

抗骨增生胶囊联合玻璃酸钠和氨基葡萄糖胶囊治疗膝骨关节炎的临床研究

高 志

四川省骨科医院, 四川 成都 610041

摘 要: **目的** 探讨抗骨增生胶囊联合玻璃酸钠和氨基葡萄糖胶囊治疗膝骨关节炎的临床疗效。**方法** 选取2012年4月—2015年4月在四川省骨科医院接受治疗的膝骨关节炎患者100例,根据治疗方案的差别分为对照组和治疗组,每组各50例,对照组患者关节腔注射玻璃酸钠注射液,2 mL/次,1次/周;同时口服盐酸氨基葡萄糖胶囊,2粒/次,3次/d。治疗组在对照组的基础上口服抗骨增生胶囊,5粒/次,3次/d。两组患者均连续治疗6个月。观察两组的临床疗效,同时比较两组治疗前后WOMAC评分、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、软骨寡聚基质蛋白 (COMP)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、NO、丙二醛 (MDA) 和超氧化物歧化酶 (SOD) 水平的变化情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为84.00%、96.00%,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者疼痛评分、关节僵硬评分、日常活动评分和综合评分均较治疗前显著降低,同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组 WOMAC 评分减少程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,两组 TNF- α 、IL-1 β 、COMP 及 MMP-9 水平显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组的降低程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清 NO、MDA 水平显著降低,而 SOD 水平则升高,同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 抗骨增生胶囊联合玻璃酸钠和氨基葡萄糖胶囊治疗膝骨关节炎疗效显著,可明显改善患者临床症状,降低血清炎症水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 抗骨增生胶囊; 玻璃酸钠注射液; 盐酸氨基葡萄糖胶囊; 膝骨关节炎; WOMAC 评分; 软骨寡聚基质蛋白; 丙二醛; 基质金属蛋白酶-9

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)09-1390-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.09.017

Clinical study on Kanggu Zengsheng Capsules combined with sodium hyaluronate and Glucosamine Capsules in treatment of knee osteoarthritis

GAO Zhi

Sichuan Province Orthopedic Hospital, Chengdu 610041, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacies of Kanggu Zengsheng Capsules combined with sodium hyaluronate and Glucosamine Capsules in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** Patients (100 cases) with knee osteoarthritis in Sichuan Province Orthopedic Hospital from April 2012 to April 2015 were divided into control and treatment groups based on different treatments, and each group had 50 cases. The patients in the control group were intra-articular injection of Sodium Hyaluronate Injection, 2 mL/time, once weekly. And they were *po* administered with Glucosamine Hydrochloride Capsules, 2 grains/time, three times daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Kanggu Zengsheng Capsules, 5 grains/time, three times daily. The patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, clinical efficacies were evaluated. And WOMAC scores in two groups were recorded. In the same time, the levels of TNF- α , IL-1 β , COMP, MMP-9, NO, MDA, and SOD in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 84.00% and 96.00%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, pain scores, joint stiffness scores, daily activity scores, and comprehensive scores in two groups were lower than those in the same group before treatment, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). And the decrease degree of WOMAC scores in the treatment group was better than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, TNF- α , IL-1 β , COMP, and MMP-9

收稿日期: 2016-04-05

作者简介: 高 志 (1982—), 男, 博士, 主治医师, 研究方向是骨科临床。Tel: 13981773198 E-mail: gaoz3198@163.com

levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). These observational indexes in treatment group were lower than those in control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, serum NO and MDA levels in two groups were decreased, and SOD level was increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the improvement of these observational indexes in the treatment group was better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Kanggu Zengsheng Capsules combined with sodium hyaluronate and Glucosamine Capsules have clinical curative effect in treatment of knee osteoarthritis, can significantly improve the clinical symptoms and reduce the serum inflammatory levels, which has a certain clinical application value.

Key words: Kanggu Zengsheng Capsules; Sodium Hyaluronate Injection; Glucosamine Hydrochloride Capsules; knee osteoarthritis; WOMAC scores; COMP; MDA; MMP-9

