

复方杜仲健骨颗粒联合硫酸氨基葡萄糖治疗膝骨关节炎的临床研究

刘磊, 张舒, 周悦悦

北京市东城区第一人民医院 骨科, 北京 100075

摘要:目的 探讨复方杜仲健骨颗粒联合硫酸氨基葡萄糖胶囊治疗膝骨关节炎的临床疗效。方法 选取2017年2月—2018年2月在北京市东城区第一人民医院诊治的膝骨关节炎患者98例,根据挂号的奇偶性分为对照组(49例)和治疗组(49例)。对照组口服硫酸氨基葡萄糖胶囊,0.628 g/次,3次/d;治疗组在对照组的基础上口服复方杜仲健骨颗粒,12 g/次,3次/d。两组患者经4周治疗。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者 WOMAC、VAS、LKSS 和 ISOA 评分及血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、软骨寡聚基质蛋白(COMP)、白细胞介素-17(IL-17)、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)、环氧化酶-2(COX-2)水平。**结果** 治疗后,对照组临床有效率为81.63%,显著低于治疗组的95.92%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。经治疗,两组患者 WOMAC 评分、VAS 评分、ISOA 评分均明显下降($P < 0.05$),LKSS 评分明显升高($P < 0.05$),且治疗组患者这些评分明显好于对照组($P < 0.05$)。经治疗,两组血清 hs-CRP、COMP、IL-17、MMP-3、COX-2 水平均显著降低($P < 0.05$),且治疗组患者这些血清学指标明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 复方杜仲健骨颗粒联合硫酸氨基葡萄糖胶囊治疗膝骨关节炎患者可改善患者膝关节功能,降低机体 hs-CRP、COMP、IL-17、MMP-3、COX-2 水平。

关键词: 复方杜仲健骨颗粒; 硫酸氨基葡萄糖胶囊; 膝骨关节炎; 软骨寡聚基质蛋白; 基质金属蛋白酶-3; 环氧化酶-2

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)11-3343-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.11.032

Clinical study on Compound Duzhong Jianggu Granules combined with glucosamine sulfate in treatment of knee osteoarthritis

LIU Lei, ZHANG Shu, ZHOU Yue-yue

Department of Orthopaedics, Beijing Dongcheng District First People's Hospital, Beijing 100075, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Compound Duzhong Jianggu Granules combined with glucosamine sulfate in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** Patients (98 cases) with knee osteoarthritis in Beijing Dongcheng District First People's Hospital from February 2017 to February 2018 were divided into control (49 cases) and treatment (49 cases) groups based on registration numbers. Patients in the control group were *po* administered with Glucosamine Sulfate Capsules, 0.628 g/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Compound Duzhong Jianggu Granules on the basis of the control group, 12 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the WOMAC, VAS, LKSS and ISOA scores, and serum levels of hs-CRP, COMP, IL-17, MMP-3, and COX-2 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 81.63%, which was significantly lower than 95.92% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the WOMAC, VAS and ISOA scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but LKSS scores were significantly increased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of hs-CRP, COMP, IL-17, MMP-3, and COX-2 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Duzhong Jianggu Granules combined with glucosamine sulfate in treatment of knee osteoarthritis can improve knee joint function, and reduce the serum hs-CRP, COMP, IL-17, MMP-3, COX-2 levels.

Key words: Compound Duzhong Jianggu Granules; Glucosamine Sulfate Capsules; Knee osteoarthritis; COMP; MMP-3; COX-2

