

## 抗骨增生胶囊联合双醋瑞因胶囊对膝骨关节炎患者血清Chemerin、TWEAK的影响

李国伟, 李文霞, 仝允辉, 王源

[河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)骨关节科, 河南洛阳 471000]

**摘要:**【目的】观察抗骨增生胶囊联合双醋瑞因胶囊治疗膝骨关节炎的临床疗效以及对血清及关节液中趋化素(Chemerin)和肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子(TWEAK)的影响。【方法】将150例膝骨关节炎患者随机分为研究组和对照组, 每组各75例。对照组给予双醋瑞因胶囊治疗, 研究组在对照组基础上联用抗骨增生胶囊治疗, 4周为1个疗程, 连续治疗3个疗程。观察2组患者治疗前后西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)评分、视觉模拟量表(VAS)评分、Lysholm膝关节量表(LKSS)评分、炎症因子[白细胞介素1(IL-1)、白细胞介素6(IL-6)、环氧合酶2(COX-2)]以及血清和关节液Chemerin及TWEAK表达水平, 评价2组患者的临床疗效及安全性。【结果】(1)治疗3个疗程后, 研究组的总有效率为90.7%(68/75), 对照组为77.3%(58/75), 研究组的疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。(2)治疗后, 2组患者的WOMAC评分和VAS评分均较治疗前明显降低( $P < 0.01$ ), LKSS评分均较治疗前明显升高( $P < 0.01$ ), 且研究组对WOMAC评分和VAS评分的降低作用及对LKSS评分的升高作用均明显优于对照组( $P < 0.01$ )。(3)治疗后, 2组患者血清IL-1、IL-6、COX-2水平均较治疗前明显降低( $P < 0.01$ ), 且研究组对血清IL-1、IL-6、COX-2水平的降低作用明显优于对照组( $P < 0.01$ )。(4)治疗后, 2组患者血清和关节液Chemerin、TWEAK表达水平均较治疗前明显下降( $P < 0.01$ ), 且研究组对血清及关节液Chemerin、TWEAK表达水平的下降作用均明显优于对照组( $P < 0.01$ )。(5)治疗期间, 2组患者的不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。【结论】抗骨增生胶囊联合双醋瑞因胶囊治疗膝骨关节炎更具临床优势, 可显著降低患者血清和关节液Chemerin、TWEAK表达水平, 减轻炎症反应。

**关键词:** 抗骨增生胶囊; 双醋瑞因; 膝骨关节炎; 趋化素; 肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子

中图分类号: R274.12

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)04-0663-07

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.04.003

## Effect of *Kanggu Zengsheng* Capsules Combined with Diacerein Capsules on Serum Chemerin and TWEAK in Patients with Knee Osteoarthritis

LI Guo-Wei, LI Wen-Xia, TONG Yun-Hui, WANG Yuan

[1. Dept. of Osteoarthritis, Luoyang Bone-setting Hospital (Henan Orthopedic Hospital), Luoyang 471000 Henan, China]

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of *Kanggu Zengsheng* Capsules combined with Diacerein Capsules in the treatment of knee osteoarthritis and to observe their influence on chemerin and tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) in the serum and synovial fluid. **Methods** One hundred and fifty patients with knee osteoarthritis were randomized into the study group and the control group, 75 cases in each group. The control group was treated with Diacerein Capsules, and the study group was treated with *Kanggu Zengsheng* Capsules combined with Diacerein Capsules. Four weeks constituted a course of treatment, and the treatment for the two groups lasted for 3 continuous courses. Before and after treatment, the scores of Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), visual analog scale (VAS) knee pain scores, Lysholm knee scale (LKSS) scores, and inflammatory factors such as interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6) and cyclooxygenase 2 (COX-2) as well as the expression levels of chemerin and TWEAK in the serum and synovial fluid of the two groups were observed. After treatment, the clinical efficacy and safety of the two groups were evaluated. **Results** (1) After treatment for 3 courses, the total effective rate of the study group was 90.7% (68/75),

