

- activity and insulin secretion: of mice and men[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(1): 117-214.
- [25] CNOP M, ABDULKARIM B, BOTTU G, et al. RNA sequencing identifies dysregulation of the human pancreatic islet transcriptome by the saturated fatty acid palmitate [J]. *Diabetes*, 2014, 63(6): 1978-1993.
- [26] MONTGOMERY M K, TURNER N. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update [J]. *Endocr Connect*, 2015, 4(1): R1-R15.
- [27] SCHIEBER M, CHANDEL N S. ROS function in redox signaling and oxidative stress [J]. *Curr Biol*, 2014, 24(10): R453-462.
- [28] CNOP M, TOIVONEN S, IGOILLO-ESTEVE M, et al. Endoplasmic reticulum stress and eIF2 $\alpha$  phosphorylation: The Achilles heel of pancreatic  $\beta$  cells [J]. *Mol Metab*, 2017, 6(9): 1024-1039.
- [29] ZHOU X, HAN D, YANG X, et al. Glucose regulated protein 78 is potentially an important player in the development of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Gene*, 2017, 637: 138-144.
- [30] FERNÁNDEZ A, ORDÓÑEZ R, REITER R J, et al. Melatonin and endoplasmic reticulum stress: relation to autophagy and apoptosis [J]. *J Pineal Res*, 2015, 59(3): 292-307.

【责任编辑：侯丽颖】

## 肾气丸对膝骨性关节炎模型大鼠炎症因子和软骨基质的影响

李梓灏<sup>1</sup>, 黄刚<sup>2</sup>, 严伟健<sup>1</sup>, 胡赢<sup>1</sup>, 谢家豪<sup>1</sup>

(1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东广州 510006; 2. 南方医科大学中西医结合医院, 广东广州 510000)

**摘要:**【目的】探讨肾气丸对膝骨性关节炎的治疗作用和机制。【方法】采用膝关节腔内注射木瓜蛋白酶方法建立膝骨性关节炎大鼠模型, 将造模成功的27只大鼠随机分为模型组、中药组和西药组, 每组各9只, 另取正常大鼠10只为正常组。中药组给予肾气丸水煎剂 $11.55\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 灌胃, 西药组给予氨基葡萄糖生理盐水溶液 $157.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 灌胃, 正常组和模型组给予等体积的生理盐水灌胃, 灌胃8周。8周后测量大鼠的膝关节宽度、膝关节被动活动度、滑膜厚度、压痛阈值、热痛阈值, 酶联免疫吸附分析(ELISA)检测关节液中的肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 $1\beta$ (IL- $1\beta$ )、白细胞介素9(IL-9)、基质金属蛋白酶3(MMP-3)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、II型胶原、雌二醇(E2)含量。【结果】与正常组比较, 模型组大鼠的膝关节宽度和滑膜厚度增加, 膝关节被动活动度、压痛阈值、热痛阈值减小, 关节液中的TNF- $\alpha$ 、IL- $1\beta$ 、IL-9、MMP-3、MMP-9含量升高, II型胶原、E2含量降低(均 $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 中药组、西药组大鼠的膝关节宽度和滑膜厚度减小( $P < 0.05$ ), 膝关节被动活动度、压痛阈值、热痛阈值增加, 关节液中的TNF- $\alpha$ 、IL- $1\beta$ 、IL-9、MMP-3、MMP-9含量降低, II型胶原、E2含量升高(均 $P < 0.05$ ), 且2个治疗组比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。【结论】肾气丸可以抑制膝骨性关节炎大鼠关节内炎症反应, 抑制关节软骨降解, 修复软骨损伤, 改善膝关节功能。

**关键词:** 肾气丸; 膝骨性关节炎; 炎症因子; 软骨降解; 大鼠

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1007-3213(2021)01-0129-06

**DOI:** 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.01.024

**收稿日期:** 2020-03-20

**作者简介:** 李梓灏(1992-), 男, 硕士; E-mail: 3099936331@qq.com

**通讯作者:** 黄刚, 男, 博士, 主任医师; E-mail: 1413371231@qq.com

## Effects of *Shenqi* Pills on Inflammatory Factors and Cartilage Matrix in Rats with Knee Osteoarthritis

LI Zi-Hao<sup>1</sup>, HUANG Gang<sup>2</sup>, YAN Wei-Jian<sup>1</sup>, HU Ying<sup>1</sup>, XIE Jia-Hao<sup>1</sup>

