

独活寄生汤联合硫酸氨基葡萄糖治疗膝骨性关节炎的临床观察

李 建*,樊炜骏,孙 鹏*(天津中医药大学第一附属医院推拿科,天津 300193)

中图分类号 R274 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1955-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.23

摘要 目的:观察独活寄生汤联合硫酸氨基葡萄糖对膝骨性关节炎的疗效及安全性。方法:选取我院2015年12月—2016年4月收治的膝骨性关节炎患者86例,按照随机数字表法分为试验组和对照组,各43例。对照组患者给予硫酸氨基葡萄糖片1~2片,po(餐时),tid;试验组在此基础上给予独活寄生汤1剂,以水煎成200 mL,分早晚两次服用。两组患者均治疗28 d。观察两组患者临床疗效,血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6水平,关节液基质金属蛋白酶(MMP)-3、MMP-9和MMP-13水平,并记录治疗过程中不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者hs-CRP、TNF- α 、IL-6、MMP-3、MMP-9和MMP-13水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,试验组患者总有效率(95.3%)明显高于对照组(76.7%),差异有统计学意义($P<0.05$)。试验组患者hs-CRP水平明显降低,两组患者血清TNF- α 、IL-6水平及关节液MMP-3、MMP-9、MMP-13水平均明显下降,且试验组患者上述指标水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。试验组患者不良反应发生率(7.0%)明显低于对照组(46.5%),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:独活寄生汤联合硫酸氨基葡萄糖治疗膝骨性关节炎疗效显著,且安全性较高。

关键词 膝骨性关节炎;独活寄生汤;肿瘤坏死因子 α ;白细胞介素-6;基质金属蛋白酶

Clinical Observation of Duhuo Jisheng Decoction Combined with Glucosamine Sulfate for Genual Osteoarthritis

LI Jian, FAN Weijun, SUN Peng (Dept. of Massage, the First Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of Duhuo jisheng decoction combined with glucosamine sulfate for genual osteoarthritis. METHODS: Totally 86 patients with genual osteoarthritis selected from our hospital during Dec. 2015-Apr. 2016 were divided into trial group and control group according to random number table, with 43 cases in each group. Control group was given Glucosamine sulfate tablets 1-2 tablet, po (at mealtime), tid. Trial group was additionally given Duhuo jisheng decoction, one dose a day, decocting 200 mL with water, morning and evening at twice, on the basis of control group. Both groups received treatment for 28 d. Clinical efficacies of 2 groups were observed as well as the levels of hs-CRP, TNF- α , IL-6, MMP-3, MMP-9 and MMP-13. The occurrence of ADR was recorded during treatment. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in hs-CRP, TNF- α , IL-6, MMP-3, MMP-9 and MMP-13 between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, total response rate of trial group (95.3%) was significantly higher than that of control group (76.7%), with statistical significance ($P<0.05$). The level of hs-CRP in trial group was significantly lowered, and the levels of TNF- α and IL-6, MMP-3,

- 量的影响[J].交通医学,2013,27(1):92-94.
- [2] Yeung DF. Efficacy of nasal saline sprays to relieve symptoms of chronic sinusitis[J]. *UTMJ*, 2011, 88(2):84-87.
- [3] Mnhamed HS, Esmat OM, Abd Allha MH, et al. Effect of instructional guideline on allergic rhinitis symptoms[J]. *J Am Sci*, 2011, 7(4):474-480.
- [4] 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组.变应性鼻炎诊断和治疗指南:2009年,武夷山[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,44(12):977-978.
- [5] 宗时春,安艳萍.盐酸西替利嗪治疗变应性鼻炎155例[J].陕西医学杂志,2013,42(6):767-768.
- [6] 闫素梅.比较氯雷他定片联合布地奈德鼻喷雾剂和曲安奈德鼻喷雾剂对成人中-重度变应性鼻炎的治疗效果[J].中国医学前沿杂志:电子版,2014,6(8):142-144.
- [7] 宋培荣,马恩明.生理性海水喷雾治疗儿童变应性鼻炎的临床观察[J].现代中西医结合杂志,2013,22(18):1997-1999.
- [8] 雷春娥,刘海沛,鲍一笑,等.生理性海水喷雾洗鼻液治疗轻度间歇性变应性鼻炎患儿的疗效[J].实用儿科临床杂志,2012,27(4):293-294.
- [9] 李倩,潘家华.生理性海水鼻腔冲洗辅助治疗儿童哮喘伴鼻炎的疗效观察[J].临床肺科杂志,2012,17(9):1571-1573.
- [10] 朱玲,刘钢,屠彦红,等.施地瑞玛生理性海水鼻腔喷雾配合鼻内镜下等离子低温射频治疗变应性鼻炎的临床观察[J].安徽医学,2010,31(6):643-644.

