

活血化癥法与氨基葡萄糖胶囊治疗创伤性膝骨性关节炎基质金属蛋白酶表达的影响

陈明光¹ 陈仕强² 杨 宁¹ 杨 进¹ 李引刚¹ 曹晓霞¹ 常春峰¹ 吴雪兰³

(1 陕西中医药大学附属医院骨创伤一科,咸阳,712000; 2 陕西中医药大学,咸阳,712000;

3 陕西中医药大学附属医院第二手术麻醉科,咸阳,712000)

摘要 目的:观察活血化癥法与盐酸氨基葡萄糖胶囊治疗创伤性膝骨性关节炎的临床疗效,检测创伤性膝骨性关节炎患者治疗前后基质金属蛋白酶的表达变化,探讨相关病理分子机制。方法:选取 2015 年 1 月至 2017 年 12 月陕西中医药大学附属医院收治的创伤性膝骨性关节炎早期患者 60 例,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组 30 例,对照组给予口服盐酸氨基葡萄糖胶囊治疗 6 个疗程;观察组给予活血化癥协定方治疗 6 个疗程。2 组治疗前后创伤性膝骨性关节炎的恢复情况比较、中医症候情况比较、记录膝关节症状分级量化评分、膝关节疼痛指数和中医症候积分,并抽取患者的关节液及血清检测基质金属蛋白酶的表达。结果:2 组患者在治疗后第 1 周、第 12 周和第 24 周症状分级量化积分、膝关节疼痛指数、中医症候积分均较治疗前显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),2 种治疗方法均能对创伤性膝骨性关节炎起到一定程度的恢复效果,并能明显改善中医症候情况,而口服活血化癥中药汤剂对创伤性膝骨性关节炎治疗效果优于口服盐酸氨基葡萄糖胶囊($P < 0.05$)。治疗后 2 组的 MMP3 表达均显著下降($P < 0.001$),而 MMP13 在 2 组均无明显变化($P > 0.05$),MMP1 在观察组有明显下降($P < 0.001$),但在对照组无明显改变($P > 0.05$)。结论:2 种治疗方法临床效果显著,治疗后基质金属蛋白酶 MMP3 表达水平均显著下降,可以临床推广应用。

关键词 活血化癥;氨基葡萄糖;骨性关节炎;膝关节;基质金属蛋白酶;治疗结果

Effects of Activating Blood Circulation to Resolve Blood Stasis and Glucosamine Capsules Therapy on the Expression of Matrix Metalloproteinase in Post-traumatic Knee Osteoarthritis

Chen Mingguang¹, Chen Shiqiang², Yang Ning¹, Yang Jin¹, Li Yingang¹, Cao Xiaoxia¹, Chang Chunfeng¹, Wu Xuelan³

(1 Department of Skeletal Trauma, Affiliated Hospital of Shannxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China;

2 Shannxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China; 3 Second Department of Anesthesiology,

Affiliated Hospital of Shannxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China)

Abstract **Objective:** To observe the clinical effects of activating blood circulation to resolve blood stasis and glucosamine hydrochloride capsules therapy on post-traumatic knee osteoarthritis treatment, to measure the expression of matrix metalloproteinase in post-traumatic knee osteoarthritis patients before and after treatment, and to explore its relevant molecular mechanisms. **Methods:** A total of 60 patients with post-traumatic knee osteoarthritis in early stage in our hospital from January 2015 to December 2017 were selected and randomly divided into the treatment group ($n = 30$) and the control group ($n = 30$). The control group was given oral administration of glucosamine hydrochloride capsules for 6 courses of treatment. The treatment group was using the activating blood circulation to resolve blood stasis therapy for 6 courses of treatment. The recovery of traumatic knee osteoarthritis and the symptom of traditional Chinese Medicine (TCM) in 2 groups was compared before and after treatment. The symptoms and the quantitative assessment rating scale of knee osteoarthritis, the pain index of knee and the TCM symptom scores were recorded in both groups. And the synovial fluid and serum of patients were collected to detect the expression of matrix metalloproteinase. **Results:** The symptoms and the quantitative assessment rating scale of knee osteoarthritis, the pain index of knee and TCM symptom scores of the 2 groups in the 1st week, the 12th week and the 24th week after treatment were significantly lower than those before treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Two therapeutic methods had certain therapeutic effects on the recovery from traumatic knee osteoarthritis, and could significantly improve the TCM syndrome. There were better therapeutic effects on oral decoction of traditional Chinese medicine than oral glycosaminoglycans hydrochloride capsules on treating traumatic knee osteogenesis ($P < 0.05$). The expression level of MMP3 was decreased significantly in both groups ($P < 0.0001$), while the expression level of

