

祛风止痛胶囊联合依托考昔治疗膝骨性关节炎的临床研究

陈铭琪¹, 李学涛², 侯亮楠², 胡云霞³

1. 许昌市立医院 骨科, 河南 许昌 461000

2. 郑州阳城医院 骨科, 河南 郑州 450000

3. 郑州市第七人民医院 骨科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨祛风止痛胶囊联合依托考昔片治疗膝骨性关节炎的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 10 月—2021 年 7 月许昌市立医院收治的 80 例膝骨性关节炎患者, 按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 40 例患者。对照组患者口服依托考昔片, 60 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服祛风止痛胶囊, 1.8 g/次, 2 次/d。两组连续治疗 8 周。观察两组的临床疗效, 比较两组患者晨僵时间、主观疼痛程度和血清炎症因子水平。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为 95.00%, 对照组的总有效率为 77.50%, 组间比较有明显差异 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的晨僵时间、NRS 评分显著降低 ($P < 0.05$); 且以治疗组晨僵时间、NRS 评分降低更明显 ($P < 0.05$)。治疗后两组的血清白细胞介素-18 (IL-18)、血管内皮生长因子 (VEGF)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 水平明显降低 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组的血清 IL-18、IL-1 β 、VEGF 水平比对照组低 ($P < 0.05$)。**结论** 祛风止痛胶囊联合依托考昔片治疗膝骨性关节炎的疗效确切, 能降低晨僵时间和疼痛程度, 减轻炎症损伤, 且安全性良好。

关键词: 祛风止痛胶囊; 依托考昔片; 膝骨性关节炎; 晨僵时间; NRS 评分; 白细胞介素-18; 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)06-1315-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.06.026

Clinical study on Qufeng Zhitong Capsules combined with etoricoxib in treatment of knee osteoarthritis

CHEN Ming-qi¹, LI Xue-tao², HOU Liang-nan², HU Yun-xia³

1. Department of Orthopaedics, Xuchang Municipal Hospital, Xuchang 461000, China

2. Department of Orthopaedics, Zhengzhou Yangcheng Hospital, Zhengzhou 450000, China

3. Department of Orthopaedics, the 7 th People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of Qufeng Zhitong Capsules combined with Etoricoxib Tablets in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** Patients (80 cases) with knee osteoarthritis in Xuchang Municipal Hospital from October 2019 to July 2021 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases. Patients in the control group were *po* administered with Etoricoxib Tablets, 60 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Qufeng Zhitong Capsules on the basis of the control group, 1.8 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and morning stiffness time, the subjective pain degree, and the serum level of inflammatory factors before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate was 95.00% in the treatment group, and 77.50% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the morning stiffness time and NRS score of two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the morning stiffness time and NRS score in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The serum levels of IL-18, IL-1 β , and VEGF in two groups were significantly decreased after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IL-18, IL-1 β , and VEGF in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Qufeng Zhitong Capsules combined with Etoricoxib Tablets is effective in treatment of knee osteoarthritis, can reduce the time of morning stiffness and the degree of pain, reduce inflammatory injury, with good safety.

Key words: Qufeng Zhitong Capsules; Etoricoxib Tablets; knee osteoarthritis; morning stiffness time; NRS score; IL-18; IL-1 β

收稿日期: 2022-01-10

基金项目: 河南省医学科技攻关项目 (2018020860)

作者简介: 陈铭琪 (1984—), 男, 湖南溆浦人, 主治医师, 本科, 研究方向为创伤、脊柱、关节。E-mail: qi563-@163.com

膝骨性关节炎的主要临床表现为膝关节疼痛、僵硬、关节活动受限,严重者可导致残疾,影响患者的生活自理能力^[1]。临床治疗膝骨性关节炎以药物保守治疗为主,以镇痛、抗炎、促进软骨修复等对症治疗为主,主要药物包括抗氧化制剂、四环素类抗生素、非甾体抗炎药等^[2]。依托考昔能抑制环氧合酶-2 的活性,降低血栓素、前列腺素的分泌,发挥抗炎、镇痛、退热作用,具有起效快、安全性高的优点^[3]。祛风止痛胶囊能祛风止痛、强筋壮骨、疏经活血,适用于风寒湿痹引起的骨性关节炎^[4]。本研究对膝骨性关节炎患者采用祛风止痛胶囊联合依托考昔片治疗,取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2019 年 10 月—2021 年 7 月许昌市立医院收治的 80 例膝骨性关节炎患者。其中男 46 例、女 34 例;年龄 48~77 岁,平均 (55.45 ± 4.50) 岁;病程 5 个月~6 年,平均 (3.92 ± 1.11) 年;分为左侧 44 例、右侧 36 例;X 线分级分为 I 级 33 例、II 级 47 例。

