

· 临床研究 ·

柔肝和化痰中药复方对膝骨关节炎患者关节功能及关节液软骨寡聚基质蛋白浓度的影响

王学宗¹, 郑昱新¹, 曹月龙², 顾新丰¹, 庞坚², 詹红生²

(1. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203;

2. 上海市中医药研究院骨伤科研究所, 上海 201203)

摘要 目的:比较柔肝和化痰中药复方对膝骨关节炎患者膝关节功能及关节液软骨寡聚基质蛋白浓度的影响及其安全性。**方法:**将 61 例符合要求的膝骨关节炎患者随机分为 2 组, I 组 32 例, II 组 29 例。I 组患者口服柔肝中药复方治疗, II 组口服化痰中药复方治疗。分别于治疗前和治疗 4 周后采用酶联免疫吸附法测定患者膝关节液中软骨寡聚基质蛋白的浓度, 并采用自拟的膝关节功能评分量表评定患者的膝关节功能, 同时观察记录 2 组患者治疗期间的不良反应发生情况。**结果:**①关节液 COMP 浓度测定结果。治疗前 2 组患者膝关节液中软骨寡聚基质蛋白浓度比较, 差异无统计学意义[$(4.35 \pm 1.42) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $(4.77 \pm 1.74) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t = 1.437$, $P = 0.601$]; 治疗后 2 组患者膝关节滑液中软骨寡聚基质蛋白浓度均降低[$(4.21 \pm 1.66) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $(3.51 \pm 1.25) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$], II 组降低程度更明显[$(0.35 \pm 0.12) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $(1.05 \pm 0.09) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t = 4.024$, $P = 0.038$]。②膝关节功能评定结果。治疗前 2 组患者膝关节功能评分比较, 差异无统计学意义[(20.63 ± 4.89) 分, (19.94 ± 4.92) 分, $t = 1.458$, $P = 0.546$]; 治疗后 2 组患者膝关节功能评分均降低[(9.25 ± 3.01) 分, (9.13 ± 2.83) 分], 2 组治疗前后降低程度比较, 差异无统计学意义[(10.54 ± 4.15) 分, (9.97 ± 4.07) 分, $t = 1.913$, $P = 0.205$]。③不良反应评定结果。2 组患者治疗期间均未发生与药物相关的不良反应。**结论:**与柔肝中药复方相比, 化痰中药复方能更好地抑制膝骨关节炎患者软骨寡聚基质蛋白分泌, 但二者改善膝关节功能的作用及其安全性相当。

关键词 骨关节炎, 膝 软骨寡聚基质蛋白 关节功能 柔肝 祛痰 治疗, 临床研究性

Effect of nourishing liver compounds(TCD) and expelling phlegm compounds(TCD) on knee joint function and the synovial fluid concentration of cartilage oligomeric matrix protein in patients with knee osteoarthritis

Wang Xuezhong*, Zheng Yuxin, Cao Yuelong, Gu Xinfeng, Pang Jian, Zhan Hongsheng. * Shuguang Hospital affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

ABSTRACT Objective: To compare nourishing liver compounds(TCD) with expelling phlegm compounds(TCD) in the safety and effect on knee joint function and the synovial fluid concentration of cartilage oligomeric matrix protein(COMP) in patients with knee osteoarthritis.

