

· 论著 ·

骨碎补总黄酮联合硫酸氨基葡萄糖对膝骨关节炎患者症状、骨代谢和炎症因子的影响

张金虎*

河北省中医药科学院,河北 石家庄 050031

中图分类号: R453 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 07-0884-04

摘要: **目的** 探讨骨碎补总黄酮联合硫酸氨基葡萄糖治疗对膝骨关节炎患者症状、骨代谢指标和炎症因子水平的影响。**方法** 对 2014 年 5 月至 2017 年 4 月我院收治 110 例 KOA 患者随机分成对照组和治疗组,每组 55 例,治疗组给予骨碎补总黄酮联合硫酸氨基葡萄糖治疗,对照组单纯给予硫酸氨基葡萄糖治疗。比较治疗前后两组患者临床疗效和 Lequesne 评分及 VAS 评分改善情况,同时检测治疗前后两组患者的血清 I 型胶原交联 C 末端肽 (CTX-I)、血清抗酒石酸性磷酸酶异体 (TRACP-5b) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 水平,并记录两组不良反应发生情况。**结果** 治疗前,两组患者的 Lequesne 评分、VAS 评分、CTX-I、TRACP-5b、TNF- α 和 TGF- β 1 比较,差异不具有统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 3 个月后,两组患者的 Lequesne 评分、VAS 评分较 CTX-I、TRACP-5b、TNF- α 和 TGF- β 1 较治疗前显著降低 ($P < 0.05$),而治疗组较对照组改善更为明显 ($P < 0.05$);治疗组治疗有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$),而两组的药物不良反应比较,差异不具有统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 骨碎补总黄酮联合硫酸氨基葡萄糖治疗膝骨关节炎具有较好的临床效果。

关键词: 骨碎补总黄酮;骨代谢指标;膝骨关节炎免疫因子;硫酸氨基葡萄糖

Effects of total flavonoids of rhizome drynariae combined with glucosamine sulfate on symptoms and bone metabolism and inflammatory factors in patients with knee osteoarthritis

ZHANG Jinhu*

Hebei Academy of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050031, Hebei, China

* Corresponding author; ZHANG Jinhu, Email: 2598151647@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate the effect of total flavones of rhizome drynariae combined with glucosamine sulfate on the symptoms, bone metabolic markers and inflammatory factors in patients with knee osteoarthritis (KOA). **Methods** From May 2014 to April 2017, 110 patients with KOA were randomly divided into control group and treatment group, with 55 patients in each group. Patients in treatment group received total flavonoids of rhizome drynariae and glucosamine sulfate. Patients in control group received glucosamine sulfate only. The clinical efficacy, the change of Lequesne score and VAS score, serum type I collagen cross-linked C-terminal peptide (CTX-I), serum tartrate-resistant phosphatase allogeneic (TRACP-5b), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) between the two groups before and after treatment were compared. The occurrence of adverse reactions in two groups was recorded. **Results** Before the treatment, there were no significant differences in Lequesne score, VAS score, CTX-I, TRACP-5b, TNF- α , and TGF- β 1 between the two groups ($P > 0.05$). After 3 months of the treatment, the Lequesne score and VAS score, the levels of CTX-I, TRACP-5b, TNF- α , and TGF- β 1 in both groups were significantly lower than those before the treatment ($P < 0.05$). The effective rate in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The occurrence of adverse effect between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Total flavonoids of rhizome drynariae combined with glucosamine sulfate has a good clinical effect in the treatment of KOA.

Key words: Rhizoma drynariae; Glucosamine sulfate; Knee osteoarthritis; Immune factor; Bone metabolic index

