

强筋健骨胶囊联合双醋瑞因治疗膝骨性关节炎的临床研究

朱玉辉, 邹来勇, 曹耀兴

江西中医药高等专科学校附属医院 针灸康复科, 江西 抚州 344000

摘要: 目的 探讨强筋健骨胶囊联合双醋瑞因胶囊治疗膝骨性关节炎的临床疗效。方法 选取 2020 年 3 月—2022 年 4 月在江西中医药高等专科学校附属医院就诊的 89 例膝骨性关节炎患者, 依据随机数字表法将所有患者分为对照组 (44 例) 和治疗组 (45 例)。对照组患者口服双醋瑞因胶囊, 1 粒/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上口服强筋健骨胶囊, 5 粒/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 4 周。观察两组患者临床疗效, 比较两组的晨僵、关节活动度、骨关节炎病情程度以及基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 水平。结果 治疗后, 治疗组的总有效率 95.56% 高于对照组的总有效率 81.82% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的晨僵时间短于治疗前, 关节活动度 (ROM) 评分高于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的晨僵时间短于对照组, ROM 评分高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的骨关节炎指数 (WOMAC) 各项评分低于治疗前 ($P < 0.05$), 治疗组 WOMAC 各项评分较对照组明显降低 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清 MMP-9、TNF- α 水平低于治疗前, 血清 TGF- β_1 水平高于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的血清 MMP-9、TNF- α 水平低于对照组, 血清 TGF- β_1 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 强筋健骨胶囊联合双醋瑞因胶囊可提高膝骨性关节炎的临床疗效, 有效改善临床症状和关节功能, 降低炎症反应。

关键词: 强筋健骨胶囊; 双醋瑞因胶囊; 膝骨性关节炎; 晨僵时间; 关节活动度评分; WOMAC 评分; 基质金属蛋白酶-9; 肿瘤坏死因子- α ; 转化生长因子- β_1

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)10-2339-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.10.031

Clinical study on Qiangjin Jiangu Capsules combined with Diacerein Capsules in treatment of knee osteoarthritis

ZHU Yu-hui, ZOU Lai-yong, CAO Yao-xing

Department of Acupuncture and Rehabilitation, Affiliated Hospital of Jiangxi College of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 344000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Qiangjin Jiangu Capsules combined with Diacerein Capsules in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** Patients (89 cases) with knee osteoarthritis in the Affiliated Hospital of Jiangxi College of Traditional Chinese Medicine from March 2020 to April 2022 were divided into the control group (44 cases) and the treatment group (45 cases) according to the random number table method. Patients in the control group were *po* administered with Diacerein Capsules, 1 grain/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Qiangjin Jiangu Capsules on the basis of the control group, 5 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the morning stiffness, joint activity, degree of osteoarthritis, the levels of MMP-9, TNF- α and TGF- β_1 in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 95.56% higher than 81.82% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the morning stiffness time of two groups was lower than that before treatment, and the ROM score of two groups was higher than that before treatment ($P < 0.05$); The morning stiffness time of the treatment group was lower than that of the control group, and the ROM score of the treatment group was higher than that of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the WOMAC scores of two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the WOMAC scores of the treatment group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of MMP-9 and TNF- α in two groups were lower than those before treatment, and the serum level of TGF- β_1 was higher than that

收稿日期: 2022-07-12

基金项目: 江西省中医药科研课题 (2019B043)

作者简介: 朱玉辉 (1978—), 男, 江西南昌人, 主治中医师, 硕士, 研究方向为中医骨伤、中医针灸。E-mail: zyhui258@163.com

before treatment ($P < 0.05$); After treatment, the serum levels of MMP-9 and TNF- α in the treatment group were lower than those in the control group, and the serum level of TGF- β_1 was higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Qiangjin Jiangu Capsules combined with Diacerein Capsules can improve the curative effect of knee osteoarthritis, effectively improve clinical symptoms and joint function, and reduce inflammatory reaction.

