

# 基于 SDF-1/CXCR4 信号转导通路探讨补肾消痛方对骨性关节炎的作用机制

林智军 李玉茂 谢晓勇 李平生 张玉九 刘航涛 林奇益

(南京军区福州总医院附属第一医院骨科,莆田,351100)

**摘要** 目的:观察补肾消痛方在治疗骨性关节炎方面的临床疗效,并借此探讨该方在 SDF-1/CXCR4 信号转导通路对骨性关节炎的作用机制。方法:选取 2015 年 8 月至 2016 年 1 月收住我科的膝骨关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)患者 90 例,随机分成对照组和观察组,各 45 例。对照组服用双氯芬酸钠缓释片,2 片/d,1 次/片,治疗 10 d,观察组采用内服和外敷补肾消痛方,治疗 10 d 后观察 2 组治疗的临床疗效、各临床功能评分、药物不良反应、血浆 IL-6 及 MMP-9 水平的变化等情况。结果:1)治疗后观察组有效率 86.67%,对照组有效率 68.89%,2 组有效率比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );2)2 组患者治疗前症各评分及屈曲度比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗 10 d 后,HHS、Feller、屈曲度均升高,但对照组升高更明显,WOMAC、VAS 均降低,对照组降低更明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );3)不良反应中,对照组出现 14 例(33.00%),观察组 4 例(11.0%),观察组不良反应明显低于对照组( $P < 0.05$ );4)2 组患者治疗前血浆 IL-6 及 MMP-9 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 10 d 后,2 组的 IL-6 及 MMP-9 水平均较治疗前下降,但观察组下降更明显( $P < 0.05$ )。结论:补肾消痛方在治疗膝骨关节炎方面有显著的临床效果,且不良反应明显降低,值得推广,同时,该方可能通过目前热门的 SDF-1/CXCR4 信号转导通路,通过降低炎症反应水平,对 OA 起作用。

**关键词** 补肾消痛方;骨性关节炎;膝关节;SDF-1/CXCR4;疗效

**Mechanism of Reliving-pain Tonifying-kidney Formula on Osteoarthritis Based on SDF-1 / CXCR4 Signaling Pathway**

Lin Zhijun, Li Yumao, Xie Xiaoyong, Li Pingsheng, Zhang Yujiu, Liu Hangtao, Lin Qiyi

(The First Affiliated Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou General Hospital orthopedic Putian, Putian 351100, China)

**Abstract Objective:** To observe the effect of the Reliving-pain Tonifying-kidney Formula in the treatment of osteoarthritis, and to discuss the party SDF-1 / CXCR4 signal transduction mechanisms of osteoarthritis. **Methods:** A total of 90 osteoarthritis patients who were admitted to our department during August 2015 to January 2016, were randomly divided into control group and observation group, 45 cases in each group. The control group were given diclofenac sodium sustained-release tablets, 2 / day, 1 / piece, for 10 days, the observation group given oral and winnowing Reliving-pain Tonifying-kidney Formula, the clinical efficacy of the treatment was observed 10 days after treatment, all clinical scores, adverse reactions, IL-6 and other changes in plasma levels of MMP-9 and the case. **Results:** 1) After treatment, observation group effective rate was 86.67%, the control group was 68.89%, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ); 2) There were no significantly different on disease scores and flexion of patients in both two groups before treatment ( $P > 0.05$ ), but 10 days after treatment, HHS, Feller, flexion were increased in the two groups, but the control group increased more significantly, WOMAC, VAS decreased more significantly in control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); 3) There were 14 cases (33.00%) of adverse reactions in the control group and 4 cases (11.0%) in the observation group, significantly lower than the control group group ( $P < 0.05$ ); 4) There were no significant difference of plasma IL-6 and MMP-9 level before the treatment ( $P > 0.05$ ). But 10 days after treatment, IL-6 and MMP-9 levels decreased in both groups, but the observation group decreased more significantly ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Reliving-pain Tonifying-kidney Formula can achieve significant clinical efficacy, with less adverse reactions, which is worthy to be promoted in the clinical practice. Meanwhile, the drug may work on OA through the currently popular SDF-1 / CXCR4 signaling pathway to reduce inflammation levels.

