

无敌丹胶囊联合塞来昔布治疗膝骨关节炎的疗效及对炎症介质的影响

李卫国¹, 李 灏¹, 魏建新², 西立峰³

1. 安钢总医院 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. 黄河三门峡医院 骨科, 河南 三门峡 472000

摘要: **目的** 探讨无敌丹胶囊联合塞来昔布治疗膝骨关节炎的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2020 年 8 月—2021 年 6 月在安钢总医院治疗的 126 例膝骨关节炎患者临床资料, 根据用药的差别将患者分为对照组和治疗组, 每组各 63 例。对照组口服塞来昔布胶囊, 0.2 g/次, 1 次/d; 治疗组在对照组基础上口服无敌丹胶囊, 0.8 g/次, 3 次/d。两组均经 4 周治疗进行效果比较。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后相关评分、疼痛介质水平和血清学指标的变化情况。**结果** 经治疗, 治疗组总有效率是 98.41%, 显著高于对照组 82.54% ($P < 0.05$)。经治疗, 两组 Lequesne 指数、VAS 评分、ISOA 评分和临床症状评分均显著降低, 但 GQOLI-74 评分显著升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组相关评分改善优于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组血清 P 物质 (SP)、前列腺素 E₂ (PGE₂)、5-羟色胺 (5-HT)、多巴胺 (DA) 均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组患者疼痛介质水平低于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、碱性成纤维细胞生长因子 (β -FGF)、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平均显著降低, 但金属蛋白酶组织抑制因子 1 (TIMP1) 显著升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组炎症介质水平改善优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 无敌丹胶囊联合塞来昔布胶囊治疗膝骨关节炎可有效改善患者症状, 改善关节功能, 抑制炎症介质和疼痛介质的表达, 有着良好临床应用价值。

关键词: 无敌丹胶囊; 塞来昔布胶囊; 膝骨关节炎; 炎症介质; 疼痛介质

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)06-1231-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.06.026

Clinical study of Wudidan Capsules combined with celecoxib in treatment of knee osteoarthritis and its effect on inflammatory mediators

LI Wei-guo¹, LI Hao¹, WEI Jian-xin², XI Li-feng³

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

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

3. Department of Orthopedics, Huanghe Sanmenxia Hospital, Sanmenxia 472000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Wudidan Capsules combined with celecoxib in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** Clinical data of 126 patients with knee osteoarthritis treated in Angang General Hospital from August 2020 to June 2021 were retrospectively analyzed, and the patients were divided into control group and treatment group according to the difference of medication, with 63 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Celecoxib Capsules, 0.2 g/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Wudidan Capsules on the basis of the control group, 0.8 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the levels of related scores, pain mediators and serological indexes before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 98.41%, which was significantly higher than that of the control group (82.54%, $P < 0.05$). After treatment, Lequesne index, VAS score, ISOA score and clinical symptom score were significantly decreased in both groups, but GQOLI-74 score was significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of related scores in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum substance P (SP), prostaglandin E₂

收稿日期: 2021-03-15

基金项目: 河南省医学科技攻关计划 (联合共建) 项目 (LHGJ20191445)

作者简介: 李卫国, 副主任医师, 研究方向是骨科。E-mail: liweiguo168168@126.com

(PGE₂), 5-hydroxytryptamine (5-HT), and dopamine (DA) in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the level of pain mediators in treatment group was lower than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), basic fibroblast growth factor (β -FGF), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), and interleukin-6 (IL-6) were significantly decreased in both groups, but the tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP1) was significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the level of inflammatory mediators in the treatment group was improved better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Wudidan Capsules combined with celecoxib can effectively improve the symptoms of patients in treatment of knee osteoarthritis, and can improve joint function, inhibit the expression of inflammatory mediators and pain mediators, which has good clinical application value.

Key words: Wudidan Capsules; Celecoxib Capsules; knee osteoarthritis; inflammatory mediator; pain mediator

骨关节炎是一种以关节软骨退变、滑膜炎症、血管新生等为特点的骨科疾病,而膝骨关节炎则是最为常见的一种类型,多见于中老年人,临床上以反复发作的关节疼痛、肿胀和活动受限等为主要表现,严重者可导致畸形,甚至致残^[1]。当前对膝骨关节炎的治疗主要给予保守治疗,多给予镇痛、抗炎药物,但远期效果有限,长期应用不良反应较多,患者耐受性也逐渐下降^[2]。随着中医药在疾病中作用的不断突出,中成药用于治疗膝骨关节炎也不断受到重视。塞来昔布具有抗炎、镇痛及退热作用^[3]。无敌丹胶囊具有益气活血、滋补肝肾、祛风除湿、消肿止痛的功效^[4]。因此,本研究对膝骨关节炎患者给予无敌丹胶囊联合塞来昔布治疗,取得了满意效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2020 年 8 月—2021 年 6 月在安钢总医院治疗的 126 例膝骨关节炎患者临床资料,男 65 例,女 61 例;年龄 52~77 岁,平均年龄(62.37±1.29)岁;病程 5~17 年,平均(12.46±1.38)年。入组者均符合膝骨关节炎诊断标准^[5]。

