

## 祛风止痛胶囊联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎的临床研究

王洪江, 李文建, 王 权, 连纪文, 李志营

郑州市第七人民医院 骨科一病区, 河南 郑州 450016

**摘要:** **目的** 探讨祛风止痛胶囊联合塞来昔布胶囊治疗膝骨性关节炎的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 6 月—2020 年 10 月郑州市第七人民医院收治的 80 例膝骨性关节炎患者作为研究对象, 按照随机数字表法将 80 例患者分为对照组和治疗组, 每组各有 40 例。对照组口服塞来昔布胶囊, 100 mg/次, 2 次/d。治疗组患者在对照组基础上口服祛风止痛胶囊, 1.8 g/次, 2 次/d。两组患者连续治疗 8 周。观察两组的总有效率, 比较两组的步态特征、膝关节功能和血清炎症因子水平。**结果** 治疗后, 治疗组患者总有效率为 92.50%, 对照组为 75.00%, 组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组的步速、步长显著提高 ( $P < 0.05$ ), 以治疗组步速、步长提高的更明显 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组的 Lysholm 评分显著升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组的 Lysholm 评分比对照组高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组的前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3) 水平显著降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组的 PGE<sub>2</sub>、IL-1 $\beta$ 、MMP-3 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 祛风止痛胶囊联合塞来昔布胶囊可提高膝骨性关节炎的疗效, 改善步态情况和关节功能, 降低炎症反应, 安全性良好。

**关键词:** 祛风止痛胶囊; 塞来昔布胶囊; 膝骨性关节炎; 步态特征; 关节功能; 炎症因子

**中图分类号:** R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)07-1440-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.07.020

## Clinical study of Qufeng Zhitong Capsules combined with celecoxib in treatment of knee osteoarthritis

WANG Hong-jiang, LI Wen-jian, WANG Quan, LIAN Ji-wen, LI Zhi-ying

Department of Orthopedics, the 7th People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450016, China

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy of Qufeng Zhitong Capsules combined with Celecoxib Capsules in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** Patients (80 cases) with knee osteoarthritis in the 7th People's Hospital of Zhengzhou from June 2018 to October 2020 were divided into control and treatment groups according to the method of random number table, and each group had 40 cases. Patients in the control group were *po* administered with Celecoxib Capsules, 100 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Qufeng Zhitong Capsules on the basis of the control group, 1.8 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and gait characteristics; joint function, and inflammatory factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 92.50%, and that of the control group was 75.00%, and the difference between the groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the walking speed and step length of two groups were significantly improved ( $P < 0.05$ ), and the walking speed and step length of the treatment group were significantly higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the Lysholm scores of two groups was significantly increased, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the Lysholm scores of treatment group were higher than those of control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of PGE<sub>2</sub>, IL-1 $\beta$ , and MMP-3 in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of PGE<sub>2</sub>, IL-1 $\beta$ , and MMP-3 in the treatment group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Qufeng Zhitong Capsules combined with Celecoxib Capsules can improve the curative effect of knee osteoarthritis, improve gait characteristics and joint function, reduce inflammatory reaction, with good safety.

**Key words:** Qufeng Zhitong Capsules; Celecoxib Capsules; knee osteoarthritis; gait characteristics; joint function; inflammatory factor

收稿日期: 2021-05-06

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (2018020856)

作者简介: 王洪江 (1985—), 男, 河南确山人, 主治医师, 本科, 研究方向为骨科。E-mail: sunhaojing1234@163.com

膝骨性关节炎是以膝关节退行性病变为主要特征的常见骨科病变,临床症状为关节红肿、酸痛不适、肿胀、弹响、积液等,若不及时有效地救治,可发展为关节畸形或残疾,严重影响患者的日常生活<sup>[1]</sup>。塞来昔布为非甾体抗炎药物,具有良好的退热、镇痛、抗炎作用,临床广泛用于膝骨性关节炎的治疗<sup>[2]</sup>。祛风止痛胶囊由老鹤草、续断、槲寄生、红花、制草乌、独活等组成,能祛风除湿、强筋壮骨、补肝益肾,适用于风寒湿痹引起的关节肿胀、腰酸疼痛等症<sup>[3]</sup>。为提高膝骨性关节炎的临床疗效,本研究选取郑州市第七人民医院收治的80例膝骨性关节炎患者作为研究对象,采用祛风止痛胶囊联合塞来昔布胶囊进行治疗。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年6月—2020年10月郑州市第七人民医院收治的80例膝骨性关节炎患者作为研究对象。其中男性28例,女性52例;年龄29~62岁,平均(36.58±8.20)岁;病程5~24个月,平均病程(15.68±4.23)个月;Kellgren-Lawrence分级分为I级32例、II级31例、III级17例;分为左侧45例、右侧35例。

