

壮骨关节胶囊联合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的临床研究

王志强¹, 许丹², 冯创¹

1. 新乡市第一人民医院 药学部, 河南 新乡 453000

2. 新乡市第一人民医院 骨科二病区, 河南 新乡 453000

摘要: **目的** 探讨壮骨关节胶囊联合玻璃酸钠注射液治疗膝骨关节炎的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 5 月—2019 年 11 月新乡市第一人民医院收治的膝骨关节炎患者 95 例, 根据数字表法将所有患者分为对照组 (47 例) 和治疗组 (48 例)。对照组给予玻璃酸钠注射液 2 mL, 每周 1 次。治疗组在对照组基础上口服壮骨关节胶囊, 0.9 g/次, 2 次/d。两组均持续治疗 12 周。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数 (WOMAC) 和血清学指标的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组的临床总有效率是 89.58%, 显著高于对照组 (68.09%, $P < 0.05$)。两组治疗后, 僵硬评分、关节疼痛评分、躯体功能评分、WOMAC 量表总评分均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 WOMAC 量表各评分均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 及白介素-6 (IL-6) 均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗组炎症因子水平低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 壮骨关节胶囊联合玻璃酸钠注射液治疗早期膝骨关节炎患者疗效肯定, 可有效改善膝骨关节炎临床症状, 调节血清炎症因子, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 壮骨关节胶囊; 玻璃酸钠注射液; 膝骨关节炎; 西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数; 白细胞介素-1 β ; 肿瘤坏死因子- α ; 白介素-6

中图分类号: R976 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)01-0126-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.01.025

Clinical study of Zhuanggu Guanjie Capsules combined with sodium hyaluronate in treatment of knee osteoarthritis

WANG Zhi-qiang¹, XU Dan², FENG Chuang¹

1. Department of Pharmacy, Xinxiang First People's Hospital, Xinxiang 453000, China

2. the Second Orthopedic Ward, Xinxiang First People's Hospital, Xinxiang 453000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Zhuanggu Guanjie Capsules combined with sodium hyaluronate in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** A total of 95 patients with knee osteoarthritis admitted to Xinxiang First People's Hospital from May 2016 to November 2019 were selected and divided into the control group (47 cases) and the treatment group (48 cases) according to the number table method. Patients in the control group were given 2 mL Sodium Hyaluronate Injection once a week. Patients in the treatment group were *po* administered with Zhuanggu Guanjie Capsules on the basis of the control group, 0.9 g/time, twice daily. Both groups were treated continuously for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of WOMAC score and serological indexes of the two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total clinical effective rate in the treatment group was 89.58%, significantly higher than that in the control group (68.09%, $P < 0.05$). After treatment, stiffness score, joint pain score, somatic function score and WOMAC total score in both groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the WOMAC scores of the treatment group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, IL-1 β , TNF- α , and IL-6 were significantly decreased in the two groups compared with those before treatment ($P < 0.05$). The inflammatory factors in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Zhuanggu Guanjie Capsules combined with sodium hyaluronate has a positive effect in treatment of knee osteoarthritis, and can effectively improve the clinical symptoms of knee osteoarthritis, and regulate the serum inflammatory factors, which has a certain clinical promotion and application value.

Key words: Zhuanggu Guanjie Capsules; Sodium Hyaluronate Injection; knee osteoarthritis; WOMAC score; IL-1 β ; TNF- α ; IL-6

收稿日期: 2020-08-21

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (172102310209)