Methods: Sixty-one patients with knee osteoarthritis were included into the study and were randomly divided into 2 groups, 32 patients in group I were administrated with nourishing liver compounds(TCD), while the others in group II were administrated with expelling phlegm compounds(TCD). The synovial fluid concentration of COMP were detected by enzyme-linked immunosorbent assay before the treatment and 4 weeks after the treatment respectively, and the knee joint functions were evaluated according to the self-designed knee joint function scale. Meantime, the adverse reactions were observed and recorded. **Results:** There was no statistical difference in the concentration of COMP in synovial fluid between the 2 groups before the treatment(4.35 ± 1.42 vs $4.77 \pm 1.74 \text{ ng/mL}$, $t = 1.437$, $P = 0.601$), while the COMP concentration decreased in both of the 2 groups after the treatment, and the COMP concentration decreased more significantly in the group II(0.35 ± 0.12 vs $1.05 \pm 0.09 \text{ ng/mL}$, $t = 4.024$, $P = 0.038$). There was no statistical difference in knee joint functional scores between the 2 groups before the treatment(20.63 ± 4.89 vs 19.94 ± 4.92 points, $t = 1.458$, $P = 0.546$), while the knee joint function scores decreased in both of the 2 groups after the treatment(9.25 ± 3.01 vs 9.13 ± 2.83 points), and there was no statistical difference between the 2 groups in the degree of decrease in knee joint function scores(10.54 ± 4.15 vs 9.97 ± 4.07 points, $t = 1.913$, $P = 0.205$). No adverse reactions related to drugs were found during the treatment in both of the 2 groups. **Conclusion:** For patients

基金项目: 国家十一五支撑计划项目(2007BAI20B033), “中医骨伤科学”国家重点学科项目(100508), “海派中医流派传承研究基地”项目(ZYSNXD-CC-HPGC-JD-001), 上海市教委项目(08cz025), 上海市科委重点科技攻关项目(11DZ1972902)

通讯作者: 郑昱新 E-mail: sg_zyx1728@126.com

with knee osteoarthritis,nourishing liver compounds(TCD) and expelling phlegm compounds(TCD) have similar effects in improving the knee joint function,and they are similar to each other in safety,while the latter is more helpful to inhibit the secretion of COMP.

Key words Osteoarthritis,knee;Cartilage oligomeric matrix protein;Joint function;Nourishing liver;Expelling phlegm;Therapies,investigational

膝骨关节炎(knee osteoarthritis,KOA)是老年人的常见病和多发病,严重影响患者的生活质量^[1-2]。经药物治疗后,大多数 KOA 患者的病情可以得到改善。软骨寡聚基质蛋白(cartilage oligomeric matrix protein,COMP)作为 KOA 诊断和预后监测的一个重要指标,可快速有效地评估药物疗效^[3]。具有柔肝和化痰功效的中药可以抑制 KOA 患者滑膜细胞增殖及 COMP 分泌^[4-6],具有很好的临床疗效^[7-9]。2009 年 3 月至 2011 年 3 月,我们对柔肝和化痰中药复方对 KOA 患者膝关节功能及关节液 COMP 浓度的影响进行了对比研究,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的患者共 61 例,均为上海中医药大学附属曙光医院门诊病例,男 7 例,女 54 例。年龄 42~75 岁,中位数 59 岁。左膝病变 29 例,右膝病变 32 例。病程 1~78 个月,中位数 7 个月。按照 Kellgren-Lawrence 分级标准^[10],I 级 16 例、II 级 29、III 级 16 例。

1.2 诊断标准 西医诊断标准采用美国风湿病学会修订的 KOA 诊断标准^[11]:①1 个月来大多数时间有膝关节疼痛;②X 线片示关节边缘有骨赘形成;③关节滑液检查符合 OA;④年龄>40 岁;⑤晨僵持续时间≤30 min;⑥关节活动时有关节摩擦音。同时满足①②或①③⑤⑥或①④⑤⑥者即可诊断为 KOA。中医诊断标准采用中医肝肾不足、筋脉瘀滞证诊断标准^[12]。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②年龄 40~75 岁;③Kellgren-Lawrence 分级为 I 级、II 级或 III 级;④同意加入本研究,签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者;②过敏体质者或对多种药物过敏者;③精神病或阿尔茨海默病患者。

2 方 法

2.1 分组方法 采用随机数字表将纳入研究的患者随机分为 2 组,I 组 32 例,II 组 29 例。2 组 KOA 患者性别、年龄、病程及 Kellgren-Lawrence 分级比较,差异无统计学意义,有可比性(表 1)。

