

# 淫羊藿总黄酮联合硫酸氨基葡萄糖对膝骨关节炎疗效临床研究

吴迎春 吕刚\* 依力潘·凯赛尔 孙辉

新疆医科大学附属中医医院,新疆 乌鲁木齐 830000

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 09-1195-04

**摘要:** **目的** 观察淫羊藿总黄酮联合硫酸氨基葡萄糖治疗膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)的临床疗效及对血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平的影响。**方法** 对我院2014年8月至2015年8月收治102例KOA患者临床资料及治疗效果进行回顾性分析,依据治疗方案将其分成对照组和治疗组,每组51例,均给予硫酸氨基葡萄糖、膝关节锻炼等常规治疗,治疗组同时给予淫羊藿总黄酮治疗。比较两组患者临床疗效和 Lequesne 评分及 VAS 评分改善情况,检测治疗前后两组患者的血清 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平,并观察和比较两组不良反应发生情况。**结果** 治疗后治疗组 Lequesne 评分及 VAS 评分较对照组降低更加明显( $P < 0.05$ );治疗后治疗组血清 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平较治疗前明显减少( $P < 0.05$ );治疗组不良反应发生率显著低于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 淫羊藿总黄酮联合硫酸氨基葡萄糖治疗能够对 KOA 炎症有明显的抑制作用,缓解病情。

**关键词:** 淫羊藿总黄酮;硫酸氨基葡萄糖;膝骨关节炎;白细胞介素-1 $\beta$ ;肿瘤坏死因子- $\alpha$

## The clinical research of the efficacy of epimedium total flavone combined with glucosamine sulfate on knee osteoarthritis

WU Yingchun, LV Gang\*, Kaisaier Yilipan, SUN Hui

Hospital of Xinjiang Medical University Affiliated Traditional Chinese Medicine, Urumqi 830000, China

Corresponding author: LV Gang, Email: lvgangxj@163.com

**Abstract: Objective** To observe the effect of epimedium total flavone combined with glucosamine sulfate on knee osteoarthritis (KOA) and the levels of serum IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ . **Methods** Clinical data and curative efficacy were retrospectively analyzed in 102 KOA patients from August 2014 to August 2015. The patients were divided into control group (n = 51) and treatment group (n = 51) according to therapeutic method. All patients received glucosamine sulfate, knee joint exercise, and other routine treatments. Patients in the treatment group also received epimedium total flavone at the same time. The efficacy, Lequesne score, and VAS score were compared between the 2 groups. Levels of serum IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in 2 groups were detected before and after the treatment. The adverse reaction was observed and compared between the 2 groups. **Results** After treatment, Lequesne score and VAS score were significantly lower in the treatment group than those in control group ( $P < 0.05$ ). The levels of serum IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  were significantly lower after the treatment than those before the treatment in the treatment group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reaction in the treatment group was significantly lower than that in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Epimedium total flavone combined with glucosamine sulfate obviously inhibits inflammation due KOA, and relieves the disease.

**Key words:** Epimedium total flavone; Glucosamine sulfate; Knee osteoarthritis; Interleukin-1 $\beta$ ; Tumor necrosis factor- $\alpha$

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)为慢性退行性关节病变,临床常见于中老年人,导致患者下肢活动障碍,膝关节疼痛并反复发作,其主要特征是慢性关节疼痛、僵硬、活动受限、活动时摩擦音,近

年来发病率一直呈上升趋势<sup>[1,2]</sup>。目前,对膝关节OA的治疗主要以抗炎镇痛为主,其优点是起效快、迅速缓解临床症状,但长期口服非甾体类抗炎药会产生一些不良影响,并且有一定潜在的依赖性和耐

\* 通讯作者: 吕刚, Email: lvgangxj@163.com

药性,且不能阻止 OA 的进展<sup>[3]</sup>。目前关于骨关节炎和骨质疏松发病的危险因素中存在共有特征:年龄、遗传、慢性炎症、内分泌和代谢、生物力学以及创伤等均可能在它们的发病和发展中发挥重要作用<sup>[4,5]</sup>。近年来研究表明,血清白介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平对于关节软骨细胞具有破坏作用,可以导致关节软骨基质出现衰退现象<sup>[6]</sup>,同时在骨质疏松的进展过程中也发挥着重大关系<sup>[7,8]</sup>。鉴于此,我们假设抗骨质疏松药物淫羊藿总黄酮联合治疗骨关节炎药物硫酸氨基葡萄糖对骨关节炎有治疗效果,且对血清中 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平有一定的影响进行研究,以期为 KOA 患者的临床治疗提供参考。

