

附桂骨痛胶囊联合依托考昔治疗膝骨关节炎急性期的临床研究

王胜利¹, 温立¹, 张旭坤¹, 张涛², 葛占勇^{1*}

1. 天津市津南医院 骨科, 天津 300350

2. 天津市天津医院 骨科, 天津 300211

摘要: **目的** 探讨附桂骨痛胶囊联合依托考昔治疗膝骨关节炎急性期的安全性与有效性。**方法** 选取 2019 年 10 月—2020 年 9 月在天津市津南医院就诊的 117 例膝骨关节炎急性期患者, 按照入院顺序分成对照组 (58 例) 和治疗组 (59 例)。对照组口服依托考昔片, 60 mg/次, 1 次/d。治疗组患者在对照组用药基础上口服附桂骨痛胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 4 周。观察两组患者的临床疗效, 比较两组治疗前后 Lequesne 指数评分、血清学指标及不良反应。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 94.92%, 明显高于对照组的 81.03% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者疼痛或不适评分、行走距离评分、每日活动能力评分及 Lequesne 指数总评分均显著下降, 与同组治疗前相比较均具有显著性差异 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组疼痛或不适、行走距离、每日活动能力及总评分均要明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者白细胞介素-23 (IL-23)、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 及软骨寡聚基质蛋白 (COMP) 水平均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组各指标相较于对照组下降的更显著 ($P < 0.05$)。治疗过程中, 治疗组不良反应发生率为 3.39%, 明显低于对照组的 13.79% ($P < 0.05$)。**结论** 附桂骨痛胶囊联合依托考昔能显著提升膝骨关节炎急性期的临床治疗效果, 改善患者的病情程度和关节功能状态, 降低血清学指标水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 附桂骨痛胶囊; 依托考昔片; 膝骨关节炎急性期; Lequesne 指数评分; 白细胞介素-23; 基质金属蛋白酶 9; 软骨寡聚基质蛋白

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)04-0746-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.04.022

Clinical study on Fugui Gutong Capsules combined with etoricoxib in treatment of acute stage of knee osteoarthritis

WANG Sheng-li¹, WEN Li¹, ZHANG Xu-kun¹, ZHANG Tao², GE Zhan-yong¹

1. Department of Orthopedics, Tianjin Jinnan Hospital, Tianjin 300350, China

2. Department of Orthopedics, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China

Abstract: Objective To investigate the safety and effectiveness of Fugui Gutong Capsules combined with etoricoxib in treatment of acute stage of knee osteoarthritis. **Methods** A total of 117 patients with acute stage of knee osteoarthritis admitted to Tianjin Jinnan Hospital from October 2019 to September 2020 were selected and divided into control group (58 cases) and treatment group (59 cases) according to admission order. Patients in the control group were *po* administered with Etoricoxib Tablets, 60 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Fugui Gutong Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the levels of Lequesne index score, serological indexes before and after treatment and adverse reactions were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 94.92%, which was significantly higher than that of the control group (81.03%, $P < 0.05$). After treatment, pain or discomfort score, walking distance score, daily activity score and Lequesne index score in two groups were significantly decreased, and there were significant differences compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the pain or discomfort, walking distance, daily activity ability and total score in the treatment group were significantly

收稿日期: 2021-01-04

基金项目: 天津市重点实验室开放基金项目 (SY-04-201902-003)

作者简介: 王胜利, 副主任医师, 研究方向是骨科疾病的诊疗。E-mail: hui9902220sha@163.com

*通信作者: 葛占勇

lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of interleukin-23 (IL-23), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and cartilage oligomer matrix protein (COMP) in two groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, each index in the treatment group decreased more significantly than that in the control group ($P < 0.05$). During the course of treatment, the incidence of ADR in the treatment group was 3.39%, which was significantly lower than that in the control group (13.79%, $P < 0.05$). **Conclusion** Fugui Gutong Capsules combined with etoricoxib can significantly improve the clinical treatment effect of acute knee osteoarthritis, also can improve the severity of the patient's condition and joint function, and reduce the level of serological indicators, which has a certain clinical application value.

