

盐酸氨基葡萄糖胶囊联合复方骨肽注射液治疗膝骨关节炎的临床研究

胡天鑫¹, 周游², 熊靛², 郭鸿彬^{3*}

1. 湘西土家族苗族自治州人民医院 骨科, 湖南 吉首 416000

2. 中南大学湘雅二医院 骨科, 湖南 长沙 410010

3. 中南大学湘雅医院 骨科, 湖南 长沙 410008

摘要: **目的** 探讨盐酸氨基葡萄糖胶囊联合复方骨肽注射液治疗膝骨关节炎的临床效果。**方法** 选取2016年1月—2018年1月湘西土家族苗族自治州人民医院收治的114例膝骨关节炎患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各57例。对照组静脉滴注复方骨肽注射液, 10 mL用250 mL等渗盐水充分稀释后给药, 1次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服盐酸氨基葡萄糖胶囊, 2粒/次, 3次/d。两组均连续治疗4周。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后西安大略和麦克马斯特大学(WOMAC)量表评分、膝关节高频超声参数、白介素(IL)-1 β 、基质金属蛋白酶(MMP)-3、软骨寡聚基质蛋白(COMP)、蛋白聚糖(PG)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77.2%、91.2%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组疼痛评分、僵硬评分、关节功能评分及总分较治疗前均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 治疗后治疗组疼痛评分、僵硬评分、关节功能评分及总分均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组软骨厚度均显著增加, 滑膜厚度、IL-1 β 、MMP-3、COMP、PG均显著减少, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组软骨厚度显著高于对照组, 滑膜厚度、IL-1 β 、MMP-3、COMP、PG显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 盐酸氨基葡萄糖胶囊联合复方骨肽注射液治疗膝骨关节炎具有较好的临床疗效, 可有效缓解患者症状, 减轻炎性损伤, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 盐酸氨基葡萄糖胶囊; 复方骨肽注射液; 膝骨关节炎; 白介素-1 β ; 基质金属蛋白酶-3; 软骨寡聚基质蛋白; 蛋白聚糖

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)07-1793-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.07.053

Clinical study on Glucosamine Hydrochloride Capsules combined with Compound Ossotide Injection in treatment of knee osteoarthritis

HU Tian-xin¹, ZHOU-you², XIONG Liang², GUO Hong-bin³

1. Department of Orthopedics, People's Hospital of Xiangxi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Jishou 416000, China

2. Department of Orthopedics, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410010, China

3. Department of Orthopedics, Xiangya Hospital Central South University, Changsha 410008, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Glucosamine Hydrochloride Capsules combined with Compound Ossotide Injection in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** Patients (114 cases) with knee osteoarthritis in People's Hospital of Xiangxi Tujia and Miao Autonomous Prefecture from January 2016 to January 2018 were randomly divided into control (57 cases) and treatment (57 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Compound Ossotide Injection, 10 mL was fully diluted with 250 mL isobaric saline, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Glucosamine Hydrochloride Capsules, 2 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of WOMAC score, high frequency ultrasound parameters of knee joints, IL-1 β , MMP-3, COMP, and PG in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group were 77.2% and 91.2%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the pain score, stiffness score, joint function score and total score in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2018-02-22

作者简介: 胡天鑫, 研究方向是膝骨关节炎的诊治。E-mail: chenyanrui2005@126.com

*通信作者 郭鸿彬, 工作于中南大学湘雅医院。

After treatment, the pain score, stiffness score, joint function score and total score in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, cartilage thickness was increased significantly in both groups, but synovial thickness, IL-1 β , MMP-3, COMP, and PG were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, cartilage thickness in the treatment group was higher than that in the control group, but synovial thickness, IL-1 β , MMP-3, COMP, and PG were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Glucosamine Hydrochloride Capsules combined with Compound Ossotide Injection has significant clinical effect in treatment of knee osteoarthritis, and can effectively alleviate symptoms, and reduce inflammatory injury, which has a certain clinical application value.

