

黄精制剂治疗膝关节骨性关节炎临床观察

王金杰¹, 俞倩丽¹, 朱磊¹, 庄汝杰²

1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006

[摘要] 目的: 观察黄精制剂对膝关节骨性关节炎患者的疼痛及膝关节活动度, 血清中白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-33 (IL-33) 及基质金属蛋白酶-13 (MMP-13) 含量变化的影响, 探究黄精制剂治疗膝关节骨性关节炎的临床疗效及作用机制。方法: 收集膝关节骨性关节炎患者, 共 100 例。采用电脑随机数字表法分为治疗组 50 例 (脱落 5 例), 对照组 50 例 (脱落 8 例)。治疗组予黄精制剂和非甾体类抗炎药治疗, 对照组仅用非甾体类抗炎药治疗, 分别于治疗前, 治疗 3 月后、治疗 6 月后进行视觉模拟评分法 (VAS) 疼痛评分及膝关节活动度检测, 并抽取患者静脉血液, 分析 IL-1、IL-33 及 MMP-13 含量。比较分析 2 组 IL-1, IL-33 及 MMP-13 含量的变化。结果: ①治疗组治疗前、治疗 3 月后、治疗 6 月后比较, 在 VAS 平躺时疼痛评分、坐立时疼痛评分、站立时疼痛评分, 膝关节屈曲、伸直活动度, 炎症指标 IL-1、IL-33、MMP-13 含量, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 存在时间效应; ②VAS 总体疼痛评分、平躺时疼痛评分、坐立时疼痛评分、站立时疼痛评分、行走时疼痛评分, 膝关节屈曲、伸直活动度, 炎症指标 IL-1、IL-33、MMP-13 含量的分组因素均与时间因素不存在交互效应, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 黄精制剂能缓解膝关节疼痛及提高关节活动度, 减少膝关节骨性关节炎患者血清中 IL-1、IL-33 及 MMP-13 的含量, 有效抑制炎症反应, 延缓患者病情的进一步进展。

[关键词] 膝关节骨性关节炎; 疼痛; 视觉模拟评分量表; 膝关节活动度; 黄精; 白细胞介素-1 (IL-1); 白细胞介素-33 (IL-33); 基质金属蛋白酶-13 (MMP-13)

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 04-0109-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.04.029

Clinical Observation of Preparations of Rhizoma Polygonati for Knee Joint Osteoarthritis

WANG Jinjie, YU Qianli, ZHU Lei, ZHUANG Rujie

Abstract: **Objective:** To observe the effect of preparations of rhizoma polygonati on pain and knee range of motion as well as the changes of concentration of serum interleukin-1 (IL-1), interleukin-33 (IL-33) and matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) of patients with knee joint osteoarthritis. To discuss the clinical effect and functional mechanism of the treatment with rhizoma polygonati for knee joint osteoarthritis. **Methods:** Collected 100 cases of patients with knee joint osteoarthritis. Divided them into the treatment group being 50 cases (5 cases dropped out) and the control group being 50 cases (8 cases dropped out) randomly. The treatment group was given the preparations of rhizoma polygonati and non-steroidal anti-inflammatory drugs for treatment, while the control group only received non-steroidal anti-inflammatory drugs for treatment. After treatment for 3 months and 6 months, detected the VAS pain score, drew venous blood of patients, and analyzed the concentration of IL-1, IL-33 and MMP-13. Compared and analyzed the changes of the concentration of IL-1, IL-33 and MMP-13. **Results:** ① Before treatment and after treatment for 3 months and 6 months, compared the VAS pain scores when patients lay flat, sat down, and stood up, and the concentration of inflammatory indexes including IL-1, IL-33 and MMP-13 in the treatment group, there were significant differences being found ($P < 0.05$), and there existed time effects. ② There existed no interaction effects between the grouping factors of the total VAS pain scores when patients lay flat, sat down, stood up and walked, the knee range of motion of flexion and extension as well as the concentration of inflammatory indexes including IL-1, IL-33 and MMP-13 and time factors, differences being insignificant ($P > 0.05$). **Conclusion:** Preparations of rhizoma polygonati can effectively relieve knee joint pain and enhance knee range of motion,

[收稿日期] 2017-09-19

[基金项目] 2014 年浙江省重大科技专项计划 (2014C03038); 2016 年浙江中医药科技计划项目 (2016ZA085)

[作者简介] 王金杰 (1992-), 男, 医学硕士, 主要从事骨伤科临床工作。

[通信作者] 庄汝杰, E-mail: rujiezhuang@163.com。

reduce the concentration of serum IL-1, IL-33 and MMP-13 of patients with knee joint osteoarthritis, effectively inhibit inflammatory reaction, and delay the further disease progression of patients.

