

罗浮山风湿膏药联合美洛昔康治疗骨关节炎的临床研究

费熙, 曹磊, 夏同林, 唐光平*

武汉市中医医院 骨伤科, 湖北 武汉 430000

摘要: **目的** 探讨罗浮山风湿膏药联合美洛昔康片治疗骨关节炎的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2020 年 2 月—2022 年 2 月在武汉市中医医院进行治疗的 102 例骨关节炎患者临床资料, 依据用药差别将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 51 例。对照组口服美洛昔康片, 7.5 mg/次, 1 次/d; 治疗组在对照组基础上外敷罗浮山风湿膏药, 每次贴敷 24 h。两组经 4 周治疗进行效果比较。观察两组患者的临床疗效, 比较两组治疗前后相关评分、疼痛相关介质和血清学指标的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组患者总有效率是 98.04%, 显著高于对照组的 82.35% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者奎森功能演算指数 (Lequesne) 评分、麦克马斯特 (WOMAC) 评分、视觉模拟 (VAS) 评分均较治疗前显著降低, 但关节炎生活质量问卷 (AIMS2-SF) 评分显著升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 相关评分以治疗组改善更为明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 P 物质 (SP)、前列腺素 E₂ (PGE₂)、5-羟色胺 (5-HT) 疼痛相关介质水平均显著降低 ($P < 0.05$), 并以治疗组下降的更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 YKL-40、促血管生成素 I、肿瘤坏死因子诱导蛋白 6 (TSG-6)、Wnt-3 α 、白细胞介素-17 (IL-17) 水平均较治疗前显著降低, 而碱性成纤维细胞生长因子 2 (FGF-2) 显著升高 ($P < 0.05$), 并以治疗组改善更明显 ($P < 0.05$)。**结论** 罗浮山风湿膏药联合美洛昔康治疗骨关节炎临床效果显著, 可有效改善关节功能, 降低疼痛, 调节血清因子水平, 值得临床推广应用。

关键词: 罗浮山风湿膏药; 美洛昔康片; 骨关节炎; 奎森功能演算指数评分; 疼痛相关介质; 肿瘤坏死因子诱导蛋白 6

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)06-1305-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.06.024

Clinical study of Luofushan Rheumatic Plaster combined with meloxicam in treatment of osteoarthritis

FEI Xi, CAO Lei, XIA Tong-lin, TANG Guang-ping

Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Luofushan Rheumatic Plaster combined with meloxicam in treatment of osteoarthritis. **Methods** The clinical data of 102 patients with osteoarthritis treated in Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine from February 2020 to February 2022 were retrospectively analyzed. All patients were divided into control group and treatment group according to medication difference, with 51 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Meloxicam Tablets, 7.5 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were given Luofushan Rheumatic Plaster on the basis of the control group, applied for 24 h each time. The results were compared between the two groups after 4 weeks of treatment. The clinical efficacy of the two groups were observed, and the changes of correlation scores, pain related mediators, and serological indicators were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate of treatment group was 98.04%, significantly higher than that of control group 82.35% ($P < 0.05$). After treatment, Lequesne score, WOMAC score, and visual analog scale (VAS) score in two groups were significantly decreased compared with before treatment, but arthritis quality of life questionnaire (AIMS2-SF) score was significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the correlation score of the treatment group improved more significantly ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum substance P (SP), prostaglandin E₂ (PGE₂), and 5-hydroxytryptamine (5-HT) pain related mediators in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the decrease was more obvious in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of YKL-40, angiogenic hormone I, tumor necrosis factor-induced protein 6 (TSG-6), WNT-3 α and interleukin 17 (IL-17) in two groups were significantly decreased compared with before

收稿日期: 2022-03-12

基金项目: 湖北省卫生健康委员会科研项目 (WJ2021M022)

作者简介: 费熙, 研究方向是骨外科疾病的诊疗。E-mail: 33896520@qq.com

*通信作者: 唐光平

treatment, while basic fibroblast growth factor 2 (FGF-2) was significantly increased ($P < 0.05$). The improvement was more obvious in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Luofushan Rheumatic Plaster combined with meloxicam has significant clinical effect in treatment of osteoarthritis, and can effectively improve joint function, reduce pain, and adjust the level of serum factors, which is worthy of clinical application.

