

# 黄精制剂联合塞来昔布胶囊口服治疗膝骨关节炎的临床疗效及其作用机制

王金杰<sup>1</sup>, 俞倩丽<sup>1</sup>, 朱磊<sup>1</sup>, 庄汝杰<sup>2</sup>

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006)

**摘要** **目的:**观察黄精制剂联合塞来昔布胶囊口服治疗膝骨关节炎的临床疗效及其作用机制。**方法:**将 100 例膝骨关节炎患者随机分为 2 组, 每组 50 例, 分别采用单纯塞来昔布胶囊口服、黄精制剂联合塞来昔布胶囊口服治疗。塞来昔布胶囊口服, 每日 1 片, 饭后服用; 黄精制剂口服, 每日 3 次, 每次 2 袋, 温水冲服; 每隔 3 周停药 1 周, 1 个月为 1 个疗程, 共 3 个疗程。分别于治疗前及治疗开始后 3 个月、6 个月记录并比较 2 组患者膝关节疼痛视觉模拟量表 (visual analogue scale, VAS) 评分、美国膝关节协会评分 (American knee society score, KSS) 以及白细胞介素 1 (interleukin, IL) - 1、IL - 33、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) - 13 血清含量。**结果:**黄精制剂联合塞来昔布胶囊组退出 5 例, 单纯塞来昔布胶囊组退出 8 例。①膝关节疼痛 VAS 评分。时间因素与分组因素存在交互效应 ( $F=0.451, P=0.038$ ); 2 组患者膝关节疼痛 VAS 评分比较, 组间差异有统计学意义, 即存在分组效应 ( $t=2.535, P=0.012$ ); 治疗前后不同时间点之间膝关节疼痛 VAS 评分的差异有统计学意义, 即存在时间效应 ( $F=2.193, P=0.025$ ); 2 组膝关节疼痛 VAS 评分随时间均呈降低趋势, 但 2 组的降低趋势不完全一致 [(6.36 ± 1.18) 分, (6.01 ± 1.16) 分, (5.82 ± 1.01) 分,  $F=2.749, P=0.030$ ; (6.43 ± 1.32) 分, (6.31 ± 0.96) 分, (6.18 ± 1.46) 分,  $F=0.246, P=0.043$ ]; 治疗前和治疗开始后 3 个月, 2 组患者膝关节疼痛 VAS 评分比较, 组间差异均无统计学意义 ( $t=1.042, P=0.304$ ;  $t=1.325, P=0.189$ ); 治疗开始后 6 个月, 黄精制剂联合塞来昔布胶囊组膝关节疼痛 VAS 评分低于单纯塞来昔布胶囊组 ( $t=2.089, P=0.041$ )。②KSS 膝关节临床评分。时间因素与分组因素存在交互效应 ( $F=7.161, P=0.001$ ); 2 组患者 KSS 膝关节临床评分比较, 组间差异有统计学意义, 即存在分组效应 ( $t=8.166, P=0.000$ ); 治疗前后不同时间点之间 KSS 膝关节临床评分的差异有统计学意义, 即存在时间效应 ( $F=39.069, P=0.000$ ); 2 组患者 KSS 膝关节临床评分随时间均呈升高趋势, 但 2 组的升高趋势不完全一致 [(61.22 ± 2.81) 分, (65.07 ± 4.03) 分, (67.27 ± 3.49) 分,  $F=40.270, P=0.000$ ; (59.38 ± 2.69) 分, (60.21 ± 3.49) 分, (62.02 ± 3.88) 分,  $F=7.255, P=0.001$ ]; 治疗前 2 组患者 KSS 膝关节临床评分比较, 差异无统计学意义 ( $t=3.119, P=0.082$ ); 治疗开始后 3 个月和 6 个月黄精制剂联合塞来昔布胶囊组 KSS 膝关节临床评分均高于单纯塞来昔布胶囊组 ( $t=5.985, P=0.000$ ;  $t=3.060, P=0.003$ )。③KSS 膝关节日常生活功能评分。时间因素与分组因素存在交互效应 ( $F=1.426, P=0.043$ )。2 组患者 KSS 膝关节日常生活功能评分比较, 组间差异有统计学意义, 即存在分组效应 ( $t=4.323, P=0.000$ ); 治疗前后不同时间点之间 KSS 膝关节日常生活功能评分的差异有统计学意义, 即存在时间效应 ( $F=38.648, P=0.000$ ); 2 组患者 KSS 膝关节日常生活功能评分随时间均呈升高趋势, 但 2 组的升高趋势不完全一致 [(66.83 ± 2.39) 分, (68.31 ± 2.52) 分, (71.02 ± 3.66) 分,  $F=39.330, P=0.000$ ; (65.36 ± 2.41) 分, (66.90 ± 3.46) 分, (68.38 ± 3.83) 分,  $F=9.835, P=0.000$ ]; 治疗前 2 组患者 KSS 膝关节日常生活功能评分比较, 差异无统计学意义 ( $t=2.849, P=0.054$ ); 治疗开始后 3 个月和 6 个月黄精制剂联合塞来昔布胶囊组 KSS 膝关节日常生活功能评分均高于单纯塞来昔布胶囊组 ( $t=2.176, P=0.032$ ;  $t=3.289, P=0.001$ )。④IL - 1 血清含量。时间因素与分组因素不存在交互效应 ( $F=0.002, P=0.998$ ); 2 组患者 IL - 1 血清含量比较, 组间差异无统计学意义, 即不存在分组效应 ( $t=0.652, P=0.515$ ); 治疗前后不同时间点之间 IL - 1 血清含量的差异有统计学意义, 即存在时间效应 ( $F=164.983, P=0.000$ ); 2 组患者 IL - 1 血清含量随时间均呈降低趋势, 且 2 组的降低趋势完全一致 [(2.85 ± 0.46) ng · L<sup>-1</sup>, (2.18 ± 0.37) ng · L<sup>-1</sup>, (2.00 ± 0.48) ng · L<sup>-1</sup>,  $F=138.697, P=0.000$ ; (2.79 ± 0.45) ng · L<sup>-1</sup>, (2.15 ± 0.34) ng · L<sup>-1</sup>, (1.95 ± 0.08) ng · L<sup>-1</sup>,  $F=55.269, P=0.000$ ]。⑤IL - 33 血清含量。时间因素与分组因素不存在交互效应 ( $F=0.039, P=0.962$ ); 2 组患者 IL - 33 血清含量比较, 组间差异无统计学意义, 即不存在分组效应 ( $t=0.074, P=0.941$ ); 治疗前后不同时间点之间 IL - 33 血清含量的差异有统计学意义, 即存在时间效应 ( $F=151.452, P=0.000$ ); 2 组患者 IL - 33 血清含量随时间均呈降低趋势, 且 2 组的降低趋势完全一致 [(8.68 ± 2.07) ng · L<sup>-1</sup>, (6.41 ± 1.00) ng · L<sup>-1</sup>, (5.39 ± 0.82) ng · L<sup>-1</sup>,  $F=73.238, P=0.000$ ; (8.84 ± 1.89) ng · L<sup>-1</sup>, (6.38 ± 1.01) ng · L<sup>-1</sup>, (5.31 ± 0.78) ng · L<sup>-1</sup>,  $F=78.417, P=0.000$ ]。⑥MMP - 13 血清含量。时间因素与分组因素不存在交互效应