(1. The Second Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China;

2. Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated to Southern Medical University, Guangzhou 510000 Guangdong, China)

**Abstract: Objective** To explore the therapeutic effect and mechanism of *Shenqi* Pills for knee osteoarthritis. **Methods** The knee osteoarthritis rat model was established by injecting papain into the knee joint cavity. The 27 successful modeling rats were randomly divided into model group, Chinese medicine group and western medicine group, 9 rats in each group, additionally, 10 normal rats were taken as the normal group. The Chinese medicine group was given intragastric administration of *Shenqi* pills decoction of  $11.55 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , western medicine group was given intragastric administration of normal saline solution of glucosamine capsules of  $157.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , and the normal group and model group were given intragastric administration of the same volume of normal saline, the treatment lasting 8 weeks. After 8 weeks of treatment, the knee joint space width, passive knee joint range of motion, thickness of synovial membrane, tenderness threshold, and thermal pain threshold were measured, and the contents of tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ), interleukin 9 (IL-9), matrix metalloproteinase 3 (MMP-3), matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), type II collagen, and estradiol (E2) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Compared with the normal group, the knee joint space width and thickness of synovial membrane in the model group were increased, the passive knee joint range of motion, tenderness threshold, and thermal pain threshold were decreased, and the contents of TNF- $\alpha$ , IL- $1\beta$ , IL-9, MMP-3 and MMP-9 in the synovial fluid were increased, and contents of type II collagen and E2 were decreased (all  $P < 0.05$ ). Compared with the model group, the knee joint space width and thickness of synovial membrane in the Chinese medicine group and western medicine group were decreased, the passive knee joint range of motion, tenderness threshold, and thermal pain threshold were increased, and the contents of TNF- $\alpha$ , IL- $1\beta$ , IL-9, MMP-3 and MMP-9 in the synovial fluid were decreased, and contents of type II collagen and E2 were increased (all  $P < 0.05$ ), there being no significant differences between the two treatment groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** *Shenqi* Pills have effects on reducing cartilage damage in rats with knee osteoarthritis and improving function of knee joints by inhibiting articular inflammation and inhibiting articular cartilage degradation.

**Keywords:** *Shenqi* Pills; knee osteoarthritis; inflammatory factors; cartilage degradation; rats

膝骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种以膝关节软骨基质降解、软骨退变、滑膜无菌性炎症以及继发骨赘形成为主要特征的慢性退行性病变<sup>[1]</sup>,主要表现为膝关节疼痛、肿胀畸形、活动受限,是中老年人群除心脑血管疾病以外致残的最主要原因<sup>[2]</sup>。调查显示,我国中老年人群KOA的发病率为12%~15%,女性高于男性<sup>[3]</sup>。随着我国步入老龄化社会,KOA的发病率和致残率呈现直线上升的趋势,不仅影响患者的生活质量,也对家庭和社会造成严重的负担。研究发现,肿瘤

坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 $1\beta$ (IL- $1\beta$ )、白细胞介素9(IL-9)、基质金属蛋白酶3(MMP-3)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、II型胶原、雌二醇(E2)在KOA的发生、发展中起到至关重要的作用<sup>[4-7]</sup>。中医学认为KOA的核心病机是肝肾亏虚。肾气丸出自《金匱要略》,具有补益肝肾的功效,本团队临床应用肾气丸治疗KOA患者,发现其可降低患者血清炎症因子水平,改善膝关节功能,缓解膝关节疼痛,增加膝关节活动度,提高生活质量,但其具体机制尚不明确。因此,本研究建

立了KOA大鼠模型,观察肾气丸对KOA大鼠膝关节宽度、膝关节被动活动度、滑膜厚度、压痛阈值、热痛阈值和关节软骨中的TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-9、MMP-3、MMP-9、II型胶原、E2的影响,以期阐明肾气丸防治KOA的作用和机制,现将研究结果报道如下。

