

四神煎联合二甲双胍治疗肝肾亏虚型糖尿病性骨关节炎的临床研究

程 洋¹, 周 中^{1*}

(1.南京中医药大学附属江苏省中西医结合医院, 江苏省南京市, 210014; *1776861615@qq.com)

摘 要: 探讨四神煎联合二甲双胍治疗肝肾亏虚型糖尿病性膝骨关节炎的临床疗效, 评估其对血糖控制、关节功能及疼痛缓解的协同作用。运用随机分组和对照试验, 将 88 例肝肾亏虚型 DKOA 的患者分成对照组与实验组, 每组 44 位患者。对照组采用二甲双胍治疗, 实验组为二甲双胍与四神煎联合应用。通过空腹血糖、WOMAC、HCC、VAS 及 Lysholm 评分评估疗效。结果显示实验组血糖控制优于对照组, WOMAC、VAS 评分低于对照组, HSS、Lysholm 评分高于对照组 ($P<0.05$)。四神煎联合二甲双胍可有效改善 DKOA 患者血糖水平, 减轻关节疼痛并促进功能恢复, 具有协同疗效。

关键词: 四神煎; 二甲双胍; 糖尿病性骨关节炎; 关节功能评分

引言

糖尿病性膝骨关节炎 (Diabetic Knee Osteoarthritis, DKOA) 是老龄化社会面临的重大公共卫生挑战, DKOA 的发病机制与高血糖引发的代谢紊乱、炎症反应以及胰岛素抵抗紧密相连。从流行病学数据来看, 40 岁以上的中老年人当中, OA 的总体患病率会随着年龄的增长而逐步上升。从最初的 6.5% 逐渐攀升至 36.4%。其中, 男性群体的患病率从 4.3% 增长至 27.3%, 而女性群体则从 8.8% 增长至 42.7% [1], 而 2 型糖尿病患者的 OA 发生风险显著增加, 两者共病率随年龄增长呈上升趋势 [2, 3]。研究表明, 持续高血糖状态通过促进晚期糖基化终末产物 (AGEs) 蓄积、激活氧化应激通路及促炎因子 (如 IL-6、TNF- α) 释放, 加速软骨基质降解与软骨下骨重塑异常 [4, 5]; 同时, 胰岛素抵抗可导致关节局部代谢微环境失衡, 抑制软骨细胞修复能力, 形成“代谢-炎症-退变”的恶性循环 [6]。这一病理特征使得 DKOA 患者常表现为更严重的关节疼痛、功能障碍及影像学进展, 传统单一疗法往往难以兼顾血糖调控与关节保护需求。

目前临床治疗 DKOA 面临双重困境: 一方面, 二甲双胍作为 2 型糖尿病一线药物, 虽能改善胰岛素敏感性并潜在抑制炎症反应, 但对关节结构修复作用有限; 另一方面, 常规非甾体抗炎药可能加重代谢负担, 而外科干预存在较高并发症风险。近年研究提示, 中医药复方通过多靶点调控可能在代谢-骨关节轴协同干预中展现优势。四神煎源自《验方新编》, 由黄芪、远志、石斛、牛膝、金银花等组成, 具有益气养阴、祛瘀通络之效。现代药理学证实, 其组分黄芪多糖可降低大鼠软骨细胞内 ROS 活性氧水平、抑制软骨降解酶 MMP-13 表达从而抑制关节大鼠软骨细胞凋亡 [7, 8], 牛膝皂苷使关节滑膜液内炎症因子以及基质金属蛋白酶等含量降低从而减轻炎症和软骨损伤 [9]。这些特性提示四神煎可能通过调节糖代谢、抑制炎症级联反应、保护软骨细胞等多途径发挥治疗作用。

基于此, 本研究拟探讨四神煎联合二甲双胍对 DKOA 患者的协同效应, 重点评价其对关节功能、炎症标志物及软骨代谢指标的影响, 旨在为构建“糖-骨共治”的中西医结合治疗方案提供循证依据。该研究不仅对延缓 DKOA 进展具有重要临床价值, 也为代谢性骨关节疾病的机制探索开辟新视角。