Key words: Glucosamine Hydrochloride Capsules; Compound Ossotide Injection; knee osteoarthritis; IL-1 β ; MMP-3; COMP; PG

膝骨关节炎属常见骨关节炎,是一种以膝关节软骨丢失和变性、关节边缘与软骨下骨继发性骨质增生为主要特征的慢性关节疾病,多见于中老年人。患者临床表现有膝部酸痛或膝关节肿胀、僵硬、弹响、活动受限等,如不及时治疗,病情会逐步进展,可出现膝关节畸形、致残,严重损害患者身心健康^[1]。临床对于本病的治疗手段包括非药物治疗、药物治疗及手术疗法等,其中药物治疗是目前非手术治疗的重点^[2]。复方骨肽注射液是一种复方制剂,有抗炎、镇痛、促进软骨修复等作用,是当前治疗骨关节炎的常用药物^[3]。盐酸氨基葡萄糖是非处方类镇痛药,有提高关节软骨细胞修复能力、抑制软骨分解、促进软骨基质修复及重建等作用,现已普遍用于膝骨关节炎的辅助治疗^[4]。因此,本研究对膝骨关节炎采取盐酸氨基葡萄糖胶囊联合复方骨肽注射液进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月—2018年1月湘西土家族苗族自治州人民医院收治的114例膝骨关节炎患者,均满足膝骨关节炎的诊断标准^[5]。其中男53例,女61例;年龄40~75岁,平均年龄(58.7 \pm 5.4)岁;病程6个月~13年,平均病程(7.1 \pm 2.4)年;膝关节X线Kellgren-Lawrence(K~L)分级:I级41例,II级58例,III级15例。

纳入标准:(1)年龄 \leq 75岁;(2)入组前近6个月内未有非药物治疗(如针灸、针刀或理疗等)或药物治疗(包括非甾体抗炎药、镇痛药、氨基葡萄糖或相关中草药、中成药等)等治疗史;(3)自愿受试,签订知情同意书;(4)病程 \geq 6个月。

排除标准:(1)合并痛风性关节炎、急性创伤、褐黄病、牛皮癣、梅毒性神经病、类风湿关节炎或代谢性骨病等其他可影响到关节功能的疾患者;(2)哺乳或妊娠期妇女;(3)膝关节X线K~L分级为

IV级者;(4)对多种药物过敏或过敏体质者;(5)伴有胃溃疡或严重肝肾功能不全者;(6)有膝关节骨折史者;(7)患有精神病而无法配合治疗者;(8)合并内分泌系统、心脑血管、造血系统等严重原发性疾病者;(9)半月板损伤由外伤所致者。

1.2 药物

盐酸氨基葡萄糖胶囊由浙江诚意药业有限公司生产,规格0.24 g/粒,产品批号151005、170402;复方骨肽注射液由南京新百药业有限公司生产,规格5 mL:75 mg/支,产品批号20150903。

1.3 分组和治疗方法

采取随机数字表法将114例患者随机分成对照组和治疗组,每组各57例。其中对照组男25例,女32例;年龄40~74岁,平均年龄(58.2 \pm 5.1)岁;病程9个月~13年,平均病程(7.3 \pm 2.5)年;膝关节X线K~L分级:I级21例,II级27例,III级9例。其中治疗组男28例,女29例;年龄43~75岁,平均年龄(58.9 \pm 5.6)岁;病程6个月~12年,平均病程(6.9 \pm 2.2)年;膝关节X线K~L分级:I级20例,II级31例,III级6例。两组性别组成、年龄范围、病程等一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

每位患者均采取相同的健康教育、理疗及膝关节功能锻炼等非药物治疗。对照组静脉滴注复方骨肽注射液,10 mL用250 mL等渗盐水充分稀释后给药,1次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服盐酸氨基葡萄糖胶囊,2粒/次,3次/d。两组均连续治疗4周。

1.4 临床疗效判定标准^[6]

