

加味青娥丸治疗肾虚血瘀型膝骨关节炎 合并骨质疏松症的疗效观察

夏雪¹ 沈霖^{2△} 帅波^{2△} 凌家艳¹

[摘要] **目的:**探讨加味青娥丸治疗肾虚血瘀型膝骨关节炎合并骨质疏松症的临床疗效及对骨代谢水平和炎症因子的影响。**方法:**选择80名膝骨关节炎并伴有骨质疏松症的患者作为研究对象,随机分为观察组和对照组,各40例。观察组患者服用加味青娥丸12周,对照组患者口服塞来昔布2周及阿仑膦酸钠12周。观察治疗前后两组患者视觉模拟量表(VAS)评分、西安大略和麦克斯特大学(WOMAC)骨关节炎指数评分、骨代谢指标及炎症因子水平。**结果:**治疗后患者VAS评分和WOMAC评分较治疗前差异有统计学意义($P < 0.05$),且治疗后观察组评分明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后患者 β -CTX及PINP水平较治疗前差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后观察组水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后患者IL-6、TNF- α 、IL-10水平较治疗前差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**加味青娥丸能明显缓解膝骨关节炎合并骨质疏松症患者临床症状,同时调节骨代谢标志物,改善炎症水平。

[关键词] 加味青娥丸;膝关节;骨质疏松症;骨代谢指标;炎症因子

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2025)01-0052-04

DOI: 10.20085/j.cnki.issn1005-0205.250111

Clinical Efficacy of Jiawei Qing'e Pill on the Treatment of Knee Osteoarthritis of Kidney Deficiency and Blood Stasis Type Combined Osteoporosis

XIA Xue¹ SHEN Lin^{2△} SHUAI Bo^{2△} LING Jiayan¹

¹ Wuhan Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan 430022, China;

² Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China.

Abstract Objective: To investigate the clinical efficacy of Jiawei Qing'e pill on the treatment of knee osteoarthritis (KOA) with kidney deficiency and blood stasis type combined with osteoporosis (OP), and its efficacy on bone metabolism and inflammatory factors. **Methods:** A total of 80 patients with KOA complicated with OP were selected as the research objects, and were randomly divided into observation group (40 cases) and control group (40 cases). The observation group was treated with Jiawei Qing'e pill for 12 weeks, and the control group was treated with oral celecoxib for 2 weeks and alendronate for 12 weeks. The visual analogue scale (VAS) scores, Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) osteoarthritis index scores, bone metabolism indexes and inflammatory factors of the two groups were observed before and after treatment. **Results:** After treatment, the levels of VAS scores and WOMAC scores in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the levels of β -CTX and PINP in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of VAS scores and WOMAC scores in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment,

the levels of IL-6, TNF- α and IL-10 were statistically different from those before treatment ($P < 0.05$), and the levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Jiawei Qing'e pills can effectively relieve the clinical symptoms of KOA patients with OP, regulate bone metabolism markers, and improve the level of inflammation.

基金项目:中央高校基本科研业务费专项基金项目
(2019kfyRCPY093)

¹ 武汉市中西医结合医院(武汉,430022)

² 华中科技大学同济医学院附属协和医院

△通信作者 E-mail:shenlinhb@sina.cn(沈霖)

bobo3137@126.com(帅波)

Keywords: Jiawei Qing'e pill; knee joint; osteoporosis; bone metabolism index; inflammatory factors