基金项目: 2014 年浙江省重大科技专项计划 (2014C03038); 2016 年浙江省中医药科技计划项目 (2016ZA085)

通讯作者: 庄汝杰 E-mail: rujiezhuang@163.com

( $F=0.017, P=0.983$ ); 2 组患者 MMP-13 血清含量比较, 组间差异无统计学意义, 即不存在分组效应( $t=0.241, P=0.810$ ); 治疗前后不同时间点之间 MMP-13 血清含量的差异有统计学意义, 即存在时间效应( $F=76.474, P=0.000$ ); 2 组患者 MMP-13 血清含量随时间均呈降低趋势, 且 2 组的降低趋势完全一致[( $2.83 \pm 0.97$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ , ( $2.02 \pm 0.68$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ , ( $1.68 \pm 0.42$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $F=38.634, P=0.000$ ; ( $2.88 \pm 0.98$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ , ( $2.06 \pm 0.28$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ , ( $1.66 \pm 0.42$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $F=36.189, P=0.000$ ]. **结论:**黄精制剂联合塞来昔布胶囊口服与单纯塞来昔布胶囊口服治疗 KOA, 均能缓解膝关节疼痛和改善膝关节功能, 但前者的疗效优于后者; 其作用机制可能与其能降低血清中 IL-1、IL-33 及 MMP-13 的含量有关。

**关键词** 骨关节炎, 膝; 黄精; 塞来昔布; 白细胞介素 1; 白细胞介素 33; 基质金属蛋白酶 13; 临床试验

## Clinical curative effect of oral application of polygonatum kingianum preparations and celecoxib capsules on knee osteoarthritis and its mechanism of action

WANG Jinjie<sup>1</sup>, YU Qianli<sup>1</sup>, ZHU Lei<sup>1</sup>, ZHUANG Rujie<sup>2</sup>

1. Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, Zhejiang, China

2. Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006, Zhejiang, China

**ABSTRACT** **Objective:** To observe the clinical curative effect of oral application of polygonatum kingianum preparations and celecoxib capsules on knee osteoarthritis (KOA) and to study its mechanism of action. **Methods:** One hundred patients with KOA were randomly divided into 2 groups, 50 cases in each group, and were treated with monotherapy of oral application of celecoxib capsules (monotherapy group) and combination therapy of oral application of polygonatum kingianum preparations and celecoxib capsules (combination therapy group) respectively. The celecoxib capsules were taken after meal, one tablet a day. The polygonatum kingianum preparations were taken after mixing with warm water, three times a day, 2 bags at a time. Both celecoxib capsules and polygonatum kingianum preparations were taken for consecutive 3 courses of treatment, 1 month for each course with a 1-week rest-insertion between courses. The knee pain visual analogue scale (VAS) score, the American knee society score (KSS) and the serum contents of interleukin (IL)-1, IL-33 and matrix metalloproteinase (MMP)-13 were recorded and compared between the 2 groups before treatment and at 3 and 6 months after the beginning of the treatment respectively. **Results:** Five patients in combination therapy group and 8 patients in monotherapy group dropped out of the study. There was interaction between time factor and group factor in knee pain VAS scores ( $F=0.451, P=0.038$ ). There was statistical difference in the knee pain VAS scores between the 2 groups, in other words, there was group effect ( $t=2.535, P=0.012$ ). There was statistical difference in knee pain VAS scores between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was time effect ( $F=2.193, P=0.025$ ). The knee pain VAS scores presented a time-dependent decreasing trend in both of the 2 groups, while the 2 groups were inconsistent with each other in the decreasing trend of knee pain VAS scores ( $6.36 \pm 1.18, 6.01 \pm 1.16, 5.82 \pm 1.01$  points,  $F=2.749, P=0.030$ ;  $6.43 \pm 1.32, 6.31 \pm 0.96, 6.18 \pm 1.46$  points,  $F=0.246, P=0.043$ ). There was no statistical difference in knee pain VAS scores between the 2 groups before the treatment and at 3 months after the beginning of the treatment ( $t=1.042, P=0.304$ ;  $t=1.325, P=0.189$ ). The knee pain VAS scores were lower in combination therapy group compared to monotherapy group at 6 months after the beginning of the treatment ( $t=2.089, P=0.041$ ). There was interaction between time factor and group factor in KSS clinical scores ( $F=7.161, P=0.001$ ). There was statistical difference in KSS clinical scores between the 2 groups, in other words, there was group effect ( $t=8.166, P=0.000$ ). There was statistical difference in KSS clinical scores between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was time effect ( $F=39.069, P=0.000$ ). The KSS clinical scores presented a time-dependent increasing trend in both of the 2 groups, while the 2 groups were inconsistent with each other in the increasing trend of KSS clinical scores ( $61.22 \pm 2.81, 65.07 \pm 4.03, 67.27 \pm 3.49$  points,  $F=40.270, P=0.000$ ;  $59.38 \pm 2.69, 60.21 \pm 3.49, 62.02 \pm 3.88$  points,  $F=7.255, P=0.001$ ). There was no statistical difference in KSS clinical scores between the 2 groups before the treatment ( $t=3.119, P=0.082$ ). The KSS clinical scores were higher in combination therapy group compared to monotherapy group at 3 and 6 months after the beginning of the treatment ( $t=5.985, P=0.000$ ;  $t=3.060, P=0.003$ ). There was interaction between time factor and group factor in KSS activity of daily living (ADL) scores ( $F=1.426, P=0.043$ ). There was statistical difference in KSS ADL scores between the 2 groups, in other words, there was group effect ( $t=4.323, P=0.000$ ). There was statistical difference in KSS ADL scores between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was time effect ( $F=38.648, P=0.000$ ). The KSS ADL scores presented a time-dependent increasing trend in both of the 2 groups, while the 2 groups were inconsistent with each other in the increasing trend of KSS ADL scores ( $66.83 \pm$

2.39, 68.31  $\pm$  2.52, 71.02  $\pm$  3.66 points,  $F = 39.330$ ,  $P = 0.000$ ; 65.36  $\pm$  2.41, 66.90  $\pm$  3.46, 68.38  $\pm$  3.83 points,  $F = 9.835$ ,  $P = 0.000$ ). There was no statistical difference in KSS ADL scores between the 2 groups before the treatment ( $t = 2.849$ ,  $P = 0.054$ ). The KSS ADL scores were higher in combination therapy group compared to monotherapy group at 3 and 6 months after the beginning of the treatment ( $t = 2.176$ ,  $P = 0.032$ ;  $t = 3.289$ ,  $P = 0.001$ ). There was no interaction between time factor and group factor in the serum content of IL-1 ( $F = 0.002$ ,  $P = 0.998$ ). There was no statistical difference in the serum content of IL-1 between the 2 groups, in other words, there was no group effect ( $t = 0.652$ ,  $P = 0.515$ ). There was statistical difference in serum content of IL-1 between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was time effect ( $F = 164.983$ ,  $P = 0.000$ ). The serum content of IL-1 presented a time-dependent decreasing trend in both of the 2 groups, while the 2 groups were consistent with each other in the decreasing trend of serum content of IL-1 (2.85  $\pm$  0.46, 2.18  $\pm$  0.37, 2.00  $\pm$  0.48 ng/L,  $F = 138.697$ ,  $P = 0.000$ ; 2.79  $\pm$  0.45, 2.15  $\pm$  0.34, 1.95  $\pm$  0.08 ng/L,  $F = 55.269$ ,  $P = 0.000$ ). There was no interaction between time factor and group factor in the serum content of IL-33 ( $F = 0.039$ ,  $P = 0.962$ ). There was no statistical difference in the serum content of IL-33 between the 2 groups, in other words, there was no group effect ( $t = 0.074$ ,  $P = 0.941$ ). There was statistical difference in serum content of IL-33 between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was time effect ( $F = 151.452$ ,  $P = 0.000$ ). The serum content of IL-33 presented a time-dependent decreasing trend in both of the 2 groups, while the 2 groups were consistent with each other in the decreasing trend of serum content of IL-33 (8.68  $\pm$  2.07, 6.41  $\pm$  1.00, 5.39  $\pm$  0.82 ng/L,  $F = 73.238$ ,  $P = 0.000$ ; 8.84  $\pm$  1.89, 6.38  $\pm$  1.01, 5.31  $\pm$  0.78 ng/L,  $F = 78.417$ ,  $P = 0.000$ ). There was no interaction between time factor and group factor in the serum content of MMP-13 ( $F = 0.017$ ,  $P = 0.983$ ). There was no statistical difference in the serum content of MMP-13 between the 2 groups, in other words, there was no group effect ( $t = 0.241$ ,  $P = 0.810$ ). There was statistical difference in serum content of MMP-13 between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was time effect ( $F = 76.474$ ,  $P = 0.000$ ). The serum content of MMP-13 presented a time-dependent decreasing trend in both of the 2 groups, while the 2 groups were consistent with each other in the decreasing trend of serum content of MMP-13 (2.83  $\pm$  0.97, 2.02  $\pm$  0.68, 1.68  $\pm$  0.42 ng/L,  $F = 38.634$ ,  $P = 0.000$ ; 2.88  $\pm$  0.98, 2.06  $\pm$  0.28, 1.66  $\pm$  0.42 ng/L,  $F = 36.189$ ,  $P = 0.000$ ). **Conclusion:** Both the combination therapy of oral application of polygonatum kingianum preparations and celecoxib capsules and the monotherapy of oral application of celecoxib capsules can relieve the knee pain and improve the knee function in the treatment of KOA, however, the former is better than the latter in curative effect and it can reduce the serum contents of IL-1, IL-33 and MMP-13, which may be the mechanisms of action.