* 主治医师。研究方向:脊柱关节疾病。电话:022-27432606。E-mail:5350175@qq.com

通信作者:主治医师,硕士。研究方向:针灸、推拿。电话:022-27432580。E-mail:hierro8143@sina.com

(收稿日期:2016-06-03 修回日期:2016-09-09)
(编辑:胡晓霖)

MMP-9, MMP-13 in 2 groups were decreased significantly; above indexes of trial group were significantly lower than those of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The incidence of ADR in trial group (7.0%) was significantly lower than control group (46.5%), with statistical significance ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Duhuo jisheng decoction combined with glucosamine sulfate shows good therapeutic efficacy for genua osteoarthritis with good safety.

KEYWORDS Genua osteoarthritis; Duhuo jisheng decoction; TNF- α ; IL-6; MMP

膝骨性关节炎是骨伤科常见的退行性骨性关节炎,以关节软骨损害为主要表现。随着人口老龄化趋势的加重,老年膝骨性关节炎患者日益增多,膝骨性关节炎的临床表现主要为关节疼痛、畸形和功能受限,对患者的日常生活造成严重影响^[1]。膝骨性关节炎的发病机制尚不明确,也没有确切的治疗标准。全膝关节置换术是终末期膝骨性关节炎有效的治疗方法;中医药治疗在早、中期膝骨性关节炎治疗中也显示出显著优势^[1]。近年来研究发现,膝骨性关节炎的发病与多种细胞因子有关,如超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等,常采用独活寄生汤联合方案进行治疗,但疗效欠佳^[2]。硫酸氨基葡萄糖片具有修复滑膜软骨和营养的作用。因此,本研究观察了独活寄生汤联合硫酸氨基葡萄糖对膝骨性关节炎的疗效及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《中医病证诊断疗效标准》^[3]中膝骨性关节炎的诊断标准者;(2)1个月内多次出现膝关节疼痛;(3)双膝关节X线摄片示骨赘形成;(4)晨僵时间 ≤ 0.5 h;(5)膝关节活动可感觉骨摩擦或骨响声;(6)年龄 > 50 岁。

排除标准:(1)合并感染性疾病、凝血功能障碍或心、肝、肾等重要脏器疾病者;(2)膝关节严重内、外翻或存在膝关节屈曲挛缩者;(3)急性膝关节损伤或局部皮肤发生破溃者。

1.2 研究对象

选取我院2015年12月—2016年4月收治的膝骨性关节炎患者86例为研究对象,按照随机数字表法分为试验组和对照组,各43例。其中,试验组患者男性20例,女性23例;年龄56~78岁,平均年龄(62.3 \pm 11.5)岁;平均病程(4.1 \pm 1.2)年;16例左膝,20例右膝,7例双膝。对照组患者男性21例,女性22例;年龄52~74岁,平均年龄(65.7 \pm 12.6)岁;平均病程(4.2 \pm 1.6)年;17例左膝,21例右膝,5例双膝。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

对照组患者给予硫酸氨基葡萄糖片[新兴同仁药业有限公司,批准文号:国药准字H20041317,规格:0.314 g(相当于硫酸氨基葡萄糖0.25 g)]1~2片,po(餐时),tid;试验组患者在此基础上给予独活寄生汤(党参20 g、桑寄生20 g、独活15 g、杜仲15 g、当归15 g、茯苓15 g、

怀牛膝15 g、白芍15 g、熟地黄15 g、防风10 g、川芎10 g、秦艽10 g、肉桂6 g、细辛6 g、甘草6 g,水煎。根据患者表征,夹寒者加干姜和附子,夹湿者加苍术和防己)1剂,以水煎成200 mL,分早晚两次服用。两组患者均治疗28 d。

