

从炎症细胞因子与 Dickkopf-1 变化研究补肾活血方对绝经后膝骨关节炎的干预作用

李明曦¹ 张继胜² 侯秀娟² 朱跃兰²

(1 首都医科大学附属北京康复医院,北京,100144; 2 北京中医药大学东方医院,北京,100078)

摘要 目的:研究自拟中药补肾活血方对绝经后膝骨关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)患者血清白细胞介素 1(Interleukin 1, IL-1)、肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor α , TNF- α)、雌二醇(Estradiol, E_2)、Dickkopf-1(Dkk-1)水平的影响。方法:将 60 例符合标准的 KOA 患者随机分为治疗组与对照组,每组均 30 人。治疗组予自拟补肾活血方,1 剂/d,分早晚 2 次服;对照组予双醋瑞因 50 mg/d;疗程均为 4 周,测定患者治疗前后血清 IL-1、TNF- α 、 E_2 、Dkk-1 含量。结果:治疗组控显率与总有效率分别为 60%、96.67%;对照组控显率与总有效率分别为 53.33%、93.33%。实验室指标检测显示,2 组治疗后血清 IL-1、TNF- α 水平均较治疗前降低($P < 0.01$);2 组治疗后的组间比较显示,IL-1 含量差异无统计学意义($P > 0.05$),TNF- α 含量差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 E_2 水平检测结果显示,治疗组治疗后较治疗前增加($P < 0.01$),对照组治疗后较治疗前有所增加,但差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗组与对照组治疗后的组间比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。血清 Dkk-1 水平方面,2 组治疗前后比较及 2 组治疗后组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:绝经后 KOA 的主要病机为肾虚血瘀,补肾活血中药可改善绝经后 KOA 的症状;补肾活血方可能通过调节雌激素水平以及炎症细胞因子起到干预绝经后 KOA 的作用;补肾活血方对于 Wnt 信号通路中 Dkk-1 无明显作用,可能 Wnt 信号通路不参与补肾活血方的干预途径。

关键词 补肾活血;雌二醇;Dickkopf-1;绝经后膝骨关节炎;炎症细胞因子

Intervention Effect of Bushen Huoxue Decoction on Postmenopausal Knee Osteoarthritis from Changes in Inflammatory Cytokines and Dickkopf-1

Li Mingxi¹, Zhang Jisheng², Hou Xiujuan², Zhu Yuelan²

(1 Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100144, China; 2 Beijing University of Traditional Chinese Medicine subsidiary Dongfang Hospital, Beijing 100078, China)

Abstract Objective: To study the curative effect of Bushen Huoxue Decoction, nourishing kidney and removing blood stasis, on serum interleukin 1, tumor necrosis factor α , Estradiol and Dickkopf-1 level in patients with postmenopausal knee osteoarthritis.

Methods: A total number of 60 patients with knee osteoarthritis meeting the diagnosis criteria were randomly divided into treatment group and control group with 30 patients in each group. Patients in the treatment group were given with Bushen Huoxue Decoction a dose and twice daily, while patients in the control group were taken Diacerein Capsule for 50 mg/d. The observation period was 4 weeks. The contents of IL-1, TNF- α , E_2 , Dkk-1 of all patients were detected before and after treatment. **Results:** In treatment group, the controlled effective rate was 60% and the total effective rate was 96.67%. While in the control group, the controlled effective rate was 53.33% and the total effective rate was 93.33%. Comparison in serum IL-1 and TNF- α of both the two groups before and after treatment within their groups showed that there was remarkably significant difference ($P < 0.01$). Comparison of the two groups after treatment between the group showed no significant difference for IL-1 ($P > 0.05$) and significant difference for TNF- α content ($P < 0.05$). Serum E_2 of the treatment group before and after treatment showed obviously significant difference ($P < 0.01$), while that of the control group before and after treatment indicated no significant difference ($P > 0.05$). Comparison after treatment between the group showed there was remarkably significant difference ($P < 0.01$). Serum Dkk-1, there were no significant differences within the two groups before and after treatment, and the same result between groups after treatment. **Conclusion:** The main pathogenesis of postmenopausal KOA may be due to kidney deficiency and blood stasis and Bushen Huoxue Decoction may well improve symptoms of postmenopausal knee osteoarthritis and intervene postmenopausal KOA by regulating the levels of estrogen and inflammatory cytokines. Bushen Huoxue Decoction has no obvious effect for Dkk-1 of Wnt signal pathway, and Wnt signal pathway may not participate in Bushen Huoxue Decoction intervention way.