膝骨关节炎是一种常见的骨科疾病,是膝关节软骨退行性病变和关节边缘周围骨质增生所致的慢性关节炎性疾病^[1]。临床上以反复关节疼痛、肿胀、僵硬和功能障碍等为主要表现,随着病情的迁延可致关节畸形,甚至残疾。目前对于膝骨关节炎的治疗包括理疗、功能锻炼、药物和手术等方法。关节炎早期给予药物控制,可有效保护关节软骨,延缓病情进展,这不仅能减轻痛苦、提高生活质量,还可避免手术治疗^[2]。因此寻找积极有效的治疗措施对膝骨关节炎患者来说是极为重要的。玻璃酸钠具有润滑关节软面、减少摩擦和增加软骨弹性以及缓冲外力对关节面冲击的作用,还具有抑制细菌、病毒和炎性介质等有害物质向关节腔入侵,有效改善膝骨关节炎患者关节内炎症,有利于疼痛的缓解和增强关节灵活性^[3]。氨基葡萄糖能够修复关节软骨,抑制氧自由基和磷脂酶 A2 (PLA2) 的释放,减少关节软骨损伤和胶原酶生成,有效缓解病变进展,有利于关节活动度的改善^[4]。抗骨增生胶囊具有补腰肾、强筋骨、活血止痛等功效^[5]。本研究采用抗骨增生胶囊联合玻璃酸钠和氨基葡萄糖胶囊治疗膝骨关节炎,取得了满意疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

回顾性分析 2012 年 4 月—2015 年 4 月在四川省骨科医院接受治疗的 100 例膝骨关节炎患者的临床资料,所有患者均符合膝骨关节炎的诊断标准^[6]。其中男 53 例,女 47 例;年龄 46~76 岁,平均年龄为 (55.55 ± 2.52) 岁;病程 5~26 年,平均病程为 (18.47 ± 1.58) 年。

排除标准:合并严重肝肾功能不全者;伴有类风湿关节炎、强直性脊柱炎、血液疾病、痛风及恶性肿瘤等疾病者;妊娠及哺乳期妇女;对研究药物过敏者;患有精神疾病及不配合治疗者;未签署知情

同意书者。

1.2 药物

玻璃酸钠注射液由山东博士伦福瑞达制药有限公司生产,规格 2 mL:20 mg,产品批号 120325、140913;盐酸氨基葡萄糖胶囊由山西中远威药业有限公司生产,规格 0.24 g/粒,产品批号 120216、140825;抗骨增生胶囊由江苏康缘药业股份有限公司生产,规格 0.35 g/粒,产品批号 120314、140618。

1.3 分组及治疗方法

根据治疗方案的差别分为对照组和治疗组,每组各 50 例。其中对照组男 27 例,女 23 例;年龄 48~76 岁,平均年龄 (55.52 ± 2.49) 岁;病程 6~26 年,平均病程 (18.45 ± 1.52) 年。治疗组男 26 例,女 24 例;年龄 46~75 岁,平均年龄 (55.48 ± 2.47) 岁;病程 5~25 年,平均病程 (18.42 ± 1.54) 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。

对照组患者关节腔注射玻璃酸钠注射液,2 mL/次,1 次/周,同时口服盐酸氨基葡萄糖胶囊,2 粒/次,3 次/d。治疗组在对照组的基础上口服抗骨增生胶囊,5 粒/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 6 个月。

1.4 疗效评价标准^[7]

临床控制:疼痛等临床症状消失,关节活动恢复正常,症状积分减少在 95% 以上,影像学检查正常;显效:疼痛等临床症状消失,关节活动不受限,70%≤症状积分减少<95%,影像学检查明显好转;有效:疼痛等临床症状基本消失,关节活动轻度受限,30%≤症状积分减少<70%,影像学检查有所好转;无效:疼痛等临床症状及关节活动受限均没有明显改善,症状积分减少<30%,影像学检查没有变化。

总有效率 = (临床控制 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

采用 WOMAC 评分量表^[8]对两组患者治疗前后关节功能进行评价,包括疼痛评分 0~20 分、关节僵硬评分 0~8 分、日常活动评分 0~68 分及综合评分 0~96 分,评分越高,膝关节功能越差,对日常生活的影响程度也越大。

采用酶联免疫吸附法检测两组患者治疗前后肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、软骨寡聚基质蛋白 (COMP)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平。采用硝酸还原酶法测定两组患者治疗前后血清 NO 水平;采用黄嘌呤氧化酶法检测血清超氧化物歧化酶 (SOD) 水平;采用硫代巴比妥酸显色法检测两组患者血清丙二醛 (MDA) 水平。

1.6 不良反应

对两组患者在用药后可能出现的皮疹、恶心呕吐、乏力、腹泻、头痛等药物不良反应情况进行比较。

1.7 统计学分析

使用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间的比较采用 t 检验,计数资料组间的比较采用 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 7 例,显效 14 例,有效 21 例,总有效率为 84.00%;治疗组临床控制 12 例,显效 22 例,有效 14 例,总有效率为 96.00%,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 评分比较

治疗后,两组患者 WOMAC 疼痛评分、关节僵硬评分、日常活动评分和综合评分均较同组治疗前明显下降 ($P < 0.05$),且治疗组上述 WOMAC 评分降低的更明显,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者血清炎症因子比较

