

复方雪莲胶囊联合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的临床研究

李卫国¹, 魏建新², 李景龙³

1. 安钢职工总医院 骨科, 河南 安阳 455000

2. 安阳市第七人民医院 中西医结合科, 河南 安阳 455000

3. 安阳市第一人民医院 骨科, 河南 安阳 455000

摘要: **目的** 探讨复方雪莲胶囊联合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 3 月—2019 年 5 月在安钢职工总医院治疗的 81 例膝骨关节炎患者, 随机分成对照组 (40 例) 和治疗组 (41 例)。对照组患者膝关节腔内注射玻璃酸钠注射液, 20 mg/次, 1 次/周。治疗组患者在对照组的基础上口服复方雪莲胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。两组连续治疗 15 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者膝骨关节炎指数评分 (WOMAC)、膝关节炎严重度指数评分 (Lequesne) 及血清炎症因子白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 (TNF- α)、软骨寡聚基质蛋白 (COMP) 和基质金属蛋白酶 13 (MMP-13) 水平及不良反应情况。**结果** 治疗后, 治疗组临床有效率为 95.12%, 显著高于对照组的 75.00% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者膝部疼痛、关节僵硬、日常活动、腰膝酸软评分均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 WOMAC 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 Lequesne 指数均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组患者膝关节炎 Lequesne 指数均低于对照组患者 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、COMP、MMP-13 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清炎症因子水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组药物不良反应总发生率 9.76%, 低于对照组的 20.00% ($P < 0.05$)。**结论** 复方雪莲联合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎疗效显著, 能有效改善临床膝骨关节疼痛、僵硬等症状, 明显改善膝关节活动功能, 极大的提高了患者的生活质量。

关键词: 复方雪莲胶囊; 玻璃酸钠注射液; 膝骨关节炎; 膝骨关节炎指数评分; 软骨寡聚基质蛋白; 基质金属蛋白酶 13
中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)04-0799-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.04.034

Clinical study on Compound Xuelian Capsules combined with sodium hyaluronate in treatment of knee osteoarthritis

LI Wei-guo¹, WEI Jian-xin², LI Jing-long³

1. Department of Orthopedics, Angang Staff General Hospital, Anyang 455000, China

2. Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Anyang Seventh People's Hospital, Anyang 455000, China

3. Department of Orthopedics, Anyang First people's Hospital, Anyang 455000, China

Abstract: **Objective** To investigate the curative effect of Compound Xuelian Capsules combined with sodium hyaluronate in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** Patients (81 cases) with knee osteoarthritis in Angang Staff General Hospital from March 2016 to May 2019 were randomly divided into control (40 cases) and treatment (41 cases) groups. Patients in the control group were administered with intra articular injection of Sodium Hyaluronate Injection, 20 mg/time, once weekly. Patients in the treatment group were administered with Compound Xuelian Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 15 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the WOMAC scores, Lequesne indexes, the levels of serum IL-6, IL-1, TNF- α , COMP and MMP-13, adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 95.12%, which was significantly higher than 75.00% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, knee pain, joint stiffness, daily activities, lumbar and knee acid and soft scores in 2 groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, WOMAC score of treatment group was lower than that of control group ($P < 0.05$). After treatment, the Lequesne index in both groups was lower than that before treatment ($P < 0.05$), and the knee joint Lequesne TNF- α , COMP, and MMP-13 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the level of serum inflammatory

收稿日期: 2020-11-03

作者简介: 李卫国, 男, 河南安阳人, 副主任医师, 研究方向为骨科。E-mail: liweiguo168168@126.com

factors in treatment group was lower than that in control group ($P < 0.05$). The total incidence of adverse drug reactions in the treatment group was 9.76%, which was lower than 20.00% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Xuelian Capsules combined with Sodium Hyaluronate Injection in treatment of knee osteoarthritis is remarkable, can effectively improve the clinical symptoms such as pain and stiffness of knee joint, obviously improve the activity function of knee joint, and greatly improve the quality of life of patients.

