

仙灵骨葆胶囊联合双醋瑞因治疗退行性骨关节炎的临床研究

许科铭, 靳清, 张顺忠, 周锦秀

桂林市中西医结合医院 骨伤科, 广西 桂林 541004

摘要: **目的** 探讨仙灵骨葆胶囊联合双醋瑞因治疗退行性骨关节炎的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 1 月—2021 年 2 月在桂林市中西医结合医院骨科门诊诊疗的 110 例退行性骨关节炎患者, 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 55 例。对照组患者餐后口服双醋瑞因胶囊, 1 粒/次, 1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服仙灵骨葆胶囊, 3 粒/次, 2 次/d。两组均连续治疗 6 周。观察两组的临床疗效和症状缓解时间, 比较两组治疗前后视觉模拟 (VAS) 评分、骨关节炎 (Lequesne) 指数评分、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素-1 (IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶-1 (MMP-1) 的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 98.18%, 显著高于对照组的 81.82% ($P < 0.05$)。经治疗, 治疗组关节肿胀、关节疼痛、关节活动受限、关节晨僵等症状缓解时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 VAS 评分、Lequesne 指数评分均较同组治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 VAS 评分、Lequesne 指数评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 IL-6、IL-1、TNF- α 、MMP-1 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组 IL-6、IL-1、TNF- α 、MMP-1 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组不良反应发生率是 7.27%, 明显低于对照组的 16.36% ($P < 0.05$)。**结论** 仙灵骨葆胶囊联合双醋瑞因治疗退行性骨关节炎可提高临床效果, 能改善骨关节功能, 更有效地抑制关节炎性反应, 值得借鉴和推广。

关键词: 仙灵骨葆胶囊; 双醋瑞因胶囊; 退行性骨关节炎; 视觉模拟评分; 骨关节炎指数评分; 白细胞介素-6; 基质金属蛋白酶-1

中图分类号: R982 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)07-1570-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.07.025

Clinical study of Xianling Gubao Capsules combined with diacerein in treatment of degenerative osteoarthritis

XU Ke-ming, JIN Qing, ZHANG Shun-zhong, ZHOU Jin-xiu

Department of Orthopedics and Traumatology, Guilin Hospital of Traditional and Western Medicine, Guilin 541004, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Xianling Gubao Capsules combined with diacerein in treatment of degenerative osteoarthritis. **Methods** A total of 110 patients with degenerative osteoarthritis treated in the orthopedics outpatient of Guilin Hospital of Traditional and Western Medicine from January 2018 to February 2021 were selected. According to the random number table method, all patients were divided into control group and treatment group, with 55 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Diacerein Capsules, 1 grain/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Xianling Gubao Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, twice daily. Both groups were treated for 6 weeks. The clinical efficacy and symptom relief time of two groups were observed, and the changes of VAS score, Lequesne index score, IL-6, IL-1, TNF- α , and MMP-1 before and after treatment were compared between two groups. **Results** After, The total effective rate of treatment group was 98.18%, significantly higher than that of control group 81.82% ($P < 0.05$). After treatment, the relief time of joint swelling, joint pain, joint mobility limitation, joint stiffness and other symptoms in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, VAS score and Lequesne index score in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and VAS score and Lequesne index score in treatment group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, IL-1, TNF- α , and MMP-1 in two groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, IL-1, TNF- α , and MMP-1 in the treatment group were

收稿日期: 2022-03-12

基金项目: 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题 (Z20180146)

作者简介: 许科铭, 研究方向是骨伤科疾病的诊疗。E-mail: gfs981@163.com

significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the incidence of adverse reactions in the treatment group was 7.27%, significantly lower than that in the control group (16.36%) ($P < 0.05$). **Conclusion** Xianling Gubao Capsules combined with diacerein can improve clinical effect in treatment of degenerative osteoarthritis, and can improve the function of bone and joint and inhibit the inflammatory reaction of joint effectively, which is worthy of reference and promotion.