膝骨关节炎(KOA)以疼痛、肿胀、变形和功能障碍为主要特征^[1],骨质疏松症(OP)是一种慢性的代谢性骨病,其特点为骨量减少、骨密度降低以及骨组织的微观结构受损,这些变化使得骨骼变得脆弱,从而增加了骨折的风险^[2]。在临床实践中,膝骨关节炎和骨质疏松症是老年人中常见的疾病,并且常常同时存在^[3],随着社会老龄化的加速,这两种疾病的发病率呈逐年上升的趋势,对老年人的生活质量造成了严重影响,降低这两种疾病的发病率已成为临床实践中迫切需要解决的问题^[4]。目前膝骨关节炎和骨质疏松症的共同病因和病理机制仍然不清楚,临床治疗方法包括西药治疗、手术治疗以及中医药治疗等,其中中医药治疗膝骨关节炎合并骨质疏松症有显著疗效^[5]。本课题组通过前期研究发现,古方青娥丸对绝经后骨质疏松肾虚血瘀证有显著疗效^[6]。本研究旨在探讨加味青娥丸治疗肾虚血瘀型膝骨关节炎合并骨质疏松症患者的临床疗效及其对骨代谢标志物和炎症因子的影响,现报告如下。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

本研究选取在武汉市中西医结合医院中医科就诊的 80 例膝骨关节炎合并骨质疏松症患者作为研究对象,随机分为观察组和对照组,各 40 例。本研究获得医院伦理委员会批准,患者知情同意。

1.2 诊断标准

膝骨关节炎的西医诊断根据《骨关节炎诊疗指南(2021 年版)》标准,包括^[7]:1)膝关节疼痛伴僵硬和活动受限,且这些症状持续超过 1 个月;2)X 线片显示关节间隙变窄,关节边缘出现增生的骨赘;3)关节活动会发出摩擦音;4)患者年龄超过 40 岁;5)晨僵时间通常不超过 30 min;6)关节液检查发现白细胞计数低于 2 000/mL。确诊须满足 1)2)或 1)3)4)5) 或 1)3)5) 6)条。骨质疏松症的诊断依据《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022 年版)》^[8]。中医诊断参照《膝骨关节炎中西医结合诊疗指南(2023 年版)》^[9]及《中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2020 年版)》^[10]标准,肾虚血瘀证表现为关节刺痛、肿胀、痿软无力,腰膝酸软乏力,耳鸣、失眠、健忘等症状,舌质暗,有瘀点,脉弦细。

1.3 纳入标准

1)符合上述诊断标准;2)自愿参加本研究并签署知情同意书;3)年龄为 45~70 岁;4)X 线检查显示 K-L 分级为 I~III 级;5)近 1 个月内未使用其他相关药物治疗。

1.4 排除标准

1)有感染性关节炎、类风湿性关节炎、甲状腺疾病

等影响骨代谢性疾病者;2)严重的心脑血管疾病、恶性肿瘤、肝肾功能不全等基础疾病患者;3)近 1 个月内服用激素的患者;4)对本研究药物不耐受者。

1.5 方法

1.5.1 治疗方法 观察组服用加味青娥丸治疗,加味青娥丸的制作方法如下^[11]:首先取杜仲 480 g,去皮后用姜汁浸泡并炒干;补骨脂 240 g,需用酒浸泡后炒干;核桃仁 150 g,去壳及薄膜;丹参 240 g 和大蒜 120 g,将大蒜煮熟后干燥处理。接着将杜仲、丹参、补骨脂研磨成细粉,核桃仁捣碎成细末,然后与前述粉末混合均匀,过筛以确保细腻度。在制作过程中,每 100 g 该粉末混合物中加入 50~70 g 的炼蜜搅拌均匀,制成大蜜丸。3 次/d,1 丸/次,服用 3 个月。

对照组采用塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司,规格为 0.2 g,6 片)口服,1 次/d,1 片/次,服用 2 周;阿仑膦酸钠片(杭州默沙东制药有限公司,规格为 70 mg,1 片)1 次/周,1 片/次,服用 3 个月。

