

补肾蠲痹汤治疗肝肾两虚型膝骨关节炎临床研究

孟建^{1,2}, 冯淳¹, 王星星²

1. 固始县中医院骨科, 河南 固始 465200; 2. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

[摘要] 目的: 观察补肾蠲痹汤治疗肝肾两虚型膝骨关节炎的临床疗效。方法: 选取2019年3月—2021年3月固始县中医院收治的38例肝肾两虚型膝骨关节炎患者作为研究对象。患者予以补肾蠲痹汤治疗。比较临床疗效及患者治疗前后西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎调查量表(WOMAC)评分、36项简明健康调查问卷(SF-36)评分及血清矮小相关转录因子2(RUNX-2)、成纤维细胞生长因子23(FGF-23)、Y染色体性别决定区相关高迁移率组基因9(SOX-9)含量。结果: 患者失访1例, 脱落1例, 最终纳入统计患者36例。治疗后, 36例患者中显效12例, 有效17例, 无效7例, 总有效率为80.56%。与治疗前比较, 患者治疗后WOMAC评分及血清RUNX-2、FGF-23含量均明显降低($P<0.05$), SF-36各维度评分及血清SOX-9含量明显升高($P<0.05$)。结论: 补肾蠲痹汤治疗肝肾两虚型膝骨关节炎疗效较好, 能有效缓解患者临床症状, 提高患者生活质量, 其作用机制与下调RUNX-2、FGF-23表达, 促进SOX-9释放有关。

[关键词] 膝骨关节炎; 肝肾两虚; 补肾蠲痹汤; 矮小相关转录因子2; 成纤维细胞生长因子23; Y染色体性别决定区相关高迁移率组基因9

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 09-0116-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.09.023

Clinical Study on Bushen Juanbi Decoction for Knee Osteoarthritis of Liver and Kidney Deficiency Type

MENG Jian, FENG Chun, WANG Xingxing

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Bushen Juanbi Decoction for knee osteoarthritis of liver and kidney deficiency type. **Methods:** A total of 38 cases of patients with knee osteoarthritis of liver and kidney deficiency type, who were treated from March 2019 to March 2021 in Gushi County Hospital of Traditional Chinese Medicine, were selected as the study subjects. Patients were treated with Bushen Juanbi Decoction. Before and after treatment, the clinical effect and the scores of Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) and 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), and the contents of Runt-related transcription factor 2 (RUNX-2), fibroblast growth factor 23 (FGF-23), and sex-determining region Y-related high-mobility group-box 9 (SOX-9) in serum were compared. **Results:** One patient was lost in follow-up, one patient fell off, and 36 patients were finally included in the statistics. After treatment, 12 of the 36 patients showed significant difference, 17 were effective, and 7 were ineffective, with the total effective rate being 80.56%. Compared with those before treatment, the WOMAC scores and the contents of RUNX-2 and FGF-23 in serum were significantly decreased ($P<0.05$), and the scores of SF-36 and the contents of SOX-9 in serum were significantly increased ($P<0.05$). **Conclusion:** Bushen Juanbi Decoction has a good curative effect in treating knee osteoarthritis of liver and

[收稿日期] 2021-11-17
[修回日期] 2023-02-25
[基金项目] 国家中医药管理局中医药行业科研专项项目(2015468001-06)
[作者简介] 孟建(1989-), 男, 硕士, 主治医师, E-mail: shao0102666@163.com。

kidney deficiency type, which can effectively relieve the clinical symptoms and improve the quality of life of patients. Its mechanism is related to down-regulating the expression of RUNX-2 and FGF-23 and promoting the release of SOX-9.

Keywords: Knee osteoarthritis; Liver and kidney deficiency; Bushen Juanbi Decoction; Runt-related transcription factor 2; Fibroblast growth factor 23; Sex-determining region Y-related high-mobility group-box 9

膝骨关节炎是以关节部位疼痛、僵硬活动功能障碍为主要症状的骨科疾病,若不及时治疗,则极易引起膝骨关节畸形,甚至导致残障等严重后果^[1]。目前西医对膝骨关节炎的治疗多以对症处理为主,少部分患者可行手术治疗,其中对症治疗多以口服非甾体类抗炎药(如塞来昔布等)治疗,但存在消化道出血、心血管不良事件等不良反应^[2-4]。中医将膝骨关节炎归属于痹证范畴,其中肝肾两虚型是膝骨关节炎常见的分型,其病机为肝肾亏虚加之外感风、寒、湿邪所致,治疗上当以补益肝肾、祛风除湿为主。补肾蠲痹汤具有补益肝肾、壮骨蠲痹、祛风除湿等功效。本研究观察补肾蠲痹汤治疗肝肾两虚型膝骨关节炎的临床疗效,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照文献[5]中的相关诊断标准拟定。患者近1个月内反复膝关节疼痛,同时符合以下任意2项即可诊断为膝骨关节炎。年龄 ≥ 50 岁;晨僵 ≤ 30 min;活动时有骨摩擦音(感);X线片(站立位或负重位)示关节间隙变窄、软骨下骨硬化和(或)囊性变、关节边缘骨赘形成。