排除标准 (1)对药物过敏者;(2)伴哮喘者;(3)伴消化道溃疡、出血者;(4)有重度心力衰竭患者;(5)伴精神疾病者;(6)合并骨肿瘤、骨结核者;(7)未取得知情同意者。

1.2 药物

无敌丹胶囊由云南无敌制药有限责任公司生产,规格 0.4 g/粒,产品批号 200113;塞来昔布胶囊由 Pfizer Pharmaceuticals LLC 公司生产,规格 0.2 g/粒,产品批号 200107。

1.3 分组和治疗方法

根据用药的差别将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 63 例。其中对照组男 32 例,女 31 例;年龄 52~76 岁,平均年龄(62.15±1.13)岁;

病程 5~17 年,平均病程(12.27±1.16)年。治疗组男 33 例,女 30 例;年龄 52~77 岁,平均年龄(62.52±1.38)岁;病程 5~17 年,平均病程(12.63±1.51)年。两组一般资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

所以患者均给予常规处置。对照组口服塞来昔布胶囊,0.2 g/次,1 次/d;治疗组在对照组基础上口服无敌丹胶囊,0.8 g/次,3 次/d。两组均经 4 周治疗进行效果比较。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

临床控制:疼痛等症状消失,关节活动正常,症状积分减少 $\geq 95\%$,X 线显示正常;显效:疼痛等症状消失,关节活动不受限,症状积分减少 $\geq 70\%$,X 线显示明显好转;有效:疼痛等症状基本消除,关节活动轻度受限,症状积分减少 $\geq 30\%$,X 线显示有所好转;无效:疼痛等症状、关节活动无明显改善,症状积分减少不足 30%,X 线无改变。

总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 相关评分 Lequesne 指数:包括膝关节肿胀、压痛、休息痛、运动痛、晨僵、行走能力共 6 个方面,单项按 0~4 分 Likert 5 级评价,总分 0~24 分,得分越高表示症状越严重^[7]。VAS 评分:采用视觉模拟评分法,在纸上画一条 10 cm 横线,标注 10 个刻度,横线的一端为 0,表示无痛,另一端为 10,表示难以忍受的疼痛^[8]。GQOLI-74 评分:总分 100 分,分数越高生活质量越好^[9]。ISOA 评分:总分 24 分,得分越高说明病情越重^[10]。临床症状评分:共分 4 级,分别对应 0、2、4、6 分,分数越高症状越重^[6]。

1.5.2 疼痛介质水平 采用 ELISA 法测定两组血清 P 物质(SP)、前列腺素 E₂(PGE₂)、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)水平,试剂盒购于上海将来实业股份有限公司。

1.5.3 血清学指标 用 ELISA 法测定两组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、金属蛋白酶组织抑制因子 1 (TIMP1)、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3)、碱性成纤维细胞生长因子 (β -FGF)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平,试剂盒均购于武汉博士康生物科技有限公司。

1.6 不良反应观察

对两组可能发生的同药物相关的胃肠道不适、过敏等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

统计分析软件为 SPSS 20.0,两组血清炎症介质水平、相关评分、疼痛介质水平的比较行 t 检验,疗效对比行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

经治疗,治疗组总有效率是 98.41%,显著高于对照组 82.54% ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组相关评分比较

经治疗,两组 Lequesne 指数、VAS 评分、ISOA 评分和临床症状评分均显著降低,但 GQOLI-74 评分显著升高 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组相关评分改善优于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组疼痛介质水平比较

经治疗,两组血清 SP、PGE₂、5-HT、DA 水平均显著降低 ($P < 0.05$);且治疗后,治疗组疼痛介质水平低于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组炎症介质水平比较

经治疗,两组血清 TNF- α 、 β -FGF、MMP-3、IL-6 水平均显著降低,但 TIMP-1 显著升高 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组炎症介质水平改善优于对照组 ($P < 0.05$),见表 4。

