

补肾活血方加减治疗膝骨关节炎合并骨质疏松的疗效及对血清 Toll 样受体/核因子 κ B 信号通路的影响[△]

钟义兰*, 刘尚丽, 梁翼# (四川省骨科医院风湿骨关节病科, 四川 成都 610041)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)07-0808-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.07.009

摘要 目的:探讨补肾活血方加减治疗膝骨关节炎合并骨质疏松的疗效及对血清 Toll 样受体(TLR)/核因子 κ B(NF- κ B) 信号通路的影响。方法:开展前瞻性研究,纳入 2018 年 1 月至 2020 年 1 月四川省骨科医院收治的膝骨关节炎合并骨质疏松患者 120 例,采用抽签法随机分为对照组和观察组,每组 60 例。其中对照组患者行常规治疗,观察组患者在对照组的基础上加用补肾活血方加减治疗。观察两组患者治疗 1 个月后的临床疗效,比较两组患者治疗前后中医临床证候积分,骨密度(BMD),TLR、NF- κ B mRNA 表达水平,炎症因子[白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]含量及凝血功能[活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、D-二聚体(D-D)和纤维蛋白原(FIB)]变化,并记录不良反应发生情况。结果:观察组患者的总有效率为 98.33%(59/60),明显优于对照组的 86.67%(52/60),差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后的膝关节疼痛、肿胀、腰膝酸软、屈伸不利及关节僵硬等证候积分明显低于治疗前,且观察组患者治疗后上述证候积分明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后的 BMD 明显高于治疗前,TLR、NF- κ B mRNA 表达水平明显低于治疗前,IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 含量明显低于治疗前;与对照组比较,观察组患者治疗后的 BMD 明显更高,TLR、NF- κ B mRNA 表达水平明显更低,IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 含量明显更低,上述差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后的 APTT、PT 明显长于治疗前, FIB、D-D 水平明显低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗后的 PT 明显长于对照组, FIB、D-D 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗后的 APTT 与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者治疗期间不良反应总发生率为 6.67%(4/60),对照组为 15.00%(9/60),两组的差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:相比于常规西药治疗,加用补肾活血方加减治疗可提高膝骨关节炎合并骨质疏松的疗效,可通过抑制 TLR/NF- κ B 信号通路活化,减轻异常炎症免疫反应,改善患者临床症状及血液高凝状态,且安全性较高。

关键词 补肾活血方加减;膝骨关节炎;骨质疏松;TLR/NF- κ B 信号通路;不良反应

Efficacy of Modified Prescription of Kidney-Tonifying and Blood-Invigorate in the Treatment of Knee Osteoarthritis Complicated with Osteoporosis and Its Effect on Serum Toll-like Receptor/Nuclear Factor- κ B Signaling Pathway[△]

ZHONG Yilan, LIU Shangli, LIANG Yi (Dept. of Rheumatology, Sichuan Orthopaedic Hospital, Sichuan Chengdu 610041, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy of modified prescription of kidney-tonifying and blood-invigorate in the treatment of knee osteoarthritis complicated with osteoporosis and its effect on serum toll-like receptor (TLR)/nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway. **METHODS:** Prospective study was performed, totally 120 patients with knee osteoarthritis complicated with osteoporosis admitted into Sichuan Orthopaedic Hospital from Jan. 2018 to Jan. 2020 were enrolled and randomly divided into control group and observation group via lottery method, with 60 cases in each group. Of which the control group was given conventional therapy, while the observation group was treated with modified prescription of kidney-tonifying and blood-invigorate based on the control group. Clinical efficacy at 1 month after treatment was observed in both groups, TCM symptom integral, bone mineral density (BMD), TLR and expression level of NF- κ B mRNA, contents of inflammatory factors [interleukin 6 (IL-6), interleukin 1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor α (TNF- α)], changes of coagulating function [activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), D-dimer (D-D) and fibrinogen (FIB)] before and after treatment were compared, and incidences of adverse drug reactions were recorded. **RESULTS:** The total effective rate of observation group was 98.33% (59/60), which was significantly better than that of the control group (86.67%, 52/60), with statistically significant difference ($P < 0.05$). Symptom integral of knee-joint pain, swelling, soreness

△ 基金项目:2020 年四川省干部保健科研课题项目(No. 川干研 2020-607)

