

尼美舒利联合双醋瑞因治疗膝骨性关节炎的临床研究

熊明月, 鲁学良, 刘振辉, 史小雷

河南科技大学第一附属医院 新区医院, 河南 洛阳 471023

摘要: **目的** 探讨尼美舒利联合双醋瑞因治疗膝骨性关节炎的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 8 月—2016 年 8 月在河南科技大学第一附属医院接受治疗的膝骨性关节炎患者 86 例, 按照治疗方法的差别分为对照组和治疗组, 每组各 43 例。对照组口服双醋瑞因胶囊, 1 粒/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上口服尼美舒利胶囊, 1 粒/次, 2 次/d。两组患者均治疗 4 周。观察两组的临床疗效, 比较骨关节炎指数 (WOMAC) 评分、视觉模拟量表 (VAS) 评分、膝关节评分量表 (LKSS) 评分、白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-6 (IL-6)、环氧合酶-2 (COX-2) 和基质金属蛋白酶-3 (MMP-3) 的情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 81.40%、97.67%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 WOMAC 评分和 VAS 评分均显著降低, 而 LKSS 评分均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 IL-1、IL-6、COX-2 和 MMP-3 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 尼美舒利联合双醋瑞因治疗膝骨性关节炎具有较好的临床疗效, 可改善临床症状, 降低炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 尼美舒利胶囊; 双醋瑞因胶囊; 膝骨性关节炎; 骨关节炎指数 (WOMAC) 评分; 视觉模拟量表 (VAS) 评分; 膝关节评分量表 (LKSS) 评分

中图分类号: R976

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)01-0084-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2017.01.020

Clinical study on nimesulide combined with diacerein in treatment of knee osteoarthritis

XIONG Ming-yue, LU Xue-liang, LIU Zhen-hui, SHI Xiao-lie

The First Affiliated Hospital of Henan University of Science & Technology, Luoyang 471023, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical effect of nimesulide combined with diacerein in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** Patients (86 cases) with knee osteoarthritis in the First Affiliated Hospital of Henan University of Science & Technology from January 2015 to August 2016 were enrolled in this study. According to the difference treatment plan, patients were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 43 cases. Patients in the control group were *po* administered with Diacerein Capsules, 1 grain/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Nimesulide Capsules on the basis of the control group, 1 grain/time, once daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and WOMAC score, VAS score, LKSS score, IL-1, IL-6, COX-2, and MMP-3 in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 81.40% and 97.67%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, WOMAC scores and VAS scores in two groups were significantly decreased, but the LKSS scores in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-1, IL-6, COX-2, and MMP-3 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Nimesulide combined with diacerein has clinical curative effect in treatment of knee osteoarthritis, can improve clinical

收稿日期: 2016-10-27

作者简介: 熊明月 (1967—), 男, 博士, 副主任医师, 研究方向为脊柱与关节疾病。Tel: 13721694356 E-mail: xmy_5288@sina.com

symptoms, and decrease inflammatory response, which has a certain clinical application value.

Key words: Nimesulide Capsules; Diacerein Capsules; knee osteoarthritis; WOMAC score; VAS score; LKSS score

膝骨性关节炎是膝关节常见的一种慢性、退行性关节病变,以关节软骨变性破坏、滑膜增生、软骨下骨囊性变及关节囊挛缩等为主要病理改变,临床上以关节疼痛、变形及活动受限为主要表现^[1]。此病多发于中老年人,随着我国老龄化日益加重,膝骨性关节炎患者日益增加。临床上对其治疗仍没有特异性药物,当前主要以减轻疼痛、改善关节功能和矫正畸形为主要治疗目标^[2]。因此,寻找积极有效的治疗措施对改善患者生活质量是非常重要的。双醋瑞因为白细胞介素-1(IL-1)抑制剂,可诱导软骨生成,具有止痛、抗炎及退热作用,并且不抑制前列腺素合成,对骨关节炎有延缓疾病进程的作用^[3]。尼美舒利为非甾体抗炎药物,具有选择性抑制作用,进而发挥抗炎、镇痛和解热的作用^[4]。因此,本研究对疼痛性膝骨性关节炎患者采用尼美舒利联合双醋瑞因胶囊治疗,取得了良好效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年8月—2016年8月在河南科技大学第一附属医院接受治疗的膝骨性关节炎患者86例为研究对象,所有患者均符合膝骨性关节炎诊断标准^[5]。其中男45例,女41例;年龄40~70岁,平均 (53.42 ± 2.49) 岁;病程5个月~10年,平均 (4.53 ± 0.77) 年。