收稿日期: 2020-07-02

作者简介: 李国伟(1984-), 男, 医学硕士, 主治医师; E-mail: nsgiz0@163.com

and that of the control group was 77.3%(58/75). The intergroup comparison showed that the clinical efficacy of the study group was superior to that of the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). (2) After treatment, WOMAC scores and VAS scores in the two groups were obviously decreased and LKSS scores were obviously increased in comparison with those before treatment ( $P < 0.01$ ). The intergroup comparison after treatment showed that the study group had stronger effect on decreasing WOMAC scores and VAS scores and on increasing LKSS scores than the control group ( $P < 0.01$ ). (3) After treatment, serum levels of IL-1, IL-6, and COX-2 in the two groups were significantly decreased in comparison with those before treatment ( $P < 0.01$ ), and the study group had stronger effect on decreasing the serum levels of IL-1, IL-6, and COX-2 than the control group ( $P < 0.01$ ). (4) After treatment, the expression levels of chemerin and TWEAK in the serum and synovial fluid of the two groups were significantly decreased in comparison with those before treatment ( $P < 0.01$ ), and the study group had stronger effect on decreasing the expression levels of chemerin and TWEAK in the serum and synovial fluid than the control group ( $P < 0.01$ ). (5) During the trial, the difference in the incidence of adverse reactions between the two groups was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Kanggu Zengsheng Capsules combined with Diacerein Capsules have more clinical advantages in the treatment of knee osteoarthritis than Diacerein Capsules alone, which can significantly decrease the expression levels of chemerin and TWEAK in the serum and synovial fluid, and relieve the inflammatory response.

**Keywords:** Kanggu Zengsheng Capsules; Diacerein Capsules; knee osteoarthritis; chemokine; tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK)

膝骨关节炎是临床常见的膝关节慢性退行性病变, 主要临床表现为关节发生肿胀、变形和疼痛、肢体活动受限, 随着病情进展, 严重者可致残致畸, 严重威胁患者的生命健康和生活质量<sup>[1]</sup>。膝骨关节炎属于无菌性炎症反应, 发病机制较为复杂, 生物力学改变、肥胖、年龄、遗传等均与膝骨关节炎的发病存在一定联系, 其中特异性免疫应答是参与该病发生和发展的重要因素<sup>[2]</sup>。目前没有彻底治愈膝骨关节炎的特异性药物, 临床上主要以减轻关节炎症反应、改善疼痛和关节活动能力的对症治疗为主。双醋瑞因胶囊具有抗炎止痛和促进软骨生成的功效, 且不会抑制前列腺素的合成, 是治疗骨关节炎的有效药物<sup>[3]</sup>, 但由于膝骨关节炎的发病机制复杂, 单一抗炎的治疗效果并不理想, 常需与其他作用机制的药物联合用药<sup>[4]</sup>。抗骨增生胶囊可以强筋健骨, 活血止痛, 既往已经有学者用于骨关节炎的治疗, 但其与常规治疗方案联合使用的效果如何尚未清楚<sup>[5]</sup>。

趋化素(Chemerin)是一种新脂肪因子, 近年来的研究发现, Chemerin的表达水平与膝骨关节炎的发病严重程度存在密切联系, 可能参与该类疾病的发病过程<sup>[6]</sup>。肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子

(TWEAK)是一种跨膜蛋白, 属于肿瘤坏死因子配体超家族成员, 具有参与机体炎症反应和免疫调节的功能, 可通过影响肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等炎性因子水平在膝骨关节炎的发病中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。本研究主要观察抗骨增生胶囊联合双醋瑞因胶囊治疗膝骨关节炎的临床疗效, 并探讨其对Chemerin及TWEAK表达水平的影响。现将研究结果报道如下。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象及分组 选取2015年1月~2017年12月在河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)骨关节科接受治疗的150例膝骨关节炎患者作为研究对象, 其中男70例, 女80例, 年龄45~78岁, 病程3~25年。按照就诊先后顺序, 采用随机数字表将患者随机分为研究组和对照组, 每组各75例。2组患者的性别、年龄、病程等基线资料比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究获得河南省洛阳正骨医院伦理委员会审核批准, 并且所有患者均签署了知情同意书。