基金项目:北京市科委“十病十药”课题(编号:Z151100003815013)——补肾通络颗粒治疗骨关节炎的新药研究

作者简介:李明曦(1989.05—),女,硕士研究生,住院医师,研究方向:中医药防治风湿免疫病,E-mail:lmxghost@126.com

通信作者:张继胜(1962.07—),男,本科,主治医师,研究方向:中医药防治风湿免疫病,E-mail:nanzhang821@163.com

Key Words Nourishing kidney and removing blood stasis; E₂; Dkk-1; Postmenopausal knee osteoarthritis; Inflammatory cytokines

中图分类号:R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.02.025

骨关节炎 (Osteoarthritis, OA) 是以关节疼痛、压痛、活动受限、有骨摩擦音、局部炎性反应为临床表现,以不规则的软骨损害、软骨下骨硬化、骨赘增生、软骨下囊肿、滑膜炎、关节囊挛缩、肌肉萎缩、韧带松弛等为病理表现的一种退行性疾病,严重威胁人类健康和生活质量。其中 KOA 中老年以后最常见, KOA 是引起中老年人活动不利、下肢疼痛不适的主要原因,该病虽不像肿瘤一样威胁着人类的生命,但因其患病率高,关节疼痛所导致的功能障碍严重影响患者的生活质量和社会公共卫生。流行病学研究发现,绝经后妇女的 OA 发病率明显增高,且严重程度加深,这也促使广大学者开展了对绝经后 OA 生理病理的研究。因此,本研究以绝经后 KOA 患者为研究对象,以补肾活血中药复方为干预手段,以 Wnt 信号通路及其相关因素 DKK-1 以及相关炎症反应因子为切入点,研究补肾活血中药治疗绝经后膝骨关节炎的临床疗效并初步探讨其相关机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2013 年 12 月就诊于东方医院风湿科门诊及病房的绝经后女性膝骨性关节炎患者为本课题的研究对象。设计类型为随机对照临床试验,设计方法采用随机序列的产生 (查询随机数字表) 和随机隐藏 (序列编码密闭不透光的信封)。样本量估算:本试验为小样本量探索性试验,为以后的大样本量试验研究提供数据与支持,故设治疗组与对照组为 1:1,每组各 30 例,由于本试验脱落率预设为 10%,故共需纳入 66 例。共纳入北京中医药大学东方医院风湿科 2013 年 1 月至 12 月住院患者 66 例,按照随机序列的产生与随机隐藏方法分为治疗组与对照组,在受试过程中出现 6 例脱落病例,最终确定为 60 例有效病例,每组各 30 人,年龄 49~70 岁。脱落原因为药物对症状改善不明显停止用药 2 例、病房患者治疗中途出院 4 例。2 组在年龄、病程间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合 1986 年美国风湿病学会推荐的膝骨性关节炎诊断标准,且为绝经后女性。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床运用指导原则》2002 版中关于中药新药治疗骨关节炎的临

床研究指导原则中中医症候诊断标准,辨证属肝肾亏虚,瘀血阻络证。

表 1 2 组患者的一般情况比较 ($n, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	病程 (年)
治疗组	30	57.33 ± 1.588	5.17 ± 0.881
对照组	30	60.07 ± 1.605	7.53 ± 0.951
<i>t</i>		-1.211	-1.827
<i>P</i>		0.236	0.079

