

痹祺胶囊联合依托考昔治疗膝骨性关节炎的临床研究

吴涛

天津市公安医院 骨科, 天津 300042

摘要: **目的** 探究痹祺胶囊联合依托考昔片治疗膝骨性关节炎的临床疗效。**方法** 选取2015年2月—2017年10月天津市公安医院收治的膝骨性关节炎患者140例为研究对象,按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各70例。对照组口服依托考昔片,1片/次,1次/d;治疗组在对照组基础上口服痹祺胶囊,4粒/次,3次/d。两组患者均治疗4周。观察两组的临床疗效,比较两组的视觉模拟评分法(VAS)评分、骨关节炎指数可视化量表(WOMAC)评分和健康调查简表(SF-36)评分,以及核因子 κ B(NF- κ B)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)、I型胶原交联C-末端肽(CTX-I)、II型胶原C-末端肽(CTX-II)、软骨寡聚基质蛋白(COMP)水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为81.43%、92.86%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组VAS评分、WOMAC评分均明显降低,SF-36评分明显升高,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($P < 0.05$)。治疗后,两组血清NF- κ B、IL-1 β 、TNF- α 水平均明显下降,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明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组血清CTX-I、CTX-II、COMP、MMP-3水平均明显下降,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** 痹祺胶囊联合依托考昔片治疗膝骨性关节炎具有较好的临床疗效,能改善临床症状,缓解炎症反应,提高关节活动功能,改善生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 痹祺胶囊; 依托考昔片; 膝骨性关节炎; 视觉模拟评分法; 骨关节炎指数可视化量表; 健康调查简表; 核因子 κ B; 软骨寡聚基质蛋白

中图分类号: R976 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)05-1145-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.031

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

WU Tao

Department of Orthopedics, Tianjin Public Security Hospital, Tianjin 300042, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Biqi Capsules combined with Etoricoxib Tablets in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** Patients (140 cases) with knee osteoarthritis in Tianjin Public Security Hospital from February 2015 to October 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 70 cases. Patients in the control group were *po* administered with Etoricoxib Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Biqi 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 efficacies were evaluated, and VAS scores, WOMAC scores, SF-36 scores, and the levels of serum NF- κ B, IL-1 β , TNF- α , CTX-I, CTX-II, COMP, and MMP-3 in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 81.43% and 92.86%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, VAS scores and WOMAC scores in two groups were significantly decreased, but SF-36 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 serum NF- κ B, IL-1 β and TNF- α 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

收稿日期: 2018-01-23

作者简介: 吴涛(1973—),男,河北人,主治医师,主要研究方向为脊柱微创外科。E-mail: wutao11212@126.com

those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum CTX- I, CTX- II, COMP, 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** Biqi Capsules combined with Etoricoxib Tablets has clinical curative effect in treatment of knee osteoarthritis, can improve clinical symptoms, alleviate inflammatory reaction, improve joint activity function, and improve quality of life, which has a certain clinical application value.

Key words: Biqi Capsules; Etoricoxib Tablets; knee osteoarthritis; VAS; WOMAC; SF-36; NF- κ B; COMP

膝骨性关节炎是多种原因导致关节软骨退行性变化、破坏和继发性骨质增生为主要特征的慢性疾病,以膝部肿痛、关节活动障碍为主要临床表现,多发于老年,严重影响患者的身心健康。依托考昔属于高选择性环氧合酶-2 抑制剂,能有效缓解疼痛,改善膝关节功能^[1]。痹祺胶囊是治疗痹症常用的中药制剂,具有通络散结、活血止痛的功效,还可抗炎镇痛,调节软骨代谢^[2]。因此本研究选取 2015 年 2 月—2017 年 10 月天津市公安医院收治的 140 例膝骨性关节炎患者采取痹祺胶囊联合依托考昔片进行治疗,疗效较好。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 2 月—2017 年 10 月天津市公安医院收治的膝骨性关节炎患者 140 例为研究对象。其中男 76 例,女 64 例;年龄 51~79 岁,平均年龄 (63.78 ± 5.24) 岁;病程 8~50 个月,平均病程 (23.17 ± 3.52) 个月。本研究经医院伦理委员会批准,且患者均知情同意。