纳入标准:(1)患者符合膝骨性关节炎的诊断标准^[5];(2)单侧患病;(3)获得患者的知情同意;(4)血尿常规、心电图检查基本正常。

排除标准:(1)关节狭窄、骨折、骨质疏松症、软骨下骨硬化、骨肿瘤、类风湿、骨结核等其他骨骼关节病变;(2)对祛风止痛胶囊、依托考昔过敏或伴有药物禁忌症;(3)近 1 个月内进行糖皮质激素、非甾体消炎药等相关治疗;(4)机体重要器官严重功能不全;(5)伴有风湿、痛风、骨折、骨结核、骨肿瘤等其他病变;(6)参与其他临床研究。

1.2 药物

依托考昔片由杭州默沙东制药有限公司分包装,规格 60 mg/片,产品批号 20190811、20200617、20210108。祛风止痛胶囊由陕西步长制药有限公司生产,规格 0.3 g/粒,产品批号 20190903、20200520、20210202。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 40 例。对照组中男 22 例、女 18 例;年龄 49~75 岁,平均 (55.03 ± 4.86) 岁;病程 6 个月~5.8 年,平均 (3.60 ± 1.15) 年;分为左侧 21 例、右侧 19 例;X 线分级分为 I 级 18 例、II 级 22 例。治疗组中男 24 例、女 16 例;年龄 48~77 岁,平均

(55.92 ± 4.10) 岁;病程 5 个月~6 年,平均病程 (3.82 ± 1.09) 年;分为左侧 23 例、右侧 17 例;X 线分级分为 I 级 15 例、II 级 25 例。两组的资料无明显差异,存在可比性。

对照组口服依托考昔片,60 mg/次,1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服祛风止痛胶囊,1.8 g/次,2 次/d。两组连续治疗 8 周。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

对膝骨性关节炎的主要症状分级量化,对夜间疼痛、晨僵、行走疼痛、站立疼痛、行走距离、日常活动、蹲下等症状进行量化评分,按照轻、中、重分为 1~3 分,各症状评分总和为积分。

临床控制:疼痛基本消失,积分较治疗前降低 95%,X 线结果正常,关节活动恢复;显效:疼痛消失,积分较治疗前降低不低于 70%,不足 95%,X 线结果显著减轻,关节活动未受限;有效:疼痛基本消退,积分较治疗前降低不低于 30%,低于 70%,X 线结果减轻,关节活动有所限制;无效:症状、关节活动无改变,积分较治疗前低于 30%,X 线结果无改变。

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 晨僵时间 记录患者治疗前后的晨僵时间。

1.5.2 疼痛程度 采用数字疼痛强度量表(NRS)评估患者主观疼痛程度。NRS 评分为 0~10 分,0 分代表无痛,10 分代表剧烈疼痛,患者按照要求表达自身感受的疼痛程度,医师分别记录相应评分^[7]。

1.5.3 血清炎症指标 在患者治疗前后抽取晨起空腹的外周静脉血 4~6 mL,经静置、离心处理,采集上层液体,在酶标仪上采用酶联免疫法测定血清白细胞介素-18(IL-18)、血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平。

1.6 不良反应观察

记录两组患者治疗期间不良反应(疲乏、头晕、恶心、消化不良、胃灼热)的发生情况。

1.7 统计学处理

使用 SPSS 22.0 处理上述数据,对计数资料使用百分率表示,使用 χ^2 检验进行比较,对计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 t 检验进行比较。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组的总有效率为 95.00%,对照组

的总有效率为 77.50%，组间比较差异明显 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组的晨僵时间、疼痛程度比较

