

# 丹郁骨康丸对膝骨性关节炎患者生活质量和炎症因子的影响

李子恢 舒化兴\*

新疆阿勒泰地区人民医院骨外科,新疆 阿勒泰 836500

中图分类号: R684.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 06-0872-04

**摘要:** **目的** 探索丹郁骨康丸对膝骨关节炎(osteoarthritis, OA)患者生活质量和炎症因子的影响。**方法** 共有 140 例患有轻至中度(Kellgren-Lawrence II 级和 III 级)膝关节 OA 患者参加该项随机临床对照试验,随机分为治疗组和对照组,每组 70 例。所有受试者均接受硫酸氨基葡萄糖胶囊治疗,治疗组添加丹郁骨康丸治疗。比较治疗前后两组患者临床疗效和 VAS、Lequesne 和 Lysholm 评分改善情况,同时检测治疗前后两组患者的基质金属蛋白酶-1(MMP-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、血清 II 型胶原 C-端肽(CTX-II)及 I 型胶原 C-末端肽(CTX-I)水平,并记录两组不良反应发生情况。**结果** 治疗 3 个月后,两组患者的 VAS、Lequesne 及 Lysholm 评分较治疗前显著改善( $P<0.05$ ),而治疗组较对照组改善更为明显( $P<0.05$ );治疗 3 个月后,两组患者的 TNF- $\alpha$ 、CTX-II、CTX-I 和 MMP-1 水平较治疗前显著降低( $P<0.05$ ),而治疗组较对照组降低更为明显( $P<0.05$ );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** 丹郁骨康丸使用 3 个月可有效减轻疼痛和相关症状,改善关节液相关炎症指标并改善 OA 患者的膝关节功能。

**关键词:** 丹郁骨康丸;硫酸氨基葡萄糖;膝骨关节炎;炎症因子

## Effect of Danyugukang pill on quality of life and inflammatory factors in patients with knee osteoarthritis

LI Zihui, SHU Huaxing\*

Department of Orthopedics, People's Hospital of Altay, Altay 836500, China

\* Corresponding author; SHU Huaxing, Email: 43335210@qq.com

**Abstract: Objective** To explore the effect of Danyugukang pill on the quality of life and inflammatory factors in patients with knee osteoarthritis (OA). **Methods** A total of 140 patients with mild to moderate (Kellgren-Lawrence II and III) knee OA participated in this randomized, controlled clinical trial and were randomized into two groups, control group and control group, with 70 patients in each group. All subjects received glucosamine sulfate capsules. Patients in the treatment group received Danyugukang pills in addition. The clinical curative effect, VAS, Lequesne and Lysholm scores, the levels of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), collagen C-terminal peptide (CTX-II), and type I collagen C-terminal peptide (CTX-I) in the two groups were compared before and after treatment. The adverse reactions in the two groups were recorded. **Results** After 3 months of treatment, VAS, Lequesne, and Lysholm scores in both groups improved significantly ( $P<0.05$ ), and they improved more significantly in the treatment group than in the control group ( $P<0.05$ ). After 3 months of treatment, the levels of TNF- $\alpha$ , CTX-II, CTX-I, and MMP-1 in the two groups were significantly lower than those before treatment ( $P<0.05$ ), and those in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). The effective rate in the treatment group was significantly higher than that in the control group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in adverse drug reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Danyugukang pill effectively relieves pain and related symptoms, improves the inflammation index of joint fluid, and improves knee function in OA patients within 3 months.

