

· 临床研究 ·

口服蠲痹汤和盐酸氨基葡萄糖胶囊治疗膝骨关节炎的疗效观察及作用机制研究

康武林,袁普卫,李小群,董博,杨锋,王晓玲,孙菊,余红超,刘德玉,曾强

(陕西中医药大学附属医院,陕西 咸阳 712000)

摘要 目的:观察口服蠲痹汤和盐酸氨基葡萄糖胶囊治疗膝骨关节炎的临床疗效并探讨其作用机制。**方法:**将 80 例膝骨关节炎患者随机分为 2 组,每组 40 例,分别采用口服蠲痹汤和盐酸氨基葡萄糖胶囊、单纯口服盐酸氨基葡萄糖胶囊治疗。蠲痹汤口服每日 1 剂,水煎 400 mL,早晚各 200 mL,连续服用 8 周;盐酸氨基葡萄糖胶囊口服每次 2 粒,每日 3 次,连续服用 8 周。分别于治疗前、治疗开始后 8 周测量并比较 2 组患者膝关节疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分、日本骨科协会(Japanese orthopaedic association, JOA)膝关节功能评分以及 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的血清含量。**结果:**①膝关节疼痛 VAS 评分和 JOA 膝关节功能评分。治疗前 2 组患者膝关节疼痛 VAS 评分及 JOA 膝关节功能评分比较,组间差异均无统计学意义[(8.01 ± 1.16)分, (8.05 ± 1.12)分, $t=0.157$, $P=0.876$; (70.02 ± 9.86)分, (68.32 ± 10.28)分, $t=0.755$, $P=0.453$]。治疗开始后 8 周,口服蠲痹汤和盐酸氨基葡萄糖胶囊组膝关节疼痛 VAS 评分低于单纯口服盐酸氨基葡萄糖胶囊组[(2.33 ± 0.68)分, (5.86 ± 0.97)分, $t=18.850$, $P=0.000$], JOA 膝关节功能评分高于单纯口服盐酸氨基葡萄糖胶囊组[(86.24 ± 5.32)分, (79.46 ± 7.54)分, $t=4.647$, $P=0.000$]; 2 组患者膝关节疼痛 VAS 评分均低于治疗前($t=26.720$, $P=0.000$; $t=9.348$, $P=0.000$), JOA 膝关节功能评分均高于治疗前($t=9.156$, $P=0.000$; $t=5.526$, $P=0.000$)。②TLR4、TNF- α 血清含量。治疗前 2 组患者 TLR4、TNF- α 血清含量比较,组间差异均无统计学意义[(17.90 ± 6.80) ng · mL⁻¹, (18.40 ± 6.50) ng · mL⁻¹, $t=0.336$, $P=0.738$; (188.70 ± 38.90) pg · mL⁻¹, (192.40 ± 46.50) pg · mL⁻¹, $t=0.386$, $P=0.701$]。治疗开始后 8 周,口服蠲痹汤和盐酸氨基葡萄糖胶囊组 TLR4、TNF- α 血清含量均低于单纯口服盐酸氨基葡萄糖胶囊组[(11.40 ± 3.60) ng · mL⁻¹, (15.10 ± 4.30) ng · mL⁻¹, $t=4.173$, $P=0.000$; (122.40 ± 39.20) pg · mL⁻¹, (158.20 ± 37.37) pg · mL⁻¹, $t=4.181$, $P=0.000$], 2 组患者 TLR4、TNF- α 血清含量均低于治疗前($t=5.343$, $P=0.000$; $t=2.678$, $P=0.000$; $t=7.593$, $P=0.000$; $t=3.636$, $P=0.000$)。**结论:**口服蠲痹汤和盐酸氨基葡萄糖胶囊治疗膝骨关节炎,能够缓解或消除膝关节疼痛,改善膝关节功能,其疗效优于单纯口服盐酸氨基葡萄糖胶囊;其作用机制可能是通过抑制 TLR4 的表达,使 TNF- α 的表达受到抑制,从而减轻了炎症反应。