**Keywords** osteoarthritis; knee; polygonatum kingianum; celecoxib; interleukin1; interleukin33; matrix metalloproteinase13; clinical trial

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是骨科临床常见病、多发病,属中医“骨痹”“膝痹”范畴。我国 55 岁以上老年人约 60% 有 KOA 的 X 线表现<sup>[1]</sup>,该病已逐渐成为中老年人的主要致畸因素之一。目前,临床上尚无治疗 KOA 的特效药。中医药治疗 KOA 具有独特的疗效,古代医家常将黄精作为臣药加入各中药方中治疗骨痹,而现代医家往往忽视其重要性而弃之少用。作为滋养肾阴之上品,黄精对骨的生长发育和维持骨的成分及结构正常具有重要作用<sup>[2-3]</sup>。现代研究已证实,黄精及其衍生物具有抑制白细胞介素(interleukin, IL)等炎症因子水平的作用,在一定程度上能抑制无菌性炎症<sup>[4]</sup>。2016 年 2 月至 2017 年 3 月,我们分别采用单纯塞来昔布胶囊口服、黄精制剂联合塞来昔布胶囊口服治疗 KOA 患者,并对其疗效进行了对比研究,现报告如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 纳入研究的患者共 100 例,男 38

例、女 62 例。年龄 41~82 岁,中位数 62 岁。均为浙江省中医院门诊患者。试验方案经医学伦理委员会审查通过。

**1.2 诊断标准** 采用骨关节炎诊治指南(2007 年版)中的 KOA 诊断标准<sup>[5]</sup>:①近 1 个月内膝关节反复疼痛;②X 线片(站立或负重位)示关节间隙变窄、软骨下骨硬化和(或)囊性变、关节缘骨赘形成;③关节液(至少 2 次)清亮、黏稠, WBC < 2000 个  $\cdot$  mL<sup>-1</sup>;④年龄  $\geq$  40 岁;⑤晨僵  $\leq$  30 min;⑥膝关节活动时有关节摩擦音。符合①②或①③⑤⑥或①④⑤⑥即诊断为 KOA。

**1.3 纳入标准** ①符合上述诊断标准;②年龄 40~90 岁;③近 3 个月内未接受过其他治疗;④自愿参与本研究,并签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①膝内、外翻严重畸形者;②膝关节严重疼痛而不能下地行走者;③膝关节僵硬者;④合并心脑血管、肝、肾等严重疾病者;⑤合并中风、帕金森病、脊髓损伤、脑性瘫痪等疾病者;⑥合并类风湿关

节炎、化脓性关节炎、骨肿瘤、代谢性骨病、急性创伤、痛风、结核等其他膝关节疾病者。

**1.5 退出标准** ①不符合纳入标准而被误纳入者；②试验中患者自行退出或发生严重不良事件而不宜继续参加试验者；③依从性差，拒绝检查者和失访者；④因病情变化及各种原因需停止用药者。

## 2 方法

**2.1 分组方法** 采用随机数字表将符合要求的 100 例 KOA 患者随机分为单纯塞来昔布胶囊组和黄精制剂联合塞来昔布胶囊组，每组 50 例。

### 2.2 治疗方法

**2.2.1 单纯塞来昔布胶囊组** 采用塞来昔布胶囊（辉瑞制药有限公司，规格：每片 0.2 g，）口服，每日 1 片，饭后服用，每隔 3 周停药 1 周，1 个月为 1 个疗程，共 3 个疗程。

**2.2.2 黄精制剂联合塞来昔布胶囊组** 采用黄精制剂（浙江天台山乌药生物工程有限公司，国食健字 G20090278，规格：每袋 3 g）联合塞来昔布胶囊口服。黄精制剂口服，每日 3 次，每次 2 袋，温水冲服，每隔 3 周停药 1 周，1 个月为 1 个疗程，共 3 个疗程。塞来昔布胶囊用法用量同上。

**2.3 疗效评价方法** 分别于治疗前及治疗开始后 3 个月、6 个月记录并比较 2 组患者膝关节疼痛视觉模拟量表<sup>[6]</sup>（visual analogue scale, VAS）评分、美国膝关节协会评分<sup>[7]</sup>（American knee society score, KSS）以及 IL-1、IL-33、基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMP）-13 血清含量。KSS 评分系统包括膝关节

临床评分和膝关节日常生活功能评分两部分，每部分总分为 100 分；膝关节临床评分包括疼痛（50 分）、活动度（25 分）和稳定性（25 分），减分项目为屈曲挛缩、伸膝缺失和对线；膝关节日常生活功能评分包括行走能力（50 分）和上下楼（50 分），减分项目为使用手杖或拐杖。