骨关节炎是最常见的退行性关节病,主要特征为滑膜关节的进行性疾病,引起关节慢性疼痛、僵硬、活动受限、活动时摩擦音,最常见的发生部位

* 通讯作者: 张金虎, Email: 2598151647@qq.com

是膝关节,出现时导致患者下肢活动障碍,且疼痛并反复发作,严重损害人们的生活质量以及加重社会和经济负担,近年来发病率一直呈上升趋势^[1,2]。用于关节炎的最常见治疗药物集中于改善症状,主要是用镇痛药,非甾体抗炎药和皮质类固醇治疗,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和皮质类固醇会产生一些不良影响,并且有一定潜在的依赖性和耐药性,且不能阻止关节炎的进展^[3]。骨关节炎有几种常见的危险因素,包括年龄,肥胖,家族史,既往关节损伤和遗传因素,而这些因素也是骨质疏松症主要的影响因素^[4,5]。鉴于此,我们假设抗骨质疏松药物骨碎补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,以期为膝骨关节炎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 2014 年 5 月至 2017 年 4 月本院门诊初次确诊为膝骨性关节炎患者作为研究对象;纳入标准:均符合《骨关节炎诊治指南》中 KOA 的诊断标准,此标准为中华医学会骨科学分会在 2007 年所颁布^[6];3 个月内未行其他的物理或者药物保守治疗的患者且未应用过任何皮质激素类药物治疗;轻度至中度 KOA (Kellgren-Lawrence I 级和 II 级),患者年龄在 40~70 岁;患者知情并同意随访者。排除标准:创伤导致关节损伤,关节滑膜有炎症患者;患有其他原因导致的关节炎如风湿、类风湿性关节炎的患者;糖尿病,需要进行膝关节置换术 (Kellgren-Lawrence III 级和 IV 级),抗凝药物使用 (中风),以及关节内注射,可能感染性或炎症性关节炎,日常使用阿片类或非阿片类镇痛药。

共 110 例患者纳入本研究,将患者随机分为治疗组和对照组,每组 55 例。对照组男性患者 21 例,女性患者 34 例,年龄 43~69 岁,病程 0.7~10 年,其中双膝患者 19 例,单膝患者 36 例;治疗组男性患者 20 例,女性患者 35 例,年龄 42~68 岁,病程 0.6~12 年,其中双膝患者 18 例,单膝患者 37 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 治疗方案

两组均给予硫酸氨基葡萄糖 500 mg/次,3 次/d;治疗组加用给予强骨胶囊 (北京岐黄制药有限公司,

国药准字 Z20030007,规格 0.25 g),每日 3 粒,3 餐后服用。两组患者治疗为期 3 个月。所有患者均签署治疗同意书,本人和医院均同意本研究。

1.3 观察指标

①比较治疗后两组患者临床疗效,疗效判定根据患者临床症状恢复情况分为:分为显效、有效及无效:根据疼痛等症状,关节功能恢复疼痛等临床症状和关节活动改善情况^[7];②使用疼痛程度 (VAS) 评分和 Lequesne 评分对膝关节治疗前后疼痛功能指数进行评分,分值越高,疼痛越严重。③同时使用 ELISA 法对血清 I 型胶原交联 C 末端肽 (CTX-1)、血清抗酒石酸酸性磷酸酶异体 (TRACP-5b) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 的水平通过美国 Kamiya Biomedical Company 所提供的试剂盒测定。④同时观察和记录两组治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

数据统计分析采用 SPSS 19.0 统计软件进行,数值变量表示为平均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$)。TGF- β 1、TNF- α 、CTX-1 及 TRACP-5b 水平和 Lequesne 及 VAS 评分使用独立 t 检验进行比较。用卡方检验分析两组临床疗效和药物不良反应,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗组的治疗总有效率为 90.91%,对照组的总有效率为 74.55%,两组患者治疗总有效率比较,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组临床总有效率比较 [例(%)]

Table 1 Comparison of clinical total effective rate between the two groups (%)

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	18 (32.73)	23 (41.82)	14 (25.45)	41 (74.55)
治疗组	30 (54.55)	20 (36.36)	5 (9.09)	50 (90.91)

2.2 Lequesne 及 VAS 评分比较

治疗前,两组的 Lequesne 评分和 VAS 评分比较未发现有统计学差异 ($P > 0.05$)。治疗 3 个月后,两组患者的 Lequesne 评分和 VAS 评分较治疗前均有明显降低 ($P < 0.05$),且治疗组的 Lequesne 评分和 VAS 评分较对照组降低更为明显,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组治疗前后 Lequesne 评分和 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)**Table 2** Comparison of Lequesne score and VAS score before and after 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	15.9 ± 3.4	7.4 ± 3.5 *	6.1 ± 1.4	3.4 ± 0.8 *
治疗组	16.3 ± 3.7	5.1 ± 2.6 **	6.3 ± 1.1	2.5 ± 0.5 **

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

2.3 血清 TGF- β 1、TNF- α 、CTX-1 及 TRACP-5b 水

表 3 两组患者 TGF- β 1、TNF- α 、CTX-1 及 TRACP-5b 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)**Table 3** Comparison of the levels of TGF- β 1, TNF- α , CTX-1, and TRACP-5b between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TGF- β 1	73.34 ± 8.31	44.63 ± 5.34 * #	76.15 ± 7.38	57.55 ± 4.78 *
TNF- α	111.28 ± 15.45	95.34 ± 11.23 * #	116.31 ± 16.22	105.87 ± 14.34 *
CTX-1	0.84 ± 0.39	0.65 ± 0.31 * #	0.81 ± 0.35	0.74 ± 0.29 *
TRACP-5b	4.02 ± 1.53	3.32 ± 1.32 * #	4.05 ± 1.32	3.83 ± 1.38 *