作者简介: 王志强, 副主任药师, 主要从事临床药学, 痛风方向的研究。E-mail: mantoummiao@163.com

膝骨关节炎是一种关节退行性病变的慢性骨关节疾病,临床主要表现为疼痛、关节僵硬、功能受限等症状,好发于中老年群体^[1]。膝骨关节炎致畸及致残率较高,造成巨大的社会和经济负担。现阶段临床针对膝骨关节炎的治疗尚无统一方案,多以减轻疼痛、阻止疾病进展为主。早期膝骨关节炎患者症状尚不十分严重,常规药物保守治疗即可获得良好的疗效^[2]。玻璃酸钠具有润滑关节腔的作用,同时可促进损伤关节软骨的修复,临床也常用于膝骨关节炎的治疗^[3]。由于单用一种药物往往起效较慢,故临床通常提倡多种方案联合治疗。中医将膝骨关节炎划分为“骨痹”“腰腿痛”范畴,多由肾气不足、筋脉瘀滞所致,其治法以滋补肝肾、舒经活络、理气止痛为主^[4]。壮骨关节胶囊具有舒经活络、养血活血、理气止痛之效,临床常用于气滞血瘀、肝肾不足、经络痹阻所致的退行性骨关节病、腰肌劳损等疾病^[5]。本研究观察了壮骨关节胶囊联合玻璃酸钠注射液治疗早期膝骨关节炎的疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2016年5月—2019年11月新乡市第一人民医院收治的膝骨关节炎患者95例,其中女55例,男40例;病程6个月~2年,平均 (1.20 ± 0.26) 年;年龄39~72岁,平均 (52.69 ± 4.11) 岁;左膝痛者24例,右膝痛者33例,双膝痛者38例。

纳入标准:(1)西医参考《骨关节炎诊治指南(2007年版)》^[6]:膝关节检查提示骨性肥大,晨僵时间 ≤ 30 min,关节活动时骨摩擦音,放射学检查有骨赘形成;(2)中医参考《中药新药临床研究指导原则》^[7]:辨证分型为肝肾不足、筋脉瘀滞证。主症:关节疼痛,胫软膝酸;次症:活动不利,运作牵强,舌质偏红,苔薄或薄白,脉滑或弦。(3)患者及其家属知情本次研究并签订了知情同意书;(4)经X线片检查确诊为早期膝骨关节炎患者。

排除标准:(1)近期接受过膝骨关节炎的相关治疗者;(2)合并严重心肺肾等脏器功能障碍者;(3)伴有严重精神疾病者;(4)对本次研究用药存在禁忌者;(5)存在反应性、风湿性、感染性关节炎;(6)合并膝关节其他疾病者。

1.2 药物

壮骨关节胶囊由华润三九医药股份有限公司生产,规格0.45 g/粒,产品批号1603002S、1702001S、1803005S;玻璃酸钠注射液由生化学工业株式会社

高荻工厂生产,规格2.5 mL:25 mg,产品批号5YD09Z、6DD11Z、4C6Y17、4C9B20。

1.3 分组和治疗方法

根据数字表法将所有患者分为对照组(47例)和治疗组(48例)。其中,对照组女28例,男19例,病程6个月~2年,平均 (1.16 ± 0.27) 年;年龄39~68岁,平均 (52.56 ± 3.83) 岁;左膝痛者12例,右膝痛者15例,双膝痛者20例。治疗组女27例,男21例,病程7个月~2年,平均 (1.24 ± 0.26) 年;年龄40~72岁,平均 (52.82 ± 4.38) 岁;左膝痛者12例,右膝痛者18例,双膝痛者18例。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组给予玻璃酸钠注射液,患者取仰卧位,用2%利多卡因局部麻醉,进针点选择胫腓关节三角形切迹处,回抽无血后注入2 mL玻璃酸钠注射液,每周1次。治疗组在对照组治疗基础上口服壮骨关节胶囊,0.9 g/次,2次/d。两组均持续治疗12周。

1.4 临床疗效评价标准^[7]

参考《中药新药临床研究指导原则》进行症状积分,评分内容包括疼痛、活动与疼痛的关系、功能障碍,按症状严重程度分为轻、中、重,分别记1、2、3分,总分为各项症状分数之和。临床控制:疼痛等症状消失,关节活动正常,积分减少 $\geq 95\%$,X线显示正常。显效:疼痛等症状消失,关节活动不受限,积分减少 $\geq 70\%$,X线显示明显好转。有效:疼痛等症状基本消除,关节活动轻度受限,积分减少 $\geq 30\%$,X线显示有好转。无效:疼痛等症状与关节活动无明显改善,积分减少不足30%,X线无改变。

总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC) 根据WOMAC可视量化表对两组治疗前后的关节疼痛、僵硬、躯体功能进行评定,共24个项目,将症状分为无、轻、中、重、非常严重,分别记为0、1、2、3、4分,总分为96分,分数越高,症状越严重^[8]。