1.3 纳入标准 1) 凡符合西医膝骨性关节炎诊断标准;2) 符合中医证候诊断标准证属肝肾亏虚,瘀血阻络型;3) 年龄 50~75 岁绝经 1 年以上女性;4) 接受非甾体抗炎药 (NSAIDs) 的患者进入试验前药物剂量需稳定至少 30 d,并且在以后的治疗中药物剂量维持不变。接受其他病情改善药物治疗的患者须中断用药 30 d 以上;5) 知情同意,愿意配合观察者。

1.4 排除标准 1) 合并有类风湿关节炎、强直性脊柱炎、风湿性关节炎、大骨节病及痛风等其他风湿性疾病;2) 关节不稳、严重变形、半月板损伤、严重肿胀积水、韧带撕裂等需要外科手术的严重患者;3) 妊娠或哺乳期妇女;4) 对治疗药物过敏者;5) 合并有心脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发疾病或精神疾病的患者;6) 患者未按规定用药,无法判定疗效或资料不全无法判定疗效者;7) 为非生理性停经妇女。主要包括严重贫血、营养不良、具体的内分泌疾病、严重的肺结核、下生殖道闭锁、生殖器发育不良等所引起的停经。

1.5 脱落标准 1) 受试者依从性差,或合并使用本临床方案禁止使用的药物,或加用其他药物或中途自行换药的;2) 观察中失访、自然脱落者,包括治疗有效,但不能完成整个临床观察疗程以致临床资料不全等影响治疗疗效和安全性判定的;3) 发生严重不良事件与并发症,不能继续接受临床研究的。

1.6 治疗方法 治疗组:口服自拟补肾活血方,由补骨脂 10 g、桑寄生 15 g、川牛膝 12 g、白芍 12 g、骨碎补 9 g、鸡血藤 15 g、川芎 15 g、穿山龙 15 g 等药物组成,所用中药饮片来自于北京同仁堂,采用韩国制造煎煮机煎熬。1 剂/d,早晚各 1 次,疗程为 4 周。

对照组:予双醋瑞因胶囊口服,商品名称为安必丁,为胶囊剂型,由昆明积大制药股份有限公司提供,分装批准文号:国药准字 J20100150。50 mg/粒,

1 次/d,疗程为 4 周。

1.7 IL-1、TNF-α 的测定 取备检血清 10 μL 进行测定,采用双抗体一步夹心法。使用全波长荧光酶标仪在 450 nm 的波长下进行吸光度(OD 值)的测定,并制作标准曲线计算样本浓度。由北京冬歌博业生物科技有限公司提供,生产批号 201406,产品编号分别为 DZE10081、DZE10110。

1.8 E₂、DKK-1 的测定 取备检血清 10 μL 进行测定,分别采用采用放免法、酶联免疫法。使用全波长荧光酶标仪,在 450 nm 的波长下进行吸光度(OD 值)的测定,并制作标准曲线计算样本浓度。由北京冬歌博业生物科技有限公司提供,生产批号 201405,产品编号分别为 DZE10719、DZE10233。

1.9 血清提取 使用国产冷冻高速离心机,型号:珠海黑马医学仪器有限公司,产品型号:TGL-16R,生产许可证号:粤食药监械生产许 20010350 号,产品标准:YZB/粤珠 0005-2006,编号:AQB018A。

1.10 观察指标 安全性指标:1)一般指标(血压、心率、呼吸、脉搏);2)血尿便常规;3)肝肾功能;4)心电图;实验室指标:IL-、TNF-α、E₂、Dickkopf-1。

1.11 疗效判定标准 中医症状疗效评定方法:采用尼莫地平法,即疗效指数=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分×100%。

1.12 统计学方法 本临床研究的计数资料采用χ²检验。计量资料,当数值正态时,组内治疗前后采用配对 t 检验,组间治疗前后采用独立样本 t 检验;数值非正态时,组内治疗前后比较采用 2 个相关样本的非参数比较,组间治疗前后比较采用 2 个独立样本的非参数比较。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。数据统计分析均采用 SPSS 13.0,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床总疗效评价 经χ²检验后显示,2 组患者控显率比较差异无统计学意义($P = 1.00 > 0.05$),提示 2 组控显率相当;经秩和检验分析, $Z = -0.712, P = 0.471 > 0.05$,提示 2 组患者的总有效率差异无统计学意义。见表 2。