* 主治医师。研究方向:骨科。E-mail:947149001@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:风湿骨关节炎。E-mail:2563938199@qq.com

and weakness, flexion and extension discomfort and ankylosis of both groups were significantly lower after treatment than before treatment, and the above symptom integral were significantly lower in the observation group than in the control group after treatment, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The BMD of both groups was significantly higher after treatment than before treatment, TLR and expression level of NF- κ B mRNA were significantly lower after treatment than before treatment, the contents of IL-6, IL-1 β and TNF- α were significantly lower after treatment than before treatment; compared with the control group, the BMD of observation group after treatment was significantly higher, TLR and the expression level of NF- κ B mRNA of observation group were significantly lower, the contents of IL-6, IL-1 β and TNF- α of observation group were significantly lower, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The APTT and PT of both groups were significantly longer after treatment than before treatment, the FIB and D-D levels were significantly lower after treatment than before treatment, with statistically significant differences ($P < 0.05$); the PT of observation group after treatment was significantly longer than that of the control group, the FIB and D-D levels were significantly lower than those of the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$); there was no statistically significant difference in the APTT of patients in the observation group compared with the control group ($P > 0.05$). The incidences of adverse drug reactions of observation group and control group were respectively 6.67% (4/60) and 15.00% (9/60) during treatment, the difference had no statistical significance ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Compared with conventional Western medicine treatment, the addition of modified prescription of kidney-tonifying and blood-invigorate can improve the efficacy in the treatment of knee osteoarthritis complicated with osteoporosis, which can reduce abnormal inflammatory immune response and improve clinical symptoms and blood hypercoagulability by inhibiting the activation of TLR/NF- κ B signaling pathway, with high safety.

KEYWORDS Modified prescription of kidney-tonifying and blood-invigorate; Knee osteoarthritis; Osteoporosis; TLR/NF- κ B signaling pathway; Adverse drug reactions

原发性膝骨关节炎和骨质疏松均为与年龄增长相关的退行性疾病,其造成的劳动能力逐渐丧失及关节疼痛严重危害患者身心健康^[1]。目前,西医对于膝骨关节炎合并骨质疏松主要采用针对性治疗,但治疗膝骨关节炎的药物不良反应较大,且晚期手术治疗创伤性大^[2]。中医认为,膝关节炎为肝肾亏虚,筋骨失养,经络闭塞不通,风寒湿邪侵袭所致,为本虚标实之证;骨质疏松为肾精不足,脾虚不荣,骨失所养所致^[3-4]。故肾虚为二者共同发病机制,以补益肝肾、活血化瘀和祛风除湿为治法。有研究结果显示,广泛存在于细胞中的Toll样受体(TLR)可刺激抗原呈递细胞释放炎症因子而产生获得性免疫,通过TLR/核转录因子- κ B(NF- κ B)通路转导激活NF- κ B,诱导细胞产生大量炎症因子,损伤组织器官^[5-6]。目前,鲜有关于补肾活血方对膝骨关节炎合并骨质疏松患者Toll样受体/NF- κ B信号通路影响的报道。基于此,本研究就补肾活血方加减治疗膝骨关节炎合并骨质疏松展开探讨,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

开展前瞻性研究,纳入2018年1月至2020年1月四川省骨科医院收治的膝骨关节炎合并骨质疏松患者120例。西医诊断标准:(1)符合《骨关节炎诊疗指南(2018年版)》^[7]中的诊断标准,①近1个月内膝关节反复疼痛;②X线检查结果显示膝关节间隙缩小,骨骺处骨组织骨硬化,关节缘出现骨质增生;③关节液黏稠、清亮,白细胞计数 < 2000 个/ml;④膝关节活动时伴有骨摩擦感。(2)符合《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》^[8]中的诊断标准,明确存在合并骨质疏松。中医诊断标准:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9],属于肝

肾亏虚、瘀血阻滞证,(1)主症为膝关节隐痛或酸痛或刺痛,疼痛部位固定,胫软膝酸;(2)次证为膝关节屈伸不利、肿胀,关节僵硬,腰脊酸痛等;(3)舌紫暗淡胖,或伴有瘀斑,苔薄白少津,脉沉细或弦涩。纳入标准:(1)年龄 > 18 岁;(2)为原发性关节炎,无代谢性骨病、褐黄病及急性创伤等;(3)近3个月内未使用影响骨代谢的药物及近6个月内未服用中药治疗者;(4)对研究用药物无过敏史;(5)患者及家属对本研究知情并签署同意书。排除标准:(1)伴有骨软化症、多发性骨髓瘤、继发性骨质疏松等患者;(2)妊娠期及哺乳期女性;(3)严重心、肝及肾功能疾病者;(4)认知障碍或伴有精神疾病,无法正常配合本研究者。