1.5.2 血清学指标 抽取两组患者肘静脉血4 mL,经3 900 r/min离心16 min净化含血清部分,保存于 -60 °C冰箱。采用购自南京森贝伽生物科技有限公司的试剂盒,按照试剂盒说明书步骤,采用酶联免疫吸附试验检测白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)水平。

1.6 不良反应观察

记录两组治疗期间皮疹、肝功能损伤、胃肠道不适等不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

研究数据录入 SPSS 23.0 软件处理, 计数资料以百分比表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率是 89.58%, 显著高

于对照组 (68.09%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 WOMAC 量表评分比较

两组治疗后, 僵硬评分、关节疼痛评分、躯体功能评分、总评分均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 WOMAC 量表各评分均显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组炎症因子水平比较

治疗后, 两组 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗组炎症因子水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	47	5	5	22	15	68.09
治疗	48	9	6	28	5	89.58*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 WOMAC 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on WOMAC scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	僵硬评分	关节疼痛评分	躯体功能评分	总评分
对照	47	治疗前	5.72 \pm 1.34	18.01 \pm 2.18	58.94 \pm 6.87	82.67 \pm 5.08
		治疗后	3.54 \pm 1.26*	13.81 \pm 2.05*	21.24 \pm 5.64*	38.59 \pm 9.91*
治疗	48	治疗前	5.63 \pm 1.21	19.18 \pm 3.27	57.32 \pm 4.81	82.13 \pm 6.32
		治疗后	1.23 \pm 1.37* \blacktriangle	9.17 \pm 2.14* \blacktriangle	10.39 \pm 3.92* \blacktriangle	20.79 \pm 7.38* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-1 β (pg·mL $^{-1}$)		TNF- α (pg·mL $^{-1}$)		IL-6(pg·mL $^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	47	14.22 \pm 2.48	9.58 \pm 1.32*	4.84 \pm 0.96	3.08 \pm 0.83*	21.32 \pm 2.85	15.28 \pm 2.04*
治疗	48	13.59 \pm 2.97	6.15 \pm 1.76* \blacktriangle	4.78 \pm 0.77	1.96 \pm 0.63* \blacktriangle	21.12 \pm 2.67	10.63 \pm 1.52* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组发生皮疹 2 例, 肝功能损伤 1 例, 胃肠道不适 2 例, 不良反应发生率是 10.64%; 治疗组发生皮疹 1 例, 肝功能损伤 2 例, 胃肠道不适 3 例, 不良反应发生率是 12.50%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

膝骨关节炎是一种无菌性的炎症性疾病, 主要

由于创伤、年龄、炎症等因素使得关节软骨缺损、退变, 致使软骨基质软化无弹性, 引起软骨下骨硬化、囊变和骨赘形成^[9]。目前治疗膝骨关节炎的方法很多, 早中期多以药物保守治疗, 至疾病晚期则需给予手术治疗。早期治疗干预可延缓软骨磨损进程, 推迟甚至避免关节置换, 缓解关节肿痛, 改善患者预后。玻璃酸钠是目前西医的常规治疗方案, 可发挥润滑作用, 减少患者膝关节活动时对关节面

的摩擦,延缓膝关节软骨面的损伤,减轻患者疼痛症状^[10]。此外,玻璃酸钠还可促进关节软骨愈合与再生,增加关节的活动度。既往研究还表明玻璃酸钠可抑制病毒、细菌及炎性因子等有害物质向关节腔内入侵,发挥滋养、保护和促进关节软骨再生的作用^[11]。然而玻璃酸钠若长期大量使用,可影响骨质结构的恢复,且患者易产生耐药性,有待进一步的加强治疗。