Key words: Xianling Gubao Capsules; Diacerein Capsules; degenerative osteoarthritis; VAS score; Lequesne score; IL-6; MMP-1

退行性骨关节炎又称骨关节炎, 关节软骨发生变形后, 继而出现邻近软骨增生和骨化, 而形成的关节病变^[1]。常见于承重的大关节, 如髌、膝和脊柱, 是在中老年人中常见、多发、慢性进行性骨关节炎, 该病发病率随年龄增长而升高^[2]。该病的初期特征为关节局灶性软化, 表面粗糙, 逐渐失去弹性, 小片脱落, 表面出现不规则等情况, 临床以关节疼痛、压痛、僵硬、功能活动障碍为主要表现^[3]。在祖国传统中医学中归属“骨痹”“骨痿”范畴, 感受外邪(风、寒、湿、热)侵袭机体内部, 发生闭阻经络, 致使气血运行不畅, 从而造成关节发生酸痛、屈伸不利或关节肿大等改变^[4]。仙灵骨葆胶囊具有温阳通络、补肝肾、强筋骨的功效, 可提高骨密度, 能控制骨质发生炎症引起的疼痛^[5]。双醋瑞因能发挥抗炎、镇痛、改善骨代谢异常, 并促进软骨修复的作用, 可刺激软骨基质物质的形成, 使关节结构重塑^[6]。为此, 本研究探讨仙灵骨葆胶囊联合双醋瑞因治疗退行性骨关节炎的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2018 年 1 月—2021 年 2 月桂林市中西医结合医院骨科门诊收治的 110 例退行性骨关节炎患者, 其中男 61 例, 女 49 例; 年龄 43~75 岁, 平均年龄(59.10±1.29)岁; 病程 2.5~12.0 年, 平均病程(7.25±1.71)年。

纳入标准: 符合《骨关节炎诊疗指南(2018 年版)》^[7]诊断标准; 经影像学 X 线片检查, 关节有骨质形成显现; 有骨摩擦音; 患者签订知情同意书。

排除标准: 心、肝、肾疾病严重者; 有药物过敏史者; 妊娠期和哺乳期的妇女; 患有血液性疾病、精神性疾病者。

1.2 药物

双醋瑞因胶囊由 TRB Pharma S.A. 生产, 规格 50 mg/粒, 产品批号 67334、66195; 仙灵骨葆胶囊由国药集团同济堂(贵州)制药有限公司生产, 规格 0.5 g/粒, 产品批号 1610001、1703011。

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 55 例。其中, 对照组男 33 例, 女 22 例; 年龄 43~72 岁, 平均(57.52±1.45)岁; 病程 2.5~10 年, 平均(6.25±1.69)年。治疗组男 28 例, 女 27 例; 年龄 45~75 岁, 平均(60.31±1.52)岁; 病程 3~12 年, 平均(7.52±1.66)年。两组一般资料比较差异没有统计学意义, 具有可比性。

对照组患者餐后口服双醋瑞因胶囊, 1 粒/次, 1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服仙灵骨葆胶囊, 3 粒/次, 2 次/d。两组患者均治疗 6 周。

1.4 临床疗效标准^[8]

显效: 肿胀关节、疼痛关节、活动受限等症状基本消失, 影像学显示正常。有效: 关节肿胀、疼痛、活动受限等症状有所缓解, 影像学显示有所好转; 无效: 患者症状未见改变, 影像学无改变。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状缓解情况 观察两组患者关节肿胀、关节疼痛、关节活动受限、关节晨僵等症状缓解时间。

1.5.2 关节疼痛评估 采用视觉模拟(VAS)评分评价治疗前后患者关节疼痛的严重程度, 使用标有 0~10 的数字标尺评定, 其中 0 为无痛, 10 为剧烈疼痛, 评分值越高表示患者疼痛越严重^[9]。

1.5.3 关节功能评估 采用骨关节炎(Lequesne)指数评分评价患者治疗前后的关节功能情况, 共 6 个条目(休息痛关节、运动痛关节、肿胀、晨僵、行走能力、压痛), 评分越高显示关节功能状态越差, 病情越严重^[10]。

1.5.4 血清学指标 早晨抽取患者上肢静脉血 5 mL, 分离出上层血清, 并于冰箱-50 °C 保存, 采用酶联免疫吸附法检测基质金属蛋白酶-1(MMP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素 1-(IL-1)水平, 按试剂盒标准操作进行。

1.6 药物不良反应观察

治疗期间, 观察两组患者有无因药物而引发的上腹疼痛、腹泻、恶心呕吐、皮疹等不良反应。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件处理研究数据, 计数资料用 χ^2 检验, 以百分比表示; VAS 评分、Lequesne

评分、MMP-1、TNF- α 、IL-6、IL-1 等计量资料用 t 检验，以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组总有效率是 98.18%，显著高于对照组的 81.82% ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组症状缓解情况比较

