

痹祺胶囊联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎的临床研究

陈付艳¹, 周鑫²

1. 天津中医药大学第一附属医院 针灸科, 天津 300193

2. 天津中医药大学第一附属医院 骨伤科, 天津 300193

摘要: **目的** 探讨痹祺胶囊联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎的临床疗效。**方法** 选取2013年10月—2016年8月天津中医药大学第一附属医院收治的膝骨性关节炎患者85例,根据治疗方式的不同将患者分为对照组(42例)和治疗组(43例)。对照组患者口服塞来昔布胶囊,1粒/次,2次/d;治疗组患者在对照组的基础上口服痹祺胶囊,2粒/次,2次/d。两组患者治疗时间均为8周。评价治疗后两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组Lequesnse指数、WOMAC评分和血清炎症指标变化。**结果** 治疗后,对照组的总有效率为73.81%,显著低于治疗组的90.70%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者Lequesnse指数和WOMAC评分均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患者Lequesnse指数和WOMAC评分下降更显著,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-1(IL-1)、IL-6水平较治疗前均明显降低($P < 0.05$);且治疗后治疗组患者hs-CRP、IL-1、IL-6水平显著优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 痹祺胶囊联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎临床疗效较好,能够显著改善膝关节功能,并降低血清炎症因子水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 痹祺胶囊; 塞来昔布胶囊; 膝骨性关节炎; Lequesnse指数; WOMAC评分; 超敏C-反应蛋白; 白细胞介素-1

中图分类号: R982 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)07-1341-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.07.041

Clinical study on Biqi Capsules combined with celecoxib in treatment of knee osteoarthritis

CHEN Fu-yan¹, ZHOU Xin²

1. Department of TCM Acupuncture, First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China

2. Department of Orthopaedics and Traumatology, First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Biqi Capsules combined with celecoxib in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** Patients (85 cases) with knee osteoarthritis in the First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM from October 2013 to August 2016 were divided into control (42 cases) and treatment (43 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Celecoxib Capsules, 1 grain/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Biqi Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, clinical efficacy was evaluated, and Lequesnse index, WOMAC scores, and serum inflammatory markers in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 73.81%, which was significantly lower than 90.70% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the Lequesnse index and WOMAC scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). The Lequesnse index and WOMAC scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the hs-CRP, IL-1, and IL-6 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And these serum inflammatory markers levels in treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Biqi Capsules combined with celecoxib has excellent clinical effect in treatment of knee osteoarthritis, which can significantly improve the knee function and reduce the level of serum inflammatory factors, which has a certain clinical application value.

Key words: Biqi Capsules; Celecoxib Capsules; knee osteoarthritis; Lequesnse index; WOMAC scores; hs-CRP; IL-1

收稿日期: 2017-03-22

作者简介: 陈付艳(1981—), 博士, 主治医师, 研究方向为针灸及中医药治疗老年性疾病。Tel: 13920523247 E-mail: tjcfy1125@163.com

膝骨性关节炎是以关节软骨退行性病变为主要特征,并累及骨质,包括滑膜、关节以及其他结构的一种慢性炎症。其发病表现为患侧关节长期劳损、摩擦导致的关节内炎性物质渗出,关节腔内压力增高,软骨变性等一系列病理变化^[1]。目前临床治疗该病的主要目标为减轻疼痛、改善功能、矫正畸形。塞来昔布是一种环氧合酶-2 抑制剂,能够显著降低骨关节炎炎症的发生,近年来一直被广泛应用^[2]。痹祺胶囊属于中成药,具有祛风除湿、益气养气、止痛活血的功效,还能提高肢体的协调功能和免疫力^[3]。本研究采用痹祺胶囊联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎,取得了较好的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 10 月—2016 年 8 月天津中医药大学第一附属医院骨伤科门诊和病房收治的膝骨性关节炎患者 85 例,所有患者诊断标准均符合膝骨性关节炎^[4],且均知情并签署知情同意书。其中男 43 例,女 42 例;年龄 42~87 岁,平均年龄(52.8±6.7)岁;病程 1~11 年,平均病程(3.9±1.2)年。

排除标准:(1)患有严重心、肺、肾等功能不全者;(2)伴有自身免疫疾病或恶性肿瘤者;(3)患有膝关节结核、类风湿关节炎者;(4)对本研究使用的药物过敏者或妊娠哺乳期妇女;(5)患有精神障碍无法配合本次治疗者。

