

复方风湿宁片联合塞来昔布治疗早期膝骨关节炎的临床研究

陈洁, 柳晶, 曹中萍, 王晶, 吴霞, 明娟, 石卫星*

鄂州市中心医院 骨科, 湖北 鄂州 436000

摘要: **目的** 探讨复方风湿宁片联合塞来昔布胶囊治疗早期膝骨关节炎的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 10 月—2020 年 8 月在鄂州市中心医院治疗的 78 例早期膝骨关节炎患者, 将患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 39 例。对照组口服塞来昔布胶囊, 200 mg/次, 1 次/d; 治疗组在对照组基础上口服复方风湿宁片, 5 片/次, 4 次/d。两组患者均连续治疗 1 个月。观察两组临床疗效, 比较两组膝关节液中炎症因子水平、膝关节功能、疼痛程度和不良反应。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 92.31%, 高于对照组总有效率 74.36%, 组间比较有显著差异 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组膝关节液肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3) 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组膝关节液 TNF- α 、IL-1 β 、MMP-3 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 Lysholm 评分均升高, 视觉模拟评分法 (VAS) 评分均降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 Lysholm 评分高于对照组, VAS 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组不良反应发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 复方风湿宁片联合塞来昔布胶囊治疗早期膝骨关节炎具有较好的临床疗效, 能够促进膝关节修复, 减轻患者疼痛程度, 可有效降低患者的膝关节液炎症因子水平, 抑制炎症反应, 安全性较好。

关键词: 复方风湿宁片; 塞来昔布胶囊; 早期膝骨关节炎; Lysholm 评分; VAS 评分; 肿瘤坏死因子 α ; 白细胞介素 1 β

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)04-0842-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.04.031

Clinical study on Compound Fengshining Tablets combined with celecoxib in treatment of early knee osteoarthritis

CHEN Jie, LIU Jing, CAO Zhong-ping, WANG Jing, WU Xia, MING Juan, SHI Wei-xing

Department of Orthopedics, Ezhou Central Hospital, Ezhou 436000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Compound Fengshining Tablets combined with Celecoxib Capsules in treatment of early knee osteoarthritis. **Methods** Patients (78 cases) with early knee osteoarthritis in Ezhou Central Hospital from October 2019 to August 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 39 cases. Patients in the control group were *po* administered with Celecoxib Capsules, 200 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Compound Fengshining Tablets on the basis of the control group, 5 tablets/time, four times daily. Patients in two groups were treated for 1 month. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the level of inflammatory factors in knee joint fluid, the knee function, degree of pain, and adverse reactions in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 92.31%, which was higher than 74.36% of the control group, and there was significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α , IL-1 β , and MMP-3 in knee joint fluid of two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels of TNF- α , IL-1 β , and MMP-3 in knee joint fluid of the treatment group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the Lysholm score in two groups were increased, but the VAS score in two groups were decreased ($P < 0.05$). And the Lysholm score in the treatment group was higher than that in the control group, but the VAS score in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the incidence of adverse reactions in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Fengshining Tablets combined with Celecoxib Capsules has clinical curative effect in treatment of early knee osteoarthritis, can promote the repair of knee joint, reduce the degree of pain, effectively reduce the level of inflammatory factors in knee joint fluid, and inhibit inflammatory reaction, with good safety.

Key words: Compound Fengshining Tablets; Celecoxib Capsules; early knee osteoarthritis; Lysholm score; VAS score; TNF- α ; IL-1 β

