

• 临床研究 •

玻璃酸钠联合仙灵骨葆治疗膝骨关节炎的疗效及其作用机制

余跃伟¹ 刘臻博² 陈青植¹ 谢皇林¹ 刘忠国¹

【摘要】 目的 探讨玻璃酸钠注射液关节腔注射联合仙灵骨葆胶囊口服治疗膝骨关节炎的临床疗效及其作用机制。**方法** 选取 2021 年 7 月至 2023 年 6 月于厦门市第三医院门诊治疗的膝骨关节炎患者 50 例，按照随机数字表法将入选患者分为对照组和观察组各 25 例，对照组关节腔内注射玻璃酸钠注射液，观察组关节腔内注射玻璃酸钠注射液联合口服仙灵骨葆胶囊，两组患者都连续治疗 5 周。比较两组患者的临床疗效，包括治疗前后视觉模拟评分（visual analogue scale, VAS）和 Lysholm 膝关节功能评分。比较两组患者治疗前后关节液中炎症细胞因子（TNF- α 、IL-1 β ）和基质金属蛋白酶（MMP3、MMP9）的表达变化。**结果** 两组患者 VAS 评分和 Lysholm 膝关节功能评分在治疗后均明显优于本组治疗前（ $P < 0.05$ ），而且观察组治疗后 VAS 评分和 Lysholm 评分均明显优于对照组（ $P < 0.05$ ）。治疗后关节液中 TNF- α 、IL-1 β 、MMP3、MMP9 表达水平均明显低于本组治疗前（ $P < 0.05$ ），且观察组中的表达下降较对照组明显。**结论** 玻璃酸钠注射联合仙灵骨葆口服治疗膝骨关节炎的效果明显，它们通过下调 TNF- α 、IL-1 β 、MMP3、MMP9 的表达减轻膝关节软骨的破坏，缓解膝关节疼痛，改善膝关节功能，该治疗方法具有良好的临床应用价值。

【关键词】 玻璃酸钠；仙灵骨葆；骨关节炎**【中图分类号】** R684.3 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2024)06-0025-04

膝骨关节炎（knee osteoarthritis, KOA）是一种以关节软骨细胞凋亡和软骨细胞外基质降解，伴随软骨下骨硬化、骨赘形成及非特异性滑膜炎反应的关节疾病^[1]。目前关节腔内玻璃酸钠注射在缓解膝关节疼痛方面已取得一定疗效^[2]，但仍不完全令人满意。仙灵骨葆胶囊不仅能阻碍骨破坏，减少骨量丢失；还能促进骨生成，提高关节软骨厚度^[3]。本研究探讨玻璃酸钠注射联合仙灵骨葆胶囊口服治疗 KOA 的临床疗效，观察该治疗方案对细胞炎症因子及基质金属蛋白酶的影响，探讨 KOA 发生、发展的分子机制。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 7 月至 2023 年 6 月于厦门市第三医院门诊治疗的 KOA 患者 50 例作为研究对象。KOA 符合《中华风湿学会 2002 年颁布的膝骨性关节炎诊断标准》。临床表现为：（1）近 1 个月内经常有膝关节疼痛；（2）活动时摩擦音；（3）晨僵 ≤ 30 min；（4）年龄 ≥ 40 岁；（5）膝关节骨端肥大。符合（1）+（2）+（3）+（4）条或（1）+（2）+（3）+（5）条诊断为 KOA。纳入标准：Kellgren-Lawrance 分级 I、II、III 级的

KOA 患者。排除标准：患有自身免疫性疾病如风湿性关节炎、类风湿关节炎、骨结核、色素沉着绒毛结节性滑膜炎、痛风性关节炎、血友病性关节炎、感染性关节炎、滑膜软骨瘤、滑膜肉瘤或其他关节炎等；近期有类固醇药物使用史；膝关节重大创伤、严重肝肾功能障碍、严重心脑血管疾病、肿瘤及精神病。按照随机数字表法将入选患者分为观察组和对照组。观察组男 7 例，女 18 例；年龄 40~73（58.88 \pm 8.89）岁。对照组男 9 例，女 16 例；年龄 40~75（59.60 \pm 7.34）岁。两组患者的性别和年龄比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性。本研究经厦门市第三医院伦理委员会审核批准，患者或其家属对本研究均知情同意。