纳入标准:(1)符合相关诊断标准^[3];(2)入组 4 周前未使用非甾体抗炎药物治疗;(3)认知功能良好。

排除标准:(1)合并严重心、肝、肾、造血系统、内分泌系统等原发性疾病;(2)合并风湿免疫性疾病、骨结核、化脓性关节炎、恶性肿瘤;(3)有既往膝关节手术史;(4)对本研究使用药物过敏;(5)哺乳期或妊娠期妇女。

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 300 mg/粒,产品批号 141108、160224;依托考昔片由杭州默沙东制药有限公司分包装,规格 60 mg/片,产品批号 141225、160510。

1.3 分组与治疗方法

按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 70 例。对照组男 37 例,女 33 例;年龄 52~79 岁,平均 (63.96 ± 5.07) 岁;病程 9~50 个

月,平均 (23.57 ± 3.49) 个月。治疗组男 39 例,女 31 例;年龄 51~77 岁,平均 (63.61 ± 5.52) 岁;病程 8~49 个月,平均 (22.78 ± 3.61) 个月。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服依托考昔片,1 片/次,1 次/d;治疗组在对照组基础上口服痹祺胶囊,4 粒/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 4 周。

1.4 临床疗效评价标准^[4]

治愈:关节疼痛、肿胀消失,关节活动功能恢复正常;好转:关节疼痛、肿胀减轻,关节活动功能改善;未愈:关节疼痛、肿胀、活动无明显变化。

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 视觉模拟评分法 (VAS)^[5] 采取 VAS 评分评估患者疼痛状态,总分 0~10 分,得分越高,疼痛越严重。

1.5.2 骨关节炎指数可视化量表 (WOMAC)^[6] 采取 WOMAC 评分评估患者膝关节功能,总分 0~96 分,得分越高,膝关节功能越差。

1.5.3 健康调查简表 (SF-36)^[7] 采取 SF-36 评分评估患者生活质量,总分 0~100 分,得分越高,生活质量越好。

1.5.4 血清因子 所有患者于治疗前后清晨空腹采取外周静脉血 4 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液保存于 -20 °C 待测,采取酶联免疫吸附法测定核因子 κ B (NF- κ B)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3)、I 型胶原交联 C-末端肽 (CTX- I)、II 型胶原 C-末端肽 (CTX- II)、软骨寡聚基质蛋白 (COMP) 水平。

1.6 不良反应观察

观察治疗期间两组患者发生的腹胀、便秘、恶心等不良反应情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件分析数据,计数资料采取 χ^2 检验,结果以例或率表示;计量资料采取 t

检验，结果以 $x \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组治愈 29 例，好转 28 例，总有效率为 81.43%；治疗组治愈 34 例，好转 31 例，总有效率为 92.86%，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 VAS、WOMAC、SF-36 评分比较

治疗后，两组 VAS 评分、WOMAC 评分均明显降低，SF-36 评分明显升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组这些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 NF- κ B、IL-1 β 、TNF- α 水平比较

治疗后，两组血清 NF- κ B、IL-1 β 、TNF- α 水平均明显下降，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。

2.4 两组血清 CTX-I、CTX-II、COMP、MMP-3 水平比较

治疗后，两组血清 CTX-I、CTX-II、COMP、MMP-3 水平均明显下降，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明显低于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组不良反应比较

在治疗期间，对照组出现腹胀 3 例，便秘 2 例，恶心 1 例，不良反应发生率为 8.57%；治疗组出现腹胀 3 例，便秘 3 例，恶心 1 例，不良反应发生率为 10.00%。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	未愈/例	总有效率/%
对照	70	29	28	13	81.43
治疗	70	34	31	5	92.86*

与对照组比较：* $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 VAS、WOMAC、SF-36 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

Table 2 Comparison on VAS scores, WOMAC scores and SF-36 scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