### 1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)符合《骨关节炎诊治指南》中相关诊断标准<sup>[4]</sup>,病变部位在膝关节,单侧患病;(2)肝肾功能、血常规、心电图基本正常;(3)14d内未进行激素、免疫抑制剂等相关药物治疗;(4)患者自愿参与本研究,签订知情同意书。

排除标准:(1)骨折、风湿、痛风、结核、肿瘤等因素引起的膝骨性关节炎;(2)参与其他临床研究;(3)对本研究使用的药物有过敏史;(4)重要器官严重功能不全;(5)精神障碍、无法正常交流者;(6)妊娠、哺乳、备孕期的妇女;(7)其他部位伴有急慢性感染。

### 1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将80例患者分为对照组和治疗组,每组各有40例。对照组中男15例,女25例;年龄29~60岁,平均(36.03±8.27)岁;病程6~24个月,平均(15.40±4.36)个月;Kellgren-Lawrence分级分为I级17例、II级15例、III级8例;分为左侧21例、右侧19例。治疗组中男性13例,女性27例;年龄29~62岁,平均(36.70±8.13)岁;病程5~23个月,平均(15.93±4.10)个月;

Kellgren-Lawrence分级分为I级15例、II级16例、III级9例;分为左侧24例、右侧16例。两组患者的性别、Kellgren-Lawrence分级、病程、部位、年龄等资料无明显差异,具有临床可比性。

对照组口服塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司分包装,规格0.2g/粒,产品批号20180511、20190610、20200104),100mg/次,2次/d。治疗组在对照组基础上口服祛风止痛胶囊(陕西步长制药有限公司生产,规格0.3g/粒,产品批号20180521、20190601、20200306),1.8g/次,2次/d。两组患者连续治疗8周。

### 1.4 临床疗效评价标准

参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》中疾病疗效判断标准拟定<sup>[5]</sup>,对主要症状(夜间疼痛不适、晨僵、行走疼痛、起身疼痛、行走距离、日常活动、蹲下等)进行症状分级量化评分,分为轻、中、重3个等级,分别记为1~3分,分值越大则症状越严重。临床控制:症状基本消失,活动功能正常,X线正常,症状积分降低≥95%;显效:症状基本消失,活动功能不受限,X线显示明显好转,症状积分降低≥70%,但不足95%;有效:症状基本消除,活动功能轻度受限,X线显示有所好转,症状积分降低≥30%,但不足70%;无效:症状、活动功能无明显改变,X线显示无改变,症状积分降低<30%。

总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 步态特征** 使用鸿泰盛 GaitviewAFA-50 型步态分析仪测定患者治疗前后的步态情况,测量步速、步长。

**1.5.2 膝关节功能** 采用膝关节功能评分计量表(Lysholm)对患者膝关节功能进行评估<sup>[6]</sup>。分为疼痛、支持、绞锁、不稳定、肿胀、跛行等,分值0~100分,Lysholm评分分值越低则关节功能越差。

**1.5.3 炎症因子** 在治疗前后采集患者空腹时的外周静脉血3~6mL,在美国 BIO-RAD 伯乐 iMark 型酶标仪上采用放射免疫法测定血清中前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)、白细胞介素-1β (IL-1β)、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3) 水平,试剂盒均由南京博研生物科技有限公司生产。

### 1.6 不良反应观察

记录患者治疗过程中药物相关不良反应的发生情况,包括便秘、皮疹、高血压、心绞痛、水肿等。

### 1.7 统计学处理

采用 SPSS 22.0 处理分析数据, 计数资料以百分率表示, 组间对比行  $\chi^2$  检验, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 以配对  $t$  检验进行组内比较, 以独立  $t$  检验进行组间比较。

## 2 结果

### 2.1 两组总有效率比较

治疗后, 治疗组患者总有效率为 92.50%, 对照组为 75.00%, 组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

| 组别 | 例数 | 临床控制 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率/% |
|----|----|------|----|----|----|--------|
| 对照 | 40 | 6    | 10 | 14 | 10 | 75.00  |
| 治疗 | 40 | 9    | 11 | 17 | 3  | 92.50* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