1 临床资料与方法

1.1 临床资料

本研究选取了2022年10月至2025年2月期间在江苏省中西医结合医院就诊的88例肝肾亏虚型DKOA患者作为研究对象。所有患者根据入院顺序分为对照组和实验组。对照组包含44名DKOA患者,接受传统常规护理治疗;实验组包含44名DKOA患者,在对照组的基础上联合使用四神煎治疗。研究团队对两组患者的一般资料进行了比较,包括年龄、病程等基本信息。统计结果表明,两组在这些临床特征上没有显著差异($P>0.05$),具有较好的可比性。相关数据如表1:

表1 研究对象资料

组别	例数	年龄(岁)	病程(年)
对照组	44	59.77 ± 5.68	5.02 ± 1.49
实验组	44	61.98 ± 6.56	4.50 ± 1.23

1.2 西医诊断标准

本研究中,骨关节炎诊断标准参考《膝骨关节炎中西医结合诊疗指南(2023年版)》[10]:(1)近1个月内出现反复的膝关节疼痛;(2)年龄 ≥ 50 岁;(3)晨僵 ≤ 30 分钟;(4)活动有关节骨擦音(感);(5)X线提示关节间隙变窄、软骨下骨硬化和/或囊性变、关节缘骨赘形成;(6)MRI提示软骨损伤、骨赘形成、软骨下骨骨髓水肿和(或)囊性变、半月板退行性撕裂、软骨部分或全层缺失;满足以上1、2、3、4或1、5或1、6中的任意一项,即可诊断为膝骨关节炎。

糖尿病的诊断标准参考《2型糖尿病中西医结合诊疗指南(2024年版)》[11]:(1)典型糖尿病症状(烦渴、多尿、多食、不明原因体重下降);(2)随机血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$;(3)或空腹血糖 $\geq 7.0\text{mmol/L}$;(4)或OGTT 2小时血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$;(5)或HbA1c $\geq 6.5\%$ 。

仅在同时满足糖尿病和膝骨关节炎的诊断标准下,方可确诊为DKOA。

1.3 中医辨证分析

根据《膝骨关节炎(膝痹)中西医结合临床实践指南》[12],肝肾亏虚型OA的临床表现为:关节隐隐作痛,屈伸不利,可见关节变形;腰膝酸软无力,酸困疼痛,遇劳更甚;舌质红、少苔、脉细数或舌质淡胖、苔白、脉沉迟无力。

1.4 纳入和排除标准

纳入标准:(1)符合OA的诊断标准;(2)符合2型糖尿病的诊断标准。

排除标准:(1)不符合纳入标准的患者;(2)伴有糖尿病其他严重并发症者;(3)其他疾病所导致的膝关节疾病者,如类风湿、痛风等;(4)对所使用药物过敏的患者;(5)无法表达或不配合调查的患者。

1.5 治疗方法

本研究共纳入符合上述标准的88例患者,借助随机数字表这一科学工具,随机划分成对照组与实验组,每组均包含44名患者。两组均进行常规治疗:(1)监测空腹血糖:患者需定期监测空腹血糖值;(2)饮食管理:建议患者低糖、低脂饮食,控制每日摄入量;(3)药物治疗:遵医嘱服用非甾体类药物(如昔布类)减轻炎症反应引起的症状和体征。

对照组患者采用盐酸二甲双胍缓释片(国药准字H20051289)开展治疗,用药剂量设定为0.5g,给药频率为每日1次,且需在晚餐期间同步服用。实验组在对照组治疗方案的基础之上,口服加味四神煎联合治疗。加味四神煎的方剂组成如下:生黄芪60g、远志肉10g、牛膝10g、石斛10g、金银花15g。若患者关节疼痛症状明显,可适当加入乳香、没药各6g,以增强活血化瘀、通络止痛的效果;若肝肾亏虚症状明显,可加入杜

仲、桑寄生各 10g，以进一步补益肝肾。中药由本院药房统一提供，每日 1 剂，采用以下煎制方法：药材浸泡半小时后加水煎煮。武火煮沸后文火煎煮半小时，倒取药液 500ml，早晚温服。