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

2.4 两组不良反应比较

治疗期间对照组出现 4 例胃肠道反应;治疗组出现 6 例胃肠道反应。给予对症处理后患者情况均缓解,无病例退出研究,两组的药物不良反应比较差异未发现具有统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

KOA 是一种常见的致残性和退行性疾病,导致关节疼痛,关节僵硬和功能下降^[8]。疼痛和残疾的准确机制尚未得到很好的确定。费尔森^[9]指出,疼痛的起因归因于各种身体部位,如关节囊,韧带,滑膜骨,半月板外侧部,关节外韧带和腱。Feng 等^[10]研究了关于几种膝关节不利生物力学条件的可用临床前和临床证据:排列紊乱,半月板组织缺失,软骨缺损和关节不稳定。最重要的是,膝关节周围组织中的慢性炎症可能是 KOA 患者膝盖疼痛的原因。膝骨性关节炎患者由于关节疼痛厉害,活动明显受限,因此患者的生活质量受到较大影响,膝骨性关节炎治疗的关键在于缓解疼痛、改善功能,延缓关节退变,这对膝骨性关节炎患者中远期的影响巨大^[11]。

氨基葡萄糖是一种常见的代谢产物,作为糖胺聚糖链生物合成的优选底物,因此在关节软骨的代谢中发挥重要作用^[12]。氨基葡萄糖盐酸盐是一种氨基单糖,是糖蛋白和脂质生物合成的重要前体,几乎存在于每个人体组织中,并且大部分存在于软骨,结缔组织,椎间盘和滑液中。氨基葡萄糖是合成透明质酸和软骨素的最重要组分,软骨素是关节软骨

平比较

治疗前,两组的细胞因子和骨代谢指标水平比较未发现具有统计学差异 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血清 TGF- β 1、TNF- α 、CTX-1 及 TRACP-5b 水平均有明显降低 ($P < 0.05$),且治疗组的血清细胞因子和骨代谢指标水平降低较对照组更明显 ($P < 0.05$),详见表 3。

和滑液合成的重要组成成份。由于其在关节组织中的浓度高,因此假设氨基葡萄糖补充剂可以对关节疾病和相关病症提供症状缓解^[13]。此外,以前的研究已经调查了它对退行性关节疾病的治疗特性,特别是在膝关节,最小或没有报道的副作用^[13]。大量的研究表明氨基葡萄糖对膝关节疼痛和膝关节功能的总体显著的有益效应,特别对疾病早期的患者中,效果更为显著,因此甚至提出了氨基葡萄糖作为预防性治疗骨性关节炎的药物^[14]。

骨质疏松症是一种老年人群常见且危险巨大的系统性全身性骨骼疾病,主要特征是骨组织微细结构破坏,出现骨量减少,最终导致骨骼脆性骨折风险增加。近年来,有学者提出骨质疏松症与膝骨性关节炎有着密切的联系,低骨量的条件会影响膝骨性关节炎的进展,骨质疏松症是导致膝骨性关节炎的重要发病原因^[15,16]。有学者研究表明骨质疏松症与膝骨性关节炎两种疾病都出现骨形成和吸收失衡,骨代谢失衡是其发生及进展的重要原因^[17,18]。因此本研究中使用骨碎补总黄酮联合硫酸氨基葡萄糖治疗骨关节炎,效果显著,明显优于单独使用硫酸氨基葡萄糖治疗骨关节炎的疗效;临床疗效方面比较表明骨碎补总黄酮显著增加治疗有效性;同时 Lequesne 评分和 VAS 评分结果更为明显表明骨碎补总黄酮结合硫酸氨基葡萄糖治疗膝骨性关节炎效果显著;TGF- β 1 和 TNF- α 在 OA 患者的软骨和滑膜中升高^[19],对软骨和滑膜破坏影响巨大,而 TGF- β 1 和 TNF- α 可以有效反映局部炎症情况,我们的