1.2 治疗方法 对照组患者给予单独关节腔内注射玻璃酸钠注射液（生化学工业株式会社）治疗，每周 1 次，每次 25 mg，连续 5 周。观察组在对照组治疗基础上，口服仙灵骨葆胶囊〔国药集团同济堂（贵州）制药有限公司〕治疗，每日 2 次，每次 1.5 g，连续 5 周。

1.3 观察指标 （1）临床疗效：观察两组患者治

基金项目：福建中医药大学校管课题临床专项（XB2021101）；厦门市医疗卫生指导性项目（3502Z20214ZD1289）

作者单位：1 福建省厦门市第三医院骨科，厦门 361000；2 福建省厦门市第三医院中医骨伤科，厦门 361000

通信作者：刘臻博，Email: tinabb0808@163.com

DOI: 10.20148/j.fmj.2024.06.007

疗前后疼痛程度的变化,采用视觉模拟评分法 (visual analogue score, VAS),分值为 0~10 分,0 分为无痛,10 分为最痛,分值越高疼痛越重。观察两组患者治疗前后膝关节肿胀、跛行、交锁、稳定性及上下楼梯困难程度等 Lysholm 关节功能评分的变化,分值越高功能越好。(2)炎症细胞因子的表达水平:采用酶联免疫吸附测定两组患者治疗前后关节液中的炎症细胞因子 (TNF- α 、IL-1 β)、基质金属蛋白酶 (MMP3、MMP9) 表达水平,比较两组患者治疗前后的表达水平改变。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料符合正态分布且方差齐,采用两样本 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 VAS 评分比较 两组患者治疗后的 VAS 评分均明显低于本组治疗前 ($P<0.05$),而且观察组治疗后的 VAS 评分比对照组低 ($P<0.05$),见表 1。

2.2 Lysholm 关节功能评分比较 两组患者治疗后的 Lysholm 关节功能评分均明显高于本组治疗前 ($P<0.05$),而且观察组治疗后的 Lysholm 关节功能评分比对照组高 ($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组患者治疗前后的 VAS 评分比较
($n=25$, 分, $\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	5.440 \pm 0.712	2.000 \pm 0.646	17.900	<0.001
对照组	5.400 \pm 0.866	2.760 \pm 0.663	12.100	<0.001
t 值	0.178	-4.106		
P 值	0.859	<0.001		

表 2 两组患者治疗前后的 Lysholm 关节功能评分比较
($n=25$, 分, $\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	37.120 \pm 7.061	74.360 \pm 7.359	-18.257	<0.001
对照组	37.320 \pm 7.728	63.240 \pm 6.254	-13.036	<0.001
t 值	-0.096	5.757		
P 值	0.924	<0.001		

2.3 关节液中的炎症细胞因子表达水平比较 两组患者治疗后的炎症细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 表达水平均明显低于本组治疗前 ($P<0.05$),而且观察组治疗后的 TNF- α 、IL-1 β 细胞炎症因子表达水平比对照组低 ($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后关节液中的炎症细胞因子表达水平比较 ($n=25$, $\bar{x}\pm s$)

组别	TNF- α (ng / L)				IL-1 β (μ g / L)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	156.016 \pm 1.641	96.004 \pm 1.995	116.150	<0.001	90.196 \pm 2.643	49.936 \pm 1.677	64.302	<0.001
对照组	155.844 \pm 1.633	115.360 \pm 1.682	86.351	<0.001	90.132 \pm 1.898	60.400 \pm 1.775	57.213	<0.001
t 值	0.372	-37.087			0.098	-21.425		
P 值	0.712	<0.001			0.922	<0.001		

2.4 关节液中的基质金属蛋白酶表达水平比较 两组患者治疗后的基质金属蛋白酶 MMP3、MMP9 表达水平均明显低于本组治疗前 ($P<0.05$),而

且观察组治疗后的 MMP3、MMP9 表达水平比对照组低 ($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后关节液中的基质金属蛋白酶表达水平比较 ($n=25$, μ g / L, $\bar{x}\pm s$)