Key words: Fugui Gutong Capsules; Etoricoxib Tablets; acute stage of knee osteoarthritis; lequesne index score; IL-23; MMP-9; COMP

膝骨关节炎是中老年人常见的一种慢性退行性疾病,其发病机制可能与关节周围组织破坏与修复动态平衡被打破有关,常伴有关节处酸痛、肿胀、弹响、僵硬、活动受限等临床表现,严重影响患者的身心健康^[1-2]。大量研究表明,膝骨关节炎的发生、发展与患者的性别、年龄、体质量、职业等密切相关,预计膝骨关节炎将成为我国第四大致残性疾病。附桂骨痛胶囊是一种常用的复方中药制剂,主要组分包括白芍、肉桂、制川乌、当归、党参、附子、淫羊藿、乳香,具有消肿止痛、益气活血、温阳散寒的功效,常用于增生性关节炎、骨性关节炎等疾病的治疗^[4]。依托考昔是一种常用的环氧化酶-2 (COX-2) 抑制剂,主要作用是抗炎镇痛,因此对急性慢性骨关节炎具有一定的治疗效果^[5]。本研究选取天津市津南医院就诊的 117 例膝骨关节炎患者为研究对象,采用附桂骨痛胶囊与依托考昔联合用于膝骨关节炎的治疗,结果获得了令人满意的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 10 月—2020 年 09 月在天津市津南医院就诊的 117 例膝骨关节炎急性期患者作为研究对象,其中男性 48 例,女性 69 例;年龄在 41~68 岁,平均年龄 (50.63±6.91) 岁;病程 1~6 个月,平均 (3.82±1.58) 个月。

纳入标准 (1) 所有患者均符合《膝骨关节炎阶梯治疗专家共识 (2018 年版)》中对膝骨关节炎的诊断标准^[6]; (2) 患者年龄在 25~75 岁; (3) 获得知情同意。

排除标准: (1) 患者肝肾功能异常; (2) 患者以往膝关节有严重的外伤史; (3) 其他骨肿瘤、骨质疏松等膝关节病变; (4) 对附桂骨痛胶囊或依托考昔过敏者。

1.2 药物

附桂骨痛胶囊由贵州家诚药业有限责任公司生产,规格 0.33g/粒,产品批号 19051203; 依托考昔

片由成都苑东生物制药股份有限公司生产,规格 60 mg/片; 产品批号 20190610。

1.3 分组和治疗方法

117 例膝骨关节炎患者按照入院顺序分成对照组 (58 例) 和治疗组 (59 例)。对照组中,男 25 例,女 33 例;年龄 43~68 岁,平均年龄 (51.27±6.72) 岁;病程 1~6 个月,平均病程 (3.64±1.70) 月。治疗组中,男性 23 例,女性 36 例;年龄 41~67 岁,平均年龄 (50.00±7.01) 岁;病程 1~6 个月,平均病程 (4.04±1.59) 月。对两组患者一般性资料进行对比分析,两组间比较无显著性差异,具有可比性。

对照组患者口服依托考昔片,60 mg/次,1 次/d。治疗组患者在对照组用药基础上口服附桂骨痛胶囊,4 粒/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 4 周。

1.4 临床疗效评价标准^[7]

临床控制: 患者的膝关节肿胀、酸痛、弹响等主要临床症状消失或基本消失; **显著进步:** 患者的膝关节肿胀、酸痛、弹响等主要临床症状较治疗前明显改善; **进步:** 患者的膝关节肿胀、酸痛、弹响等主要临床症状较治疗前有所好转; **无效:** 患者的膝关节肿胀、酸痛、弹响等主要临床症状较治疗前无明显改善。

总有效率 = (临床控制 + 显著进步 + 进步) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 中文版 Lequesne 指数评分 中文版 Lequesne 指数评分量表主要包括疼痛或不适、行走距离及每日活动能力 3 部分,每部分评分范围分别为 0~8 分、1~8 分、0~8 分,总分范围为 1~24 分,分数越高则表明患者病情程度越严重^[8]。

1.5.2 血清因子水平 所有患者的血清白细胞介素 23 (IL-23)、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 及软骨寡聚基质蛋白 (COMP) 水平分别采用 IL-23 酶联免疫吸附测定试剂盒 (南京卡米洛生物工程有限公