治疗后,两组患者血清 IL-1 β 、TNF- α 、COMP 和 MMP-9 水平均显著下降,同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组这些血清炎症因子水平的降低程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组患者氧化应激水平比较

治疗后,两组患者血清 NO、MDA 水平均较治疗前显著降低,而 SOD 水平则升高,同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组患者不良反应情况比较

两组患者在治疗过程中均未出现皮疹、恶心呕吐、乏力、腹泻、头痛等药物相关不良反应。

3 讨论

膝骨关节炎是骨科常见的一种疾病,临床上以反复关节疼痛、肿胀、僵硬和功能障碍为主要表现,随着病情的迁延可致关节畸形,甚至残疾。积极有

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/%	无效/例	总有效率/%
对照	50	7	14	21	8	84.00
治疗	50	12	22	14	2	96.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 WOMAC 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

Table 2 Comparison on WOMAC scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	观察时间	疼痛评分/分	关节僵硬评分/分	日常活动评分/分	综合评分/分
对照	治疗前	16.31 \pm 3.29	6.69 \pm 1.27	59.41 \pm 8.75	82.51 \pm 4.39
	治疗后	8.27 \pm 1.35*	3.35 \pm 0.57*	35.36 \pm 3.45*	46.36 \pm 3.31*
治疗	治疗前	16.25 \pm 3.27	6.67 \pm 1.25	59.37 \pm 8.73	82.47 \pm 4.36
	治疗后	3.31 \pm 1.23* [▲]	1.15 \pm 0.53* [▲]	20.25 \pm 3.42* [▲]	24.65 \pm 3.28* [▲]

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 两组血清炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)Table 3 Comparison on serum inflammatory factors levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	观察时间	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	COMP/(ng·mL ⁻¹)	MMP-9/(pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	106.37 \pm 22.44	66.44 \pm 12.75	4.65 \pm 0.85	43.42 \pm 3.32
	治疗后	85.31 \pm 12.41*	45.35 \pm 8.14*	4.13 \pm 0.25*	31.85 \pm 2.26*
治疗	治疗前	106.35 \pm 22.42	66.42 \pm 12.73	4.63 \pm 0.83	43.45 \pm 3.36
	治疗后	64.63 \pm 12.35* [▲]	33.53 \pm 7.61* [▲]	3.51 \pm 0.22* [▲]	25.21 \pm 2.23* [▲]

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 两组氧化应激水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)Table 4 Comparison on oxidative stress levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	观察时间	NO/(ng·mL ⁻¹)	MDA/(nmol·mL ⁻¹)	SOD/(ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	104.38 \pm 22.38	7.58 \pm 0.65	4.67 \pm 0.85
	治疗后	84.31 \pm 12.28*	4.73 \pm 0.25*	6.15 \pm 0.27*
治疗	治疗前	104.35 \pm 22.27	7.56 \pm 0.63	4.65 \pm 0.81
	治疗后	64.25 \pm 12.14* [▲]	3.61 \pm 0.27* [▲]	7.47 \pm 0.24* [▲]

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

效的治疗措施可保护关节软骨, 延缓病情进展, 不仅能减轻痛苦、提高生活质量, 这对膝骨关节炎患者来说是极为重要的。

玻璃酸钠是关节腔液的主要成分之一, 具有润滑关节软面、减少摩擦和增加软骨弹性以及缓冲外力对关节面冲击作用, 还具有抑制细菌、病毒及炎性介质等有害物质向关节腔入侵, 有利于缓解和增强关节灵活性, 起到保护、滋养和促进关节软骨再生等作用^[3]。氨基葡萄糖是一种天然的氨基单糖, 是机体软骨组织的主要组成成分, 也是机体关节软骨基质中合成蛋白聚糖所必须的成分, 具有修复关节软骨, 抑制氧自由基和 PLA2 释放的作用, 能够减少关节软骨损伤和胶原酶生成, 有效缓解病变进展, 有利于关节活动度的改善^[4]。抗骨增生胶囊是由女贞子、熟地黄、鸡血藤、淫羊藿、骨碎补和肉苁蓉等制成的中药制剂, 具有补腰肾、强筋骨、活血止痛等功效^[5]。药理研究表明^[9], 抗骨增生胶囊具有清除氧自由基的作用, 可促进退变软骨蛋白质合成, 修复退变胶原纤维, 有效改善软骨细胞功能, 推迟细胞退行性病变。本研究采用抗骨增生胶囊联合玻璃酸钠和氨基葡萄糖治疗膝骨关节炎, 取得了满意的临床疗效。