1.6 观察指标

在治疗的第 2 周、第 4 周和第 8 周节点，分别对对照组与实验组患者实施全面性评估：借助血糖检测仪测量患者的空腹血糖（FPG）水平[14]，能够直观体现机体基础血糖状态，是评判血糖管控效果的关键依据。利用西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数（WOMAC）对患者的膝关节功能进行量化分析[15]，此指数涵盖疼痛、关节僵硬以及功能受限三个维度，评分范围为 0 至 96 分，分数越高，代表膝关节功能受损越严重。运用视觉模拟评分法（VAS）来衡量患者膝关节的疼痛程度[16]，以一条 10 厘米长的线段为载体，线段两端分别标注 0（无疼痛感）和 10（极度疼痛），患者依据自身的疼痛感知在线段上做标记，从起点到标记点的距离便是 VAS 评分。采用美国特种外科医院膝关节评分系统（HSS 评分）[17]，该系统综合考量疼痛状况、关节功能、活动范围、肌肉力量、屈曲畸形程度以及关节稳定性等多项观测指标，能够全方位、精确地反映膝关节的实际功能状态，满分为 100 分，得分越高说明膝关节功能越佳。

1.7 统计学方法

在本研究中，选用 SPSS 25.0 统计学软件分析与处理。对于计量资料，统一以均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）的形式予以表示。在组内数据处理方面，针对治疗前后的数据对比，运用配对 t 检验的方法，以分析治疗方案对同一组患者自身的影响；组与组之间的数据比较采用独立样本 t 检验，用于评估两组治疗效果的差异。本研究将 $p < 0.05$ 设定为差异具备统计学意义的标准，以此充分保障研究结果的可靠性与科学性。

2 结果

2.1 两组患者血糖水平对比

通过对两组血糖值的变化分析，实验组在治疗过程中展现出较为明显的血糖改善效果。在治疗 8 周后，实验组的血糖水平显著降低，且差异具有高度统计学意义（ $P < 0.05$ ）。这些结果表明，四神煎联合二甲双胍治疗对 DKOA 患者的血糖控制具有显著的优势，见表 2。

表 2 患者空腹血糖水平

组别	治疗前	2 周	4 周	8 周
实验组	9.74±0.82	9.08±0.89	8.72±0.93	7.25±0.85
对照组	9.78±0.76	9.23±0.81	9.12±0.81	7.89±0.79
t	-0.22	-0.831	-2.124	-3.652
p	0.826	0.408	0.037	<0.001

2.2 膝关节评分

四神煎联合二甲双胍治疗 DKOA 的效果在本研究中表现出显著的临床优势。尽管治疗初期两组之间的差异不大，但随着治疗的推进（尤其是 8 周时），实验组在多个评估指标（WOMAC、HSS、VAS 和 Lysholm 评分， $p < 0.05$ ，见表 3、4、5、6）上的改善均显著优于对照组。这一结果提示，联合治疗可能需要一定的时间才能充分发挥其疗效，尤其在膝关节功能的改善和疼痛的缓解方面。实验组的显著改善反映了四神煎与二甲双胍的协同效应，可能在缓解关节症状、提高功能和生活质量方面起到了积极作用。因此，这一治疗方案在临床应用中具有一定的潜力，尤其适用于糖尿病相关的膝骨关节炎患者。

表 3 WOMAC 评分结果

组别	治疗前	2 周	4 周	8 周
实验组	49.95±8.75	45.39±8.68	40.75±8.66	34.75±8.71
对照组	49.50±9.13	46.50±8.97	43.95±8.96	41.39±8.98
t	0.238	-0.592	-1.706	-3.518
p	0.812	0.556	0.092	<0.001

表 4 HSS 评分结果

组别	治疗前	2 周	4 周	8 周
实验组	56.43±6.19	58.11±6.18	61.59±6.15	66.16±6.55
对照组	56.50±6.15	57.45±6.22	59.50±6.33	61.05±6.44
t	-0.052	0.498	1.571	3.692
p	0.959	0.62	0.12	<0.001

表 5 VAS 评分结果

组别	治疗前	2 周	4 周	8 周
实验组	4.39±1.13	3.68±1.01	3.41±0.84	2.77±0.74
对照组	4.36±1.20	3.80±1.39	3.66±1.20	3.36±0.92
t	0.092	-0.439	-1.131	-3.321
p	0.927	0.662	0.261	<0.001