### 1.2 病例选择标准

1.2.1 诊断标准 参照中华医学会骨科学分会制

定的《骨关节炎诊治指南(2007年版)》<sup>[8]</sup>中有关膝骨关节炎的诊断标准。

1.2.2 纳入标准 ①符合上述膝骨关节炎诊断标准;②对治疗药物没有过敏史;③临床资料完整;④治疗前1个月内及治疗期间未服用任何镇痛药物或激素类药物;⑤自愿参与本研究并签署知情同意书的患者。

1.2.3 排除标准 ①合并有心、肝、肺、肾功能不全的患者;②恶性肿瘤患者;③妊娠期或哺乳期妇女;④患有痛风、强直性脊柱炎、类风湿关节炎或严重自身免疫性疾病的患者;⑤患有严重精神疾病的患者;⑥依从性差,未按规定进行治疗,或自行加用其他治疗措施,从而影响疗效判定的患者。

### 1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 给予双醋瑞因胶囊治疗。用法:双醋瑞因胶囊(生产企业:昆明积大制药股份有限公司;批准文号:国药准字J20150097;批号:2014120947;规格:50 mg/粒),口服,每次1粒,每天2次。

1.3.2 研究组 在对照组基础上联用抗骨增生胶囊治疗。用法:抗骨增生胶囊(生产企业:沈阳诺亚荣康生物制药技术有限责任公司;批准文号:国药准字Z20010144;批号:2014122635;规格:0.35 g/粒),口服,每次5粒,每天3次。

1.3.3 疗程 2组患者均以治疗4周为1个疗程,连续治疗3个疗程后评估疗效。

### 1.4 观察指标及疗效评价

1.4.1 疗效评价 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[9]</sup>,比较2组患者治疗12周后的临床疗效。①临床控制:临床症状消失,关节功能恢复正常,影像学检查未见明显异常,症状积分减少 $\geq 95\%$ ;②显效:临床症状基本消失,关节功能无明显受限, $70\% \leq$ 症状积分减少 $< 95\%$ ,影像学检查结果明显改善;③有效:疼痛等临床症状有所好转,关节功能受限程度减轻, $30\% \leq$ 症状积分减少 $< 70\%$ ,影像学检查结果有所改善;④无效:临床症状无改善甚至加重,关节功能未明显恢复,症状积分减少 $< 30\%$ ,影像学检查结果无好转甚至恶化。总有效率=(临床控制例数+显效例数+有效例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 骨关节炎指数评分 分别于治疗前和治疗12周后采用西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎

指数(WOMAC)评分<sup>[10]</sup>评价2组患者的关节活动功能,综合评分为0~100分,其中包括关节僵硬0~10分,疼痛0~20分、日常活动受限评分0~70分。WOMAC分值越高,代表患者膝关节功能越差。

1.4.3 视觉模拟量表(VAS)评分 分别于治疗前和治疗12周后采用VAS评分评价2组患者的膝关节疼痛程度。VAS分值越高,代表疼痛程度越高。

1.4.4 Lysholm膝关节功能量表(LKSS)评分 分别于治疗前和治疗12周后采用LKSS评分<sup>[10]</sup>评价2组患者膝关节功能。LKSS分值越高,代表患者膝关节功能越好。

1.4.5 实验室指标 分别于治疗前和治疗12周后于清晨采取空腹静脉血10 mL,在3 000 r/min条件下离心10 min后取上清液;在患者麻醉后,行膝关节无菌穿刺,抽取关节液0.5~3 mL,在3 000 r/min条件下离心20 min,分别采用酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)检测患者血清白细胞介素1(IL-1)、白细胞介素6(IL-6)、环氧合酶2(COX-2)等炎症指标水平以及血清和关节液Chemerin和TWEAK表达水平。所有操作按试剂盒说明进行,并根据实验结果绘制标准曲线,计算浓度值。

