

· 论 著 ·

丹杞颗粒联合硫酸氨基葡萄糖治疗骨性关节炎的疗效研究

陈志军* 张大华

西安医学院第一附属医院和西安医学院全科医学院骨科, 陕西 西安 710077

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 07-0900-04

摘要: **目的** 探索丹杞颗粒联合硫酸氨基葡萄糖治疗膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)患者的临床疗效。**方法** 对 2014 年 7 月至 2017 年 6 月期间在我院治疗的 128 例 KOA 患者随机分为对照组和治疗组, 每组 64 例患者, 治疗组患者给予丹杞颗粒联合硫酸氨基葡萄糖治疗, 对照组患者予以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、VAS、WOMAC 及 SF-36 评分改善情况, 同时检测两组患者的血清白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平变化, 并记录治疗期间两组患者出现的药物不良反应情况。**结果** 治疗前, 两组患者的 Lequesne、VAS、WOMAC 及 SF-36 评分和血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的水平比较无统计学差异($P > 0.05$)。经过 6 个月的治疗, 两组患者的 Lequesne、VAS、WOMAC 及 SF-36 评分和血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平较治疗前均有显著改变($P < 0.05$), 而治疗组上述指标改变幅度较对照组更为明显($P < 0.05$); 治疗组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无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 丹杞颗粒联合硫酸氨基葡萄糖可以显著改善膝骨关节炎的临床症状。

关键词: 丹杞颗粒; 硫酸氨基葡萄糖; 膝骨关节炎; 免疫因子。

Efficacy of Danqi granule combined with glucosamine sulfate on the treatment of osteoarthritis

CHEN Zhijun*, ZHANG Dahua

Department of Orthopedic Medicine, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710077, China

* Corresponding author: CHEN Zhijun, Email: 2477661821@qq.com

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of Danqi granule combined with glucosamine sulfate on the treatment of knee osteoarthritis (KOA). **Methods** One hundred and twenty-eight KOA patients treated in our hospital from July 2014 to June 2017 were randomly divided into control group and treatment group, with 64 patients in each group. Patients in treatment group received Danqi granule combined with glucosamine sulfate. Patients in the control group received sulfuric acid glucosamine only. The clinical efficacy, changes of Lequesne, VAS, WOMAC, and SF-36 scores were compared. The levels of serum interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the two groups were detected before and after treatment. The occurrence of adverse reactions in the two groups was recorded. **Results** Before the treatment, there were no significant differences in Lequesne, VAS, WOMAC, and SF-36 score, and the levels of serum IL-1 β , TNF- α , and IL-6 between the two groups ($P > 0.05$). After 6-month treatment, Lequesne, VAS, WOMAC, and SF-36 scores, and the levels of serum IL-1 β , IL-6, and TNF- α improved significantly in both groups ($P < 0.05$), and it was more significant in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). The efficacy in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no difference in adverse drug reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Danqi granule combined with glucosamine sulfate significantly alleviates clinical symptoms of KOA.

Key words: Danqi granule; Glucosamine sulfate; Knee osteoarthritis; Immune factors

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是中老年常见的影响活动的疾病, 主要为膝关节慢性关节疼痛、活动受限、活动时摩擦音为特征, 主要以滑

膜软骨破坏导致关节功能受限, 严重影响患者的生活质量^[1,2], 且近年随着人们生活水平升高其发病率也在不断增加^[3,4]。硫酸氨基葡萄糖是目前最常用于治疗膝骨性关节炎的药物, 可以一定程度修复骨性关节炎软骨的破坏、有缓解症状和减少关节结

* 通讯作者: 陈志军, Email: 2477661821@qq.com

构破坏的作用^[5]。骨质疏松症(osteoporosis, OP)也是近年来严重危害中老年健康的一种全身性骨骼疾病,主要表现为骨密度及强度降低,即使低能量创伤如摔倒即可出现骨折。近年来的研究表明 OP 可能会导致影响 KOA 的进展^[6]。丹杞颗粒为用于 OP 治疗的新型中成药,具有补肾益精、强筋健骨之功效,有研究^[7]表明丹杞颗粒有较好的促进成骨和抑制破骨的疗效。鉴于 KOA 和 OP 的密切关系以及硫酸氨基葡萄糖治疗 KOA 的功效,我们在临床中使用丹杞颗粒联合硫酸氨基葡萄糖治疗膝骨性关节炎,效果良好,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 一般资料

