

骨瓜提取物注射液联合双醋瑞因治疗骨关节炎的临床研究

李 超¹, 张国秋¹, 史生辉²

1. 青海大学附属医院 关节外科, 青海 西宁 810001

2. 青海省人民医院 药学部, 青海 西宁 810007

摘要: **目的** 探讨骨瓜提取物注射液联合双醋瑞因胶囊治疗骨关节炎的临床疗效。**方法** 选取2017年2月—2018年2月在青海大学附属医院治疗的骨关节炎患者86例, 依据用药的差别分为对照组(43例)和治疗组(43例)。对照组患者口服双醋瑞因胶囊, 50 mg/次, 2次/d; 治疗组在对照组基础上静脉滴注骨瓜提取物注射液, 100 mg加入250 mL生理盐水, 1次/d。两组均治疗4周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者膝关节功能评分和血清学指标。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为79.07%, 显著低于治疗组的95.35%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组骨关节指数评分(WOMAC)评分和VAS评分均显著降低($P < 0.05$), 膝关节评分量表(LKSS)评分显著升高($P < 0.05$), 且治疗组膝关节功能评分明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、软骨寡聚基质蛋白(COMP)、环氧化酶-2(COX-2)和基质金属蛋白酶-3(MMP-3)水平均显著降低($P < 0.05$), 且治疗组上述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($P < 0.05$)。**结论** 骨瓜提取物注射液联合双醋瑞因胶囊治疗骨关节炎可有效改善患者临床症状, 降低机体炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 骨瓜提取物注射液; 双醋瑞因胶囊; 骨性关节炎; 骨关节指数评分; 膝关节评分量表; 软骨寡聚基质蛋白; 环氧化酶-2

中图分类号: R976 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)10-2634-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.036

Clinical study on Cervus and Cucumis Polypeptide for injection combined with diacerein in treatment of osteoarthritis

LI Chao¹, ZHANG Guo-qi¹, SHI Sheng-hui²

1. Department of Joint Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, China

2. Department of Pharmacy, Qinghai Province People's Hospital, Xining 810007, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Cervus and Cucumis Polypeptide for injection combined with diacerein in treatment of osteoarthritis. **Methods** Patients (86 cases) with osteoarthritis in Affiliated Hospital of Qinghai University from February 2017 to February 2018 were divided into control (43 cases) and treatment (43 cases) groups according to different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Diacerein Capsules, 50 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Cervus and Cucumis Polypeptide for injection on the basis of the control group, 100 mg added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the knee joint function scores, the serological indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 79.07%, which was significantly lower than 95.35% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the WOMAC and VAS in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and LKSS was significantly increased ($P < 0.05$), and the knee joint function score in the treatment group after treatment was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the IL-1 β , COMP, COX-2 and MMP-3 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the serological indexes in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Cervus and Cucumis Polypeptide for injection combined with diacerein in treatment of osteoarthritis can effectively improve the clinical symptoms, reduce inflammatory response, which has a certain clinical application value.

Key words: Cervus and Cucumis Polypeptide for injection; Diacerein Capsules; Osteoarthritis; WOMAC; LKSS; COMP; COX-2

收稿日期: 2018-05-18

作者简介: 李 超 (1982—), 硕士, 主治医师, 主要研究方向为膝、髋关节置换及运动损伤。E-mail: 28927856@qq.com

骨关节炎是一种因年龄、创伤、肥胖、劳损、关节畸形等所致关节软骨退化损伤、关节边缘及软骨下骨反应性增生性退行性病变,临床以关节疼痛、关节肿胀、关节畸形、僵硬、活动受限等为主要表现,严重影响患者日常工作及生活^[1]。双醋瑞因胶囊具有诱导软骨生成和止痛、抗炎及退热作用^[2]。骨瓜提取物注射液具有促进成骨细胞增殖、新骨形成、抗炎和镇痛作用^[3]。因此,本研究对骨关节炎患者采用骨瓜提取物注射液联合双醋瑞因胶囊治疗,获得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2017年2月—2018年2月在青海大学附属医院进行治疗的86例骨关节炎患者为研究对象,均符合骨关节炎诊断标准^[4],且均取得知情同意。其中男46例,女40例;年龄50~75岁,平均年龄 (58.47 ± 1.53) 岁,病程1~12年,平均病程 (5.38 ± 1.26) 年。