Key words: Luofushan Rheumatic Plaster; Meloxicam Tablets; osteoarthritis; Lequesne score; pain related mediators; TSG-6

骨关节炎是临床上常见的一种增龄性、累及负重关节的退行性、慢性骨病,临床上主要以膝关节疼痛、僵硬、活动受限及肿胀等为主要表现,严重者可致关节畸形甚至丧失活动功能^[1]。在人群中骨关节炎的发病率约达 15%,女性高发于男性,在我国是导致 50 岁以上男性丧失劳动能力的第二因素,对患者及其家庭带来严重负担^[2]。即便医疗技术在不断发展,但对于骨关节炎仍没有完全治愈的手段,目前主要给予药物来改善患者临床症状,促进患者关节功能恢复,阻止病情进一步发展,提高患者生活质量。美洛昔康是一种非类固醇抗炎药,具有消炎、镇痛及退热的药理作用,是临床上治疗骨关节炎的常用药物之一^[3]。罗浮山风湿膏药具有驱风除湿、消肿止痛的功效^[4]。因此,本研究对骨关节炎患者给予罗浮山风湿膏药联合美洛昔康治疗,获得了满意效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2020 年 2 月—2022 年 2 月在武汉市中医医院进行治疗的 102 例骨关节炎患者临床资料,其中,男性 43 例,女性 59 例;年龄 51~77 岁,平均 (62.35 ± 2.73) 岁;病程 7.3 个月~11 年,平均 (5.36 ± 1.47) 年;其中 63 例为膝骨关节炎,2 例为手骨关节炎,31 例为髌骨关节炎,6 例为踝关节骨关节炎。

纳入标准:(1)符合骨关节炎的诊断标准^[5];(2)对研究药物无过敏者;(3)年龄 50 岁以上者;(4)无手术指征者;(5)近期末使用激素、中成药及非甾体类抗炎药物者;(6)均取得知情同意者。

排除标准:(1)对研究药物成分过敏者;(2)伴有活动性消化溃疡者;(3)严重肝肾功能不全者;(4)痛风性、创伤性、感染性及类风湿性骨关节炎者;(5)有胃肠道及脑出血病史者;(6)严重没有得到控制的心衰患者;(7)伴有精神异常者;(8)骨肿瘤、先天性关节不稳定等引起的继发性骨关节炎;(9)未取得知情同意者。

1.2 药物

美洛昔康片由上海勃林格殷格翰药业有限公司

生产,7.5 mg/片,产品批号 D16592;罗浮山风湿膏药由广东罗浮山国药股份有限公司生产,5 g/贴,批号 L20D131、L21B051。

1.3 分组和治疗方法

依据用药差别将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 51 例。其中,对照组男性 21 例,女性 30 例;年龄 51~76 岁,平均 (62.12 ± 2.45) 岁;病程 7.3 个月~10.4 年,平均 (5.13 ± 1.28) 年;其中 31 例为膝骨关节炎,1 例为手骨关节炎,15 例为髌骨关节炎,4 例为踝关节骨关节炎。治疗组男性 22 例,女性 29 例;年龄 51~77 岁,平均 (62.76 ± 2.97) 岁;病程 7.3 个月~11 年,平均 (5.84 ± 1.92) 年;其中 32 例为膝骨关节炎,1 例为手骨关节炎,16 例为髌骨关节炎,2 例为踝关节骨关节炎。两组一般资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予物理、运动等治疗,并给予生活指导。对照组患者口服美洛昔康片,7.5 mg/次,1 次/d;治疗组在对照组基础上外敷罗浮山风湿膏药,每次贴敷 24 h。两组经 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:经治疗相关症状及体征全部消失,关节功能恢复正常;显效:经治疗相关症状及体征显著改善,关节活动无明显受限;有效:经治疗相关症状及体征有所改善,关节活动轻微受限;无效:未达到上述标准。