组别	MMP3				MMP9			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	199.520 \pm 4.629	130.240 \pm 2.332	66.830	<0.001	322.400 \pm 4.592	161.880 \pm 3.723	135.770	<0.001
对照组	200.680 \pm 4.931	155.600 \pm 2.102	42.054	<0.001	323.040 \pm 4.067	201.760 \pm 6.515	78.960	<0.001
t 值	-0.858	-40.388			-0.522	-26.575		
P 值	0.395	<0.001			0.604	<0.001		

3 讨论

膝骨关节炎是以膝关节肿痛、关节活动功能受

限为主要症状的常见退行性骨关节疾病,主要以关节软骨破坏为主,同时累及整个关节,通常可侵犯

软骨下骨、关节囊、滑膜、韧带以及关节周围肌肉,进一步造成关节软骨退变、纤维化断裂,甚至出现整个关节面软骨剥脱^[4-5]。临床上广泛应用玻璃酸钠注射液关节腔内注射治疗膝骨关节炎,取得了一定的效果^[6]。本文深入探讨了玻璃酸钠关节腔内注射联合仙灵骨葆胶囊口服治疗 KOA 的临床疗效,结果发现玻璃酸钠注射联合仙灵骨葆胶囊口服较单独关节腔内玻璃酸钠注射,无论是在 VAS 疼痛评分,还是在 Lysholm 关节功能评分方面都具有更好的疗效,说明仙灵骨葆胶囊在治疗 KOA 过程中,能够协同改善患者的膝关节疼痛症状,促使膝关节功能的恢复。这是因为,仙灵骨葆胶囊由淫羊藿、续断、补骨脂等中药组成,具有双向调节骨代谢的功能,既能够减少骨量丢失,阻止骨破坏,延缓 KOA 的发生发展,又能够促进新骨的生成,加速关节软骨的代谢和再生,增加关节软骨的厚度,修复关节软骨下的骨质破坏,恢复膝关节周围的骨量^[7]。其他研究也表明,仙灵骨葆胶囊具有活血通络、滋补肝肾及强筋壮骨等功效,能够提高关节术后骨密度及改善关节术后的功能^[8]。

联合使用关节腔内玻璃酸钠注射与口服仙灵骨葆胶囊治疗 KOA 的药理作用可能与膝关节内的炎症微环境得到控制以及抑制软骨破坏密切相关。体外研究也表明,仙灵骨葆胶囊中的多种植物化学成分能够通过调节 JNK 和 PI3K 信号传导的炎症反应,抑制软骨细胞凋亡^[9]。炎症是膝骨关节炎发生发展的重要分子机制,参与软骨细胞外基质的降解以及软骨细胞的破坏,导致膝关节的疼痛、肿胀、功能障碍,加速骨关节炎的进展^[10]。IL-1 β 被认为是软骨细胞、滑膜细胞、成骨细胞和白细胞等所分泌的最重要的炎症细胞因子,其能够单独或协同其他细胞因子作用于关节软骨,加剧关节炎症反应,促使关节软骨组织降解^[11]。TNF- α 能够单独或联合 IL-1 β 、IL-6、IL-8 等炎症细胞因子发挥作用,通过刺激滑膜细胞、软骨细胞及软骨下骨细胞产生并分泌 MMP3、MMP9 等金属基质蛋白酶,促使软骨细胞外基质中的胶原蛋白及蛋白聚糖降解,抑制 II 型胶原蛋白及蛋白聚糖的合成代谢,打破稳定的软骨细胞生存微环境,加速软骨细胞死亡,破坏关节软骨^[12]。因此,进一步研究两组患者关节液中的炎症细胞因子(TNF- α 、IL-1 β)与细胞外基质降解相关分子(MMP3、MMP9)的表达水平变化,能够更好地阐明联合使用关节腔内玻璃酸钠注射与仙灵骨葆胶囊口服治疗 KOA 的药理机制。本

