

附桂骨痛胶囊联合塞来昔布治疗老年膝关节骨性关节炎的临床研究

张留安

许昌市中医院 骨伤科, 河南 许昌 461000

摘要: **目的** 探讨附桂骨痛胶囊联合塞来昔布治疗老年膝关节骨性关节炎的临床疗效。**方法** 选取许昌市中医院在 2016 年 4 月—2017 年 4 月收治的老年膝关节骨性关节炎患者 63 例, 随机分成对照组 (31 例) 和治疗组 (32 例)。对照组患者口服塞来昔布胶囊, 1 粒/次, 1 次/d; 治疗组在对照组的基础上口服附桂骨痛胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者均治疗 4 周。评价两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者 VAS、Lequesne 和 ADL 评分, 白细胞介素 1 β (IL-1 β)、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平以及不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为 77.42%、96.88%; 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 VAS 评分、Lequesne 评分均明显降低, ADL 评分明显升高, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者 VAS 评分、Lequesne 评分和 ADL 评分均明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 IL-1 β 、MMP-3 和 TNF- α 水平均明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗组患者各指标水平比对照组降低的更明显 ($P < 0.05$)。对照组患者不良反应发生率为 25.81%, 显著高于治疗组的 6.25%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 附桂骨痛胶囊联合塞来昔布治疗老年膝关节骨性关节炎疗效显著, 安全性较高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 附桂骨痛胶囊; 塞来昔布胶囊; 老年膝关节骨性关节炎; 临床疗效; 基质金属蛋白酶-3; 肿瘤坏死因子- α ; 不良反应

中图分类号: R982 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)09-1718-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.027

Clinical study on Fugui Gutong Capsules combined with celecoxib in treatment of senile knee osteoarthritis

ZHANG Liu-an

Department of Orthopaedics and Traumatology, Xuchang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xuchang 461000, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Fugui Gutong Capsules combined with celecoxib in treatment of senile knee osteoarthritis. **Methods** Patients (63 cases) with knee osteoarthritis in Xuchang Hospital of Traditional Chinese Medicine from April 2016 to April 2017 were randomly divided into control (31 cases) and treatment (32 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Celecoxib Capsules, 1 grain/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 VAS, Lequesne, and ADL scores, IL-1 β , MMP-3 and TNF- α levels, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in control and treatment groups were 77.42% and 96.88%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the VAS and Lequesne scores in two groups were significantly decreased, but ADL scores were significantly increased, the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the VAS, Lequesne and ADL scores 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 IL-1 β , MMP-3 and TNF- α levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And these indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the incidence of adverse reaction in the control group was 25.81%, which was significantly higher than 6.25% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Fugui Gutong Capsules combined with celecoxib has remarkable curative effect in treatment of senile knee osteoarthritis with high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Fugui Gutong Capsules; Celecoxib Capsules; senile knee osteoarthritis; clinical efficacy; MMP-3; TNF- α ; adverse reaction

收稿日期: 2017-06-16

作者简介: 张留安 (1963—), 本科, 副主任医师, 主要从事中医骨伤诊断和治疗。Tel: 18637468639 E-mail: 2451456257@qq.com

骨性关节炎是中老年人易发的骨关节疾病,以关节软骨破坏、关节囊挛缩、骨质增生、软骨硬化等为显著病理特点^[1]。我国中老年人骨性关节炎的发病率极高。据相关部门统计显示,60 岁以上人群发病率为 50%,75 岁以上则更高,达 80%以上^[2]。骨性关节炎易造成老年患者关节剧痛、功能受损等,严重影响患者的自主生活能力和生命健康。目前临床上对于骨性关节炎主要依靠药物保守治疗^[3]。塞来昔布是非甾体抗炎药中选择性较强的一种 COX-2 抑制剂,对胃肠道的副作用非常小,具有缓解骨性关节炎、类风湿性关节炎的药理作用^[4]。附桂骨痛胶囊是一种中药制剂,具有益气活血、消肿止痛之功效,对于骨性关节炎有很好的辅助治疗作用^[5]。本研究采用附桂骨痛胶囊联合塞来昔布胶囊治疗老年膝关节骨性关节炎,探讨其临床疗效,为临床治疗该病提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取许昌市中医院骨科在 2016 年 4 月—2017 年 4 月收治的 63 例老年膝关节骨性关节炎患者为研究对象,所有入选患者均符合中华医学会骨科学分会制订的《骨关节炎诊治指南(2007 年版)》中对骨性关节炎诊断标准^[6],且患者及其家属均自愿签署知情同意书。其中男 39 例,女 24 例;年龄 56~84 岁,平均年龄(65.78 ± 7.61)岁;平均病程(2.14 ± 0.82)年。