治疗后，两组的晨僵时间、NRS 评分均显著降低 ($P < 0.05$)；且治疗组晨僵时间、NRS 评分降低

更明显 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组的血清炎症指标比较

治疗后两组的血清 IL-18、IL-1 β 、VEGF 水平明显降低 ($P < 0.05$)；治疗后治疗组的血清 IL-18、IL-1 β 、VEGF 水平比对照组低 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rate 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	40	13	11	7	9	77.50
治疗	40	18	14	6	2	95.00*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组晨僵时间、NRS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

Table 2 Comparison on morning stiffness time and NRS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	观察时间	晨僵时间/min	NRS 评分
对照	治疗前	11.87 $\pm$ 3.25	6.93 $\pm$ 2.31
	治疗后	7.73 $\pm$ 1.46*	4.70 $\pm$ 1.13*
治疗	治疗前	12.03 $\pm$ 3.14	7.02 $\pm$ 2.15
	治疗后	6.41 $\pm$ 1.28*▲	3.81 $\pm$ 0.95*▲

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 两组患者血清 IL-18、IL-1 β 、VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

Table 3 Comparison on the serum levels of IL-18, VEGF, and IL-1 β between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	观察时间	IL-18/(pg·mL ⁻¹)	VEGF/(μ g·L ⁻¹)	IL-1 β /(μ g·L ⁻¹)
对照	治疗前	74.03 $\pm$ 8.52	26.91 $\pm$ 3.26	3.27 $\pm$ 0.84
	治疗后	55.12 $\pm$ 6.60*	24.88 $\pm$ 2.97*	1.56 $\pm$ 0.49*
治疗	治疗前	74.92 $\pm$ 8.24	27.48 $\pm$ 3.15	3.41 $\pm$ 0.79
	治疗后	50.47 $\pm$ 5.30*▲	21.97 $\pm$ 2.58*▲	1.15 $\pm$ 0.34*▲

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 两组的不良反应比较

对照组发生头晕 1 例，恶心 3 例，不良反应发生率为 10.0%；治疗组发生疲乏 1 例，头晕 1 例，恶心 2 例，胃灼热 1 例，不良反应发生率为 12.5%。两组患者不良反应的发生率无明显差异。

3 讨论

膝骨性关节炎是临床骨科常见的慢性退行性病变，主要临床特征为关节软骨退行性病变、骨质继

发性增生等，其发病机制尚未完全清晰，与内外因素、环境、遗传等相关^[8]。该病好发于中老年人，可累积关节囊、骨质、韧带、滑膜等部位，并且可侵犯全身关节，导致关节功能障碍^[9]。随着老龄化加剧、平均寿命的延长，膝骨性关节炎的患病人群呈逐年上升的趋势，已成为导致中老年人残疾的重要原因之一^[10]。

依托考昔属于新型环氧化酶 2 抑制剂，能高选择性抑制环氧化酶 2 的活性，降低环氧化酶、血栓素、前列腺素的分泌，发挥强效的抗炎、镇痛、解热作用，与传统非甾体抗炎药物相比，具有安全性高、耐受性好、不良反应低的优势，临床广泛用于骨性关节炎的治疗^[11-12]。中医学将膝骨性关节炎归为“痹症”的范畴，其主要病机为机体肝肾亏虚，气血不足，加之外感风寒湿邪，导致筋脉痹阻，气血不畅，或劳累过度，筋骨受损，营卫不固，风寒湿邪趁虚而入，导致筋脉凝滞，筋骨失养，不通则痛，发为痹症^[13]。祛风止痛胶囊由独活、槲寄生、红花、续断、老鹤草、制草乌、威灵仙 7 味中药组成，具有补肝益肾、强筋壮骨、祛风除湿、疏经活血、调经止痛的功效，符合膝骨性关节炎的病机^[14]。本研究结果显示，治疗组的总有效率比对照组低，疼痛程度、晨僵时间降低程度优于对照组，提示祛风止痛胶囊联合依托考昔治疗膝骨性关节炎的疗效确切，可有效减轻患者的疼痛程度，降低晨僵时间。