2014 年 7 月至 2017 年 6 月在本院门诊或病房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^[8];3 个月内未行其他的物理或者保守治疗的患者且未应用过任何皮质激素类药物治疗;患者年龄在 40~70 岁;患者知情并同意随访者。排除标准: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;创伤导致关节损伤,关节滑膜有炎症患者;存在精神系统疾病的患者;合并有糖尿病、甲状腺异常疾病的患者;在妊娠期或正在哺乳期间的女性患者;存在与治疗药物如强骨胶囊和硫酸氨基葡萄糖等治疗相关药物过敏的患者。共 128 例患者纳入本研究,将患者随机分为治疗组和对照组,每组 64 例。对照组男性患者 24 例,女性患者 40 例,年龄 41~70 岁,病程 0.7~8 年,其中双膝患者 27 例,单膝患者 37 例;治疗组男性患者 26 例,女性患者 38 例,年龄 40~69 岁,病程 0.6~9 年,其中双膝患者 30 例,单膝患者 34 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

所有患者均口服补充钙尔奇 D 片(卫药准字 X-83 号),600 mg/d,维生素 D(批号 B4063SH0167),0.25 μg/d 作为基础治疗;对照组给予硫酸氨基葡萄糖治疗,每日 500 mg,每天 3 次;治疗组在对照组的基础上加用丹杞颗粒(国药准字 Z20050537)治疗,每次 12 g,每天 2 次,口服。两组患者治疗为期 6 个月。所有患者均签署知情同意书,本人和医院均同意本研究。

1.3 观察指标

①比较临床疗效,两组患者疗效的判定根据患者临床症状恢复情况分为: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来区分;②关节疼痛强度改善使用视觉模拟评分(VAS)和 Lequesne 评分进行评价;治疗前后膝骨关节炎的僵硬及日常活动难度改善程度使用西大略湖和麦克马斯特骨性关节炎(WOMAC)量表进行评价;生存质量改善情况使用简明健康量表 SF-36 对进行评价。③同时采用由上海酶联生物科技有限公司提供的试剂盒,通过酶联免疫吸附法检测血清中白介素-1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-6(IL-6)的水平改变情况。④同时记录治疗期间所有患者出现的药物不良反应。

1.4 统计学处理

数据采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析和处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,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

经过 6 个月的治疗,两组患者治疗临床总有效率如表 1 所示:两组的总有效率分别为 92.19% 和 75.00%,比较有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗总有效率比较(%)

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

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	22(34.38)	26(40.62)	16(25.00)	48(75.00)
治疗组	33(51.56)	26(40.63)	5(7.81)	59(92.19)

2.2 Lequesne、VAS、WOMAC 及 SF-36 评分比较

经过 6 个月药物治疗,两组患者的 Lequesne、VAS、WOMAC 及 SF-36 评分如表 2 所示:治疗后,两组的 Lequesne、VAS、WOMAC 及 SF-36 评分较治疗前均有显著改善($P<0.05$),而治疗组上述评分改变幅度较对照组更为明显($P<0.05$)。

2.3 治疗前后患者血清 IL-1β、TNF-α 和 IL-6 水平比较

经过 6 个月药物治疗,两组患者血清 IL-1β、TNF-α 及 IL-6 水平如表 3 所示:治疗后,两组患者血清指标水平均有明显降低($P<0.05$),且治疗组的血清指标降低较对照组更明显($P<0.05$),详见表 3。

表 2 两组 Lequesne、VAS、WOMAC 及 SF-36 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of Lequesne, VAS, WOMAC, and SF-36 score between the two groups after the treatment ($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Lequesne	15.9 ± 3.4	8.1 ± 3.5 ^{*#}	16.3 ± 3.7	5.1 ± 2.6 [*]
VAS	6.1 ± 1.4	2.5 ± 0.5 ^{*#}	6.3 ± 1.1	3.4 ± 0.8 [*]
WOMAC	37.3 ± 0.8	19.3 ± 1.1 ^{*#}	37.9 ± 0.7	23.9 ± 0.5 [*]
SF-36	393.3 ± 6.3	454.4 ± 7.2 ^{*#}	398.4 ± 6.5	490.2 ± 5.9 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与同时期的对照组比较,[#] $P < 0.05$