裕生物科技有限公司)、COMP 酶联免疫吸附测定试剂盒(上海西唐生物科技有限公司)进行测定,具体方法按照各自试剂盒说明书进行。

1.6 不良反应观察

对所有患者治疗期间与药物相关的胃肠道反应、头痛头晕、下肢水肿、胸闷等不良反应进行观察对比。

1.7 统计学处理

本研究中数据采用 SPSS 19.0 软件进行,其中临床疗效和不良反应发生率的对比采用 χ^2 检验,而 Lequesne 指数评分,血清 IL-23、MMP-9 及 COMP 水平则用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率是 94.92% 明显高于对照组的 81.03% ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者 Lequesne 指数评分比较

治疗后,两组患者疼痛或不适评分、行走距离

评分、每日活动能力评分及 Lequesne 指数总评分均显著下降,与同组治疗前相比较均具有显著性差异 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组疼痛或不适、行走距离、每日活动能力及总评分均要明显低于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血清因子水平比较

治疗后,两组患者 IL-23、MMP-9 及 COMP 水平均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$);治疗后治疗组各指标相较于对照组下降的更显著 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗过程中,治疗组不良反应发生率是 3.39% 明显低于对照组的 13.79% ($P < 0.05$),见表 4。

3 讨论

膝骨关节炎是一种骨关节退行性病变的疾病,初期时患者症状较轻,如不及时治疗干预,可引起患者关节畸形、残废的发生,严重影响患者的生活质量^[9]。流行病学结果显示,目前全球大约有 2.5 亿

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	显著进步/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
对照	58	21	18	8	11	81.03
治疗	59	25	21	10	3	94.92*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者 Lequesne 指数评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	疼痛或不适评分	行走距离评分	每日活动能力评分	总评分
对照	58	治疗前	5.28 ± 1.54	5.84 ± 1.93	6.02 ± 2.02	17.14 ± 4.25
		治疗后	3.42 ± 1.07*	3.86 ± 1.21*	3.77 ± 1.04*	11.05 ± 2.97*
治疗	59	治疗前	5.15 ± 1.47	5.75 ± 1.75	5.91 ± 1.94	16.81 ± 5.03
		治疗后	1.16 ± 0.75*▲	1.37 ± 0.85*▲	1.66 ± 0.63*▲	4.19 ± 1.55*▲

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 两组血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-23/(pg·mL ⁻¹)		MMP-9/(ng·mL ⁻¹)		COMP/(μg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	58	897.31 ± 185.64	502.51 ± 116.29*	39.86 ± 5.72	28.25 ± 3.91*	4.93 ± 1.02	3.03 ± 0.92*
治疗	59	887.35 ± 192.37	334.57 ± 82.64*▲	40.53 ± 6.02	19.83 ± 2.66*▲	4.84 ± 1.11	1.87 ± 0.59*▲

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 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on the incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠道反应/例	头痛头晕/例	下肢水肿/例	胸闷/例	发生率/%
对照	58	5	1	1	1	13.79
治疗	59	1	1	0	0	3.39*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

人次患有膝骨关节炎,多数患者集中在 60 岁以上,男女比例大约 1:2,不仅给患者带来了疾病的痛苦,也给社会带来了巨大的经济负担^[10]。临床上根据病因可将膝骨关节炎分成继发性和原发性两大类,继发性膝骨关节炎主要是由于骨关节损伤或发育不良所致;而原发性膝骨关节炎机制复杂,与炎症、遗传、代谢等多种因素有关^[11]。

膝骨关节炎的治疗有多种手段,其中改变不良生活方式、抗炎药物和手术均是治疗的常用手段,其中药物保守治疗最为常见。依托考昔是临床常用 COX-2 抑制剂,通过抑制 COX-2 来减少血栓素和前列腺素在体内的生成,从而达到抗炎镇痛作用;前列腺素是引起机体发热、炎症、疼痛的主要介质,因此依托考昔可显著改善膝骨关节炎急性期患者的临床症状,加快病情的恢复^[12-13]。中医临床认为,膝骨关节炎属于“骨痹”的范畴,其病机在于肝肾亏虚、外邪乘虚而入导致气血不畅、瘀阻脉络所致,因此应运用补肝益肾、活血化瘀、通经止痛之方。现代临床研究和药理学研究均认为附桂骨痛胶囊具有温阳散寒、益气活血,消肿止痛之功效,因此对膝骨关节炎具有较好的治疗效果^[14]。经治疗,治疗组总有效率显著高于对照组,而不良反应发生率低于对照组,说明附桂骨痛胶囊联合依托考昔疗效显著,安全性较高。另外本次研究结果还发现,附桂骨痛胶囊联合依托考昔片治疗膝骨关节炎还能够显著改善患者的疼痛或不适,增加其行走距离并提升每日活动能力,对改善患者疾病状态及生活质量均起到了积极作用。

