炎的有效性和安全性。方法:选取膝关节骨性关节炎患者 60 例,采用随机数字表法随机分为 2 组,壮骨片组和双氯芬酸钠组各 30 例。壮骨片组每日给药 2 次,每次 4 片;双氯芬酸钠组每日给药 2 次,每次 50 mg。治疗 4 周后,采用 WOMAC 评分评定患者的临床疗效,并测定血清及关节液的炎性水平。结果:壮骨片和双氯芬酸钠治疗 KOA 效果明显。治疗前两组患者血清炎性因子指标和关节滑膜液炎性细胞数差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后壮骨片组血清中炎性因子的 IL-1,IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平较双氯芬酸钠组略低,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后壮骨片组与双氯芬酸钠组相比,关节液中中性粒细胞计数稍减少,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:口服壮骨片可有效治疗肝肾亏虚型膝关节骨性关节炎,明显降低炎症因子表达。

**[关键词]** 膝关节骨性关节炎;壮骨片;临床疗效;肝肾亏虚型;炎症反应

**[中图分类号]** R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2019)10-0035-04

## The Clinical Study on the Effects of Zhuanggu Tablets on the Treatment of Liver Kidney Deficiency Syndrome of Knee Osteoarthritis

WU Bo<sup>1△</sup> LIU Ye<sup>1</sup> MA Xu<sup>1</sup> WU Tielun<sup>2</sup> DU Mingchang<sup>1</sup> TAN Chengbo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Joint Surgery of Shenyang Orthopaedic Hospital, Shenyang 110044, China;

<sup>2</sup>Department of Pathology of Shenyang Orthopaedic Hospital, Shenyang 110044, China.

**Abstract Objective:** The aim of this study is to investigate the effect of Zhuanggu tablets on inflammatory response of liver kidney deficiency syndrome of knee osteoarthritis. **Methods:** Patients who were diagnosed with liver kidney deficiency syndrome of knee osteoarthritis in Shenyang orthopaedic hospital were selected and divided into two groups by random number table, Zhuanggu group accepted oral Zhuanggu tablet four tablets per time (twice one day for 4 weeks), diclofenac sodium group accepted oral 50 mg diclofenac sodium (twice one day for 4 weeks). Clinical efficacy was evaluated by WOMAC score, serum inflammatory cytokines and the number of inflammatory cells in synovial fluid were recorded for all groups. **Results:** There was no statistically significant difference of serum inflammatory cytokines and the number inflammatory cells in synovial fluid among the three groups before treatment. After treatment, The index of serum inflammatory factors (IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$ ) in Zhuanggu group was a little lower than in diclofenac sodium group and the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). The number of neutrophil in Zhuanggu group was also a little lower than that in diclofenac sodium group, without statistically significant differences ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Oral Zhuanggu tablets can suppress the local inflammatory response in patients with liver kidney deficiency syndrome knee osteoarthritis.

**Keywords:** knee osteoarthritis; Zhuanggu tablets; clinical efficacy; liver kidney deficiency syndrome; inflammatory response

壮骨片为沈阳市骨科医院自主研发的传统中药制剂,由鹿茸、补骨脂、鹿角霜、熟地黄、牡蛎、续断、红参、当归等制备而成,具有补肾健骨,益气养血的功效,临床常用作治疗肝肾虚损、腰膝不利(骨质疏松症)<sup>[1]</sup>。笔者在临床治疗及前期实验中发现,壮骨片对肝肾亏虚型膝关节骨性关节炎也具有一定的治疗作用<sup>[2]</sup>,故本研究通过比较壮骨片和双氯芬酸钠对肝肾亏虚型膝关节骨性

关节炎患者血清中细胞因子及关节滑膜液中炎性细胞浸润的影响,探讨壮骨片在治疗肝肾亏虚型膝关节骨性关节炎炎性反应的有效性、安全性,现报告如下。

### 1 研究对象与方法

#### 1.1 研究对象

选取 2016 年 5 月至 2018 年 5 月期间 60 名患者入组。依就诊先后编序,采用随机双盲法将以上患者分为双氯芬酸钠组和壮骨片组。所有参试人员均签署知情同意书,并报沈阳市骨科医院伦理委员会批准。

#### 1.2 纳入标准

1)符合 2007 年版骨关节炎指南 KOA 诊断标准;

<sup>1</sup> 沈阳市骨科医院关节外科(沈阳,110044)