1.5.2 疗效评定方法 1)膝关节疼痛评分:通过视觉模拟量表(VAS)评分对患者膝关节的疼痛程度进行定量评价,并在 0~10 分之间进行评分,分值越高表示疼痛越剧烈。2)用西安大略和麦克马斯特大学(WOMAC)骨关节炎指数评分量表评价膝骨关节炎的严重程度:该量表包括 24 个问题,每个问题的分值范围为 0~4 分,总分越高表示症状越严重。3)血清指标:抽取患者治疗前和治疗后空腹静脉血 3~5 mL,3 000 r/min 离心,用 ELISA 技术检测血清中关键生化指标的水平,包括 β -CTX(I 型胶原 β -羧端肽)、T-PINP(总 I 型前胶原氨基端前肽)、IL-6(白细胞介素-6)、TNF- α (肿瘤坏死因子- α)及 IL-10(白细胞介素-10),以评估骨代谢指标和炎症水平。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,组间比较采用 *t* 检验,而计数资料用卡方检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者年龄、病程等一般资料见表 1,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究共脱落 3 例患者,观察组 1 例患者因使用非甾体抗炎药脱落,对照组 2 例患者自行放弃。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数 /例	性别		平均年龄/岁 ($\bar{x} \pm s$)	病程/年 ($\bar{x} \pm s$)
		男/例	女/例		
观察组	39	20	19	60.45 \pm 3.62	4.57 \pm 0.63
对照组	38	21	17	60.50 \pm 3.54	4.62 \pm 0.83

2.2 两组患者临床疗效比较

两组患者 VAS 评分及 WOMAC 评分较治疗前差异有统计学意义($P < 0.05$), 观察组患者治疗后 VAS 评分及 WOMAC 评分较对照组显著降低, 其症状改善更为显著, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数/例	VAS 评分		WOMAC 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	38	4.30 ± 1.15	2.66 ± 0.53	45.26 ± 6.41	34.03 ± 6.28
观察组	39	4.27 ± 1.58	1.85 ± 0.46 ¹⁾²⁾	45.11 ± 7.01	24.31 ± 6.16 ¹⁾²⁾
<i>t</i>		1.297	3.289	1.540	2.526
<i>P</i>		0.202	0.002	0.137	0.016

注: 1) 与治疗前比较, $P < 0.05$; 2) 治疗后组间比较, $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者骨代谢水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	β -CTX		PINP	
		治疗前/(ng · mL ⁻¹)	治疗后/(ng · mL ⁻¹)	治疗前/(μ g · L ⁻¹)	治疗后/(μ g · L ⁻¹)
对照组	38	0.61 ± 0.15	0.46 ± 0.11	51.45 ± 13.49	40.04 ± 12.17
观察组	39	0.62 ± 0.14	0.43 ± 0.09 ¹⁾²⁾	50.03 ± 17.32	34.40 ± 14.55 ¹⁾²⁾
<i>t</i>		0.889	2.894	0.717	3.068
<i>P</i>		0.399	0.0062	0.482	0.004

注: 1) 与治疗前比较, $P < 0.05$; 2) 治疗后组间比较, $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者炎症因子水平比较

两组患者 IL-6、TNF- α 、IL-10 水平较治疗前差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者治疗后

2.3 两组患者骨代谢水平比较

两组患者 β -CTX 及 PINP 水平较治疗前差异有统计学意义($P < 0.05$), 观察组患者治疗后 β -CTX 及 PINP 水平较对照组显著降低, 其骨代谢改善更为显著, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

IL-6、TNF- α 、IL-10 水平较对照组显著降低, 其炎症反应减轻更为显著, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者炎症因子比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	例数/例	IL-6		TNF- α		IL-10	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	38	39.87 ± 8.36	28.65 ± 6.23	146.99 ± 28.34	119.20 ± 26.03	32.43 ± 5.32	22.28 ± 4.98
观察组	39	40.45 ± 7.41	21.75 ± 5.33 ¹⁾²⁾	139.06 ± 24.78	99.29 ± 21.44 ¹⁾²⁾	33.88 ± 5.86	17.32 ± 3.74 ¹⁾²⁾
<i>t</i>		0.849	3.057	1.476	2.402	1.142	2.459
<i>P</i>		0.418	0.004 1	0.154	0.021	0.277	0.018 4