表 3 两组患者 IL- β 1、TNF- α 及 IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of the levels of IL- β 1, TNF- α , and IL-6 between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL- β 1	120.52 ± 14.34	61.23 ± 9.88 ^{*#}	122.87 ± 15.07	87.54 ± 10.78 [*]
TNF- α	64.58 ± 10.22	33.32 ± 8.52 ^{*#}	62.34 ± 11.04	45.33 ± 8.54 [*]
IL-6	41.71 ± 10.03	19.73 ± 5.03 ^{*#}	42.34 ± 9.78	31.73 ± 6.45 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与同时期的对照组比较,[#] $P < 0.05$

2.4 两组不良反应比较

两组患者在治疗期间均未发现明显的药物反应如皮疹,胃肠道反应以及头晕等症状,表明药物联合使用安全性较高。

3 讨论

本研究为了观察丹杞颗粒联合硫酸氨基葡萄糖治疗膝骨性关节炎的效果,选取 128 例膝骨性关节炎患者作为研究对象,分为治疗组和对照组;对照组患者给予硫酸氨基葡萄糖治疗,治疗组患者给予丹杞颗粒联合硫酸氨基葡萄糖治疗,通过 6 个月的治疗,观察治疗有效率情况、患者膝关节 Lequesne、VAS、WOMAC 及 SF-36 评分改变;同时检测血清 IL- β 1、TNF- α 及 IL-6 水平的改变以及治疗期间的药物不良反应发生情况。结果表明 KOA 给予丹杞颗粒联合硫酸氨基葡萄糖治疗,较单独使用硫酸氨基葡萄糖治疗,可以显著改善膝关节 Lequesne、VAS、WOMAC 及 SF-36 评分,明显降低血清 IL- β 1、TNF- α 及 IL-6 的水平,增加治疗有效率的基础上且不增加药物不良反应。这些结果表明丹杞颗粒联合硫酸氨基葡萄糖,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。

骨性关节炎是中老年人运动功能障碍和慢性致残的主要疾病,与年龄性别相关的退行性病变,现在的研究已经表明骨性关节炎的发生和进程与年龄的增长密切相关^[9]。膝骨性关节炎的主要特征早期出现关节软骨破坏,逐渐发展为软骨下骨坏死及关节间隙变窄,其主要原因为关节软骨代谢平衡被打

破,导致关节破坏过多;因此,减轻关节疼痛,减少关节软骨破坏对膝骨性关节炎治疗显得非常重要;此过程中白介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6) 对病情的进展有一定的作用。硫酸氨基葡萄糖是关节软骨形成的基本物质,是软骨骨架的前体物质,软骨细胞的修复能力可以通过硫酸氨基葡萄糖刺激得到一定程度的提高;同时可以抑制关节软骨破坏的一系列关键酶的生成,对减轻关节进一步破坏,降低关节磨损程度,减轻症状如疼痛有一定的功效^[10]。研究进一步发现硫酸氨基葡萄糖不仅可以降低患者关节腔和血清中炎症因子的水平,降低炎症对关节的进一步破坏^[11]。我们研究结果表明硫酸氨基葡萄糖可以有效的改善患者膝关节症状,降低患者膝关节 Lequesne、VAS 和 WOMAC 的评分及增加 SF-36 评分;同时血清 IL- β 1、TNF- α 及 IL-6 的水平也明显降低,这表明硫酸氨基葡萄糖对骨性关节炎的症状和进展具有积极的作用。

骨质疏松症和膝骨关节炎是近年来人们密切关注的老年疾病,严重危害中老年的健康^[1,2],且最近两者发病率也在不断增加^[3,4]。不断有学者提出骨质疏松症和膝骨关节炎关系密切,其发生发展有共同的作用因子如白介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6),两者会相互促进之间的发生和发展^[12,13]。祖国医学认为膝骨性关节炎属“骨痹”的范畴,虽然临床症状表现在膝关节,其病根来源肝肾亏虚、筋骨劳损,是其发病的最关键部位。本研究中使用的丹杞颗粒是一种新型用于治