治愈:症状(如关节疼痛、肿胀、僵硬等)消失,关节功能基本恢复,畸形矫正;好转:关节肿胀、僵硬、弹响等症状减轻,关节功能有改善,畸形基本矫正;无效:以上症状及关节功能、畸形等未见变化。

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

1.5 观察指标

(1) 西安大略和麦克马斯特大学 (WOMAC) 骨关节炎指数^[7]: 用于评估患者膝骨关节炎病情和功能状态, 本量表共包含 3 个维度 (24 条目), 即疼痛 (5 个项目)、僵硬 (2 个项目) 和关节功能 (17 个项目); 每个条目均采取五级评分法 (无、轻微、中等、严重、非常严重), 得分 0~4 分, WOMAC 量表总分为 0~96 分; 分数越高表明病情越重。(2) 采用膝关节高频超声检查对治疗前后每位患者软骨厚度和滑膜厚度进行分析。(3) 白介素 (IL) -1 β 、基质金属蛋白酶 (MMP) -3、软骨寡聚基质蛋白 (COMP) 及蛋白聚糖 (PG) 血清水平均采用酶联免疫法测定。

1.6 不良反应

详细记录所有患者用药后出现的便秘、低热、皮疹等不良反应发生情况。

1.7 统计学分析

采用统计软件 SPSS 19.0 处理数据, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验; 计数资料

以百分数表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组治愈 18 例, 好转 26 例, 总有效率是 77.2%; 治疗组治愈 21 例, 好转 31 例, 总有效率是 91.2%, 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 WOMAC 量表评分比较

治疗后, 两组疼痛评分、僵硬评分、关节功能评分及总分较治疗前均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后治疗组疼痛评分、僵硬评分、关节功能评分及总分均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组膝关节高频超声参数比较

治疗后, 两组软骨厚度均显著增加, 滑膜厚度均显著减少, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组软骨厚度显著高于对照组, 滑膜厚度显著低于对照组, 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	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	57	18	26	13	77.2
治疗	57	21	31	5	91.2*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 WOMAC 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	疼痛评分	僵硬评分	关节功能评分	总分
对照	57	治疗前	7.75 \pm 2.34	2.35 \pm 0.69	26.67 \pm 4.93	37.44 \pm 5.03
		治疗后	4.32 \pm 1.08*	1.43 \pm 0.36*	15.75 \pm 3.29*	21.25 \pm 3.65*
治疗	57	治疗前	7.63 \pm 2.19	2.41 \pm 0.72	27.02 \pm 4.67	37.93 \pm 5.42
		治疗后	3.20 \pm 0.83* \blacktriangle	0.90 \pm 0.27* \blacktriangle	13.21 \pm 2.58* \blacktriangle	17.51 \pm 3.08* \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 两组膝关节高频超声参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on high frequency ultrasound parameters of knee joints between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	软骨厚度/mm		滑膜厚度/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	57	0.92 \pm 0.27	1.01 \pm 0.18*	5.14 \pm 1.38	4.62 \pm 1.27*
治疗	57	0.89 \pm 0.25	1.07 \pm 0.13* \blacktriangle	5.20 \pm 1.43	4.14 \pm 1.09* \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

2.4 两组 IL-1β、MMP-3、COMP、PG 比较

治疗后, 两组血清 IL-1β、MMP-3、COMP、PG 水平较治疗前均显著降低, 同组治疗前后比较

差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 IL-1β、MMP-3、COMP、PG 水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组 IL-1β、MMP-3、COMP、PG 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on IL-1β, MMP-3, COMP, and PG between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-1β/(pg·mL ⁻¹)	MMP-3/(ng·mL ⁻¹)	COMP/(μg·mL ⁻¹)	PG/(μg·mL ⁻¹)
对照	57	治疗前	107.64 ± 15.32	4.17 ± 1.25	7.08 ± 0.85	5.96 ± 0.94
		治疗后	73.18 ± 9.60*	3.06 ± 0.83*	4.76 ± 0.81*	4.12 ± 0.67*
治疗	57	治疗前	103.89 ± 14.51	4.22 ± 1.21	6.95 ± 0.82	5.87 ± 0.90
		治疗后	58.63 ± 6.87*▲	2.53 ± 0.77*▲	4.13 ± 0.70*▲	3.40 ± 0.51*▲