采用抽签法将患者随机分为对照组和观察组,每组60例。对照组患者中,男性35例,女性25例;年龄48~61岁,平均(54.62 \pm 4.64)岁;体质指数20.07~24.75 kg/m²,平均(22.41 \pm 2.34) kg/m²;病程1.85~5.27年,平均(3.56 \pm 1.71)年;病变部位:单膝21例,双膝39例;关节炎分级:I级8例,II级33例,III级16例,IV级3例。观察组患者中,男性31例,女性29例;年龄49~59岁,平均(54.58 \pm 4.60)岁;体质指数20.27~24.69 kg/m²,平均(22.28 \pm 2.51) kg/m²;病程1.44~5.22年,平均(3.33 \pm 1.89)年;病变部位:单膝18例,双膝42例;关节炎分级:I级7例,II级28例,III级20例,IV级5例。两组患者一般资料的均衡性较高,具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

对照组患者使用塞来昔布胶囊(规格:0.2 g),1次0.2 g,1日1次,于早餐后30 min服用;骨化三醇软胶囊(规格:0.25 μ g),1次0.25 μ g,1日1次;碳酸钙D₃片(规格:0.6 g),1次

0.6 g, 1日1次, 餐后口服; 鲑降钙素注射液(规格: 1 ml: 50 IU), 1次 50 IU, 肌肉注射, 1日1次; 关节内和痛点注射治疗: 膝关节周围皮肤常规消毒, 于外膝眼或内膝眼处行注射器穿刺, 关节腔穿刺成功后回抽无血, 缓慢注射 1%利多卡因 5 ml; 对压痛点处皮肤常规消毒后, 缓慢注射 1%利多卡因 5 ml, 一般每侧膝关节注射 3处, 每 5 d 注射 1次。观察组患者在对照组的基础上加用补肾活血方加减治疗, 方剂组成: 熟地黄、补骨脂、骨碎补、怀牛膝和续断各 15 g, 防风、苍术和茯苓各 12 g, 红花 10 g, 三七 9 g, 炙甘草 6 g, 鸡血藤 12 g; 加水煎至 300 ml, 1日1剂, 分 3次服用。两组患者均连续治疗 1个月。

1.3 观察指标

(1) 中医临床证候积分: 治疗前、治疗结束后, 遵循症状、体征量化标准计分法, 将膝关节疼痛、肿胀、腰膝酸软、屈伸不利及关节僵硬分为 4级, I级为正常, 计 0分; II级为轻度, 计 1分; III级为中度, 计 2分; IV级为重度, 计 3分。(2) TLR、NF- κ B mRNA 表达水平及炎症因子含量: 治疗前、治疗结束后, 空腹采集患者静脉血, 分离及提取外周血单个核细胞, 采用反转录聚合酶链反应技术检测 TLR、NF- κ B mRNA 相对表达量; 采用酶联免疫吸附法检测炎症因子白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 1 β (IL-1 β) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 含量。(3) 凝血功能: 治疗前、治疗结束后, 采用全自动凝血仪检测活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、D二聚体(D-D)和纤维蛋白原(FIB)。(4) 骨密度(BMD): 治疗前、治疗结束后, 采用 XR-46 双光能 X 线骨密度检测仪(美国 Norland 公司)检测患者的 BMD。(5) 不良反应: 观察治疗期间胃肠反应、腹痛、腹泻及头痛等不良反应发生情况。

1.4 疗效评定标准

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9] 评定疗效。临床控制: 疼痛、肿胀等症状消失, 膝关节活动正常, 疗效指数 $\geq 95\%$; 显效: 疼痛、肿胀等症状消失, 膝关节活动不受限,

70% \leq 疗效指数 $< 95\%$; 有效: 疼痛、肿胀等症状基本消失, 膝关节活动轻度受限, 30% \leq 疗效指数 $< 70\%$; 无效: 疼痛、肿胀等症状及膝关节活动无明显改善, 疗效指数 $< 30\%$ 。疗效指数 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 $\times 100\%$, 总有效率 = (临床控制病例数 + 显效病例数 + 有效病例数) / 总病例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件处理上述数据, 以率(%)表示计数资料, 组间行 χ^2 检验, 理论频数 < 5 , 采用校正 χ^2 检验; 以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示计量资料, 组间行 t 检验, 组内不同时间采取重复测量方差分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 观察组患者的总有效率为 98.33%(59/60), 明显优于对照组的 86.67%(52/60), 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of the clinical efficacy between two groups [cases (%)]