表 1 2 组 KOA 患者基线资料比较

| 组别 | 性别(例) | | 年龄(岁) | 病程(月) | Kellgren-Lawrence 分级(例) | | |
|-------|----------------|----|-------------|------------|-------------------------|------|-------|
| | 男 | 女 | | | I 级 | II 级 | III 级 |
| I 组 | 5 | 27 | 62.80±11.23 | 6.90±18.50 | 9 | 15 | 8 |
| II 组 | 2 | 27 | 60.93±10.24 | 7.40±17.30 | 7 | 14 | 8 |
| 检验统计量 | $\chi^2=0.008$ | | $t=1.697$ | $Z=-0.840$ | $\chi^2=0.137$ | | |
| P 值 | 0.928 | | 0.094 | 0.933 | 0.934 | | |

2.2 治疗方法 I 组患者口服柔肝中药复方治疗,药物组成包括白芍 15 g、牡蛎 15 g、秦艽 6 g、全蝎 6 g、蜈蚣 3 g、生甘草 6 g;II 组口服化痰中药复方治疗,药物组成包括牛蒡子 9 g、僵蚕 9 g、白蒺藜 9 g、川芎 9 g、独活 9 g、白芷 12 g、牛膝 12 g、威灵仙 12 g、秦艽 6 g、甘草 6 g。柔肝和化痰中药复方所用中药饮片均由上海中医药大学附属曙光医院制剂科提供。水煎服,每日 1 剂,分 2 次服用,连续服用 4 周。

2.3 关节液 COMP 浓度测定方法 治疗前和治疗 4 周后分别从患者患侧膝关节腔抽取关节滑液,在-4℃冷冻保存。所有样本采集完毕后用酶联免疫吸附法测定关节滑液中 COMP 的浓度。

2.4 膝关节功能评定方法 分别于治疗前和治疗 4 周后采用根据《中药新药临床研究指导原则》相关内容自拟的膝关节功能评分量表(表 2)评定患者的膝关节功能。

2.5 不良反应评定方法 观察记录 2 组患者治疗期间的不良反应发生情况。

2.6 统计学方法 采用 SPSS16.0 软件对所得数据进行统计分析,2 组患者性别的组间比较采用 χ^2 检验,Kellgren-Lawrence 分级的组间比较采用连续校正 χ^2 检验,病程的组间比较采用秩和检验,年龄、COMP 浓度及膝关节功能评分的组间比较采用 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

表 2 膝关节功能评分量表

| 项目 | 评分 | 项目 | 评分 |
|------------|----|---------------|----|
| 疼痛 | | 上下楼 | |
| 无疼痛 | 0 | 无影响 | 0 |
| 偶有疼痛 | 2 | 疼痛但不影响上下楼 | 2 |
| 运动或某姿势时疼痛 | 4 | 疼痛但勉强可上下楼 | 4 |
| 静息痛 | 6 | | |
| 很困难或不能上下楼 | 6 | | |
| 压痛 | | 步行距离 | |
| 无压痛 | 0 | 正常 | 0 |
| 重压时疼痛 | 1 | >1 000 m | 1 |
| 中度压时疼痛 | 2 | 500 ~ 1 000 m | 2 |
| 轻压即痛 | 3 | <500 m | 3 |
| 晨僵 | | 下蹲、下跪、屈膝 | |
| 无 | 0 | 正常 | 0 |
| <1 min | 1 | 可以完成,稍有困难 | 1 |
| 1 ~ 10 min | 2 | 可以完成,很困难 | 2 |
| >10 min | 3 | 不能完成 | 3 |
| 肿胀 | | 活动度 | |
| 正常 | 0 | >120° | 0 |
| 稍肿,膝眼清楚 | 1 | 90° ~ 119° | 1 |
| 肿胀,膝眼不太清楚 | 2 | 30° ~ 89° | 2 |
| 膝眼肿胀凸起 | 3 | <30° | 3 |