## 1 材料与方 法

1.1 实验动物 清洁级健康SD大鼠40只,体重(210 $\pm$ 10)g,由广东省医学实验动物中心提供,动物质量合格证号:SCXK(粤)2018-0002。本实验于广东省中医院中医药科学院动物实验中心进行,饲养环境:温度20~25 $^{\circ}$ C,湿度40%~60%,光照周期12h/12h。

1.2 试剂与仪器 木瓜蛋白酶(上海源叶生物科技有效公司);TNF- $\alpha$ 酶联免疫吸附分析(ELISA)试剂盒(美国GeneTex公司);IL-1 $\beta$ 、IL-9 ELISA试剂盒(武汉贝茵莱生物科技有限公司);MMP-3、MMP-9 ELISA试剂盒(美国ScienCell研究实验室);II型胶原ELISA试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司);E2 ELISA试剂盒(上海歌凡生物科技有限公司)。爪触觉测试仪(意大利Ugo Basile公司);YLS-3E型电子压痛仪(上海软隆科技发展有限公司);BW-Plantar390足底热测痛仪(上海软隆科技发展有限公司);Multiskan Sky全波长酶标仪(美国Thermo Fisher Scientific公司);关节测量尺、游标尺(上海益联医学仪器发展有限公司);ESJ30-5A/B电子天平(沈阳神宇龙腾天平有限公司)。

1.3 肾气丸组成及制备 肾气丸由熟地黄15g、山药30g、山茱萸15g、泽泻10g、茯苓10g、牡丹皮10g、桂枝10g、熟附子10g组成。上述中药饮片由广州中医药大学第二附属医院中药房提供,加4倍量的水分别煎煮2次,滤渣取液,2次药液混合后浓缩至含生药0.23g $\cdot$ mL $^{-1}$ ,于4 $^{\circ}$ C冰箱保存备用。

1.4 动物分组、造模和给药 40只大鼠适应性喂养1周后,按照随机数表随机分为正常组(10只)和造模组(30只)。造模组大鼠参照Panicker等<sup>[8]</sup>的方法建立KOA模型:将大鼠腹腔注射水合氯醛麻醉后,固定于手术台上,双膝关节腔内注射40g/L木瓜蛋白酶溶液0.2mL,每2d1次,共注射2周。

正常组大鼠仅对膝关节腔注射生理盐水。造模期间均自由饮食和饮水。2周后,进行膝关节X线片检查,若X线片可见膝关节胫骨平台骨面欠光滑、不平整,且关节间隙狭窄,则提示造模成功。结果显示造模组36只大鼠造模成功。随后将造模成功的大鼠随机分为模型组(9只)、中药组(9只)、西药组(9只)。参照剂量-体表面积换算方法,中药组给予肾气丸11.55g $\cdot$ kg $^{-1}$  $\cdot$ d $^{-1}$ 灌胃,分2次进行,西药组给予氨基葡萄糖生理盐水溶液157.5g $\cdot$ kg $^{-1}$  $\cdot$ d $^{-1}$ 灌胃,分2次进行,正常组和模型组给予等体积(3mL)的生理盐水灌胃,灌胃时间为8周。

## 1.5 观察指标与方法

1.5.1 测量膝关节厚度、被动活动度 末次给药禁食禁饮12h后,用游标尺测量大鼠膝关节宽度,用关节测量尺测量膝关节的最大屈曲角度和最大伸直角度,计算被动关节活动度,被动关节活动度=最大屈曲角度-最大伸直角度。

1.5.2 测量膝关节滑膜厚度 麻醉处死大鼠后,打开膝关节腔取关节滑膜组织,用螺旋测微器测量膝关节滑膜厚度。

1.5.3 测定压痛阈值、热痛阈值 将大鼠固定于手术台上,压痛仪的扁形头压大鼠的患侧足背,当大鼠挣扎时即为压痛阈值。将热痛仪置于大鼠的足底中央,打开计时器计时,当大鼠挣扎抬腿时所用的时间即为热痛阈值。