表 2 2 组患者临床总疗效的比较($n, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	临控	显效	有效	无效	控显率	总有效率
治疗组	30	1	17	11	1	60.00%	96.67%
对照组	30	0	16	12	2	53.33%	93.33%

2.2 IL-1 测定值比较 治疗组与对照组血清 IL-1 治疗前后比较显示,治疗组治疗后较治疗前降低(P

< 0.05);对照组治疗后较治疗前降低($P < 0.05$);治疗组与对照组治疗前 IL-1 值比较差异无统计学意义($P = 0.959 > 0.05, t = 0.051$);治疗组与对照组治疗后 IL-1 值比较差异无统计学意义($P = 0.346 > 0.05, t = 0.950$)。见表 3。

表 3 2 组治疗前后血清 IL-1 的比较($n, \bar{x} \pm s$)

组别	治疗组前后	例数	IL-1 (ng/l)	t	P
治疗组	治疗前	30	23.32 ± 1.42	22.224	0.000
	治疗后	30	16.25 ± 0.92		
对照组	治疗前	30	23.30 ± 1.31	26.113	0.000
	治疗后	30	16.10 ± 0.87		

2.3 TNF-α 测定值比较 治疗组与对照组血清 TNF-α 治疗前后比较显示,治疗组治疗后较治疗前降低($P < 0.05$);对照组治疗后较治疗前降低($P < 0.05$);治疗组与对照组治疗前 TNF-α 值比较差异无统计学意义($P = 0.817 > 0.05, t = -0.232$);治疗组与对照组治疗后 TNF-α 值比较差异有统计学意义($P = 0.000 < 0.05, t = -22.243$)。见表 4。

表 4 2 组治疗前后血清 TNF-α 的比较($n, \bar{x} \pm s$)

组别	治疗组前后	例数	TNF-α (pg/mL)	t	P
治疗组	治疗前	30	85.51 ± 4.60	30.230	0.000
	治疗后	30	56.30 ± 3.15 *		
对照组	治疗前	30	85.79 ± 4.79	13.897	0.000
	治疗后	30	72.63 ± 2.50		

注:与对照组治疗后比较 * $P < 0.05$ 。

2.4 E₂ 测定值的比较 治疗组与对照组血清 E₂ 治疗前后比较显示,治疗组治疗后较治疗前升高($P < 0.05$);对照组治疗后较治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗组与对照组治疗前 E₂ 值比较差异无统计学意义($P = 0.239 > 0.05, t = 1.189$);治疗组与对照组治疗后 E₂ 值比较差异有统计学意义($P = 0.000 < 0.05, t = 27.253$)。见表 5。

表 5 2 组治疗前后血清 E₂ 的比较($n, \bar{x} \pm s$)

组别	治疗组前后	例数	E ₂ (pmol/L)	t	P
治疗组	治疗前	30	32.70 ± 1.70	-23.822	0.000
	治疗后	30	43.31 ± 1.34 *		
对照组	治疗前	30	32.22 ± 1.41	-1.407	0.170
	治疗后	30	32.85 ± 1.62		

注:与对照组治疗后比较 * $P < 0.05$ 。

2.5 Dickkopf-1 测定值比较 治疗组与对照组血清 Dkk-1 治疗前后比较显示,治疗组治疗后较治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组治疗后较治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗组与对照组治疗前 Dkk-1 值比较差异无统计学意义($P = 0.658 > 0.05, t = 0.445$);治疗组与对照组治疗后

Dkk-1 值比较差异无统计学意义 ($P = 0.784 > 0.05$, $Z = -0.274$)。见表 6。

表 6 2 组治疗前后血清 Dkk-1 的比较 ($n, \bar{x} \pm s$)