组别	临床控制	显效	有效	无效	总有效
观察组(n=60)	4(6.67)	30(50.00)	25(41.67)	1(1.67)	59(98.33)
对照组(n=60)	2(3.33)	21(35.00)	29(48.33)	8(13.33)	52(86.67)
χ^2	0.175	2.762	0.539	4.324	4.324
P	0.675	0.097	0.463	0.038	0.038

2.2 两组患者治疗前后中医临床证候积分比较

两组患者治疗前膝关节疼痛、肿胀、腰膝酸软、屈伸不利及关节僵硬等证候积分比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 两组患者治疗后膝关节疼痛、肿胀、腰膝酸软、屈伸不利及关节僵硬等证候积分明显低于治疗前, 且观察组患者治疗后各证候积分明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后中医临床证候积分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab 2 Comparison of TCM symptom integral between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, scores)

组别	膝关节疼痛积分		肿胀积分		腰膝酸软积分		屈伸不利积分		关节僵硬积分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=60)	1.93 \pm 0.41	0.33 \pm 0.10*	1.15 \pm 0.57	0.30 \pm 0.09*	1.85 \pm 0.10	0.27 \pm 0.08*	0.81 \pm 0.13	0.12 \pm 0.05*	1.11 \pm 0.13	0.11 \pm 0.05*
对照组(n=60)	1.86 \pm 0.35	0.69 \pm 0.21*	1.21 \pm 0.68	0.43 \pm 0.15*	1.82 \pm 0.13	0.60 \pm 0.10*	0.78 \pm 0.15	0.21 \pm 0.09*	1.08 \pm 0.16	0.23 \pm 0.09*
t	1.006	11.989	0.524	5.756	1.417	19.960	1.711	6.771	0.127	9.028
P	0.317	0.000	0.601	0.000	0.159	0.000	0.244	0.000	0.262	0.000

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

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

2.3 两组患者治疗前后 BMD 比较

观察组、对照组患者治疗前的 BMD 分别为(0.45 \pm 0.04)、(0.44 \pm 0.04) g/cm², 组间比较, 差异无统计学意义($t = 1.369$, $P = 0.174$)。观察组、对照组患者治疗后的 BMD 分别为(0.50 \pm 0.03)、(0.46 \pm 0.03) g/cm², 均明显高于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组患者治疗后的 BMD 明显高于对照组, 差异有统计学意义($t = 7.303$, $P = 0.000$)。

2.4 两组患者治疗前后 TLR、NF- κ B mRNA 表达水平及炎症因子含量比较

两组患者治疗前的 TLR、NF- κ B mRNA 表达水平, IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 含量比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 两组

患者治疗后的 TLR、NF- κ B mRNA 表达水平, IL-6、IL-1 β 、TNF- α 含量均明显低于治疗前, 且观察组患者治疗后上述指标水平明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

2.5 两组患者治疗前后凝血功能比较

两组患者治疗前的 APTT、PT、FIB 及 D-D 水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 两组患者治疗后的 APTT、PT 显著长于治疗前, FIB、D-D 水平明显低于治疗前, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者治疗后的 PT 明显长于对照组, FIB、D-D 水平明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), APTT 与对照组的差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 4。

表3 两组患者治疗前后 TLR、NF-κB mRNA 表达水平及炎症因子含量比较 ($\bar{x}\pm s$)Tab 3 Comparison of TLR, expression level of NF-κB mRNA and contents of inflammatory factors between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	TLR		NF-κB		IL-6/(pg/ml)		IL-1β/(pg/ml)		TNF-α/(pg/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=60)	2.36±1.10	1.22±0.53*	1.79±0.89	0.94±0.27*	80.96±9.72	46.53±6.75*	55.39±9.15	22.19±6.33*	56.73±9.15	17.66±7.35*
对照组(n=60)	2.47±1.05	1.80±0.82*	1.83±0.95	1.30±0.63*	81.15±10.69	53.69±8.52*	57.62±10.17	29.62±8.75*	55.86±8.17	25.45±7.01*
t	0.560	4.601	0.238	7.233	0.102	5.102	1.263	5.329	0.549	5.941
P	0.576	0.000	0.812	0.000	0.919	0.000	0.209	0.000	0.584	0.000