组别	观察时间	VAS 评分	WOMAC 评分	SF-36 评分
对照	治疗前	6.73 \pm 1.50	63.52 \pm 8.37	50.34 \pm 6.25
	治疗后	3.81 \pm 0.76*	32.83 \pm 4.11*	61.58 \pm 3.41*
治疗	治疗前	6.85 \pm 1.46	64.53 \pm 9.26	51.02 \pm 7.17
	治疗后	3.12 \pm 0.63* Δ	23.45 \pm 3.91* Δ	68.39 \pm 4.52* 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 NF- κ B、IL-1 β 、TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

Table 3 Comparison on the levels of serum NF- κ B, IL-1 β , and TNF- α between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

组别	观察时间	NF- κ B/(ng·L ⁻¹)	IL-1 β /(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	31.53 \pm 6.29	103.75 \pm 14.12	57.37 \pm 5.18
	治疗后	25.63 \pm 4.81*	76.85 \pm 6.74*	35.49 \pm 5.34*
治疗	治疗前	32.17 \pm 5.21	104.10 \pm 13.96	57.95 \pm 6.01
	治疗后	19.73 \pm 4.38* Δ	60.84 \pm 5.26* Δ	28.32 \pm 3.78* 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4 两组血清 CTX-I、CTX-II、COMP、MMP-3 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 70$)Table 4 Comparison on the levels of serum CTX-I, CTX-II, COMP, and MMP-3 between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

组别	观察时间	CTX-I/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	CTX-II/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	COMP/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	MMP-3/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	524.23±40.29	624.73±59.25	5.22±1.19	29.32±4.72
	治疗后	413.63±41.81*	558.85±53.14*	3.91±0.76*	18.86±3.03*
治疗	治疗前	527.70±42.41	621.46±50.96	5.37±1.40	29.17±4.35
	治疗后	327.65±39.54*▲	470.46±55.37*▲	3.15±0.64*▲	14.23±2.61*▲

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

3 讨论

随着生活水平提高,老年人口比例逐渐增加,老年人的生活质量也随之受到关注。膝骨性关节炎作为老年人群中的常见疾病,不仅会造成患者关节活动障碍,而且会对心理带来负面影响。在我国该病发病率约3%,其中在65岁以上老年人的发病率高达85%^[8],且呈逐年上升的态势,因此寻找有效的药物显得尤为必要。

依托考昔能通过抑制环氧化酶-2和前列腺素的合成,降低炎症反应,从而达到缓解关节肿胀、疼痛的作用^[9]。一项大型文献回顾研究表明^[10],与100~400 mg塞来昔布、100~400 mg罗美昔布、2400 mg布洛芬、1 000 mg萘普生、4 000 mg对乙酰氨基酚、150 mg双氯芬酸比较,30 mg依托考昔在疼痛、躯体功能改善作用最为显著。痹祺胶囊处方包括党参、丹参、茯苓、马钱子、白术、川芎等中药^[11]。现代药理研究表明痹祺胶囊能降低膝骨性关节炎患者血清、关节液MMP-3、hs-CRP、IL-1、IL-6水平,提高金属蛋白酶抑制剂-1活性^[12-13];还能改善红细胞免疫功能,提高机体免疫力^[14]。本研究结果显示,治疗组临床总有效率为92.86%,明显高于对照组的81.43%;治疗后,治疗组VAS评分、WOMAC评分明显低于对照组,而SF-36评分明显高于对照组,说明痹祺胶囊联合依托考昔能更有效减轻关节疼痛,提高关节活动功能,改善生活质量。

骨关节炎的发病机制尚未完全阐明,但众多细胞因子、化学因子在这一过程中扮演了重要作用,研究发现,白细胞介素(IL)、TNF- α 、基质金属蛋白酶(MMPs)等细胞因子在膝骨性关节炎发生发展中起到重要作用。TNF- α 能诱导黏附因子为白细胞迁移提供便利^[15]。IL-1 β 可干扰软骨细胞正常代谢,抑制II型胶原蛋白合成,促进胶原酶对胶原的消化和MMPs对基质的降解^[16]。NF- κ B信号通路参与膝骨性关节炎的发生发展^[17],NF- κ B的激

活先于疾病临床表现,可增加炎症因子和MMPs的表达。本研究结果显示,治疗后,治疗组血清NF- κ B、IL-1 β 、TNF- α 水平均明显低于对照组,表明痹祺胶囊联合依托考昔能更有效改善炎症反应,从而减轻疼痛。