1.2 药物

痹祺胶囊由天津达仁堂京万红药业有限公司生产,规格 0.3 g/粒,产品批号 130824;塞来昔布胶囊由 Pfizer Pharmaceuticals LLC 生产,规格 0.2 g/粒,产品批号 130730。

1.3 分组和治疗方法

将 85 例膝骨性关节炎患者根据治疗方式的不同分为对照组(42 例)和治疗组(43 例)。其中对照组男 22 例,女 20 例;年龄 42~87 岁,平均年龄(53.4±6.9)岁;病程 1~11 年,平均病程(3.7±1.1)年;治疗组男 21 例,女 22 例;年龄 42~87 岁,平均年龄(52.1±6.4)岁;病程 1~11 年,平均病程(4.4±1.3)年。两组患者性别、年龄、病程等一般临床资料比较,差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服塞来昔布胶囊,1 粒/次,2 次/d;治疗组患者在对照组的基础上口服痹祺胶囊,2 粒/次,2 次/d。两组患者治疗时间均为 8 周。

1.4 疗效评价标准^[5]

显效:治疗后患者膝关节疼痛完全消失,无关节活动受限,Lequesnse 指数和疼痛评分下降≥70%;有效:治疗后患者膝关节疼痛明显好转,关节活动没有轻度受限,30%≤Lequesnse 指数且疼痛评分下降<70%;无效:治疗后患者膝关节疼痛、关节功能没有改善甚至加重,Lequesnse 指数和疼痛评分下降均<30%。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.5 观察指标

采用 Lequesnse 指数^[6]对患者治疗前后关节功能进行评价,共 6 项,最低分为 0 分,最高分为 3 分,分值越低表示关节功能越好。采用骨关节指数 WOMAC 评分^[7]评价患者膝关节治疗疗效:无困难计 0 分,轻微计 1 分,中等计 2 分,非常计 3 分,极端计 4 分,评分内容包括疼痛、僵硬和关节功能,分值越低表示治疗效果越好。采用酶联免疫吸附法监测患者治疗前后血清超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)水平。

1.6 不良反应

观察并记录两组患者治疗过程中可能出现的头晕、皮疹以及消化系统不良反应情况。

1.7 统计学方法

所有数据采用 SPSS 19.0 进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效评价

治疗后,对照组显效 18 例,有效 13 例,无效 11 例,总有效率为 73.81%;治疗组显效 25 例,有效 14 例,无效 4 例,总有效率为 90.70%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组 Lequesnse 指数和 WOMAC 评分比较

治疗后,两组患者 Lequesnse 指数和 WOMAC 评分均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患者 Lequesnse 指数和 WOMAC 评分下降更显著,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者血清炎症指标比较

治疗后,两组患者血清 hs-CRP、IL-1、IL-6 水平较治疗前均明显降低,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血清 hs-CRP、IL-1、IL-6 水平显著优于对照组,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	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	18	13	11	73.81
治疗	43	25	14	4	90.70*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

表2 两组 Lequesnse 指数和 WOMAC 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	Lequesnse 指数/分		WOMAC 评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	12.9±2.4	6.4±1.3*	76.5±9.5	53.1±6.8*
治疗	43	12.4±2.2	3.0±0.9*▲	74.9±8.9	37.8±6.0*▲

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 hs-CRP、IL-1 和 IL-6 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on hs-CRP, IL-1, and IL-6 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	hs-CRP/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)		IL-1/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)		IL-6/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	11.8±2.6	8.1±1.5*	164.9±23.4	89.1±17.5*	638.8±96.7	165.7±32.8*
治疗	43	12.4±2.9	6.0±1.1*▲	168.4±22.6	65.9±16.2*▲	645.1±86.0	94.5±21.7*▲

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

两组患者治疗过程中均未出现头晕、皮疹以及消化系统等不良反应, 安全性好。

3 讨论

骨性关节炎主要病理特点为关节软骨进行性退变、破坏, 骨赘物形成。中老年患者膝关节骨性关节炎更为常见, 也是疼痛和致残的重要原因^[8]。其发病原因尚未明确, 但目前研究认为与遗传、内分泌、年龄、肥胖等因素密切相关^[9]。关节腔内软骨滑膜细胞活化后能够产生大量 IL-1、IL-6 等炎症因子。滑膜细胞活化后产生的 IL-1 在一定程度上影响滑膜细胞的结构和功能, 并促进其凋亡, 导致关节腔内细胞外基质降解, 促进炎症发生并诱导急性反应蛋白的产生^[10]。IL-6 属于白细胞趋化因子, 在炎症过程中诱导 hs-CRP 产生并具有促进炎症发生发展的作用。如何在保证治疗效果的同时最大程度地减少患者炎症反应, 改善膝关节功能是目前研究方向的热点。