经治疗，治疗组关节肿胀、关节疼痛、关节活动受限、关节晨僵等症缓解时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组 VAS 评分、Lequesne 指数评分比较

治疗后，两组 VAS 评分、Lequesne 指数评分均较同组治疗前显著降低 ($P < 0.05$)，且治疗后治疗组患者 VAS 评分、Lequesne 指数评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

治疗后，两组 IL-6、IL-1、TNF- α 、MMP-1 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$)；且治疗后，治疗组 IL-6、IL-1、TNF- α 、MMP-1 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)，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	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	55	32	13	10	81.82
治疗	55	47	7	1	98.18*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状缓解情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	临床症状缓解时间/周			
		关节肿胀	关节疼痛	关节活动受限	关节晨僵
对照	55	4.35 \pm 0.73	3.45 \pm 0.36	4.41 \pm 0.34	5.12 \pm 0.33
治疗	55	1.65 \pm 0.68*	2.70 \pm 0.59*	2.57 \pm 0.51*	3.73 \pm 0.64*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组的 VAS 评分、Lequesne 指数评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on VAS score and Lequesne index scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VAS 评分		Lequesne 指数评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	55	8.36 \pm 2.51	5.29 \pm 1.62*	14.17 \pm 4.27	9.49 \pm 2.25*
治疗	55	8.43 \pm 2.49	2.53 \pm 0.85* \blacktriangle	13.52 \pm 4.65	5.28 \pm 1.36* \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 两组血清学水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	IL-1/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	MMP-1/(μ g·L ⁻¹)
对照	55	治疗前	11.26 \pm 3.84	56.28 \pm 8.46	12.77 \pm 5.15	3.26 \pm 1.32
		治疗后	8.17 \pm 2.16*	33.29 \pm 3.75*	9.26 \pm 3.27*	2.17 \pm 0.96*
治疗	55	治疗前	11.43 \pm 3.76	56.43 \pm 8.36	12.82 \pm 5.08	3.35 \pm 1.29
		治疗后	4.83 \pm 1.65* \blacktriangle	29.35 \pm 2.36* \blacktriangle	6.14 \pm 2.44* \blacktriangle	1.28 \pm 0.85* \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

2.5 两组药物不良反应比较

治疗后, 治疗组不良反应发生率是 7.27%, 明

显低于对照组的 16.36%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	上腹疼痛/例	腹泻/例	皮疹/例	发生率/%
对照	55	2	2	3	2	16.36
治疗	55	1	1	1	1	7.27*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

退行性骨关节炎的形成机制较为复杂, 主要与患者日常过度负重、劳动强度及骨质疏松等因素相关^[11]。该病病变本质为软骨损伤, 病变早期因炎症始发的细胞基质合成降解失衡, 血液循环障碍引起骨内高压是形成骨关节炎的重要因素^[12]。进而引发关节端变形, 充血水肿渗出, 致使患者症状突出, 患病关节上的恶性循环使病情加重^[13]。该病属于中医“痹证”范畴, 其病位在于骨和筋, 与肝、肾关系密切, 古书《素问·长刺节论》中记载:“病在骨, 骨重不可举, 寒气至, 名曰骨痹”^[14]。另外多因肾精亏损, 不能营养骨骼, 加之风寒湿热之邪因素, 使其长期侵袭留驻于关节, 发生关节劳损, 导致血脉瘀滞, 经络痹阻, 以致造成退行性骨关节炎的发生^[15]。

仙灵骨葆胶囊由淫羊藿、续断、丹参、知母、补骨脂、地黄 6 味中药组成, 其中淫羊藿可益气、坚筋骨, 续断行血脉、补肝肾; 地黄益精填髓、滋阴补血; 补骨脂补益肝脾、强筋强壮; 丹参活血养血; 知母滋阴润燥、清热泻火^[16]。双醋瑞因是萘醌类化合物, 可抑制软骨细胞变性坏死, 减少软骨胶原蛋白细胞的丢失, 改善关节功能^[17]。

本研究结果显示, 治疗组肿胀关节、疼痛关节、活动受限关节、晨僵关节等症状缓解时间均短于对照组 ($P < 0.05$), 说明仙灵骨葆联合双醋瑞因治疗退行性骨关节炎可加快改善患者临床症状, 增强身体机能恢复。本研究结果显示, 治疗组治疗后 IL-1、IL-6、TNF- α 、MMP-1 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 说明两种药物联合治疗可显著缓解患者关节疼痛, 能提高患者生活质量^[18]。关节退变后软骨细胞产生大量的细胞因子, IL-1 水平升高能使滑膜巨噬细胞进一步分化为破骨细胞, 导致边缘骨质破坏, 从而抑制基质的修复。IL-6 为炎性因子, 其