排除标准:(1)患者合并有严重肝肾功能性疾病;(2)患者治疗前接受了其他影响本次研究的药物治疗;(3)患者及其家属不配合研究。

1.2 药物

塞来昔布胶囊由 Pfizer Pharmaceuticals LLC 生产,规格 0.2 g/粒,产品批号 BK12CCEE040;附桂骨痛胶囊由贵州家诚药业有限责任公司生产,规格 0.33 g/粒,产品批号 150315。

1.3 分组及治疗方法

将 63 例患者随机分成对照组(31 例)和治疗组(32 例),其中对照组男 20 例,女 11 例;年龄 58~82 岁,平均年龄(65.70 ± 7.69)岁;平均病程(2.08 ± 0.91)年。治疗组男 19 例,女 13 例,年龄 58~84 岁,平均年龄(65.86 ± 7.74)岁;平均病程(2.20 ± 0.74)年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服塞来昔布胶囊,1 粒/次,1 次/d;

治疗组在对照组的基础上口服附桂骨痛胶囊,4 粒/次,3 次/d。两组患者均治疗 4 周。

1.4 疗效评价标准^[7]

显效:患者临床症状完全消失,同时关节功能恢复正常,生活完全能自理;有效:患者临床症状明显改善,同时关节功能也基本正常,生活自理能力略微受到影响;无效:患者临床症状未消失或无改善,同时关节功能未恢复,生活自理能力受到影响。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 VAS、Lequesne 和 ADL 评分 VAS 疼痛评分量表共 10 分^[8],其中 0 分表示无痛,3 分以下表示有能忍受的轻微疼痛,4~6 分表示患者疼痛并影响睡眠,尚能忍受,7~10 分表示患者有渐强烈的疼痛,疼痛难忍,影响食欲,影响睡眠。Lequesne 关节功能评分量表包括疼痛不适、行走距离和每日活动能力 3 部分,总分为 1~24 分,分数越高表明疾病越严重^[9]。日常生活能力量表(ADL)评分共有 10 个条目,总分 100 分,分值越高说明患者日常生活能力越强^[10]。

1.5.2 血浆黏度、红细胞压积和红细胞聚集指数 分别使用人白细胞介素 1β (IL- 1β) 检测试剂盒(上海康朗生物科技有限公司)、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3) 活性检测试剂盒(齐一生物科技有限公司)以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 检测试剂盒(上海晶抗生物工程有限公司),酶联免疫吸附法对两组患者的相关指标进行检测。

1.6 不良反应

对治疗期间两组患者发生的不良反应进行统计分析。

1.7 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 19.0 统计学软件对相关数据进行分析,计数资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组显效 14 例,有效 10 例,无效 7 例,总有效率为 77.42%;治疗组患者显效 18 例,有效 13 例,无效 1 例,总有效率为 96.88%;两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者 VAS、Lequesne 和 ADL 评分比较

治疗后,两组患者 VAS 评分、Lequesne 评分均明显降低,ADL 评分明显升高,同组治疗前后比较

差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者治疗后 VAS 评分、Lequesne 评分和 ADL 评分均明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者 IL-1 β 、MMP-3 和 TNF- α 水平比较

治疗后, 两组患者 IL-1 β 、MMP-3 和 TNF- α 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者各指标水平比对照组