基金项目:陕西省中医药管理局资助项目(LCPT034)

作者简介:陈明光(1968. 11—),男,本科,主任医师,研究方向:骨科创伤、关节、脊柱疾患,尤其是中医治疗运动系统慢行痛症, E-mail: 535735018@qq.com

通信作者:吴雪兰(1971. 01—),女,硕士研究生,主任医师,研究方向:骨科疑难手术的麻醉及运动系统疼痛的治疗, E-mail: 283256955@qq.com

MMP13 had no significant change in both groups ($P > 0.05$). The expression level of MMP1 was decreased significantly in the treatment group ($P < 0.0001$), but there was no significant change in the control group after treatment ($P > 0.05$). **Conclusion:** Two treatment methods have been effective in this clinical study. We found that the expression level of MMP-3 was decreased significantly after treatment in 2 therapies, which can be clinically applied.

Key Words Activating blood circulation to resolve blood stasis; Glucosamine hydrochloride; Osteoarthritis; Knee joint; Matrix metalloproteinases-1; Matrix metalloproteinases-3; Matrix metalloproteinases-13; Therapeutic effects

中图分类号: R274.9 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.11.022

骨性关节炎 (Osteoarthritis, OA) 是一种能够影响关节软骨、软骨下骨、滑膜、半月板和韧带的复杂的退行性疾病^[1]。OA 是一种进行性疾病, 当病情的发展最终导致显著性残疾时, 通常需要昂贵的关节成形术, 目前 OA 的临床治疗受到限制, 暂无治愈 OA 的药物。创伤性骨关节炎 (Post-traumatic Osteoarthritis, PTOA), 是 OA 潜在亚型中的一种, 占 OA 总数的 12% 以上, 最常见于踝关节和膝关节损伤, 特别是关节内骨折, 引发的一种进行性关节退变疾病^[2-4]。其中由膝关节损伤导致关节软骨发生退行性病变的继发性 OA 称为创伤性膝骨性关节炎 (Post-traumatic Knee Osteoarthritis), 是老年致残的五大主要成因之一^[5]。文献报道, 在 OA 关节软骨中基质的合成代谢、基质组分修复和分解代谢紊乱之间存在不平衡, 因此通常认为疾病的发生归因于关节组织的损坏^[6]。软骨细胞通过停止产生合成代谢因子和释放更多的分解代谢酶如基质金属蛋白酶 (MMPs) 来应答关节组织的损坏^[7]。有证据表明, 软骨细胞表达的基质降解酶和它们的抑制剂 MMP3 的比例异常增加可破坏细胞外基质, 引发关节损伤^[8]。创伤后膝骨关节炎患者的临床表现, 诊断方法和治疗方面的考虑与原发性骨关节炎患者的类似, 两者主要区别是在初始诊断时二者的年龄差异, 创伤性膝骨关节炎患者初始诊断年龄一般较原发性骨关节炎患者早。并且两者目前均无可治愈性药物, 具体发病机制也尚不清楚。目前主要采用口服盐酸氨基葡萄糖、活血化瘀类中药方来缓解此类疾病的临床症状, 而创伤性膝骨性关节炎的发病机制的探讨较少。本文将分别采用口服盐酸氨基葡萄糖胶囊和口服活血化瘀中药汤剂来治疗创伤性膝骨性关节炎, 并探讨其相关发病机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2017 年 12 月陕西中医药大学附属医院收治的创伤性膝骨性关节炎患者 60 例, 其中男 33 例, 女 27 例, 平均年龄 (48.5 ± 11.7) 岁; 将拟纳入的 60 例病例按就诊顺序编号从 1~60 号, 在电子计算机上应用 Excel 产生随