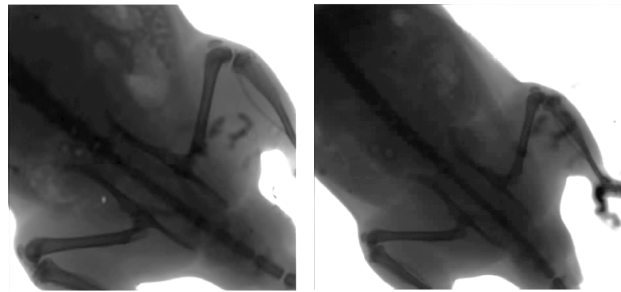
1.5.4 检测关节液中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-9、MMP-3、MMP-9、II型胶原、E2水平 常规消毒膝关节后,用5mL注射液抽取1.5mL生理盐水注射进大鼠的膝关节腔,反复活动膝关节20次,缓慢抽取膝关节液,离心后取上清液,于-20 $^{\circ}$ C保存备用。按照说明书采用ELISA法检测关节液TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-9、MMP-3、MMP-9、II型胶原、E2的含量。

1.6 统计方法 采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,多组比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 正常组和造模组大鼠膝关节X线检查结果比较 图1结果显示:正常组膝关节软骨厚度正常,关节间隙无狭窄;模型组膝关节间隙明显

变窄, 关节软骨变薄, 轻度骨刺, 关节面硬化。提示造模成功。



A. 正常组 B. 造模组  
图1 正常组和KOA造模组大鼠膝关节X线检查结果比较

Figure 1 Comparison of X-ray examination results in the control group and KOA modeling group

**2.2 各组大鼠膝关节厚度、关节被动活动度、滑膜厚度的比较** 表1结果显示: 与正常组比较, 模型组大鼠的膝关节厚度、滑膜厚度显著增加( $P < 0.05$ ), 关节被动活动度显著减小( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 中药组、西药组大鼠的膝关节厚度、滑膜厚度均显著减小( $P < 0.05$ ), 关节被动活动度均显著增加( $P < 0.05$ ), 且2个治疗组之间比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表1 各组大鼠膝关节厚度、关节被动活动度、滑膜厚度的比较

Table 1 Comparison of the knee joint space width, passive knee joint range of motion, thickness of synovial membrane in various groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	鼠数(只)	膝关节厚度(mm)	关节被动活动度(°)	滑膜厚度(mm)
正常组	10	5.01 ± 0.34	145.68 ± 8.94	0.21 ± 0.08
模型组	10	8.43 ± 1.23 <sup>①</sup>	91.25 ± 7.84 <sup>①</sup>	0.46 ± 0.05 <sup>①</sup>
中药组	10	5.24 ± 0.68 <sup>②</sup>	141.37 ± 10.35 <sup>②</sup>	0.26 ± 0.04 <sup>②</sup>
西药组	10	5.13 ± 0.79 <sup>②</sup>	143.85 ± 11.27 <sup>②</sup>	0.23 ± 0.05 <sup>②</sup>

① $P < 0.05$ , 与正常组比较; ② $P < 0.05$ , 与模型组比较

**2.3 各组大鼠压痛阈值、热痛阈值的比较** 表2结果显示: 与正常组比较, 模型组大鼠的压痛阈值、热痛阈值降低( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 中药组、西药组大鼠的压痛阈值、热痛阈值显著升高( $P < 0.05$ ), 且2个治疗组之间比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.4 各组大鼠关节液 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-9 含量的比较** 表3结果显示: 与正常组比较, 模型组大

表2 各组大鼠压痛阈值、热痛阈值的比较

Table 2 Comparison of the tenderness threshold and thermal pain threshold in various groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	鼠数(只)	压痛阈值(g)	热痛阈值(s)
正常组	10	516.24 ± 46.85	9.24 ± 1.24
模型组	10	354.25 ± 43.82 <sup>①</sup>	6.34 ± 1.05 <sup>①</sup>
中药组	10	510.39 ± 34.12 <sup>②</sup>	8.93 ± 1.13 <sup>②</sup>
西药组	10	514.25 ± 38.71 <sup>②</sup>	9.12 ± 1.08 <sup>②</sup>

① $P < 0.05$ , 与正常组比较; ② $P < 0.05$ , 与模型组比较

表3 各组大鼠关节液 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-9 含量比较

Table 3 Comparison of the contents of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-9 in synovial fluid of various groups ( $\bar{x} \pm s$ , pg·mL<sup>-1</sup>)