组别	治疗组前后	例数	Dkk-1 ($\mu\text{g/L}$)	Z	P
治疗组	治疗前	30	14.99 $\pm$ 0.43	-0.444	0.657
	治疗后	30	14.29 $\pm$ 0.43		
对照组	治疗前	30	14.95 $\pm$ 0.35	-0.936	0.349
	治疗后	30	14.27 $\pm$ 0.43		

3 讨论

Wnt/ β -catenin 信号通路无论在胚胎时期还是在出生后,对软骨、骨骼的分化及发育均起着重要的调节作用,但该通路在成年后处于低表达状态。Wnt/ β -catenin 信号通路在 OA 发病中的作用是近年来研究的热点, β -catenin 是 Wnt 经典通路的核心分子,上游分子信号的传递需通过 β -catenin 才能发挥效应。维持 β -catenin 在细胞内的稳定是 Wnt/ β -catenin 信号通路中最重要的事件之一,过度增加或抑制 β -catenin 都会导致 OA 的发生,但其发生机制各有不同。生理状态下, β -catenin 可以促进软骨细胞成熟,抑制凋亡,但过多表达则会加速关节软骨细胞的成熟,刺激蛋白酶的活化,加速软骨基质的降解,最终导致关节软骨破坏。当表达过低时,关节软骨则会凋亡过度,不足以维持和修复正常的软骨,这些都说明 β -catenin 的表达异常与 OA 的发生密切相关。一些细胞外抑制因子对 Wnt/ β -catenin 信号通路起着调节作用,其中 DKK-1 的作用尤为引人关注,Dkk-1 通过抑制 Wnt 信号来抑制成骨细胞的分化,而促进破骨细胞的分化,进而改善 OA 的病理表现和临床症状,且 Dkk-1 基本上只作用于成骨细胞或(和)骨细胞,故调节 Dkk-1 可以只作用于骨骼系统以调节 Wnt 信号,而不影响其他器官。熊健斌^[1]对新西兰白兔进行动物实验,构建 KOA 模型后分为空白对照组(注射 1 mL 生理盐水)、模型组(注射 1 mL 生理盐水)、Dkk-1 组(等量 0.07% 纯化 Dkk-1),结果显示 Dkk-1 组较另 2 组病情显著好转,可以说 Dkk-1 的升高对 KOA 起到了一定的治疗效果。甘坤宇^[2]等研究显示,OA 组患者血清 DKK-1 水平显著低于正常人组,可说明血清 Dkk-1 水平越高,对 OA 的发展越有抑制作用。也有不同的实验结果显示 Dkk-1 的高表达会导致 OA 的发生。在小鼠的动物实验中发现,Dkk-1 的高表达会使小鼠发生骨质疏松,成骨细胞数量显著减少,而敲除 Dkk-1 的一组小鼠则表现为骨量的提高和成骨能力的增强^[3,4]。还有国内学者进行相关研究,王超华^[5]等观察 KOA

患者软骨组织中 Wnt/ β -catenin 信号通路相关基因及蛋白的表达,得出 β -catenin 在软骨细胞中的高表达可能是导致关节软骨破坏的重要因素。许传勇^[6]等观察 β -catenin 及其下游基因 MMP-7 在 KOA 大鼠滑膜细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路中的表达,结果显示其 β -catenin、MMP-7 含量显著增高,这说明 Wnt/ β -catenin 信号通路在 KOA 大鼠滑膜细胞中是被激活的,该通路的活化可能是导致软骨降解、OA 形成的机制之一。本次研究显示,2 组治疗后比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗组与对照组治疗后较其治疗前均差异无统计学意义 ($P > 0.05$),因此还不能说明补肾活血方对 Wnt 信号通路相关因素 DKK-1 具有调节作用,这可能与本次研究样本量较少,观察时间较短有关。但从 2 组治疗前后均值来看,均比治疗前有所降低,可作为今后研究的参考。