**Key Words** Reliving-pain Tonifying-kidney Formula; Osteoarthritis; Knee; SDF-1 / CXCR4; Curative effect

中图分类号:R684.3;R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.11.023

骨性关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种最常见的、难治性、慢性、进行性、关节软骨或软骨下骨非炎

性反应性退行性骨关节风湿性疾病,中国传统医学认为属于“骨痹”“筋痹”“鹤膝风”的范畴,临床表现

为骨关节疼痛、晨僵、关节肿胀、关节活动受限和关节畸形,严重者可导致关节破坏<sup>[1]</sup>。该病的发病率随年龄的增大而增高,随着世界人口的老齡化,其发病率呈逐年上升趋势,约占老年病中的 45% ~ 55%,因其可造成患者关节疼痛和运动严重受限,明显影响着患者的个体生活质量和工作效率,给患者带来极大压力和困扰的同时,也给其家庭和社会带来了巨大的经济负担<sup>[2]</sup>。OA 好发于膝关节、肘关节等负重关节,因膝关节为人体主要负重关节,故是 OA 中最易受累的关节之一,称膝骨性关节炎。目前,关于 OA 的发病机制尚不十分明确,诸多因素与其发生发展均有关,如外伤、遗传因素、环境因素、关节位置异常、年龄、营养状况等等。SDF-1/CXCR4 信号轴作为一个重要的炎性反应性偶联分子对,指由炎性反应趋化因子配体 SDF-1 及其唯一受体 CXCR4 相互作用而成,作用于包括癌症、炎性反应在内的诸多病理生理过程<sup>[3]</sup>,最近的研究表明,该信号轴还参与了 OA 的发生发展,并起到至关重要的作用。

关于 OA 的治疗,临床上传统的做法主要运用非激素类止痛药和非甾体类抗炎药(NSAIDs),其止痛消炎效果十分明显,且起效快,但对消化系统、神经系统、肾等重要脏器均有一定的不良反应,最常见是容易引起严重胃和十二指肠溃疡并出血,严重者甚至有破坏软骨的作用,不宜患长期服用<sup>[4]</sup>。中药治疗骨性关节炎本身就具有一定特点,且中药外治是中医治疗的特色和优势,不仅疗效好,且不良反应小,近年来,中医药治疗 OA 的疗效确切,临床报道也充分体现其良好应用前景。本研究旨在通过研究目前热门的补肾消痛方治疗 OA 的疗效,探讨补肾消痛方通过 SDF-1/CXCR4 信号通路作用于 OA 的具体机制。现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 8 月至 2016 年 1 月收住我科的膝骨关节炎(KOA)患者 90 例,其中,男 45 例,女 45 例,年龄 40 ~ 70 岁,平均年龄( $49.9 \pm 6.3$ )岁,平均住院 7 ~ 14 d,平均天数( $9 \pm 2.3$ )d。将这 90 例患者随机分成对照组和观察组,各 45 例。2 组患者在性别、年龄、病程等比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。

1.2 诊断标准 所有患者符合以下标准:西医标准符合:1)美国风湿病学院(ACR)标准诊断为膝骨关节<sup>[5]</sup>;2)按 VAS 标准,步行痛  $> = 50$  mm;3)在入组前 2 个月中疼痛至少持续超过 20 d;4)按 Kellgren-Lawrence 标准,影像学诊断 KOA 严重程度为 II 级或

III 级(形成骨赘及关节间隙狭窄为 II 级,上述基础上伴硬化以及畸形为 III 级);5)符合中华医学会骨科学分会骨关节炎诊治指南(2007 版)中膝关节骨性关节炎的临床表现<sup>[6]</sup>:反复膝关节痛超过 1 个月,且近期有发作,晨僵  $\leq 3$  min,骨摩擦感(音),骨关节炎性滑液透明、黏性。中医诊断参照《中医病证诊断疗效标准》有关“骨痹”的诊断标准<sup>[7]</sup>:症候为秋冬季疼痛发作,寒时明显,热时减轻,关节屈伸困难,阴雨天明显,味淡口不干,畏冷,手脚冰冷,目赤耳鸣,肢体和头感沉重,大便黏稠,小便清长,舌苔黄白。

表 1 2 组患者一般情况比较

| 组别       | 性别(男/女) | 年龄(岁)          | 病程            |
|----------|---------|----------------|---------------|
| 观察组      | 22/23   | $50.9 \pm 4.3$ | $8.9 \pm 1.8$ |
| 对照组      | 23/22   | $49.8 \pm 5.0$ | $8.3 \pm 2.9$ |
| $\chi^2$ | 3.25    | 3.25           | 3.16          |
| $P$      | 0.052   | 0.195          | 0.722         |