总有效率 = (临床控制例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 相关评分 奎森功能演算指数 (Lequesne) 评分包括行走能力、休息痛、晨僵、活动痛、压痛及肿胀 6 项,总分 23 分,分数越低说明患者病情及功能状态恢复越好^[7];关节炎生活质量问卷 (AIMS2-SF) 评分共有 5 个维度 26 条项目,总分 26~130 分,分数越低生活质量越差^[8];麦克马斯特 (WOMAC) 评分包含晨僵 2 个条目,疼痛 5 个条目及关节功能 17 个条目,每个条目 0~4 分,共计 96 分,分数越低病情恢复越好^[9];视觉模拟 (VAS) 评分评价关节疼痛程度,共 10 分,分数越低,疼痛越轻^[10]。

1.5.2 疼痛相关介质 采用 ELISA 法检测两组患者血清 P 物质 (SP)、前列腺素 E₂ (PGE₂)、5-羟色胺 (5-HT) 疼痛相关介质水平, 试剂盒均购于上海研尊生物科技有限公司, 所有操作均严格按说明书进行。

1.5.3 血清学指标 采用 ELISA 检测两组血清 YKL-40、促血管生成素 I、肿瘤坏死因子诱导蛋白 6 (TSG-6)、Wnt-3 α 、白细胞介素 17 (IL-17)、碱性成纤维细胞生长因子 2 (FGF-2) 水平, 试剂盒均购于合肥莱尔生物科技有限公司, 所有操作均严格按说明书进行。

1.6 不良反应观察

观察治疗期间药物相关不良反应发生情况, 统计是否发生贫血、血小板减少、过敏等。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件处理研究所得数据, 计数资料用率表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率是 98.04%, 显著高于对照组的 82.35% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组相关评分比较

治疗后, 两组 Lequesne 评分、WOMAC 评分、VAS 评分均较治疗前显著降低, 但 AIMS2-SF 评分显著升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 相关评分以治疗组改善更为明显 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组疼痛相关介质比较

治疗后, 两组血清 SP、PGE₂、5-HT 疼痛相关介质水平均显著降低 ($P < 0.05$), 并以治疗组下降的更明显 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清 YKL-40、促血管生成素 I、TSG-6、Wnt-3 α 、IL-17 水平均较治疗前显著降低, 而 FGF-2 显著升高 ($P < 0.05$), 并以治疗组改善更明显 ($P < 0.05$), 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	51	23	14	5	9	82.35
治疗	51	38	8	4	1	98.04*

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 评分	AIMS2-SF 评分	WOMAC 评分	VAS 评分
对照	51	治疗前	9.15 $\pm$ 0.53	79.57 $\pm$ 6.41	48.34 $\pm$ 5.69	8.27 $\pm$ 1.74
		治疗后	5.17 $\pm$ 0.18*	94.13 $\pm$ 7.34*	23.62 $\pm$ 2.31*	4.19 $\pm$ 0.28*
治疗	51	治疗前	9.12 $\pm$ 0.57	79.54 $\pm$ 6.38	48.38 $\pm$ 5.67	8.23 $\pm$ 1.72
		治疗后	3.03 $\pm$ 0.14* Δ	107.74 $\pm$ 7.56* Δ	17.43 $\pm$ 2.27* Δ	1.18 $\pm$ 0.23* 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 两组疼痛相关介质比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	SP/(pg·mL ⁻¹)		PGE ₂ /(pg·mL ⁻¹)		5-HT/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	2.27 $\pm$ 0.53	1.04 $\pm$ 0.17*	3.66 $\pm$ 0.39	1.21 $\pm$ 0.23*	7.75 $\pm$ 0.57	5.89 $\pm$ 0.12*
治疗	51	2.24 $\pm$ 0.52	0.81 $\pm$ 0.11* Δ	3.63 $\pm$ 0.37	0.92 $\pm$ 0.16* Δ	7.73 $\pm$ 0.54	4.02 $\pm$ 0.13* 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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	YKL-40/(ng·mL ⁻¹)		促血管生成素 I/(ng·L ⁻¹)		TSG-6/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	102.81±14.34	81.47±8.62*	41.59±3.77	32.73±1.56*	7.76±0.49	5.87±0.63*
治疗	51	102.75±14.23	53.23±8.54*▲	41.56±3.74	26.31±1.42*▲	7.73±0.47	4.12±0.54*▲