注:与本组治疗前比较,*P<0.05

Note: vs. the same group before treatment, *P<0.05

表4 两组患者治疗前后凝血功能比较 ($\bar{x}\pm s$)Tab 4 Comparison of coagulation function between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	APTT/s		PT/s		FIB/(g/L)		D-D/(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=60)	29.03±2.71	30.96±2.83*	11.35±0.93	12.79±0.81*	3.83±1.12	2.76±0.52*	0.97±0.56	0.43±0.36*
对照组(n=60)	29.15±2.63	31.22±2.47*	11.29±0.81	12.11±0.77*	3.90±1.07	3.32±0.77*	0.93±0.49	0.69±0.40*
t	0.246	0.536	0.377	4.713	0.350	4.669	0.416	3.742
P	0.806	0.593	0.707	0.000	0.727	0.000	0.678	0.000

注:与同组治疗前比较,*P<0.05

Note: vs. the same group before treatment, *P<0.05

2.6 两组患者不良反应发生情况比较

两组均出现不良反应患者,但均为轻度不良反应,未影响本次治疗。其中,观察组患者治疗期间不良反应总发生率为6.67%(4/60),对照组为15.00%(9/60),两组的差异无统计学意义($P>0.05$),见表5。

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of incidences of adverse drug reactions between two groups [cases (%)]

组别	皮疹	腹痛	腹泻	头痛	合计
观察组(n=60)	0(0)	1(1.67)	2(3.33)	1(1.67)	4(6.67)
对照组(n=60)	1(1.67)	1(1.67)	2(3.33)	5(8.33)	9(15.00)
χ^2	0.000	0.508	0.259	1.579	2.157
P	1.000	0.476	0.611	0.209	0.142

3 讨论

膝骨关节炎合并骨质疏松是中老年人群常见的运动系统疾病,二者病因、病理表现存在差异,但均以局部疼痛为主要临床表现,易相伴重叠发生,其中膝骨关节炎是由关节软骨变性、破坏引起的关节组织损害,骨质疏松是以骨骼内部质量病变为表现的全身性骨病。目前,西医主要采用保守方式治疗该病,即补充钙质、注射降钙素治疗骨质疏松^[10];口服非甾体抗炎药控制膝骨关节炎,其中塞来昔布为常用的非甾体抗炎药,可抑制前列腺素生成,起到抗炎作用^[11]。由于膝骨关节炎合并骨质疏松为慢性退行性疾病,单纯西药治疗作用较为局限,同时有报道显示,非甾体抗炎药可增加胃肠道不良事件发生风险,且老年患者发生率更高^[12]。

中医认为,膝关节炎合并骨质疏松属“骨痹”“骨痿”范畴。随着年龄增长,肝肾精气逐渐虚衰,筋骨无以充盈,致使经脉失养,骨髓空虚,加之长期劳损,骨骼发生形变,更易发生关节疼痛、活动不利。另外,由于肝肾亏虚,气血衰败,脉络瘀阻,加之风寒湿邪入侵,遂见关节僵硬、肿胀等症状。总结前辈经验及根据该病辨证特点^[13-14],本研究认为该病肝肾亏虚为本,瘀血阻络为标,治疗应以滋补肝肾、活血祛瘀和祛风除湿为法,可选

补肾活血方。补肾活血方出自《伤科大成》,具有补肾壮筋、祛风除湿和活血止痛等功效。方中,熟地黄养血滋阴、填精益髓,补肝肾精亏;骨碎补、补骨脂、怀牛膝和续断补肾助阳、强筋健骨,以助熟地黄治本之力;红花活血通经、祛瘀止痛;三七化痰止血、活血定痛;鸡血藤祛风活血、舒筋活络;防风祛风解表、胜湿止痛;苍术燥湿、祛风散寒;茯苓利水渗湿、补脾建中,防风、苍术、茯苓并行,可达祛风散寒、除湿止痛之功,以治标实之证;炙甘草调和诸药,健脾益气;全方共行补益肝肾、活血定痛和祛风除湿之功效^[15]。