机数, 并按 1:1 比例随机分为观察组和对照组, 每组 30 例。随机化研究有其特殊的医患问题, 必须认真对待。该研究特别强调随机分配的是患者而不是膝关节。如果一个患者被诊断为两侧膝关节炎, 则被分配到一组。观察组和对照组在治疗前、治疗 6 个疗程后进行关节液与血液抽取。关节液的抽取: 从髌骨上方、股四头肌腱外侧将注射器向内下刺入关节囊。进入关节腔后, 抽出关节液 1~3 mL, 立即置无菌离心管中, 在 4℃ 条件下 2 000 r/min 离心 10 min, 取上清液置于 -80℃ 冰箱 (山东博科科学仪器有限公司, BDF-86H50) 保存备用。血清的制取: 患者在安静状态下空腹采血 5 mL, 4℃ 条件下离心后抽取上层血清取上清液置于 -80℃ 冰箱 (山东博科科学仪器有限公司, BDF-86H50) 保存备用。蛋白芯片相关检测产品与分析服务由上海英拜生物科技有限公司提供。产品人金属基质酶定量抗体芯片 Human MMP Array: MMP-1, MMP-3, MMP-13 均购于上海英拜生物科技有限公司。

1.2 诊断标准 参考美国风湿协会 1995 年诊断标准。

1.3 纳入标准 所有患者均有膝关节外伤史或者慢性劳损病史, 且临床表现出膝关节疼痛及功能活动障碍, 均符合中华医学会风湿病学分会提出的膝关节骨性关节炎诊断标准。

1.4 排除标准 排除标准参考苏雅红等病理排除标准^[9]。

1.5 治疗方法 对照组患者在饭时或饭后口服盐酸氨基葡萄糖胶囊 (由浙江诚意药业股份有限公司, 国药准字 H20060748), 1 粒/次, 2 次/d。观察组给予口服活血化瘀止痛中药复方汤剂处理, 中药汤剂选用自拟方: 当归 15 g、川芎 12 g、白芍 12 g、桂枝 9 g、牛膝 12 g、鸡血藤 15 g、土鳖虫 10 g、血竭 5 g、麻黄 6 g、生甘草 15 g, 制剂由陕西中医药大学附属医院制剂中心提供。服药方法参考苏雅红等汤剂煎服剂量^[9], 1 剂/d, 水煎服, 2 次/d。观察组与对照组连续用药 4 周为 1 个疗程, 观察时间为 6 个疗程, 观察期间不得使用其他具有止痛作用的中药和西药, 不进

行任何理疗、针灸及外用药物治疗。

1.6 观察指标 观察膝关节症状分级量化评分,膝关节疼痛指数,中医症候积分,首次用药疼痛起效时间,舌、脉象变化等。

1.7 疗效判定标准

1.7.1 疗效评价指标及临床评价时点 1)膝关节症状分级量化评分,具体评分标准参考邱建文等^[10],治疗前、治疗 1 周、12 周、24 周各记录 1 次;2)膝关节疼痛指数,通过患者记录卡每周记录;3)中医症候积分,治疗前、治疗 12 周、治疗后各记录 1 次;4)首次用药疼痛起效时间,由患者记录首次服药后,自觉疼痛开始缓解的时间(以天为单位计);5)舌、脉象变化:治疗前、治疗 12 周、治疗后各记录 1 次。

1.7.2 膝骨性关节炎恢复情况判定标准 1)临床控制:膝关节症状量化积分减少 $\geq 95\%$;2)显效:膝关节症状量化积分减少 $\geq 70\%$, $<95\%$;3)有效:膝关节症状量化积分减少 $\geq 30\%$, $<70\%$;4)无效:膝关节症状量化积分 $<30\%$ 。