关键词 骨关节炎,膝;中药疗法;蠲痹汤;盐酸氨基葡萄糖;Toll 样受体 4;肿瘤坏死因子- α ;临床试验

A clinical study on the curative effect and mechanism of action of oral applications of Juanbi Tang(蠲痹汤) and glucosamine hydrochloride capsules for treatment of knee osteoarthritis

KANG Wulin, YUAN Puwei, LI Xiaoqun, DONG Bo, YANG Feng, WANG Xiaoling, SUN Ju, YU Hongchao, LIU Deyu, ZAN Qiang

The Affiliated Hospital to Shanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shanxi, China

ABSTRACT Objective: To explore the curative effect and mechanism of action of oral applications of Juanbi Tang(蠲痹汤, JBT) and glucosamine hydrochloride capsules for the treatment of knee osteoarthritis(KOA). **Methods:** Eighty patients with KOA were randomly divided into 2 groups, 40 cases in each group. The patients were treated with oral applications of JBT and glucosamine hydrochloride capsules (group A) and monotherapy of oral applications of glucosamine hydrochloride capsules (group B) respectively. The JBT were taken at a dose of 400 ml, 200 ml at a time, twice a day for 8 consecutive weeks. The glucosamine hydrochloride capsules were taken three times a day, 2 capsules at a time for 8 consecutive weeks. The knee pain visual analogue scale(VAS) scores, Japanese orthopaedic association(JOA) knee functional scores and the serum contents of toll-like receptor 4(TLR4) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were measured and com-

基金项目:国家自然科学基金项目(81574006);陕西省重点科技创新团队项目(2013KCT-26)

通讯作者:袁普卫 Email:spine_surgeon@163.com

pared between the 2 groups before treatment and at 8 weeks after the beginning of the treatment respectively. **Results:** There was no statistical difference in knee pain VAS scores and JOA knee functional scores between the 2 groups before treatment (8.01 ± 1.16 vs 8.05 ± 1.12 points, $t = 0.157$, $P = 0.876$; 70.02 ± 9.86 vs 68.32 ± 10.28 points, $t = 0.755$, $P = 0.453$). At 8 weeks after the beginning of the treatment, the knee pain VAS scores were lower in group A compared to group B (2.33 ± 0.68 vs 5.86 ± 0.97 points, $t = 18.850$, $P = 0.000$), and the JOA knee functional scores were higher in group A compared to group B (86.24 ± 5.32 vs 79.46 ± 7.54 points, $t = 4.647$, $P = 0.000$). The knee pain VAS scores of the 2 groups were lower after the treatment compared to pre-treatment ($t = 26.720$, $P = 0.000$; $t = 9.348$, $P = 0.000$), and the JOA knee functional scores of the 2 groups were higher after the treatment compared to pre-treatment ($t = 9.156$, $P = 0.000$; $t = 5.526$, $P = 0.000$). There was no statistical difference in the serum contents of TLR4 and TNF- α between the 2 groups before treatment (17.90 ± 6.80 vs 18.40 ± 6.50 ng/ml, $t = 0.336$, $P = 0.738$; 188.70 ± 38.90 vs 192.40 ± 46.50 pg/ml, $t = 0.386$, $P = 0.701$). The serum contents of TLR4 and TNF- α were lower in group A compared to group B at 8 weeks after the beginning of the treatment (11.40 ± 3.60 vs 15.10 ± 4.30 ng/ml, $t = 4.173$, $P = 0.000$; 122.40 ± 39.20 vs 158.20 ± 37.37 pg/ml, $t = 4.181$, $P = 0.000$). The serum contents of TLR4 and TNF- α of the 2 groups were lower after the treatment compared to pre-treatment ($t = 5.343$, $P = 0.000$; $t = 2.678$, $P = 0.000$; $t = 7.593$, $P = 0.000$; $t = 3.636$, $P = 0.000$). **Conclusion:** Oral applications of JBT and glucosamine hydrochloride capsules can relieve or eliminate the knee pain and improve the knee function in the treatment of KOA, and it surpasses the monotherapy of oral applications of glucosamine hydrochloride capsules in the clinical curative effect. It can inhibit the expression of TNF- α through inhibiting the expression of TLR4, which may be the mechanisms of action for reducing the inflammatory reaction.