本研究结果显示,治疗后观察组患者各症状指标、总有效率均优于对照组,说明在常规治疗基础上加用补肾活血方加减可明显改善膝骨关节炎合并骨质疏松患者的临床症状,提高临床疗效,与温阳阳等^[16]、李智奎等^[17]的研究结果相似。本研究遵循中医诊法合参、病证结合原则,基于病因病机前提下辨证论治,制定常规治疗联合补肾活血方的治疗方案,补益肝肾,填精益髓,活血化痰,祛风除湿,消肿止痛,标本兼治,诸药协同增效,临床疗效显著。现代药理研究结果证实,骨碎补中的总黄酮可减轻软骨病变,具有抗膝骨关节炎的作用;补骨脂中的脂多糖可对损伤的透明软骨进行修复,填充膝骨关节炎所致的关节软骨缺损;地黄可抑制炎症,并刺激骨髓,生成血红蛋白、红细胞及血小板等,改善关节内血液循环;川牛膝、续断和鸡血藤等均具有一定抗炎作用^[18-19]。上述诸药合用,具有活血祛瘀、消肿定痛的功效,可缓解患者关节疼痛、红肿症状。

TRL为天然免疫功能识别病原体的细胞表面信号传导主要受体,广泛存在于内皮细胞、免疫细胞和上皮细胞表面,与慢性炎症反应、自身免疫性疾病及肿瘤发生密切相关。髓样分化因子88(MyD88)为TLR依赖型分子,TLR可通过MyD88信号传导途径诱导NF-κB活化,引起炎症反应,释放大量的IL-6、IL-1β及TNF-α等炎症因子,导致级联炎症反应,并造成血管内皮细胞损伤,破坏凝血-纤溶系统,形成血液高凝状态。同时,大量炎症细胞浸润,促使内皮细胞凋亡加快,损伤微血管,影响纤溶系统平衡,引发微循环障碍;且NF-κB信号通路激活引起的

炎症瀑布反应,可形成复杂的凝血-细胞因子-炎症网络,持续损伤组织细胞及血管内皮细胞^[20]。另外,NF- κ B 信号通路活化释放的 TNF- α 与其特异性受体结合后,可再次激活 NF- κ B 信号通路,导致该通路过度活化,加重炎症反应及血液高凝状态^[21]。动物实验结果表明,补肾活血方中多味药物均有抗炎、抗凝作用,可减轻炎症反应,改善血液流变学,降低血液黏稠度,抑制血小板聚集,抑制 TLR/NF- κ B 信号通路^[22]。故本研究认为,补肾活血方联合常规治疗可减轻膝关节炎合并骨质疏松患者体内炎症反应及高凝状态,调节免疫系统,避免 TLR 引发自然免疫,抑制 TLR/NF- κ B 信号通路。

综上所述,补肾活血方加减联合常规西药治疗,可抑制膝骨关节炎合并骨质疏松患者的 TLR/NF- κ B 信号通路,缓解炎症反应,减轻血液高凝状态,安全性较高。

参考文献

- [1] 王燕.老年膝骨关节炎合并骨质疏松患者生活质量状况及影响因素分析[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(2):209-213.
- [2] 全俊松.骨痹合剂合抗骨质疏松基础药物对膝骨关节炎的临床研究[D].昆明:云南中医药大学,2019.
- [3] 张富城,马勇,郭杨,等.黄桂成教授从络病论治膝骨关节炎的辨证与用药经验拾萃[J].浙江中医药大学学报,2020,44(3):262-264,268.
- [4] 赵军,谢静华,师建平.师建平教授授“骨痿”学术思想概要[J].内蒙古中医药,2020,39(2):138-139.
- [5] 陈文锦.独活寄生汤调节 NLRP3/NF- κ B 信号通路治疗膝骨关节炎的机制研究[D].南京:南京中医药大学,2018.
- [6] 刘婧,黄征,张根红.针刺调控 NF- κ B 信号通路改善类风湿关节炎患者的症状及其机制研究[J].针刺研究,2020,45(11):914-919.
- [7] 中华医学会骨科学分会关节外科学组.骨关节炎诊疗指南(2018年版)[J].中华骨科杂志,2018,38(12):705-715.
- [8] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J].中国实用内科杂志,2018,38(2):127-150.
- [9] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:349-353.
- [10] 赵静,郜敏歌,苗伟,等.唑来膦酸注射液联合碳酸钙 D₃ 片治疗

老年女性骨质疏松症的疗效观察[J].中国医院用药评价与分析,2020,20(3):308-311.