Key words: Compound Xuelian Capsules; Sodium Hyaluronate Injection; knee osteoarthritis; WOMAC scores; COMP; MMP-13

膝骨关节炎是骨科常见的一种膝关节退行性疾病,临床上多有膝关节疼痛,并伴有肿胀,致使活动受限,严重时内翻畸形及僵硬等症状发生,疾病的发生不分种族和地区,其中多以“疼痛”为主要症状,是影响日常生活的主要因素之一^[1]。随着年龄的增长,膝骨关节炎也随之加重,又因其疾病缠绵难愈,在治疗上难度相对较大,对患者的身心健康造成极大影响^[2]。中医认为,膝关节炎属于“痹症”“骨痹”范畴,其病位在膝,与肝肾脾三脏亏虚相关,风寒湿邪侵入肌腠经络,滞留于筋骨关节,造成经络痹阻不通,引起膝关节疼痛肿胀,膝关节活动不灵^[3]。复方雪莲胶囊治法以逐风、祛寒、利湿为主,诸药合用具有祛风逐湿、化瘀消肿、舒筋活络的功效,可改善膝骨关节功能,减轻疼痛症状^[4]。玻璃酸钠是一个由葡萄糖醛酸和乙酰胺基己糖组成双糖单位聚合而成的一种黏多糖,其主要在关节腔内起润滑作用,能增强关节液的黏稠性和润滑功能,有效缓解关节疼痛,还可以增强关节活动度^[5]。本研究的目的是探讨复方雪莲胶囊联合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般临床资料

选取2016年3月—2019年5月在安钢职工总医院就诊治疗的81例膝骨关节炎患者为研究对象,其中男43例,女38例;年龄41~78岁,平均年龄(56.04 ± 2.14);体质量指数(24.6 ± 3.7);病程2~7年,平均病程(4.86 ± 0.79)。

纳入标准:(1)符合《美国风湿病学会膝骨关节炎》^[6]诊断标准;(2)近1周内未服用任何消炎止痛药或激素者;(3)X线表示为骨赘;(4)治疗研究均经过患者本人及家属同意,同时签订知情同意书。

排除标准:(1)有严重心血管、肝脏、肾脏疾病或糖尿病患者;(2)骨关节以外的膝关节疼痛性疾病,如关节内肿瘤,绒毛结节性滑膜炎,关节创伤等;(3)怀孕和哺乳期妇女;(4)患有血液性疾病者及药物过敏者。

1.2 药物

复方雪莲胶囊由国药集团新疆制药有限公司生产,规格0.3 g/粒,产品批号201510008,201803026;玻璃酸钠注射液由山东博士伦福瑞达制药有限公司生产,规格2 mL:20 mg,产品批号201509020,201806030。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字法分为对照组(40例)和治疗组(41例)。其中对照组男23例,女17例;年龄41~70岁,平均年龄(53.34 ± 3.26)岁;体质量指数(23.8 ± 3.8);病程2~5年,平均病程(3.75 ± 1.53)年。治疗组男性20例,女性21例;年龄47~78岁,平均年龄(54.17 ± 2.28)岁;体质量指数(24.0 ± 2.9);病程3~7年,平均病程(4.65 ± 1.33)年。两组患者临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者膝关节腔内注射玻璃酸钠注射液,20 mg/次,1次/周。治疗组患者在对照组的基础上口服复方雪莲胶囊,3粒/次,3次/d。两组连续治疗15周。

1.4 疗效评价标准^[7]

显效:临床症状完全消失、膝关节功能基本恢复正常,能参加正常生活和工作;有效:症状基本消失,关节屈伸活动明显好转,能参加一定的活动或工作;无效:症状体征无改善,甚至加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 膝骨关节炎病情程度评分 按照 WOMAC 指数分量表^[8]进行评分以评价关节炎的严重程度及其治疗效果,其分别从疼痛、僵硬、关节功能方面来评价膝关节的结构和功能;WOMAC 量表最低得分0分,最高得分100分,分值越高,病情越严重。

1.5.2 膝骨关节炎严重度指数评分 根据国际骨关节炎 Lequesne 指数^[9]评定,进行评估膝关节休息痛、膝关节运动痛、膝关节压痛、肿胀、晨僵及行走能力,指数评定分值越高,表明膝骨关节炎较重。

1.5.3 血清炎症因子检测 患者均清晨空腹抽取上

肘部静脉血 5 mL, 置入内含有肝素抗凝剂的玻璃试管中, 送检。使用离心机 (2 000 r/min) 进行 10 min 离心, 分离出血清, 并保存在 -40°C 的冰箱中待检。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清中白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 (IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、软骨寡聚基质蛋白 (COMP)、基质金属蛋白酶 13 (MMP-13) 水平。