MMP-3主要由滑膜细胞表达分泌,具有降解细胞外基质蛋白的作用,其水平高低与关节软骨破坏严重程度呈正相关^[18]。CTX-I是I型胶原降解产物,有研究发现骨关节炎进展期患者体内CTX-I水平明显高于健康人群^[19]。CTX-II是II型胶原的酶解产物,可反映II型胶原降解水平,对判断骨关节炎病情具有一定意义。COMP是软骨非胶原蛋白的主要成分,能使MMPs、纤维蛋白溶酶原激活物增多,可作为关节软骨损伤的标志物,其水平和关节损害的程度呈正相关^[20]。本研究结果显示,治疗后,治疗组血清CTX-I、CTX-II、COMP、MMP-3水平均明显低于对照组,表明痹祺胶囊联合依托考昔能更有效减少关节软骨基质的降解,抑制软骨破坏,促进相关组织修复。

综上所述,痹祺胶囊联合依托考昔片治疗膝骨性关节炎具有较好的临床疗效,能改善临床症状,缓解炎症反应,提高关节活动功能,改善生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Arendtnielsen L, Egsgaard L L, Petersen K K. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis [J]. *Pain*, 2016, 157(8): 1634-1644.
- [2] 李芳,姚建华,郑桂敏,等.痹祺胶囊对骨关节炎患者血清IL-1、MMP-3和TIMP-1表达的影响[J].*中华中医药杂志*, 2016, 31(1): 300-302.
- [3] 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会关节工作委员会.膝骨关节炎中医诊疗专家共识(2015年版)[J].*中医正骨*, 2015, 27(7): 4-5.
- [4] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南

- 京: 南京大学出版社, 1994: 48-49.
- [5] Dawes P, Haslock I. Visual analogue scales [J]. *Ann Rheum Dis*, 1982, 41(4): 434-435.
- [6] Mcconnell S, Kolopack P, Davis A M. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): a review of its utility and measurement properties [J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 45(5): 453.
- [7] Ware J E, Sherbourne C D. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection [J]. *Med Care*, 2000, 30(6): 473-483.
- [8] 陆艳红, 石晓兵. 膝关节炎国内外流行病学研究现状及进展 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(6): 81-84.
- [9] 倪洪岗, 杨娟, 李莉. 复方伸筋胶囊联合依托考昔治疗痛风的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(1): 92-95.
- [10] Stam W B, Jansen J P, Taylor S D. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, non-selective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: A mixed treatment comparison [J]. *Open Rheumatol J*, 2012, 6(1): 6-20.
- [11] 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.
- [12] 陈付艳, 周鑫. 痹祺胶囊联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(7): 1341-1344.
- [13] 李芳, 姚建华, 张凤肖, 等. 痹祺胶囊对膝骨性关节炎患者 MMP-3、TIMP-1 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(8): 2701-2703.
- [14] 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.
- [15] 朱新辉, 徐大伟, 刘巍, 等. 肿瘤坏死因子- α 在骨关节炎成纤维样滑膜细胞中上调 $\beta 1$, 4-半乳糖基转移酶-I 的表达 [J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17(10): 681-684.
- [16] 章芬, 苏友新. 膝骨性关节炎中 IL-1 的调控及其干预进展 [J]. 福建中医药, 2009, 40(3): 58-59.
- [17] 周庄, 张柳. NF- κ B 信号通路在骨性关节炎发生发展中作用机制的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(1): 78-82.
- [18] 魏国, 梁杰, 许维亚, 等. β -连环蛋白和基质金属蛋白酶-3 在膝骨关节炎滑膜组织的表达及意义 [J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(11): 2481-2484.
- [19] Streich N A, Zimmermann D, Schmitt H, *et al*. Biochemical markers in the diagnosis of chondral defects following anterior cruciate ligament insufficiency [J]. *Int Orthop*, 2011, 35(11): 1633-1637.
- [20] Das E G, Ng W R, Wong S F, *et al*. Correlation of serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and interleukin-16 (IL-16) levels with disease severity in primary knee osteoarthritis: A pilot study in a Malaysian population [J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0184802.