1.7.3 中医症候恢复情况评价 1)临床控制:中医症候积分减少 $\geq 95\%$;2)显效:中医症候积分减少 $\geq 70\%$, $<95\%$;3)有效:中医症候积分减少 $\geq 30\%$, $<70\%$;4)无效:中医症候积分 $<30\%$ 。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件对所有数据进行分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用配对 t 检验,计数资料采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗后 2 组创伤性膝骨性关节炎恢复情况 结果显示观察组和对照组在治疗 6 个疗程后,观察组的控显率和总有效率明显高于对照组,其中观察组和对照组的控显率分别为 63.3% 和 36.7%,总有效率分别为 93.3% 和 73.3%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。即 2 种治疗方法均能对创伤性膝骨性关节炎起到一定程度的恢复效果,而口服活血化瘀中药汤剂对创伤性膝骨性关节炎恢复情况比口服盐酸氨基葡萄糖胶囊效果要显著。见表 1。

2.2 2 组治疗前后膝关节炎性反应状分级量化积分和膝关节疼痛指数的记录 2 组在治疗 1 周、12 周和 24 周后的积分和疼痛指数均较治疗前均显著降低(对照组: $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.01$;观察组: $P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.01$),且观察组在 6 个疗程的治疗过程中积分和疼痛指数均显著低于对照组,2 组之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2、表 3。

表 1 2 组治疗前后创伤性膝骨性关节炎的恢复情况比较

组别	临床控制(例)	显效(例)	有效(例)	无效(例)	控显率(%)	总有效率(%)
对照组($n=30$)	3	8	11	8	36.7	73.3
观察组($n=30$)	6	13	9	2	63.3 [*]	93.3 [*]

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$

表 2 2 组治疗前后膝关节炎性反应状分级量化积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	治疗前	治疗 1 周	治疗 12 周	治疗 24 周
对照组($n=30$)	21.31 $\pm$ 3.02	18.70 $\pm$ 4.04 [*]	16.11 $\pm$ 4.34 ^{**}	13.41 $\pm$ 4.23 ^{**}
观察组($n=30$)	21.54 $\pm$ 3.86	16.96 $\pm$ 3.83 ^{**}	11.64 $\pm$ 3.02 ^{**}	7.18 $\pm$ 4.01 ^{**Δ}

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与对照组比较, ^{Δ} $P < 0.05$

表 3 2 组治疗前后膝关节疼痛指数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗 1 周	治疗 12 周	治疗 24 周
对照组($n=30$)	6.54 $\pm$ 1.04	4.08 $\pm$ 2.02 ^{**}	3.08 $\pm$ 1.89 ^{**}	2.62 $\pm$ 1.75 ^{**}
观察组($n=30$)	6.58 $\pm$ 1.21	3.76 $\pm$ 1.53 ^{**}	2.78 $\pm$ 1.66 ^{**}	2.46 $\pm$ 1.56 ^{**Δ}

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与对照组比较, ^{Δ} $P < 0.05$

表 4 2 组治疗前后中医症候情况比较

组别	临床控制(例)	显效(例)	有效(例)	无效(例)	控显率(%)	总有效率(%)
对照组($n=30$)	2	10	11	7	40.0	76.7
观察组($n=30$)	6	14	9	1	66.7 [*]	96.7 [*]

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$

2.3 2 组治疗前后中医症候的恢复情况比较 观察组和对照组在治疗后,观察组控显率和总有效率均明显高于对照组,其中观察组的控显率和总有效率分别为 66.7% 和 9%,而对照组的分别为 40.0% 和 76.7%,对照组和观察组两者之间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 2 组治疗前后中医症候积分的比较 比较 2 组治疗前,在治疗后第 12 周和治疗后的中医症候积分均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),并且治疗后 2 组之间进行比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果显示,2 种治疗方法均能明显降低中医症候积分,且观察组的治疗效果明显优于对照组。见表 5。

