

筋骨痛消丸联合氟比洛芬治疗增生性膝骨关节炎的临床及药理研究

郭 畅¹, 王琳琳², 孙 哲³

1. 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院) 制剂科, 河南 洛阳 471002

2. 孟津县会盟镇中心卫生院 全科, 河南 洛阳 471199

3. 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院) 膝部损伤一科, 河南 洛阳 471002

摘要: **目的** 探讨筋骨痛消丸联合氟比洛芬治疗增生性膝骨关节炎的临床疗效及药理作用。**方法** 选择 2019 年 4 月—2021 年 4 月在河南省洛阳正骨医院诊治的 202 例增生性膝骨关节炎患者, 根据就诊顺序分为对照组和治疗组, 每组各 101 例。对照组口服氟比洛芬缓释片, 0.2 g/次, 1 次/d; 治疗组在对照组基础上口服筋骨痛消丸, 6 g/次, 2 次/d。两组均治疗 4 周。观察两组临床疗效, 比较治疗前后两组临床症状改善时间, WOMAC 评分、生存质量评分(QOL-BREF)、视觉模拟评分(VAS)和膝关节评分(ISOA)及炎症介质高迁移率族 B1 蛋白(HMGB1)、白细胞介素-1 α (IL-1 α)、成纤维细胞生长因子-2(FGF-2)、组织金属蛋白抑制因子-1(TIMP-1)和血管内皮细胞生长因子(VEGF)水平。**结果** 经治疗, 治疗组总有效率显著高于对照组(98.02% vs 87.13%, $P < 0.05$)。经治疗, 治疗组临床症状改善时间上明显早于对照组($P < 0.05$)。经治疗, 两组患者 WOMAC 评分、VAS 评分和 ISOA 评分明显下降, 而 QOL-BREF 评分明显升高($P < 0.05$), 且治疗组患者这些评分项目明显好于对照组($P < 0.05$)。经治疗, 两组患者血清 HMGB1、IL-1 α 、VEGF 水平均明显降低, 而 FGF-2 和 TIMP-1 水平明显升高($P < 0.05$), 且治疗组患者炎症介质水平明显好于对照组($P < 0.05$)。**结论** 筋骨痛消丸联合氟比洛芬缓释片治疗增生性膝骨关节炎可有效改善患者临床症状, 促进患者生活质量和关节功能改善, 有利于改善机体细胞因子的改善。**关键词:** 筋骨痛消丸; 氟比洛芬缓释片; 增生性膝骨关节炎; 生存质量评分; 视觉模拟评分; 高迁移率族 B1 蛋白; 组织金属蛋白抑制因子-1

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)12-2592-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.12.025

Clinical and pharmacological study of Jingu Tongxiao Pills combined with flurbiprofen in treatment of proliferative knee osteoarthritis

GUO Chang¹, WANG Lin-lin², SUN Zhe³

1. Department of Preparation, Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital of Henan Province (Henan Province Orthopedic Hospital), Luoyang 471002, China

2. General Practice, Mengjin Huimeng Town Central Health, Luoyang 471199, China

3. Department of Knee Injury, Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital of Henan Province (Henan Province Orthopedic Hospital), Luoyang 471002, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy and pharmacological action of Jingtongxiao Pills combined with flurbiprofen in treatment of proliferative knee osteoarthritis. **Methods** Patients (202 cases) with proliferative knee osteoarthritis in Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital of Henan Province from April 2019 to April 2021 were divided into control (101 cases) and treatment (101 cases) groups. Patients in the control group were administered with Flurbiprofen Sustained Release Tablets, 0.2 g/time, once daily. Patients in the treatment group were administered with Jingu Tongxiao Pills, 6 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the improvement time of clinical symptoms, the scores of WOMAC, QOL-BREF, VAS, and ISOA, and the levels of inflammatory mediators HMGB1, IL-1 α , VEGF, FGF-2, and TIMP-1 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group (98.02% vs 87.13%, $P < 0.05$). After treatment, the improvement time of