3 结 果

3.1 关节液 COMP 浓度测定结果 治疗前 2 组患者膝关节液中 COMP 浓度比较,差异无统计学意义;治疗后 2 组患者膝关节液中 COMP 浓度均降低,Ⅱ组降低更明显(表 3)。

表 3 2 组 KOA 患者膝关节液中 COMP 浓度比较 ng · mL⁻¹

| 组别 | 治疗前 | 治疗 4 周后 | 治疗前后的差值 |
|-----|-------------|-------------|-------------|
| I 组 | 4.35 ± 1.42 | 4.21 ± 1.66 | 0.35 ± 0.12 |
| Ⅱ组 | 4.77 ± 1.74 | 3.51 ± 1.25 | 1.05 ± 0.09 |
| t 值 | 1.437 | | 4.024 |
| P 值 | 0.601 | | 0.038 |

3.2 膝关节功能评定结果 治疗前 2 组患者膝关节功能评分比较,差异无统计学意义;治疗后 2 组患者膝关节功能评分均降低;2 组治疗前后降低程度比较,差异无统计学意义(表 4)。

表 4 2 组 KOA 患者关节功能评分比较 分

| 组别 | 治疗前 | 治疗 4 周后 | 治疗前后的差值 |
|-----|--------------|-------------|--------------|
| I 组 | 20.63 ± 4.89 | 9.25 ± 3.01 | 10.54 ± 4.15 |
| Ⅱ组 | 19.94 ± 4.92 | 9.13 ± 2.83 | 9.97 ± 4.07 |
| t 值 | 1.458 | | 1.913 |
| P 值 | 0.564 | | 0.205 |

3.3 不良反应评定结果 2 组患者治疗期间均未发

生与药物相关的不良反应。

4 讨 论

KOA 属中医学“痹症”“痿症”范畴^[13-14],通常认为其病机为肝肾亏虚、寒湿侵袭、瘀血阻络,治疗多以温经脉、补肝肾、祛瘀血、通骨节为主^[9]。石氏伤科对于无明显寒热表现同时合并关节积液的 KOA 主要采用柔肝法和化痰法治疗。

《素问》曰:“肝主身之筋膜”“肝者……其充在筋”“肝气衰,筋不能动”。叶天士在《临证指南医案》中指出:“肝为刚脏,非柔润不能调和”。《类证治裁》也有“肝为刚脏,职司疏泄,用药不宜刚而宜柔,不宜伐宜和”的论述。这些理论都强调筋的生理功能和病理改变都与肝有密切关系,故可以通过调节肝的功能来达到治疗筋病的目的,这也是柔肝法的理论基础。

《素问》中有“风寒湿三气杂至,合而为痹也”“百病皆由痰作祟”的记载。高龄患者,脾运失健,水湿不化,水不归源,化而成痰。慢性劳损既可伤及脏腑气血,又可累及筋骨肢节,营卫不贯,气血不足,经络不畅,气道不顺,使津液运行不畅,不能正常输布。故 KOA 又可从“痰”论治。

COMP 是细胞外基质蛋白的一种,也是 KOA 诊断和预后监测的一个可靠指标^[3]。在相同的体外培养条件下,滑膜细胞所产生的 COMP 是软骨细胞的 7 ~ 9 倍^[15-16]。而随着 COMP 分泌量的增加,软骨的破坏程度及 OA 的严重程度也相应增加^[3,16]。

我们以往的研究表明,柔肝和化痰中药复方均可抑制 KOA 早期和晚期患者体外培养滑膜细胞增殖,其中以化痰中药复方作用更为显著^[6]。具有柔肝作用的中药可提高 C57 黑鼠的痛阈,并对滑膜炎症有较强的抑制作用,其作用强度与芬必得相似^[17]。以柔肝中药复方制成的含药血清具有上调软骨细胞 COMP 基因表达的作用,也不影响软骨细胞分泌 MMP-3 的作用,同时还能抑制滑膜细胞增殖,下调滑膜细胞 COMP 表达^[5,18]。本研究的结果表明,化痰中药复方抑制 COMP 分泌的作用强于柔肝中药复方,这可能与其能抑制滑膜细胞增殖有关;但二者在改善膝关节功能方面,差异无统计学意义,可能与本组病例数较少,以及观察时间较短有关;同时,柔肝和化痰中药复方的安全性相当。