水平升高可激活滑膜内 B 淋巴细胞活性, 抑制软骨细胞增殖^[19]。TNF- α 可引起该病炎性病变、软骨细胞凋亡及软骨基质降解等情况。MMP-1 水平升高可抑制软骨基质生成, 还能够破坏软骨组织细胞与骨结构, 使病情加重^[20]。

综上所述, 仙灵骨葆胶囊联合双醋瑞因治疗退行性骨关节炎可提高临床效果, 能改善骨关节功能, 更有效地抑制关节炎性反应, 值得借鉴和推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 薛兆学, 褚夫兵. 退行性关节炎的临床药物治疗进展 [J]. 基层医学论坛, 2012, 16(4): 284-286.
- [2] 何雪梅, 刘洁珍, 李志华, 等. 社区老年退行性膝关节炎患者生活质量与家庭功能情况调查 [J]. 广东医学, 2013, 34(13): 338-340.
- [3] 张杰英. 利用关节镜治疗膝关节退行性关节炎的疗效分析 [J]. 广州医药, 2002, 33(5): 571-573
- [4] 彭剑虹. 中医外治膝骨性关节炎近况 [J]. 中医外治杂志, 2002, 11(2): 3.
- [5] 童静玲, 朱让腾, 罗利飞. 仙灵骨葆联合康复运动对大鼠骨关节炎炎性因子 mRNA 表达的影响 [J]. 新中医, 2017, 49(11): 368-369.
- [6] 谢希, 陈进伟, 高洁生, 等. 双醋瑞因治疗膝骨关节炎的临床疗效及后续效应 [J]. 中国新药杂志, 2009, 31(20): 475-477.
- [7] 王弘德, 李升, 陈伟, 等. 《骨关节炎诊疗指南(2018 年版)》膝关节炎 [J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(9): 476-478.
- [8] 胥少汀, 葛宝丰, 徐印坎. 实用骨科学 [M]. 第 4 版. 北京: 人民军医出版社, 2012: 613-624.
- [9] 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): 551-553.
- [10] 黎春华, 郭燕梅, 陈蔚, 等. 中文版 Lequesne 指数在膝骨关节炎评价中的评价者间信度 [J]. 中国康复理论与实践, 2010, 16(6): 376-380.

- [11] 孙学军, 都爱香. 退行性关节炎的临床药物治疗分析 [J]. 中外健康文摘, 2013, 23(16): 736-738.
- [12] 罗建光. 膝关节退行性关节炎的治疗进展 [J]. 中国基层医药, 2011, 18(4): 556-557.
- [13] 陈辉明, 陶志余, 黄会保, 等. 综合治疗膝关节退行性关节炎 126 例 [J]. 湖南中医杂志, 2009, 11(6): 208-209.
- [14] 钟里军. 中医药治疗膝骨关节炎概况 [J]. 中国民族民间医药杂志, 2010, 15(9): 378-340.
- [15] 何镇祥. 中西医结合治疗膝关节退行性骨关节炎 120 例 [J]. 江苏中医药, 2003, 11(7): 241-243.
- [16] 童静玲, 朱让腾, 罗利飞. 仙灵骨葆联合康复运动对大鼠骨关节炎炎性因子 mRNA 表达的影响 [J]. 新中医, 2017, 49(11): 366-369.
- [17] 陶蕾, 薛建峰, 李兴福. 双醋瑞因在骨关节炎治疗中的应用 [J]. 医学综述, 2006, 35(11): 528-529.
- [18] 刘嫣方, 林江. 骨性关节炎患者软骨中炎性细胞因子的表达及其临床意义 [J]. 现代医药卫生, 2014, 30(20): 503-506.
- [19] 杨超, 赵江博, 田佳宁, 等. 细胞因子作为骨性关节炎生物标记物的研究进展 [J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(6): 738-742.
- [20] 陈根强, 许慧娟, 汪志明, 等. 骨性关节炎患者中血清与关节液的炎性因子水平变化及意义 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2014, 35(1): 1203-1206.

[责任编辑 金玉洁]