收稿日期: 2021-05-28

基金项目: 河南省卫生健康委项目(20-21ZY1059)

作者简介: 郭 畅, 男, 主管药师, 本科。E-mail: 63040@163.com

clinical symptoms in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the WOMAC score, VAS score and ISOA score in two groups were significantly decreased, while the QOL-BREF score was significantly increased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum HMGB1, IL-1 α , and VEGF were significantly decreased, while the levels of FGF-2 and TIMP-1 were significantly increased in two groups ($P < 0.05$), and the level of inflammatory mediators in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Jinggu Tongxiao Pills combined with and flurbiprofen in treatment of proliferative knee osteoarthritis can effectively improve the clinical symptoms, the quality of life and joint function, and the cytokines.

Key words: Jinggu Tongxiao Pills; Flurbiprofen Sustained Release Tablets; proliferative knee osteoarthritis; QOL-BREF; VAS; HMGB1; TIMP-1

增生性膝骨关节炎的发病机制尚不明确,多发生于中老年人群,其发病主要由膝关节骨质增生和关节软骨退行性病变所致,其发病同创伤、年龄和关节炎性疾病等密切相关,临床主要以膝关节肿胀、疼痛及活动受限等为主要表现,对患者日常生活有着严重影响^[1]。氟比洛芬具有抗炎、镇痛和解热的作用^[2]。筋骨痛消丸具有活血行气、温经通络、消肿止痛的功效^[3]。本研究中对增生性膝骨关节炎患者在给予口服氟比洛芬缓释片治疗的同时给予口服筋骨痛消丸治疗,旨在探讨其临床效果及药理作用。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择2019年4月—2021年4月在河南省洛阳正骨医院诊治的202例增生性膝骨关节炎患者为研究对象,均符合增生性膝骨关节炎诊断标准^[4]。其中男104例,女98例,年龄42~68岁,平均年龄(53.47 $\pm$ 1.23)岁,病程1~12年,平均病程(6.32 $\pm$ 0.47)年。排除标准:(1)对药物过敏者;(2)伴有消化系统溃疡者;(3)伴有支气管哮喘者;(4)伴肝肾功能不全者;(5)伴凝血系列异常者;(6)血友病患者;(7)伴眼部疾病者;(8)伴精神异常者;(9)未取得知情同意者。

1.2 药物

氟比洛芬缓释片由上海中西三维药业有限公司(上海上药中西制药有限公司)生产,规格0.2 g/片,产品批号190307;筋骨痛消丸由河南省洛正药业有限责任公司生产,规格6 g/丸,产品批号190315。

1.3 分组和治疗方法

根据就诊顺序分为对照组和治疗组,每组各101例。对照组男51例,女50例,年龄42~67岁,平均年龄(53.31 $\pm$ 1.14)岁,病程1~12年,平均病程(6.23 $\pm$ 0.31)年。治疗组男53例,女48例,年龄42~68岁,平均年龄(53.63 $\pm$ 1.39)岁,病程1~12年,平均病程(6.57 $\pm$ 0.63)年。两组临床资

料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服氟比洛芬缓释片,0.2 g/次,1次/d,口服;治疗组患者在对照组基础上口服筋骨痛消丸,6 g/次,2次/d。两组均治疗4周后进行效果对比。

1.4 疗效评价标准^[5]

临床控制:疼痛等症状消失,关节活动正常,X线显示正常;显效:疼痛等症状消失,关节活动不受限,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,X线显示有所好转;无效:疼痛等症状、关节活动无明显改善,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 临床症状改善时间 比较两组膝关节红肿、疼痛和活动受限等临床症状改善时间。

1.5.2 相关评分 比较两组 WOMAC 评分^[6]:包括关节疼痛、关节僵硬、关节功能3个方面,每个方面有8个问题,每个问题分值为0~4分,病情程度越严重分值越高;生存质量评分(QOL-BREF)^[7]:包括生理、心理、社会关系、环境共4个方面26个条目,每个条目为1分,生活质量水平越好分值越高;视觉模拟评分(VAS)^[8]:标有0~10的标尺,每个刻度为1分,疼痛越严重分值越高;膝关节评分(ISOA)^[9]:包括膝关节疼痛、膝关节骨摩擦音、膝关节肿胀共3个方面,每个方面有2个问题,病情严重分值越高。