Keywords: Knee joint osteoarthritis; Pain; Visual analogue scale; Knee range of motion; Rhizoma polygonati; Interleukin-1; Interleukin-33; Matrix metalloproteinase-13

膝关节骨性关节炎(KOA)是骨科临床常见病、多发病,因其关节疼痛,甚者行走功能障碍,严重影响患者患者的生活质量。调查显示,我国55岁以上的老年人约有60%有膝关节骨性关节炎的X线表现^[1]。研究显示,黄精对骨的生长发育和维持骨的成分及结构正常具有重要作用;另一方面,黄精及其衍生物已被证实具有抑制白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-33(IL-33)等炎症因子的水平,可一定程度上抑制膝关节骨性关节炎的无菌性炎症。本研究通过黄精制剂治疗膝关节骨性关节炎,观察患者关节疼痛情况及关节活动度,并分析血清中IL-1、IL-33及基质金属蛋白酶-13(MMP-13)的表达水平的变化情况,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合2007年中华医学会骨科学分会修订后的膝关节骨性关节炎临床诊断标准:①近1月内反复膝关节疼痛;②X线摄片(站立或负重位)示关节间隙变窄、软骨下骨硬化和(或)囊性变、关节缘骨赘形成;③关节液(至少2次)清亮、黏稠,血白细胞(WBC) $< 2\ 000$ 个/mL;④中老年患者 ≥ 40 岁;⑤晨僵 ≤ 30 min;⑥活动时有关节摩擦音(感)。综合临床加实验室及X线摄片检查,符合①②,或①③⑤⑥,或①④⑤⑥,即可诊断为膝关节骨性关节炎。

1.2 一般资料 观察病例为2016年2月—2017年3月在浙江省中医院骨科门诊及住院诊治的膝关节骨性关节炎患者,共100例。采用随机数字表法将患者分为2组各50例,其中因个人因素导致随访无法完成,治疗组脱落5例,对照组脱落8例。治疗组45例,男18例,女27例;平均年龄 (63.4 ± 9.7) 岁;对照组42例,男16例,女26例;平均年龄 (62.2 ± 9.5) 岁。2组患者性别构成比、年龄等资料经统计学处理,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 予非甾体类抗炎药治疗。塞来昔布胶囊(商品名:西乐葆,每片0.2g,辉瑞制药有限公司),每天1片,饭后服用,治疗1月为1疗程,共

治疗3疗程,间隔1月服药。

2.2 治疗组 在对照组治疗方案的基础上加用黄精制剂(黄精颗粒剂,每袋3g,天台山乌药生物工程有 限公司),每天3次,每次2袋,温水冲服,治疗1月为1疗程,共3疗程,间隔1月服药。

治疗期间,2组患者均不使用玻璃酸钠注射液、激素等药物关节腔注射,暂不进行中医外治、针灸推拿等治疗,指导患者适度进行股四头肌功能锻炼,减少长时间站立,避免加重膝关节负担的运动。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①血清指标检测:在治疗前、治疗3月后、治疗6月后分别抽取静脉血液2mL,共抽取血液3次;每管血液抽取好后,标注抽取对象的基本信息(编号、姓名、性别、年龄等),并把血液离心后取血清放置在冷藏柜中以 -20°C 妥善保存;待各患者的血液抽取完成后统一用ELISA法进行IL-1、IL-33及MMP-13含量的测定。比较分析每组治疗前、治疗3月后、治疗6月后指标含量的变化,以及各指标含量变化的差异性。②在治疗前、治疗3月后、治疗6月后分别进行疼痛视觉模拟法评分量表(VAS)及膝关节活动度的检测。比较分析每组治疗前、治疗3月后、治疗6月后数值的变化和差异性。