Key words osteoarthritis, knee; drug therapy (TCD); Juanbi Tang; glucosamine hydrochloride; toll-like receptor 4; tumor necrosis factor- α ; clinical trial

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是临床上常见的慢性、进展性、退行性关节疾病,是中老年下肢疼痛、受限的主要原因之一,若治疗不当将会影响患者的生活质量。其发病机制目前尚不明晰,有研究证实骨关节炎可能不仅仅是由于年龄增长、软骨退化引起的关节疾病^[1],而是一个炎症相关性疾病^[2],这种炎症与滑膜炎密切相关^[3]。Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 是最早被发现的 TLR 家族成员,并且是介导天然免疫和炎症反应的一种主要模式识别受体,在细菌感染和自身免疫性疾病中起重要作用。2013 年 11 月至 2014 年 8 月,我们分别采用口服蠲痹汤和盐酸氨基葡萄糖胶囊与单纯口服盐酸氨基葡萄糖胶囊 2 种方法治疗 KOA 患者 80 例,对其疗效进行了对比研究,同时为探讨作用机制,检测了 TLR4 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的血清含量,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的患者 80 例,男 43 例,女 37 例。年龄 42~65 岁,中位数 54 岁。均为陕西中医药大学附属医院的门诊患者。按照骨关节炎 Kellgren-Lawrence 影像学分级^[4]: II 级 68 例, III 级 12 例。病程 2~36 个月,中位数 19 个月。试验方案经医学伦理委员会审核通过。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 采用骨关节炎诊治指南 (2007 年版) 中关于 KOA 的诊断标准^[5]。

1.2.2 中医诊断标准 参照《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》中膝痹肝肾亏虚证的诊断标准^[6]: 膝关节隐隐作痛,腰膝酸软无力,酸困疼痛,遇劳更甚,舌质红,少苔,脉沉细无力。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②年龄 45~70 岁;③近 1 个月内未曾服用过非甾体抗炎药、激素类等药物或接受其他治疗方案;④Kellgren-Lawrence 影像学分级为 II 级、III 级;⑤自愿参与本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并类风湿关节炎、色素沉着绒毛结节性滑膜炎、滑膜结核、滑膜软骨瘤病、痛风性关节炎、创伤性滑膜炎者;②合并较严重心脑血管、肝、肾、造血系统等疾病者;③有关节创伤史者;④膝关节局部有破溃、感染、化脓者;⑤孕妇或哺乳期妇女;⑥精神病患者。

2 方法

2.1 分组方法 采用随机数字表将符合要求的 80 例患者随机分为口服蠲痹汤和盐酸氨基葡萄糖胶囊组与单纯口服盐酸氨基葡萄糖胶囊组,每组 40 例。2 组患者基线资料比较,组间差异无统计学意义,有可比性 (表 1)。

表 1 2 组 KOA 患者基线资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)	体质量指数 ($\bar{x} \pm s$, $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)
		男	女			
口服蠲痹汤和盐酸氨基葡萄糖胶囊组	40	21	19	54.90 \pm 8.40	7.80 \pm 3.40	30.28 \pm 3.18
单纯口服盐酸氨基葡萄糖胶囊组	40	22	18	55.20 \pm 8.20	7.60 \pm 3.10	29.01 \pm 4.96
检验统计量		$\chi^2 = 0.050$		$t = 0.162$	$t = 0.275$	$t = 1.363$
P 值		0.823		0.872	0.784	0.177