- [11] 严一峰.补肾活血中药联合塞来昔布治疗膝骨关节炎的系统评价[D].南京:南京中医药大学,2019.
- [12] 邓亮,范昭豪,李淑芳,等.佛山市社区人群糖皮质激素、非甾体抗炎药物胃肠损伤知晓率调查[J].中国当代医药,2016,23(2):157-160.
- [13] 张宪帅,李振华.补肾祛瘀法治疗膝骨性关节炎[J].中西医结合心血管病电子杂志,2020,8(32):167,172.
- [14] 赵舟益,段戡.从补肾蠲痹通络法论治中老年膝骨关节炎后期并骨质疏松症[J].中医临床研究,2017,9(29):23-25.
- [15] 严华先,刘星,覃利亚.补肾活血方加减治疗膝骨关节炎疼痛的疗效及对关节功能、血清疼痛-炎症介质的影响[J/OL].中药材,2020,44(12):3059-3063[2021-07-14].
- [16] 温阳阳,孙含瑞,贾宇东,等.补肾活血方内服联合中药塌渍治疗膝骨关节炎的临床疗效及对关节软骨的影响[J].中华中医药学刊,2019,37(1):100-103.
- [17] 李智奎,孔俊博,赵王林.补肾活血方辅助治疗对绝经后骨质疏松患者炎症因子及骨代谢指标的影响[J].中国老年学杂志,2020,40(9):1901-1904.
- [18] 招文华,沈秋杨,任辉,等.骨碎补活性单体成分调控骨质疏松症相关信号通路的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(1):122-129,140.
- [19] 刘小钰,宋敏,蒋林博,等.补肾脂活性成分对骨质疏松相关信号通路影响的研究概况[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(6):831-836.
- [20] 闫国良,李淑芳,王馨璐,等.抗炎合剂通过 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路抑制脂多糖诱导的过表达高迁移率蛋白-1 转染小鼠巨噬细胞系 RAW264₇ 细胞炎症反应的机制研究[J].河北中医,2020,42(9):1362-1368,封3.
- [21] 王慧莲,李松伟,孟庆良,等.基于 miR-155/NF- κ B 信号通路探讨宣痹方改善类风湿关节炎患者血液高凝状态的机制研究[J].中药药理与临床,2018,34(2):97-100.
- [22] 李娜.补肾活血方对抗心磷脂抗体阳性模型小鼠血清 TLR4、NF- κ B 影响的实验研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2014.

(收稿日期:2021-02-23)

(上接第 807 页)

- [15] Jin C, Kim MH, Guo LZ, et al. Pharmacodynamic study of prasugrel or clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome with CYP2C19 genetic variants undergoing percutaneous coronary intervention (PRAISE-GENE trial) [J]. Int J Cardiol, 2020, 305: 11-17.
- [16] 王豪,张晓,朱记法,等. CYP2C19 基因多态性与血小板抑制率及氯吡格雷低反应性的关系[J].实用医学杂志,2018,34(1):128-131.
- [17] Piche SL, Nei SD, Frazee E, et al. Baseline Thromboelastogram as a Predictor of Left Ventricular Assist Device Thrombosis [J]. ASAIO J, 2019, 65(5):443-448.
- [18] 伍娟,伍梦寒.血栓弹力图对老年心脏手术患者术后静脉血栓栓塞症的预测价值分析[J].中国胸心血管外科临床杂志,2020,27(7):766-769.

- [19] Zhao L, Xu X, Du F, et al. Thromboelastography evaluation of low response to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome [J]. Int J Gerontol, 2018, 12(1):43-47.
- [20] Liu GZ, Zhang S, Sun DH, et al. Half-dose ticagrelor versus high-dose clopidogrel in reducing platelet reactivity in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity (divide study) [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2019, 75(8):1059-1068.
- [21] 林乐健,唐发宽,华宁,等.替格瑞洛和双倍剂量氯吡格雷对 CYP2C19 基因突变患者经皮冠状动脉介入术后心血管缺血事件发生率影响的比较[J].中华老年多器官疾病杂志,2018,17(9):647-651.
- [22] 施鸿毓,梁明亭,吴义林,等.常规双重抗血小板治疗对经皮冠状动脉介入治疗术后患者血小板功能的影响[J].上海医学,2019,42(1):4-7.

(收稿日期:2020-11-10)