5 参考文献

[1] 曹月龙,卫晓恩,庄志杰,等. 膝骨性关节炎患者关节液

- 透明质酸含量变化及关节功能状态的观察[J]. 中医正骨, 2008, 20(9): 7-8.
- [2] 郑广程, 郑海伟, 张国辉, 等. 玻璃酸钠关节腔注射配合小针刀松解治疗膝骨关节炎疗效观察[J]. 中医正骨, 2012, 24(1): 15-17.
- [3] 朱台航, 蔡春元, 张雷. 骨关节炎生物标记物 COMP 的研究进展[J]. 中国骨伤, 2010(12): 959-961.
- [4] 曹月龙, 冯伟, 王翔, 等. 柔肝中药对体外培养软骨细胞增殖能力及关节软骨低聚基质蛋白分泌的影响[J]. 中华风湿病学杂志, 2007, 11(8): 469-472.
- [5] 韩大鹏, 郑昱新, 石关桐, 等. 化痰中药对 C57 黑鼠膝骨关节炎滑膜中 COMP 表达的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2007, 15(8): 9-12.
- [6] 张鹏, 石关桐, 郑昱新, 等. 补肾方、柔肝方与化痰方对膝骨关节炎滑膜细胞增殖及 COMP 表达的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2008, 6(12): 18-21.
- [7] 王玉明, 张胜昔. 养血柔肝法治疗女性膝骨关节炎 130 例[J]. 北京中医, 2006, 25(11): 666-668.
- [8] 齐立卿, 王金榜, 杜双庆. 养元柔肝汤治疗膝骨关节炎 183 例疗效观察[J]. 河北中医药学报, 2009, 24(3): 14-15.
- [9] 刘定安, 雷波, 杨少锋. 化痰软坚法治疗骨性关节病 35 例报告[J]. 中国中医骨伤科, 1998, 6(2): 40-41.
- [10] Moskowitz RW, Altman RD, Hochberg MC. 骨关节炎诊断与治疗[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 8.
- [11] Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology[J]. Arthritis Rheum, 1995, 38(11): 1541-1546.
- [12] 张琼, 肖京, 邓磊. 麝香通痹巴布膏治疗骨性关节炎(肝肾不足, 筋脉瘀滞证)的临床研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(8): 953-956.
- [13] 曹月龙, 庞坚, 石瑛, 等. 管窥骨关节炎“痹痿并存”[J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(11): 50.
- [14] 庞坚, 石印玉, 曹月龙, 等. 膝骨关节炎中医观的再认识[J]. 上海中医药大学学报, 2011, 25(1): 26-28.
- [15] Dodge GR, Hawkins D, Boesler E, et al. Production of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) by cultured human dermal and synovial fibroblasts[J]. Osteoarthritis Cartilage, 1998, 6(6): 435-440.
- [16] 郑昱新, 曹月龙, 石关桐, 等. 氨基葡萄糖对体外培养人软骨和滑膜细胞软骨寡聚基质蛋白分泌影响的比较[J]. 中华风湿病学杂志, 2009, 13(5): 331-332.
- [17] 沈培芝, 汪青春, 徐宇, 等. 益肾、健脾和柔肝中药抗炎镇痛作用的比较研究[J]. 中国中医骨伤科, 1999, 7(3): 8-10.
- [18] 石关桐, 韩大鹏, 郑昱新, 等. 补肾和柔肝中药对 C57 黑鼠膝骨关节炎滑膜中 COMP 基因表达的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2007, 21(3): 55-58.