

补肾壮筋汤对膝骨关节炎患者血清肿瘤坏死因子- α 与白细胞介素-6 水平的影响

张炳冉

(承德市中心医院, 河北 承德 067000)

骨关节炎多见于 50 岁以上中、老年人。目前全球约有 3.5 亿骨关节炎患者, 我国实际总发病数已过亿人。补肾壮筋汤源自《伤科补要》, 临床疗效好。为探索中药的作用机制, 本院从 2003~2005 年对 79 例膝骨关节炎患者应用补肾壮筋汤治疗, 已取得良好的临床效果, 现报道补肾壮筋汤对膝骨关节炎患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 与白细胞介素-6 (IL-6) 水平的影响, 探讨其可能的作用机制。

1 临床资料

1.1 一般资料: 79 例膝骨关节炎患者, 其中男 32 例, 女 47 例, 单膝 64 例, 双膝 15 例, 共 94 个膝关节。根据随机数字表, 按就诊时间顺序依次分为补肾壮筋汤治疗组和消炎痛对照组。治疗组 38 例, 男 17 例, 女 21 例, 年龄 (42.5 ± 6.3) 岁, 病程 6 个月~5 年, 平均 3.2 年; 单膝 30 例, 双膝 8 例, 共 46 个膝关节。对照组 41 例, 男 15 例, 女 26 例, 年龄 (40.3 ± 8.4) 岁, 病程 5 个月~6.2 年, 平均 3.5 年; 单膝 34 例, 双膝 7 例, 共 48 个膝关节。两组患者在性别、年龄、病情分级方面无显著差异, 具有可比性。选取 20 例健康体检者作为正常组。

1.2 研究对象的诊断标准: 西医诊断参照美国风湿病协会修订的《膝骨关节炎分类标准》中的临床、实验室及放射学标准: (1) 1 个月来大多数日子有膝痛; (2) X 线示关节边缘骨赘; (3) 关节炎实验室检查符合骨关节炎 (最少符合①澄清; ②黏性; ③白细胞计数 $< 2\ 000$ mL 中的两项); (4) 年龄大于或等于 40 岁; (5) 晨僵 < 30 min; (6) 关节活动时有关响声。如 (1)、(2) 或 (1)、(3)、(5)、(6) 或 (1)、(5)、(6) 同时存在, 也可确诊为骨关节炎。中医证候诊断标准, 参照《中药新药临床研究指导原则》(2002 年修订版) 治疗骨关节炎的中医证候诊断标准: 选择气血不足、筋脉瘀滞证, 其中主症为关节疼痛, 胫软膝酸; 次症为活动不利, 运作牵强, 舌质偏淡, 苔薄或薄白, 脉细或弦。

1.3 病例纳入标准: 符合上述西医疾病诊断标准及中医证候诊断标准的患者, 近 1 周内未用其他药物及方法治疗者。

1.4 病例排除标准: (1) 不符合膝关节骨关节炎诊断标准者; (2) 合并有心脑血管、肝、肾和造血系统严重疾病及精神病者; (3) 有过敏体质者; (4) 合并有骨肿瘤、骨结核或有明显急性外伤史而造成半月板损伤、韧带断裂及血管神经损伤者以及非特异性炎症患者; (5) 孕妇及哺乳期妇女; (6) 不能坚持治疗, 中途改变治疗方式, 无法判定疗效或资料不全等影响疗效判定者。

2 方法

2.1 治疗方法: 治疗组每日口服补肾壮筋汤, 药物组成: 熟地黄 12 g, 当归 12 g, 牛膝 10 g, 山萸肉 12 g, 茯苓 12 g, 续断 12 g, 杜仲 10 g, 白芍 10 g, 青皮 5 g, 五加皮 10 g。每日 1 剂, 水煎, 浓缩至 75 mL, 每日分 2 次口服。对照组服用消炎痛 (山西临汾麒麟药业有限公司, 批号 20050322) 每次 25 mg, 每日 2 次。12 周后观察效果。两组均在治疗前后进行 ISO 评分、临床疗效比较。

2.2 血清白细胞介素-6 (IL-6) 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平的检测: 治疗前后测定血清中 IL-6 和 TNF- α 水平。吸取 100 μ L 样品、稀释标准品和质控分别至每孔, 加 50 μ L 稀释生物素标记检测抗体后, 室温孵育 1 h, 洗板 3 次, 吸走液体后, 加 100 μ L 亲和素-HRP, 再室温孵育 30 min, 洗板 3 次, 吸走液体后, 每孔加 TMB, 避光反应 12~15 min 后, 加 100 μ L H_2SO_4 中止反应, 于 5 min 内酶标仪上在 450 nm 处读取吸光度 (A) 值。以标准浓度为横坐标, A 值为纵坐标绘制标准曲线, 根据标本的 A 值在标准曲线上查出 IL-6 的水平, 计算结果。TNF- α 水平的检测, 步骤同上。