2.2 治疗方法

2.2.1 口服蠲痹汤 蠲痹汤的药物组成:生黄芪 30 g、淫羊藿、骨碎补、熟地黄各 15 g,肉苁蓉、川牛膝各 10 g,甘草 6 g;每日 1 剂,水煎 400 mL,早晚各 200 mL,连续服用 8 周。

2.2.2 口服盐酸氨基葡萄糖胶囊 盐酸氨基葡萄糖胶囊(浙江诚意药业股份有限公司生产)每次 2 粒,每日 3 次,连续服用 8 周。

2.3 疗效及血清指标对比方法 分别于治疗前、治疗开始后 8 周测量并比较 2 组患者膝关节疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分^[7]、日本骨科协会(Japanese orthopaedic association scores, JOA)膝关节功能评分^[8]以及 TLR4、TNF- α 的血清含量。

2.4 数据统计方法 采用 SPSS 13.0 统计软件对所

得数据进行统计学分析,2 组患者性别的比较采用 χ^2 检验,年龄、病程、体质量指数的组间比较采用 t 检验,膝关节疼痛 VAS 评分、JOA 膝关节功能评分以及 TLR4、TNF- α 血清含量的组间比较和组内治疗前后的比较采用 t 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 膝关节疼痛 VAS 评分和 JOA 膝关节功能评分

治疗前 2 组患者膝关节疼痛 VAS 评分及 JOA 膝关节功能评分比较,组间差异均无统计学意义。治疗开始后 8 周,2 组患者膝关节疼痛 VAS 评分均低于治疗前,JOA 膝关节功能评分均高于治疗前;口服蠲痹汤和盐酸氨基葡萄糖胶囊组膝关节疼痛 VAS 评分低于单纯口服盐酸氨基葡萄糖胶囊组,JOA 膝关节功能评分高于单纯口服盐酸氨基葡萄糖胶囊组(表 2、表 3)。

表 2 2 组 KOA 患者治疗前后膝关节疼痛 VAS 评分比较 $\bar{x} \pm s$, 分

组别	例数	治疗前	治疗开始后 8 周	t 值	P 值
口服蠲痹汤和盐酸氨基葡萄糖胶囊组	40	8.01 \pm 1.16	2.33 \pm 0.68	26.720	0.000
单纯口服盐酸氨基葡萄糖胶囊组	40	8.05 \pm 1.12	5.86 \pm 0.97	9.348	0.000
t 值		0.157	18.850		
P 值		0.876	0.000		

表 3 2 组 KOA 患者治疗前后 JOA 膝关节功能评分比较 $\bar{x} \pm s$, 分

组别	例数	治疗前	治疗开始后 8 周	t 值	P 值
口服蠲痹汤和盐酸氨基葡萄糖胶囊组	40	70.02 \pm 9.86	86.24 \pm 5.32	9.156	0.000
单纯口服盐酸氨基葡萄糖胶囊组	40	68.32 \pm 10.28	79.46 \pm 7.54	5.526	0.000
t 值		0.755	4.647		
P 值		0.453	0.000		

3.2 TLR4、TNF- α 血清含量 治疗前 2 组患者 TLR4、TNF- α 血清含量比较,组间差异均无统计学意义;治疗开始后 8 周,2 组患者 TLR4、TNF- α 血清

含量均低于治疗前,口服蠲痹汤和盐酸氨基葡萄糖胶囊组 TLR4、TNF- α 血清含量均低于单纯口服盐酸氨基葡萄糖胶囊组(表 4、表 5)。

表 4 2 组 KOA 患者治疗前后 TLR4 血清含量比较 $\bar{x} \pm s$, $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$

组别	例数	治疗前	治疗开始后 8 周	t 值	P 值
口服蠲痹汤和盐酸氨基葡萄糖胶囊组	40	17.90 \pm 6.80	11.40 \pm 3.60	5.343	0.000
单纯口服盐酸氨基葡萄糖胶囊组	40	18.40 \pm 6.50	15.10 \pm 4.30	2.678	0.000
t 值		0.336	4.173		
P 值		0.738	0.000		