研究发现使用关节腔内玻璃酸钠注射结合仙灵骨葆胶囊口服和单独关节腔内玻璃酸钠注射均能降低关节液中的炎症细胞因子的表达,而且使用关节腔内玻璃酸钠注射结合仙灵骨葆胶囊口服的炎症细胞因子表达下降更为明显,说明口服仙灵骨葆胶囊能够在骨关节进展过程中协同玻璃酸钠抑制膝关节炎,减少 TNF- α 、IL-1 β 炎症细胞因子的表达,从而缓解膝关节疼痛症状。此外,本研究发现关节腔内玻璃酸钠注射结合仙灵骨葆胶囊口服和单独使用关节腔内玻璃酸钠注射均能减少关节液中的基质金属蛋白酶的表达,而关节腔内玻璃酸钠注射结合仙灵骨葆胶囊口服组的基质金属蛋白酶表达下降尤为显著,说明口服仙灵骨葆胶囊能够在骨关节炎进展过程中抑制软骨的分解代谢,减少 MMP3、MMP9 分解代谢酶的表达,从而保护关节软骨,延缓膝骨关节炎的发生发展。

综上所述,在 KOA 的治疗过程中,在关节腔内玻璃酸钠注射的基础上联合口服仙灵骨葆胶囊,能够有效地进一步减少关节内炎症细胞因子和基质金属蛋白酶的分泌,减轻膝关节内炎症反应,降低关节软骨的分解代谢,保护关节软骨,改善膝关节的疼痛症状和恢复膝关节的功能,值得临床上进一步推广应用。

参考文献

- [1] LESPASIO M J, PIUZZI N S, HUSNI M E, et al. Knee osteoarthritis: a Primer [J]. Perm J, 2017, 21 (16): 183.
- [2] HABIBI A A, KARIA R J, WARD S A, et al. Patient-reported outcomes following intra-articular hyaluronic acid for knee osteoarthritis [J]. J Arthroplasty, 2023, 38 (6S): S36-S41.
- [3] 李强, 张柳, 李震, 等. 仙灵骨葆延缓前交叉韧带切断后大鼠关节软骨退行性变的研究 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2009, 23 (3): 294-298.
- [4] CHARLIER E, DEROYER C, CIREGIA F, et al. Chondrocyte dedifferentiation and osteoarthritis (OA) [J]. Biochem Pharmacol, 2019, 165: 49-65.
- [5] JANG S, LEE K, JU J H. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (5): 2619.
- [6] BABU A, CHANNAVEERA C, GUPTA A, et al. Clinical and radiological efficacy of single-dose intra-articular high-molecular-weight hyaluronic acid in knee osteoarthritis [J]. J Family Med Prim Care, 2023, 12 (8): 1692-1696.
- [7] 童静玲, 朱让腾, 罗利飞. 仙灵骨葆联合康复运动对大鼠骨关节炎炎症因子 mRNA 表达的影响 [J]. 新中医, 2017, 49 (11): 368-369.
- [8] 麦敏军, 古波, 黎居雄, 等. 仙灵骨葆胶囊联合髋关节置换术治疗老年股骨颈骨折合并骨质疏松的疗效分析 [J]. 广西医科

大学学报, 2019, 36 (1): 114-117.

- [9] WU X W, SUN S, WU X Y, et al. Multitech-based study on medicinal material basis and action mechanism of herbal formula xian-ling-gu-bao capsule in treatment of osteoarthritis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 6986372.
- [10] GENG R Z, LI J Y, YU C, et al. Knee osteoarthritis: current status and research progress in treatment (Review) [J]. Exp Ther Med, 2023, 26 (4): 481.
- [11] LU R, WANG Y G, QU Y K, et al. Dihydrocaffeic acid im-

proves IL-1 β -induced inflammation and cartilage degradation via inhibiting NF- κ B and MAPK signalling pathways [J]. Bone Joint Res, 2023, 12 (4): 259-273.

- [12] KUMAR S, KUMAR H, MITTAL A, et al. Correlation between synovial fluid levels of matrix metalloproteinase's (MMP-1, MMP-3, and MMP-9) and TNF- α with the severity of osteoarthritis knee in rural indian population [J]. Indian J Orthop, 2023, 57 (10): 1659-1666.