排除标准:近4周进行系统治疗者;正在进行其他方案治疗者;伴有严重肝肾功能不全者;过敏体质者;不配合治疗者;伴有恶性肿瘤及全身严重感染这;伴有自身免疫系统疾病者;伴有精神疾病者;中途退出治疗者;未取得知情同意者。

1.2 药物

双醋瑞因胶囊由TRB Pharma S.A生产,规格50 mg/粒,产品批号170109;骨瓜提取物注射液由哈尔滨圣泰生物制药有限公司生产,规格5 mL:25 mg,产品批号170115。

1.3 分组及治疗方法

依据用药的差别分为对照组(43例)和治疗组(43例),其中对照组男22例,女21例;年龄50~72岁,平均年龄 (58.35 ± 1.48) 岁;病程1~11年,平均病程 (5.25 ± 1.14) 年。治疗组男24例,女19例;年龄50~75岁,平均年龄 (58.56 ± 1.62) 岁;病程1~12年,平均病程 (5.47 ± 1.35) 年。两组患者一般临床资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服双醋瑞因胶囊,50 mg/次,2次/d;治疗组在对照组的基础上静脉滴注骨瓜提取物注射液,100 mg加入250 mL生理盐水,1次/d。两组均治疗4周。

1.4 疗效评价标准^[5]

临床控制:治疗后患者相关临床症状均完全消

失,关节活动不受限,且影像学检查明显好转;显效:治疗后患者相关临床症状基本消失,关节活动轻度受限,且影像学检查有所好转;有效:治疗后患者相关临床症状以及关节活动受限情况均较治疗前有所改善;无效:未达到上述标准。

有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 骨关节指数评分(WOMAC)^[6] 该量表采用24个项目分别对患者的疼痛程度、僵硬程度及关节功能3个方面进行评分,每个项目可分为5个等级,分别为没有困难0分,轻度困难1分,中度困难2分,非常困难3分,极端4分,总分0~96分,分数越高表明患者病情越严重。

1.5.2 VAS评分^[7] 患者感觉无痛0分,轻微疼痛但能忍受小于3分,感到疼痛但尚能忍受,较轻微的影响睡眠则为4~6分,出现强烈疼痛且难以忍受评7~10分。

1.5.3 膝关节评分量表(LKSS)^[8] 包括疼痛、不安定度、闭锁感、肿胀度、跛行、楼梯攀爬、蹲姿等,总分100分,得分越高关节功能越好。

1.5.4 血清学指标 采集静脉血4 mL,3 500 r/min,离心15 min,分离血清备用,采用ELISA检测两组白细胞介素-1 β (IL-1 β)(上海康朗生物科技有限公司)、软骨寡聚基质蛋白(COMP)(北京科瑞美科技有限公司)、环氧化酶-2(COX-2)(上海西唐生物科技有限公司)、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)(上海康朗生物科技有限公司),所有操作均严格按照说明书进行。

1.6 不良反应

对治疗期间药物相关发热、皮疹、腹泻、腹痛等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0软件分析数据,治疗前后IL-1 β 、COMP、COX-2、MMP-3水平及膝关节功能的比较采用 t 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组临床控制15例,显效13例,有效6例,无效9例,临床总有效率为79.07%;治疗组临床控制22例,显效11例,有效8例,无效2例,临床总有效率为95.35%,两组临床疗效比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组膝关节功能评分比较

