

藤黄健骨丸联合洛索洛芬钠治疗膝骨关节炎的临床研究

李西要

河南省洛阳正骨医院（河南省骨科医院） 足踝外科，河南 洛阳 471002

摘要：目的 探讨藤黄健骨丸联合洛索洛芬钠治疗膝骨关节炎的临床疗效和安全性。方法 选取2016年6月—2017年6月在河南省洛阳正骨医院诊治膝骨关节炎患者152例，随机分成对照组（76例）和治疗组（76例）两组。对照组患者口服洛索洛芬钠片，1片/次，3次/d；治疗组患者在对照组基础上口服藤黄健骨丸，1丸/次，2次/d。两组患者均连续治疗6周。观察两组患者临床疗效，同时比较治疗前后两组患者骨关节炎指数、KSS评分和15 m行走时间，血清白细胞介素-1 β （IL-1 β ）、软骨寡聚基质蛋白（COMP）和前列腺素E₂（PGE₂）水平及不良反应。**结果** 治疗后，对照组临床有效率为86.84%，显著低于治疗组的97.37%，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。治疗后，两组患者骨关节炎指数和15 m行走时间均显著下降（ $P < 0.05$ ），KSS评分显著升高（ $P < 0.05$ ），且治疗组患者骨关节炎指数、KSS评分和15 m行走时间均明显优于对照组（ $P < 0.05$ ）。治疗后，两组患者血清IL-1 β 、COMP和PGE₂水平均显著下降（ $P < 0.05$ ），且治疗组患者血清IL-1 β 、COMP和PGE₂水平明显低于对照组（ $P < 0.05$ ）。治疗期间，治疗组药物不良反应发生率为2.63%，显著低于对照组的13.16%，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。**结论** 藤黄健骨丸联合洛索洛芬钠治疗膝骨关节炎疗效显著、安全性高，具有一定的临床推广应用价值。

关键词：藤黄健骨丸；洛索洛芬钠片；膝骨关节炎；骨关节炎指数；软骨寡聚基质蛋白；前列腺素E₂

中图分类号：R977 文献标志码：A 文章编号：1674-5515(2019)01-0169-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.01.037

Clinical study on Tenghuang Jiangu Pills combined with loxoprofen sodium in treatment of knee osteoarthritis

LI Xi-yao

Department of Ankle Surgery, Luoyang Orthopedic Hospital of Henan Pprovince (Henan Orthopedic Hospital), Luoyang 471002, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of Tenghuang Jiangu Pills combined with loxoprofen sodium in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** Patients (152 cases) with knee osteoarthritis in Luoyang Orthopedic Hospital of Henan Pprovince from June 2016 to June 2017 were randomly divided into control (76 cases) and treatment (76 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Loxoprofen Sodium Tablets, 1 tablet/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Tenghuang Jiangu Pills on the basis of the control group, 1 pill/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 6 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the osteoarthritis indexes, KSS scores, 15 m walking time, serum IL-1 β , COMP and PGE₂ levels, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 86.84%, which was significantly lower than 97.37% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the osteoarthritis indexes and 15 m walking time in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but KSS scores were significantly increased ($P < 0.05$), and these indicators in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the IL-1 β , COMP and PGE₂ levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the serum IL-1 β , COMP and PGE₂ levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reactions rate in the treatment group was 2.63%, which was significantly lower than 13.16% in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Tenghuang Jiangu Pills combined with loxoprofen sodium in treatment of knee osteoarthritis has significant curative effect with less adverse reactions, which has a certain clinical application value.