1.6 不良反应观察

对药物相关不良反应进行比较。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理分析, 计数资料采用百分比表示, 组间比较行 χ^2 检验, 两组间治疗前后比较应用独立样本 t 检验, 计量数据使用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效 12 例, 有效 18 例, 无效 10 例, 总有效率 75.00%; 治疗组患者显效 31 例, 有效 8 例, 无效 2 例, 总有效率 95.12%; 治疗

组药物临床有效率高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者 WOMAC 总评分比较

治疗后, 两组患者膝部疼痛、关节僵硬、日常活动、腰膝酸软评分均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 WOMAC 评分低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者膝关节 Lequesne 指数比较

治疗后, 两组患者 Lequesne 指数均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组患者膝关节 Lequesne 指数均低于对照组患者 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者血清 IL-6、IL-1、TNF- α 、COMP、MMP-13 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清炎症因子水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者不良反应比较

观察患者药物不良反应发现, 治疗组不良反应发生率 9.76%, 显著高于对照组的 20.00% ($P < 0.05$), 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	12	18	10	75.00
治疗	41	31	8	2	95.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 WOMAC 总评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	膝部疼痛评分	关节僵硬评分	日常活动评分	腰膝酸软评分
对照	40	治疗前	22.57 $\pm$ 3.97	10.04 $\pm$ 3.21	72.34 $\pm$ 14.36	2.36 $\pm$ 0.97
		治疗后	12.42 $\pm$ 2.41*	6.33 $\pm$ 2.74*	54.27 $\pm$ 12.66*	1.76 $\pm$ 0.52*
治疗	41	治疗前	22.63 $\pm$ 3.64	9.96 $\pm$ 3.42	72.44 $\pm$ 14.61	2.41 $\pm$ 0.91
		治疗后	8.96 $\pm$ 3.11** Δ	3.38 $\pm$ 1.64** Δ	38.49 $\pm$ 12.05** Δ	0.57 $\pm$ 0.44** 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 两组膝关节 Lequesne 指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on the lequesne index of the knee joints between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Lequesne 指数	
		治疗前	治疗后
对照	40	12.4 $\pm$ 1.45	8.8 $\pm$ 1.9*
治疗	41	12.5 $\pm$ 1.27	5.3 $\pm$ 1.6** 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 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serum inflammatory factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-1/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	COMP/(ng·mL ⁻¹)	MMP-13/(ng·mL ⁻¹)
对照	40	治疗前	111.48 $\pm$ 23.41	42.51 $\pm$ 4.63	58.46 $\pm$ 9.37	398.47 $\pm$ 4.27	215.33 $\pm$ 16.46
		治疗后	83.46 $\pm$ 16.32*	28.45 $\pm$ 3.54*	41.25 $\pm$ 7.32*	214.28 $\pm$ 2.61*	113.67 $\pm$ 12.41*
治疗	41	治疗前	110.78 $\pm$ 23.35	43.11 $\pm$ 4.23	57.67 $\pm$ 9.58	397.53 $\pm$ 3.11	213.52 $\pm$ 16.18
		治疗后	53.75 $\pm$ 13.24* [▲]	17.22 $\pm$ 3.17* [▲]	26.71 $\pm$ 6.48* [▲]	186.74 $\pm$ 2.78* [▲]	87.31 $\pm$ 11.23* [▲]

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5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	皮疹/例	头晕/例	心悸/例	发生率/%
对照	40	3	2	2	1	20.00
治疗	41	1	1	1	1	9.76*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

3 讨论

膝骨关节炎是膝关节常见的以关节软骨退变为主,属一种慢性渐进病理特征的退行性疾病,多数是由于膝关节受到外伤、劳损、感受外邪等致病因素,使膝关节周围软组织受到刺激发生病变,引起膝关节内部应力不平衡,最终造成膝关节软骨损害的一种以膝关节疼痛和功能障碍为病理表现^[10]。中医认为膝关节炎属“痹症”的范畴,风寒湿为主要诱因,风寒湿邪乘虚侵袭人体经络关节,使气机阻滞,气血运行不畅,不通造成疼痛,引起本病发作,中医药治疗痹症具有发法灵活、安全、有效、具有长期应用的优势^[11]。其中复方雪莲胶囊是以天山雪莲为主药,辅以独活、羌活、川草乌、延胡索、木瓜、香加皮等8味药组成,诸药合用具有温经散寒、舒筋活络、化瘀消肿、祛风除湿的功效^[12]。玻璃酸钠又名透明质酸钠,在关节腔内起润滑作用,有效降低关节软骨组织之间摩擦,抑制炎症反应,提高关节软骨组织再生的能力,还能减少疼痛因子的释放,降低关节疼痛的发生,提高膝关节活动度,减缓膝骨关节炎的进一步发展^[13]。