## 1 材料和方法

### 1.1 一般资料

选取本院门诊 2014 年 8 月至 2015 年 8 月已确诊为膝骨性关节炎患者 102 例,将患者随机分为治疗组和对照组,每组 51 例。对照组男性 20 例,女性 31 例,年龄 46~68 岁,病程 0.65~13 年,其中单膝 33 例,双膝 18 例。治疗组男性 18 例,女性 33 例,年龄 44~66 岁,病程 0.6~14 年,其中单膝 35 例,双膝 16 例。两组患者在性别、年龄、病程及病情等方面具有可比性( $P > 0.05$ )。

### 1.2 纳入与排除标准

①纳入标准:所有的膝骨性关节炎患者均符合 2007 年中华医学会骨科学分会所颁布《骨关节炎诊治指南》中膝骨性关节炎的诊断标准<sup>[9]</sup>;1 个月内未进行任何药物或者物理等保守治疗的患者;患病之前未使用过任何皮质激素类相关的药物;患者年龄在 44~68 岁;所有患者均签署治疗知情同意书,而且愿意配合随访。②排除标准:膝关节有创伤病史,关节滑膜有损伤及炎症病史患者;诊断为风湿、类风湿性关节炎的患者;含有基础疾病如糖尿病、肿瘤以及其他代谢性疾病的患者;对硫酸氨基葡萄糖药及淫羊藿总黄酮等药物过敏的患者;妊娠期或哺乳期间不能服用药物的妇女;存在精神异常的不配合研究的患者。

### 1.3 给药方法

两组均给予硫酸氨基葡萄糖 500 mg/次,3 次/d;治疗组加用淫羊藿总黄酮胶囊(南昌弘益药业有限公司生产,规格:0.35 g/粒,批准号:07041S)治疗,每次 2 粒,每日 3 次。两组均连用 8 周。

### 1.4 观察指标

①比较两组患者治疗后效果。治疗效果判定标准<sup>[10]</sup>:根据患者临床症状恢复情况分为:显效:疼痛等症状消失,关节功能恢复正常或不受限;有效:症状明显好转,关节功能基本恢复或关节活动轻度受限;无效:疼痛等临床症状和关节活动无明显改善。②Lequesne 评分参照 Lequesne 的 OA 疼痛功能指数<sup>[11]</sup>进行治疗效果的评分,6 项评分之和为 Lequesne 指数。③疼痛程度评分改善情况:即对两组治疗患者治疗前后膝关节疼痛程度(VAS)进行评分,评分的分值为 1~10 分,分值越高,表明疼痛越严重。④治疗前后检查血清中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平:治疗前后使用 ELISA 法对血清中的 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平进行测定<sup>[12]</sup>。⑤记录两组治疗期间所有患者出现的与药物相关的副反应发生情况。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行分析和处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组不良反应情况比较

两组均出现较轻的不良反应,对照组出现 4 例胃肠道反应,其中 1 例轻度腹泻,1 例恶心,2 例便秘;治疗组出现 6 例胃肠道反应,其中 2 例轻度腹泻,1 例恶心,3 例便秘。患者均未予处理后情况好转,无退出病例,未见其他严重的不良反应。

### 2.2 两组临床疗效比较

研究结果显示治疗组和对照组总有效率分别为 92.15% 和 78.43%,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[例(%)]

Table 1 Comparison of the efficacy between the two groups (%)

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	19(37.25)	21(41.18)	11(21.57)	40(78.43)
治疗组	28(54.90)	19(37.25)	4(7.84)	47(92.15)

### 2.3 两组的 Lequesne 评分和 VAS 评分比较

两组患者治疗前 Lequesne 评分和 VAS 评分比较无明显不同( $P > 0.05$ );两组患者治疗后 Lequesne 评分和 VAS 评分均有明显改善( $P < 0.05$ ),而治疗组的 Lequesne 评分和 VAS 评分明显优于对照组同期( $P < 0.05$ ),详见表 2。

**表 2** 两组治疗前后 Lequesne 评分和疼痛程度评分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )**Table 2** Comparison of Lequesne score and pain score before and after the treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Lequesne 评分		VAS 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	16.5 ± 3.6	7.1 ± 3.3*	7.5 ± 1.1	4.8 ± 0.9*
治疗组	16.7 ± 3.8	5.5 ± 2.9**	7.4 ± 1.2	3.4 ± 0.7**

注:与治疗前比较,\*  $P < 0.05$ ;与对照组比较,# $P < 0.05$

**表 3** 两组膝关节炎患者治疗前后 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  含量比较 (pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )**Table 3** Comparison of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  levels in patients with knee osteoarthritis before and after the treatment (pg / mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	IL-1 $\beta$		TNF- $\alpha$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	77.68 ± 8.10	56.45 ± 6.34*	65.11 ± 5.02	50.87 ± 4.34*
治疗组	77.13 ± 7.45	46.67 ± 5.43**	64.78 ± 4.98	35.55 ± 4.08**