IL-23 是白细胞介素家族中的一员,主要作用是促使 Th0 朝着 Th17 分化,进而调节 Th17 的免疫应答程度,因此 IL-23 血清水平与膝骨关节炎的病情程度密切相关^[15];MMP-9 是基质金属蛋白酶家族中的一员,主要生理作用为降解和重塑细胞外基质之间的动态平衡,因此高水平的 MMP-9 对关节软组织具有一定的破坏作用^[16];COMP 属于一种细胞基质蛋白,主要分布于关节软骨、滑膜等组织中,

研究发现其血清水平与骨关节受损之间密切相关,因此可用于膝骨关节炎病情程度的评估^[17]。本研究结果显示,附桂骨痛胶囊联合依托考昔片治疗的治疗组患者血清 IL-23、MMP-9 及 COMP 水平均较依托考昔片单独治疗的对照组降低的更为显著,说明附桂骨痛胶囊与依托考昔的联用可以从分子水平上改善膝骨关节炎,为阐明药物治疗膝骨关节炎的作用机制提供了一定的理论依据。

综上所述,附桂骨痛胶囊联合依托考昔能显著提升膝骨关节炎急性期的临床治疗效果,改善患者的病情程度和关节功能状态,降低血清学指标水平,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] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版) [J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715.
- [2] 刘朝晖, 马剑雄, 张 顺, 等. 膝骨关节炎的现状与治疗方法的研究进展 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2020, 13(8): 688-693.
- [3] 王 硕, 马剑雄, 杜育任, 等. 退行性膝骨关节炎中软骨下骨病变的研究进展 [J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(6): 698-702.
- [4] 郑来丽. 附桂骨痛复方提取工艺及其初步药效学研究 [D]. 北京: 北京化工大学, 2009.
- [5] 王国春. 依托考昔在骨关节炎的治疗研究进展 [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2014, 8(6): 83-85.
- [6] 中华医学会骨科分会关节外科学组, 吴阶平医学基金会骨科学专家委员会. 膝骨关节炎阶梯治疗专家共识(2018 年版) [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2019, 13(1): 124-130.
- [7] 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: 350-352.
- [8] Lequesne M G. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis [J]. *J Rheumatol*, 1997, 24(4): 779-781.
- [9] 柴 玲, 童莺歌, 陈佳佳. 膝骨关节炎高危人群/患者健康管理的研究进展 [J]. 护理学报, 2018, 25(2):

- 34-37.
- [10] 王 斌, 邢 丹, 董圣杰, 等. 中国膝骨关节炎流行病学和疾病负担的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(2): 134-142.
- [11] 周友龙, 胡闯北, 张雅琪, 等. 膝骨性关节炎中西医治疗进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(1): 11-15.
- [12] 牛晓方. 依托考昔研究进展 [J]. 医药导报, 2010, 29(2): 221-223.
- [13] 鲁克强. 依托考昔治疗膝骨性关节炎的疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(6): 1122-1125.
- [14] 岳兴如, 阮 耀, 刘 萍, 等. 附桂骨痛胶囊的抗炎镇痛作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(5): 3-4.
- [15] 潘 勇, 祝 健, 卢华斌. 白细胞介素-6、白细胞介素-17、白细胞介素-23 与膝骨关节炎患者病情活动的相关性研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(11): 1395-1396.
- [16] 孙 莉, 王亚军, 赵 凡, 等. 血清基质金属蛋白酶-9 在膝骨性关节炎治疗前后水平变化的研究 [J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(23): 3134-3135.
- [17] 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.

[责任编辑 金玉洁]