表 5 2 组 KOA 患者治疗前后 TNF- α 血清含量比较 $\bar{x} \pm s, \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$

组别	例数	治疗前	治疗开始后 8 周	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
口服蠲痹汤和盐酸氨基葡萄糖胶囊组	40	188.70 \pm 38.90	122.40 \pm 39.20	7.593	0.000
单纯口服盐酸氨基葡萄糖胶囊组	40	192.40 \pm 46.50	158.20 \pm 37.37	3.636	0.000
<i>t</i> 值		0.386	4.181		
<i>P</i> 值		0.701	0.000		

4 讨 论

KOA 属中医学“骨痹”“痹证”范畴。中医学认为肾虚是 KOA 发病的根本,寒湿、气虚、血瘀痹阻经络是其重要环节,因此中医在治疗 KOA 时强调补肝肾,用药以补肾温阳中药为主^[9]。近年来学术界逐渐认为 KOA 可能不仅仅是由于年龄增长、软骨退化引起的关节疾病^[1],而是一个炎症相关性疾病^[2]。而炎症的发生与细胞因子密切相关,细胞因子之间的相互作用又是十分复杂的,如何有目的地促进或阻止某种关键细胞因子的产生将是治疗炎症的新出路。

TLR4 是最早被发现的 TLR 家族成员,是介导天然免疫和炎症反应的一种主要模式识别受体,在细菌感染和自身免疫性疾病中起重要作用。TLR4 信号通路由髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 依赖通路和 MyD88 非依赖通路组成。在 MyD88 途径中,炎症刺激因子如脂多糖、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 等与 TLR4 结合,胞内区的 Toll-IL-1 受体结构域 (Toll-IL-1 receptor domain, TIR) 和 MyD88 的 C 端 TIR 结构域相互作用;活化后的 MyD88 的 N 端死亡结构域与 IL 受体相关激酶 4 (interleukin-1 receptor-associated kinase 4, IRAK4) 的 N 端死亡结构域相互作用,将 IRAK4 招募到所形成的 TLR-MyD88 复合物中,促使 IRAK4 介导的 IRAK1 发生自身磷酸化,从而激活 TNF- α 受体相关因子-6 (TNFR-associated factors 6, TRAF-6);通过 TRAF-6 的作用,使没有活性的有丝分裂原激活蛋白激酶产生活性,进而导致抑制性 κB 磷酸化降解,促使核因子- κB (nuclear factor κB , NF- κB) 转入细胞核中与 DNA 结合,发挥转录调控,诱导特定基因的表达,启动细胞因子如 IL-1、IL-6、IL-12 等,从而诱发炎症反应。而非 MyD88 途径则可以活化 NF- κB 、丝裂原活化蛋白激酶或干扰素调节因子 3。目前研究发现,TLRs 通路在骨关节炎进程中发挥十分重要的作用^[10]。Sohn 等^[11] 研究发现,骨关节炎滑液通过 TLR4 通路产生血浆蛋白,从而引起滑膜的炎症。有研究指出^[12],具有 TLR4 调控作用的药物可作

为阻止关节结构损伤和延缓疾病进程的特效药。Timothy 等^[13] 研究结果发现,类风湿关节炎滑膜组织中 TLR 表达水平最高,骨关节炎滑膜组织中也有升高,但其升高幅度小于类风湿关节炎,而正常人滑膜中几乎没有检测到 TLR 表达,这说明 TLR 存在并过度表达于关节炎滑膜组织中^[14]。石继祥等^[15-16] 研究结果显示,补肾活血中药可有效缓解膝关节肿胀、疼痛等症状,促进膝关节功能的恢复。