**2.4 数据统计方法** 采用 SPSS17.0 统计软件对所得数据进行统计学分析，2 组患者性别、病程的组间比较采用  $\chi^2$  检验，年龄的比较采用  $t$  检验，膝关节疼痛 VAS 评分、KSS 膝关节临床评分、KSS 膝关节日常生活功能评分及 IL-1、IL-33、MMP-13 血清含量的比较采用重复测量资料的方差分析，检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 3 结果

**3.1 分组结果** 黄精制剂联合塞来昔布胶囊组退出 5 例，单纯塞来昔布胶囊组退出 8 例，均因患者未定期服药和复查而退出。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）。

**3.2 膝关节疼痛 VAS 评分** 时间因素与分组因素存在交互效应；2 组患者膝关节疼痛 VAS 评分比较，组间差异有统计学意义，即存在分组效应；治疗前后不同时间点之间膝关节疼痛 VAS 评分的差异有统计学意义，即存在时间效应；2 组膝关节疼痛 VAS 评分随时间均呈降低趋势，但 2 组的降低趋势不完全一致；治疗前和治疗开始后 3 个月，2 组患者膝关节疼痛 VAS 评分比较，组间差异均无统计学意义；治疗开始后 6 个月，黄精制剂联合塞来昔布胶囊组膝关节疼痛 VAS 评分低于单纯塞来昔布胶囊组（表 2、图 1）。

表 1 2 组膝骨关节炎患者基线资料比较

组别	样本量 (例)	性别(例)		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	病程(例)	
		男	女		<12 个月	≥12 个月
黄精制剂联合塞来昔布胶囊组	45	18	27	63.36 ± 9.73	16	29
单纯塞来昔布胶囊组	42	16	26	62.23 ± 9.53	14	28
检验统计量		$\chi^2 = 0.033$		$t = 0.541$	$\chi^2 = 0.047$	
P 值		0.856		0.590	0.827	

表 2 2 组膝骨关节炎患者治疗前后膝关节疼痛 VAS 评分

组别	样本量 (例)	膝关节疼痛 VAS 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)				F 值	P 值
		治疗前	治疗开始后 3 个月	治疗开始后 6 个月	合计		
黄精制剂联合塞来昔布胶囊组	45	6.36 ± 1.18	6.01 ± 1.16	5.82 ± 1.01	5.99 ± 1.22	2.749	0.030
单纯塞来昔布胶囊组	42	6.43 ± 1.32	6.31 ± 0.96	6.18 ± 1.46	6.29 ± 1.03	0.246	0.043
合计	87	6.29 ± 1.22	6.14 ± 1.12	6.02 ± 1.08	6.16 ± 1.14	2.193 <sup>1)</sup>	0.025 <sup>1)</sup>
t 值		1.042	1.325	2.089	2.535 <sup>1)</sup>	F = 0.451 <sup>2)</sup>	
P 值		0.304	0.189	0.041	0.012 <sup>1)</sup>	P = 0.038 <sup>2)</sup>	

1) 主效应的 F 值(t 值)和 P 值; 2) 交互效应的 F 值和 P 值; VAS: 视觉模拟量表

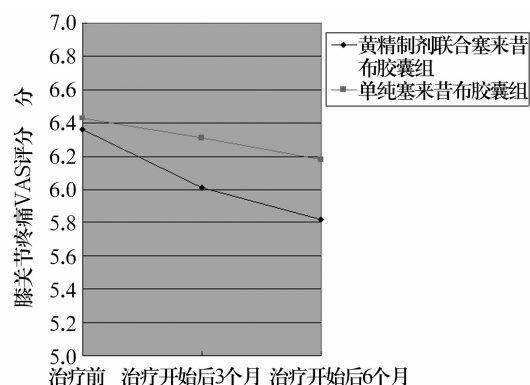


图1 2组膝骨关节炎患者治疗前后膝关节疼痛

VAS评分变化趋势图

VAS:视觉模拟量表

**3.3 KSS 膝关节临床评分** 时间因素与分组因素存在交互效应;2组患者 KSS 膝关节临床评分比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点之间 KSS 膝关节临床评分的差异有统计学意义,即存在时间效应;2组患者 KSS 膝关节临床评分随时间均呈升高趋势,但2组的升高趋势不完全一致;治疗前2组患者 KSS 膝关节临床评分比较,差异无统计学意义;治疗开始后3个月和6个月黄精制剂联合塞来昔布胶囊组 KSS 膝关节临床评分均高于单纯塞来昔布胶囊组(表3、图2)。

**3.4 KSS 膝关节日常生活功能评分** 时间因素与分

组因素存在交互效应;2组患者 KSS 膝关节日常生活功能评分比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点之间 KSS 膝关节日常生活功能评分的差异有统计学意义,即存在时间效应;2组患者 KSS 膝关节日常生活功能评分随时间均呈升高趋势,但2组的升高趋势不完全一致;治疗前2组患者 KSS 膝关节日常生活功能评分比较,差异无统计学意义;治疗开始后3个月和6个月黄精制剂联合塞来昔布胶囊组 KSS 膝关节日常生活功能评分均高于单纯塞来昔布胶囊组(表4、图3)。