Key words: Tenghuang Jiangu Pills; Loxoprofen Sodium Tablets; knee osteoarthritis; osteoarthritis indexes; COMP; PGE₂

收稿日期：2018-07-18

作者简介：李西要（1964—），男，河南偃师市人，副主任医师。E-mail: 13838876826@163.com

膝关节炎是一种临床常见的骨关节炎,好发于中老年人群,是因过度劳累、膝关节退行性病变或者外伤等因素引起的关节炎性疾病^[1]。临床以膝部酸痛、肿胀、积液为主要表现,需及时进行治疗,否则可造成关节永久畸形、残疾等发生,严重影响患者健康及生活质量^[2]。洛索洛芬钠是临床常用的非甾体抗炎药,具有解热镇痛、抗炎消肿的药理作用,临床常用于骨性关节炎或风湿性关节炎的治疗^[3]。藤黄健骨丸是由多味中成药制成,具有补肾、活血、止痛的功效,常用于骨节病、骨刺和颈椎病的治疗^[4]。本研究将藤黄健骨丸与洛索洛芬钠联合用于膝关节炎的治疗,取得了一定的进展。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2016 年 6 月—2017 年 6 月在河南省洛阳正骨医院就诊并治疗的 152 例膝关节炎患者进行临床研究,所有患者均符合以下标准^[5]:(1)年龄 ≥ 40 岁;(2)晨僵 < 30 min;(3)具有骨摩擦感;(4)X 片显示患者关节边缘有骨赘存在。患者符合前 3 条中任何一条,且同时满足第 4 条者均可诊断为膝关节炎。152 例患者中男 86 例,女 66 例,年龄 42~59 岁,平均年龄 (48.67 ± 5.31) 岁,病程 6~32 个月,平均病程 (22.31 ± 5.78) 月。

1.2 药物

藤黄健骨丸由长春人民药业集团有限公司生产,规格 3.5 g/丸,产品批号 20160215;洛索洛芬钠片由第一三共制药(上海)有限公司生产,规格 60 mg/片,产品批号 BN036LA。

1.3 分组及治疗方案

152 例患者随机分成对照组(76 例)和治疗组(76 例),其中对照组男 42 例,女 34 例,平均年龄 (48.50 ± 38) 岁,平均病程 (22.45 ± 5.65) 月;治疗组男 44 例,女 32 例,平均年龄 (48.79 ± 5.25) 岁,平均病程 (22.24 ± 5.86) 月。两组患者在性别、年龄、病程等基本资料上比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服洛索洛芬钠片,1 片/次,3 次/d;治疗组患者在对照组基础上口服藤黄健骨丸,1 丸/次,2 次/d。两组患者均连续治疗 6 周后对各项临床指标进行评价。

1.4 疗效评价标准^[6]

治愈:膝痛、关节摩擦感等症状完全消失,活动功能恢复正常;好转:关键疼痛、肿胀等症状均

较治疗前减轻,活动功能好转;未愈:关键疼痛、肿胀等症状较治疗前无改善。

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 骨关节炎指数^[7] 采用 WOMAC 骨关节炎指数评分,对患者治疗前后的疼痛、僵硬以及日常活动难度 3 大方面 24 条进行评分,每条 0~10 分,总分小于 80 分表示骨关节炎程度较轻、总分 80~120 分表示有中度骨关节炎、总分大于 120 分表示骨关节炎程度严重。

1.5.2 KSS 评分^[8] 采用 KSS 膝关节评分量表对治疗前后患者关节结构和功能进行评价,总分 0~100 分,分数越高表明患者膝关节功能越佳。

1.5.3 15 m 行走时间 对患者治疗前后在平路上行走 15 m 距离所耗费的时间进行统计。

1.5.4 血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、软骨寡聚基质蛋白 (COMP) 以及前列腺素 E2 (PGE2) 水平 采用 IL-1 β 检测试剂盒、血清 COMP 检测试剂盒以及 PGE2 检测试剂盒对患者治疗前后血清 IL-1 β 、COMP 以及 PGE2 水平进行检测,具体检测方式为酶联免疫吸附试验,严格按照检测试剂盒进行。

1.6 不良反应

对治疗期间患者进行密集随访,统计出现的药物相关不良反应。

1.7 统计学处理

本次研究涉及的所有数据均经过 SPSS 19.0 统计学软件处理,其中临床有效率、不良反应发生率等结果均采用 χ^2 检验进行检测,而治疗前后血清 IL-1 β 、COMP 以及 PGE2 水平、骨关节炎指数、KSS 评分以及 15 m 行走时间均采用 t 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组治愈 28 例,好转 38 例,未愈 10 例,总有效率为 86.84%;治疗组治愈 33 例,好转 41 例,未愈 2 例,总有效率为 97.37%,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组骨关节炎指数、KSS 评分和 15 m 行走时间比较