研究显示^[10], 细胞因子的合成和对其活性的调节是保护软骨、维持关节稳定和抑制关节软骨破坏的关键。IL-1 β 可抑制软骨基质合成, 促进基质金

属蛋白酶合成及 NO 的释放, 促进软骨的退变和降解^[11]。TNF- α 可诱导软骨细胞发生过氧化反应, 选择性抑制软骨胶原的生成, 抑制蛋白聚糖合成, 且促进其降解^[11]。COMP 是反应关节软骨破坏的一个新指标, 其在血清中的水平与关节炎的严重程度呈正相关^[12]。由关节软骨及滑膜细胞生成的 MMPs 在关节软骨的破坏中起重要作用, 其中 MMP-3 是关节软骨基质降解的关键酶, 可作为判断关节炎严重程度的一个指标^[13]。SOD 是一种重要的抗氧化物酶, 可清除机体内氧自由基, 阻断脂质过氧化连锁反应, 其水平可有效反映出机体清除氧自由基的能力^[14]。MDA 可有效反映机体脂质过氧化程度, 可间接反映机体氧自由基水平和细胞损伤程度^[15]。NO 可直接反映患者机体氧化应激水平, 而氧化代谢的增强可刺激前内皮素原的转录, 升高血浆 ET-1 水平^[16]。

本研究中, 治疗后两组患者血清 TNF- α 、IL-1 β 、COMP 和 MMP-9 水平均较同组治疗前明显下降, 且治疗组降低的更显著。治疗后两组患者血清 NO、MDA 水平明显低于同组治疗前, 而 SOD 水平明显高于同组治疗前, 且治疗组上述指标改善更显著。说明抗骨增生胶囊联合玻璃酸钠和氨基葡萄糖可明显降低膝骨关节炎患者机体炎症反应和改善氧化应激水平。此外, 对照组与治疗组治疗的总有效率分别为 84.00%和 96.00%。治疗后两组患者 WOMAC

疼痛评分、关节僵硬评分、日常活动评分和综合评分均较同组治疗前明显下降,且治疗组降低的更显著。说明抗骨增生胶囊联合玻璃酸钠和氨基葡萄糖治疗膝骨关节炎具有确切的疗效。

综上所述,抗骨增生胶囊联合玻璃酸钠和氨基葡萄糖治疗膝骨关节炎疗效显著,可明显改善患者临床症状,降低血清炎性指标,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 孙 瑛. 实用关节炎诊断治疗学 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2002: 319.
- [2] 谭静雅, 杨南萍. 骨关节炎的发病机制及其诊治的研究进展 [J]. 华西医学, 2012, 27(12): 1828-1832.
- [3] 赵绪元. 玻璃酸钠的药学研究和临床应用 [J]. 食品与药品, 2005, 7(8A): 5-9.
- [4] 刘志强, 车兆义. 氨基葡萄糖治疗骨关节炎的药理作用 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(1): 44-45.
- [5] 段夕军, 杨爱梅. 抗骨增生胶囊治疗骨质疏松症的疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(6): 168.
- [6] 严 攀, 刘 波, 阴 俊, 等. 西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数用于膝退行性骨关节炎患者评定的反应度研究 [J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(2): 215-216.
- [7] 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, 2007, 27(10): 793-796.
- [8] 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.
- [9] 周 凯, 陈 雷, 郎俊哲, 等. 抗骨增生胶囊治疗膝骨关节炎的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(13): 1249-1251.
- [10] Dinarello C A. Blocking interleukin-1 β in acute and chronic auto inflammatory diseases [J]. *J Intern Med*, 2011, 269(1): 16-28.
- [11] 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.
- [12] Arai K, Tagami M, Hatazoe T, *et al.* Analysis of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in synovial fluid, serum and urine from 51 racehorses with carpal bone fracture [J]. *J Vet Med Sci*, 2008, 70(9): 915-921.
- [13] Burrage P S, Mix K S, Brinckerhoff C E. Matrix metalloproteinases: role in arthritis [J]. *Front Biosci*, 2006, 11(1): 529-543.
- [14] Tetik S, Ahmad S, Alturfan A A, *et al.* Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients [J]. *Indian J Biochem Biophys*, 2010, 47(6): 353-358.
- [15] Mishra R, Singh A, Chandra V, *et al.* A comparative analysis of serological parameters and oxidative stress in osteoarthritis and rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(8): 2377-2382.
- [16] 旷秋和, 李 强, 李 嘉, 等. 新火针对家兔膝骨关节炎 NO、IL-1 影响实验研究 [J]. 新中医, 2013, 45(10): 133-135.