2.5 2 组治疗前后关节液和血清中 MMP13 水平的检测结果比较 蛋白芯片检测仪检测出的荧光强度的强弱代表蛋白的表达水平的高低。结果显示在关节液中,对照组治疗前后 MMP13 的荧光强度分别为($5\ 162.6 \pm 279.4$)和($5\ 241.4 \pm 223.0$);而在血清中治疗前后的荧光强度分别为($3\ 414.6 \pm 189.4$)和($3\ 451.3 \pm 263.3$);观察组治疗前后关节液中 MMP13 的荧光强度分别为($4\ 988.8 \pm 218.7$)和($5\ 125.8 \pm 348.4$);而血清中治疗前后的荧光强度分别为($3\ 518.8 \pm 248.5$)和($3\ 625.7 \pm 368.2$);对照组和观察组在治疗前后关节液和血清中的 MMP13 的荧光强度均差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6。

表 5 2 组治疗前后中医症候积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	治疗前	治疗 12 周	治疗后
对照组($n=30$)	25.45 ± 4.68	$15.43 \pm 5.08^{**}$	$12.55 \pm 5.81^{**}$
观察组($n=30$)	25.78 ± 4.74	$14.89 \pm 4.92^{**}$	$11.49 \pm 5.03^{**\Delta}$

注:与治疗前比较, $^{**}P < 0.01$;与对照组比较, $^{\Delta}P < 0.05$

表 6 2 组治疗前后关节液和血清中 MMP13 水平检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	关节液		血清	
	治疗前 MMP13 荧光强度	治疗后 MMP13 荧光强度	治疗前 MMP13 荧光强度	治疗后 MMP13 荧光强度
对照组($n=30$)	$5\ 162.6 \pm 279.4$	$5\ 241.4 \pm 223.0$	$3\ 414.6 \pm 189.4$	$3\ 451.3 \pm 263.3$
观察组($n=30$)	$4\ 988.8 \pm 218.7$	$5\ 125.8 \pm 348.4$	$3\ 518.8 \pm 248.5$	$3\ 625.7 \pm 368.2$

表 7 2 组治疗前后关节液和血清中 MMP3 水平检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	关节液		血清	
	治疗前 MMP3 荧光强度	治疗后 MMP3 荧光强度	治疗前 MMP3 荧光强度	治疗后 MMP3 荧光强度
对照组($n=30$)	$4\ 623.6 \pm 215.2$	$2\ 288.6 \pm 293.7^{***}$	$3\ 393.6 \pm 202.6$	$2\ 394.3 \pm 243.8^{***}$
观察组($n=30$)	$4\ 678.3 \pm 198.5$	$2\ 321.3 \pm 198.4^{***}$	$3\ 425.3 \pm 193.1$	$2\ 421.3 \pm 294.7^{***}$

注:与治疗前比较, $^{***}P < 0.001$

2.3 2 组治疗前后关节液和血清中 MMP3 水平的检测结果比较 对照组和观察组治疗前关节液中 MMP3 的荧光强度分别为($4\ 623.6 \pm 215.2$)和($4\ 678.3 \pm 198.5$),而治疗后均明显呈现出荧光强度的降低,分别为($2\ 288.6 \pm 293.7$)和($2\ 321.3 \pm 198.4$),2 种疗法治疗前后荧光强度统计分析差异有统计学意义(P 值均 < 0.001);而在血清中对照组和观察组治疗前后 MMP3 的荧光强度也均呈现明显下降,对照组和观察组治疗前 MMP3 的荧光强度分别为($3\ 393.6 \pm 202.6$)和($2\ 394.3 \pm 243.8$),治疗后荧光强度分别为($3\ 425.3 \pm 193.1$)和($2\ 421.3 \pm 294.7$),治疗前后的荧光强度值进行比较分析,差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表 7。

2.4 2 组治疗前后关节液和血清中 MMP1 水平的检测结果比较 结果显示对照组在治疗前后关节液和血清中 MMP1 的荧光强度均无明显改变,对照组治疗前关节液和血清中 MMP1 的荧光强度分别为($3\ 913.7 \pm 295.8$)和($2\ 917.9 \pm 250.0$),治疗后 MMP1 的荧光强度分别为($3\ 788.6 \pm 372.1$)和($2\ 882.1 \pm 282.3$), $P > 0.05$;观察组在治疗前关节液和血清中 MMP1 的荧光强度分别为($3\ 898.1 \pm 342.6$)和($3\ 037.8 \pm 289.2$),治疗后关节液和血清中 MMP1 荧光强度均明显降低,分别为($3\ 521.3 \pm 436.2$),($P < 0.001$)和($2\ 721.4 \pm 378.4$),($P < 0.001$)。见表 8。