Key words: Qiangjin Jiangu Capsules; Diacerein Capsules; knee osteoarthritis; morning stiffness time; ROM score; WOMAC score; MMP-9; TNF- α ; TGF- β_1

膝骨性关节炎是威胁中老年身体健康、活动功能的慢性进展性骨科病变,目前尚缺乏特异性治疗手段,临床上以减轻临床症状为主^[1]。目前临床上治疗膝骨性关节炎以药物保守治疗为主,主要药物包括非甾体抗炎药、软骨保护剂、解热镇痛剂、硫酸软骨素、玻璃酸钠、激素类药物、透明质酸等^[2]。双醋瑞因是白细胞介素 1 抑制剂,能有效抑制一氧化氮(NO)、基质金属蛋白酶(MMP)、白细胞介素-1(IL-1)等细胞因子的分泌,促进软骨的形成,发挥强效抗炎、止痛作用,临床上常用于膝骨性关节炎的治疗^[3]。强筋健骨胶囊是由制草乌、制川乌、川牛膝、党参、石斛、钩藤、续断等多种中药组成的复方制剂,具有强筋健骨、祛风除湿的功效,临床适用于筋骨疼痛、骨性关节炎的治疗^[4]。本研究选取在江西中医药高等专科学校附属医院就诊的 89 例膝骨性关节炎患者,使用强筋健骨胶囊联合双醋瑞因胶囊进行治疗,分析临床运用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 3 月—2022 年 4 月在江西中医药高等专科学校附属医院就诊的 89 例膝骨性关节炎患者。其中男性 34 例,女性 55 例;年龄 42~75 岁,平均(53.51±4.20)岁;病程 9~31 个月,平均(19.24±4.22)个月;病变部位左侧 46 例、右侧 43 例;病情轻度 44 例、中度 45 例。

纳入标准:(1)符合膝骨性关节炎的临床诊断标准^[5],单侧患病;(2)近 1 个月内未进行抗炎、激素、免疫调节等相关治疗;(3)患者自愿签订知情同意书。

排除标准:(1)急性创伤、内分泌、代谢性、牛皮癣等其他引起关节病变者;(2)对强筋健骨胶囊、双醋瑞因药物过敏;(3)机体重要器官严重病变;(4)严重机体器官严重病变;(5)精神异常,无法正常交流者;(6)其他急慢性感染病变。

1.2 药物

强筋健骨胶囊由陕西得安制药有限责任公司生产,规格 0.3 g/粒,产品批号 20200107、20210617、

20220104。双醋瑞因胶囊由阿根廷 TRB 制药公司生产,规格 50 mg/粒,产品批号 20200113、20210307、20220205。

1.3 分组与治疗方法

依据随机数字表法将所有患者分为对照组(44 例)和治疗组(45 例)。对照组中男性 16 例,女性 28 例;年龄 44~73 岁,平均(53.12±4.28)岁;病程 9~30 个月,平均(19.02±4.34)个月;病变部位左侧 22 例、右侧 22 例;病情轻度 28 例、中度 16 例。治疗组中男性 18 例,女性 27 例;年龄 42~75 岁,平均(53.90±4.12)岁;病程 9~31 个月,平均(19.46±4.10)个月;病变部位左侧 24 例、右侧 21 例;病情轻度 26 例、中度 19 例。两组患者的资料比较差异无显著性,存在可比性。

对照组口服双醋瑞因胶囊,1 粒/次,2 次/d。治疗组在对照组基础上口服强筋健骨胶囊,5 粒/次,3 次/d。两组患者连续治疗 4 周。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

治愈:肿胀、疼痛、体征均完全消失,关节功能复查;好转:肿胀、疼痛、体征均好转,关节功能好转;无效:未达到上述标准。

总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 晨僵、关节活动度 记录患者治疗前后患肢的晨僵时间变化,使用关节活动度量表(ROM)评估患者患肢活动度的变化,屈伸 130° 以内,活动度越低则 ROM 评分越低^[7]。