1.4.6 安全性评价 观察2组患者治疗过程中的不良反应发生情况,评价2组患者的安全性。

1.5 统计方法 采用SPSS 19.0统计软件进行数据的统计分析。其中计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组内治疗前后比较采用配对 $t$ 检验,组间比较采用两独立样本 $t$ 检验;计数资料用率或构成比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较 表1结果显示:治疗3个疗程后,研究组的总有效率为90.7%(68/75),对照组为77.3%(58/75);组间比较,研究组的疗效明显优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.2 2组患者治疗前后WOMAC评分、VAS评分和LKSS评分比较 表2结果显示:治疗前,2组患者的WOMAC评分、VAS评分和LKSS评分比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,2组患者的WOMAC评分和VAS评分均较治疗前明显降

表1 2组膝骨关节炎患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups of knee osteoarthritis patients [例(%)]

组别	例数(例)	临床控制	显效	有效	无效	总有效
研究组	75	50(66.7)	10(13.3)	8(10.7)	7(9.3)	68(90.7) <sup>①</sup>
对照组	75	35(46.7)	18(24.0)	5(6.7)	17(22.7)	58(77.3)
$\chi^2$ 值						4.960
<i>P</i> 值						0.026

① $P < 0.05$ , 与对照组比较

表2 2组膝骨关节炎患者治疗前后WOMAC评分、VAS评分和LKSS评分比较

Table 2 Comparison of WOMAC scores, VAS scores and LKSS scores between the two groups of knee osteoarthritis patients before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	例数(例)	WOMAC评分		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	VAS评分		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	LKSS评分		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
研究组	75	75.52 ± 6.12	40.65 ± 5.69 <sup>②</sup>	36.138	<0.01	8.36 ± 1.15	2.13 ± 0.98 <sup>②</sup>	35.709	<0.01	46.28 ± 7.65	89.62 ± 7.46 <sup>②</sup>	35.127	<0.01
对照组	75	75.12 ± 5.85	58.62 ± 5.79 <sup>①</sup>	17.361	<0.01	8.31 ± 1.23	4.56 ± 1.12 <sup>①</sup>	19.522	<0.01	46.48 ± 7.34	72.62 ± 7.29 <sup>①</sup>	21.883	<0.01
<i>t</i> 值		0.409	19.171			0.257	14.141			0.163	14.115		
<i>P</i> 值		0.683	<0.01			0.797	<0.01			0.870	<0.01		

① $P < 0.01$ , 与治疗前比较; ② $P < 0.01$ , 与对照组治疗后比较

低, LKSS评分均较治疗前明显升高, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ); 且研究组对WOMAC评分和VAS评分的降低作用及对LKSS评分的升高作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。

2.3 2组患者治疗前后血清IL-1、IL-6、COX-2水平比较 表3结果显示: 治疗前, 2组患者血清

IL-1、IL-6、COX-2水平比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 2组患者血清IL-1、IL-6、COX-2水平均较治疗前明显降低, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ); 且研究组对血清IL-1、IL-6、COX-2水平的降低作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。

表3 2组膝骨关节炎患者治疗前后血清IL-1、IL-6、COX-2水平比较

Table 3 Comparison of serum levels of IL-1, IL-6, and COX-2 between the two groups of knee osteoarthritis patients before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(例)	IL-1( $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	IL-6( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	COX-2( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
研究组	75	154.36 ± 10.36	72.36 ± 10.32 <sup>②</sup>	48.563	<0.01	736.52 ± 36.62	90.36 ± 35.36 <sup>②</sup>	109.928	<0.01	835.62 ± 25.25	334.52 ± 25.01 <sup>②</sup>	122.108	<0.01
对照组	75	153.96 ± 10.25	88.66 ± 10.02 <sup>①</sup>	39.453	<0.01	735.69 ± 35.96	126.62 ± 34.96 <sup>①</sup>	105.172	<0.01	834.80 ± 25.32	675.46 ± 24.41 <sup>①</sup>	39.236	<0.01
<i>t</i> 值		0.238	9.814			0.140	6.315			0.199	84.487		
<i>P</i> 值		0.812	<0.01			0.889	<0.01			0.843	<0.01		