1.4 疗效判定与观察指标

(1)比较两组患者临床疗效^[3]——痊愈:膝关节症状完全消失,活动正常;显效:疼痛基本消失,活动基本正常;有效:膝关节症状明显好转,活动有轻微限制;无效:膝关节症状无明显改善或恶化。总有效=治愈+显效+有效。(2)观察两组患者治疗前后hs-CRP、TNF- α 、白细胞介素(IL)-6等指标水平。hs-CRP采用免疫比浊法测定,TNF- α 、IL-6采用放射免疫分析法测定。(3)观察两组患者关节液基质金属蛋白酶(MMP)-3、MMP-9和MMP-13水平。局部麻醉,采集患肢内侧膝眼处关节液3~5 mL,以离心半径13 cm、转速2 000 r/min离心10 min后取上清液,-70℃贮存,备用。采用放射免疫分析法测定。(4)记录两组患者治疗过程中不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

应用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

试验组患者总有效率(95.3%)明显高于对照组(76.7%),差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

| 组别 | <i>n</i> | 痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效 |
|-----|----------|-----------|----------|----------|----------|-----------|
| 试验组 | 43 | 22(51.2)* | 12(27.9) | 7(16.3) | 2(4.7)* | 41(95.3)* |
| 对照组 | 43 | 12(27.9) | 11(25.6) | 10(23.3) | 10(23.3) | 33(76.7) |

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后hs-CRP、TNF- α 、IL-6水平比较

治疗前,两组患者hs-CRP、TNF- α 和IL-6水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,对照组患者TNF- α 、IL-6水平以及试验组患者hs-CRP、TNF- α 和IL-6水平均明显下降,且试验组患者上述指标水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

2.3 两组患者治疗前后关节液MMP-3、MMP-9和MMP-13水平比较

治疗前,两组患者关节液MMP-3、MMP-9和MMP-13水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,

两组患者上述指标水平均明显降低,且试验组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表2 两组患者治疗前后hs-CRP、TNF- α 、IL-6水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of hs-CRP, TNF- α and IL-6 levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | hs-CRP, mg/L | | TNF- α , pg/mL | | IL-6, ng/L | |
|-----|----|------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 试验组 | 43 | 10.02 \pm 3.26 | 7.01 \pm 1.63** | 9.03 \pm 0.61 | 4.02 \pm 0.16** | 3.95 \pm 0.64 | 1.82 \pm 0.26** |
| 对照组 | 43 | 9.95 \pm 2.64 | 8.29 \pm 1.56 | 8.96 \pm 1.26 | 6.48 \pm 5.03* | 4.02 \pm 0.61 | 2.62 \pm 1.34* |

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

表3 两组患者治疗前后关节液MMP-3、MMP-9及MMP-13水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

Tab 3 Comparison of MMP-3, MMP-9 and MMP-13 levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

| 组别 | n | MMP-3 | | MMP-9 | | MMP-13 | |
|-----|----|--------------------|---------------------|-------------------|---------------------|--------------------|----------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 试验组 | 43 | 178.58 \pm 48.69 | 88.39 \pm 46.32** | 79.59 \pm 31.21 | 38.12 \pm 11.45** | 280.17 \pm 15.37 | 159.28 \pm 45.35** |
| 对照组 | 43 | 190.23 \pm 47.57 | 129.57 \pm 67.58* | 77.58 \pm 24.81 | 57.06 \pm 31.24* | 272.39 \pm 13.67 | 206.03 \pm 67.35* |

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.4 不良反应

治疗过程中,两组患者常见的不良反应为头晕、便秘、恶心呕吐等,症状较轻,均未进行处理,自行缓解。试验组患者不良反应发生率(3例,7.0%)明显低于对照组(20例,46.5%),差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

近年来,膝骨性关节炎发病率呈逐渐上升趋势,临床认为其与关节损伤、患者体质量、饮食营养和气候变化等因素均有一定的相关性,其发病机制为关节软骨受损,引起软骨局灶性变化和骨质增生,致肌肉萎缩甚至无力^[4]。相关研究表明,无菌性滑膜炎与关节软骨退变相关,体内细胞因子和炎症介质水平的变化引起机体的异常炎症反应,降解和破坏软骨基质^[5]。临床多采用口服非甾体抗炎药治疗,该类药物具有消炎止痛、缓解症状等作用,起效快,但胃肠道副反应较大,部分患者难以耐受,病情易反复发作,致膝关节畸形,对患者的心理和生活质量造成严重影响。因此,如何提升治疗效果,降低疾病复发率和不良反应发生率是治疗膝骨性关节炎的关键。