### 2.2 两组步态特征比较

治疗后, 两组的步速、步长显著提高 ( $P < 0.05$ ), 以治疗组步速、步长提高的更明显 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组膝关节功能比较

治疗后, 两组的 Lysholm 评分显著升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组的 Lysholm

评分比对照组高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组炎症因子比较

治疗后, 两组的 PGE<sub>2</sub>、IL-1 $\beta$ 、MMP-3 水平显著降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组的 PGE<sub>2</sub>、IL-1 $\beta$ 、MMP-3 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 2 两组步速、步长比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

Table 2 Comparison on walking speed and step length between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

| 组别 | 观察时间 | 步速/(cm·s <sup>-1</sup> ) | 步长/cm          |
|----|------|--------------------------|----------------|
| 对照 | 治疗前  | 88.01 ± 9.75             | 51.09 ± 3.24   |
|    | 治疗后  | 95.14 ± 11.06*           | 54.36 ± 4.10*  |
| 治疗 | 治疗前  | 87.39 ± 9.41             | 51.03 ± 3.17   |
|    | 治疗后  | 107.25 ± 13.80*▲         | 58.12 ± 5.32*▲ |

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

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

表 3 两组 Lysholm 评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

Table 3 Comparison on Lysholm scores between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

| 组别 | 观察时间 | Lysholm 评分     |
|----|------|----------------|
| 对照 | 治疗前  | 61.90 ± 8.02   |
|    | 治疗后  | 72.35 ± 8.42*  |
| 治疗 | 治疗前  | 61.38 ± 7.90   |
|    | 治疗后  | 80.42 ± 9.87*▲ |

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

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

表 4 两组 PGE<sub>2</sub>、IL-1 $\beta$ 、MMP-3 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

Table 4 Comparison on the levels of PGE<sub>2</sub>, IL-1 $\beta$ , and MMP-3 between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

| 组别 | 观察时间 | PGE <sub>2</sub> /(ng·L <sup>-1</sup> ) | IL-1 $\beta$ /(pg·mL <sup>-1</sup> ) | MMP-3/( $\mu$ g·L <sup>-1</sup> ) |
|----|------|---|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 对照 | 治疗前  | 139.74 ± 30.93                          | 12.50 ± 3.26                         | 325.30 ± 85.01                    |
|    | 治疗后  | 104.53 ± 25.28*                         | 8.96 ± 2.13*                         | 211.45 ± 56.87*                   |
| 治疗 | 治疗前  | 141.28 ± 30.17                          | 12.94 ± 3.10                         | 327.91 ± 83.46                    |
|    | 治疗后  | 85.61 ± 21.05*▲                         | 6.23 ± 1.97*▲                        | 150.26 ± 47.29*▲                  |

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

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

### 2.5 两组不良反应比较

对照组便秘 1 例, 皮疹 1 例, 水肿 2 例, 不良反应发生率为 10%; 治疗组皮疹 2 例, 高血压 1 例, 心绞痛 1 例, 水肿 1 例, 不良反应发生率为 12.50%, 两组不良反应发生率对比无明显差异。

### 3 讨论

膝骨性关节炎通常是由外伤、劳累过度等引起, 好发于中老年人, 在发病早期症状较轻, 若未及时诊治, 病情可逐渐加重, 发展为膝关节发冷、僵硬、酸痛、肿胀, 且在劳累、活动、受凉后加重<sup>[7]</sup>。随着老龄化加剧, 膝骨性关节炎的患病人群不断扩大, 在我国的发病率已高达 8%<sup>[8]</sup>。膝骨性关节炎的病程迁延, 易反复发作, 需长期药物控制治疗<sup>[9]</sup>。