1.3 纳入标准 1)均符合上述诊断;2)治疗前 1 个月内未接受过其他治疗并且治疗过程中不接受其他治疗的患者;3)签署知情同意书;4)无任何药物过敏史。

1.4 排除标准<sup>[8]</sup> 1)关节间隙明显变窄或关节间骨桥连接处形成而致骨性强直者;2)膝关节炎、髌关节炎、肿瘤、类风湿、结核、化脓及关节内骨折急性期者或继发性 OA 患者;3)明显的膝关节畸形;4)妊娠期及哺乳期妇女;5)局部有软组织感染者;6)伴有精神病,严重心、脑、肺、肾及内分泌系统器质性疾病者,或有消化性溃疡或出血者;7)有中药过敏史或正在服用抗抑郁药等精神疾病药物者。

1.5 治疗方法 对照组:该组患者采取口服非甾体类消炎止痛药双氯酚酸钠缓释片(北京诺华制药有限公司,商品名:扶他林,国药准字 H10980297)的方法,剂量 0.1 g/次,2 次/d,温水整片吞服,不可弄碎或咀嚼,早晚餐后服用,持续 10 d。对照组患者予以自拟补肾消痛汤内服、外敷,药物组成:白芍 30 g,木瓜、威灵仙、鸡血藤、杜仲、牛膝各 20 g,甘草 15 g。(在上述基础方前提下,若寒性体质可加羌活、独活各 10 g,血瘀不通者加乳香、没药各 10 g)。中药配 600 mL 温开水,先浸泡 30 min,再煎 40 min,取汁送服,药渣用毛巾包扎,热敷于患处共 30 min,2 次/d,同样持续 10 d。

1.6 观察指标

1.6.1 疗效判定标准 参照《中医病证诊断疗效标准》<sup>[7]</sup>中制订的膝骨性关节炎疗效标准:临床痊愈:症状完全消失,直腿抬高试验达 90 度及以上,生活、

工作恢复如常。显效:症状大部分或接近消失,直腿抬高试验大于 80 度,可基本恢复原生活及工作。有效:症状部分消失,直腿抬高较治疗前有所改善,可完成较轻工作。无效:症状完全未改善或改善的不明显,无法正常生活及工作。

1.6.2 临床功能评价 包括以下/5 个:1)美国特种外科医院(Hospital for Speeial Sur-gery,HSS)膝关节评分包括<sup>[9]</sup>:疼痛(30 分)、功能(20 分)、活动度(15 分)、肌力(10 分)、屈曲畸形(10 分)、稳定性(10 分)、减分项目。具体分级:84-100 分为优,69-83 分为良,60-68 分为中,<60 分为差。2)美国西安大略和麦克马斯特大学(The Western Ontario and McMaster Universities,WOMAC)骨关节炎指数内容<sup>[10]</sup>:疼痛、僵硬、功能评价,0~15 分为优,16~29 分为良,30~38 分为中,39 分以上为差。3)Feller 髌骨评分法总分 30 分<sup>[11]</sup>:膝前痛 15 分、股四头肌肌力 5 分、从椅子上坐起的能力 5 分、爬楼梯能力 5 分。4)疼痛视觉模拟评分(Visual Analogue Score,VAS)<sup>[12]</sup>。5)膝关节最大屈曲度。

1.6.3 炎症反应因子 白介素-6(IL-6)及基质金属蛋白酶 9(MMP-9)测量方法如下:分别于 2 组患者的治疗前、治疗后抽取清晨空腹肘静脉血 5-10 mL,在室温自然凝固约半个小时后,以 2 500 r/min 的速度离心 10 min,取上清液保存在 -60 ℃ 冰箱中,采用酶联合免疫(ELISA)双抗夹心法检测 IL-6 及 MMP-9 含量,其试剂盒由美国 TTW 生化技术研究所和苏州北目医林生物技术中心提供,具体操作由专业研究人员严格按照说明书进行<sup>[13]</sup>。

1.7 统计学方法 应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两样本均数采用 *t* 检验,两等级资料进行秩和检验,计数资料进行  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 治疗后观察组有效率 86.67%,对照组有效率 68.89%,2 组患者临床总有效率比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组优于对照组。见表 2。

表 2 2 组患者临床疗效比较

| 组别       | 例数 | 临床痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 有效率(%) |
|----------|----|------|----|----|----|--------|
| 观察组      | 45 | 10   | 16 | 13 | 6  | 86.67  |
| 对照组      | 45 | 9    | 7  | 15 | 14 | 68.89  |
| $\chi^2$ |    |      |    |    |    | 4.24   |
| <i>P</i> |    |      |    |    |    | 0.038  |