研究表明治疗组治疗后 TGF- β 1 和 TNF- α 下降较对照组更为显著,这表明关节炎的进展被抑制更为明显。CTX-1 和 TRACP-5b 的水平反映破骨细胞活性的指标,其水平降低也表明了体内骨质破坏进一步降低。同时我们在随访过程中未发现两组药物的不良反应有不同,这表明两者联合使用安全性高。同时我们认为治疗组取得较好的结果和骨碎补总黄酮有着密切的关系,由于骨质疏松症和膝骨性关节炎关系密切,骨碎补总黄酮具有较好的抗骨质疏松的作用,CTX-1 及 TRACP-5b 的水平降低就是很好的证明,这对膝骨性关节炎有一点的疗效。

综上所述,骨碎补总黄酮联合硫酸氨基葡萄糖治疗骨关节炎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,值得临床推广。

【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[J]. *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[J]. *Iowa Orthop J*, 2004, 25(19): 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[J]. *中国医药导报*, 2015, 12(36): 129-132.
Wang Zz, Li M, Li LL. The efficacy and safety of Hu Li San capsule combined with glucosamine hydrochloride tablets in the treatment of knee osteoarthritis[J]. *Zhongguo Yi Yao Daobao*, 2015, 12(36): 129-132.
- [4] Castañeda S, Romanblas JA, Largo R, et al. Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2011, 83(3): 315-323.
- [5] Lohmander LS, Roos EM. Clinical update: treating osteoarthritis[J]. *Lancet*, 2007, 370(9605): 2082-2084.
- [6] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J]. *中国矫形外科杂志*, 2014, 27(3): 28-30.
Chinese Medical Association Bone Science Branch. Guidelines for diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Chinese Orthopaedic Surgery Journal*, 2014, 27(3): 28-30.
- [7] 吴迎春,吕刚,依力潘·凯赛尔,等. 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[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(9): 1195-1198.
- Wu YC, Lü G, Iriban Kessel, et al. Clinical study on the efficacy of total flavonoids of Epimedium combined with glucosamine sulfate on knee osteoarthritis[J]. *Chin J Osteoporos*, 2017, 23(9): 1195-1198.
- [8] Bija MD, Luma HN, Temfack E, et al. Patterns of knee osteoarthritis in a hospital setting in sub-Saharan Africa[J]. *Clinical Rheumatology*, 2015, 34(11): 1-5.
- [9] Felson DT. The sources of pain in knee osteoarthritis[J]. *Current Opinion in Rheumatology*, 2005, 17(5): 624.
- [10] Feng X, Beiping L. Therapeutic efficacy of ozone injection into the knee for the osteoarthritis patient along with oral celecoxib and glucosamine[J]. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 2017, 11(9): UC01.
- [11] Parsons C, Clynes M, Syddall H, et al. How well do radiographic, clinical and self-reported diagnoses of knee osteoarthritis agree? findings from the hertfordshire cohort study[J]. *Springerplus*, 2015, 4(1): 1-5.
- [12] Towheed TE, Anastassiades TP, Shea B, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis: John Wiley & Sons, Ltd, 2000.
- [13] Anderson JW, Nicolosi RJ, Borzelleca JF. Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy[J]. *Food Chem Toxicol*, 2005, 43(2): 187.
- [14] de Vos BC, Mla L, Van MM, et al. Long-term effects of a lifestyle intervention and oral glucosamine sulphate in primary care on incident knee OA in overweight women[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(8): 1326-1334.
- [15] Daffner SD, Vaccaro AR. Adult degenerative lumbar scoliosis[J]. *American Journal of Orthopedics*, 2003, 32(2): 77.
- [16] Velis KP, Healey JH, Schneider R. Osteoporosis in unstable adult scoliosis[J]. *Clinical Orthopaedics & Related Research*, 1988, (237): 132-141.
- [17] Kumarasinghe DD, Hopwood B, Kuliwaba JS, et al. An update on primary hip osteoarthritis including altered Wnt and TGF- β associated gene expression from the bony component of the disease[J]. *Rheumatology*, 2011, 50(12): 2166-2175.
- [18] Rubinacci A, Tresoldi D, Scalco E, et al. Comparative high-resolution pQCT analysis of femoral neck indicates different bone mass distribution in osteoporosis and osteoarthritis[J]. *Osteoporosis International*, 2012, 23(7): 1967-1975.
- [19] Waly NE, Refaiy A, Aborehab NM. IL-10 and TGF- β : Roles in chondroprotective effects of Glucosamine in experimental Osteoarthritis[J]. *Pathophysiology*, 2017, 24(1): 45-49.

(收稿日期: 2017-12-17; 修回日期: 2018-03-19)