3.2 统计学方法 通过SPSS19.0统计学软件进行数据处理分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示;2组患者性别的组间比较采用 χ^2 检验;年龄的组间比较采用 t 检验;VAS疼痛评分、关节活动度、IL-1、IL-33及MMP-13含量均采用重复测量资料方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2组治疗前后疼痛VAS评分情况比较 见表1。①治疗组治疗前、治疗3月后、治疗6月后比较,在VAS平躺时疼痛评分、坐立时疼痛评分、站立时疼痛评分经重复测量方差分析, $F_{\text{平躺时}}=8.71$, $P_{\text{平躺时}}=0.00$; $F_{\text{坐立时}}=10.52$, $P_{\text{坐立时}}=0.00$; $F_{\text{站立时}}=19.49$, $P_{\text{站立时}}=0.00$;差异均有统计学意义($P < 0.05$),存在时间效应。而总体疼痛评分、行走时疼痛评分各时间段

比较, $F_{\text{总体}}=2.19$, $P_{\text{总体}}=0.12$; $F_{\text{行走时}}=4.56$, $P_{\text{行走时}}=0.12$; 差异均无统计学意义($P>0.05$)。②总体疼痛评分、平躺时疼痛评分、坐立时疼痛评分、站立时疼痛评分、行走时疼痛评分的分组因素均与时间因素不存在交互效应, $F_{\text{平躺时}}=5.35$, $P_{\text{平躺时}}=0.11$; $F_{\text{坐立时}}=7.95$, $P_{\text{坐立时}}=0.16$; $F_{\text{站立时}}=1.43$, $P_{\text{站立时}}=0.24$; $F_{\text{总体}}=0.45$, $P_{\text{总体}}=0.64$; $F_{\text{行走时}}=2.34$, $P_{\text{行走时}}=0.11$; 差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表1 2组治疗前后疼痛VAS评分情况比较($\bar{x}\pm s$) 分

评分类别	组别	n	治疗前	治疗3月后	治疗6月后	F值	P值
总体疼痛	治疗组	45	6.16±1.31	6.02±1.20	5.87±1.14	2.19 ^①	0.12 ^①
	对照组	42	6.43±1.13	6.34±1.03	6.32±0.98	0.45 ^②	0.64 ^②
平躺时疼痛	治疗组	45	4.36±0.88	4.24±0.80	3.87±0.92	8.71 ^①	0.00 ^①
	对照组	42	4.80±0.94	4.25±0.81	4.51±0.82	5.35 ^②	0.11 ^②
坐立时疼痛	治疗组	45	5.05±0.88	4.97±0.74	4.65±1.03	10.52 ^①	0.00 ^①
	对照组	42	5.65±0.86	5.59±0.75	5.34±0.90	7.95 ^②	0.16 ^②
站立时疼痛	治疗组	45	5.52±0.65	5.53±0.76	5.04±1.82	19.49 ^①	0.00 ^①
	对照组	42	5.86±0.44	5.54±0.66	5.14±1.56	1.43 ^②	0.24 ^②
行走时疼痛	治疗组	45	6.35±1.06	6.42±0.92	6.19±0.86	4.56 ^①	0.12 ^①
	对照组	42	6.64±1.46	6.22±0.92	6.17±0.81	2.34 ^②	0.11 ^②

注: ①主效应的F值与P值; ②交互效应的F值与P值。

4.2 2组治疗前后膝关节活动度情况比较 见表2。治疗组患者治疗前、治疗3月后、治疗6月后比较, 在膝关节屈曲、伸直活动度上, $F_{\text{屈曲}}=358.30$, $P_{\text{屈曲}}=0.00$; $F_{\text{伸直}}=86.36$, $P_{\text{伸直}}=0.00$; 差异均有统计学意义($P<0.05$), 存在时间效应。膝关节屈曲、伸直活动度上的分组因素均与时间因素不存在交互效应, $F_{\text{屈曲}}=3.15$, $P_{\text{屈曲}}=0.08$; $F_{\text{伸直}}=9.12$, $P_{\text{伸直}}=0.06$; 差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表2 2组治疗前后膝关节活动度情况比较($\bar{x}\pm s$) °