现代中医理论认为,膝骨性关节炎属于“痹症”范畴,常因筋骨俱损、肝肾损伤,加上风寒入侵等外部因素,形成痹症。中医对膝骨性关节炎的治疗以祛湿通络、补气血为主要原则^[6-7]。独活寄生汤出自唐代孙思邈的《备急千金要方》,主要组分包括桑寄生、熟地黄、杜仲、当归、党参、独活和肉桂等。其中,桑寄生有祛风湿、强筋骨和益肾之功效;茯苓具有补脾之功效;细辛则具有祛风止痛、解表散寒之功效^[8];熟地黄、杜仲等具有补肝益肾、壮骨强筋之功效;党参、甘草等具有补气扶脾之功效;独活具有祛风、补肾之功效;肉桂等归于肝肾,具有祛寒之功效;各组分中,独活为君药,甘草为使药,诸药合用,共奏祛风湿、补肝肾和止痛之功^[9]。

膝骨性关节炎属于无菌性炎症,关节局部炎症因子的大量分泌,长期作用于软骨组织和基质,致骨组织损伤^[10]。例如,TNF- α 能够抑制软骨胶原蛋白的合成,促进破骨因子分泌,致软组织损伤严重。MMP对细胞外蛋白多糖、Ⅲ型胶原等物质具有降解作用,破坏胶原和蛋白多糖构成的网状结构,将间质胶原酶激活,促进软骨细胞基质降解,破坏拱形结构的软骨失去弹性,引起关节肿痛,在高强度应力负荷持续作用下导致关节软骨进行性破坏^[11]。研究还发现,TNF- α 能够与IL共同作用,加重软骨组织炎症,抑制软骨糖蛋白合成,促进基质微分子降解^[12]。MMP-3是MMP家族重要成员,骨性关节炎患者血清MMP-3水平显著高于健康人群,且该指标的升高可能与TNF- α 异常表达有关^[7];此外,MMP-3水平与患者病情严重程度呈正相关。

李敏等^[13]研究显示,独活寄生汤能够抑制细胞因子IL-6的产生,延缓关节软骨退行性病变。本研究结果显示,对照组患者TNF- α 和IL-6水平显著降低,试验组患者hs-CRP、TNF- α 、IL-6水平显著低于治疗前及对照组,可见独活寄生汤可明显改善患者的炎症状态。万琦兵等^[14]研究发现,独活寄生汤通过降低关节液中MMP-3水平以减少对软骨细胞和软骨基质的破坏,具有较好的疗效和安全性。本研究增加了MMP-9和MMP-13两项指标,结果显示,两组患者治疗后关节液MMP-3、MMP-9和MMP-13水平均明显降低,且试验组患者改善情况明显优于对照组,可见独活寄生汤可控制患者MMP-3、MMP-9和MMP-13水平,抑制关节软骨被破坏。李军等^[15]研究发现,独活寄生汤具有抗炎、镇痛和扩充血管之功效,且不良反应发生率较低,具有较好的临床应用前景。

本研究结果显示,试验组患者的总有效率明显高于对照组,不良反应发生率明显低于对照组,可见独活寄

利拉鲁肽联合胰岛素和格列吡嗪治疗亚甲减合并2型糖尿病老年患者的临床研究

杨颖博^{1*}, 田小燕¹, 黄一茜², 李 剑³, 李 辉⁴(1.保定市第一中心医院老年病二科, 河北保定 071000; 2.保定市第一中心医院体检科, 河北保定 071000; 3.保定市第一医院普外科, 河北保定 071000; 4.河北大学附属医院神经内科, 河北保定 071000)

中图分类号 R581.2;R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1958-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.24