组别	鼠数(只)	TNF- $\alpha$	IL-1 $\beta$	IL-9
正常组	10	21.36 ± 4.25	34.26 ± 6.42	26.42 ± 7.12
模型组	10	67.42 ± 8.46 <sup>①</sup>	87.42 ± 10.25 <sup>①</sup>	71.36 ± 8.42 <sup>①</sup>
中药组	10	25.13 ± 3.42 <sup>②</sup>	38.43 ± 6.45 <sup>②</sup>	30.12 ± 6.18 <sup>②</sup>
西药组	10	23.42 ± 4.18 <sup>②</sup>	36.42 ± 8.42 <sup>②</sup>	28.13 ± 4.19 <sup>②</sup>

① $P < 0.05$ , 与正常组比较; ② $P < 0.05$ , 与模型组比较

鼠的关节液 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-9 含量显著升高( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 中药组、西药组大鼠的关节液 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-9 含量显著降低( $P < 0.05$ ), 且2个治疗组之间比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.5 各组大鼠关节液 MMP-3、MMP-9、II 型胶原、E2 含量的比较** 表4结果显示: 与正常组比较, 模型组大鼠的关节液 MMP-3、MMP-9 含量显著升高( $P < 0.05$ ), II 型胶原、E2 含量显著降低( $P < 0.05$ ); 对模型组比较, 中药组、西药组大鼠的关节液 MMP-3、MMP-9 含量显著降低( $P < 0.05$ ), II 型胶原、E2 含量显著升高( $P < 0.05$ ), 且2个治疗组之间比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

膝骨性关节炎(KOA)的主要病理机制是膝关节软骨的退行性病变, 多种因素均通过破坏关节软骨引起 KOA。

炎症反应、软骨基质在 KOA 中起到重要的作用。KOA 是一种无菌性炎症, 以 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-9 升高为主要表现。TNF- $\alpha$  可以促进软骨细胞凋亡, 促进 II 型胶原和蛋白聚糖的降解, 破坏坏

表4 各组大鼠关节液MMP-3、MMP-9、II型胶原、E2含量的比较

Table 4 Comparison of the contents of MMP-3, MMP-9, type II collagen, E2 in synovial fluid of various groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	鼠数(只)	MMP-3( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	MMP-9( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	II型胶原( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	E2( $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ )
正常组	10	0.19 ± 0.04	0.21 ± 0.04	0.56 ± 0.06	68.12 ± 9.85
模型组	10	0.45 ± 0.03 <sup>①</sup>	0.62 ± 0.08 <sup>①</sup>	0.28 ± 0.04 <sup>①</sup>	34.15 ± 6.41 <sup>①</sup>
中药组	10	0.21 ± 0.08 <sup>②</sup>	0.24 ± 0.05 <sup>②</sup>	0.51 ± 0.07 <sup>②</sup>	63.46 ± 5.41 <sup>②</sup>
西药组	10	0.19 ± 0.09 <sup>②</sup>	0.22 ± 0.07 <sup>②</sup>	0.53 ± 0.06 <sup>②</sup>	66.43 ± 8.51 <sup>②</sup>

① $P < 0.05$ , 与正常组比较; ② $P < 0.05$ , 与模型组比较

骨细胞, 导致骨赘形成<sup>[9]</sup>。IL-1 $\beta$ 由软骨细胞、滑膜细胞、巨噬细胞等分泌生成, 可以促进滑膜细胞的增殖和分化, 促进软骨细胞凋亡, 促进II型胶原蛋白合成和强度下降, 促进滑膜细胞和软骨细胞生成前列腺素E2和胶原酶, 引起滑膜炎症和软骨基质降解。研究<sup>[10]</sup>发现, KOA患者血清或关节液中IL-1 $\beta$ 的表达较正常人群显著升高。IL-9主要由单核细胞分泌, 可以引起软骨细胞死亡和软骨细胞外基质的降解。研究<sup>[11]</sup>发现, KOA患者血清中的TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-9水平较正常健康者显著升高, 提示炎症因子是引起KOA的重要危险因素。II型胶原是软骨细胞外基质的主要成分, KOA患者中II型胶原降解增多, 而合成减少, 导致软骨基质破坏。基质金属蛋白酶(MMPs)可以促进软骨基质降解、抑制蛋白聚糖和II型胶原蛋白的合成, 导致软骨细胞变性和软骨缺损。MMP-3和MMP-9是MMPs的主要成员, 主要在KOA患者的滑膜细胞中表达, 是引起KOA的重要原因之一。研究发现, MMP-3和MMP-9在KOA患者软骨组织中高度表达, 而II型胶原表达显著减少<sup>[12]</sup>, 提示MMP-3和MMP-9可引起软骨细胞外基质的主要成分II型胶原蛋白和蛋白多糖降解, 导致关节软骨破坏、退变。E2可以促进成骨细胞增殖分化, 促进II型胶原和蛋白聚糖的合成, 保护软骨细胞外基质, 对膝关节具有重要的保护作用<sup>[13]</sup>。

