

## • 临床报道 •

骨增合剂对膝骨性关节炎患者肿瘤坏死因子- $\alpha$   
及白细胞介素-1 $\beta$  的影响

周定华\* 周正球 吴 灵 金 艳 黄佳珉 王晓东

南京中医药大学附属常州中医医院风湿科, 江苏省常州市和平北路 25 号, 213003)

基金项目: 江苏省中医药局 2007—2008 年度科研项目(HZ07003)

\* 通讯作者: zhou dinghua2006@163.com, (0519)88806717

**[摘要]** 目的 观察骨增合剂对膝骨性关节炎(OA)的疗效及其对 OA 患者血清及关节滑液肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )水平的影响。方法 将 60 例 OA 患者随机分为治疗组和对照组各 30 例。治疗组采用骨增合剂治疗, 对照组口服盐酸氨基葡萄糖胶囊治疗, 两组疗程均为 6 周。观察治疗前后两组患者血清和关节滑液 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  水平的变化。结果 治疗后治疗组患者血清及关节滑液 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平均显著降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 对照组患者除血清 TNF- $\alpha$  外, 其余指标均明显降低( $P < 0.05$ )。两组治疗后, 治疗组患者血清 TNF- $\alpha$  及关节滑液 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平均较对照组低( $P < 0.05$ )。结论 骨增合剂对膝 OA 有较好疗效, 降低血清及关节滑液 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  可能是其治疗机制之一。

**[关键词]** 骨增合剂; 骨关节炎; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 白细胞介素-1 $\beta$

骨性关节炎(OA)是一种增龄性退行性关节疾病, 是中老年人群的常见疾病, 属于中医的“骨痹”范畴, 本病病因未明, 多数认为与衰老、创伤、炎症、肥胖、代谢障碍和遗传等因素有关。我们采用中药制剂骨增合剂治疗膝 OA, 疗效满意<sup>[1]</sup>, 现将其对 OA 患者外周血及关节滑液中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )的影响, 报告如下。

## 1 临床资料

## 1.1 诊断标准

西医诊断标准: 参照 1995 年美国风湿病学会(ACR)制定的标准<sup>[2]</sup>。膝关节 OA: 有膝痛及膝 X 线片提示有骨赘, 并伴下述任 1 条者: ①年龄  $> 38$  岁。②受累膝僵硬  $< 30$  min。③有骨摩擦音。

中医诊断标准: 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[3]</sup>, 符合肝肾不足、寒湿痹阻证型, 症见腰腿疼痛, 腰膝酸软, 遇寒加重、遇热减轻, 肢体冷痛、困重、麻木, 行走困难, 肌肉瘦削, 舌淡, 苔白, 脉沉细或弦滑。

## 1.2 纳入和排除标准

纳入标准: 符合上述诊断标准且年龄 40~75 岁有行为能力的患者。

排除标准: 有溃疡病及胃肠出血性疾病; 孕妇及哺乳期妇女; 合并心、肝、肾等重要脏器疾病者; 3 个月内接受非甾体类药物及激素治疗者。

## 1.3 一般资料

60 例观察病例均系南京中医药大学附属常州

中医医院风湿科 2010 年 6 月至 2011 年 6 月门诊及住院患者。按随机数字表法分为两组, 治疗组 30 例, 其中女 18 例, 男 12 例; 年龄 43~72 岁, 平均  $(52.3 \pm 8.5)$  岁; 病程 6 个月~7 年, 平均  $(5.2 \pm 2.9)$  年。对照组 30 例, 其中女 19 例, 男 11 例; 年龄 42~72 岁, 平均  $(51.7 \pm 7.9)$  岁; 病程 5 个月~8 年, 平均  $(5.8 \pm 3.1)$  年。两组患者病情均处于轻、中度, 两组一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

## 2 方法

## 2.1 治疗方法

治疗组给予骨增合剂(本院药剂室自制制剂, 批号: Z04000741), 基本方组成: 熟地黄 20g, 补骨脂 15g, 淫羊藿 12g, 桑寄生 12g, 续断 12g, 狗脊 12g, 白芍 15g, 葛根 12g, 木瓜 12g, 乳香 10g, 没药 10g, 牛膝 12g, 威灵仙 15g, 皂角刺 10g, 延胡索 12g。每次 50ml, 每天 2 次口服。对照组口服盐酸氨基葡萄糖胶囊(香港奥美制药厂生产, 批号: CH20040016, 每粒 0.75g), 每次 1 粒, 每日 2 次, 两组疗程均为 6 周。

## 2.2 观察指标及方法

采集患者治疗前后的血清及关节滑液各 1 次, 采集时间分别在首次治疗前 1 天及治疗 6 周后第 2 天上午 8:00~9:00。关节滑液采集采用常规膝关节穿刺术。对采集的标本集中统一编号, 用试剂盒进行序列加样, 按说明书严格操作, 成批检测 TNF- $\alpha$ 、