① $P < 0.01$ , 与治疗前比较; ② $P < 0.01$ , 与对照组治疗后比较

2.4 2组患者治疗前后血清及关节液Chemerin、TWEAK表达水平比较 表4结果显示: 治疗前, 2组患者血清及关节液Chemerin、TWEAK表达水平比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 2组患者血清及关节液Chemerin、TWEAK表达水平较治疗前均明显下降, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ); 且研究组对血清及关节液Chemerin、

TWEAK表达水平的下降作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。

2.5 不良反应情况 治疗期间, 研究组有1例患者发生轻度皮疹、1例出现恶心症状, 对照组患者均未出现明显不良反应; 2组患者的不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表4 2组膝关节炎患者治疗前后血清及关节液 Chemerin、TWEAK表达水平比较

Table 4 Comparison of levels of chemerin and TWEAK in the serum and synovial fluid between the two groups of knee osteoarthritis patients before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (例)	血清							
		Chemerin( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	TWEAK( $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ )		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
研究组	75	87.62 ± 4.36	45.62 ± 4.42 <sup>①②</sup>	58.586	<0.01	231.52 ± 40.25	172.25 ± 39.36 <sup>①②</sup>	9.118	<0.01
对照组	75	87.25 ± 4.25	68.25 ± 4.52 <sup>①</sup>	26.521	<0.01	232.36 ± 40.96	198.69 ± 39.46 <sup>①</sup>	5.127	<0.01
<i>t</i> 值		0.526	31.000			0.127	4.108		
<i>P</i> 值		0.599	<0.01			0.899	<0.01		

  

组别	例数 (例)	关节液							
		Chemerin( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	TWEAK( $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ )		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
研究组	75	94.25 ± 3.25	51.59 ± 3.15 <sup>①②</sup>	81.627	<0.01	275.62 ± 43.62	195.58 ± 42.95 <sup>①②</sup>	11.326	<0.01
对照组	75	94.47 ± 3.41	76.62 ± 3.48 <sup>①</sup>	31.728	<0.01	276.25 ± 43.69	230.52 ± 42.78 <sup>①</sup>	6.477	<0.01
<i>t</i> 值		0.404	46.180			0.088	4.995		
<i>P</i> 值		0.686	<0.01			0.930	<0.01		

① $P < 0.01$ , 与治疗前比较; ② $P < 0.01$ , 与对照组治疗后比较

### 3 讨论

膝关节炎是老年人多发的一种关节无菌性炎症疾病, 该病发病机制复杂, 治愈难度大, 且目前临床上缺乏特效的干预和治疗手段。近年来, 许多研究<sup>[11-12]</sup>表明采用中医药或中西医结合疗法治疗膝关节炎可以取得更好的临床效果, 中西医结合疗法替代单纯的西医疗法已逐渐成为治疗膝关节炎的发展趋势。

双醋瑞因属于新型抗类风湿药物, 具有较好的抗炎镇痛作用, 主要通过体内代谢成大黄酸, 进而有效抑制多种炎性因子的生成而发挥疗效。抗骨增生胶囊是由熟地黄、女贞子、骨碎补、鸡血藤、淫羊藿等多种中药材制成的中药制剂, 具有强筋骨、活血止痛和补肾壮腰的功效。有研究<sup>[4]</sup>表明, 抗骨增生胶囊可通过清除机体氧自由基, 促进退变软骨蛋白质的生成, 改善软骨细胞功能, 延迟机体退行性病变进程。本研究采用抗骨增生胶囊联合双醋瑞因胶囊治疗膝关节炎, 结果表明, 治疗3个疗程后, 研究组的总有效率为90.7%, 对照组为77.3%, 研究组的疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。且治疗后, 2组患者的WOMAC评分和VAS评分均明显降低, LKSS评分均明显升高, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ); 组间比较, 研究组对WOMAC评分