疗骨质疏松症的中成药,由熟地黄、淫羊藿、牡蛎等多种名贵中药萃取而成,具有良好的补肾益精、强筋健骨的功效^[14]。本研究中使用丹杞颗粒联合硫酸氨基葡萄糖效果显著优于单独使用硫酸氨基葡萄糖的效果,这可能和丹杞颗粒功效密切有关。丹杞颗粒可以增加硫酸氨基葡萄糖改善膝关节功能状态,明显降低膝关节 Lequesne、VAS 和 WOMAC,同时增加 SF-36 评分;这表明患者症状改善明显,同时组合疗法显著降低血清的炎症因子如 IL- β 1、TNF- α 及 IL-6 的水平,而这些因子是炎症反应的始动因素,它们的水平会直接影响着膝关节炎进展和预后^[15]。本研究中发现两组的总有效率分别为 92.19% 和 75.00%,这表明治疗组临床疗效明显优于对照组 ($P < 0.05$)。

总的来说,丹杞颗粒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] Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions[J]. Bulletin of the World Health Organization, 2003, 81(9): 646-656.
- [2] Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2012, 380(9859): 2197-2223.
- [3] 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.
- [4] 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]. 2004, 25(19): 44-46.
- [5] 夏志林, 张军. 膝关节炎患者临床应用盐酸氨基葡萄糖联合塞来昔布治疗的效果评价[J]. 中国地方病防治杂志, 2014, (5): 365-366.
Xia ZL, Zhang J. Effects of clinical application of glucosamine hydrochloride combined with celecoxib in patients with knee osteoarthritis [J]. Journal of Endemic Diseases of China, 2014, (5): 365-366. (in Chinese)
- [6] Castañeda S, Roman-Blas JA, Largo R, et al. Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment [J]. Biochemical Pharmacology, 2012, 83(3): 315-323.
- [7] 武密山, 赵素芝, 李恩, 等. 抗骨松丹杞颗粒含药血清对成骨-破骨细胞共培养体系中破骨细胞功能的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(8): 1635-1636.
Wu MS, Zhao SZ, Li E, et al. Effects of anti-osteophora danqi granule serum on osteoclast function in osteoblast-osteoclast co-culture system [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2010, 26(8): 1635-1636. (in Chinese)
- [8] 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 Journal of Orthopedics and Traumatology. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis (2007 edition) [J]. Chinese Journal of Orthopedic Surgery, 2014, 27(3): 28-30. (in Chinese)
- [9] Ou GP, Xiao J, Zheng ZY, et al. A survey on risk factors for elderly knee osteoarthritis [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2013.
- [10] 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[J]. 中国乡村医药, 2015, 22(17): 34-35.
He MS. Chinese medicine fumigation combined with glucosamine hydrochloride in the treatment of knee osteoarthritis [J]. China Rural Medicine, 2015, 22(17): 34-35. (in Chinese)
- [11] Largo R, Alvarez-Soria MA, DÍez-Ortego I, et al. Glucosamine inhibits IL-1 β -induced NF κ B activation in human osteoarthritic chondrocytes[J]. Osteoarthritis & Cartilage, 2003, 11(4): 290-298.
- [12] Daffner SD, Vaccaro AR. Adult degenerative lumbar scoliosis [J]. American Journal of Orthopedics, 2003, 32(2): 77.
- [13] Velis KP, Healey JH, Schneider R. Osteoporosis in unstable adult scoliosis[J]. Clinical Orthopaedics & Related Research, 1988, &NA;(237): 132-141.
- [14] 陈玉松, 黄晓涛, 方略, 等. 丹杞颗粒联合仙灵骨葆胶囊对绝经后骨质疏松性椎体压缩骨折术后骨代谢、骨密度的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(8): 33-34.
Chen YS, Huang XT, Fang L, et al. Effects of Danqi Granule Combined with Xianling Gubao Capsule on Bone Metabolism and Bone Mineral Density after Postmenopausal Osteoporotic Vertebral Compression Fracture [J]. Chinese Journal of Biochemical Pharmacology, 2017, 37(8): 33-34. (in Chinese)
- [15] 陈伶, 曾勇, 蒋华, 等. 盐酸氨基葡萄糖对膝关节骨性关节炎患者血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的影响[J]. 西部医学, 2017, 29(8): 1101-1105.
Chen L, Zeng Y, Jiang H, et al. Effects of Glucosamine Hydrochloride on Serum IL-1 β , IL-6 and TNF- α in Patients with Osteoarthritis of Knee Joint [J]. Western Medicine, 2017, 29(8): 1101-1105. (in Chinese)

(收稿日期: 2018-01-20; 修回日期: 2018-02-21)