表 1 两组患者治疗前后血清及关节滑液 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  比较 (pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 时间  | 例数 | 血清 TNF- $\alpha$           | 血清 IL-1 $\beta$   | 滑液 TNF- $\alpha$            | 滑液 IL-1 $\beta$              |
|-----|-----|----|----------------------------|-------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 治疗组 | 治疗前 | 30 | 16.72 $\pm$ 3.22           | 62.65 $\pm$ 9.82  | 28.13 $\pm$ 5.35            | 106.72 $\pm$ 12.96           |
|     | 治疗后 | 30 | 11.35 $\pm$ 2.72* $\Delta$ | 47.16 $\pm$ 8.36* | 15.56 $\pm$ 4.72** $\Delta$ | 52.18 $\pm$ 10.89** $\Delta$ |
| 对照组 | 治疗前 | 30 | 17.08 $\pm$ 3.40           | 61.88 $\pm$ 7.96  | 29.05 $\pm$ 5.12            | 112.56 $\pm$ 11.85           |
|     | 治疗后 | 30 | 16.85 $\pm$ 3.46           | 46.22 $\pm$ 8.06* | 22.87 $\pm$ 5.51*           | 80.21 $\pm$ 9.77*            |

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

IL-1 $\beta$ 。TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  试剂盒购自上海贝西公司,均采用酶联免疫吸附法检测。

### 2.3 统计学方法

采用 SPSS 12.0 统计软件,计量数据采用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,治疗前后指标比较采用配对  $t$  检验,组间比较采用独立样本  $t$  检验。

### 3 结果

表 1 示,治疗组治疗后与治疗前比较,血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及滑液 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  均明显降低 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),对照组患者除血清 TNF- $\alpha$  外其余指标均明显降低 ( $P<0.05$ )。两组治疗后血清 TNF- $\alpha$ 、关节滑液 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ),治疗组优于对照组。两组治疗后血清 IL-1 $\beta$  水平差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

### 4 讨论

OA 是中老年最常见的骨关节疾病,据报道 65 岁以上发病率高达 70%~90%。OA 的病因病机尚不十分清楚,长期的慢性损伤、肥胖及增龄、遗传等因素作用使关节软骨细胞损伤,释放中性蛋白酶、胶原酶等降解软骨基质中的蛋白聚糖与胶原纤维网络,使软骨结构破坏、水肿、黏弹性降低,软骨生物力学功能破坏。骨关节炎的病理变化主要为软骨的破坏与变性,以及继发的滑膜与滑液炎症性改变,是软骨分解与合成代谢失衡的结果。研究显示,炎症因子如白细胞介素-1 (IL-1)、TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8) 等的异常增高可导致软骨基质的破坏降解,并抑制软骨细胞的合成修复功能,从而造成细胞—基质损害的恶性循环。正常的关节滑液中仅含有微量的 IL-1,但在 OA 关节液中 IL-1 的含量则异常增高,IL-1 有两种亚型:IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$ ,OA 软骨和滑膜细胞分泌的主要为 IL-1 $\beta$ 。IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  作为重要的炎性介质具有细胞破坏能力,其在退行性骨关节病中发挥着重要作用<sup>[4]</sup>。

本病属中医“骨痹”范畴,病机与肝肾亏虚、痰瘀阻滞、风寒湿痹等有关,其特点为“本虚标实”,肝肾亏虚为本,瘀、痰、风寒湿邪为标。现代医学对 OA

一般采用镇痛剂和非甾体抗炎药等对症治疗。近年对膝关节 OA 采用关节腔注射软骨保护剂玻璃酸钠注射液等也取得一定疗效,但因费用昂贵,不易推广。骨增合剂中熟地黄、补骨脂、淫羊藿益肾温阳、填精生髓;桑寄生、续断、狗脊补肾健骨;白芍、木瓜、葛根柔筋活血、缓急止痛;独活、威灵仙、皂角刺祛风化湿、涤痰通络;乳香、没药、牛膝化瘀消肿止痛;延胡索理气助血行。诸药共奏补肝肾、强筋骨化寒湿、行瘀滞、止痹痛之效。从以往实验研究来看,补肾活血中药能改善骨内血流动力学状态<sup>[5]</sup>,促进关节软骨细胞 DNA、胶原和蛋白多糖的合成,使软骨细胞增殖和凋亡指数随时间延长,减轻或延缓关节软骨退变的发生和发展,对已有明显退变的关节软骨难以修复,但可减缓其病变进一步加重,对发生过程中的软骨具有一定的保护作用,说明补肾活血中药不仅具有治疗 OA 作用外,还具有预防 OA 发病的作用。我们应用骨增合剂治疗膝关节 OA 疗效满意,可明显降低关节滑液 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  含量,显示了骨增合剂对促进软骨修复与再生的独特优势可能通过抑制关节滑液中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 等细胞因子的软骨破坏作用而起效,但在复方中哪些药物更起直接和决定性作用还有待进一步研究。

### 参考文献

- [1]周定华,周正球,吴灵.骨增合剂治疗膝骨性关节炎 31 例[J].中医杂志,2008,49(11):1005-1006.
- [2]叶任高,陆再英.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2004:937-944.
- [3]中华人民共和国卫生部.中药新药临床指导原则(第 1 辑)[M].1993:210-214.
- [4]Amin AR, Dave M, Attur M. COX-2, NO and cartilage damage and repair [J]. Curr Rheumatol Rep, 2000, 2(6): 447-453.
- [5]黄涛,徐传毅,邹季,等.活血止痛汤治疗早期骨性关节炎的实验研究[J].中医正骨,1999,11(5):3-5.

(收稿日期:2011-07-11;修回日期:2011-09-30)

[编辑:叶晨]