**Key words:** Danyugukang pill; glucosamine sulfate; knee osteoarthritis; inflammatory factor

\* 通信作者: 舒化兴, Email: 43335210@qq.com

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是涉及软骨和周围组织的最常见的使人活动下降的退行性关节病,其特征在于关节软骨的损伤和丧失,关节下骨的重塑,骨赘形成,韧带松弛,关节周围肌肉减弱和滑膜炎在在某些情况下<sup>[1]</sup>。不同部位的 OA 影响了超过美国 2 600 万人,并且这一数字正在上升;2010 年全球放射学确诊的有症状的膝 OA 患病率估计为 3.8%,患病率在 50 岁左右达到顶峰<sup>[2]</sup>。目前用于 OA 的治疗方法主要是保守治疗,并且 OA 的临床管理通常是减少疼痛和改善关节功能。现有的药物治疗有助于减轻 OA 症状,但大都只有中等有效,且即使在治疗后患者也会经历严重的疼痛和功能负担<sup>[3]</sup>。此外,许多药物都有不同程度的副作用,对长期使用的安全性提出了质疑<sup>[4]</sup>;因此,迫切需要 OA 中更安全有效的选择。丹郁骨康丸以三七、大黄、丹参等药物制作而成,具有活血化瘀,改善股骨头坏死的进程,减少软骨组织的破坏,显著改善这类患者临床症状<sup>[5]</sup>。考虑到股骨头坏死和膝关节 OA 均有表面软骨的损伤和坏死,在目前的临床对照研究中,笔者评估了丹郁骨康丸对膝关节 OA 患者的疼痛、关节僵硬以及血清指标的临床影响,以确定丹郁骨康丸辅助治疗膝关节 OA 的可能。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究设计和指标检测

共有 140 例患有轻至中度 (Kellgren-Lawrence II 级和 III 级) 膝关节 OA 患者参加这项随机临床对照试验,其中 53 例男性,87 例女性,年龄 48~70 岁,平均 (54.8±8.66) 岁。根据中华医学会风湿病学分会的诊断标准,根据临床检查和膝关节正侧位 DR 检查诊断为 KOA<sup>[6]</sup>。诊断为糖尿病、有糖尿病家族史、体重指数 (<20 kg/m<sup>2</sup> 和 >30 kg/m<sup>2</sup>)、肝脏或肾脏疾病史、心肌梗死、炎症性疾病、妊娠或哺乳期、诱发的全身性疾病胰岛素抵抗和那些服用干扰内分泌代谢的药物包括抗惊厥药、糖皮质激素和抗精神病药物被排除在外,排除研究前的关节外科手术或过去一年的关节镜下治疗过的关节,重度骨性关节炎需要行全膝关节置换术者 (Kellgren-Lawrence IV 级),拒绝或未能达到纳入标准。140 例患者通过计算机随机方式分成治疗组和对照组,每组 70 人。所有受试者均接受通常剂量 1 500 mg (每次 500 mg, 每日 3 次) 硫酸氨基葡萄糖胶囊 (信东生技股份有限公司生产提供) 治疗;治疗组添加丹郁骨康丸

18 g (每次 9 g, 每日 2 次,河南明善堂药业有限公司生产提供) 治疗。两组患者均允许使用他们根据之前需要服用的镇痛药物。90 d 后,所有患者中重复实验室检测。本研究排除了每组中的 5 例患者,因为他们没有按要求服用该药物或未及时随访。最后,该研究完成了 130 例膝关节 OA 患者 [50 例男性,80 例女性,年龄 49~69 岁,平均 (52.8±7.64) 岁]。所有参与者被告知硫酸氨基葡萄糖胶囊和丹郁骨康丸的潜在不良反应,包括腹部不适、腹泻、便秘和血糖、血脂和血压影响。所有患者都给出了参与该研究的知情同意书。

本研究中使用药物治疗的主要疗效评价指标使用视觉模拟评估法 (VAS) 及 Lequesne 指数进行评定患者膝关节疼痛缓解情况,采用膝关节功能评定量表 (Lysholm) 对患者膝关节功能恢复情况分别从治疗前到治疗后 3 个月,同时记录治疗的具体效果<sup>[7]</sup>。同时记录治疗期间两组患者不良反应的发生情况。同时进行关节液标志物检测,使用 ELISA 试剂盒 (南京建成生物工程研究所) 测定关节腔滑液内基质金属蛋白酶-1 (MMP-1) 及肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和血清 II 型胶原 C-端肽 (CTX-II) 软骨降解标志物及 I 型胶原 C-末端肽 (CTX-I) 水平的变化。