大部分骨性关节炎存在滑膜炎症反应，可加重软骨碎屑、分解代谢，促使炎症介质形成，加重关节软骨损伤^[15]。IL-1 β 是重要的炎症因子，能诱导免疫细胞增殖、分化，能调控机体免疫应急反应，促使多种免疫反应激活，加剧炎症的反应程度^[16]。IL-18 具有强烈的促炎作用，能促使软骨、滑膜细胞分

泌多种炎症因子,加重局部炎症级联,反应加剧软组织炎症性损伤^[17]。VEGF 是血管强效促生长因子,能改变血管通透性,增强炎症介质浸润,促进滑膜组织血管再生,加重关节软骨的破坏,加剧骨性关节炎病理进程^[18]。本研究结果显示,治疗后治疗组的血清 IL-18、IL-1 β 、VEGF 水平比对照组低,表明祛风止痛胶囊联合依托考昔可进一步降低膝骨性关节炎的严重反应,对控制病情具有积极意义。两组治疗期间的不良反应发生率未见明显差异,提示祛风止痛胶囊联合依托考昔对膝骨性关节炎的药物安全性良好。

综上所述,祛风止痛胶囊联合依托考昔片治疗膝骨性关节炎的疗效确切,能降低晨僵时间和疼痛程度,减轻炎症损伤,且安全性良好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 高岩,田志. 膝骨性关节炎的病因与临床表现 [J]. 中国社区医师, 2014, 30(34): 5-6.
- [2] 杨山辉,陶树青. 膝骨性关节炎的非手术治疗进展 [J]. 东南大学学报: 医学版, 2017, 36(4): 677-680.
- [3] 朱琳,孙玄静,陈鹏,等. 硫酸氨基葡萄糖联合依托考昔对膝骨性关节炎软骨修复作用机制研究 [J]. 疑难病杂志, 2020, 19(5): 490-495.
- [4] 赵治友,邬亚军. 祛风止痛胶囊联合美洛昔康片治疗寒湿痹阻型膝骨性关节炎临床观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(12): 1031-1033.
- [5] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版) [J]. 中华骨科杂志, 2014, 27(10): 793-796.
- [6] 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: 349-353.
- [7] 张作记. 行为医学量表手册 [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005: 485.
- [8] 杨天翔,张晋宁,张博文,等. 膝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.
- [9] 李宁华,张耀南,张毅,等. 国内六大行政区域六城市中老年人群膝骨性关节炎患病危险因素比较 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(39): 7758-7760.
- [10] 孙红,田文,廖伟华,等. 社区居民膝骨性关节炎流行病学调查分析 [J]. 海南医学, 2013, 24(7): 1064-1066.
- [11] 周广明,甘务琼,林慧敏. 依托考昔联合盐酸氨基葡萄糖治疗膝骨性关节炎的疗效分析 [J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(3): 368-371.
- [12] 王胜利,温立,张旭坤,等. 附桂骨痛胶囊联合依托考昔治疗膝骨关节炎急性期的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(4): 746-750.
- [13] 魏国俊,汤昊,王志勇,等. 膝骨性关节炎早、中期的中医辨证论治研究 [J]. 西部中医药, 2021, 34(1): 137-140.
- [14] 金亮亮,任鲜玲. 布洛芬联合祛风止痛胶囊治疗膝骨性关节炎的临床研究 [J]. 中国民族民间医药, 2011, 20(24): 23.
- [15] 梁杜,陈志冲,黄世良. 膝骨性关节炎中医证型与炎症因子的关联性探讨 [J]. 中医药导报, 2017, 23(12): 69-71.
- [16] 蒋盛昶,唐皓,张信成,等. 膝骨性关节炎患者中医证型与血清 IL-1 β 水平的相关性研究 [J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(1): 16-18.
- [17] 魏海涛,董乐乐,樊建军,等. IL-18 及 TNF- α 与骨性关节炎关联性研究 [J]. 中国临床新医学, 2015, 8(3): 231-233.
- [18] 陈德胜,张学森,张晨,等. MMP-9 和 VEGF 在膝骨性关节炎软骨中的表达及意义 [J]. 宁夏医科大学学报, 2020, 42(7): 678-682.

[责任编辑 解学星]