<sup>2</sup> 沈阳市骨科医院病理科

<sup>△</sup>通信作者 E-mail: wabc967@126.com

2)中医辨证标准:关节疼痛、腰膝酸软、头晕耳鸣、舌紫暗苔薄,脉细而涩;3)放射学标准:采用 K-L 分级分级标准<sup>[3]</sup>将膝关节炎的 X 线表现分为 5 级,选择Ⅲ级(关节间隙变窄较明确,有硬化性改变,中等量骨赘)以下的骨性关节炎患者;4)近 1 个月内未服用过其他药物;5)同意参与本研究,签署知情同意书。

1.3 排除标准

1)不符合诊断及纳入标准;2)合并严重器质性疾病;3)合并有类风湿性关节炎、感染、骨肿瘤和创伤等其他膝关节疾病。4)疗程中患者因个人原因间断用药。

1.4 方法

1.4.1 治疗方法 各组均为口服给药,壮骨片(三七、当归、枸杞、红参、续断、熟地黄、鹿茸等,沈阳市骨科医院药厂生产,规格为每盒 48 片),壮骨片组给予壮骨片每次 4 片,每日 2 次。双氯芬酸钠组给予双氯芬酸钠每次 50 mg,每日 2 次。疗程均为 4 周。

1.4.2 疗效评定方法

1)疗效观察  
参考骨关节炎指数(WOMAC)对各组患者治疗前后的膝关节疼痛、关节僵硬和日常活动困难度(包括上楼、下楼、下蹲)进行评分。疗效评价标准:临床指标改善 $\geq 75\%$ 为优, $\geq 50\% \sim 75\%$ 为良, $\geq 25\% \sim 50\%$ 为可, $< 25\%$ 为差。

2)血清检测  
各组患者均于治疗前、治疗后 4 周末清晨空腹抽血 4 mL,1 000 r/min 离心 5 min,提取血清,采用酶联

免疫吸附法 ELISA(试剂盒购于武汉博士德生物公司)检测 IL-1,IL-6 及 TNF- $\alpha$ 。将标准重组人类 IL-1,IL-6 和 TNF- $\alpha$  与血清标本加入有兔多克隆抗人 IL-1,IL-6 和 TNF- $\alpha$  抗体的 96 孔微滴定量板中,37 ℃ 孵育 1.5 h,不洗。加入酶标二抗 0.1 mL,37 ℃ 孵育 1 h。洗涤 3 次,加入 0.1 mL ABC,37 ℃ 孵育 0.5 h。加入 TMB 显色液 0.1 mL,37 ℃ 孵育 20 min。加入 TMB 终止液。酶标仪 450 nm 下检测吸收率。用标准重组人类 IL-1,IL-6 和 TNF- $\alpha$  绘制标准曲线。每个血清标本检测 3 次,取平均值记录实验数据。

3)关节液炎性细胞测定  
治疗前及疗程结束后取各组患者关节液,推片、干燥、固定,行苏木精-伊红染色。在镜下做中性粒细胞计数:每个切片任意取 10 个高倍视野,计数每个高倍视野下阳性细胞数,计算出平均数即为每张切片的阳性细胞数。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件对所得数据进行统计处理,计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用独立样本  $t$  检验,检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

纳入研究的患者共 60 例,男 25 例,女 35 例;年龄 41~76 岁,平均年龄 59.0 岁;病程 4~24 个月,平均 12.3 个月。所有患者均完成疗程考察。疾病分型:Ⅰ型 15 例,Ⅱ型 25 例,Ⅲ型 20 例,见表 1。

表 1 两组患者基线资料的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	性别/例		年龄/岁	病程/月	疾病分型/例		
	男	女			Ⅰ型	Ⅱ型	Ⅲ型
壮骨片组	13	17	59.9±9.2	11.8±6.0	8	13	9
双氯芬酸钠组	12	18	58.4±10.2	13.3±6.2	7	12	11
统计检验量	$\chi^2 = 0.069$		$t = 0.485$	$t = 0.928$	$\chi^2 = 0.307$		
<i>P</i>	0.793		0.763	0.357	0.858		

2.2 治疗效果比较

治疗前两组疗效观察指标比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后壮骨片组、双氯芬酸钠组患者的膝关节疼痛、关节僵硬和日常活动困难度差异无统计

学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。壮骨片和双氯芬酸钠在治疗 KOA 时都取得了良好的临床疗效,治疗效果明显,两组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