和VAS评分的降低作用及对LKSS评分的升高作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。说明该联合治疗方法可以显著提高治疗效果, 缓解患者临床症状。高志<sup>[13]</sup>的研究发现, 采用盐酸氨基葡萄糖胶囊联合抗骨增生胶囊治疗的试验组的总有效率(96.0%)显著高于单纯采用盐酸氨基葡萄糖胶囊治疗的对照组(84.0%), 且患者的疼痛、关节僵硬及日常活动评分均显著低于对照组, 与本研究结果基本一致。

白细胞介素1(IL-1)是细胞产生免疫应答时生成的一种细胞因子, 其可以促进软骨细胞的凋亡, 引发滑膜炎性病变; 白细胞介素6(IL-6)是参与炎症反应的白细胞趋化因子之一, 具有促进炎症反应发生和诱导急性反应蛋白生成的作用; 环氧合酶2(COX-2)是与疼痛和炎症反应的产生存在密切联系的一种炎性因子<sup>[14]</sup>。IL-1、IL-6和COX-2均是可诱导炎症反应的促炎因子, 在膝关节炎等免疫性疾病的发病中发挥着重要的作用。中医学认为, 肾虚是膝关节炎形成的根本原因; 另外, 在外伤和长期劳损的联合作用下瘀毒不断积累, 从而出现“虚、瘀、毒”并存之痹证<sup>[15]</sup>。本研究结果表明, 研究组患者在接受治疗后, 其IL-1、IL-6、COX-2等炎症指标表达水平相对对照组和治疗前均显著下降, 差异均有统计学意义( $P <$

0.01)。熊明月等<sup>[16]</sup>采用双醋瑞因联合尼美舒利治疗膝骨关节炎,治疗后,2组患者IL-1、IL-6、COX-2和基质金属蛋白酶3(MMP-3)的表达水平相比治疗前均明显下降,且治疗组各指标改善程度均明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),与本研究结果基本一致。叶春萍等<sup>[17]</sup>采用在鹿瓜多肽基础上联合抗骨增生胶囊治疗膝骨关节炎,结果表明,治疗后研究组患者血清IL-1 $\beta$ 、C反应蛋白(CRP)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、转化生长因子(TGF)- $\beta$ 1等炎性因子表达水平较治疗前和对照组均明显下降( $P < 0.05$ )。结合前人研究结果,我们认为,在双醋瑞因胶囊基础上联合应用抗骨增生胶囊可以明显改善患者机体炎症反应,这可能与抗骨增生胶囊在抗炎镇痛功效方面与双醋瑞因具有较好的协同作用有关。

趋化素(Chemerin)是一种具有调节免疫和炎症作用的脂肪因子,其表达水平是诊断骨关节炎严重程度的重要指标之一。肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子(TWEAK)是一种跨膜蛋白,具有参与机体炎症反应和免疫调节的功能,其可与受体成纤维细胞生长因子诱导因子14发生结合,从而通过激活P38 MARK和核因子(NF)- $\kappa$ B等信号通路产生促炎作用<sup>[2-3]</sup>。赵爱琴<sup>[18]</sup>和Mahdavi A M等<sup>[19]</sup>的研究表明,Chemerin和TWEAK在膝骨关节炎或类风湿性关节炎患者的血清和关节液中的表达水平显著高于正常人群,且其表达水平的高低均与患者关节炎的严重程度存在一定联系。Zylla S等<sup>[20]</sup>的研究显示炎症反应可通过促使多种蛋白酶的释放活化Chemerin前体物质,Chemerin在受到刺激后会进一步促进其他炎症介质的生成和释放。Schmid A等<sup>[21]</sup>的研究结果也表明,Chemerin具有释放炎性因子和趋化胰岛素样反应的作用,同时可以增加MMP-1和IL-1 $\beta$ 等炎性因子的表达水平,说明Chemerin在机体关节炎的炎症反应发生过程中发挥重要作用。Balli U等<sup>[22]</sup>的研究显示TWEAK可诱导IL-17的产生,且TWEAK在软骨细胞中高度表达,其可通过诱导产生MMP-9破坏软骨结构。本研究表明,在采用双醋瑞因胶囊联合抗骨增生胶囊治疗后,膝骨关节炎患者血清和关节液中的Chemerin和TWEAK表达水平较治疗前和对照组均显著下降,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),提示两种药物的联用可以有效抑制Chemerin和