1.2 辨证标准 符合文献[5]中肝肾两虚型的辨证标准。膝关节隐隐作痛,腰膝酸软无力,酸困疼痛,遇劳更甚,舌质红、少苔,脉沉细无力。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;年龄50~75岁;依从性好,能按方案要求进行服药和随访疗效;患者知情研究内容,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 受试者已知或怀疑对研究药物中已知成分过敏,或有过敏体质者;膝骨关节炎以外的膝关节疼痛性疾病者;膝内翻 $> 10^\circ$ 、膝外翻 $> 20^\circ$ 畸形及关节间隙消失;患侧膝关节周围有皮肤缺损或溃疡;试验前3个月内进行过关节腔内治疗;合并严重心血管系统、脑血管系统并发症以及活动性肝炎、严重肝肾功能障碍;任何不稳定情况或有精神

分裂症等严重精神疾病者。

1.5 一般资料 选取2019年3月—2021年3月固始县中医院骨科就诊的肝肾两虚型膝骨关节炎患者38例作为研究对象。治疗过程中,失访1例,脱落1例,最终纳入统计患者36例,其中男15例,女21例;年龄55~73岁,平均 (65.92 ± 4.31) 岁;病程2~5年,平均 (3.63 ± 0.97) 年。本研究已通过固始县中医院医学伦理委员会审查通过(伦理批号:2019GSA022-2)。

2 治疗方法

给予补肾蠲痹汤免煎颗粒治疗,处方:熟地黄30g,当归、淫羊藿、女贞子、何首乌、桂枝、乌梢蛇、秦艽、鹿衔草各15g,炙甘草5g。上述药物服用时以开水100~150mL冲泡,每天1剂,每天2次。1个疗程4周,治疗2个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎调查量表(WOMAC)评分。该量表包括疼痛、僵硬、关节功能3个维度,其中疼痛维度包含了平地行走、上下楼梯、夜晚床上睡觉、坐下或躺下、站立等疼痛情况,分值越高疼痛程度越严重;僵硬维度包含了晨起关节、白天休息情况下僵硬情况,分值越高僵硬程度越严重;关节功能评分包含了下楼梯、上楼梯、站立、弯腰等17个方面,分值越高关节功能受限越严重^[6-7]。②生活质量。采用36项简明健康调查问卷(SF-36)评分比较患者治疗前后生活质量,该问卷包含了生理功能、生理职能、躯体疼痛、一般健康状况、精力、社会功能、情感职能、精神健康等维度内容,每个维度计0~100分,分值越高生活质量越高^[8]。③血清指标。采用酶联免疫吸附法检测患者治疗前后血清矮小相关转录因子2(RUNX-2)、成纤维细胞生长因子23(FGF-23)、Y染色体性别决定区相关高迁移率组基因9(SOX-9)表达量。

3.2 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计学软件分析数据。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 临床治愈:膝痛、肿胀完全消失,行走及上下楼梯无不适感;显效:静息无膝痛,无肿胀,偶有活动时疼痛,行走时无疼痛,不影响工作及生活;有效:膝痛时发时止,行走时仍有轻度疼痛,上下楼稍感不便,关节活动稍受限;无效:膝痛、肿胀及活动时疼痛无明显改善^[9]。总有效率=(临床治愈+显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2 临床疗效 经过 2 个疗程的治疗后,36 例患者中,临床治愈 0 例,显效 12 例,有效 17 例,无效 7 例,总有效率为 80.56%。

4.3 治疗前后 WOMAC 评分比较 见表 1。与治疗前比较,治疗后 WOMAC 疼痛评分、僵硬评分、关节功能评分明显降低($P < 0.05$)。

时 间	例数	疼痛评分	僵硬评分	关节功能评分
治疗前	36	4.11±0.78	1.81±0.40	8.25±2.22
治疗后	36	2.33±0.48	0.92±0.28	2.22±0.63
t 值		12.486	11.000	22.184
P 值		0.001	0.001	0.001