表 8 2 组治疗前后关节液和血清中 MMP1 水平检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	关节液		血清	
	治疗前 MMP1 荧光强度	治疗后 MMP1 荧光强度	治疗前 MMP1 荧光强度	治疗后 MMP1 荧光强度
对照组($n=30$)	3 913.7 $\pm$ 295.8	3 788.6 $\pm$ 372.1	2 917.9 $\pm$ 250.0	2 882.1 $\pm$ 282.3
观察组($n=30$)	3 898.1 $\pm$ 342.6	3 521.3 $\pm$ 436.2***	3 037.8 $\pm$ 289.2	2 721.4 $\pm$ 378.4***

注:与治疗前比较,*** $P<0.001$

3 讨论

目前创伤性膝骨性关节炎的病因尚不明确,临床研究发现多数创伤性膝关节炎患者在膝关节处曾发生过单一的创伤性损伤,创伤性关节损伤引起炎性细胞因子、基质金属蛋白酶(MMP)、组织蛋白酶蛋白酶和其他降解酶的激增,这些降解酶中尤其是 MMP 有助于软骨和软骨下骨的退化^[11]。在关节软骨和骨骼中存在的 MMP 能够在中性 pH 的条件下降解蛋白聚糖,蛋白聚糖在软骨受损的修复过程中扮演着重要角色,一旦合成失衡,就会加剧软骨退化。之前研究发现从人类关节软骨中分离得到的 MMP3 能够裂解聚蛋白聚糖 IGD 结构域中 Asn341 和 Phe342 之间的化学键,其他 MMP 家族成员如 MMP1 和 MMP13 之后也被发现能够裂解相同位点以及该分子的 C 末端的其他位点^[11]。MMP3 是 OA 软骨中的表达量最高的基质金属蛋白酶,以参与激活 MMP1 和 MMP13 的酶活性而为人所熟知,并且可能通过激活隐藏的胶原酶活性导致骨性关节炎的发生^[12]。

有文献报道在膝关节置换手术期间获得的人骨关节炎外植体中,给予 5 mL 的盐酸氨基葡萄糖处理,可以显著性降低外植体中总的基质金属蛋白酶活性,同时能够显著性降低 MMP3 的基因表达水平,但是对 MMP1、MMP13 的基因表达水平无明显影响^[13],此结果也与本研究结果中对照组盐酸氨基葡萄糖的治疗效果基本一致。本研究同样发现创伤性膝骨性关节炎患者在经盐酸氨基葡萄糖治疗后,关节液和血清中只有 MMP3 的荧光强度明显降低,MMP1 和 MMP13 均无明显变化。王平等^[14]研究发现活血化瘀膏能够有效的缓解早中期膝骨性关节炎患者的临床表征,但是对关节液中 MMP13 的表达无明显效果,本研究也发现了口服活血化瘀协定方汤剂治疗后能够明显降低患者的膝骨关节炎性反应状分级量化积分、膝关节疼痛指数、中医症候积分,并且显著性的修复创伤性膝骨性关节炎,其总有效率比较于盐酸氨基葡萄糖组明显增加,高达 93.3%;在创伤性膝骨性关节炎的中医证候的恢复情况统计中也发现观察组的总有效率比较于对照组显著增