TWEAK的表达。

综上所述,抗骨增生胶囊联合双醋瑞因胶囊治疗膝骨关节炎更具临床优势,可显著降低血清和关节液Chemerin及TWEAK的表达水平,减轻炎症反应,适合在临床推广应用。

#### 参考文献:

- [1] O'NEILL T W, PARKES M J, MARICAR N, et al. Synovial tissue volume: a treatment target in knee osteoarthritis (OA) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(1): 84-90.
- [2] 郑晓芬. 骨关节炎发病机制和治疗的最新进展[J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(20): 3255-3262.
- [3] 李连菊, 王京旭. 艾拉莫德分别联合甲氨蝶呤和双醋瑞因对难治性类风湿关节炎患者相关指标的影响比较[J]. *中国药房*, 2017, 28(6): 769-772.
- [4] 陈威, 李盛华, 周明旺, 等. 膝骨性关节炎软骨自噬机制研究进展[J]. *中国矫形外科杂志*, 2016, 24(13): 1204-1206.
- [5] 宋永周, 童九辉, 刘会玲, 等. 含抗骨增生胶囊血清预处理骨髓间充质干细胞的增殖和成骨分化[J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(9): 1439-1443.
- [6] 吴孟水, 宁翠利. Chemerin的研究进展[J]. *医学综述*, 2016, 22(11): 2102-2106.
- [7] XU W D, ZHAO Y, LIU Y. Role of the TWEAK/Fn14 pathway in autoimmune diseases [J]. *Immunol Res*, 2016, 64(1): 44-50.
- [8] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007年版) [J]. *中华骨科杂志*, 2007, 27(10): 793-796.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [10] 周江涛, 赵依娜, 刘献祥, 等. 膝骨性关节炎中医证素与WOMAC特征及影像学相关性探讨[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 5(11): 2937-2940.
- [11] 刘伟栋, 李楠, 刘清平, 等. 祛湿通络胶囊治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2017, 34(2): 196-200.
- [12] 黄桂忠, 王少伟, 蔡煜林. 中药外敷配合加味海七丸治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2020, 37(3): 384-442.
- [13] 高志. 抗骨增生胶囊联合玻璃酸钠和氨基葡萄糖胶囊治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(9): 1390-1394.
- [14] WANG C, ZENG L, TAO Z, et al. Tenuigenin prevents IL-1 $\beta$ -induced inflammation in human osteoarthritis chondrocytes by suppressing PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Inflammation*, 2016, 39(2): 807-812.
- [15] 刘经端, 古恩鹏. 运用现代中医思维方法探索性推论腓骨截骨术防治膝骨性关节炎的原理[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 8(12): 5134-5136.
- [16] 熊明月, 鲁学良, 刘振辉, 等. 尼美舒利联合双醋瑞因治疗