2.2 2 组患者治疗前后各功能评分比较 2 组患者

治疗前症各评分及屈曲度比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗 10 d 后,HHS、Feller、屈曲度均升高,但对照组升高更明显,WOMAC、VAS 均降低,对照组降低更明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后症状积分比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别      | HHS 评分    | WOMAC     | Feller    | VAS      | 屈曲度        |
|---------|-----------|-----------|-----------|----------|------------|
| 观察组 治疗前 | 60.4±3.43 | 42.5±0.11 | 12.8±0.08 | 6.4±0.12 | 112.6±0.87 |
| 治疗后     | 89.4±6.39 | 9.5±1.09  | 26.6±0.19 | 0.8±1.09 | 124.5±0.49 |
| 对照组 治疗前 | 64.4±0.11 | 42.3±1.01 | 13.9±0.21 | 6.8±1.11 | 112.6±0.31 |
| 治疗后     | 73.4±0.25 | 12.4±1.89 | 20.4±0.39 | 1.1±1.78 | 110.4±1.39 |

2.3 2 组患者不良反应比较 2 组患者治疗过程中均出现不同程度的不良反应,比如可表现为胃痛、胃胀、腹泻、恶心、呕吐等<sup>[14]</sup>,治疗过程中或治疗后,若出现上述症状任何一项者均为发生不良发应,其中,对照组出现 14 例(33.00%),观察组 4 例(11.0%),观察组不良反应明显低于对照组( $P < 0.05$ )。

2.4 2 组患者血浆 IL-6 及 MMP-9 水平的变化 2 组患者治疗前血浆 IL-6 及 MMP-9 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 10 d 后,2 组的 IL-6 及 MMP-9 水平均较治疗前下降,但观察组下降更明显( $P < 0.05$ ,见表 5)。

表 5 2 组患者血浆 IL-6 及 MMP-9 水平的变化

| 组别  | IL-6          |               | MMP-9       |             |
|-----|---------------|---------------|-------------|-------------|
|     | 治疗前           | 治疗后           | 治疗前         | 治疗后         |
| 观察组 | 9100.9±157.23 | 5090.8±129.38 | 157.9±57.23 | 152.2±40.33 |
| 对照组 | 9152.2±240.33 | 7102.8±233.14 | 152.2±40.33 | 102.8±33.38 |

3 讨论

OA 作为目前中西医骨科临床上最常见的老年性关节炎病,其发病率逐年上升,给广大中老年患者的工作和生活带来诸多不便,因此,尽快找到“物美价廉”的治疗方法,显得刻不容缓。传统方法是采用口服非甾体类消炎药,因其不良反应大,其地位逐渐被动摇。借鉴诸多体内外研究及动物实验发现<sup>[15]</sup>,传统医学的治疗方案不仅疗效好,不良反应也低,且价格适中,而传统医学认为,肾主骨,补肾可缓解骨疾,因此,本研究探讨目前热门的补肾消痛方对 OA 的疗效,并探究其机制。

基质细胞衍生因子 1(Stromal Cell-derived Factor-1,SDF-1)正式名称为 CXCL12,分 SDF-1 $\alpha$  和  $\beta$  两型,作为趋化因子家族中的细胞因子,由炎症反应因子如肿瘤坏死因子、白介素-1 所诱导,因其对炎症反应细胞的强大的趋化能力,被作为是炎症反应特异指标<sup>[16]</sup>。CXCR4 作为其唯一特异受体,是一个 G

蛋白偶联受体,多表达于免疫细胞中,对细胞生长发育起作用<sup>[17]</sup>。SDF-1/CXCR4 信号转导通路作为一对重要炎性反应趋化因子,是 SDF-1 与其受体 CXCR4 相互作用而成,可通过对下游分子信号通路激活而上调基质金属蛋白酶 9(MMP-9)的表达并上调细胞炎性反应,从而诱发炎性反应<sup>[18]</sup>。目前已有研究证实,该通路的激活在 OA 的发生和发展中至关重要,IL-6、MMP-9 作为该通路的重要代表性下游因子,其水平升高可提示该信号轴被激活,有可能导致 OA 的发生<sup>[19]</sup>。IL-6 是一个在急性炎性反应起重要作用的递质,OA 状态的软骨细胞也可生成,诸多研究均证实其可促进软骨退变和降解且,越严重的 OA 患者 IL-6 表达也更高,此还能刺激关节滑膜细胞增生及导致破骨行为,诱导基质金属蛋白酶的产生。而有研究发现,OA 软骨降解过程中,MMP9 也升高,因为 SDF-1 与 CXCR4 结合后可诱导骨细胞分泌 MMP-9,导致关节软骨破坏<sup>[20]</sup>。因此,本研究采取观测治疗前后血浆中 IL-6 和 MMP-9 这 2 个指标的水平,以期探究 SDF-1/CXCR4 信号转导通路在补肾消痛方治疗 OA 方面的机制。