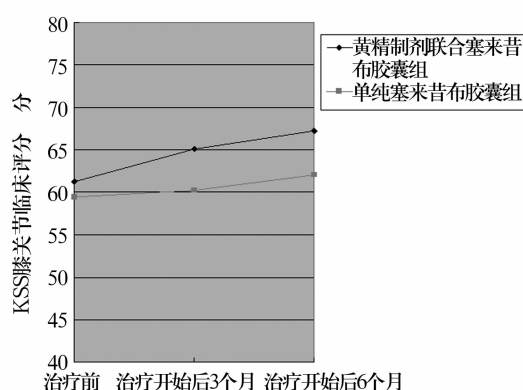


图2 2组膝骨关节炎患者治疗前后 KSS 膝关节临床评分变化趋势图

KSS:美国膝关节协会评分

表3 2组膝骨关节炎患者治疗前后 KSS 膝关节临床评分

组别	样本量 (例)	KSS 膝关节临床评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)				F 值	P 值
		治疗前	治疗开始后 3个月	治疗开始后 6个月	合计		
黄精制剂联合塞来昔布胶囊组	45	61.22 ± 2.81	65.07 ± 4.03	67.27 ± 3.49	64.52 ± 4.27	40.270	0.000
单纯塞来昔布胶囊组	42	59.38 ± 2.69	60.21 ± 3.49	62.02 ± 3.88	60.54 ± 3.54	7.255	0.001
合计	87	60.33 ± 2.89	62.72 ± 4.48	64.74 ± 4.51	62.60 ± 4.40	39.069 <sup>1)</sup>	0.000 <sup>1)</sup>
t 值		3.119	5.985	3.060	8.166 <sup>1)</sup>	$F = 7.161^{2)}$ ,	
P 值		0.082	0.000	0.003	0.000 <sup>1)</sup>	$P = 0.001^{2)}$	

1) 主效应的 F 值(t 值)和 P 值;2) 交互效应的 F 值和 P 值;KSS:美国膝关节协会评分

表4 2组膝骨关节炎患者治疗前后 KSS 膝关节日常生活功能评分

组别	样本量 (例)	KSS 膝关节日常生活功能评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)				F 值	P 值
		治疗前	治疗开始后 3个月	治疗开始后 6个月	合计		
黄精制剂联合塞来昔布胶囊组	45	66.83 ± 2.39	68.31 ± 2.52	71.02 ± 3.66	68.72 ± 3.38	39.330	0.000
单纯塞来昔布胶囊组	42	65.36 ± 2.41	66.90 ± 3.46	68.38 ± 3.83	66.88 ± 3.49	9.835	0.000
合计	87	66.11 ± 2.49	67.63 ± 3.08	69.75 ± 3.95	67.83 ± 3.55	38.648 <sup>1)</sup>	0.000 <sup>1)</sup>
t 值		2.849	2.176	3.289	4.323 <sup>1)</sup>	$F = 1.426^{2)}$ ,	
P 值		0.054	0.032	0.001	0.000 <sup>1)</sup>	$P = 0.043^{2)}$	

1) 主效应的 F 值(t 值)和 P 值;2) 交互效应的 F 值和 P 值;KSS:美国膝关节协会评分

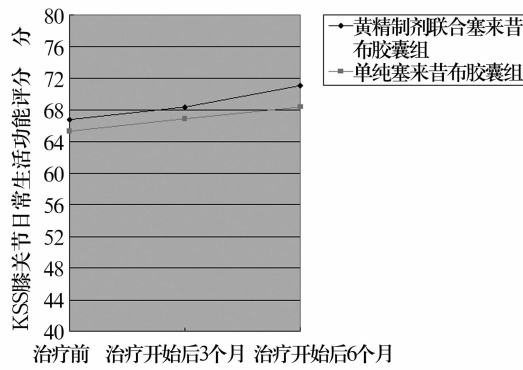


图3 2组膝骨关节炎患者治疗前后 KSS 膝关节日常生活功能评分变化趋势图

KSS:美国膝关节协会评分

**3.5 IL-1、IL-33、MMP-13 血清含量** ①IL-1 血清含量:时间因素与分组因素不存在交互效应;2 组患者 IL-1 血清含量比较,组间差异无统计学意义,即不存在分组效应;治疗前后不同时间点之间 IL-1 血清含量的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者 IL-1 血清含量随时间均呈降低趋势,且 2 组的降低趋势完全一致(表 5、图 4)。②IL-33 血清含量:时间因素与分组因素不存在交互效应;2 组患者 IL-33 血清含量比较,组间差异无统计学意义,即不

存在分组效应;治疗前后不同时间点之间 IL-33 血清含量的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者 IL-33 血清含量随时间均呈降低趋势,且 2 组的降低趋势完全一致(表 6、图 5)。③MMP-13 血清含量:时间因素与分组因素不存在交互效应;2 组患者 MMP-13 血清含量比较,组间差异无统计学意义,即不存在分组效应;治疗前后不同时间点之间 MMP-13 血清含量的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者 MMP-13 血清含量随时间均呈降低趋势,且 2 组的降低趋势完全一致(表 7、图 6)。