4.4 治疗前后 SF-36 各维度评分比较 见表 2。与治疗前比较,治疗后生理功能、生理职能、躯体疼痛、一般健康状况、精力、社会功能、情感职能、精神健康等 SF-36 各维度评分明显升高($P < 0.05$)。

4.5 治疗前后血清 RUNX-2、FGF-23、SOX-9 含量比较 见表 3。与治疗前比较,治疗后血清 RUNX-2、FGF-23 含量明显降低($P < 0.05$),SOX-9 含量明显升高($P < 0.05$)。

5 讨论

中医认为膝骨关节炎病机为年龄衰老引起天癸逐渐衰竭,机体肝肾亏虚,再加之外感风、寒、湿邪,则发为痹病,治疗上当以祛风除湿、补益肝肾为主。本研究采用的补肾蠲痹汤由蠲痹汤加减化裁而成,方中当归、熟地黄补益精血,共为君药。淫羊藿、女贞子、何首乌平补肝肾阴阳,协助君药以培其本,共为臣药;乌梢蛇、桂枝、秦艽、鹿衔草

项 目	治疗前 (例数=36)	治疗后 (例数=36)	t 值	P 值
生理功能	39.25±9.27	61.42±10.27	16.045	0.001
生理职能	35.28±10.45	68.31±13.68	17.329	0.001
躯体疼痛	26.53±10.64	55.78±20.05	10.434	0.001
一般健康状况	63.67±20.27	74.58±16.12	3.303	0.002
精力	40.31±13.92	63.64±12.15	10.641	0.001
社会功能	27.75±11.56	58.03±16.87	9.652	0.001
情感职能	23.83±9.32	48.61±16.05	7.547	0.001
精神健康	66.28±10.70	76.31±11.79	3.876	0.001

时 间	例数	RUNX-2(ng/mL)	FGF-23(ng/L)	SOX-9(mmol/L)
治疗前	36	6.48±0.42	4.52±0.62	5.18±0.83
治疗后	36	3.07±0.56	1.89±0.38	8.47±1.06
t 值		25.712	20.628	13.812
P 值		0.001	0.001	0.001

祛风除湿、通痹止痛,共为佐药;炙甘草调和药性,为使药。全方发挥补益肝肾、蠲痹除湿、通络止痛等功效。经过 2 个疗程的治疗后,36 例患者的总有效率高达 80.56%。

WOMAC 涵盖了关节疼痛、关节僵硬、关节功能 3 个方面,可以较好地反映下肢骨关节炎的病情程度^[10]。本研究结果显示,患者治疗后 WOMAC 评分较治疗前明显降低,提示补肾蠲痹汤治疗能够缓解患者的关节疼痛、僵硬、活动功能受限等不适症状。SF-36 评分能够反映患者疾病及治疗期间的一般生活质量^[11]。本研究发现患者服用补肾蠲痹汤后,生理功能、生理职能、躯体疼痛、精力、社会功能、情感职能等 SF-36 维度评分明显升高,提示补肾蠲痹汤治疗能够提高患者生活质量。

研究发现骨关节炎软骨细胞中 RUNX-2 和 FGF-23 的表达升高,RUNX-2、FGF-23 常提示局部炎症的持续状态,也是骨关节在炎症刺激下发生骨性增生的诱导因子^[12-14]。本研究结果显示,治疗后,患者血清 RUNX-2、FGF-23 含量降低,提示补肾蠲痹汤能够改善局部炎症状态。药理研究发现乌梢蛇具有抑制炎症因子释放、改善毛细血管通透性的作用^[15-16];秦艽可抑制单核巨噬细胞分泌白细胞介素-1 β 、一氧化氮和肿瘤坏死因子- α ^[17]。SOX-9 被证实能对骨关节炎

病变软骨缺损等组织具有修复作用,能够改善炎症对软骨组织的损伤^[18-19]。本研究结果显示,治疗后SOX-9含量升高,提示补肾蠲痹汤治疗能够促进膝关节炎病变软骨修复。药理研究发现淫羊藿、女贞子具有调节骨质密度、促进骨细胞生长等作用^[20-21];熟地黄可抑制氧化应激延缓衰老^[22]。

综上所述,补肾蠲痹汤能够缓解肝肾两虚型膝关节炎患者的临床症状,提高患者生活质量,其作用机制可能和下调RUNX-2、FGF-23的表达,促进SOX-9的释放有关。

[参考文献]