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

2.5 两组不良反应比较

用药后, 对照组出现 1 例低热, 1 例皮疹, 不良反应发生率是 3.5%; 治疗组出现 1 例便秘, 1 例低热, 1 例皮疹, 不良反应发生率为 5.3%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

膝关节炎的病因复杂, 截至目前尚未完全明了, 现代医学认为本病的发生发展多与老年退化、遗传、肥胖、创伤、过度使用、关节力学改变(如膝关节软骨退变或润滑减震作用消失、侧副韧带损伤或松弛、前/后十字韧带撕裂损伤等)、免疫反应等因素密切相关^[8]。当前临床治疗膝关节炎的药物可分为改善病情和改善症状两大类, 其中改善病情类的药物主要是 N-乙酰氨基葡萄糖、盐酸氨基葡萄糖或硫酸氨基葡萄糖等氨基葡萄糖类药物和透明质酸及骨肽类制剂, 改善症状类的药物有非甾类抗炎药(如美洛昔康、双氯芬酸、塞来昔布等)、抗炎止痛药(乙酰氨基酚)、激素(复方倍他米松、泼尼松龙)等, 且以改善病情药应用更广泛^[9]。

复方骨肽注射液属复方肽类制剂, 是由健康猪或胎牛四肢骨、全蝎经现代生物工程技术提取而成的复方灭菌水溶液, 主要成分为多种骨生长因子素活性肽类、氨基酸、微量元素、有机钙/磷及蛋白质等, 具有抗炎、镇痛、抑制骨关节炎的炎性浸润及关节损伤、促进骨损伤愈合和软骨生长、调节关节滑液代谢、加速软骨修复、改善膝关节内微环境等多种药理作用, 可起到延缓膝关节炎病情发展的作用^[10]。盐酸氨基葡萄糖胶囊为氨基葡萄糖类药物, 主要成分是盐酸氨基葡萄糖, 具有刺激关节软骨细胞合成蛋白多糖、调节软骨代谢、增强软骨细胞自我修复及增殖能力、抑制软骨基质水解酶(如

磷脂酶 A2、胶原酶等) 释放、阻断关节软骨基质水解破坏、促进软骨基质中胶原合成及软骨基质的修复和重建、抗炎等药理作用, 从而可缓解膝骨关节炎患者疼痛、肿胀等症状, 改善关节功能^[11]。

本研究中治疗组治疗后总有效率为 91.2% 显著高于对照组的 77.2%, 说明膝骨关节炎采取盐酸氨基葡萄糖胶囊联合复方骨肽注射液治疗在减轻患者症状、改善关节功能等方面更具优势。WOMAC 骨关节炎指数是由 Bellamy 等于 1988 年创建, 本评分系统能敏感地反映出膝骨关节炎患者的治疗效果, 具有良好的效度及信度, 现已普遍用于膝骨关节炎的疗效评估^[12]。治疗后, 两组疼痛评分、僵硬评分、关节功能评分及总分较治疗前均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后治疗组疼痛评分、僵硬评分、关节功能评分及总分均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。膝骨关节炎主要病理改变为软骨退化变薄、滑膜增生变厚, 高频超声作为一种无创的影像学检查手段, 可准确、敏感、清晰地呈现出膝骨关节炎患者软骨和滑膜的早期病变, 且具有操作简便、费用低廉等优势^[13]。治疗后, 两组软骨厚度均显著增加, 滑膜厚度均显著减少, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组软骨厚度显著高于对照组, 滑膜厚度显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