### 1.2 统计学分析

治疗前后的检测结果呈正态分布数据使用配对 *t* 检验进行比较。Wilcoxon 符号秩检验用于比较非正态分布数据。 $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

治疗 3 个月后,两组患者的 VAS 和 Lequesne 评分显著降低, Lysholm 评分明显提高,且治疗组患者较对照组上述评分改善更为明显 ( $P<0.05$ ),见表 1。药物治疗 3 个月后,两组患者的 TNF- $\alpha$ 、CTX-II、CTX-I 和 MMP-1 水平较治疗前明显改变,且治疗组患者较对照组上述指标改变更为明显 ( $P<0.05$ ),见表 2。治疗组的总有效率为 94.29%,对照组的总有效率 80.00%,比较差异有统计学意义 ( $\chi^2=1.212, P=0.002$ ),见表 3。

治疗期间,治疗组 6 例患者出现恶心呕吐等轻微胃肠道反应,对照组 4 例患者出现恶心呕吐等轻微胃肠道反应,未进行任何治疗后好转,所有患者治疗期间未出现其他严重的不良反应。

表 1 两组患者治疗前后 VAS、Lequesne 和 Lysholm 评分比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of VAS, Lequesne, and Lysholm scores between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | VAS 评分                | Lequesne 评分           | Lysholm 评分              |
|-----|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| 治疗组 |                       |                       |                         |
| 治疗前 | 6.1±1.1               | 14.5±3.1              | 26.3±6.5                |
| 治疗后 | 2.5±0.5 <sup>*#</sup> | 4.6±2.1 <sup>*#</sup> | 68.4±13.8 <sup>*#</sup> |
| 对照组 |                       |                       |                         |
| 治疗前 | 6.2±1.0               | 14.6±3.3              | 25.8±6.2                |
| 治疗后 | 3.1±0.9 <sup>*</sup>  | 6.8±2.4 <sup>*</sup>  | 45.4±10.7 <sup>*</sup>  |

注:与同组治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后 TNF- $\alpha$ 、CTX-II、CTX-I 和 MMP-1 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of levels of TNF- $\alpha$ , CTX-II, CTX-I, and MMP-1 between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | MMP-1/(ng/L)              | TNF- $\alpha$ /(ng/L)    | CTX-II/( $\mu$ g/L)        | CTX-I/( $\mu$ g/L)         |
|-----|---------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 治疗组 | 361.23±18.77              | 96.12±10.0               | 584.28±112.23              | 559.65±104.34              |
| 治疗前 | 88.56±10.05 <sup>*#</sup> | 43.23±8.11 <sup>*#</sup> | 443.21±93.61 <sup>*#</sup> | 389.23±83.23 <sup>*#</sup> |
| 治疗后 |                           |                          |                            |                            |
| 对照组 |                           |                          |                            |                            |
| 治疗前 | 356.32±18.21              | 97.23±10.43              | 578.38±110.34              | 555.53±100.11              |
| 治疗后 | 168.23±15.12 <sup>*</sup> | 68.23±9.34 <sup>*</sup>  | 505.12±98.32 <sup>*</sup>  | 455.72±89.73 <sup>*</sup>  |

注:与同组治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ 。

表 3 两组患者临床疗效比较 ( $n/\%$ )

Table 3 Comparison of clinical efficacy between the two groups ( $n/\%$ )

| 组别  | 显效       | 有效       | 无效       | 总有效      |
|-----|----------|----------|----------|----------|
| 治疗组 | 38/54.29 | 28/40.00 | 4/5.71   | 66/94.29 |
| 对照组 | 26/37.14 | 30/42.86 | 14/20.00 | 56/80.00 |