收稿日期: 2022-01-06

作者简介: 陈洁 (1987—), 女, 主治医师, 本科, 研究方向为骨科关节。E-mail: bubaisong66776@163.com

*通信作者: 石卫星 (1964—), 男, 主任医师, 研究方向为骨科关节。E-mail: swx1124.hi@163.com

膝骨关节炎是一种膝关节软骨退变、继发性骨质增生为特征的慢性关节疾病,临床表现为关节疼痛、关节活动受限^[1-2]。目前膝骨关节炎无法彻底治愈,需要长期治疗,且膝骨关节炎是导致中老年人身体残疾的主要原因,严重影响患者生活质量^[3]。膝骨关节炎的临床治疗以早期控制局部疼痛、改善关节活动度为主,晚期则以矫正关节畸形为目的,尤其是早期对膝骨关节炎患者进行有效治疗对控制疾病发展有积极作用^[4]。塞来昔布是非甾体抗炎药,通过抑制环氧化酶来抑制前列腺素生成,具有消炎镇痛的作用,在临床上广泛应用^[5]。中医认为膝骨关节炎属于“骨痹”范畴,是由于人至中年,肝肾渐亏,气血不足,外邪入侵,经络不畅所致,治疗以滋养肝肾、祛除外邪、活血化瘀为主^[6]。复方风湿宁片由野木瓜、威灵仙、两面针、过岗龙、宽筋藤、鸡骨香组成,具有祛风除湿、活血散瘀、舒筋止痛的功效^[7]。因此本研究探讨复方风湿宁片联合塞来昔布胶囊治疗早期膝骨关节炎的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 10 月—2020 年 8 月在鄂州市中心医院治疗的 78 例早期膝骨关节炎患者。男性 32 例,女性 46 例;年龄 44~80 岁,平均 (54.71 ± 10.14) 岁;病程 0.5~3 年,平均 (1.92 ± 0.27) 年。

纳入标准:(1)符合膝骨关节炎的诊断标准^[8];(2)病情稳定,病程小于 3 年;(3)单侧膝关节患病;(4)均对本研究知情同意。

排除标准:(1)合并其他严重疾病;(2)对本研究用药过敏;(3)伴有严重肝肾功能不全;(4)孕产妇或存在精神障碍;(5)需要进行其他治疗方案治疗。

1.2 分组和治疗方法

将患者随机分为对照组和治疗组,每组各 39 例。对照组中男 15 例,女 24 例;年龄 44~79 岁,平均 (54.28 ± 10.20) 岁;病程 0.5~3 年,平均病程 (1.89 ± 0.26) 年。治疗组中男 17 例,女 22 例;年龄 45~80 岁,平均 (55.13 ± 10.09) 岁;病程 0.5~3 年,平均 (1.95 ± 0.29) 年。两组患者的基础资料无统计学差异,有可比性。

两组均予常规治疗,并辅以功能锻炼,避免关节负重。对照组口服塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司分包装,规格 0.2 g/粒,产品批号 180325、

181213),200 mg/次,1 次/d;治疗组在对照组基础上口服复方风湿宁片(广东罗浮山国药股份有限公司生产,糖衣片,片芯重 0.2 g,产品批号 L18K301、L18C122),5 片/次,4 次/d。两组患者均连续治疗 1 个月。

1.3 临床疗效评价标准^[9]

临床控制:患者主要症状或体征消失或基本消失;显效:患者主要症状或体征明显改善;进步:患者主要症状或体征有好转;无效:患者主要症状或体征没有改善。

总有效 = (临床控制例数 + 显效例数 + 进步例数) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 膝关节液炎症因子 两组治疗前后均进行膝关节液炎症因子水平检测。常规消毒后穿刺针进入膝关节腔,抽取 2 mL 关节液,采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定法检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3) 水平,所有的检测步骤和方法均严格按照说明书的要求操作。

1.4.2 膝关节功能 采用 Lysholm 膝关节评分量表评估患者膝关节功能。Lysholm 评分由 8 个问题组成,总分 100 分,分数越高,膝关节功能越好^[10]。

1.4.3 疼痛程度 采用视觉模拟评分法 (VAS) 评估患者疼痛程度。患者根据主观疼痛程度标记,VAS 评分为 0~10 分,得分越高,疼痛越严重^[11]。

1.5 不良反应观察

统计不良反应(胃肠道反应、心血管血栓、头痛、皮疹/瘙痒)的发生情况。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件处理数据,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率为 92.31%,高于对照组总有效率 74.36%,组间比较有显著差异 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组膝关节液炎症因子比较