项目	组别	n	治疗前	治疗3月后	治疗6月后	F值	P值
关节屈曲	治疗组	45	13±1.55	8±2.26	7±1.63	358.30 ^①	0.00 ^①
	对照组	42	15±2.11	10±1.38	10±0.93	3.15 ^②	0.08 ^②
关节伸直	治疗组	45	113±2.03	118±2.41	121±2.13	86.36 ^①	0.00 ^①
	对照组	42	118±1.78	121±2.26	122±1.94	9.12 ^②	0.06 ^②

注: ①主效应的F值与P值, ②交互效应的F值与P值。

4.3 2组治疗前后各项指标含量比较 见表3。治疗组患者治疗前、治疗3月后、治疗6月后比较, IL-1、IL-33、MMP-13, $F_{\text{IL-1}}=163.91$, $P_{\text{IL-1}}=0.00$; $F_{\text{IL-33}}=151.72$, $P_{\text{IL-33}}=0.00$; $F_{\text{MMP-13}}=74.80$, $P_{\text{MMP-13}}=0.00$; 差异均有统计学意义($P<0.05$), 即存在时间效应, 三

项炎性指标的含量随时间变化而变化; IL-1、IL-33、MMP-13的时间因素与分组因素不存在交互效应, $F_{\text{IL-1}}=0.04$, $P_{\text{IL-1}}=0.96$; $F_{\text{IL-33}}=0.21$, $P_{\text{IL-33}}=0.81$; $F_{\text{MMP-13}}=0.06$, $P_{\text{MMP-13}}=0.94$; 差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表3 2组治疗前后各项指标含量比较($\bar{x}\pm s$) ng/L

指标	组别	n	治疗前	治疗3月后	治疗6月后	F值	P值
IL-1	治疗组	45	2.82±0.63	2.17±0.85	1.98±0.84	163.91 ^①	0.00 ^①
	对照组	42	2.76±0.06	2.63±0.11	2.66±0.08	0.04 ^②	0.96 ^②
IL-33	治疗组	45	8.68±2.07	6.41±1.00	5.39±0.82	151.72 ^①	0.00 ^①
	对照组	42	8.84±1.89	6.38±1.01	5.31±0.78	0.21 ^②	0.81 ^②
MMP-13	治疗组	45	2.83±0.97	2.02±0.30	1.68±0.42	74.80 ^①	0.00 ^①
	对照组	42	2.88±0.98	2.06±0.28	1.66±0.42	0.06 ^②	0.94 ^②

注: ①主效应的F值与P值, ②交互效应的F值与P值。

5 讨论

膝关节骨性关节炎的特点是关节软骨退化和关节炎炎症, 是由多种细胞因子和炎症因子参与的炎症过程, 目前有细胞因子失衡、金属蛋白酶降解等多种学说。其中IL-1则是在此炎症反应过程中的始动因素。IL-1由活化的巨噬细胞所产生, 能够刺激参与免疫反应的细胞增殖、分化并提高其功能, 可诱导免疫的类型和强度, 促进炎症反应等; 在膝关节骨性关节炎形成过程的机制中, IL-1促进膝关节骨性关节炎炎症反应的形成, 破坏软骨基质层, 破坏关节软骨。研究表明, IL-1在调控软骨细胞凋亡方面发挥重要的作用, IL-1干扰正常软骨的代谢, 影响软骨胶原和蛋白多糖的合成, 使软骨基质胶原和蛋白多糖分解进而导致软骨的破坏, 进一步促进膝关节骨性关节炎发展^[2]。黄金刚等^[3]发现, IL-1的亚型IL-1 β 能诱导软骨细胞在短时间内高表达MMP-13, 而MMP-13可降解软骨中的聚集蛋白多糖, 还可降解细胞上表达的胶原蛋白, 主要降解II型胶原。II型胶原作为构成关节软骨的主要成分, 其成分的缺少将成为膝关节骨性关节炎病情发展的一个重要因素^[4]。也有研究证明, IL-33介导的IL-33/ST₂通路在关节炎的进展中发生作用。Xu D等^[5]研究发现, IL-33在小鼠关节炎中能促进IL-1、IL-33等炎性因子的表达, 进而降解胶原蛋白, 加剧炎症反应及软骨破坏, 且腹腔注射rIL-33能使病情加剧, 而ST₂基因缺陷小鼠组和注射抗ST₂单克隆抗体小鼠组, 关节炎症状较轻, 其机理是阻断IL-33/ST₂信号的传导, 抑制肥大细胞激活, 使血清IL-6、IL-12与TNF- α 水平降低, 下调关节