IL-1β 为促炎因子, 能通过抑制透明软骨 II、IX 型胶原的合成, 破坏软骨组织, 刺激滑膜细胞分泌前列腺素 E2, 诱导并加重滑膜炎, 进而参与膝骨关节炎的病理过程^[14]。MMP-3 即基质溶解素, 具有降解细胞外基质蛋白质的作用, 当 IL-1β 等炎症因子异常表达时, 会致使滑膜细胞大量产生

MMP-3, 引起关节软骨结构破坏, 且 MMP-3 血中水平与膝骨关节炎患者病情严重程度相关, 即病情越重, 血清 MMP-3 水平越高^[15]。研究显示 COMP、PG 是反映软骨代谢状态的特异、敏感的标记物, 其中 COMP 是细胞外基质大分子, 主要分布于关节软骨细胞外, 能与 II 型胶原相结合, 起到维持软骨组织中胶原蛋白网完整性的作用; PG 为蛋白多糖大分子, 是软骨细胞及其细胞外基质重要的成分, 具有分散负荷及抵抗压力的能力; 在膝骨关节炎的病理进展过程中, 患者血中 COMP、PG 会逐渐增加^[16]。本研究中治疗组治疗后血清 IL-1 β 、MMP-3、COMP、PG 水平较治疗前均显著更低, 提示盐酸氨基葡萄糖胶囊联合复方骨肽注射液治疗膝骨关节炎的效果切实。另外本研究中两组用药后不良反应发生率均较低, 药物不良反应均以低热、皮疹等轻微症状为主; 可见膝骨关节炎患者对本联合方案的耐受性较高。

综上所述, 盐酸氨基葡萄糖胶囊联合复方骨肽注射液治疗膝骨关节炎具有较好的临床疗效, 可有效缓解患者症状, 减轻炎性损伤, 具有一定的临床应用推广价值。

参考文献

[1] 申延清, 刘凤霞, 曹红, 等. 膝骨关节炎患者的临床表现及相关影响因素 [J]. 中国组织工程研究, 2011, 15(9): 1643-1646.

[2] 薛浩, 刘岩, 冉博, 等. 膝骨关节炎治疗现状 [J]. 医学综述, 2018, 24(2): 321-325, 330.

[3] 姜溪, 陈芙蓉, 任雷鸣, 等. 注射用复方骨肽的药效学及其作用机制研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(6): 961-966.

[4] 陈德生, 张志刚, 曹靖, 等. 盐酸氨基葡萄糖对兔膝骨性关节炎的影响 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2010, 24(3): 287-291.

[5] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(6): 416-419.

[6] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 2002: 400.

[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] 秦迪, 李石伦, 郑占乐, 等. 膝关节骨关节炎病因与关节软骨磨损的相关性研究 [J]. 河北医科大学学报, 2016, 37(2): 227-229.

[9] 叶铄, 甄平, 贾小云. 膝骨性关节炎临床治疗进展 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2015, 23(2): 76-80.

[10] 黄咏红. 复方骨肽临床应用综述 [J]. 中医临床研究, 2012, 4(23): 119-120.

[11] 林成伟, 林宗汉. 盐酸氨基葡萄糖胶囊对膝骨关节炎形态学影响的实验研究 [J]. 广西中医药大学学报, 2014, 17(2): 11-12.

[12] 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.

[13] 王敏, 刘绍凡, 赵蓉, 等. 高频超声在膝骨性关节炎药物治疗疗效评价中的应用价值 [J]. 重庆医学, 2017, 46(26): 3709-3711.

[14] 郑卫军, 宋祖权, 孙红桥. 血清 IL-1 β 和 IL-6 表达水平与膝骨关节炎病程关系的研究 [J]. 临床外科杂志, 2011, 19(7): 490-492.

[15] 张金山, 程园园, 刘健. 膝骨关节炎患者血清 MMP-3、TIMP-1 水平变化及相关性研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(9): 1066-1069.

[16] 商施镡, 周小莉, 张莹, 等. COMP 和蛋白聚糖在 KOA 患者血清中的表达及相关因素研究 [J]. 重庆医学, 2015, 44(25): 3508-3510.