2.5 不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	63	34	10	8	11	82.54
治疗	63	50	8	4	1	98.41*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组相关评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	Lequesne 指数	VAS 评分	GQOLI-74 评分	ISOA 评分	临床症状评分
对照	63	治疗前	13.52 $\pm$ 1.65	7.86 $\pm$ 1.39	74.78 $\pm$ 5.47	18.49 $\pm$ 3.18	5.67 $\pm$ 0.41
		治疗后	7.86 $\pm$ 0.31*	4.27 $\pm$ 0.24*	83.93 $\pm$ 6.23*	7.16 $\pm$ 0.38*	3.34 $\pm$ 0.25*
治疗	63	治疗前	13.49 $\pm$ 1.63	7.85 $\pm$ 1.35	74.73 $\pm$ 5.45	18.46 $\pm$ 3.15	5.63 $\pm$ 0.38
		治疗后	5.62 $\pm$ 0.24* [▲]	2.04 $\pm$ 0.12* [▲]	93.26 $\pm$ 6.43* [▲]	4.11 $\pm$ 0.24* [▲]	1.12 $\pm$ 0.13* [▲]

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 两组疼痛介质水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on pain medium levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SP/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	PGE ₂ /($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	5-HT/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	DA/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	63	治疗前	237.41 $\pm$ 42.39	307.78 $\pm$ 28.31	851.42 $\pm$ 72.56	18.36 $\pm$ 1.46
		治疗后	183.56 $\pm$ 24.25*	178.65 $\pm$ 12.53*	612.85 $\pm$ 55.27*	11.93 $\pm$ 0.82*
治疗	63	治疗前	237.35 $\pm$ 42.32	307.73 $\pm$ 28.37	851.39 $\pm$ 72.57	18.33 $\pm$ 1.42
		治疗后	142.14 $\pm$ 23.17* [▲]	124.25 $\pm$ 12.46* [▲]	578.53 $\pm$ 54.14* [▲]	8.02 $\pm$ 0.75* [▲]

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 4 两组炎症介质水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on inflammatory mediators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TIMP-1/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	β -FGF/(pg·mL ⁻¹)	MMP-3/(ng·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)
对照	63	治疗前	294.43 $\pm$ 14.31	14.68 $\pm$ 2.29	4.01 $\pm$ 0.18	175.44 $\pm$ 14.32	15.59 $\pm$ 1.46
		治疗后	386.27 $\pm$ 19.49*	6.84 $\pm$ 0.95*	2.74 $\pm$ 0.12*	123.25 $\pm$ 11.32*	8.63 $\pm$ 0.25*
治疗	63	治疗前	294.38 $\pm$ 14.27	14.63 $\pm$ 2.25	4.04 $\pm$ 0.16	175.37 $\pm$ 14.26	15.57 $\pm$ 1.42
		治疗后	431.53 $\pm$ 19.82* Δ	4.23 $\pm$ 0.74* Δ	1.32 $\pm$ 0.08* Δ	93.14 $\pm$ 8.73* Δ	6.12 $\pm$ 0.17* 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

3 讨论

膝骨关节炎是临床上非常常见的一种骨关节退行性疾病,其发病率逐年增高,也由很高的致残率,其发病机制很复杂,可能同机体内炎症介质及体内多种细胞因子分泌异常等所至关节滑膜损伤、软骨病变有关^[5]。膝骨关节炎在中医上属于“膝痹”“骨痹”等范畴,因脉络瘀滞、肝肾不足所致,治疗上多给予活血祛瘀、利湿散寒为主^[11]。

塞来昔布是非甾体类抗炎药,其通过抑制 COX-2 抑制前列腺素生成,进而发挥抗炎、镇痛和退热的作用^[3]。无敌丹胶囊是由黄芪、血竭、川芎、怀牛膝骨碎补、香加、肉苁蓉、熟地、当归、续断、淫羊藿、乳香(制)、补骨脂、桂枝、杜仲、没药(制)、三七、苏木、细辛、羌活等制成的中药,具有益气活血、滋补肝肾、祛风除湿、消肿止痛的功效^[4]。因本研究对膝骨关节炎患者给予无敌丹胶囊联合塞来昔布治疗,取得了满意效果。

TNF- α 是促炎因子,可刺激多种炎症介质释放,进而加重炎症反应^[12]。TIMP-1 是 MMPs 家族的一种抑制因子,可以抑制 MMPs 活性,二者的平衡被打破在膝骨关节炎的发生与进展中起到重要作用^[13]。MMP-3 具有降解蛋白聚糖、II 型胶原等组成关节软骨的成分,从而加重骨关节的破坏^[14]。 β -FGF 是有丝分裂源之一,对中胚层、神经外胚层细胞增殖有着促进作用,进而促进软骨形成^[15]。IL-6 过度表达可诱导其他炎症因子生成,进而加重炎症性损害^[16]。本研究,经治疗,两组血清 TNF- α 、TIMP-1、MMP-3、 β -FGF、IL-6 水平均改善,且治疗组更显著 ($P < 0.05$)。说明无敌丹胶囊联合塞来昔布治疗膝骨关节炎可有效改善机体炎症介质水平。