表 6 Lysholm 评分结果

组别	治疗前	2 周	4 周	8 周
实验组	48.59±7.28	50.66±7.63	53.66±7.49	59.48±7.14
对照组	48.61±7.77	49.73±7.96	51.07±8.04	54.20±7.90
t	-0.014	0.561	1.565	3.284
p	0.989	0.577	0.121	<0.001

3 讨论

糖尿病性膝骨关节炎（DKOA）是一种常见的伴随症状，影响着 2 型糖尿病患者的生活质量。由于糖尿病患者的代谢紊乱、慢性炎症反应和胰岛素抵抗等因素[18]，常规治疗手段在缓解症状、改善关节功能及抑制疾病进展方面存在一定局限性。因此，本研究提出四神煎联合二甲双胍治疗 DKOA 的策略，并探索其协同效应。本研究聚焦于四神煎联合二甲双胍治疗 DKOA，从多个维度对治疗效果进行了评估，结果显示该联合治疗方案展现出显著优势。

在血糖控制方面，实验组和对照组在治疗后血糖水平均有所下降，但实验组下降更为显著。二甲双胍作为经典降糖药，通过改善胰岛素抵抗、减少肝脏葡萄糖输出等机制降低血糖[23]。而四神煎中的牛膝皂苷可通过 AMPK 信号通路改善胰岛素抵抗[13]，与二甲双胍协同作用，进一步优化血糖控制，这对缓解 DKOA 因高血糖导致的关节损伤进程意义重大。高血糖状态下，糖基化终末产物（AGEs）生成增加，AGEs 与关节组织中的蛋白质结合，破坏软骨基质结构，加速软骨退变[19]。有效控制血糖可减少 AGEs 产生，从根源上减轻关节损伤。Chen 和 Alblowi 的研究成果表明，2 型糖尿病患者的骨重建能力呈现下降态势，其中关节软骨下骨的骨重建受影响尤为显著[20, 21]。

关节功能改善上,实验组在 WOMAC、HSS、Lysholm 评分及 VAS 疼痛评分方面均优于对照组。WOMAC 评分反映关节疼痛、僵硬和功能障碍,实验组该评分显著降低,表明联合治疗能有效缓解关节疼痛、减轻僵硬程度、提升关节活动能力。HSS 和 Lysholm 评分的提升,进一步证实治疗后膝关节功能得到显著改善。VAS 评分降低说明患者疼痛感受明显减轻。四神煎中的黄芪多糖可下调 NF- κ B 通路,抑制软骨降解酶 MMP-13 表达,减少软骨基质降解,维持软骨结构完整性;石斛生物碱能够对 IL-1 β 诱导的软骨细胞发挥作用,其机制为降低 miR - 155 - 5p 的表达量,进而推动软骨细胞增殖,同时抑制细胞凋亡过程,最终实现对关节软骨的保护功效[22],这一结果提示,四神煎中的药物共同协同发挥治疗效应,从而提升了患者的关节功能及舒适度。这些作用与二甲双胍共同促进关节功能恢复。

此外,本研究的结果支持中西医结合治疗在 DKO A 中的应用前景。中医药复方的多靶点调控作用是其优势之一,能够针对 DKO A 的多种病理机制进行综合干预,而西医的药物治疗则在血糖控制及基础治疗上提供了必要支持。二者结合,不仅能够提高治疗效果,还能减轻单一治疗方案可能带来的副作用和风险,尤其是在传统非甾体抗炎药(NSAIDs)使用中可能加重代谢负担的情况下。

然而,本研究存在一定局限性。样本量相对较小,且未涉及长期随访,可能影响结果的普遍性和长期效果评估,未来研究可增加样本研究,提高结论可靠性。研究周期为 8 周,相对较短,难以评估联合治疗的长期效果和安全性,后续研究应延长观察时间,监测患者长期血糖控制、关节功能变化及潜在不良反应。

4 结论

本研究表明,四神煎联合二甲双胍治疗 DKO A 具有显著的临床疗效,尤其在血糖控制、膝关节功能改善和疼痛缓解方面表现突出。该联合治疗方案通过多途径作用,可能为 DKO A 的治疗提供新的思路。未来的研究应进一步深入探讨其机制、最优治疗方案以及长期疗效,为临床治疗提供更加充分的循证支持。