排除标准:(1)伴有严重肝肾功能不全者;(2)近期应用过镇痛药物等对本研究效果有影响者;(3)对本研究药物过敏者;(4)伴有严重精神障碍及不配合治疗者;(5)合并自身免疫系统疾病及恶性肿瘤者;(6)妊娠及哺乳期妇女;(7)未签署知情协议书者。

1.2 药物

双醋瑞因胶囊由昆明积大制药股份有限公司分包装,规格50 mg/粒,产品批号150706;尼美舒利胶囊由广东逸舒制药股份有限公司生产,规格0.1 g/粒,产品批号150711。

1.3 分组和治疗方法

所有患者按照治疗方法的差别分为对照组和治疗组,每组各43例。对照组男23例,女20例;年龄41~70岁,平均 (53.37 ± 2.43) 岁;病程6个月~10年,平均 (4.48 ± 0.74) 年。治疗组男22例,女

21例;年龄40~70岁,平均 (53.35 ± 2.47) 岁;病程5个月~10年,平均 (4.46 ± 0.72) 年。两组患者一般资料间比较没有明显差别,具有可比性。

对照组口服双醋瑞因胶囊,1粒/次,2次/d。治疗组在对照组基础上口服尼美舒利胶囊,1粒/次,2次/d。两组患者均治疗4周。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

临床控制:治疗后患者膝关节疼痛消失、功能恢复正常;显效:治疗后患者膝关节疼痛基本消失,关节活动没有明显受限;有效:治疗后患者膝关节疼痛较治疗前有所好转,关节活动没有轻度受限;无效:治疗后患者膝关节疼痛、关节功能较治疗前相比没有改善甚至加重。

总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

采用骨关节指数评分(WOMAC)^[7]、视觉模拟量表(VAS)评分^[8]和膝关节评分量表(LKSS)评分^[9]对膝关节预后、疼痛及功能进行评价;采用生物素-亲和素复合物酶联免疫吸附试验(ABC-ELISA)检测两组患者治疗前后血清IL-1、白细胞介素-6(IL-6)、环氧合酶-2(COX-2)和基质金属蛋白酶-3(MMP-3)水平。

1.6 不良反应

观察治疗过程中可能出现的胃部不适、皮疹、头晕、嗜睡等药物不良反应发生情况。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0软件进行数据分析,治疗前后血清学指标及膝关节功能的比较采用 t 检验,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13例,显效15例,有效7例,总有效率为81.40%;治疗组临床控制24例,显效12例,有效6例,总有效率为97.67%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组评分指标比较

治疗后,两组WOMAC评分和VAS评分均显著降低,而LKSS评分均显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些

观察指标的改善程度明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表2。

2.3 两组炎性指标比较

治疗后，两组 IL-1、IL-6、COX-2 和 MMP-3

水平均显著降低，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies 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	13	15	7	8	81.40
治疗	43	24	12	6	1	97.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组评分指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

Table 2 Comparison on score index between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

组别	观察时间	WOMAC 评分/分	VAS 评分/分	LKSS 评分/分
对照	治疗前	71.85 $\pm$ 5.35	8.14 $\pm$ 1.17	45.35 $\pm$ 8.72
	治疗后	58.46 $\pm$ 3.41*	4.43 $\pm$ 0.45*	73.43 $\pm$ 9.37*
治疗	治疗前	71.87 $\pm$ 5.32	8.16 $\pm$ 1.15	45.37 $\pm$ 8.74
	治疗后	42.94 $\pm$ 3.45* [▲]	2.16 $\pm$ 0.48* [▲]	88.47 $\pm$ 9.52* [▲]