KOA属于中医学“痹症”“骨痹”的范畴。中医学认为“肾主骨生髓”“肝主筋, 为罢极之本”“肾之和, 骨也”“膝为筋之府”。KOA的核心基础为年老体虚、肝肾亏虚<sup>[14]</sup>。人至中老年, 肝肾逐渐亏虚, 肾虚不能主骨生髓, 骨不得肾阴滋养, 引起骨质脆弱而无法生长, 肝主筋, 肝血亏虚, 不能濡养筋脉, 不荣则痛。正气亏虚于内, 风寒湿邪侵袭, 或瘀血内生, 痹阻筋脉, 是本病发作的

重要诱因。寒湿内侵或瘀血内生而痹阻筋脉, 引起关节肿胀畸形, 这与TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-9等引起关节软骨膝关节炎骨赘形成, 关节腔间隙狭窄的病理表现不谋而合。“肝主筋脉”“肾主骨”, KOA患者肝肾亏虚, 无以濡养筋脉, 与膝关节液II型胶原蛋白、E2水平降低和MMP-3、MMP-9导致软骨基质破坏、降解不谋而合。因此, TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-9、MMP-3和MMP-9在一定程度上代表了KOA的致病因子, II型胶原蛋白和E2在一定程度上反映了KOA患者的正气和肝肾功能的强弱。

治病必求于本, 因此, KOA治疗主要在于补益肝肾以强筋骨, 正所谓“正气存内, 邪不可干”。肾气丸为补益肝肾的经典名方, 方中: 附子大辛大热, 温阳助火, 桂枝辛温, 补肾阳, 主气化, 通血脉, 附子和桂枝合用, 寓阳中求阴之意; 熟地黄滋阴补肾生精, 山药养脾生精, 吴茱萸助阳生精, 熟地黄、山药、吴茱萸重用以滋补肝肾阴精; 泽泻、茯苓淡渗利湿, 牡丹皮活血化瘀, 合桂枝可温通血脉。诸药合用, 共奏补益肝肾, 兼活血化瘀、淡渗利湿之功。本研究结果显示: 与正常组比较, 模型组大鼠的膝关节宽度和滑膜厚度增加, 膝关节被动活动度、压痛阈值、热痛阈值减小, 关节液中的TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-9、MMP-3、MMP-9含量升高, II型胶原、E2含量降低; 与模型组比较, 中药组大鼠的膝关节宽度和滑膜厚度减小, 膝关节被动活动度、压痛阈值、热痛阈值增加, 关节液中的TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-9、MMP-3、MMP-9含量降低, II型胶原、E2含量升高。表明肾气丸可以缓解KOA疼痛, 减轻关节内炎症反应, 抑制骨质增生, 抑制软骨基质的降解。