- [1] LV Z Y, YANG Y X, LI J W, et al. Molecular Classification of Knee Osteoarthritis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 725568.
- [2] WALLIS J A, TAYLOR N F, BUNZLI S, et al. Experience of living with knee osteoarthritis: a systematic review of qualitative studies[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(9): e030060.
- [3] PRADELLI L, SINIGAGLIA T, MIGLIORE A, et al. Non-Surgical Treatment of Knee Osteoarthritis: Multidisciplinary Italian Consensus on Best Practice[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2021, 17: 507-530.
- [4] HUANG H T, LUO M H, LIANG H D, et al. Meta-analysis Comparing Celecoxib with Diclofenac Sodium in Patients with Knee Osteoarthritis[J]. *Pain Med*, 2021, 22(2): 352-362.
- [5] 陈卫衡, 刘献祥, 童培建, 等. 膝关节炎中医诊疗专家共识(2015年版)[J]. *中医正骨*, 2015, 27(7): 4-5.
- [6] 王强, 陈元川, 庞坚, 等. 膝关节炎证候分型与疼痛程度的相关性分析[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2016, 24(5): 9-16.
- [7] CHOUDHARY K, KHANNA A, AWASTHI S, et al. Comparison between the effects of maitland's mobilization versus its combination with vastus medialis oblique neuromuscular stimulation on two scales (NPRS & WOMAC) in knee osteoarthritis patients[J]. *Indian J Med Res*, 2022, 156(1): 149-154.
- [8] JOELSON A, SIGMUNDSSON F G, KARLSSON J. Stability of SF-36 profiles between 2007 and 2016: A study of 27, 302 patients surgically treated for lumbar spine diseases[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2022, 20(1): 92.
- [9] 许学猛, 刘文刚, 许树柴, 等. 膝关节炎(膝痹)中西医结合临床实践指南[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(22): 2827-2833.
- [10] COPSEY B, THOMPSON J Y, VADHER K, et al. Problems persist in reporting of methods and results for the WOMAC measure in hip and knee osteoarthritis trials[J]. *Qual Life Res*, 2019, 28(2): 335-343.
- [11] LINS L, CARVALHO F M. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review[J]. *SAGE Open Med*, 2016, 4: 2050312116671725.
- [12] RASHEED Z, AKHTAR N, HAQQI T M. Pomegranate extract inhibits the interleukin-1 β -induced activation of MKK-3, p38 α -MAPK and transcription factor RUNX-2 in human osteoarthritis chondrocytes[J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(5): R195.
- [13] MEO BURT P, XIAO L P, HURLEY M M. FGF23 Regulates Wnt/ β -Catenin Signaling-Mediated Osteoarthritis in Mice Overexpressing High-Molecular-Weight FGF2[J]. *Endocrinology*, 2018, 159(6): 2386-2396.
- [14] XIAO L, WILLIAMS D, HURLEY M M. Inhibition of FGFR Signaling Partially Rescues Osteoarthritis in Mice Overexpressing High Molecular Weight FGF2 Isoforms[J]. *Endocrinology*, 2020, 161(1): bqz016.
- [15] 马哲龙, 梁家红, 陈金印, 等. 乌梢蛇的抗炎镇痛作用[J]. *中药药理与临床*, 2011, 27(6): 58-60.
- [16] 沈杰, 鲍建芳, 张之澧, 等. 乌梢蛇水解液对炎性和抗炎性细胞因子的作用[J]. *临床内科杂志*, 2002, 19(S1): 94-96.
- [17] 于少朋, 曾锐, 韩珍, 等. 粗茎秦艽多糖GCP-1的分离纯化、结构表征及抗炎活性评价[J]. *中草药*, 2021, 52(3): 635-642.
- [18] 陈少坚, 郭风劲. Sox9基因促软骨形成作用机制研究进展[J]. *国际骨科学杂志*, 2010, 31(2): 65-67.
- [19] ORFANIDOU T, ILIOPOULOS D, MALIZOS K N, et al. Involvement of SOX-9 and FGF-23 in RUNX-2 regulation in osteoarthritic chondrocytes[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(9B): 3186-3194.
- [20] 唐秀凤, 高莹莹, 李晓曦, 等. 淫羊藿女贞子配伍对自然衰老骨质疏松大鼠骨调节因子表达的影响研究[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(3): 529-532.
- [21] 马紫童, 唐秀凤, 高莹莹, 等. 基于神经网络模型评价淫羊藿女贞子配伍对衰老大鼠自由基损伤的作用[J]. *世界中医药*, 2020, 15(21): 3250-3254.
- [22] 李许, 何然, 王红玉, 等. D-半乳糖致衰老大鼠脑内促红细胞生成素表达下调及熟地黄的逆转作用[J]. *中国药理学杂志*, 2016, 51(18): 1562-1568.

(责任编辑: 冯天保, 沈崇坤)