2.3 病情评定标准: Lequesne 等^[1]学者将膝关节病情采取关节炎严重性指数 (ISO) 进行评分。中医

症状评分参照文献方法^[2],本实验采取 ISO 评分、中医症状评分和血清 TNF-α 与 IL-6 测定相结合的病情评定标准。

2.4 统计方法:临床资料的统计处理用 SPSS 12.0 软件包进行统计分析,计数资料应用 χ^2 检验,组间比较应用 t 检验。

3 结果

3.1 疗效判定标准:参照《中药新药临床研究指导原则》中骨关节炎的疗效判定标准。临床控制:疼痛等症状消失,关节活动正常,积分减少 $\geq 95\%$;显效:疼痛等症状消失,关节活动不受限, $70\% \leq$ 积分 $< 95\%$;有效:疼痛等症状基本消除,关节活动轻度受限, $30\% \leq$ 积分 $< 70\%$;无效:疼痛等症状与关节活动无明显改善,积分减少 $< 30\%$ 。

3.2 治疗组和对照组临床疗效比较分析:经过 12 周治疗后,治疗组得到临床控制的关节数有 6 例 (13.0%),显效 19 例 (41.3%),有效 16 例 (34.8%),无效 5 例 (10.9%),总有效率 89.1%;对照组得到临床控制的关节数有 5 例 (10.4%),有效 16 例 (33.3%),显效 15 例 (31.3%),无效 12 例 (25%),总有效率 75%。2 组比较差异不显著 ($P < 0.05$)。

3.3 治疗组治疗前后 ISO 积分分析:治疗组治疗前 ISO 积分为 9.5 ± 2.4 ,治疗后 ISO 积分为 4.3 ± 2.5 ,治疗后 ISO 积分明显降低 ($P < 0.05$)。对照组治疗前 ISO 积分为 9.7 ± 2.3 ,治疗后 ISO 积分为 6.1 ± 2.1 ,差异不显著。

3.4 血清 TNF-α 与 IL-6 分析:治疗组和对照组血清 TNF-α 与 IL-6 明显高于正常组,差异显著 ($P < 0.05$),治疗组治疗后血清 TNF-α 与 IL-6 水平明显低于治疗前,差异非常显著 ($P < 0.01$)。对照组治疗前后亦有统计学差异 ($P < 0.05$)。见表 1。

4 讨论

本实验表明,膝骨关节炎患者血清中 TNF-α 和 IL-6 明显升高。近年来研究表明,在膝骨关节炎的软骨破坏分解与修复保护过程中,局部分泌的一些细胞因子被释放进入血液和关节液中,其中 TNF-α

表 1 各组血清 TNF-α 与 IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of TNF-α and IL-6 levels in serum in every groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF-α/(pg · mL ⁻¹)	IL-6/(pg · mL ⁻¹)
正常	20	5.97 ± 2.69	7.14 ± 3.93
治疗	38	治疗前 22.04 ± 3.66**	30.02 ± 4.90**
		治疗后 10.56 ± 2.84*△△	18.96 ± 4.11*△
对照	41	治疗前 19.91 ± 3.04*	27.40 ± 6.63**
		治疗后 15.04 ± 3.13*▲	20.67 ± 5.35*▲

与正常组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$
与治疗组治疗前比较: △ $P < 0.05$ △△ $P < 0.01$
与对照组治疗前比较: ▲ $P < 0.05$
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs normal group
△ $P < 0.05$ △△ $P < 0.01$ vs pretreatment of treatment group
▲ $P < 0.05$ vs control group

和 IL-6 均是参与关节炎发病过程的重要细胞因子,二者与膝骨关节炎滑膜炎性病变、关节软骨基质降解及干扰骨细胞功能密切相关。本实验发现,补肾壮筋汤与消炎痛均能改善膝骨关节炎症状,补肾壮筋汤改善 ISO 积分优于消炎痛。补肾壮筋汤中牛膝、杜仲补肝肾、强筋骨;青皮行气利水;当归活血化瘀,综观全方具有补益肝肾、活血化瘀的功效。文献表明该方能够影响膝骨关节炎患者氧自由基代谢^[4],影响软骨细胞凋亡^[4]等。本实验观察发现,补肾壮筋汤能够改善膝骨关节炎患者的临床症状,可能是通过降低膝骨关节炎患者血清 TNF-α 和 IL-6 水平而起作用,但其具体机制有待进一步研究。

References:

[1] Lequesne M. Indices of severity and disease activity for osteoarthritis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1991, 20(2): 48.
[2] Gao Y M. A program of clinical trial for osteoarthritis of knee joints [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol* (中药新药与临床药理), 1998, 9(1): 16-18.
[3] Yao X S, Li H J, Song Y M, et al. An influence of modified "BUSHEN ZHUANGJIN TANG" on the Oxygen-free-radical metabolism in knee osteoarthritis: An experimental study [J]. *J Tradit Chin Orthop Traumatol* (中医正骨), 2005, 17(9): 5-6.
[4] Pan H, Li X F, Bian H G. Effect of Bu Shen Zhuang Jin Tang Decoction on chondrocyte apoptosis and NO of experimental osteoarthritis [J]. *Chin J Surg Integrat Tradit Chin West Med* (中国中西医结合外科杂志), 2005, 11(3): 238-242.