综上所述, 肾气丸可以通过抑制关节内炎症反应, 抑制关节软骨基质降解有效减轻KOA大鼠软骨损伤, 改善膝关节功能。

## 参考文献:

- [1] FELSON DT, NAIMARK A, ANDERSON J, et al. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 30(8): 914-918.
- [2] MENG Z, HUANG R. Topical treatment of degenerative knee osteoarthritis[J]. Am J Med Sci, 2018, 355(1): 6.
- [3] 陈伟, 吕红芝, 张晓琳, 等. 中国中老年人膝关节炎患病率流行病学调查设计[J]. 河北医科大学学报, 2015, 36(4): 487-490.
- [4] STANNUS O, JONES G, CICUTTINI F, et al. Circulating levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18(11): 1441-1447.
- [5] PENGAS I, ELDRIDGE S, ASSIOTIS A, et al. MMP-3 in the peripheral serum as a biomarker of knee osteoarthritis, 40 years after open total knee meniscectomy [J]. J Exp Orthop, 2018, 5(1): 21.
- [6] 沈权, 张文辉, 吴春雷, 等. 血清抗II型胶原抗体与骨关节炎关系的研究[J]. 浙江创伤外科, 2005, 10(5): 331-332.
- [7] 高新洛. 氨基葡萄糖联合金匱肾气丸治疗早期膝关节炎的效果观察[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(2): 124-125.
- [8] PANICKER S, BORGIA J, FHIED C, et al. Oral glucosamine modulates the response of the liver and lymphocytes of the mesenteric lymph nodes in a papain-induced model of joint damage and repair [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2009, 17(8): 1014-1021.
- [9] DIAS C N K, VASILCEAC F A, DURIGAN J L Q, et al. Analysis of local and systemic TNF- $\alpha$  and IL-1- $\alpha$  expression in the acute phase of knee osteoarthritis of rats[J]. Cytokine, 2014, 66(2): 164-165.
- [10] 陈巍, 李彬, 唐中尧, 等. 膝骨性关节炎患者关节滑液IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的表达及临床意义[J]. 广东医学, 2010, 31(15): 1998-2000.
- [11] 刘奋飞. 滑液尿酸、血清及滑液IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平与膝骨关节炎的相关性[J]. 中国卫生工程学, 2017, 16(3): 367-369.
- [12] 贺占坤, 沈杰威. MMP-2、MMP-3、MMP-9和TIMP-1评价膝关节骨性关节炎的临床研究[J]. 重庆医学, 2013, 12(32): 3872-3874.
- [13] 王雁录, 王伟亮, 唐自银, 等. 仙灵骨葆胶囊对膝骨性关节炎患者关节液SOD和MDA水平的影响[J]. 陕西医学杂志, 2008, 37(7): 892-893.
- [14] 陈卫衡, 刘献祥, 童培建, 等. 膝骨关节炎中医诊疗专家共识(2015年版)[J]. 中医正骨, 2015, 11(7): 4-5.

【责任编辑: 侯丽颖】

## 《广州中医药大学学报》2021年征订启事

《广州中医药大学学报》(ISSN 1007-3213/CN44-1425/R)是由广东省教育厅主管、广州中医药大学主办的综合性中医药学术类刊物, 国内外公开发行。为中国科技核心期刊、T2级优秀中医药科技期刊、RCCSE中国核心学术期刊(A)、中文核心期刊(2011年版)、国家期刊方阵双效期刊, 先后被国内外多个重要检索系统/数据库收录, 并多次获国家、省部级优秀期刊奖项。

本刊为广大临床、教学、科研工作者提供学术交流平台, 全方位、多角度报道中医药领域各学科具有前瞻性、创新性和较高学术水平的科研成果和临床诊疗经验, 主要开设的栏目有: 中医理论探讨、中医药临床研究、中西医结合研究、针灸与经络、中药药理、中药资源研究、南药园地、名医经验传承、中医证候研究、专家论坛、新学科与新技术、中医文献研究、中医药文化和岭南医学研究等。既可作为国内外中医药高校教师和研究人员进行中医药研究的参考, 又可为临床医生诊疗疾病以及药物研究人员进行中药开发提供思路。

本刊2019年1月起改为月刊, 于每月20日出版。邮局发行, 邮发代号: 国内为46-275, 国外为BM7077。每期定价20.00元(未含邮费)。编辑部地址: 广州市番禺区广州大学城外环东路232号广州中医药大学办公楼725室, 《广州中医药大学学报》编辑部, 邮编: 510006; 电话: (020)39354129; E-mail: gzzyxb@gzucm.edu.cn; 投稿网址: <http://xb.zyxy.com.cn>。欢迎投稿! 欢迎订阅! 欢迎广告刊登!

· 《广州中医药大学学报》编辑部 ·