1.5.3 炎症介质水平 所有患者在抽取静脉血5 mL,使用离心机分离出血清,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定两组血清高迁移率族B1蛋白(HMGB1)、白细胞介素-1 α (IL-1 α)、成纤维细胞生长因子-2(FGF-2)、组织金属蛋白抑制因子-1(TIMP-1)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)水平。

1.6 不良反应

对可能发生的同药物相关的胃肠道不适、头痛、皮疹、口干等不良反应进行对比。

1.7 统计学分析

运用统计分析软件 SPSS 21.0 对所得数据进行分析, 两组临床症状改善时间、相关量表评分、血清细胞因子水平的比较行 t 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 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, 治疗组患者总有效率显著高于对照组 (98.02% vs 87.13%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状改善时间比较

经治疗, 治疗组在膝关节红肿、疼痛和活动受

限改善时间均短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组相关评分比较

经治疗, 两组患者 WOMAC 评分、VAS 评分和 ISOA 评分明显下降, 而 QOL-BREF 评分明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组患者这些评分项目明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组炎症介质水平比较

经治疗, 两组患者血清 HMGB1、IL-1 α 、VEGF 水平均明显降低, 而 FGF-2 和 TIMP-1 水平明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组患者炎症介质水平明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

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	101	64	13	11	13	87.13
治疗	101	82	10	7	2	98.02*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement time clinical symptom between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	膝关节疼痛改善时间/d	红肿改善时间/d	活动受限改善时间/d
对照	101	15.46 $\pm$ 1.82	12.53 $\pm$ 0.92	16.84 $\pm$ 0.76
治疗	101	11.53 $\pm$ 1.74*	9.75 $\pm$ 0.84*	13.43 $\pm$ 0.62*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组 WOMAC、QOL-BREF、VAS 和 ISOA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparisons on WOMAC, QOL-BREF, VAS and ISOA scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	WOMAC 评分	QOL-BREF 评分	VAS 评分	ISOA 评分
对照	101	治疗前	28.87 $\pm$ 2.76	75.49 $\pm$ 3.31	7.95 $\pm$ 1.48	17.67 $\pm$ 1.76
		治疗后	16.47 $\pm$ 1.35*	83.84 $\pm$ 4.65*	3.47 $\pm$ 0.19*	6.42 $\pm$ 0.23*
治疗	101	治疗前	28.84 $\pm$ 2.73	75.46 $\pm$ 3.28	7.92 $\pm$ 1.46	17.64 $\pm$ 1.73
		治疗后	12.12 $\pm$ 1.25** Δ	97.54 $\pm$ 4.72** Δ	1.87 $\pm$ 0.13** Δ	3.25 $\pm$ 0.18** 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 两组炎症介质水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparisons on levels of inflammatory mediators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	HMGB1/(pg·mL ⁻¹)	IL-1 α /(pg·mL ⁻¹)	FGF-2/(ng·L ⁻¹)	TIMP-1/(ng·mL ⁻¹)	VEGF/(ng·L ⁻¹)
对照	101	治疗前	8.35 $\pm$ 1.26	23.59 $\pm$ 1.47	24.17 $\pm$ 1.18	297.47 $\pm$ 15.71	153.43 $\pm$ 16.49
		治疗后	5.67 $\pm$ 0.41*	9.75 $\pm$ 0.94*	28.14 $\pm$ 1.32*	397.57 $\pm$ 18.53*	129.72 $\pm$ 12.43*
治疗	101	治疗前	8.37 $\pm$ 1.23	23.57 $\pm$ 1.45	24.14 $\pm$ 1.16	297.42 $\pm$ 15.68	153.37 $\pm$ 16.45
		治疗后	3.13 $\pm$ 0.32** Δ	5.36 $\pm$ 0.83** Δ	31.37 $\pm$ 1.48** Δ	446.35 $\pm$ 18.63** Δ	102.16 $\pm$ 12.38** 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