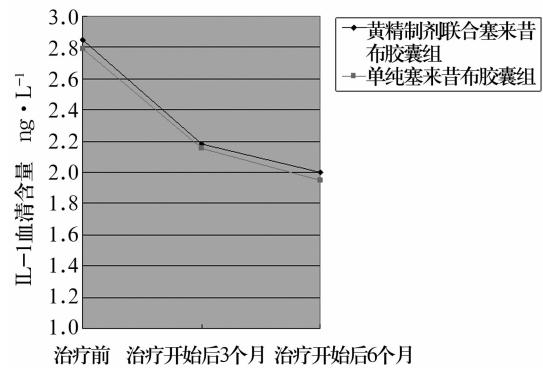


图4 2组膝骨关节炎患者治疗前后 IL-1 血清含量变化趋势图  
IL-1:白细胞介素-1

表5 2组膝骨关节炎患者治疗前后 IL-1 血清含量

组别	样本量 (例)	IL-1 血清含量( $\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )				F 值	P 值
		治疗前	治疗开始后 3 个月	治疗开始后 6 个月	合计		
黄精制剂联合塞来昔布胶囊组	45	2.85 ± 0.46	2.18 ± 0.37	2.00 ± 0.48	2.35 ± 0.57	138.697	0.000
单纯塞来昔布胶囊组	42	2.79 ± 0.45	2.15 ± 0.34	1.95 ± 0.08	2.30 ± 0.55	55.269	0.000
合计	87	2.82 ± 0.46	2.17 ± 0.35	1.98 ± 0.47	2.32 ± 0.56	164.983 <sup>1)</sup>	0.000 <sup>1)</sup>
t 值		0.603	0.411	0.452	0.652 <sup>1)</sup>	$F = 0.002^{2)}$ ,	
P 值		0.548	0.682	0.652	0.515 <sup>1)</sup>	$P = 0.998^{2)}$	

1) 主效应的 F 值(t 值)和 P 值;2)交互效应的 F 值和 P 值;IL-1:白细胞介素-1

表6 2组膝骨关节炎患者治疗前后 IL-33 血清含量

组别	样本量 (例)	IL-33 血清含量( $\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )				F 值	P 值
		治疗前	治疗开始后 3 个月	治疗开始后 6 个月	合计		
黄精制剂联合塞来昔布胶囊组	45	8.68 ± 2.07	6.41 ± 1.00	5.39 ± 0.82	6.83 ± 1.97	73.238	0.000
单纯塞来昔布胶囊组	42	8.84 ± 1.89	6.38 ± 1.01	5.31 ± 0.78	6.84 ± 1.98	78.417	0.000
合计	87	8.76 ± 1.98	6.40 ± 1.00	5.35 ± 0.80	6.83 ± 1.97	151.452 <sup>1)</sup>	0.000 <sup>1)</sup>
t 值		0.390	0.136	0.481	0.074 <sup>1)</sup>	$F = 0.039^{2)}$ ,	
P 值		0.698	0.892	0.632	0.941 <sup>1)</sup>	$P = 0.962^{2)}$	

1) 主效应的 F 值(t 值)和 P 值;2)交互效应的 F 值和 P 值;IL-33:白细胞介素-33

## 4 讨论

KOA 是由多种细胞因子和炎症介质共同参与发生的炎症过程,其发病机制尚未完全清楚。IL-1 作

为 KOA 炎症反应过程中的始动因素,在调控软骨细胞炎症及凋亡方面发挥着重要作用<sup>[8-10]</sup>;不仅能干扰正常软骨的代谢,影响软骨胶原和蛋白多糖的合成分

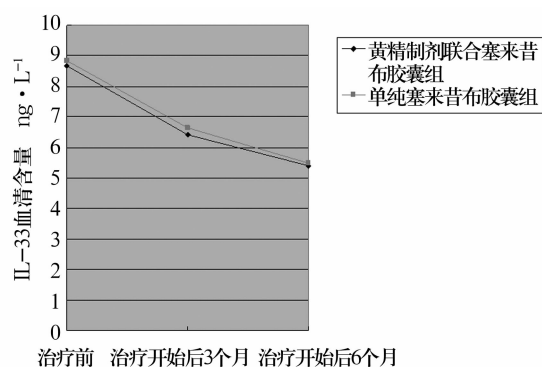


图5 2组膝关节炎患者治疗前后 IL-33 血清含量变化趋势图

IL-33: 白细胞介素-33

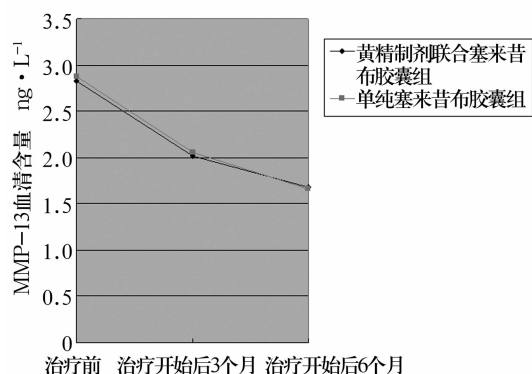


图6 2组膝关节炎患者治疗前后 MMP-13 血清含量变化趋势图

MMP-13: 基质金属蛋白酶-13

表7 2组膝关节炎患者治疗前后 MMP-13 血清含量

组别	样本量 (例)	MMP-13 血清含量( $\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )				F 值	P 值
		治疗前	治疗开始 后 3 个月	治疗开始 后 6 个月	合计		
黄精制剂联合塞来昔布胶囊组	45	2.83 ± 0.97	2.02 ± 0.68	1.68 ± 0.42	2.18 ± 0.79	38.634	0.000
单纯塞来昔布胶囊组	42	2.88 ± 0.98	2.06 ± 0.28	1.66 ± 0.42	2.20 ± 0.81	36.189	0.000
合计	87	2.85 ± 0.97	2.04 ± 0.29	1.67 ± 0.42	2.19 ± 0.80	76.474 <sup>1)</sup>	0.000 <sup>1)</sup>
t 值		0.227	0.656	0.184	0.241 <sup>1)</sup>	F = 0.017 <sup>2)</sup> ,	
P 值		0.821	0.514	0.085	0.810 <sup>1)</sup>	P = 0.983 <sup>2)</sup>	