1.5.2 骨关节炎病情程度 使用骨关节炎指数(WOMAC)评估患者骨关节炎病情程度,包括疼痛(0~20 分)、僵硬(0~8 分)、躯体功能(0~68 分)3 个方面,患者根据自身病情程度填写相应评分^[8]。

1.5.3 血清生化指标 治疗前后采集两组患者空腹时肘部静脉血 4 mL,离心处理,抽取上层清液,在博科 BK-EL10A 型全自动酶标仪上采用酶联免疫法检测血清中基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)水平,试剂盒均由合肥莱尔生物公司生产。

1.6 不良反应观察

记录治疗期间患者发生药物相关不良反应的情况, 主要症状包括腹泻、腹痛、恶心、呕吐。

1.7 统计学处理

数据采用 SPSS 24.0 分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 使用 t 检验进行比较, 使用 χ^2 检验比较组间的计数资料。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率 95.56% 高于对照组的总有效率 81.82% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组晨僵时间、ROM 评分比较

治疗后, 两组的晨僵时间短于治疗前, ROM 评分高于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的晨僵时间短于对照组, ROM 评分高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组的 WOMAC 评分比较

治疗后, 两组的 WOMAC 各项评分低于治疗前 ($P < 0.05$), 治疗组 WOMAC 各项评分较对照组明显降低 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清生化指标比较

治疗后, 两组的血清 MMP-9、TNF- α 水平低于治疗前, 血清 TGF- β_1 水平高于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的血清 MMP-9、TNF- α 水平低于对照组, 血清 TGF- β_1 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组的不良反应比较

两组不良反应发生率未见明显差异, 见表 5。

3 讨论

膝骨性关节炎是一种好发生于膝关节的退行性骨科病变, 主要病理改变包括软骨组织损伤、滑膜增生、关节囊萎缩、软骨下骨囊性变等, 常见临床

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	44	14	22	8	81.82
治疗	45	18	25	2	95.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组晨僵时间、ROM 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on morning stiffness time and ROM scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	晨僵时间/(min·次 ⁻¹)	ROM 评分
对照	44	治疗前	13.04 ± 3.67	72.05 ± 8.73
		治疗后	6.99 ± 2.04*	79.76 ± 9.54*
治疗	45	治疗前	13.29 ± 3.90	71.83 ± 8.26
		治疗后	5.87 ± 1.81*▲	87.42 ± 11.20*▲

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 WOMAC 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on WOMAC scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	WOMAC 评分		
			疼痛	僵硬	躯体功能
对照	44	治疗前	14.06 ± 3.49	5.07 ± 1.47	48.03 ± 9.47
		治疗后	9.97 ± 2.36*	2.80 ± 0.79*	35.12 ± 8.20*
治疗	45	治疗前	14.28 ± 3.30	5.12 ± 1.40	48.34 ± 9.28
		治疗后	7.95 ± 2.04*▲	2.09 ± 0.65*▲	29.21 ± 6.54*▲

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 4 两组 MMP-9、TNF- α 、TGF- β_1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on the levels of MMP-9, TNF- α , and TGF- β_1 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MMP-9/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	TGF- β_1 /(pg·mL ⁻¹)
对照	44	治疗前	164.32 ± 22.57	34.05 ± 7.63	5.13 ± 1.69
		治疗后	130.16 ± 18.93*	26.32 ± 6.48*	6.99 ± 2.03*
治疗	45	治疗前	168.90 ± 21.42	34.29 ± 7.35	5.32 ± 1.54
		治疗后	117.54 ± 12.08*▲	20.13 ± 5.20*▲	8.61 ± 2.87*▲

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 5 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	腹泻/例	腹痛/例	恶心/例	呕吐/例	发生率/%
对照	44	1	0	2	0	6.82
治疗	45	2	1	0	1	8.89