加,高达 96.7%。并且发现活血化瘀法治疗后患者关节液和血清中 MMP13 的荧光强度也基本保持不变,表明活血化瘀法治疗对 MMP13 的表达无明显作用。但是在本次研究中发现活血化瘀法治疗后能显著性下调患者血清和关节液中 MMP1 和 MMP3 的荧光强度,这也许能说明为何活血化瘀法临床治疗的总有效率明显高于盐酸氨基葡萄糖组。与本文研究类似的是,在兔膝骨关节炎软骨模型中发现,兔关节的滑膜和软骨中 MMP1、MMP3 的表达量显著升高,而活血化瘀膏加失笑散治疗后能显著降低滑膜和软骨中 MMP1 和 MMP3 的表达水平^[15]。由此,可说明活血化瘀法中的中药成分可能是通过抑制 MMP1 和 MMP3 的表达,缓解创伤性膝骨关节炎中 MMPs 对软骨的损伤作用的。有文献报道活血化瘀法能够有效的抑制炎性细胞因子比如 IL-1 β 和 TNF- α 的表达,而这 2 种因子同样可以调控多数 MMPs 的基因的转录水平,或许能够解释本研究中活血化瘀法对 MMP1 和 MMP3 的抑制作用,即它可能是通过抑制炎性细胞因子的表达,转而在基因水平下调这 2 种酶的表达,导致这 2 种酶蛋白含量降低。

本研究分别使用了 2 种方法来治疗创伤性膝骨关节炎,结果发现口服盐酸氨基葡萄糖胶囊和口服活血化瘀协定方汤剂均能有效的缓解患者的临床症状,并且这种治疗效果可能是归因于药物对关节液和血清中 MMP 的抑制效果。活血化瘀中药法总有效率高于盐酸氨基葡萄糖胶囊,可能是由于活血化瘀中药汤剂中复杂的中草药成分能够有效的抑制 MMP1 和 MMP3 的蛋白表达量,而盐酸氨基葡萄糖胶囊只能单一的抑制 MMP3 的蛋白表达量,从而有效的降低对软骨的破坏作用,缓解疾病的进程。

参考文献

[1] Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, et al. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(6): 1697-1707.

[2] Buckwalter JA, Brown TD. Joint injury, repair, and remodeling: roles in post-traumatic osteoarthritis[J]. Clin Orthop Relat Res, 2004, (423): 7-16.

[3] Little CB, Hunter DJ. Post-traumatic osteoarthritis: from mouse models to clinical trials[J]. Nat Rev Rheumatol, 2013, 9(8): 485-497.

床疗效明显提高,并可有效缓解患者临床症状,抑制患者心室重构,延缓病情进展,并有效保护患者心功能,但有关其临床用药的安全性仍需进一步深入研究。

参考文献

- [1]左征.美托洛尔联合曲美他嗪治疗冠心病心力衰竭效果探讨[J].世界中医药,2015,10(12):1584-1585.
- [2]Nakamura Y,Turin T C,Rumana N,et al. Risk factors for heart failure and coronary heart disease mortality over 24-year follow-up period in Japan:NIPPON DATA80[J]. Cvd Prevention & Control,2010,5(3):97-103.
- [3]王爱琴.磷酸肌酸钠治疗 51 例冠心病合并心力衰竭的疗效观察[J].中国医学创新,2013,10(3):130-131.
- [4]邓恩平,黄汉光,李艳.磷酸肌酸钠治疗冠心病合并心力衰竭疗效观察[J].海南医学,2011,22(3):88-89.
- [5]徐茂凤,李永杰,代生厚,等.苦碟子对老年冠心病心力衰竭患者心功能的改善作用[J].中国老年学杂志,2010,30(16):2362-2363.
- [6]卢永昕.慢性心力衰竭的临床评估和治疗原则--2005 ACC/AHA 慢性心力衰竭治疗指南简介[J].临床心血管病杂志,2005,21(11):691-695.
- [7]夏铁崖.冠心病心力衰竭的诊断及治疗临床效果观察[J].中外医疗,2012,31(16):82-83.
- [8]Muntner P,Whittle J,Lynch AI,et al. Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure and Coronary Heart Disease,Stroke,Heart Failure, and Mortality:A Cohort Study[J]. Ann Intern Med,2015,163(5):329-338.
- [9]高继梅,汤诺.冠心病慢性心衰的中医辨证治疗近况[J].环球中医药,2015,8(s2):272.
- [10]王贤良,毛静远,赵志强,等.冠心病心力衰竭的中医药治疗研