治疗后,两组膝关节液 TNF- α 、IL-1 β 、MMP-3 水平均显著降低 ($P < 0.05$),且治疗组膝关节液 TNF- α 、IL-1 β 、MMP-3 水平低于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total efficacies between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
对照	39	16	11	2	10	74.36
治疗	39	23	10	3	3	92.31*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组膝关节液 TNF- α 、IL-1 β 、MMP-3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on the levels of TNF- α , IL-1 β , and MMP-3 in knee joint fluid between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)	IL-1 β /(ng·mL ⁻¹)	MMP-3/(ng·mL ⁻¹)
对照	39	治疗前	51.28 $\pm$ 9.33	62.23 $\pm$ 11.08	96.15 $\pm$ 17.51
		治疗后	39.14 $\pm$ 7.01*	42.53 $\pm$ 7.66*	60.38 $\pm$ 11.05*
治疗	39	治疗前	52.36 $\pm$ 9.95	62.57 $\pm$ 11.95	95.21 $\pm$ 18.28
		治疗后	27.63 $\pm$ 5.25*▲	36.78 $\pm$ 6.91*▲	47.75 $\pm$ 9.17*▲

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

2.3 两组膝关节功能和疼痛比较

治疗后, 两组 Lysholm 评分均升高, VAS 评分均降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 Lysholm 评分高于对照组, VAS 评分低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组 Lysholm 评分和 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 39$)

Table 3 Comparison on Lysholm scores and VAS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 39$)

组别	观察时间	Lysholm 评分	VAS 评分
对照	治疗前	52.14 $\pm$ 9.70	6.22 $\pm$ 1.09
	治疗后	72.58 $\pm$ 12.92*	3.86 $\pm$ 0.69*
治疗	治疗前	51.45 $\pm$ 9.26	6.56 $\pm$ 1.23
	治疗后	80.17 $\pm$ 14.91*▲	3.34 $\pm$ 0.62*▲

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

2.4 两组不良反应比较

治疗后, 对照组胃肠道反应 4 例、心血管血栓 1 例、头痛 3 例、皮疹/瘙痒 2 例, 不良反应发生率为 25.64%; 治疗组胃肠道反应 2 例、头痛 1 例, 不良反应发生率为 7.69%。治疗组不良反应发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。

3 讨论

膝骨关节炎是一种退行性的骨关节疾病, 临床症状是膝关节肿胀、疼痛和活动受限, 严重者可导致身体残疾, 给患者身心健康带来极大负担^[12]。目前主要对症治疗, 控制疾病进展。传统的非甾体消炎药可同时抑制环氧化酶 (COX) -1 和 COX-2 同

工酶, 不良反应较多。塞来昔布是一种 COX-2 抑制剂, 作为一种新型的非甾体消炎药能够发挥消炎镇痛作用, 同时可减轻不良反应发生^[13]。但塞来昔布治疗存在病情反复等现象, 且存在耐药性和不良反应多等特点, 故临床疗效欠佳^[14]。中医认为膝骨关节炎属于“痹症”范畴, 多因肝肾虚亏, 外邪入侵, 气滞血瘀, 筋骨失养, 而发为骨痹。既往研究指出膝骨关节炎致病病机, 其根本是肝肾双亏, 气血不足, 加之风、寒、湿邪侵入^[15-16]。中医治疗主张标本兼治, 治疗方式多样。复方风湿宁片是由野木瓜、威灵仙、两面针、过岗龙、宽筋藤、鸡骨香组成中药制剂, 有祛风除湿、活血散瘀、舒筋止痛的功效, 临床多用于风湿痹痛所致的关节肿胀、疼痛、麻木、屈伸不利, 有良好的治疗效果^[17]。本研究结果表明, 复方风湿宁片联合塞来昔布胶囊治疗早期膝骨关节炎可以保证疗效在长时间内维持稳定, 减少病情反复情况和药物不良反应发生率, 能够有效缩短药物起效时间, 尽快达到控制病情的目的。

关节液中的炎性因子作用于关节滑膜、关节软骨, 能够加重疼痛和关节损伤, 影响膝骨关节炎的病变程度, 其中 TNF- α 、IL-1 β 是重要炎性反应介质, MMP-3 是一种生物酶。TNF- α 和 IL-1 β 可直接作用于软骨细胞, 通过促进前列腺素 E₂ 的释放和一氧化氮合酶的表达使软骨细胞产生大量的一氧化氮和活性氧自由基, 从而促进软骨细胞氧化、凋亡; MMP-3 参与了软骨细胞外基质的降解, 被认为是导致膝骨关节炎软骨破坏的最重要细胞因子, 因此抑

