

鹿川活络胶囊联合酮洛芬治疗膝骨关节炎的临床研究

李景伟¹, 张英剑^{1*}, 王文志¹, 冯巍²

1. 天津市宝坻区人民医院 骨科, 天津 301800

2. 保定市第一中医院 骨科, 河北 保定 071000

摘要: **目的** 探讨鹿川活络胶囊联合酮洛芬缓释片治疗膝骨关节炎的临床疗效。**方法** 回顾性分析2020年2月—2021年2月在天津市宝坻区人民医院治疗的106例膝骨关节炎患者临床资料,根据用药差别分为对照组和治疗组,每组各53例。对照组患者口服酮洛芬缓释片,75 mg/次,2次/d;治疗组患者在对照组基础上口服鹿川活络胶囊,1.35 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、血清学指标、超声指标的变化情况。**结果** 经治疗,治疗组患者总有效率是98.11%,显著高于对照组的81.13% ($P < 0.05$)。经治疗,两组患者Lysholms评分显著升高,但VAS评分、WOMAC评分、ISOA评分及临床症状评分均显著降低 ($P < 0.05$),治疗后,治疗组相关评分改善优于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗,两组患者髌上囊积液深度、腘窝囊肿范围、滑膜厚度均显著降低,但股骨内外侧髌软骨厚度均显著增加 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组软骨病变情况及滑膜组织改善优于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗,两组血清金属蛋白酶组织抑制因子1 (TIMP-1)显著升高,但白细胞介素-1 β (IL-1 β)、血管内皮生长因子 (VEGF)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、白细胞介素-6 (IL-6)均显著降低 ($P < 0.05$);且治疗后,治疗组炎症介质水平改善优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 鹿川活络胶囊联合酮洛芬缓释片治疗膝骨关节炎具有较好的临床疗效,可有效改善患者症状和关节功能,降低炎症介质水平和滑膜组织损伤,有着良好的临床应用价值。

关键词: 鹿川活络胶囊; 酮洛芬缓释片; 膝骨关节炎; 临床症状评分; WOMAC评分

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)09-1894-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.09.024

Clinical study of Luchuan Huoluo Capsules combined with ketoprofen in treatment of knee osteoarthritis

LI Jing-wei¹, ZHANG Ying-jian¹, WANG Wen-zhi¹, FENG Wei²

1. Department of Orthopedics, Tianjin Baodi Hospital, Tianjin 301800

2. Department of Orthopedics, Baoding NO.1 Hospital of TCM, Baoding 071000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Luchuan Huoluo Capsules combined with ketoprofen in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** The clinical data of 106 patients with knee osteoarthritis treated in Tianjin Baodi Hospital from February 2020 to February 2021 were retrospectively analyzed. They were divided into control group and treatment group according to medication difference, with 53 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Ketoprofen Sustained Release Tablets, 75 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Luchuan Huoluo Capsules on the basis of the control group, 1.35 g/time, three times daily. The two groups were compared after 4 weeks of treatment. The clinical efficacy of the two groups were observed, and the changes of related scores, serological indexes and ultrasonic indexes were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate of treatment group was 98.11%, significantly higher than that of control group 81.13% ($P < 0.05$). After treatment, Lysholms score was significantly increased in two groups, but VAS score, WOMAC score, ISOA score, and clinical symptom score were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, correlation score improvement in treatment group was better than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the depth of suprapatellar sac fluid, the range of popliteal cyst and synovial thickness were significantly decreased in two groups, but the thickness

收稿日期: 2021-03-23

基金项目: 天津市卫生局科技计划项目 (2011KZ05)

作者简介: 李景伟, 副主任医师, 研究方向是创伤骨科。E-mail: bdljingwei@163.com

*通信作者: 张英剑, 主任医师。E-mail: zhangyingjian.88@163.com

of medial and lateral femoral condylar cartilage was significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of cartilage lesion and synovial tissue in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1) was significantly increased, but interleukin-1 β (IL-1 β), vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), and interleukin-6 (IL-6) were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$). After treatment, the level of inflammatory mediators in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Luchuan Huoluo Capsules combined with ketoprofen has good clinical efficacy in treatment of knee osteoarthritis, and can effectively improve the symptoms and joint function of patients, and also can reduce the level of inflammatory mediators and synovial tissue damage, which has good clinical application value.

Key words: Luchuan Huoluo Capsules; Ketoprofen Sustained Release Tablets; knee osteoarthritis; clinical symptom score; WOMAC score