中 NF- κ B 受体活化因子配体 mRNA 的表达。

黄精味甘,性平,归脾、肾、肺经,具有补气养阴、健脾润肺、益肾的功能,《证类本草》载黄精能“补中益气,除风湿,安五脏,久服轻身延年,不饥”。中医学认为,肾精亏虚则骨髓生化无源,骨髓空虚,致邪气乘隙侵袭,发为骨痹。黄精的主要活性成分有糖类、甾体皂苷、黄酮、蒽醌类化合物、氨基酸和微量元素^[6]。郑春艳等^[7]研究发现,黄精多糖具有较强的抑菌及抗炎作用,能有效减轻局部炎症。此外,黄精多糖还具有一定的抗氧化活性作用。膝关节骨性关节炎患者口服黄精制剂后,黄精多糖聚集在膝关节炎性病灶,发挥较强的抗氧化活性和抗炎作用。在炎症因子聚集处,黄精多糖抑制了 IL-1、MMP-13、IL-33 等炎症因子的活化和炎症作用,保护关节软骨不被进一步破坏,在一定程度上也保护了关节及周围软组织,增强了关节的活动功能,从而起到抑制膝关节骨性关节炎患者病程进一步发展的作用。

本研究结果显示,口服黄精 3 月及 6 月后,VAS 疼痛评分有所下降,膝关节活动度较前明显增大。特别是在平躺时、坐立时以及站立时疼痛减轻较多,而在总体疼痛、行走时疼痛无明显减轻,这提示黄精制剂能缓解静立状态的膝关节疼痛,而对于行走状态的膝关节疼痛效果尚不明显,但从 VAS 疼痛评分上来看,其评分也是具有下降趋势的,这可能与膝关节活动时的负重大小、骨赘的影响等相关。总体而言,黄精制剂对膝关节骨性关节炎患者主观疼痛的感受有所缓解,能有效改善膝关节功能,从而改善了患者的生活质量。另一方面,在服用黄精前、3 月和 6 月后分别测定 IL-1、MMP-13、IL-33 的含量,结果显示各

指标较前均有所降低,且存在统计学意义,提示黄精具有降低 IL-1、MMP-13、IL-33 的含量的作用,这可能是黄精治疗膝关节骨性关节炎的作用机制。膝关节骨性关节炎患者血液中的 IL-1、MMP-13、IL-33 因子测定会随着病情的进展逐渐上升,而黄精中的成分能有效降低此炎症因子的含量,延缓患者病情的进一步进展,对膝关节骨性关节炎病程的进展有较好的抑制作用。

[参考文献]

- [1] 陆艳红,石晓兵. 膝骨关节炎国内外流行病学研究现状及进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(6): 81-84.
- [2] Charlier E, Relic B, Deroyer C, et al. Insights on Molecular Mechanisms of Chondrocytes Death in Osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12): 2146.
- [3] 黄金刚,童海骏,刘宏强,等. IL-1 β 和 TNF- α 对软骨细胞基质降解的影响及相关机制研究[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2010, 30(9): 1084-1089.
- [4] Wang CC, Guo L, Tian FD, et al. Naringenin regulates production of matrix metalloproteinases in the knee-joint and primary cultured articular chondrocytes and alleviates pain in rat osteoarthritis model[J]. Braz J Med Biol Res, 2017, 50(4): e5714.
- [5] Xu D, Jiang HR, Li Y, et al. IL-33 exacerbates autoantibody-induced arthritis[J]. J Immunol, 2010, 184(5): 2620-2626.
- [6] 姜程曦,张铁军,陈常青,等. 黄精的研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中草药, 2017, 48(1): 1-16.
- [7] 郑春艳,汪好芬,张庭廷,等. 黄精多糖的抑菌和抗炎作用研究[J]. 安徽师范大学学报:自然科学版, 2010, 33(3): 272-275.

(责任编辑:刘淑婷)