收稿日期: 2019-03-21

作者简介: 刘磊, 主要从事骨关节外科工作。E-mail: 13522650040@163.com

膝骨性关节炎为膝关节慢性、退行性病变的结果,主要病理改变为关节软骨变形受到破坏、软骨下骨滑囊变性、滑膜增、关节囊挛缩等,并以关节疼痛、变形、肿胀、活动受限等为主要临床表现^[1]。其发病与肥胖、年龄、创伤等因素有关,对患者日常工作及生活有着严重影响。目前对该病的治疗尚没有特效的药物,主要以减轻疼痛、矫正畸形以及改善关节功能等为主要治疗原则^[2]。硫酸氨基葡萄糖胶囊具有阻止骨关节破坏、抑制氧自由基、缓解疼痛及改善关节功能等作用^[3]。复方杜仲健骨颗粒具有滋补肝肾、养血荣筋、通络止痛的功效^[4]。因此,本研究对膝骨性关节炎患者采用复方杜仲健骨颗粒联合硫酸氨基葡萄糖胶囊进行治疗,获得了良好临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2017年2月—2018年2月在北京市东城区第一人民医院门诊进行诊治的98例膝骨性关节炎患者为研究对象,均符合膝骨性关节炎诊断标准^[5]。其中男52例,女46例;年龄45~74岁,平均年龄 (64.28 ± 1.56) 岁;病程1~16年,平均病程 (6.75 ± 1.48) 年。

排除标准:(1)对研究药物过敏者;(2)伴精神疾病者;(3)正在接受其他方案治疗者;(4)伴有其他关节疾病者;(5)妊娠及哺乳期妇女;(6)伴有骨肿瘤、骨髓炎、骨结核等疾病者;(7)伴有全身严重感染者;(8)伴严重肝肾功能不全者;(9)中途退出治疗者;(10)没有取得知情同意者。

1.2 药物

硫酸氨基葡萄糖胶囊由浙江海正药业股份有限公司生产,规格0.314 g/粒,产品批号170109;复方杜仲健骨颗粒由华润双鹤药业股份有限公司生产,规格12 g/袋,产品批号170107。

1.3 分组及治疗方法

根据挂号的奇偶性分为对照组(49例)和治疗组(49例),其中对照组男27例,女22例;年龄45~73岁,平均年龄 (64.13 ± 1.42) 岁;病程1~16年,平均病程 (6.64 ± 1.35) 年。治疗组男25例,女24例;年龄45~74岁,平均年龄 (64.36 ± 1.64) 岁;病程1~16年,平均病程 (6.82 ± 1.53) 年。两组患者一般资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

入组患者均进行股四头肌功能锻炼。对照组口

服硫酸氨基葡萄糖胶囊,0.628 g/次,3次/d;治疗组在对照组基础上口服复方杜仲健骨颗粒,12 g/次,3次/d。两组患者经4周治疗后进行疗效比较。

1.4 疗效评价标准^[6]

临床控制:治疗后,患者相关症状完全消失,关节功能也恢复如初;显效:治疗后,患者相关症状有着显著改善,关节活动无明显受限;有效:治疗后,患者相关症状有所改善,关节活动有轻度受限;无效:没有达到上述标准。

有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 比较 WOMAC^[7]、VAS 评分^[8]、LKSS^[9]和 ISOA 评分^[10] WOMAC:包括关节僵硬、疼痛、日常活动和综合评分4部分,得分越低,关节功能越好;VAS评分:0~2分为优,3~5分为良,6~8分为尚可,8分以上为差,得分越高,则表示患者疼痛越严重;LKSS:满分为100分,分数越高,表示患者膝关节功能越好;ISOA评分:分为综合疼痛或不适、最长行走能力、日常生活能力3项评分,能够客观评价患者的病情恢复情况,其中每部分最大得分为8分,共为24分,分值越大代表病情越重,分级为:轻度(1~4分)、中度(5~7分)、重度(8~10分)、很严重(11~13分)、极严重(≥ 14 分)。

1.5.2 血清学指标 于治疗前后清晨空腹抽取肘静脉血5 mL,采用ELISA检测两组超敏C反应蛋白(hs-CRP,上海心语生物科技有限公司)、软骨寡聚基质蛋白(COMP,上海江林生物科技有限公司)、白细胞介素-17(IL-17,上海江莱生物科技有限公司)、基质金属蛋白酶-3(MMP-3,上海心语生物科技有限公司)、环氧化酶-2(COX-2,武汉明德生物科技股份有限公司)水平。