表 2 两组患者治疗前后疗效观察指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	膝关节疼痛	关节僵硬	日常活动困难度
壮骨片组	治疗前	30.93±8.76	13.33±4.65	120.00±28.61
	治疗后	8.43±5.03	7.17±4.84	58.67±24.74
双氯芬酸钠组	治疗前	32.10±8.81	13.50±4.71	127.73±30.53
	治疗后	6.27±3.90	5.50±3.06	47.00±21.34
<i>t</i>		1.86	1.60	1.96
<i>P</i>		0.068	0.116	0.055

注:*t* 值和 *P* 值为治疗后组间比较。

表 3 两组患者的临床效果比较(例)

组别	例数	优	良	可	差	总有效率/%
双氯芬酸钠组	30	7	10	9	4	86.67
壮骨片组	30	5	12	6	7	76.67

2.3 血清中炎性因子的检测

治疗前两组血清中炎性因子水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后壮骨片组血清中炎性因子的 IL-1,IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平较双氯芬酸钠略降低,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 4。

表 4 两组病例治疗前后血清中炎症因子的水平(̄±s)

组别	时间	IL-1	IL-6	TNF-α
壮骨片组	治疗前	35.46±17.32	33.85±14.29	1.47±0.53
	治疗后	12.89±7.82	17.24±8.94	0.74±0.37
双氯芬酸钠组	治疗前	34.52±16.88	34.49±15.16	1.38±0.42
	治疗后	10.25±6.13	13.38±6.64	0.58±0.29
<i>t</i>		1.46	1.90	1.86
<i>P</i>		0.151	0.063	0.067

注:*t* 值和 *P* 值为治疗后组间比较。

2.4 关节液中中性粒细胞计数

治疗前两组关节液液基平片中性粒细胞数量无明显差异。治疗后壮骨片组关节液液基平片中性粒细胞

数较双氯芬酸钠组数量略降低,差异无统计学意义(*P* >0.05),见图 1 及表 5。

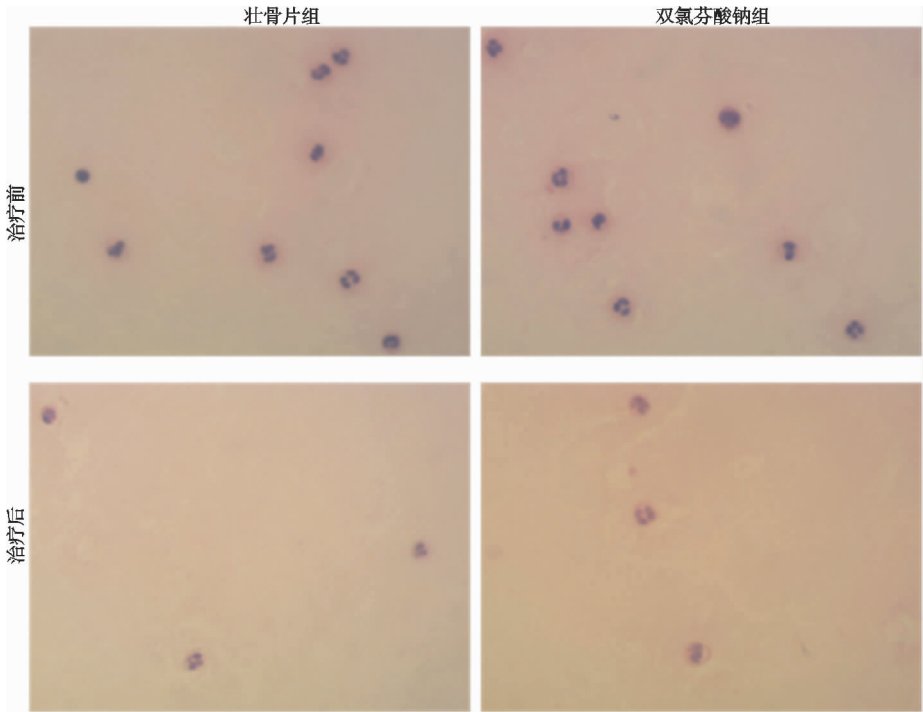


图 1 中性粒细胞计数(400×)

表 5 两组病例治疗前后关节液中中性粒细胞计数(̄±s)

组别	治疗前	治疗后
壮骨片组	7.83±1.78	3.03±1.03
双氯芬酸钠组	7.93±1.80	2.67±0.99
<i>t</i>		1.38
<i>P</i>		0.173