骨关节炎是一种以关节软骨退变、滑膜炎、血管新生等为特点的骨科疾病,临床上以关节疼痛、肿胀、僵硬和活动受限等为主要表现,而膝骨关节炎则是最为常见的一种类型^[1]。据统计,我国膝骨关节炎患病率为8.1%,而在60岁以上的人群中其发病率在60%以上^[2]。当前西医对骨关节炎治疗主要给予糖皮质激素、非甾体抗炎药、生物制剂和人工关节等,虽可暂缓症状,但关节功能很难恢复,而多数患者因经济因素多采用保守治疗,目前为止暂无任何方案可影响膝骨关节炎病情进展和关节置换时间^[3]。酮洛芬具有消炎、镇痛的作用^[4]。中医认为该病的发生是因受风寒湿邪,致使经络闭阻、气血不畅,加上肝肾亏虚所发病,在治疗上多给予补肝益肾、祛瘀通络^[5]。鹿川活络胶囊具有补益肝肾、温经通络、活血止痛的功效^[6]。本研究以106例膝骨关节炎患者为研究对象,旨在探究鹿川活络胶囊联合酮洛芬缓释片治疗膝骨关节炎的临床效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析2020年2月—2021年2月在天津市宝坻区人民医院治疗的106例膝骨关节炎患者临床资料,其中男64例,女42例;年龄47~78岁,平均(63.83 \pm 1.37)岁;病程4~19年,平均(13.54 \pm 1.43)年。入组者均符合膝骨关节炎的诊断标准^[7]。

排除标准:(1)对药物过敏者;(2)合并认知障碍者;(3)临床资料不完善者;(4)合并骨肿瘤、骨结核者;(5)严重肝肾功能不全者;(6)伴凝血功能障碍者;(7)伴消化系统溃疡者;(8)从事危险作业者;(9)未取得知情同意者。

1.2 药物

鹿川活络胶囊由河北万岁药业有限公司生产,规格0.45g/粒,产品批号200117;酮洛芬缓释片由宁波天衡药业股份有限公司生产,规格75mg/片,产品批号200103。

1.3 分组和治疗方法

所有患者根据用药差别分为对照组和治疗组,每组各53例。其中对照组男31例,女22例;年龄47~78岁,平均(63.97 \pm 1.52)岁;病程4~19年,平均(13.73 \pm 1.65)年。治疗组男33例,女20例;年龄47~77岁,平均(63.69 \pm 1.24)岁;病程4~18年,平均(13.36 \pm 1.28)年。两组基础资料比较没有显著差别,存在可比性。

对照组口服酮洛芬缓释片,75mg/次,2次/d;治疗组患者在对照组基础上口服鹿川活络胶囊,1.35g/次,3次/d。两组均经4周治疗。

1.4 临床疗效评价标准^[8]

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 Lysholms评分^[9]:共8个项目,总分100分,分数越高关节功能越好;VAS评分^[10]:共10分,分数越低疼痛越轻;WOMAC评分^[11]:共24个项目,总分100分,分数越高关节功能受限越重;ISOA评分^[12]:共24分,分数越低症状越轻;临床症状评分^[8]:根据症状轻重分为无、轻度、中度、重度,对应0、2、4、6分,分数越高症状越重。

1.5.2 血清学指标 采用ELISA法测定两组血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、金属蛋白酶组织抑制因子1 (TIMP-1)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、血管内皮生长因子 (VEGF)、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。

1.5.3 超声指标 应用彩色多普勒超声仪检测两

组髌上囊积液深度、腘窝囊肿范围、滑膜厚度、股骨内外侧髌软骨厚度情况。

1.6 不良反应观察

对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记录。

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、滑膜组织及软骨病变情况的比较行 *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 98.11%, 显著高于对照组的 81.13% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组相关评分比较

经治疗, 两组 Lysholms 评分显著升高, 但 VAS 评分、WOMAC 评分、ISOA 评分及临床症状评分均显著降低 ($P < 0.05$), 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 两组滑膜组织及软骨病变情况比较

经治疗, 两组髌上囊积液深度、腘窝囊肿范围、滑膜厚度均显著降低, 但股骨内外侧髌软骨厚度均显著增加 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组软骨病变情况及滑膜组织改善优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组炎症介质水平比较

经治疗, 两组血清 TIMP-1 显著升高, 但 IL-1 β 、VEGF、MMP-9、IL-6 均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组炎症介质水平改善优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

膝关节炎是临床上常见的一种骨关节退行性疾病, 其发病率逐年增高, 也有很高的致残率。膝关节炎发病机制很复杂, 可能同机体内炎性介质

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	53	32	8	3	10	81.13
治疗	53	41	7	4	1	98.11*