- 究概况[J].中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(2):202-203.
- [11]梁涛.加味椒目瓜蒌汤治疗冠心病心力衰竭气虚痰瘀、水饮内停证的临床观察[D].长沙:湖南中医药大学,2015.
- [12]李湘玉,喻正科,蔡光先.冠心病舒张性心力衰竭的中医药研究进展[J].湖南中医杂志,2010,26(3):123-124.
- [13]张锦茹,阎红梅,马宝情.苦碟子注射液联合美托洛尔治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J].临床医学,2010,30(9):116-117.
- [14]Liao X,Zeng X B,Xie Y M,et al. Use propensity score method to analyze data about effectiveness of coronary heart disease treated by kudiezi injection[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2013,38(18):3172-3179.
- [15]刁克,逯艺,郭德刚.磷酸肌酸钠联合丹参多酚酸盐治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J].现代药物与临床,2017,32(3):419-422.
- [16]景增秀,赵玉娟.苦碟子注射液联合磷酸肌酸钠对老年冠心病心力衰竭患者心功能的改善作用[J].中医药信息,2014,(4):116-117.
- [17]Guo-han C,Jian-hua G,Xuan H,et al. Role of creatine phosphate as a myoprotective agent during coronary artery bypass graft in elderly patients[J]. Coron Artery Dis,2013,24(1):48-53.
- [18]Miyazaki C,Redfield MM,Powell BD,et al. Dyssynchrony indices to predict response to cardiac resynchronization therapy:a comprehensive prospective single-center study[J]. Circ Heart Fail,2010,3(5):565-573.
- [19]谢延娟.磷酸肌酸钠联合苦碟子注射液改善老年冠心病心力衰竭患者心功能的应用研究[J].世界临床医学,2015,9(10):155.
- [20]王波,欧阳艳红,方小丽,等.苦碟子联合磷酸肌酸钠对冠心病合并心力衰竭患者血清脂联素水平及心功能的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(19):5510-5512.

(2018-09-10 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 2757 页)

- [4]Brown TD,Johnston RC,Saltzman CL,et al. Posttraumatic osteoarthritis:a first estimate of incidence, prevalence, and burden of disease[J]. J Orthop Trauma,2006,20(10):739-744.
- [5]Jordan JM,Linder GF,Renner JB,et al. The impact of arthritis in rural populations[J]. Arthritis Care Res,1995,8(4):242-250.
- [6]Shen CL,Smith BJ,Lo DF,et al. Dietary polyphenols and mechanisms of osteoarthritis[J]. J Nutr Biochem,2012,23(11):1367-1377.
- [7]Haseeb A,Haqqi TM. Immunopathogenesis of osteoarthritis[J]. Clin Immunol,2013,146(3):185-196.
- [8]Natoli RM,Scott CC,Athanasiou KA. Temporal effects of impact on articular cartilage cell death, gene expression, matrix biochemistry, and biomechanics[J]. Ann Biomed Eng,2008,36(5):780-792.
- [9]苏雅红.活血化瘀法加补肾法治疗膝关节性关节的临床研究[C].泛中医论坛,思考中医——经典中医的特色和优势,南宁. 2006:7.
- [10]邱建文,王禹燕,麦少云,等.针灸治疗膝关节骨性关节炎 45 例

临床观察[J].中医药导报,2012,18(12):62-64.

- [11]Troeborg L,Nagase H. Proteases involved in cartilage matrix degradation in osteoarthritis[J]. Biochim Biophys Acta,2012,1824(1):133-45.
- [12]Nagase H. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases[J]. Biol Chem,1997,378(3-4):151-160.
- [13]Lugo JP,Saiyed ZM,Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Nutr J,2016,15:14.
- [14]王平,古恩鹏,曹闯喆.活血化瘀膏对早中期膝骨性关节炎关节液 NO 和 MMP-13 的影响研究[J].天津中医药,2010,27(3):192-193.
- [15]孙娜.健骨方对兔膝关节关节炎软骨的影响及治疗膝关节关节炎的临床观察[D].济南:山东中医药大学,2011.

(2018-01-26 收稿 责任编辑:王明)