治疗后,两组患者骨关节炎指数和 15 m 行走时间均显著下降,KSS 评分显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组患者骨关节炎指数、KSS 评分和 15 m 行走

时间均明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清 IL-1 β 、COMP 和 PGE2 水平比较

治疗后, 两组患者血清 IL-1 β 、COMP 和 PGE2 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者血清 IL-1 β 、COMP 和 PGE2 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有

统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

两组患者治疗期间均出现了一些轻微的药物不良反应, 停药或者减少药量后均可自行消失, 其中治疗组患者药物不良反应发生率为 2.63%, 显著低于对照组患者的 13.16%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	未愈/例	总有效率/%
对照	76	28	38	10	86.84
治疗	76	33	41	2	97.37*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组骨关节炎指数、KSS 评分和 15 m 行走时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on osteoarthritis index, KSS scores and 15 m walking time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	骨关节炎指数		KSS 评分		15 m 行走时间/s	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	76	116.97 $\pm$ 11.73	81.33 $\pm$ 7.88*	64.25 $\pm$ 5.43	74.85 $\pm$ 6.72*	35.34 $\pm$ 6.07	26.79 $\pm$ 5.24*
治疗	76	117.38 $\pm$ 11.64	56.73 $\pm$ 6.05* Δ	63.88 $\pm$ 5.47	86.79 $\pm$ 7.32* Δ	34.78 $\pm$ 6.15	21.57 $\pm$ 4.37* Δ

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

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

表 3 两组血清 IL-1 β 、COMP 和 PGE2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum IL-1 β , COMP and PGE2 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)		COMP/(μ g·mL ⁻¹)		PGE2/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	76	95.08 $\pm$ 10.49	45.76 $\pm$ 3.85*	4.83 $\pm$ 0.98	3.26 $\pm$ 0.88*	126.37 $\pm$ 12.08	91.38 $\pm$ 6.59*
治疗	76	94.37 $\pm$ 10.64	24.67 $\pm$ 2.34* Δ	4.75 $\pm$ 1.06	2.43 $\pm$ 0.75* Δ	125.76 $\pm$ 12.45	72.68 $\pm$ 6.12* Δ

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

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

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠道不适/例	头晕、头痛/例	荨麻疹/例	肝功能异常/例	发生率/%
对照	76	4	3	2	1	13.16
治疗	76	1	1	0	0	2.63*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

膝骨关节炎是中老年人群中较为常见的骨关节性疾病, 流行病学显示该病好发于中老年人, 其中女性患者明显多于男性。临床统计显示, 年龄在 65

岁以上的人群多数存在有膝骨关节炎临床体征或放射学证据^[9]。膝骨关节炎的临床症状主要包括膝关节活动受限、变形、酸痛、红肿等, 若不及时进行相关治疗, 可导致关节功能受损, 影响患者日后生

活质量。目前临床上对于膝骨性关节炎的治疗主要依靠药物进行,通过药物控制关节炎症、缓解关节疼痛、改善膝关节功能^[10]。洛索洛芬钠是临床常用的苯丙酸类非甾体抗炎药,该药本身是一个无药理活性的前体药物,经机体代谢后可通过结合环氧合酶使其失活,体内前列腺素合成减少,发挥解热、镇痛、抗炎的作用,其镇痛作用约是常用抗炎药萘普生、吲哚美辛的10~20倍,抗炎和解热作用两者相当,临床常用于风湿性关节炎、骨性关节炎等疾病的治疗^[11]。藤黄健骨丸主要成分为熟地黄、鹿衔草、骨碎补、淫羊藿、鸡血藤、肉苁蓉、莱菔子等药材,具有补肾、活血、止痛的生物功效,药理研究也表明藤黄健骨丸对肾虚或者血瘀患者具有很好的抗炎、镇痛以及消肿之功效,因此常用于骨关节疾病、颈椎病的治疗^[12]。