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

组别	n/例	观察时间	Lysholms 评分	VAS 评分	WOMAC 评分	ISOA 评分	临床症状评分
对照	53	治疗前	55.51 \pm 3.68	7.84 \pm 1.37	58.78 \pm 5.39	18.54 \pm 3.23	5.53 \pm 0.48
		治疗后	67.84 \pm 4.12*	4.32 \pm 0.29*	28.93 \pm 1.57*	7.23 \pm 0.47*	3.27 \pm 0.26*
治疗	53	治疗前	55.48 \pm 3.63	7.82 \pm 1.34	58.73 \pm 5.36	18.58 \pm 3.26	5.56 \pm 0.45
		治疗后	78.93 \pm 4.27* \blacktriangle	2.11 \pm 0.13* \blacktriangle	21.15 \pm 1.48* \blacktriangle	4.18 \pm 0.31* \blacktriangle	1.14 \pm 0.11* \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 两组滑膜组织及软骨病变情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on synovial tissue and cartilage lesions between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	髌上囊积液	腘窝囊肿范	滑膜厚	股骨内侧髌软骨	股骨外侧髌软骨
			深度/mm	围/mm ²	度/mm	厚度/mm	厚度/mm
对照	53	治疗前	7.07 \pm 0.34	249.78 \pm 16.34	5.09 \pm 0.55	1.34 \pm 0.45	1.33 \pm 0.25
		治疗后	3.26 \pm 0.25*	58.65 \pm 9.53*	2.94 \pm 0.17*	1.62 \pm 0.48*	1.59 \pm 0.27*
治疗	53	治疗前	7.05 \pm 0.32	249.73 \pm 16.37	5.09 \pm 0.57	1.32 \pm 0.43	1.31 \pm 0.24
		治疗后	1.14 \pm 0.17* \blacktriangle	44.25 \pm 9.46* \blacktriangle	1.13 \pm 0.14* \blacktriangle	2.04 \pm 0.55* \blacktriangle	1.98 \pm 0.29* \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 两组炎症介质水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on levels of inflammatory mediators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TIMP-1/(ng·mL ⁻¹)	IL-1β/(μg·L ⁻¹)	VEGF/(ng·L ⁻¹)	MMP-9/(ng·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)
对照	53	治疗前	282.58±12.52	0.54±0.16	167.61±18.78	387.97±21.48	16.94±1.55
		治疗后	378.76±22.12*	0.28±0.07*	132.74±15.57*	302.43±17.45*	8.74±0.38*
治疗	53	治疗前	282.65±13.49	0.52±0.14	167.54±18.76	387.93±21.45	16.92±1.53
		治疗后	424.32±21.27*▲	0.13±0.04*▲	105.32±15.43*▲	286.54±17.38*▲	6.35±0.25*▲

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

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]。若治疗不当,可导致瘫痪,所以积极有效治疗措施非常重要。

酮洛芬是非甾体类药物,具有消炎、镇痛的作用^[4]。鹿川活络胶囊是由鹿茸、延胡索、当归、制川乌、独活、桂枝、全蝎、续断、白芍及炙甘草制成的中成药,具有补益肝肾、温经通络、活血止痛的功效^[6]。所以,本研究对膝骨关节炎患者给予鹿川活络胶囊联合酮洛芬治疗,获得了满意效果。

IL-1β 是关节破坏和产生炎症反应的重要炎症因子^[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-9 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^[13]。VEGF 可促进滑膜新生血管生成,促进血管通透性增高,进而加重炎症反应^[14]。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^[15]。本研究,经治疗,两组血清 IL-1β、TIMP-1、MMP-9、VEGF、IL-6 水平均改善,且治疗组为著 ($P < 0.05$)。说明鹿川活络胶囊联合酮洛芬缓释片治疗膝骨关节炎可有效改善机体炎症介质水平。此外,经治疗,在总有效率上治疗组显著优于对照组 (95.92% vs. 81.63%, $P < 0.05$)。经治疗,两组 Lysholms 评分、VAS 评分、WOMAC 评分、ISOA 评分及临床症状评分均改善,且治疗组更显著 ($P < 0.05$)。经治疗,两组髌上囊积液深度、腘窝囊肿范围、滑膜厚度、股骨内外侧髁软骨厚度均改善,且治疗组更显著 ($P < 0.05$)。说明鹿川活络胶囊联合酮洛芬治疗膝骨关节炎效果显著。

总之,鹿川活络胶囊联合酮洛芬缓释片治疗膝骨关节炎具有较好的临床疗效,可有效改善患者症

状和关节功能,降低炎症介质水平和滑膜组织损伤,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] 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.
- [3] 杨永菊, 张师饶, 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.
- [4] 石开云, 余清宝. 酮洛芬药理研究进展 [J]. 中国药业, 2015, 24(23): 1-6.
- [5] 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.
- [6] 张景瑜. 鹿川活络胶囊治疗腰椎间盘突出症临床研究 [J]. 河南中医, 2017, 37(4): 666-668.
- [7] 陈白成, 张静. 骨关节炎 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 389-390.
- [8] 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: 349-354.
- [9] 林建宁, 孙笑非, 阮狄克. 膝关节 Lysholms 评分等级评价膝关节功能 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2008, 23(3): 230-231.
- [10] 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.
- [11] 沈正东, 于慧敏, 王俊婷, 等. 改良版西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数量表在膝骨关节炎中的应用 [J]. 中华医学杂志, 2019, 99(7): 537-541.
- [12] 朱瑜琪, 王智耀, 张帅, 等. 细胞因子与膝骨关节炎关节软骨损伤的修复 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(36): 5873-5878.
- [13] 鲁海, 卢超, 张嘉良, 等. 膝骨性关节炎患者关节液中 MMP-7、MMP-9、TIMP-1、TNF-α 的表达及意义 [J]. 中国医药科学, 2015, 5(22): 11-15.
- [14] 马胜利. 膝骨关节炎患者血清炎症因子与血管生成相关因子的关系 [J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(7): 626-628.
- [15] 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.

[责任编辑 金玉洁]