绝经后女性患 KOA 的风险较绝经前显著升高,很多流行病学研究均显示女性绝经与 KOA 发病相关,并发现绝经越早,其发生 KOA 的可能性越大,所形成的骨赘严重程度较绝经期晚的女性更大。雌激素的作用受到了广泛关注,它可对细胞因子中的一种或者多种因子起到抑制作用,从而保护软骨组织,细胞因子和雌激素之间的相互作用也可以对破骨细胞产生明显影响;雌激素可以对组织和血清中的生长因子起到调节作用,而绝大部分生长因子对 OA 是有保护作用的;人和动物的关节软骨细胞上都有 E_2 受体 (α 、 β) 的存在,这说明关节软骨是 E_2 的靶组织, E_2 直接或者间接作用于滑膜细胞、软骨细胞、破骨细胞使其分泌各种因子,这些因子又对这些细胞的代谢和功能起到调节作用,这一过程对关节软骨起到了保护作用;雌激素还可以通过扩张肌肉血管来增加血供,从而为肌肉提供更多的营养物质,维持正常肌肉活动,以维持人体各大关节的稳定性。王伟^[7]调查西安市城乡部分地区年龄 40 岁以上居民,男性 704 名,女性 746 名,调查显示女性 OA 发病率为 17.2%,男性则为 6.8%;女性骨赘出现率为 26.5%,男性为 11.4%,差异均有统计学意义。此项研究还提示随着绝经年龄的提前,KOA 的发病率越高,骨赘的严重程度也越重。徐苓^[8]等在北京市城区抽取 60 岁以上男性 1012 名和女性 1507 名,研究发现北京市老年妇女有 46.6% 人群可诊断为膝关节放射学 OA,临床 OA 的患病率为 15.4%;老年男性放射学 OA 和临床 OA 患病率分别为 27.6%、7.1%,显著低于老年女性,这提示了雌激素与 OA 发病之间可能有密切关联。国外的一项研究显

示^[9],在50岁之前男性患OA的概率是高于女性的,而在50岁之后,女性OA的患病率则明显高于男性,提示雌激素与KOA的发病密切相关。本项研究显示,治疗组治疗后E₂水平明显增高,治疗组治疗后较其治疗前差异有显著统计学意义($P < 0.01$),而对照组治疗后较其治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$),反映出补肾活血方可以上调E₂水平。补肾活血方中配伍有川牛膝、桑寄生、骨碎补等补益肾气的药物,可以补充肾中精气,从而调节E₂的含量。

IL-1被认为是导致软骨功能衰退最具影响力的细胞因子之一^[10-11],可促进软骨和滑膜组织中基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinases, MMPs)的表达,刺激滑膜细胞产生中性蛋白酶和胶原酶等,进一步导致滑膜炎性病变^[12];也可使胶原纤维类型发生变异,加速蛋白多糖的消耗。IL-1可以通过介导白细胞介素6(Interleukin, IL-6)使软骨细胞合成蛋白多糖受到抑制,从而导致蛋白多糖产量下降,还可以促进关节软骨酶的产生和增强多种酶类的活性,进而促使胶原酶对胶原的降解、金属蛋白酶对基质蛋白多糖的消化。基质的异常结构又导致软骨细胞生存环境的恶化,形成了一个恶性循环,由此形成了OA软骨退变这一典型病理变化^[13]。TNF- α 是一种多功能的炎性反应细胞因子,是机体炎性反应与免疫反应的重要调节因子,TNF- α 与IL-1仅有3%的同源性,且作用于不同的受体,但两者表现出了很多相似的生物学特征。当TNF- α 处于较高浓度时,可产生与IL-1相同的作用,且2者作用可相互协同,协同作用可能是通过对产生TNF- α 与IL-1的细胞相互正反馈调节及TNF- α 可促进IL-1R蛋白磷酸化实现的^[14]。由此可知,2者共同构成炎性反应递质,形成强烈的协同效应^[15]。TNF- α 还可以促进软骨细胞和成纤维细胞合成多种胶原酶,加强了对软骨基质的降解作用^[16]。本项研究结果表明,由于补肾活血方中配伍了具有抗炎、抑制炎性反应细胞过度分泌及调节机体免疫功能等药理作用的中药,故该方药不仅可以强筋健骨,补益肝肾,还能很好的降低IL-1及TNF- α 水平。