1.6 不良反应观察

对药物相关的恶心、便秘、嗜睡等不良反应进行对比。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0软件,治疗前后WOMAC评分、VAS评分、LKSS评分、ISOA评分,血清hs-CRP、COMP、IL-17、MMP-3、COX-2水平的比较采用 t 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组临床控制18例,显效15例,

有效7例,无效9例,总有效率为81.63%;治疗组临床控制23例,显效14例,有效10例,无效2例,总有效率为95.92%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患者 WOMAC、VAS、LKSS 和 ISOA 评分比较

治疗后,两组患者 WOMAC 评分、VAS 评分、ISOA 评分均明显下降, LKSS 评分明显升高,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 WOMAC、VAS、LKSS 和 ISOA 评分明显好于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组患者血清学指标比较

治疗后,两组血清 hs-CRP、COMP、IL-17、MMP-3、COX-2 水平均显著降低,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这些血清学指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表3。

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	49	18	15	7	9	81.63
治疗	49	23	14	10	2	95.92*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组 WOMAC、VAS、LKSS 和 ISOA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparisons on WOMAC, VAS, LKSS and ISOA scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	WOMAC 评分	VAS 评分	LKSS 评分	ISOA 评分
对照	49	治疗前	72.38 $\pm$ 4.76	8.86 $\pm$ 1.57	45.77 $\pm$ 7.61	10.95 $\pm$ 2.41
		治疗后	51.36 $\pm$ 2.72*	4.35 $\pm$ 0.19*	77.42 $\pm$ 8.57*	7.36 $\pm$ 0.42*
治疗	49	治疗前	72.35 $\pm$ 4.72	8.83 $\pm$ 1.52	45.73 $\pm$ 7.58	10.97 $\pm$ 2.43
		治疗后	39.84 $\pm$ 2.67* [▲]	2.04 $\pm$ 0.12* [▲]	88.39 $\pm$ 8.46* [▲]	3.45 $\pm$ 0.26* [▲]

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	COMP/(μg·L ⁻¹)	IL-17/(pg·mL ⁻¹)	MMP-3/(ng·mL ⁻¹)	COX-2/(ng·mL ⁻¹)
对照	49	治疗前	13.45 $\pm$ 1.38	4.55 $\pm$ 0.47	26.57 $\pm$ 1.43	26.48 $\pm$ 5.32	724.73 $\pm$ 27.52
		治疗后	8.28 $\pm$ 1.24*	2.56 $\pm$ 0.18*	19.83 $\pm$ 0.75*	16.28 $\pm$ 3.39*	428.36 $\pm$ 12.43*
治疗	49	治疗前	13.42 $\pm$ 1.36	4.58 $\pm$ 0.43	26.53 $\pm$ 1.45	26.42 $\pm$ 5.35	724.62 $\pm$ 27.48
		治疗后	5.27 $\pm$ 1.12* [▲]	1.02 $\pm$ 0.14* [▲]	15.43 $\pm$ 0.67* [▲]	10.45 $\pm$ 3.32* [▲]	305.14 $\pm$ 12.37* [▲]

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

2.4 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

膝骨关节炎是临床上常见的一种疾病,多发生于中老年人,临床以膝盖红肿痛、行走坐立时膝部酸痛不适等为主要表现,部分患者会伴有弹响和积液,若治疗不得当,极易发生关节畸形,甚至残疾^[11]。

硫酸氨基葡萄糖胶囊是存在关节软骨中的一种

氨基单糖,是合成蛋白聚糖的重要成分,可选择性的作用于骨性关节,进而对骨关节的破坏进程进行阻断,刺激软骨细胞生成正常多聚体结构的糖蛋白,也可对损伤软骨的 PLA2 及胶原等活性进行抑制,也具有抑制氧自由基生成的作用,从而发挥抗炎的作用,以缓解疼痛,改善关节功能,阻止病情进一步进展^[3]。复方杜仲健骨颗粒是由杜仲、鸡血藤、枸杞子、黄柏、续断、三七、当归、牛膝、白芍、