白细胞介素-1在机体内具有两种表现形式,分别为白细胞介素-1 α 和白细胞介素-1 β ,两者均具有相似的药理活性,通过刺激滑膜或关节软骨产生大量降解蛋白酶,使得软骨基质分解并诱导其凋亡,因此其水平可反映关节软骨受损情况^[13]。血清软骨寡聚基质蛋白(COMP)是一种细胞基质蛋白,在各种软骨、韧带、滑膜、肌腱以及成骨细胞中均有表达,且其血清水平可随着骨关节受损程度和退变程度增加而显著上升,因此可用于膝骨关节炎病程严重程度的预判^[14]。前列腺素E₂在膝骨关节炎的发病过程中起到了重要作用,主要涉及血管合成以及骨与软骨的合成代谢,在膝骨关节炎患者血清中可见其明显升高^[15]。本研究结果显示,治疗后两组患者血清IL-1 β 、COMP以及PGE₂水平均显著下降,且治疗组患者血清IL-1 β 、COMP以及PGE₂水平明显低于对照组,说明藤黄健骨与洛索洛芬钠的联用可显著改善膝骨关节炎患者骨组织的代谢以及炎症程度,为彻底治愈膝骨关节炎打下了基础。治疗后两组患者骨关节炎指数和15 m行走时间均显著下降,KSS评分显著升高,且治疗组患者骨关节炎指数、KSS评分和15 m行走时间明显优于对照组,说明藤黄健骨与洛索洛芬钠的联用可显著改善膝骨关节炎的膝关节结构以及功能状态。治疗后治疗组患者临床有效率显著高于对照组患者,且不

良反应发生率明显低于对照组,说明藤黄健骨与洛索洛芬钠的联用可显著降低用药的不良反应,同时提升临床治疗效果,显示出协同增效、降低毒副作用的联用效果。

综上所述,藤黄健骨联合洛索洛芬钠治疗膝骨关节炎疗效显著、安全性高,同时能够显著改善疾病相关生化指标,值得进一步研究。

参考文献

- [1] 吕厚山. 髌、膝关节骨性关节炎的研究现状和进展 [J]. 实用老年医学, 2001, 15(5): 229-233.
- [2] 金立昆, 谢利民, 李玉彬, 等. 膝骨关节炎临床症状与X线表现相关性研究 [J]. 中国骨伤, 2009, 22(3): 170-173.
- [3] 黄李焘. 洛索洛芬钠的研究进展 [J]. 社区医学杂志, 2015, 13(18): 73-74.
- [4] 贡联兵, 冯常智. 藤黄健骨片的临床应用评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2012, 12(11): 967-969.
- [5] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 852-855.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 48-49.
- [7] 夏传涛, 余方方, 方华, 等. 西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数量表应用于大骨节病的信度和效度评价 [J]. 中华地方病学杂志, 2015, 34(4): 274-277.
- [8] 王春生, 靳振岭, 张子琦, 等. 新版KSS评分系统的试应用及分析 [J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25(1): 33-37.
- [9] 吕苏梅, 张瑞丽. 中老年膝骨关节炎的流行病学研究进展 [J]. 中国老年学, 2016, 36(16): 4133-4135.
- [10] 刘强, 洪加源, 胡维界. 膝骨性关节炎治疗进展 [J]. 医学综述, 2015, 21(3): 474-476.
- [11] 周淑琴. 新型非甾体抗炎药洛索洛芬钠的研究进展 [J]. 上海医药, 2008, 29(10): 468-469.
- [12] 杨坤杰, 黄敏, 唐仕欢. 藤黄健骨片“病证-方药-效应”关联性分析 [J]. 中医学报, 2016, 31(1): 109-113.
- [13] 陈巍, 李彬, 唐中尧, 等. 膝骨性关节炎患者关节滑液IL-1 β 和TNF- α 的表达及临床意义 [J]. 广东医学, 2010, 31(15): 1998-2000.
- [14] 尹战海, 张璐, 王菁. 软骨寡聚基质蛋白在骨关节炎预后判断中的作用 [J]. 陕西医学杂志, 2008, 37(12): 1638-1640.
- [15] 彭成忠, 肖涛. 白细胞介素18和前列腺素E₂与骨关节炎 [J]. 中国组织工程研究, 2006, 10(16): 117-120.