注: 1) 与治疗前比较, $P < 0.05$; 2) 治疗后组间比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

膝骨关节炎以关节软骨慢性退行性病变为主要症状, 而骨质疏松症是一种影响全身骨骼的代谢性骨病, 这两种病多见于老年人, 尤其是更年期后的女性, 并且随着年龄的增长呈上升趋势。骨质疏松症可能是导致膝骨关节炎的一个原因, 膝骨关节炎的患者中常有较高的骨质疏松症发生率^[12]。同样地, 在骨质疏松症患者中, 也有很大比例同时患有膝骨关节炎。Yoon 等^[13]研究发现, 较高的骨密度可以防止骨质疏松症的发生, 延缓膝骨关节炎的进展, 并对关节间隙起到保护作用。双膦酸盐对于患有膝骨关节炎合并骨质疏松症的患者是一种有效的治疗选择, 其主要通过增强骨密度和抑制破骨细胞的功能来发挥作用^[14]。患者按照规范的用药指导服用这些药物能够促进骨骼的生长和增加骨质的总量^[15]。传统中医药治疗该病有多靶点作用和显著疗效, 在临床治疗中占据重要地位。

中医学中膝骨关节炎和骨质疏松症被归类为“骨痹”和“骨痿”, 这些病症的共同特点是本虚标实。《景岳全书·痿证》中提到“肾者……则骨枯而髓虚……发为骨痿”, 《张氏医通》记载“膝为筋之府……膝痛无不因肝肾虚者”, 认为肾虚是许多疾病治疗的基础。随着年龄的增长, 人体的气血逐渐亏虚, 容易受到外界邪气的侵袭, 导致气血瘀滞和络脉阻塞。因此, 治疗膝骨关节炎和骨质疏松症的关键在于补充肾气、活血化瘀。加味青娥丸由杜仲、补骨脂、丹参、胡桃仁组成, 杜仲能补肝肾、强筋骨, 补骨脂暖肾助阳, 胡桃肉补肾固精, 大蒜疏通经络祛瘀, 丹参活血止痛, 全方共同发挥补益肾气、活血化瘀的功效。本课题组前期研究发现, 加味青娥丸对绝经后骨质疏松具有较好的疗效^[16], 补肾活血法治疗膝骨关节炎合并骨质疏松症疗效显著, 明显缓解疼痛症状^[17]。本研究结果显示治疗后观察组 VAS 评分和 WOMAC 评分明显降低, 说明加味青娥丸能明

显缓解膝骨关节炎合并骨质疏松症患者疼痛症状,改善膝关节功能,具有显著的临床疗效。

膝骨关节炎和骨质疏松症在病理机制上有一些共同点,在膝骨关节炎的发展过程中,除了软骨细胞的激活外,I型和X型胶原的合成增加及其降解过程的加剧也起着重要作用。PINP是衡量骨生成活动的一个指标,而 β -CTX则反映了破骨细胞对骨质吸收的活跃程度。通过补肾和活血化瘀的治疗方法可以改善同时患有膝骨关节炎和骨质疏松症的患者骨骼代谢状态^[18]。观察组患者 β -CTX和PINP水平表现为显著下降,这说明服用加味青娥丸能够改善同时患有膝骨关节炎和骨质疏松症患者的骨代谢状况。当膝骨关节炎与骨质疏松症共存时,患者体内会处于一种慢性炎症状态^[19]。在这种状态下,多种炎症因子的水平会升高,这些因子不仅能刺激破骨细胞的增加和分化,还能激活成骨细胞,从而加速疾病的进展^[20]。尹伟等^[21]研究发现,相比仅有膝骨关节炎或骨质疏松症的患者,膝骨关节炎合并骨质疏松症的患者炎症因子IL-6和TNF- α 水平明显升高。本研究结果表明,经过治疗后患者的IL-6、TNF- α 和IL-10水平都有所下降,且观察组的下降幅度明显大于对照组,这表明加味青娥丸能够明显降低患者体内的炎症因子水平。