非类固醇类抗炎药主要通过抑制环氧化酶活性

减少前列腺素的合成, 达到抑制白细胞聚集和缓激肽释放的作用, 进而发挥消炎作用, 但其长期使用易出现恶心、呕吐、腹泻等消化道反应, 且停药后极易反弹^[11]。塞来昔布是一种特异性环氧合酶抑制剂, 具有显著的抗炎、镇痛作用, 且消化道反应小, 不产生明显的副作用^[12]。在中医范畴中, 膝骨性关节炎属于“痹证”, 认为其病因为风、寒、湿三邪壅蔽脉络; 再加上老年患者气血不足、肝肾亏虚、筋骨不坚、气血凝滞以至气血不畅, 导致关节受损。经络不通则关节疼痛, 故治疗的关键在于益气活血、祛除风湿、通络止痛^[13-14]。痹祺胶囊来源于我国古代名医华佗传世经验方, 其主要组分为马钱子、地龙、茯苓、党参、甘草、白术、三七等珍贵药材, 具有益气养血、祛除风湿、止痛活血之功效^[15-16]。近年来研究证实痹祺胶囊能够显著降低 IL-1、IL-6 等炎症因子水平, 明显减轻大鼠踝关节肿胀、抑制滑膜的增生, 减缓关节软骨和成骨的损害, 效果显著, 且无明显毒副作用^[17]。

本研究结果表明, 对照组和治疗组患者临床总

有效率分别为 73.81%、90.70%；两组患者治疗后 Lequesne 指数和 WOMAC 评分, 以及血清 hs-CRP、IL-1、IL-6 水平较治疗前均降低, 且治疗组患者这些指标下降幅度优于对照组；此外, 两组患者治疗过程中均无明显的不良反应发生, 安全性好。

综上所述, 痹祺胶囊联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎临床效果良好, 能够显著改善膝关节功能并降低血清炎症因子水平, 值的临床推广应用。

参考文献

- [1] 赵绵松, 李小霞. 骨性关节炎的临床表现与诊断 [J]. 解放军保健医学杂志, 2005, 7(3): 135-137.
- [2] 王维山, 史晨辉, 李长俊, 等. 透明质酸钠与塞来昔布治疗膝骨性关节炎的临床随机对照研究 [J]. 实用医学杂志, 2014, 30(4): 548-551.
- [3] 万红建, 刘 军, 徐军英, 等. 痹祺胶囊联合小剂量甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的疗效观察 [J]. 中国生化药物杂志, 2012, 33(5): 669-671.
- [4] 胥少汀, 葛宝丰, 徐印坎, 等. 实用骨科学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2012: 1337-1338.
- [5] 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: 168-168
- [6] Lequesne M. Indices of severity and disease activity for osteoarthritis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1991, 20(6 Suppl 2): 48-54.
- [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] Burdett N, McNeil J D. Difficulties with assessing the benefit of glucosamine sulphate as a treatment for osteoarthritis [J]. *Int J Evid Based Healthc*, 2012, 10(3): 222-226.
- [9] Yue J, Yang M, Yi S, *et al.* Chondroitin sulfate and/or glucosamine hydrochloride for Kashin-Beck disease: a cluster-randomized, placebo-controlled study [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, 20(7): 622-629.
- [10] 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.
- [11] 王玮琪, 茹选良, 刘 春, 等. 美洛昔康联合阿仑膦酸钠对膝骨性关节炎合并骨质疏松的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(23): 2297-2299.
- [12] Sawitzke A D, Shi H, Finco M F, *et al.* Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(8): 1459-1464.
- [13] 刘献祥. 中医药治疗膝骨性关节炎的研究现状 [J]. 中医正骨, 2012, 24(1): 3-7.
- [14] 郑维蓬, 魏合伟, 万 雷, 等. 膝骨性关节炎中医证型与关节镜下滑膜病变的相关性研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33(6): 765-768.
- [15] 李 芳, 姚建华, 段哲萍, 等. 不同证型膝骨关节炎患者红细胞免疫功能变化及痹祺胶囊的干预效果研究 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(24): 2939-2942.
- [16] 高 晶, 曾 勇, 于 飞, 等. 痹祺胶囊全方及拆方抗炎镇痛作用研究 [J]. 中草药, 2009, 40(1): 93-96.
- [17] 刘玉璇, 刘文伟, 赵 宇, 等. 近三年痹祺胶囊临床及药理研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(11): 2561-2563.