临床上我们常采用口服蠲痹汤和盐酸氨基葡萄糖胶囊治疗 KOA,取得了满意的疗效。蠲痹汤中的淫羊藿温肾壮阳、强筋骨、祛风湿,肉苁蓉补肾阳、益精血,熟地黄益精填髓,黄芪补气固表,骨碎补活血续筋,补肾壮骨,牛膝活血通经、引(火)血下行,甘草缓急止痛,诸药共奏补肾益气、强筋健骨的功效。盐酸氨基葡萄糖能够提高骨与软骨组织的代谢功能与营养,增强滑膜液的黏稠度,增加滑膜液合成,从而改善膝关节功能。

本研究结果显示,口服蠲痹汤和盐酸氨基葡萄糖胶囊治疗 KOA,能够缓解或消除膝关节疼痛,改善膝关节功能,其疗效优于单纯口服盐酸氨基葡萄糖胶囊;其作用机制可能是通过抑制 TLR4 的表达,使 TNF- α 的表达受到抑制,从而减轻了炎症反应。但是细胞因子与信号通路之间的作用十分复杂,其具体作用机理有待于进一步研究。

5 参考文献

- [1] Loeser RF. Aging processes and the development of osteoarthritis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2013, 25(1): 108-113.
- [2] Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2013, 5(2): 77-94.
- [3] Lange-Brokaar BJ, Ioan-Facsinay A, Osch GJ, et al. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2012, 20(12): 1484-1499.
- [4] Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 1957, 16(4): 494-502.

(下转第 26 页)

(上接第 22 页)

- [5] 中华医学会骨科分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(10): 793 - 796.
- [6] 国家中医药管理局医政司. 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, 2001: 140.
- [7] 蒋协远, 王大伟. 骨科临床疗效评价标准[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 123 - 124.
- [8] 腰野富久, 他. OA 膝治療成績判定基準[J]. 日整會誌, 1988, 62: 901 - 902.
- [9] 谭伟欣, 李国韶, 傅强. 黄芪鳖甲丸治疗肾虚型膝关节性关节炎的临床研究[J]. 中国医药导报, 2014, 11(30): 83 - 87.
- [10] 王欢, 王庆甫, 石鑫超, 等. TLRs 与 NF - κ B 在大鼠骨关节炎滑膜中的表达及意义[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(6): 4 - 8.
- [11] Sohn DH, Sokolove J, Sharpe O, et al. Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via Toll - like receptor 4[J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14(1): 7.
- [12] Gómez R, Villalvilla A, Largo R, et al. TLR4 signalling in osteoarthritis - finding targets for candidate DMOADs[J]. Nat Rev Rheumatol, 2015, 11(3): 159 - 170.
- [13] Timothy RD, Radstake J, Roelofs MF, et al. Expression of toll - like receptors 2 and 4 in rheumatoid synovial tissue and regulation by proinflammatory cytokines interleukin - 12 and interleukin - 18 via interferon - gamma [J]. Arthritis & Rheumatism, 2004, 50(12): 3856 - 3865.
- [14] 敏思聪, 俞银贤, 马金忠. TLR4 信号转导通路与骨关节炎[J]. 国际骨科学杂志, 2013, 34(4): 266 - 268.
- [15] 石继祥, 纪斌, 周强, 等. 口服补肾活血通络方治疗膝骨关节炎[J]. 中医正骨, 2015, 27(7): 51 - 52.
- [16] 李念虎. 补肾活血中药治疗早中期膝骨性关节炎临床观察[J]. 中医正骨, 2006, 18(10): 11 - 12.

(2016-03-07 收稿 2016-07-31 修回)

· 作者须知 ·

论文中“平均年龄”要用“中位数”表示

中位数是指将数据按大小顺序排列起来, 形成一个数列, 居于数列中间位置的那个数据(或最中间两个数据的平均数)。中位数是样本数据所占频率的等分线, 它不受少数几个极端值的影响, 用它代表全体数据的一般水平更合适。因此, 论文中使用中位数表示年龄的平均水平比使用算术平均数更为合适, 计算起来也更为简便。