基金项目

江苏省自然科学基金(BK20221420)

参考文献

- [1] 帖小佳,郑如庚,赵梦,等.中国中老年人膝关节骨关节炎患病率的 Meta 分析[J].中国组织工程研究,2018,22(04): 650-656.
- [2] Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis[J]. Lancet, 2019, 393(10182): 1745-1759.
- [3] 高希武,吴疆,张帅,等.膝骨关节炎发生发展与糖尿病的相关性研究[J].当代医学,2021,27(17): 107-108.
- [4] 陈宏,蔡德鸿.高度糖基化终产物与骨质疏松[J].中国骨质疏松杂志,2002,(02): 93-95.
- [5] 蔡德鸿,陈宏,张桦,等.糖基化终末产物对破骨细胞骨吸收功能的影响[J].中华内分泌代谢杂志,2003,(01): 61-63.
- [6] Courties A, Sellam J. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are the links?[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2016, 122: 198-206.
- [7] 肖剑伟,周唯践,蔡旭,等.黄芪多糖抑制氧化应激致大鼠软骨细胞损伤及凋亡的作用机制分析[J].临床和实验医学杂志,2020,19(10): 1040-1044.
- [8] 李蕊,马辉,史胜奇.黄芪多糖通过调控 Wnt 信号通路对关节炎大鼠软骨细胞凋亡及 CHRNA7/MMP 水平的影响[J].辽宁中医杂志,2023,50(03): 188-192+224.
- [9] 高坤,张勇,陈大字,等.牛膝总皂苷干预兔膝骨关节炎滑膜液来源细胞因子的表达[J].中国组织工程研究,2019,23(33): 5317-5321.
- [10] 中华中医药学会.膝骨关节炎中西医结合诊疗指南(2023 年版)[J].中医正骨,2023,35(06): 1-10.
- [11] 仝小林,贾伟平,王秀阁,等.2 型糖尿病中西医结合诊疗指南[J].吉林中医药,2024,44(10): 1117-1127.

- [12] 许学猛, 刘文刚, 许树柴, 等. 膝关节炎(膝痹)中西医结合临床实践指南[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(22): 2827-2833.
- [13] Chen M, Liu G, Fang Z, et al. Buddleoside alleviates nonalcoholic steatohepatitis by targeting the AMPK-TFEB signaling pathway[J]. Autophagy, 2025: 1-19.
- [14] 国家老年医学中心, 中华医学会老年医学分会, 中国老年保健协会糖尿病专业委员会. 中国老年糖尿病诊疗指南(2024版)[J]. 协和医学杂志, 2024, 15(04): 771-800.
- [15] Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee[J]. J Rheumatol, 1988, 15(12): 1833-1840.
- [16] 万丽, 赵晴, 陈军, 等. 疼痛评估量表应用的中国专家共识(2020版)[J]. 中华疼痛学杂志, 2020, 16(3): 177-187.
- [17] Noble PC, Scuderi GR, Brekke AC, et al. Development of a new Knee Society scoring system[J]. Clin Orthop Relat Res, 2012, 470(1): 20-32.
- [18] 李辉, 谢兴文, 李宁, 等. 2型糖尿病与骨关节炎关系的研究进展[J]. 中医正骨, 2022, 34(10): 58-60+68.
- [19] 苏童, 徐进. 晚期糖基化终末产物促进骨关节炎的机制[J]. 河北医药, 2023, 45(17): 2679-2684.
- [20] Chen Y, Huang YC, Yan CH, et al. Abnormal subchondral bone remodeling and its association with articular cartilage degradation in knees of type 2 diabetes patients[J]. Bone Res, 2017, 5: 17034.
- [21] Alblowi J, Kayal RA, Siqueira M, et al. High levels of tumor necrosis factor-alpha contribute to accelerated loss of cartilage in diabetic fracture healing[J]. Am J Pathol, 2009, 175(4): 1574-1585.
- [22] 杨翊, 张奕, 陈超斌, 等. 石斛碱对 IL-1 β 诱导的软骨细胞增殖和凋亡的影响及其机制研究[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(06): 1338-1340.
- [23] 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(08): 668-695.