治疗后, 两组 WOMAC 评分和 VAS 评分均显著降低, LKSS 评分显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组膝关节功能评分明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清 IL-1 β 、COMP、COX-2 和 MMP-3 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述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 effects 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	43	15	13	6	9	79.07
治疗	43	22	11	8	2	95.35*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组膝关节功能评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on knee joint function 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
对照	43	治疗前	72.39 $\pm$ 4.32	8.48 $\pm$ 1.39	44.85 $\pm$ 7.61
		治疗后	55.72 $\pm$ 2.53*	4.35 $\pm$ 0.32*	75.24 $\pm$ 8.75*
治疗	43	治疗前	72.35 $\pm$ 4.28	8.45 $\pm$ 1.34	44.82 $\pm$ 7.58
		治疗后	41.26 $\pm$ 2.47* Δ	2.03 $\pm$ 0.26* Δ	86.76 $\pm$ 8.63* 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	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)	COMP/(μ g·L ⁻¹)	COX-2/(ng·mL ⁻¹)	MMP-3/(ng·mL ⁻¹)
对照	43	治疗前	0.48 $\pm$ 0.15	4.62 $\pm$ 0.57	825.78 $\pm$ 34.71	25.88 $\pm$ 5.49
		治疗后	0.27 $\pm$ 0.06*	2.53 $\pm$ 0.28*	486.75 $\pm$ 21.82*	16.57 $\pm$ 4.79*
治疗	43	治疗前	0.46 $\pm$ 0.12	4.68 $\pm$ 0.53	825.72 $\pm$ 34.65	25.82 $\pm$ 8.45
		治疗后	0.11 $\pm$ 0.03* Δ	1.06 $\pm$ 0.24* Δ	327.94 $\pm$ 21.63* Δ	10.64 $\pm$ 4.73* 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

2.4 不良反应对比

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

骨关节炎是临床上最常见的一种关节炎, 多累及下肢负重关节及脊柱和双手小关节, 通常认为骨关节炎是一种退行性疾病, 随着年龄增长患病率逐渐增加, 严重时刻导致关节畸形、僵硬、活动受限等, 对患者生活有着严重影响。双醋瑞因胶囊为 IL-1 抑制剂, 能够诱导软骨生成, 具有止痛、抗炎和退热作用, 并且前列腺素合成不产生影响, 具有延缓骨关节炎进程的作用^[2]。骨瓜提取物注射液具有调

节骨代谢, 刺激成骨细胞增殖, 促进新骨形成, 以及调节钙、磷代谢, 增加骨钙沉积, 防治骨质疏松和抗炎、镇痛作用^[3]。因此, 本研究对骨关节炎患者采用骨瓜提取物注射液联合双醋瑞因胶囊进行治疗, 获得了满意效果。

IL-1 β 是一种新型的促炎性因子, 能够介导机体炎症反应和致热等作用^[9]。COMP 为软骨非胶原蛋白的重要组成部分, 机体内该因子水平增加常提示关节软骨损伤加重^[10]。COX-2 水平的增加可加重机体炎症反应和促使患者疼痛感加重^[11]。MMP-3 是基质金属蛋白酶的一种, 其可降解细胞外基质中

的胶原、蛋白多糖等,进而促进关节软骨破坏^[12]。本研究中,治疗后两组血清 IL-1 β 、COMP、COX-2、MMP-3 水平均显著降低,且治疗组降低更明显。说明骨瓜提取物注射液联合双醋瑞因胶囊治疗骨关节炎不仅可降低机体炎症反应,还具有延缓关节进一步损伤的作用。此外,治疗后对照组有效率为 79.07%,显著低于治疗组的 95.35%。治疗后,两组 WOMAC 评分、VAS 评分、LKSS 评分均明显改善,且治疗组改善优于对照组。说明骨瓜提取物注射液联合双醋瑞因胶囊治疗骨关节炎效果显著。

综上所述,骨瓜提取物注射液联合双醋瑞因胶囊治疗骨关节炎可有效改善患者临床症状,降低机体炎症反应,延缓关节进一步损伤,具有较好的临床应用价值。

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] 熊明月,鲁学良,刘振辉,等. 尼美舒利联合双醋瑞因治疗膝骨性关节炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(1): 84-87.
- [3] 郭伟,李 嫻,贺新宁. 骨瓜提取物注射液治疗膝骨性关节炎疗效观察 [J]. 医学理论与实践, 2014, 27(7): 848-849.
- [4] 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, 13(9): 9-12.
- [5] 刘志雄. 骨科常用诊断分类方法和功能结果评定标准 [M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2005: 275-276.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 周文雄,郑忠东,李健强,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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 张荣凯,方 航,卢华定,等. MMP3 在早期骨关节炎模型软骨下骨的表达及其意义 [J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(12): 2391-2395.