注:*t* 值和 *P* 值为治疗后组间比较。

3 讨论

在传统中医领域,骨关节炎又属骨痹范畴,是最常见的关节疾病,也是导致残疾的主要原因<sup>[3,4]</sup>。《中藏经》中有“痹者,闭也,五脏六腑,感于邪气”,指出骨痹乃伤于五脏,而邪气妄入所致,认为骨痹的发病与正气不足、外邪侵袭有关。在现代医学领域中,膝关节骨性关节炎许多致病因素已经被确定,如性别<sup>[5]</sup>、年龄<sup>[6]</sup>、生物力学特征<sup>[7]</sup>以及炎症过程<sup>[8]</sup>等因素,但目前对膝 OA 的治疗仅限于改善症状,不能延缓疾病的进展。所以膝关节骨性关节炎治疗最终目标是将疼痛感消除,改善关节功能并且对其起到保护作用,对骨关节炎

的病程进展真正起到延缓的作用<sup>[9]</sup>。大多数研究致力于开发新的治疗膝 OA 的方法,由于西药不良反应的局限性及传统手术的创伤性,中药受到了越来越多的关注<sup>[10,11]</sup>。近年来,中药在 OA 的体外研究和动物模型方面已经取得了可喜的成果,在控制疼痛、抑制炎症介质及关节组织的降解上具有一定作用<sup>[12,13]</sup>。壮骨片为沈阳市骨科医院自主研发的具有 50 余年历史的传统中药制剂,采用传统中草药鹿茸、补骨脂、鹿角霜、熟地黄、牡蛎、续断、红参、当归等制备而成,具有补肾健骨、益气活血、强壮筋骨之功效<sup>[1,14]</sup>,广泛应用于临床治疗骨质疏松症,疗效确切。通观全方,方中以鹿茸为君药,补肾阳,益精血,强筋壮骨,主腰背痛;红参、当归补气养血,熟地、山萸肉、枸杞子补肾益精,续断、杜仲、鹿角霜助鹿茸补益肾阳,何首乌养血,益精添髓,以上诸药阴生阳长,阳长阴生,助气血精髓之生化,强筋壮骨之功效。笔者发现壮骨片除有效提高骨细胞活力、促进骨形成、增加骨密度和骨量外,还可抑制破骨细胞在骨片上形成的吸收陷窝的增

加与扩张,从而具有治疗膝关节骨性关节炎的作用。故本实验旨在研究膝关节骨性关节炎治疗中,壮骨片对炎症反应的影响,对其有效性进一步考察,为临床应用提供指导。

近年来,人们对于该病的发生和发展有关的炎症途径越来越感兴趣,这些炎症因子有待进一步研究,它们可能成为治疗的潜在靶点<sup>[15]</sup>。骨关节炎的发生与细胞因子和炎症介质有关,包括白细胞介素 1 (IL-1)、白细胞介素 6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )<sup>[16-18]</sup>。IL-1 影响软骨细胞的正常代谢过程,还可以刺激滑膜和软骨细胞合成分泌软骨基质金属蛋白酶,干扰软骨细胞的合成机制,起到抑制软骨修复和促进软骨退变作用;IL-6 是 T 淋巴细胞分泌的一种炎症促进细胞因子,抑制制关节内糖蛋白的合成,促进成纤维细胞和基质小分子的降解,从而破坏软骨的结构和功能。TNF- $\alpha$  能促进成纤维细胞样滑膜细胞增殖,进而导致滑膜组织纤维再生及软骨基质降解。在本研究中,治疗后壮骨片组血清炎症因子指标和关节滑膜液炎症细胞数均略低于双氯酚酸钠组,但是两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。双氯芬酸钠具有消炎、镇痛的作用,起效迅速,是临床上常用的抗炎药物,但容易引起患者恶心、呕吐等消化道的不良反应。而壮骨片不仅具有和双氯酚酸钠同样的抗炎作用,而且副作用小,适宜多疗程服用,对患者的服药的依从性影响较小,可有效治疗肝肾亏虚型膝关节骨性关节炎。在本临床研究效果结果中,两组共有 11 例患者存在较差的临床疗效,经考察发现,该 11 名患者均存在过度行走、肥胖、长期活动于空调房等由长时间缓慢积累造成关节劳损、寒冷及生物力学特征改变的情况,进而膝关节骨性关节炎的症状不能得到良好改善。药物治疗对于膝关节骨性关节炎有一定的缓解作用,但良好的生活习惯、合理的饮食、适当的运动也是降低发病率的一个重要因素。