综上所述,加味青娥丸治疗膝骨关节炎合并骨质疏松症疗效显著,不仅明显缓解了疼痛症状,改善了骨代谢标志物,且降低了炎症因子的水平,从而展现出良好的临床效果,这种治疗效果可能是通过抑制炎症因子的分泌和减轻炎症反应来实现的。但是本研究样本数量有限,其确切的作用机制仍需要进一步探索。

参考文献

[1] GLYN-JONES S, PALMER A J R, AGRICOLA R, et al. Osteoarthritis[J]. Lancet, 2015, 386(9991): 376-387.

[2] ZHANG L, ZHENG Y L, WANG R, et al. Exercise for osteoporosis: a literature review of pathology and mechanism[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 1005665.

[3] 黄刚, 苏新平, 朱克俭, 等. 加减止痛健骨方联合依降钙素治疗膝骨关节炎合并骨质疏松症的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(10): 106-110.

[4] 白璧辉, 谢兴文, 李鼎鹏, 等. 我国近5年来骨质疏松症流行病学研究现状[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(2): 253-258.

[5] 李清华, 杨焜, 方锐. 中医药治疗膝骨性关节炎合并原发性骨质疏松症临床进展[J]. 新疆中医药, 2017, 35(6): 139-142.

[6] 夏雪, 马陈, 沈霖, 等. 古方青娥丸治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(7):

20-22.

[7] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组, 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院), 等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)[J]. 中华骨科杂志, 2021, 41(18): 1291-1314.

[8] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J]. 中国全科医学, 2023, 26(14): 1671-1691.

[9] 中华中医药学会. 膝骨关节炎中西医结合诊疗指南(2023年版)[J]. 中医正骨, 2023, 35(6): 1-10.

[10] 中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会中医药专家委员会. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2020)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(12): 1717-1725.

[11] SHUAI B, ZHU R, YANG Y P, et al. Positive effects of Qing'e Pill (青娥丸) on trabecular microarchitecture and its mechanical properties in osteopenic ovariectomised mice[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2019, 25(4): 270-277.

[12] 刘姣, 潘黎, 谭波涛, 等. 骨关节炎与骨质疏松症的相关性研究分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(2): 279-283.

[13] YOON C, CHANG M J, CHANG C B, et al. Bone mineral density around the knee joint: correlation with central bone mineral density and associated factors[J]. J Clin Densitom, 2020, 23(1): 82-91.

[14] 叶峥. 唑来磷酸钠对绝经后女性骨密度的影响[J]. 中国临床研究, 2016, 29(1): 101-102.

[15] 吴雨朔, 池玥, 夏维波. 骨质疏松症患者双膦酸盐药物假期获益与风险[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2023, 16(6): 595-602.

[16] 方正中, 孙奎, 宋阳春, 等. 加味青娥丸联合温针灸治疗肾虚血瘀型绝经后骨量减少的临床观察[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(9): 1873-1879.

[17] 王磊, 沙湖, 王翠平, 等. 补肾活血汤治疗膝骨关节炎合并骨质疏松症疗效及对骨代谢标志物水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(6): 225-228.

[18] 刘军, 卢靖雯. 藤黄健骨胶囊治疗膝骨关节炎合并骨质疏松症临床分析[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(6): 105-107.

[19] GOLDRING S R, GOLDRING M B. Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function and cartilage-bone crosstalk[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2016, 12(11): 632-644.

[20] 沃晓磊. 老年骨质疏松骨折患者血清各类炎症细胞因子表达分析[J]. 中国老年保健医学, 2016, 14(1): 62-63.

[21] 尹伟, 杨斌辉, 张波, 等. 骨质疏松症合并膝骨性关节炎患者骨密度及血清骨代谢指标、炎症因子水平研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(8): 1121-1124.

(收稿日期: 2024-07-17)