降低的更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较

对照组患者恶心、呕吐 3 例, 胃痛 3 例, 头晕 1 例, 皮疹 1 例, 不良反应发生率为 25.81%; 治疗组患者恶心、呕吐 1 例, 胃痛 1 例, 不良反应发生率为 6.25%, 两组不良反应比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

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	31	14	10	7	77.42
治疗	32	18	13	1	96.88*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者 VAS、Lequesne 和 ADL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on VAS, Lequesne, and ADL scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VAS 评分/分		Lequesne 评分/分		ADL 评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	31	8.49 $\pm$ 2.52	4.41 $\pm$ 1.35*	4.59 $\pm$ 0.57	2.86 $\pm$ 0.49*	51.94 $\pm$ 8.82	72.56 $\pm$ 9.15*
治疗	32	8.67 $\pm$ 2.47	1.83 $\pm$ 0.53* $\blacktriangle$	4.67 $\pm$ 0.63	1.53 $\pm$ 0.34* $\blacktriangle$	52.49 $\pm$ 8.73	89.27 $\pm$ 10.66* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组 IL-1 β 、MMP-3 和 TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on IL-1 β , MMP-3 and TNF- α levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-1 β /(ng·L ⁻¹)		MMP-3/(mg·L ⁻¹)		TNF- α /(mg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	31	111.97 $\pm$ 19.02	73.58 $\pm$ 12.64*	139.92 $\pm$ 28.54	109.54 $\pm$ 19.27*	0.95 $\pm$ 2.25	0.69 $\pm$ 0.18*
治疗	32	112.65 $\pm$ 18.94	49.67 $\pm$ 9.95* $\blacktriangle$	140.35 $\pm$ 28.67	88.61 $\pm$ 15.92* $\blacktriangle$	0.98 $\pm$ 0.23	0.42 $\pm$ 0.13* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心、呕吐/例	胃痛/例	头昏/例	皮疹/例	不良反应发生率/%
对照	31	3	3	1	1	25.81
治疗	32	1	1	0	0	6.25*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

骨性关节炎是一种关节性疾病, 好发于中老年人群, 主要表现为关节疼痛、变形, 活动受限。关节炎的发生与多种因素有关, 研究发现与年龄、关

节过度使用、遗传以及冷热刺激等因素有显著的关系^[11]。目前临床上治疗骨性关节炎的方式较多, 包括手术、物理以及药物治疗, 其中对于老年人来说药物保守治疗更贴切现实^[12]。塞来昔布是一种非甾

体抗炎药,具有选择性抑制 COX-2 的作用,相对于传统的非甾体抗炎药具有胃肠道副作用小,疗效高的特点。塞来昔布治疗骨性关节炎的作用机制与其他非甾体抗炎药一致,都是通过抑制环氧化酶来阻止炎性物质前列腺素的生成,从而抑制炎症反应缓解骨性关节炎的临床症状^[13]。中医认为骨性关节炎的发病原因为脾肾阳虚、寒湿内停所致,因此应以散寒除湿、益气活血为治疗原则。附桂骨痛胶囊具有益气活血、消肿止痛之功效,对于关节疼痛、肿大及软骨变形等均具有很好的治疗效果^[14]。

本研究中,采用塞来昔布胶囊进行治疗的对照组患者总有效率为 77.42%,而附桂骨痛胶囊联合塞来昔布胶囊进行治疗的治疗组患者总有效率高达 96.88%,两组比较差异具有统计学意义。因此,附桂骨痛胶囊联合塞来昔布胶囊治疗老年膝关节骨性关节炎能够显著增加塞来昔布胶囊单独治疗的临床效果,这也就说明这两种药物之间存在有药物协同作用。本研究还对两组患者的 VAS 评分、Lequesne 评分以及 ADL 评分进行了评价,结果发现治疗组患者治疗后 3 项评分均要明显优于对照组患者,两组比较差异具有统计学意义,这也说明附桂骨痛胶囊在一定程度上可以减轻患者的关节疼痛、恢复关节的正常功能以及提升患者的日常生活能力。