在本研究中,丹郁骨康丸治疗组的疼痛和功能评分的平均改善与对照组相比显然更多,并且丹郁骨康丸治疗组中对治疗反应良好的患者的比例显然更高。然而,与其他 OA 研究相比,本研究中对治疗反应良好的患者比例较低<sup>[8-9]</sup>。造成这种差异的一个非常重要的原因是,大多数先前的研究从不同医院或诊所招募了参与者,入选标准不一,而在本研究中,参与者是从同一医院招募的,其中大多数是慢性病。OA 病程、症状相对轻微、疼痛轻度。此外,中药是个性化治疗的基础。然而,在目前的研究中,OA 是根据西医而不是中医理论诊断出来的,没有根据中医进行亚组分析。

就中医而言,OA 的症状通常被称为骨风湿病或骨骼的萎缩性衰退。丹郁骨康丸配方基于中草药的组合理论,常用于调节“肝肾系统”和强壮的骨骼和肌肉。临床上适用于治疗由“肝肾系统”和血瘀证引起的疾病,与“痹”综合征的病因一致。丹郁骨

3 讨论

本临床对照试验首次显示了丹郁骨康丸对膝关节 OA 的疗效。在 3 个月的随访期间,与对照组相比,治疗组的疼痛和功能分数显著改善。此外,丹郁骨康丸安全性较好,并且 3 个月随访中未发现明显的不适。便秘、恶心、胃部不适和口干是最常报告的不良反应。在治疗组中没有发现与治疗相关的副作用。该临床试验显示丹郁骨康丸配方治疗膝关节 OA 的有效性和安全性。

康丸由三七、大黄、乳香、没药、延胡索、丹参等药物组成。最近的一项研究表明,大黄可作为缺氧诱导因子- $\alpha$  激活剂,通过调节软骨细胞增殖,分化和与软骨下骨形成的整合来促进关节软骨修复<sup>[10]</sup>。此外,据报道,大黄可抑制胶原诱导的关节炎小鼠的软骨和骨质降解<sup>[11]</sup>。Jung 等<sup>[12]</sup>的一项研究发现在胶原诱导的关节炎小鼠中给予三七提取物显著降低了关节炎评分和 II 型胶原抗体、前列腺素 E2 (PGE2)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 和 IL-6 血清水平,表明三七在关节炎小鼠中具有抗炎和抗关节炎作用。在某些方面,这些结果为本研究结果提供了支持。根据最新的医学知识,炎症过程和免疫系统参与了 OA 的发展和进展,作为该疾病发病机制的关键要素<sup>[13-14]</sup>。以前在动物模型中的研究已经证明了草药丹参和延胡索的抗炎和免疫调节作用<sup>[15]</sup>,它们是丹郁骨康丸的多种成分中的两种。丹参已被证明可抑制诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的表达,并抑制氧自由基、NO、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的产生。类似地,延胡索通过抑制 iNOS、环氧合酶-2 (COX-2)、IL-6、TNF- $\alpha$  和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 表现出抗炎和抗氧化活性<sup>[16-17]</sup>。这些草药的抗炎、抗氧化和免疫调节活性可能在丹郁骨康丸发挥其治疗作用中起

重要作用。

CTX-II 是软骨降解标志物之一,CTX-I 可以反映体内骨吸收状态,TNF- $\alpha$  的水平增加会损伤软骨细胞,造成软骨细胞的降解及软骨组织的破坏,MMP-1 为胶原酶,在膝关节发生发展过程中有重要作用<sup>[18]</sup>。虽然使用硫酸氨基葡萄糖治疗 OA 患者的血清 TNF- $\alpha$ 、CTX-II、CTX-I 和 MMP-1 水平有一定的改善,但是联合丹郁骨康丸作用后,治疗组患者的 TNF- $\alpha$ 、CTX-II、CTX-I 和 MMP-1 水平显著改善,且较对照组改善更为明显,这表明治疗组患者的破骨破坏被极大地阻止,且局部炎症反应水平进一步下降,膝关节局部刺激明显好转,因此患者症状明显改善。

本研究有一些局限性。首先,该研究是一种开放标签设计,对照组患者服用硫酸氨基葡萄糖,这种药物有可能干扰治疗效果,进一步使用安慰剂进行对比研究显得有必要。另一个限制是相当短的随访时间,其中 3 个月的治疗期不足以长期观察有益效果。此外,第 6 个月和第 12 个月具体效果如何很难确定。最后,没有进行生化监测药物的不良事件。