我们于 2015 年 8 月至 2016 年 1 月期间对收住我科的 90 例 KOA 患者采用补肾消痛方治疗后发现,中医内服外敷治疗不仅仅能明显提高治疗效率,缓解临床症状,同时,可降低治疗期间的药物不良反应,且成本低。本研究结果发现,2 组血浆 2 个炎性反应指标均较治疗前降低,但明显是观察组降低幅度较对照组更明显,表明补肾消痛方作用机制可能通过抑制 SDF-1/CXCR4 信号转导通路,从而抑制炎性反应因子释放,减轻炎性反应作用,缓解症状,但具体是内服作用明显还是外敷为主导,这仍有待进一步探究。同时,本研究还存在样本量小、治疗窗不够长等不足,希望在进一步研究中可以加以改善。综上所述,补肾消痛方可能通过作用 SDF-1/CXCR4 信号转导通路,对骨关节炎患者其效果,并且疗效显著,同时可降低药物不良反应,价格合理,操作方便,患者易于接受,依从性高,值得临床推广。

#### 参考文献

- [1] Berend KR, Morris MJ, Lombardi AV. Unicompartmental knee arthroplasty: incidence of transfusion and symptomatic thromboembolic disease[J]. Orthopedics, 2010, 33(9): 8-10.
- [2] 于力,冯永莉,于倩,等. 玻璃酸钠治疗类风湿性关节炎的临床观察及护理[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(7): 1356-1359.
- [3] Kataoka Y, Ariyoshi W, Okinaga T, et al. Mechanisms involved in suppression of ADAMTS4 expression in synovocytes by high molecular weight hyaluronic acid[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 432(4): 580-585.
- [4] 李慧敏,黄刚敏,刁连娣,等. 石蜡疗法配合玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎的临床观察及护理[J]. 护理研究, 2011, 25(3): 222-223.
- [5] Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, et al. Therapeutic effect of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Arthritis Rheum, 2009, 61(12): 1704-1711.
- [6] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(10): 793-796.
- [7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 48.
- [8] 李娟红,周立霞,李桂英,等. 臭氧联合中药治疗中老年阳虚寒湿型膝骨性关节炎临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(4): 471-475.
- [9] Insall JN, Ranawat CS, Aglietti P, et al. A comparison of four models of total knee-replacement prostheses[J]. J Bone Joint Surg Am, 1976, 58(6): 754-765.
- [10] Bellamy N. Pain assessment in osteoarthritis: experience with the WOMAC osteoarthritis index[J]. Semin Arthritis Rheum, 1989, 18(4 Suppl 2): 14-17.
- [11] Feller JA, Bartlett RJ, Lang DM. Patellar resurfacing versus retention in total knee arthroplasty[J]. J Bone Joint Surg Br, 1996, 78(2): 226-228.
- [12] Ware Jr JE. SF-36 health survey update[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2000, 25(24): 3130-3139.
- [13] 申延清,刘凤霞,曹红,等. 膝关节炎患者的临床表现及相关影响因素[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(9): 1643-1646.
- [14] 杨鸿发. 医用臭氧玻璃酸钠局部注射治疗膝骨性关节炎的临床疗效[J]. 中国当代医药, 2012, 119(1): 38-39.
- [15] 徐建平,徐卫东,林国兵,等. 双膝骨关节炎患者行小切口单髁置换术与全膝关节置换术临床疗效对比分析[J]. 中华外科杂志, 2013, 51(2): 157-160.
- [16] 曾忠铭,潘令嘉,周殿元,等. 临床微生物学及其理论基础[J]. 中国微生物学杂志, 1999, 11(6): 321-331.
- [17] Guo-Wei Wang, Mei-Qing Wang, Xiao-Jing Wang, et al. Changes in the expression of MMP-3, MMP-9, TIMP-1 and aggrecan in the condylar cartilage of rats induced by experimentally created disordered occlusion[J]. Archives of oral biology, 2010, 55(11): 887-895.
- [18] Wei L, Kanbe K, Lee M, et al. Stimulation of chondrocyte hypertrophy by chemokine stromal cell derived factor 1 in the chondro-osseous junction during endochondral bone formation[J]. Developmental Biology, 2010, 341(1): 236-245.
- [19] Schmitter M, Essig M, Seneadza V, et al. Prevalence of clinical and radiographic signs of osteoarthritis of the temporomandibular joint in an older persons community[J]. Dentomaxillofac Radiol, 2010, 39(4): 231-234.
- [20] Ingale PA, Hadden WA. A review of mobile bearing unicompartmental knee in patients aged 80 years or older and comparison with younger groups[J]. Journal of Arthroplasty, 2013, 28(2): 262-267, e2.