本研究中,治疗组总有效率95.12%,显著高于对照组的75.00%;且治疗后的治疗组患者膝部疼痛、关节僵硬、日常活动、腰膝酸软情况均低于对照患者。表明复方雪莲胶囊与玻璃酸钠注射液联合治疗膝骨关节炎临床疗效明显,临床症状改善显著。另有研究表明,中西药联合治疗膝骨关节炎能

达到健脾、补肾、活血、修复、再生、提高免疫力能够阻止病情发展,增强关节的活动度^[14]。本研究显示,治疗组患者治疗后血清IL-6、IL-1、TNF- α 、COMP、MMP-13水平均低于对照组。表明当关节内有损伤引起炎症反应后,炎症因子引起滑膜病变,刺激滑膜细胞和软骨细胞,从而造成炎症因子水平升高;其中IL-1对膝关节软骨细胞代谢的作用明显,是骨关节炎中起主要调控的一种炎性介质,可以使膝关节炎容易引起继发病理过程的影响;IL-6可以促进淋巴细胞分泌炎症物质,从而加重滑膜与关节的炎症;TNF- α 是体内主要的炎性细胞因子,还可以刺激软骨细胞合成IL-6,进而产生较重的炎症反应^[15];COMP属于一种细胞外糖蛋白,是软骨代谢的主要产物,骨关节软骨遭到损伤后,COMP首先释放入滑液,随后通过循环进入血液,其水平升高直接反映出膝关节的严重程度;MMP-13主要受应激、炎症、及分化诱导的信号调节,其水平升高可能与炎症反应及关节损伤严重程度相关^[16]。

综上所述,复方雪莲联合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎疗效显著,能有效改善临床膝骨关节疼痛、僵硬等症状,明显改善膝关节活动功能,极大的提高了患者的生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 周洪保, 张 曦, 吕正祥. 膝关节骨性关节炎治疗进展

- [J]. 中医药导报, 2012, 11(2): 87-89.
- [2] 沈彬, 裴福兴. 膝关节骨关节炎治疗进展 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2009, 1(2): 36-44.
- [3] 李婵, 江波, 金捷. 中医药治疗膝骨性关节炎的研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(1): 136-137.
- [4] 韩春辉, 孙利. 复方雪莲胶囊治疗类风湿关节炎 58 例临床观察 [J]. 时珍国医国药, 2005, 14(3): 56-57.
- [5] 陈昕, 陈述荣, 陈国龄. 玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的临床观察 [J]. 国际骨科学杂志, 2004, 25(3): 185-186.
- [6] 郭庆升. 膝关节骨性关节炎诊断及治疗 [M]. 辽宁科学技术出版社, 2006: 23-26.
- [7] 张大勇, 孙壮. 骨瓜提取物联合玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎的疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(7): 289-290.
- [8] 庄志杰, 庞施义. 膝骨关节炎不同中医证型症状特点的 WOMAC 评分分析 [J]. 中国医学创新, 2010, 17(8): 69-70.
- [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, 9(6): 554-555.
- [10] 张禾雨. 膝骨性关节炎辨证施护体会 [J]. 云南中医药杂志, 2012, 33(7): 76-77.
- [11] 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, 4(1): 3-7.
- [12] 黄霞萍, 朱荣光. 复方雪莲胶囊治疗痹证 102 例临床观察 [J]. 江苏中医药, 2000, 21(11): 26-27.
- [13] 张文. 透明质酸钠治疗膝骨关节炎 [J]. 陕西医学杂志, 2002, 31(4): 355-356.
- [14] 周长征. 中西医结合治疗膝骨性关节炎 56 例总结 [J]. 湖南中医杂志, 2003, 19(2): 22-23.
- [15] 汤荣华, 黄建军. 类风湿关节炎患者血清 GM-CSF, IL-6, IL-17 和 TNF- α 的水平测定及临床意义 [J]. 检验医学, 2012, 13(3): 7-11.
- [16] 陈志伟, 石关桐, 胡红艳, 等. 血清 COMP 和 MMP-13 在膝骨关节炎早期诊断中的应用研究 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(7): 23-25.

[责任编辑 金玉洁]