注:与治疗前比较,\*  $P < 0.05$ ;与对照组比较,# $P < 0.05$

### 3 讨论

本研究选取 102 例膝骨性关节炎患者作为研究对象,两组患者均予以保守治疗,对照组给予硫酸氨基葡萄糖治疗,治疗组在对照组的基础上加用淫羊藿总黄酮胶囊,通过 8 周的治疗,观察两组患者疗效情况、两组膝关节 Lequesne 评分和 VAS 评分、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的改变以及两组药品不良反应发生情况。结果表明膝骨性关节炎给予淫羊藿总黄酮胶囊联合硫酸氨基葡萄糖治疗,安全有效,可以明显增加硫酸氨基葡萄糖有效比例,改善膝关节 Lequesne 评分和 VAS 评分,明显降低血清 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的水平。这些结果表明膝骨性关节炎使用淫羊藿总黄酮胶囊联合硫酸氨基葡萄糖治疗安全有效,是一种合适的改善患者膝关节症状,增加治疗有效率的方法。

膝骨性关节炎主要病理特征为膝关节软骨变性,主要表现为受累的膝关节软骨及关节边缘骨质的出现进行性退变、破坏及随后的周围的相关结缔组织增生等,最终表现为关节软骨基质代谢平衡被打破,出现软骨组织破坏而不能及时修复及周围的骨组织增生是导致膝关节痛的主要原因。硫酸氨基葡萄糖其活性成分“氨基葡萄糖”是构成关节软骨的内源性物质,是蛋白多糖合成的前体物质,具有重要的生理和药理作用。可以刺激患者的软骨细胞产生正常的多聚体结构蛋白多糖,进而提高软骨细胞的修复能力,抑制损伤组织和软骨的酶的产生,减轻关节疼痛感,改善患者关节活动的功能和活动度<sup>[13]</sup>。本研究结果证实了硫酸氨基葡萄糖可以明

### 2.4 血清 IL-1 $\beta$ 和 TNF- $\alpha$ 水平比较

两组患者治疗前血清 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平比较无明显不同( $P > 0.05$ );两组患者治疗后血清 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平均有明显降低( $P < 0.05$ ),且治疗组的血清 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  含量降低较对照组更明显( $P < 0.05$ ),详见表 3。

显改善患者膝关节症状,下调骨性关节炎进展过程中重要的因子 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的产生,对关节炎的进展有一定延缓作用。

淫羊藿总黄酮是淫羊藿药效的主要成分,通过从植物淫羊藿中提取而获得的黄酮类植物激素。研究表明黄酮类化合物或其衍生物抗骨质疏松作用明显<sup>[14]</sup>。有研究表明淫羊藿总黄酮可以显著提高雄性大鼠性器官的重量,同时提高大鼠股骨干重量和钙盐水平<sup>[15]</sup>。本研究中淫羊藿总黄酮联合硫酸氨基葡萄糖可以进一步改善患者膝关节炎情况,同时改善膝关节 Lequesne 评分和 VAS 评分且影响 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的分泌,这些作用最终影响膝关节炎的疗效。在临床安全性方面,淫羊藿总黄酮在治疗膝关节骨性关节炎方面有较高的临床安全性,与硫酸氨基葡萄糖合用无药物不良反应增加。

综上所述,淫羊藿总黄酮胶囊联合硫酸氨基葡萄糖治疗骨关节炎,能互相取长补短,有协同作用,能很好的缓解骨性关节炎造成的膝关节疼痛症状,且耐受性好,又能获得近期和远期较为的满意的治疗效果,因而是值得推荐的较为理想的治疗骨关节炎的方法。

### 【 参 考 文 献 】

- [1] Baert IA, Jonkers I, Staes F, et al. Gait characteristics and lower limb muscle strength in women with early and established knee osteoarthritis. *Clinical Biomechanics*, 2012, 28 (1): 40-47.
- [2] Saltzman CL, Salamon ML, Blanchard GM, et al. Epidemiology of ankle arthritis: report of a consecutive series of 639 patients