威灵仙、黄芪及人参制成的中药制剂,具有滋补肝肾、养血荣筋、通络止痛的功效^[4]。

研究指出特异性免疫应答在膝骨关节炎的发生与发展中扮演了重要角色^[12]。hs-CRP 是反映机体炎症程度的一种急性时相反应蛋白^[13]。COMP 为软骨蛋白聚糖的组成成分,当关节发生软损伤时其水平增高^[14]。IL-17 为一种前炎症因子,在促进炎症反应及破骨细胞中有着重要作用^[15]。MMP-3 对细胞外基质具有降解作用,通过降解胶原及蛋白多糖等加重关节的破坏^[13]。COX-2 不仅有着加重炎症反应的作用,还可加剧患者疼痛^[14]。本研究中,经治疗两组血清 hs-CRP、COMP、IL-17、MMP-3、COX-2 表达均显著降低,且以治疗组降低更明显,说明膝骨关节炎患者采用复方杜仲健骨颗粒联合硫酸氨基葡萄糖胶囊治疗可有效降低机体炎症反应。此外,经治疗,对照组有效率为 81.63%,显著低于治疗组的 95.92%。治疗后,两组 WOMAC 评分、VAS 评分、LKSS 评分、ISOA 评分均明显改善,且以治疗组改善更明显,说明膝骨关节炎患者采用复方杜仲健骨颗粒联合硫酸氨基葡萄糖胶囊治疗效果显著。

综上所述,复方杜仲健骨颗粒联合硫酸氨基葡萄糖胶囊治疗膝骨关节炎可改善患者膝关节功能,还可降低机体 hs-CRP、COMP、IL-17、MMP-3、COX-2 水平,有着良好临床应用价值。

参考文献

- [1] 邓晋丰,刘金文. 中西医结合骨伤科学 [M]. 北京: 科学出版社, 2003: 271-275.
- [2] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 版) [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2007, 1(4): 281-285.
- [3] 陈 怡. 硫酸氨基葡萄糖临床应用的研究进展 [J]. 中国药业, 2012, 21(9): 96-98.
- [4] 王和鸣,葛继荣,殷海波,等. 复方杜仲健骨颗粒治疗膝关节炎性骨性关节炎Ⅲ期临床试验总结 [J]. 中国中医骨

伤科杂志, 2004, 12(3): 6-10.

- [5] 邱贵兴. 骨关节炎诊治指南 [J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(10): 793-796.
- [6] 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: 123-124.
- [7] Bellamy N, Buchanan W W, Goldsmith C H, 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.
- [8] 高伟业,熊晓明,黄少华. 膝关节间隙 X 线测量与骨性关节炎疼痛 VAS 评分的相关性分析 [J]. 广东医学院学报, 2015, 33(3): 298-301.
- [9] 周文雄,郑忠东,黄 健,等. 膝关节骨性关节炎治疗方案评价研究 [J]. 新中医, 2001, 43(7): 47-49.
- [10] Lequesne M. Indices of severity and disease activity for osteoarthritis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1991, 20(12): 48-54.
- [11] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南 [J]. 中国全科医学: 医生读者版, 2010, 14(6): 416-419.
- [12] 任红革,崔逢德. 细胞因子在骨性关节炎中的表达与应用 [J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(52): 9828-9835.
- [13] 谢 伟,王东超,陈 勇,等. 早期膝骨关节炎患者与健康者血清 MMP-3、IL-6、TNF- α 和 hs-CRP 的相关性研究 [J]. 青海医学院学报, 2009, 30(3): 183-185.
- [14] Andersson M L, Svensson B, Petersson I F, et al. Early increase in serum-COMP is associated with joint damage progression over the first five years in patients with rheumatoid arthritis [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2013, 14(2): 229-234.
- [15] Gaffen S L. Recent advances in the IL-17 cytokine family [J]. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23(5): 613-619.
- [16] 金荣忠,谈国明,胡辉东. COX-2 在膝关节骨性关节炎软骨中表达及临床意义 [J]. 生物骨科材料与临床研究, 2010, 7(6): 18-20.