组别	n/例	Wnt-3α/(mg·L ⁻¹)		IL-17/(ng·L ⁻¹)		FGF-2/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	1.98±0.29	1.54±0.12*	35.67±2.76	21.32±1.23*	24.41±3.29	27.53±4.24*
治疗	51	1.96±0.27	1.01±0.07*▲	35.64±2.72	17.24±1.17*▲	24.37±3.26	33.19±4.38*▲

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

2.5 两组不良反应比较

两组治疗期间均无不良反应发生。

3 讨论

骨关节炎是对人类健康有着重大影响的一种疾病,临床上以软骨退变、关节边缘骨质增生、骨量流失、韧带松弛等为主要病理改变,其发病同年龄、肥胖、性别等个体因素、运动损失、免疫、生物力学等多因素有关,临床上以受累关节变形、疼痛、僵硬、肿胀及活动受限等为主要表现,对患者生活质量产生严重影响^[11]。

目前临床对骨关节炎治疗主要以药物为主,特别是非甾体类抗炎药,美洛昔康是非类固醇抗炎药,有消炎、止痛和退热的作用,对炎症介质前列腺素的生物合成却有抑制作用^[3]。骨关节炎在中医上属于“痹症”“骨痹”“历节风”等范畴,其病机为本虚标实,肝肾亏虚致使肾虚不能主骨,肝虚不可养筋,致使气血不畅、筋脉痹阻,久之化为败瘀凝痰,形成骨痹,在治疗上应以行气活血、祛湿逐寒为主^[12]。罗浮山风湿膏药是由金钱白花蛇、威灵仙、骨碎补、山苍子、宽筋藤等 40 余味中药制成,全方共奏驱风除湿、消肿止痛的功效^[4]。周京华应用罗浮山风湿膏药对骨关节炎进行治疗,研究显示其可全面改善患者症状,安全有效^[13]。所以,本研究对骨关节炎患者给予罗浮山风湿膏药联合美洛昔康治疗,获得了满意效果。

细胞因子在骨关节炎的发生、发展过程中发挥重要作用。YKL-40 是一种壳多糖酶样蛋白,对维持软骨细胞形态及软骨稳定有重要作用,骨关节炎患者 YKL-40 水平常常升高,这同损失反应、基质合成等有关,其水平增高提示滑膜炎和关节软骨被降解^[14]。促血管生成素 I 具有促进血管生成的作

用,进而促使滑膜和软骨病变^[15]。TSG-6 对基质金属蛋白酶 9 (MMP9) 蛋白的表达及炎症因子的浸润有抑制作用,但在骨关节炎活动期中高表达,这是由于促炎因子会刺激抗炎因子的表达,从而使抗炎因子通过介导负反馈机制抑制过量促炎因子的分泌^[16]。Wnt-3α 水平增高可促使关节软骨过度分化,同关节炎有密切相关性^[17]。IL-17 是一种前炎性因子,可促进多种促炎因子表达,加重炎症反应和关节炎^[18]。FGF-2 对软骨细胞有丝分裂有促进作用,其水平升高可促进软骨生长^[19]。本研究,治疗后,两组血清 YKL-40、促血管生成素 I、TSG-6、Wnt-3α、IL-17、FGF-2 水平均显著改善,并以治疗组改善得更明显 ($P < 0.05$)。说明罗浮山风湿膏药联合美洛昔康能显著抑制骨关节炎的炎症反应,并对关节组织有保护作用。