- from a tertiary orthopaedic center. *Iowa Orthop J*, 2005, 25:44-46.
- [ 3 ] 王志忠, 李敏, 李璐璐. 虎力散胶囊联合盐酸氨基葡萄糖片治疗膝关节骨性关节炎的效果及安全性. *中国医药导报*, 2015, 12(36): 129-132.
- Wang ZZ, Li M, Li LL. Effects and safety of Huli San capsule combined with nitroglucose on the treatment of knee osteoarthritis. *China Medical Journal*, 2015, 12 (36): 129-132.
- [ 4 ] Castañeda S, Romanblás JA, Largo R, et al. Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment. *Biochemical Pharmacology*, 2011, 83(3): 315-323.
- [ 5 ] Lohmander LS, Roos EM. Clinical update: treating osteoarthritis. *Lancet*, 2007, 370(9605): 2082-2084.
- [ 6 ] Schett G, Saag KG, Bijlsma JW. From bone biology to clinical outcome: state of the art and future perspectives. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010, 69(8): 1415-1419.
- [ 7 ] Tsutsumimoto T, Kawasaki S, Ebara S, et al. TNF-alpha and IL-1beta suppress N-cadherin expression in MC3T3-E1 cells. *Journal of Bone & Mineral Research*, 1999, 14(10): 1751-1760.
- [ 8 ] Roggia C, Gao Y, Cenci S, et al. Up-regulation of TNF-producing T cells in the bone marrow: A key mechanism by which estrogen deficiency induces bone loss in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2001, 98(24): 13960.
- [ 9 ] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007年版). *中国矫形外科杂志*, 2014, 27(3): 28-30.
- Chinese Journal of Orthopedics and Traumatology. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis (2007 edition). *Chinese Journal of Orthopedic Surgery*, 2014, 27(3): 28-30.
- [ 10 ] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行. 2002.
- Zheng XY. Guiding Principle of clinical research on traditional chinese medicine new drugs: Trial.
- [ 11 ] Cao XW, Guo D, Liu JW, et al. The efficacy and safety of the Shaoyao Shujin tablet for knee osteoarthritis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2016, 17(1): 3.
- [ 12 ] 吴树旭, 郭俊彪. 水针刀联合玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎的 WOMAC 评分和 VAS 评分比较. *哈尔滨医药*, 2016, 36(2): 119-120.
- Wu SX, Guo JB. Comparison of WOMAC score and VAS score of knee osteoarthritis combined with sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. *Harbin Medicine*, 2016, 36(2): 119-120.
- [ 13 ] 何铭森. 中药熏蒸联合盐酸氨基葡萄糖治疗膝关节骨性关节炎效果观察. *中国乡村医药*, 2015, 22(17): 34-35.
- He MS. Effect of Treatment of knee osteoarthritis with Traditional Chinese medicine fumigation combined glucosamine hydrochloride. *China's Rural Medicine*, 2015, 22(17): 34-35.
- [ 14 ] Liu R, Kang X, Xu L, et al. Effect of the combined extracts of herba epimedii and fructus ligustri lucidi on sex hormone functional levels in osteoporosis rats. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015:184802.
- [ 15 ] 冯云波, 刘小坡, 曹国龙, 等. 淫羊藿总黄酮对骨质疏松大鼠的保护作用. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(15): 1425-1427.
- Feng YB, Liu XB, Cao GL, et al. Protective effects of total flavonoids of epimedium on osteoporosis rats. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2016, 32(15): 1425-1427.

(收稿日期: 2017-02-19; 修回日期: 2017-04-28)

## (上接第 1182 页)

- Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2011). *Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research*, 2011, 4(1): 2-17.
- [ 3 ] 林兵, 谢海宝, 赵晶晶, 等. 2 型糖尿病患者双能 X 线骨密度测定. *中国骨质疏松杂志*, 2005, 11(2): 218-220.
- Lin B, Xie HB, Zhao JJ, et al. Study of bone mineral density in type 2 diabetes mellitus patients. *Chin J Osteoporos*, 2005, 11(2): 218-220.
- [ 4 ] Starup-Linde J, Vestergaard P. Management of endocrine disease: Diabetes and osteoporosis: cause for concern? *Eur J Endocrinol*, 2015, 173(3): R93-99.
- [ 5 ] Bridges MJ, Mochhala SH, Barbour J, et al. Influence of diabetes on peripheral bone mineral density in men: a controlled study. *Acta Diabetol*, 2005, 42(2): 82-86.
- [ 6 ] 梁丽艳, 陈曦, 张源明, 等. 伴糖耐量异常的原发性高血压患者尿酸与颈动脉硬化、动脉僵硬度、动脉僵硬度的相关性研究. *疑难病杂志*, 2015, 14(3): 223-226.
- Liang LY, Chen X, Zhang YM, et al. Correlation with uric acid and arterial stiffness and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension and abnormal glucose tolerance. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*, 2015, 14(3): 223-226.
- [ 7 ] 李百举, 杨乃龙, 宋青青, 等. 尿酸下调人骨髓间充质干细胞体外诱导为成骨细胞过程中 11 $\beta$ -HSD1 的表达. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2013, 6(1): 50-59.
- Li Baiju, Yang NL, Song QQ, et al. Uric acid down-regulates expression of 11 $\beta$ -HSD1 in the course of hBMSCs induction into osteoblasts in vitro. *Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research*, 2013, 6(1): 50-59.

(收稿日期: 2017-02-06; 修回日期: 2017-04-11)