总之,本研究表明丹郁骨康丸可有效减轻疼痛和相关症状,改善关节液相关炎症指标并可在 3 个月内改善 OA 患者的膝关节功能,这表明其有潜力作为 OA 的替代治疗方法,未来的研究应该探索长期的益处。

## 【参 考 文 献】

- [ 1 ] Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, et al. Epidemiology and burden of osteoarthritis[J]. British Medical Bulletin, 2013,105 (1): 185-199.
- [ 2 ] Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2014, 73 (7):1323.
- [ 3 ] Hunter DJ. Pharmacologic therapy for osteoarthritis-the era of disease modification[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2011,7 (1):13.
- [ 4 ] Selective AC. Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: An American college of rheumatology white paper [J]. Arthritis Care & Research, 2010,59(8):1058-1073.
- [ 5 ] 张鑫杰,王俊发,皮书高,等.丹郁骨康丸配合火针治疗股骨头缺血性坏死 130 例 [J]. 河南中医, 2014, 34 (10): 1957-1958.
- [ 6 ] Zhang HX, Wang YG, Lu SY, et al. Identification of IL-7 as a candidate disease mediator in osteoarthritis in Chinese Han

- population; a case-control study [J]. Rheumatology, 2016, 55 (9):1681-1685.
- [ 7 ] 张金虎.骨碎补总黄酮联合硫酸氨基葡萄糖对膝关节关节炎患者症状、骨代谢和炎症因子的影响[J].中国骨质疏松杂志, 2018,24(7):884-887.
- [ 8 ] Hochberg MC, Martel-pelletier J, Monfort J, et al. Extended report: Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2016,75(1): 37-44.
- [ 9 ] Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis [J]. N Engl J Med, 2006,354(8): 795-808.
- [ 10 ] Wang P, Zhang F, He Q, et al. Flavonoid compound icariin activates hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  in chondrocytes and promotes articular cartilage repair [J]. PLoS One, 2016, 11 (2): e0148372.
- [ 11 ] Sun P, Liu Y, Deng X, et al. An inhibitor of cathepsin K, icariin suppresses cartilage and bone degradation in mice of collagen-induced arthritis [J]. Phytomedicine, 2013, 20 (11): 975-979.
- [ 12 ] Jung HW, Jin KJ, Son KH, et al. Inhibitory effects of the root extract of dipsacus asperoides on collagen-induced arthritis in mice [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2012, 139 (1): 98-103.
- [ 13 ] Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. Mediators of Inflammation, 2014, 2014 (2): 561459.
- [ 14 ] de LangeBrokaar BJ, Ioanfacsinay A, van Osch GJ, et al. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review[J]. Osteoarthritis & Cartilage, 2012,20 (12): 1484-1499.
- [ 15 ] Baek GH, Jang YS, Jeong SI, et al. Rehmannia glutinosa suppresses inflammatory responses elicited by advanced glycation end products[J]. Inflammation, 2012,35(4): 1232-1241.
- [ 16 ] Zhou J, Xu G, Yan J, et al. Rehmannia glutinosa polysaccharide ameliorates hyperglycemia, hyperlipemia and vascular inflammation in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2015,164: 229-238.
- [ 17 ] Wang F, Shi L, Zhang Y, et al. A traditional herbal formula xianlinggubao for pain control and function improvement in patients with knee and hand osteoarthritis: A multicenter, randomized, open-Label, controlled trial [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018,2018(9): 1827528.
- [ 18 ] de LangeBrokaar BJ, Ioanfacsinay A, Yusuf E, et al. Degree of synovitis on MRI by comprehensive whole knee semi-quantitative scoring method correlates with histologic and macroscopic features of synovial tissue inflammation in knee osteoarthritis [J]. Osteoarthritis & Cartilage, 2014,22(10): 1606-1613.

(收稿日期: 2018-07-14;修回日期: 2018-11-04)