骨关节炎疼痛的重要机制在于疼痛介质,对疼痛介质的抑制是缓解关节痛的重要措施。SP 为伤害性刺激神经肽,负责传递疼痛信息^[20]。PGE₂ 能通过激活周围感觉神经末梢受体来强化同感,降低炎症区域疼痛阈值^[21]。5-HT 可刺激感觉神经末梢进而产生疼痛^[22]。本研究,治疗后,两组血清 SP、PGE₂、5-HT 疼痛介质水平均显著下降,并以治疗组下降更明显 ($P < 0.05$)。说明罗浮山风湿膏药联合美洛昔康能显著降低骨关节炎患者机体疼痛介质水平,具有良好的镇痛效果。此外,治疗后,对照组总有效率为 82.35%,明显低于治疗组 98.04% ($P < 0.05$)。治疗后,两组 Lequesne 评分、AIMS2-SF 评分、WOMAC 评分、VAS 评分均显著改善,并以治疗组改善更明显 ($P < 0.05$)。说明罗浮山风湿膏药联合美洛昔康治疗骨关节炎在减轻症状、改善病情等方面优势显著。

总之, 罗浮山风湿膏药联合美洛昔康治疗骨关节炎临床效果显著, 可有效改善关节功能, 减轻疼痛, 调节血清因子水平, 值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 杨毅峰, 黄健. 骨性关节炎的流行病学研究进展 [J]. 医学综述, 2017, 23(3): 497-501.
- [3] 安君. 美洛昔康的药理作用及其临床应用 [J]. 中国基层医药, 2004, 11(7): 120-121.
- [4] 李宏, 李淳德, 刘洪, 等. 罗浮山风湿膏药治疗腰椎术后腰背痛疗效及安全性观察 [J]. 风湿病与关节炎, 2014, 3(9): 14-16.
- [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] 蒋协远, 王大伟. 骨科临床疗效评价标准 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 123-124.
- [7] Lequesne M G, Mery C, Samson M, *et al.* Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation value in comparison with other assessment tests [J]. *Scand J Rheumatol Suppl*, 1987, 65: 85-89.
- [8] 朱建林, 章亚萍, 庞连智, 等. 关节炎生活质量测量量表 2-短卷的信度与效度研究 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2006, 14(2): 75-77.
- [9] Bellamy N, Buchanan W W, Goldsmith C H, *et al.* Validation study of WOMAC: A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee [J]. *J Rheumatol*, 1988, 15(12): 1833-1840.
- [10] 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): 273.
- [11] 卫彦强, 石继祥, 纪斌, 等. 骨性关节炎发病机制的研究进展 [J]. 医学综述, 2018, 24(5): 838-842.
- [12] 中国中医药研究促进会骨科专业委员会, 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会关节工作委员会. 膝骨关节炎中医诊疗专家共识 (2015 年版) [J]. 中医正骨, 2015, 27(7): 4-5.
- [13] 周京华. 罗浮山风湿膏药治疗骨关节炎临床疗效研究 [J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(8): 133-134.
- [14] 关键, 李锋, 宋永周, 等. 关节液 YKL-40 水平与骨关节炎的相关性研究 [J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25(21): 1993-1996.
- [15] 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.
- [16] 侯林林, 高艳霞. TSG-6 蛋白在疾病模型中的研究进展 [J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(9): 696-700.
- [17] 鲍启忠, 朱康, 马明. 膝骨关节炎中医证型与血清 Wnt-3 α 、BMP-2 及炎症因子的相关性 [J]. 吉林中医药, 2018, 38(7): 804-807.
- [18] 陆斌, 李建武, 杨艳, 等. 膝骨关节炎患者血浆中 IL-17、IL-22 的表达水平及其临床意义 [J]. 山西医科大学学报, 2014, 45(3): 183-185.
- [19] Montero A, Okada Y, Tomita M, *et al.* Disruption of the fibroblast growth factor-2 gene results in decreased bone mass and bone formation [J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(8): 1085-1093.
- [20] 史鹏博, 赵如意, 赵利敬, 等. 膝骨关节炎疼痛机制研究进展 [J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(3): 63-66.
- [21] 黄冰晴, 王兵丽. 前列腺素 E₂ 及其受体对炎症痛调制的研究进展 [J]. 闽南师范大学学报: 自然科学版, 2017, 30(2): 65-70.
- [22] 沈卫, 焦国良, 王永海, 等. 5-HT、NPY 与 TMD 患者关节源性疼痛关系的研究 [J]. 现代口腔医学杂志, 2005, 19(3): 242-244.

[责任编辑 金玉洁]