制关节液中 TNF- α 、IL-1 β 、MMP-3 释放是治疗膝骨关节炎的关键^[18-19]。倪华伟等^[20]研究指出塞来昔布能够减轻膝骨关节炎炎症反应。本研究中,治疗后治疗组膝关节液 TNF- α 、IL-1 β 、MMP-3 水平低于对照组,说明复方风湿宁片联合塞来昔布胶囊能够有效降低膝关节液中的炎性因子水平,抑制炎症反应。

膝关节功能障碍和疼痛也是膝骨关节炎患者常见临床表现,直接影响患者生活质量。有研究显示,塞来昔布能够缓解膝骨关节炎患者疼痛,改善膝关节功能^[21]。本研究结果表明,治疗后,治疗组患者膝关节功能和疼痛均得到改善,均优于对照组,提示复方风湿宁片联合塞来昔布胶囊能够显著提高患者膝关节功能,减轻患者关节肿胀和活动受限。分析其原因为复方风湿宁片有活血通络的功效,能增加患处血流量、改善血液循环、消除组织肿胀,有明显的抗炎镇痛作用^[22]。

综上所述,复方风湿宁片联合塞来昔布胶囊治疗早期膝骨关节炎具有较好的临床疗效,能够促进膝关节修复,减轻患者疼痛程度,可有效降低患者的膝关节液炎性因子水平,抑制炎症反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 邱红福, 卢新刚, 王欣欣, 等. 中西医结合治疗膝骨关节炎的研究进展 [J]. 老年医学与保健, 2017, 23(1): 60-62.
- [2] 陈峰, 石晓兵. 膝骨性关节炎临床分期的现状和研究进展 [J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(3): 412-415.
- [3] 靳天, 程志祥. 膝骨关节炎非手术治疗的现状与思考 [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(43): 3525-3527.
- [4] 李沿江, 雷鸣, 王美元. 针灸配穴对聚焦超声治疗膝骨性关节炎疗效影响的研究 [J]. 中国康复医学杂志, 2019, 34(5): 590-592.
- [5] Krasselt M, Baerwald C. Celecoxib for the treatment of musculoskeletal arthritis [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(14): 1689-1702.
- [6] 孙振新, 杨矛, 朱玲玲, 等. 中医药治疗膝骨关节炎研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(1): 111-114.
- [7] 冀沛峰, 钱龙江. 复方风湿宁片治疗肩关节周围炎 40 例 [J]. 河南中医, 2013, 33(9): 1504-1505.
- [8] 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.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 349-352.
- [10] Lysholm J, Gillquist J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale [J]. *Am J Sports Med*, 1982, 10(3): 150-154.
- [11] 严广斌. 视觉模拟评分法 [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2014, 8(2): 34.
- [12] 杨天翔, 张晋宁, 张博文, 等. 膝关节骨性关节炎的致病因素及基因表达研究进展 [J]. 宁夏医科大学学报, 2021, 43(9): 975-979.
- [13] 郭宗儒. 塞来昔布和 COX-2 选择性抑制剂 [J]. 药学报, 2016, 51(6): 1010-1016.
- [14] 王国栋, 杨凌云, 何斌, 等. 塞来昔布联合双醋瑞因治疗老年退行性膝骨关节炎的有效性安全性: 随机对照临床试验方案 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(36): 5747-5751.
- [15] 武永彪, 石晓兵. 膝骨性关节炎中医治疗现状研究 [J]. 陕西中医, 2019, 40(4): 543-545.
- [16] 郝胜坤, 纪斌, 石继祥, 等. 膝骨性关节炎中医药治疗近况 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(8): 178-180.
- [17] 黄玉剑. 复方风湿宁片治疗类风湿性关节炎疗效观察 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(5): 197-198.
- [18] 余志强, 王新华, 周勇军, 等. 膝骨性关节炎患者血清相关标志物水平变化及其临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(10): 1417-1419.
- [19] 桂向洪, 陈晔. 膝骨关节炎患者滑膜组织中 β -catenin 及 MMP-3 表达水平研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(20): 2931-2932.
- [20] 倪华伟, 李海波, 曾庆东, 等. 塞来昔布对膝关节骨性关节炎的止痛效果及其作用机制 [J]. 山东医药, 2016, 56(36): 71-73.
- [21] 肖强, 郭子龙, 许宁宁. 加味独活寄生汤联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎的效果 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(11): 149-152.
- [22] 王承德. 复方风湿宁片治疗类风湿性关节炎临床研究 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(17): 153-154.

[责任编辑 解学星]