1) 主效应的 F 值(t 值)和 P 值; 2) 交互效应的 F 值和 P 值; MMP-13: 基质金属蛋白酶-13

解,进而导致软骨的破坏,而且还能诱导 MMP-13 等炎症介质的产生<sup>[11-13]</sup>。MMP-13 可降解软骨中的聚集蛋白多糖以及细胞上表达的 I、II、III 型胶原蛋白。相对于 MMP-1 主要降解 III 型胶原蛋白, MMP-13 则主要降解 II 型胶原蛋白,它是构成关节软骨的主要成分,其成分的缺少将成为 KOA 病情发展的一个重要因素<sup>[14-15]</sup>。此外, IL-33 在关节炎疾病中具有促炎作用。有研究认为,通过抑制 IL-33,可减轻胶原诱导关节炎小鼠的炎症发展,而注射 IL-33 则会加重关节炎的损伤<sup>[16]</sup>。故而本研究将 IL-1、IL-33 以及 MMP-13 作为 KOA 的炎症指标进行观察。

塞来昔布胶囊为临床骨科常用药,属非甾体类解热镇痛药,具有较好的抗炎止痛作用,已被临床广泛运用于控制骨关节炎的症状和体征。黄精制剂的主要成分为黄精多糖,为中药黄精的提取物。《神仙芝草经》曰:“黄精宽中益使五脏调良,肌肉充盛,骨体坚强,其力倍。”中医学认为,肾精亏虚则骨髓生化无源,骨髓空虚,致邪气乘隙侵袭,发为骨痹<sup>[17]</sup>。郑春艳等<sup>[18]</sup>研究发现,黄精多糖具有较强的抑菌及抗炎作用,能有效减轻局部炎症;在炎症因子聚集处,黄精多糖能抑制 IL-1、IL-33 以及 MMP-13 等因子的活化和炎性作用,保护关节软骨不被进一步破坏,从而

延缓病情进一步发展。

本研究结果显示,黄精制剂联合塞来昔布胶囊口服与单纯塞来昔布胶囊口服治疗 KOA,均能一定程度上缓解膝关节疼痛和改善膝关节功能,但前者的疗效优于后者;其作用机制可能与其能降低血清中 IL-1、IL-33 及 MMP-13 的含量有关。

## 5 参考文献

- [1] 陆艳红,石晓兵. 膝关节炎国内外流行病学研究现状及进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(6): 81-84.
- [2] 何基琛,宗少晖,曾高峰,等. 黄精多糖对 RANKL 诱导骨髓巨噬细胞向破骨细胞分化及体内骨吸收功能的影响[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(20): 3117-3122.
- [3] 农梦妮,曾高峰,宗少晖,等. 黄精多糖调控骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(15): 2133-2139.
- [4] 李丽,田丽娜,任振兴,等. 黄精多糖的结构分析及功能活性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(15): 231-234.
- [5] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(10): 793-796.
- [6] 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.

(下转第 42 页)

(上接第 38 页)

- [7] SCUDERI GR, BOURNE RB, NOBLE PC, et al. The new Knee Society Knee Scoring System[J]. Clin Orthop Relat Res, 2012, 470(1): 3-19.
- [8] CHARLIER E, RELIC B, DEROYER C, et al. Insights on molecular mechanisms of chondrocytes death in osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12): 2146.
- [9] LEE AS, ELLMAN MB, YAN D, et al. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain[J]. Gene, 2013, 527(2): 440-447.
- [10] 何晓娟, 林平冬, 马玉环, 等. 独活寄生汤含药血清抑制白细胞介素  $1\beta$  诱导的软骨细胞炎症反应的作用机制研究[J]. 中医正骨, 2017, 29(8): 1-7.
- [11] 闫虎, 苏友新, 林学义. IL- $1\beta$  诱导新西兰大白兔膝关节退变软骨细胞的体外培养及鉴定[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(1): 81-86.
- [12] 贺牡丹, 王小平, 陈同生. 白介素- $1\beta$  诱导关节软骨细胞凋亡的分子机理[J]. 中国细胞生物学学报, 2011, 33(1): 49-54.
- [13] NAKAMURA DS, HOLLANDER JM, UCHIMURA T, et al. Pigment Epithelium-Derived factor (PEDF) mediates cartilage matrix loss in an age-dependent manner under inflammatory conditions[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2017, 18(1): 39.
- [14] 李夏, 薛纯纯, 王开强. 基质金属蛋白酶 13 在骨关节炎中的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(9): 661-664.
- [15] WANG CC, GUO L, TIAN FD, et al. Naringenin regulates production of matrix metalloproteinases in the knee-joint and primary cultured articular chondrocytes and alleviates pain in rat osteoarthritis model[J]. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 2017, 50(4): 5714.
- [16] PALMER G, TALABOT-AYER D, LAMACCHIA C, et al. Inhibition of interleukin-33 signaling attenuates the severity of experimental arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(3): 738-749.
- [17] 郝胜坤, 纪斌, 石继祥, 等. 补肾活血中药治疗膝骨关节炎的作用机制[J]. 中医正骨, 2017, 29(4): 31-33.
- [18] 郑春艳, 汪好芬, 张庭廷. 黄精多糖的抑菌和抗炎作用研究[J]. 安徽师范大学学报(自然科学版), 2010, 54(3): 272-275.

(收稿日期: 2017-10-07 本文编辑: 时红磊)