摘要 目的:观察利拉鲁肽联合胰岛素和格列吡嗪治疗亚临床性甲状腺功能减退症(以下简称“亚甲减”)合并2型糖尿病的老年患者的效果及安全性。方法:选取2013年12月—2015年12月我院收治的亚甲减合并2型糖尿病老年患者82例,按照随机数字表法分为试验组(40例)和对照组(42例)。对照组患者给予胰岛素注射液+格列吡嗪片;试验组患者在此基础上给予利拉鲁肽注射液0.6 mg,sc,qd。两组患者均连续治疗12周。观察两组患者治疗前后的血糖[空腹血糖、餐后1h和2h血糖、日间血糖平均绝对差(MODD)、平均血糖波动幅度(MAGE)]、糖化血红蛋白、体质量、总胆固醇、血压(收缩压、舒张压)、促甲状腺激素(TSH)和胰岛B细胞功能指数(HOMA-B)水平,并记录不良反应发生情况。结果:对照组患者脱落4例,试验组无脱落病例。治疗前,两组患者血糖、糖化血红蛋白、体质量、总胆固醇、血压、TSH和HOMA-B等水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,试验组患者的体质量和总胆固醇水平明显降低,且明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者血糖、糖化血红蛋白、血压和TSH水平均明显降低,HOMA-B水平明显升高,且试验组明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。试验组患者总不良反应发生率(12.5%)与对照组(19.0%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:利拉鲁肽联合胰岛素和格列吡嗪治疗亚甲减合并2型糖尿病的老年患者,可有效降糖并稳定机体血糖水平,控制体质量增加,改善胰岛B细胞功能,且安全性较好。

关键词 利拉鲁肽;亚临床性甲状腺功能减退症;2型糖尿病;血糖;胰岛B细胞功能

生汤治疗膝骨性关节炎的疗效好,安全性高。由于本研究样本量不大,结果存在一定局限性,尚需扩大样本量进一步论证。

参考文献

- [1] 黄伟毅,魏秋实,曾健英,等.独活寄生汤配合玻璃酸钠对膝骨性关节炎患者生活质量的影响[J].广东医学,2014,35(15):2447-2450.
- [2] 张雄,王伟志,郑舒心.针刺配合独活寄生汤治疗中风后膝痛30例[J].山东中医杂志,2014,33(10):830-831.
- [3] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].北京:中国医药科技出版社,2012:203-207.
- [4] 王武炼,林煜,张怡元,等.独活寄生汤含药血清对退变软骨细胞细胞色素C及pro-Caspase-9、3的影响[J].中国组织工程研究,2015,19(33):5269-5273.
- [5] 张宏宇.独活寄生汤配合关节镜手术治疗膝骨性关节炎的疗效观察[J].陕西中医,2014,35(8):988-990.
- [6] 姚舒馨,张育民,刘曙光.独活寄生汤配合西药治疗膝骨性关节炎41例[J].陕西中医,2013,34(11):1500-1501.
- [7] 杨军,罗利飞.独活寄生汤对膝骨性关节炎患者关节液基质金属蛋白酶-3、9和13水平的影响及疗效观察[J].中国现代医生,2014,52(6):120-122.
- [8] 詹宏钢,林剑.独活寄生汤对膝骨性关节炎患者Wnt/ β -

cate-nin-BMP信号通路调控作用的临床研究[J].中国中医药科技,2013,20(5):451-452.

- [9] 陈祖彦,江健宁,余羿淳,等.独活寄生汤对膝骨性关节炎患者关节滑液细胞因子的影响[J].中国医药导报,2012,9(11):132-133.
- [10] 高骏.独活寄生汤对膝骨性关节炎患者血清肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素-6水平的影响[J].新中医,2015,47(2):106-107.
- [11] 方涛.独活寄生汤加减联合塞来昔布治疗轻中度膝骨性关节炎的疗效观察[J].云南中医学院学报,2014,37(4):65-67.
- [12] 刘宗文,黄黎.独活寄生汤加减联合膝关节穿刺腔内注射玻璃酸钠治疗老年膝骨性关节炎60例[J].风湿病与关节炎,2014,3(8):12-14.
- [13] 李敏,梁翼,吴晓惠,等.伴骨髓水肿的膝骨性关节炎患者白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 α 的相关性研究[J].中华风湿病杂志,2012,16(2):107-110.
- [14] 万琦兵,杨惠琴.独活寄生汤对膝骨性关节炎患者关节液hs-CRP和MMP-3含量的影响[J].放射免疫学杂志,2012,25(5):531-532.
- [15] 李军,王朝阳.独活寄生汤对兔膝骨性关节炎关节液肿瘤坏死因子- α 、白介素-6和基质金属蛋白酶-1水平的影响[J].中国老年学杂志,2012,32(5):1002-1003.

* 主治医师,硕士。研究方向:内分泌疾病、老年病。电话:0312-5976500。E-mail:wsmssdzsw@163.com

(收稿日期:2016-07-30 修回日期:2017-03-20)

(编辑:陶婷婷)