SP 是传导疼痛信号的重要伤害性刺激神经肽,在疼痛发生时可快速升高^[17]。PGE₂ 是炎症至痛因子,炎症初期就可大量分泌,引起局部疼痛阈值下

降,并可激活周围神经感觉末梢前列腺素受体,进而加重疼痛^[18]。5-HT、DA 为外周疼痛介质,具有刺激感觉神经末梢来传导疼痛信号^[19]。本研究,经治疗,两组血清 SP、PGE₂、5-HT、DA 水平均改善,且治疗组更显著 ($P < 0.05$)。说明无敌丹胶囊联合塞来昔布治疗膝骨关节炎可有限改善机体疼痛介质水平。此外,经治疗,治疗组总有效率显著高于对照组 (98.41%比 82.54%, $P < 0.05$)。经治疗,两组 Lequesne 指数、VAS 评分、GQOLI-74 评分、ISOA 评分和临床症状评分均改善,且治疗组更显著 ($P < 0.05$)。说明无敌丹胶囊联合塞来昔布治疗膝骨关节炎效果显著。

总之,无敌丹胶囊联合塞来昔布治疗膝骨关节炎可有效改善患者症状,改善关节功能,抑制炎症介质和疼痛介质的表达,有着良好的临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 徐卫东,吴岳嵩.骨关节炎的诊断与治疗 [M].上海:第二军医大学出版社,2004:120-135.
- [2] 杨永菊,张师尧,关雪峰.膝骨关节炎治疗最新进展 [J].世界中西医结合杂志,2018,13(4):589-592.
- [3] 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.
- [4] 高宇声.无敌丹胶囊治疗骨性关节炎的临床观察 [J].云南中医中药杂志,2018,39(7):40-42.
- [5] 中华医学会骨科学分会关节外科学组.骨关节炎诊疗指南(2018年版) [J].中华骨科杂志,2018,38(12):705-715.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则 [M].北京:中国医药科技出版社,2002:30,349-354.
- [7] 赵勇,孙延辉,王文广.疼痛灾难化评分量表和骨关节炎疼痛评分在骨关节炎患者治疗中的意义 [J].中国骨与关节杂志,2019,8(4):255-258.

- [8] 高万露, 汪小海. 视觉模拟疼痛评分研究的进展 [J]. 医学研究杂志, 2013, 42(12): 144-146.
- [9] 李凌江, 杨德森. 生活质量综合评定问卷. 心理卫生评定量表手册(增订版) [J]. 中国心理卫生杂志社, 1999, 5(7): 89-100.
- [10] 胡蕴玉. 现代骨科基础与临床 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 312.
- [11] 余庆阳, 黄 巍. 膝骨关节炎从痹论治的病因与证候探讨 [J]. 风湿病与关节炎, 2015, 4(3): 40-43.
- [12] 黄媛霞, 徐海斌, 郭 春. 白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子 α 及基质金属蛋白酶 13 在骨性关节炎中的表达及相关性 [J]. 广东医学, 2017, 38(15): 2301-2304.
- [13] 鲁 海, 卢 超, 张嘉良, 等. 患者关节液中 MMP-7、MMP-9、TIMP-1、TNF- α 的表达及膝骨性关节炎 [J]. 中国医药科学, 2015, 5(22): 11-15.
- [14] 刘琳琳, 傅 捷, 张树明, 等. IL-6 联合 MMP-3 在早期诊断骨性关节炎中表达及临床意义 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(2): 273-276.
- [15] 徐 辉, 汤勇智, 郑 磊, 等. 膝骨关节炎患者血清和关节滑液 bFGF 水平与影像学严重程度的相关性 [J]. 实用医学杂志, 2014, 30(6): 922-924.
- [16] 曾惠琼, 黄新民, 伍少霞, 等. 膝骨关节炎与外周血 IL-4、IL-6、IL-17A 的相关性分析 [J]. 风湿病与关节炎, 2019, 8(6): 17-19.
- [17] 金晓蝉, 田岳凤, 翟春涛. P 物质与疼痛性疾病机制研究的分析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(8): 1170-1172.
- [18] 王力民, 汤 慧. 骨性关节炎患者关节囊滑液 MMP-3、PGE-2 检测的临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2010, 23(1): 59-61.
- [19] 宋学军. 疼痛信号外周神经转导的分子生物学机制 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(1): 2-7.

[责任编辑 金玉洁]