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 两组炎性指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

Table 3 Comparison on inflammatory index between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

组别	观察时间	IL-1/(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·mL ⁻¹)	COX-2/(ng·mL ⁻¹)	MMP-3/(ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	153.78 $\pm$ 12.37	735.77 $\pm$ 56.36	837.33 $\pm$ 26.72	27.38 $\pm$ 7.31
	治疗后	87.47 $\pm$ 8.32*	125.72 $\pm$ 13.47*	671.48 $\pm$ 13.15*	17.38 $\pm$ 4.63*
治疗	治疗前	153.75 $\pm$ 12.35	735.75 $\pm$ 56.32	837.37 $\pm$ 26.74	27.32 $\pm$ 7.25
	治疗后	72.36 $\pm$ 8.36* [▲]	92.26 $\pm$ 13.35* [▲]	357.42 $\pm$ 13.38* [▲]	11.25 $\pm$ 4.52* [▲]

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

两组患者在治疗过程中均没有发生药物相关不良反应。

3 讨论

膝骨性关节炎为无菌性炎性疾病，研究认为特异性免疫应答在其发病中发挥了重要作用^[10]。IL-1对软骨细胞结构和功能具有一定的影响，并可促进软骨细胞凋亡，使得软骨基质合成与代谢间失衡，导致滑膜发生炎性病变，进而破坏关节软骨^[11]。IL-6是一种白细胞趋化因子，具有多种细胞功能，是炎症反应的重要递质之一，在炎症反应中表现为对多种细胞的促炎作用和诱导急性反应蛋白生成^[12]。COX-2是与疼痛和炎性反应密切相关的一种炎性

因子^[13]。MMP-3在关节软骨的破坏中发挥重要作用，具有降解细胞外基质中的胶原、蛋白多糖和其他细胞外基质，进而导致关节破坏^[14]。本研究中，治疗后两组血清 IL-1、IL-6、COX-2 和 MMP-3 水平均显著降低，且治疗组降低更著 ($P < 0.05$)。说明尼美舒利联合双醋瑞因胶囊可明显降低机体炎性反应。此外，治疗组和对照组总有效率分别为 97.67%、81.40%，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组 WOMAC 评分和 VAS 评分均显著降低，而 LKSS 评分均显著升高，但治疗组上述指标改善更著 ($P < 0.05$)。两组在不良反应发生率上比较没有明显差。说明尼美舒利联合双醋瑞因胶囊治疗疼痛性膝骨性关节炎效果确切。

综上所述, 尼美舒利联合双醋瑞因治疗膝骨性关节炎具有较好的临床疗效, 可改善临床症状, 降低炎性反应, 具有一定的临床推广应用价值。

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 年版) [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2007, 1(4): 254-256.
- [3] 杨 辉, 马同敏. 双醋瑞因在骨性关节炎治疗中的应用 [J]. 山东医药, 2010, 50(19): 65-66.
- [4] 傅得兴, 何笑蓉. 选择性环氧合酶-2 抑制剂尼美舒利的药理及临床应用 [J]. 中国药学杂志, 1998, 33(9): 561-563.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [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, 李健强, 等. 膝关节骨性关节炎治疗方案评价研究 [J]. 新中医, 2011, 43(7): 47-49.
- [10] 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.
- [11] 陈 巍, 李 彬, 唐中尧, 等. 膝骨性关节炎患者关节滑液 IL-1 和 TNF- α 的表达及临床意义 [J]. 广东医学, 2010, 31(15): 1998-2000.
- [12] 查振刚, 黄良任, 姚 平, 等. 膝骨关节炎患者血清 TNF- α 与 IL-6 水平及其临床意义 [J]. 广东医学, 2005, 26(2): 191-193.
- [13] 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.
- [14] 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.