研究发现,骨性关节炎患者关节液中存在有大量炎症因子,如 IL-1 β 、MMP-3、TNF- α 等,其中 IL-1 β 是一种典型致炎因子,参与了骨关节炎发病发展的多个环节,而且与免疫调节也密切相关,与疾病严重程度呈正相关^[15];MMP-3 在骨关节炎患者滑膜与滑液中大量表达,其具有降解层黏连蛋白、纤维连接蛋白等多种蛋白的生物学作用,与关节滑膜的破坏有密切的关系,可作为骨关节炎病情严重程度的评估指标^[16];TNF- α 是前炎症因子中的一种,它可以与纤溶酶联合作用,从而加速关节内基质的降解,如此便可加重骨性关节炎的临床症状^[17]。因此这些指标均与疾病有密切的相关性,对此进行研究可能为患者的病情分析以及预后有重大意义。治疗后两组患者的 IL-1 β 、MMP-3 以及 TNF- α 水平均明显降低,而且治疗组患者各指标水平降低得更明显,两组比较差异具有统计学意义。这也就说明附桂骨痛胶囊联合塞来昔布胶囊治疗老年膝关节骨性关节炎能够显著改善患者的炎症症状,相较于塞来

昔布胶囊单独治疗改善的更为明显。同时治疗组患者在治疗期间不良反应的发生率明显低于对照组患者,这也就说明,两种药物联用能显著降低药物的不良作用,安全性较单独使用塞来昔布胶囊更高。

综上所述,附桂骨痛胶囊联合塞来昔布胶囊治疗老年膝关节骨性关节炎疗效显著,同时安全性较高,值得在临床上推广应用。

参考文献

- [1] 王建纲,张静. 中医药治疗骨关节炎的现状 [J]. 中医学报, 2009, 24(2): 99-101.
- [2] 李儒军,林剑浩. 骨关节炎的诊断及治疗-骨关节炎流行病学研究进展 [J]. 中国临床医生, 2010, 38(7): 6-10.
- [3] 张洪,欧阳侃,王太平. 骨性关节炎的治疗进展 [J]. 中国医学工程, 2007, 15(7): 574-577.
- [4] 李云,赵胜芳. 塞来昔布的药理性质及临床应用 [J]. 青岛医药卫生, 2003, 35(2): 118-119.
- [5] 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): 11-14.
- [6] 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): 28-30.
- [7] 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.
- [8] 袁皖,肖水源. 疼痛评估工具的临床应用 [J]. 中国心理卫生杂志, 2013, 27(5): 331-334.
- [9] 黎春华,郭燕梅,陈蔚,等. 中文版 Lequesne 指数在膝骨关节炎评价中的评价者间信度 [J]. 中国康复理论与实践, 2010, 16(6): 554-555.
- [10] 王瑞华. 日常生活活动能力(ADL)的测定 [J]. 中国医刊, 1994, 12(4): 7.
- [11] 孙永生,娄思权. 骨性关节炎发病分子机制研究进展 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2005, 20(8): 571-573.
- [12] 李利. 骨关节炎治疗方法解析 [J]. 中国医药指南, 2010, 8(32): 41-42.
- [13] 姚世宁,徐畅,张青青,等. 塞来昔布的合成、药理作用和临床应用研究进展 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(28): 51-55.
- [14] 张倩. 附桂骨痛胶囊治疗膝关节骨性关节炎临床观察 [J]. 光明中医, 2011(10): 2033-2035.
- [15] 周晓莉. IL-1 β 在骨关节炎发病及治疗应用中的研究现状 [J]. 海南医学, 2010, 21(3): 101-104.
- [16] 胡振勇,辛海松. 滑膜 MMP-3 对骨性关节炎患者病情的评估价值 [J]. 海南医学, 2015, 26(20): 2995-2997.
- [17] 杨波,高扬,纪奕玲,等. 老年膝关节骨性关节炎患者炎症因子与疾病活动的关系 [J]. 海南医学院学报, 2014, 20(3): 384-386.