中医学认为,膝关节炎多因患者肾气日虚导致气机运行不畅,肝肾不足导致血行迟缓,日久则致瘀,此为发病的根本,而瘀血阻滞则经脉不通,不通则痛^[12]。壮骨关节胶囊是由骨碎补、熟地黄、补骨脂、续断、淫羊藿、桑寄生、狗脊、乳香、鸡血藤、独活、木香组成的中成药,具有补肾强骨、通络止痛、活血化瘀之效^[13]。本研究中结果显示,相较于单用玻璃酸钠注射液治疗后,壮骨关节胶囊联合玻璃酸钠注射液治疗可迅速改善患者临床症状,提升临床治疗效果,可能是因为中西医结合治疗可发挥协同增效作用,促进效果提升。膝关节炎患者关节局部发生异常炎症反应,可分泌大量炎症因子作用于软骨基质与软骨细胞,使其发生降解而促进疾病进展。TNF- α 可抑制软骨胶原的合成,并诱导骨母细胞产生破骨因子,引起软骨基质的破坏,同时TNF- α 还可与白细胞介素等炎症因子共同构成炎症介质,参与软骨破坏吸收及炎症反应过程^[14]。IL-6由T淋巴细胞分泌,可抑制关节软骨糖蛋白合成,并促进软骨基质降解和破坏^[15]。IL-1 β 直接作用于软骨基质,同时还能介导IL-6来抑制软骨细胞合成蛋白多糖^[16]。本研究中两组治疗12周后IL-1 β 、TNF- α 、IL-6均下降,且治疗组低于对照组,提示壮骨关节胶囊联合玻璃酸钠注射液治疗的作用机制可能与降低血清IL-1 β 、TNF- α 、IL-6水平有关。研究报道,壮骨关节胶囊可阻碍血小板积聚,促进局部微循环,缓解炎症状态,但具体机制还需进一步研究^[17]。比较两组安全性可知,壮骨关节胶囊联合玻璃酸钠注射液安全可靠,易于患者接受。

综上所述,壮骨关节胶囊联合玻璃酸钠注射液治疗早期膝关节炎患者疗效肯定,可有效改善膝关节炎临床症状,调节血清炎性因子,具有一定的临床推广应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 向静. 早期膝关节炎的康复治疗进展[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(5): 693-696.
- [3] 蔡一强,王洪旭,李现林,等. 膝痹消丸联合玻璃酸钠注射液治疗老年膝关节炎临床研究[J]. 河南中医, 2019, 39(12): 1878-1881.
- [4] 张树勇. 膝关节炎的中医研究概况[J]. 新中医, 2013, 45(4): 146-148.
- [5] 郭群生,韩跃波,薛宝才. 壮骨关节胶囊联合玻璃酸钠治疗创伤性踝关节炎临床研究[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(12): 1519-1520.
- [6] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007年版)[J]. 中国临床医生, 2008, 27(1): 28-30.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 351-353.
- [8] 蒋协远,王大伟. 骨科临床疗效评价标准[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 275-277.
- [9] 廖集海. 膝关节炎的病因和治疗进展分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(70): 34-35.
- [10] 张健博,夏令杰,李玉伟. 玻璃酸钠在膝骨性关节炎关节镜术后应用的临床疗效分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(6): 608-610.
- [11] 沈斌,裘伟国,应建伟,等. 补肾活血中药联合玻璃酸钠治疗膝关节炎并滑囊炎的临床研究[J]. 中国中医药科技, 2020, 27(3): 337-340.
- [12] 陈平. 中医药治疗膝关节炎的研究进展[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(15): 197-198.
- [13] 张金龙,何延智. 壮骨关节胶囊治疗老年性膝关节炎的疗效及安全性研究[J]. 中国老年保健医学, 2019, 17(4): 80-82.
- [14] 李惠琴,丁韶龙,齐笛. HMGB1、TNF- α 、MMP-9及S100A12在骨性膝关节炎中的变化及其意义[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(2): 280-282, 313.
- [15] 熊涛,胡世斌,刘晓峰,等. 血清TNF- α 、IL-6水平对膝关节炎的诊断价值及其相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(11): 1119-1120, 1137.
- [16] 毛洪刚,朱艳丽,刘岩,等. 膝骨性关节炎患者TLR-4、IL-1 β 的表达变化及临床意义[J]. 中国医药导报, 2020, 17(3): 82-85.
- [17] 雷文森. 壮骨关节胶囊联合玻璃酸钠对创伤性踝关节炎患者滑膜液炎性因子的影响[J]. 陕西中医, 2017, 38(1): 82-83.

[责任编辑 金玉洁]