本研究具有一定的局限性,影响膝关节骨性关节炎的炎症反应的细胞因子有很多,本研究只选取了较有代表性的三项指标,其他的一些细胞因子有待进一步检测。此外,本研究为样本量较小的临床研究,其结果有待进一步的多中心大样本的研究验证,而且壮骨片对膝关节骨性关节炎的作用机理仍有待进一步探索。

## 参考文献

- [1] 郭波,柳柳,马旭,等.不同中药制剂治疗骨质疏松的临床观察[J].中华中医药学刊,2016,34(11):2567-2569.
- [2] 郭波,柳柳,马旭,等.骨髓间充质干细胞体外分化过程中复方接骨片和壮骨片含药血清的作用[J].中国组织工程研究,2017,21(33):5262-5267.
- [3] 王国栋,王学超,刘赞,等.温经止痛膏治疗膝关节骨性关节炎的临床研究[J].中国中医骨伤科杂志,2014,22(1):20-22.
- [4] YOSHIMURA N, MURAKI S, NAKAMURA K, et al. Epidemiology of the locomotive syndrome; the research on

- osteoarthritis/osteoporosis against disability study 2005—2015[J]. Modern Rheumatology, 2016, 27(1): 1-7.
- [5] PHINYOMARK A, OSIS S T, HETTINGA B A, et al. Gender differences in gait kinematics for patients with knee osteoarthritis[J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2016, 17(1): 157.
- [6] PEREIRA D, SEVERO M, RAMOS E, et al. Potential role of age, sex, body mass index and pain to identify patients with knee osteoarthritis[J]. Int J Rheum Dis, 2017, 20(2): 190-198.
- [7] VAN ROSSOM S, WESSELING M, SMITH C R, et al. The influence of knee joint geometry and alignment on the tibiofemoral load distribution: a computational study[J]. Knee, 2019, 18: 30525-30528.
- [8] NEOGI T, GUERMAZI A, ROEMER F, et al. Association of joint inflammation with pain sensitization in knee osteoarthritis: the multicenter osteoarthritis study[J]. Arthritis & Rheumatology, 2016, 68(3): 654-661.
- [9] NGUYEN C, MARIE-MARTINE L, POIRAUDEAU S, et al. Rehabilitation (exercise and strength training) and osteoarthritis: a critical narrative review[J]. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine, 2016, 59(3): 190-195.
- [10] 戴政文,杨功旭,邓小川.健骨汤治疗早中期膝骨性关节炎的临床研究[J].中国中医骨伤科杂志,2015,23(3):26-28.
- [11] 陈健荣,包杭生,卢国良,等.独活寄生汤对膝关节骨性关节炎患者关节液细胞因子水平影响的临床研究——附 40 例临床资料[J].江苏中医药,2018,50(11):51-53.
- [12] 陈海霞,张开伟,马文娟,等.补肾活血汤干预骨质疏松并骨关节炎模型兔软骨多种细胞因子 mRNA 的表达[J].中国组织工程研究,2018,22(32):5123-5132.
- [13] 范华雨,张向东.中药外用治疗膝骨性关节炎机制的研究进展[J].中国中医骨伤科杂志,2018,26(10):87-89.
- [14] 郭波,马旭,柳柳,等.不同中药制剂治疗骨折临床观察[J].辽宁中医药大学学报,2014,16(6):5-7.
- [15] LOESER R F, COLLINS J A, DIEKMAN B O. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2016, 12(7): 412-420.
- [16] LI Z M, LI M. Improvement in orthopedic outcome score and reduction in IL-1 $\beta$ , CXCL13, and TNF- $\alpha$  in synovial fluid of osteoarthritis patients following arthroscopic knee surgery[J]. Genet Mol Res, 2017, 16(3). doi: 10.4238/gmr126039487.
- [17] DAS GUPTA E, NG W R, WONG S F, et al. Correlation of serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and interleukin-16 (IL-16) levels with disease severity in primary knee osteoarthritis: a pilot study in a Malaysian population[J]. PLoS One, 2017, 12(9): e0184802.
- [18] MIN S, WANG C, LU W, et al. Serum levels of the bone turnover markers dickkopf-1, osteoprotegerin, and TNF- $\alpha$  in knee osteoarthritis patients[J]. Clinical Rheumatology, 2017, 36(10): 2351-2358.

(收稿日期:2019-06-01)