塞来昔布能抑制环氧化酶 2 活性, 抑制机体前列腺素的分泌, 有效抑制炎症反应, 具有强效镇痛、退热作用, 是治疗膝骨性关节炎的常用药物<sup>[10-11]</sup>。中医将膝骨性关节炎归为“痹症”的范畴, 其主要病因为机体气血不足、肝肾亏虚, 外感风寒湿邪, 肝藏血, 血养筋, 肝虚则血少, 导致筋骨失养, 关节失利; 肾藏精生髓, 肾虚则髓少, 筋骨失养, 加之外感风寒湿邪, 导致筋脉痹阻, 气血不畅; 或机体长期劳累, 筋骨手术, 卫外不固, 邪毒更易趁虚而入, 造成筋脉痹阻, 不通则痛<sup>[12]</sup>。祛风止痛胶囊能补肝益肾、强筋壮骨、祛风除湿、通络止痛, 符合膝骨性关节炎的病机<sup>[13]</sup>。本研究结果发现, 治疗组的总有效率高于对照组, 步速、步长、Lysholm 评分高于对照组。提示祛风止痛胶囊联合塞来昔布可治疗膝骨性关节炎, 改善步态情况和关节功能。

炎症反应是膝骨性关节炎主要病理进程。PGE<sub>2</sub> 是重要的细胞生长因子, 能扩张血管, 降低血管阻力, 促使多种炎症因子的分泌<sup>[14]</sup>。IL-1 $\beta$  是关键的前炎症因子, 能促使软骨基质降解和软骨破坏, 抑制 II 型胶原蛋白合成, 促进 IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子的分泌<sup>[15]</sup>。MMP-3 能促使关节软骨基质的降解, 还能破坏软骨的 II、III 胶原蛋白, 导致软骨破坏<sup>[16]</sup>。本研究结果发现, 治疗组的 PGE<sub>2</sub>、IL-1 $\beta$ 、MMP-3 低于对照组。提示祛风止痛胶囊联合塞来昔布可降低膝骨性关节炎患者的炎症反应。

综上所述, 祛风止痛胶囊联合塞来昔布胶囊可提高膝骨性关节炎的疗效, 改善步态情况和关节功

能, 降低炎症反应, 安全性良好。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 贺 宪, 魏春山, 蔡智刚, 等. 膝骨性关节炎的病机和防治机制探讨 [J]. 山东中医杂志, 2005, 24(2): 73-75.
- [2] 任鑫杰, 王德刚. 益肾祛瘀汤辅助塞来昔布治疗膝骨性关节炎急性发作疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2016, 25(11): 2191-2193.
- [3] 许建华, 许 斌, 邓艳清. 自制接骨膏外敷联合祛风止痛胶囊治疗膝骨性关节炎临床疗效观察 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(10): 1202-1206.
- [4] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南 (2007 年版) [J]. 中华骨科杂志, 2014, 27(10): 793-796.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 349-353.
- [6] 王予彬, 王惠芳, 李国平, 等. 膝关节功能评估表的临床研究 [J]. 中国康复医学杂志, 2005, 20(2): 103-104.
- [7] 周洪保, 张 曦, 吕正祥. 膝关节骨性关节炎治疗进展 [J]. 中医药导报, 2012, 18(2): 87-89.
- [8] 刘 华, 李化光. 膝骨性关节炎流行病学研究进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2013, 21(5): 482-485.
- [9] 章 权. 膝骨性关节炎的药物疗法进展 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2009, 17(8): 70-72.
- [10] 肖 超, 陈 臣, 陈荣富, 等. 塞来昔布对膝骨关节炎患者血清 IL-1 及 TNF- $\alpha$  水平的影响 [J]. 重庆医学, 2015, 44(5): 700-702.
- [11] 孟利娜, 乌云毕力格, 白瑞蓉, 等. 云香十五味丸联合塞来昔布胶囊治疗膝骨性关节炎的疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(1): 137-141.
- [12] 葛伟韬, 高 云, 刘珍珠, 等. 膝骨性关节炎中医病名辨识 [J]. 中医杂志, 2016, 57(23): 1989-1992.
- [13] 黄慈波, 吴振彪, 姜 泉, 等. 祛风止痛胶囊对膝骨关节炎患者疼痛及膝关节功能评分的影响 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(23): 2860-2864.
- [14] 彭成忠, 曹建民, 肖 涛, 等. 骨关节炎关节滑液中 IL-18 与 PGE<sub>2</sub> 含量的测定及意义 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2006, 31(6): 862-865.
- [15] 毛洪刚, 朱艳丽, 刘 岩, 等. 膝骨性关节炎者 TLR-4、IL-1 $\beta$  的表达变化及临床意义 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(3): 88-85.
- [16] 贺占坤, 沈杰威. MMP-2, MMP-3, MMP-9 和 TIMP-1 评价膝骨性关节炎的临床研究 [J]. 重庆医学, 2013, 42(32): 3872-3874.

【责任编辑 解学星】