- 膝骨性关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(1): 84-87.
- [17] 叶春萍, 何凡, 沈翠华, 等. 抗骨增生胶囊联合鹿瓜多肽对骨关节炎血清 IL-1 $\beta$ 、bFGF、TGF- $\beta$  及关节液 TIMP-1、SOD 水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(13): 3185-3187.
- [18] 赵爱琴, 谢玮莉, 王焱. 体外冲击波对膝骨关节炎患者血清及关节液中 Chemerin 含量的影响[J]. 东南国防医药, 2016, 18(5): 498-500.
- [19] MAHDAVI A M, MAHDAVI R, KOLAH S. Effects of l-carnitine supplementation on serum inflammatory factors and matrix metalloproteinase enzymes in females with knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study[J]. J Am Coll Nutr, 2016, 35(7): 597-605.
- [20] ZYLLA S, PIETZNER M, KÜHN J P, et al. Serum chemerin is associated with inflammatory and metabolic parameters—results of a population-based study[J]. Obesity, 2017, 25(2): 468-475.
- [21] SCHMID A, BALA M, LESZCZAK S, et al. Pro-inflammatory chemokines CCL2, chemerin, IP-10 and RANTES in human serum during an oral lipid tolerance test[J]. Cytokine, 2016, 80(8): 56-63.
- [22] BALLI U, ONGOZ D F, BOZKURT D S, et al. Chemerin and interleukin-6 levels in obese individuals following periodontal treatment[J]. Oral Dis, 2016, 22(7): 673-680.

【责任编辑：陈建宏】

## 中药内服外敷联合内固定术治疗胫骨平台骨折的疗效观察

谭志韵, 涂泽松, 罗汉文

(佛山市中医院, 广东佛山 528000)

**摘要:**【目的】探讨中药内服外敷联合内固定术治疗胫骨平台骨折的临床疗效。【方法】将112例胫骨平台骨折患者随机分为观察组和对照组, 每组各56例。对照组给予内固定术和术后康复锻炼治疗, 观察组在对照组的基础上加用身痛逐瘀汤加味方口服联合伤科黄水外敷治疗, 疗程为8周。观察2组患者治疗前后美国纽约特种外科医院(HSS)膝关节功能评分、疼痛视觉模拟量表(VAS)评分、肿胀程度以及血清肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素6(IL-6)、骨钙素(BGP)、碱性磷酸酶(BALP)、I型胶原交联C端肽( $\beta$ -CTX)水平的变化情况, 比较2组患者的骨折愈合时间、完全负重时间、膝关节功能优良率和术后并发症发生情况。【结果】(1)术后6个月, 观察组的膝关节功能优良率为96.4%(54/56), 明显高于对照组的80.4%(45/56), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。(2)治疗后及术后6个月, 2组患者的HSS评分均较治疗前明显升高( $P < 0.05$ ), 且观察组的HSS评分均明显高于对照组( $P < 0.05$ )。(3)治疗14 d、28 d后, 2组患者的VAS评分及膝关节肿胀程度均较治疗前明显降低( $P < 0.05$ ), 且观察组的VAS评分及膝关节肿胀程度均明显低于对照组( $P < 0.05$ )。(4)观察组的影像学骨折愈合时间、临床功能愈合时间及完全负重时间均明显短于对照组( $P < 0.05$ )。(5)治疗后, 2组患者血清TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-6、 $\beta$ -CTX水平均较治疗前降低( $P < 0.05$ ), 血清BGP、BALP水平均较治疗前升高( $P < 0.05$ ), 且观察组治疗后血清TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-6、 $\beta$ -CTX水平均明显低于对照组, 血清BGP、BALP水平均明显高于对照组( $P < 0.05$ )。(6)经术后6个月随访, 观察组的术后并发症发生率为5.4%(3/56), 低于对照组的12.5%(7/56), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。【结论】中药内服外敷联合内固定术治疗胫骨平台骨折疗效确切, 可以有效促进骨折愈合, 改善膝关节功能, 抑制炎症反应, 促进骨代谢, 减少术后并发症。

**关键词:** 身痛逐瘀汤加味方; 伤科黄水; 内固定术; 胫骨平台骨折; 临床疗效; 炎症; 骨代谢

中图分类号: R274.11

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)04-0669-06

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.04.004

收稿日期: 2020-06-05

作者简介: 谭志韵(1993-), 男, 硕士研究生; E-mail: 3323148651@qq.com