综上所述,肾虚血瘀是绝经后KOA发病的基本病机,自拟补肾活血方可缓解患者临床症状,同样可以降低血清中致炎因子IL-1、TNF- α 水平,并且提高血清E₂的含量,可以说明该处方是治疗绝经后KOA的有效临床制剂。在对Dkk-1的调节作用方面,本

次研究结果未显示该指标有意义的比较结果。从国内外文献来看,Dkk-1的水平变化对OA的发生发展是有影响的,但补肾活血方对于调节Dkk-1的作用机制还需要进一步研究,Wnt信号通路涉及多个信号靶点,补肾活血方是否对其他靶点有干预作用将在今后的研究中进一步探讨。该研究因病例样本相对较少,可为今后大样本研究提供参考。

参考文献

- [1]熊健斌,彭伟秋,孙宏志. Dkk-1干预对骨关节炎的治疗作用[J]. 广西医科大学学报,2014,31(5):738-740.
- [2]甘坤宁,熊健斌. Dkk-1与骨关节炎的关系[J]. 吉林医学,2012,33(6):1171.
- [3]Li J, Sarosi I, Catley RC, et al. Dkk1-mediated inhibition of Wnt signaling in bone result in osteopenia[J]. Bone,2006,39(4):754-766.
- [4]Morvan F, Boulukos K, Clément-Lacroix P, et al. Deletion of a single allele of the Dkk1 gene leads to an increase in bone formation and bone mass[J]. J Bone Miner Res,2006,21(6):934-945.
- [5]王超华,张子博,朱梅,等. Wnt/ β -catenin信号通路与骨关节炎发病机制的研究[J]. 天津医药,2011,39(6):483-486.
- [6]许传勇,宋朋飞,阚卫兵,等. 塞来昔布胶囊对大鼠膝骨性关节炎滑膜细胞 β -catenin和基质金属蛋白酶-7的影响[J]. 广东医学,2013,34(5):678-681.
- [7]王伟,王坤正,党小谦,等. 中老年膝骨关节炎发病的相关因素[J]. 中国临床康复,2006,10(44):15-18.
- [8]徐苓,Michael C Nevitt, Yuqing Zhang,等. 北京城区老年人膝、髋和手骨关节炎的患病率及其与美国白人患病率的比较研究[J]. 中华医学杂志,2003,83(14):1206-1209.
- [9]Herndon JH. Osteoarthritis in women after menopause[J]. Menopause,2004,11(5):499-501.
- [10]黄媛霞,段永壮,李康,等. 膝关节OA患者血清和关节液中IL-1、MMP-3、TIMP-1的水平变化及意义[J]. 山东医药,2010,50(30):59-60.
- [11]陈益丹,邱华平,金肖青,等. 针刺对膝骨关节炎模型兔血清白介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. 上海针灸杂志,2010,29(7):468-470.
- [12]潘新,张力,李昕,等. 白介素-1在膝关节原发性骨关节炎中的作用[J]. 山东医药,2001,41(4):20.
- [13]潘海乐. 白细胞介素1与骨性关节炎[J]. 医学综述,1999,5(11):517-518.
- [14]邓廉夫,柴本甫. IL-1、TNF、IL-6与骨关节炎[J]. 国外医学,1996,17(2):102-106.
- [15]Matsukawa A, Yoshimura T, Kazuhiko Miyamoto, et al. Analysis of the Inflammatory cytokine network among TNF- α IL-1 β IL-receptor antagonist and IL-8 in Lps Induced rabbit arthritis[J]. Laboratory Investigation,2007,76(5):629.
- [16]Hinton R, Moody RL, Davis AW, Thomas SF. Osteoarthritis: Diagnosis and Therapeutic considerations[J]. Am Fam Physician 2002, 65(5):841-848.