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

增生性膝骨关节炎在临床上较为常见,临床主要以膝关节疼痛为主要表现,表现在下蹲难和蹲下后站立困难及膝关节疼痛等,常给患者身心带来极大痛苦。在加上膝关节功能较多、负荷重,若治疗不当极易并发滑膜炎及功能障碍等严重情况^[10]。

氟比洛芬是芳基丙酸类非甾体抗炎药,通过抑制前列腺素的合成发挥抗炎、镇痛和解热的作用^[2]。增生性膝骨关节炎在中医上属于“膝痹”“骨痹”等范畴,其发病是因脉络瘀滞、肝肾不足所致,治疗上多给予活血祛瘀、利湿散寒^[11]。筋骨痛消丸是由丹参、桂枝、白芍、地黄、乌药、鸡血藤、秦艽、川牛膝、白芍、香附、威灵仙及甘草制成的中药制剂,具有活血行气、温经通络、消肿止痛的功效^[3]。

HMGB1是一种核内非组蛋白,可与DNA相结合,进而参与DNA转录以及组织修复和重塑等过程,其一旦分泌细胞外,就会有促进炎症反应的作用^[12]。IL-1 α 对软骨细胞有着很强的破坏和降解作用,同时还可促进机体分泌加速软骨破坏的炎症因子生成^[13]。FGF-2具有刺激成骨细胞和软骨细胞分化、增值的作用,并可促进基质干细胞向成骨细胞转化,进而增加成骨细胞表达^[14]。TIMP-1是基质金属蛋白酶家族的一员,对MMPs活性有抑制作用,当两者间平衡被打破后就会促进膝骨关节炎的进展^[15]。VEGF为促进血管生成因子,能够促进滑膜血管新生,促进血管通透性增强,加重炎症反应^[16]。本研究中,经治疗,两组血清HMGB1、IL-1 α 、FGF-2、TIMP-1、VEGF表达均改善,且治疗组更显著。说明筋骨痛消丸联合氟比洛芬缓释片治疗增生性膝骨关节炎可有效改善机体细胞因子水平。此外,经治疗,治疗组在临床效果和相关症状改善时间上均优于对照组($P<0.05$)。经治疗,两组WOMAC评分、QOL-BREF评分、VAS评分、ISOA评分均改善,且治疗组更明显。说明筋骨痛消丸联合氟比洛芬治疗增生性膝骨关节炎效果显著。

综上所述,筋骨痛消丸联合氟比洛芬缓释片治疗增生性膝骨关节炎可有效改善患者临床症状,促进患者生活质量和关节功能改善,有利于改善机体

细胞因子的改善,有着良好临床应用价值。

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] 钟延强,王春燕.新型非甾体抗炎药—氟比洛芬制剂学研究进展[J].药学实践杂志,1999,7(2):33-37.
- [3] 朱庆志.筋骨痛消丸联合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎临床观察[J].光明中医,2019,34(12):1900-1902.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Wang S M, Lei H Y, Huang K J, et al. Pathogenesis of enterovirus 71 brainstem encephalitis in pediatric patients: roles of cytokines and cellular immune activation in patients with pulmonary edema [J]. *J Infect Dis*, 2003, 188(4): 564-570.
- [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] 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] 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] 李明超,肖睿,李伟,等.血清和关节液HMGB1水平与膝骨关节炎严重程度的相关性研究[J].重庆医科大学学报,2017,42(5):570-574.
- [13] Scott K M, Cohen D J, Hays M, et al. Regulation of inflammatory and catabolic responses to IL-1 β in rat articular chondrocytes by microRNAs miR-122 and miR-451 [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021 29(1): 113-123.
- [14] Montero A, Okada Y, Tomita M, et al. Disruption of the fibroblast growth factor-2 gene results in decreased bone formation [J]. *Clin Invest*, 2000, 105: 1085-1093.
- [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] 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.

[责任编辑 金玉洁]