• 临床研究 •

晚期卵巢癌行经剑突下胸膜外心膈角淋巴结切除 13 例分析

卢永伟 林翠波 江信燕 陈 建 刘 彬 何海新

【摘要】 目的 探讨晚期上皮性卵巢癌患者行经剑突下胸膜外心膈角淋巴结切除的疗效及安全性。**方法** 选择 2022 年 1 月至 2023 年 12 月在福建省肿瘤医院行剑突下胸膜外心膈角淋巴结切除术的 13 例原发性上皮性卵巢癌患者为研究对象, 回顾性分析患者的临床、病理资料。**结果** 13 例行经剑突下胸膜外心膈角淋巴结切除术的患者均达到满意减瘤, 其中 11 例 (84.6%) 患者达到肉眼无残留 (R0)。心膈角淋巴结转移术前影像学与术后病理诊断的一致率为 84.6%。所有患者均同时接受了横膈腹膜切除, 无一例患者术中放置胸腔引流管, 术后 3 例 (23.1%) 患者出现中一大量的胸腔积液, 经胸腔穿刺置管引流后均得到好转, 拔管时间 4d (3d、4d、5d)。其他与心膈角淋巴结切除相关的常见并发症如气胸、肺炎、胸膜炎等未发现。**结论** 对于术前影像学提示心膈角淋巴结转移的晚期上皮性卵巢癌患者, 若腹腔内病灶可达到满意减瘤, 可采用经剑突下胸膜外入路的心膈角淋巴结切除术, 该方法安全有效。

【关键词】 上皮性卵巢癌; 肿瘤细胞减灭术; 经剑突下胸膜外心膈角淋巴结切除术; 并发症

【中图分类号】 R737.31 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2024)06-0028-04

卵巢癌是严重威胁女性生命健康的妇科恶性肿瘤^[1], 超过 75% 的病例确诊时已为晚期 [国际妇产科联盟 (FIGO) III_c~IV 期], 伴有明显的腹膜和/或腹外转移^[2]。卵巢癌最重要的预后目标是实现完全的宏观肿瘤细胞减少, 这可能显著提高总生存期 (OS) 和无进展生存期 (PFS)^[3-4]。通过超根治手术切除所有可见肿瘤, 在 FIGO III 期和 IV 期上皮性卵巢癌 (EOC) 伴有腹外疾病扩散的患者中发现了这种做法的益处^[5]。心膈角淋巴结是卵巢癌最常见的腹外扩散部位之一, 完整切除心膈角淋巴结 (CPLNs) 有利于达到满意肿瘤细胞减灭术, 甚至达到肉眼无残留肿瘤 (R₀ 切除)。本研究采用经剑突下胸膜外入路行 CPLNs 切除术, 回顾性分析 13 例手术患者的临床、病理资料, 包括手术治疗及术后辅助治疗情况等, 探讨该术式的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2022 年 1 月至 2023 年 12 月在福建省肿瘤医院接受经剑突下胸膜外心膈角淋巴结切除治疗的 13 例晚期卵巢癌患者的资料。入选标准: (1) 2009 年 FIGO 分期 III_c~IV 期晚期卵巢; (2) 年龄 ≥ 18 岁, 体能评分 0~1 分, 心肺功能评估能耐受大手术; (3) 术前 CT 或全身正电子发射计算机断层显像 (PET-CT) 检查患者心膈角淋巴结肿大或转移。排除标准: (1) 心、肺、肝肾等重要脏器功能障碍不能耐受手术及化疗者; (2) 不配合治疗者。共有 13 例患者符合入组标准。患者年龄 39~64 (54.86 \pm 9.38) 岁。本研究通过医院伦理委员会审查通过 (编号: K2024-066-01), 入组患者均签署知情同意书。

1.2 方法 患者术前均行 CT 或全身 PET-CT 检

作者单位: 福建医科大学肿瘤临床医学院 福建省肿瘤医院妇科, 福州 350014

通信作者: 何海新, Email: 63804657@qq.com

DOI: 10.20148/j.fmj.2024.06.008