表现为关节疼痛、活动受限, 严重者可引起关节变形^[9]。膝骨性关节炎是引起中老年膝关节疼痛最主要的原因, 由于膝关节为人体主要承力关节, 随着年龄的增长, 骨性关节炎的发病率也逐渐上升^[10]。目前该病的发病机制尚未完全明了, 可能与肥胖、骨内压增高、生物力学改变、年龄、细胞因子、氧化自由基、免疫、软骨酶降解等因素有关^[11]。

双醋瑞因是靶向治疗药物, 能显著抑制 IL-1 的活性, 诱导软骨生成, 具有抗炎、止痛、退热的作用, 能缓解骨性关节炎的病情发展^[12]。中医将膝骨性关节炎归为“骨痹”的范畴, 主要病机为患者机体年老体弱, 正气渐需, 或长期劳损过度, 导致肝肾不足, 外感风寒湿邪, 痰瘀痹阻, 引起筋骨气血运行不畅, 经络瘀滞, 不通则痛, 筋骨失养, 发为关节疼痛、屈伸不利、僵硬、变形等症^[13]。强筋健骨胶囊主要是由 14 味中药组成的复方制剂, 能祛风除湿、通经止痛、舒经通络、强筋健骨, 符合膝骨性关节炎的病机^[14]。本研究结果显示, 治疗组的总有效率明显高于对照组, 晨僵时间、WOMAC 评分低于对照组, ROM 评分高于对照组, 提示强筋健骨胶囊联合双醋瑞因治疗膝骨性关节炎的疗效确切, 能有助于减轻关节疼痛, 提高活动范围, 控制病情发展。

TNF- α 能促使滑膜细胞分泌胶原酶和前列腺素 E₂, 促使金属基质蛋白酶的合成, 可引起软骨吸收、降解, 促使成纤维细胞增殖, 改变血管内皮通透性, 加剧炎性浸润、水肿, 是导致膝骨性关节炎基质改变的重要因子^[15]。MMP-9 为基质金属蛋白酶, 能特

异性降解多种胶原蛋白, 参与成纤维细胞、内皮细胞的转移, 随着膝骨性关节炎病情的加重, MMP-9 水平也明显升高^[16]。TGF- β_1 能促进骨髓间质干细胞向成骨细胞分化, 防止软骨基质不被降解, 促进软骨细胞外基质的合成, 调节软骨代谢, 促进损伤软骨修复^[17]。本研究结果显示, 治疗后治疗组的血清 MMP-9、TNF- α 水平低于对照组, TGF- β_1 水平高于对照组, 提示强筋健骨胶囊联合双醋瑞因有助于降低膝骨性关节炎患者的炎症反应, 进一步降低软骨损伤。本研究结果还发现, 两组的药物不良反应未见明显差异, 提示强筋健骨胶囊联合双醋瑞因治疗膝骨性关节炎的药物安全性良好。

综上所述, 强筋健骨胶囊联合双醋瑞因胶囊可提高膝骨性关节炎的临床疗效, 有效改善临床症状和关节功能, 降低炎症反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 徐戴, 李可大. 膝骨性关节炎治疗进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(12): 219-222.
 [2] 戴守达, 陈刚, 周正顺. 膝骨性关节炎药物治疗进展 [J]. 医学综述, 2020, 26(2): 331-335.
 [3] 苏祥正, 李众利, 张浩, 等. 双醋瑞因与塞来昔布联合硫酸氨基葡萄糖对骨性关节炎疗效比较 [J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(9): 856-859.
 [4] 王常勇, 周秀琴. 腔内注射骨肽针联合强筋健骨胶囊口服治疗膝关节骨性关节炎 56 例 [J]. 河南外科学杂志, 2013, 19(5): 102-103.
 [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] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 564.
- [7] 胥少汀, 葛宝丰, 徐印坎. 实用骨科学 [M]. 第3版. 北京: 人民军医出版社, 2005: 217.
- [8] 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.
- [9] 李文顺, 沈冯君, 易洪城. 膝骨性关节炎的病因病理研究 [J]. 贵阳中医学院学报, 2002, 24(4): 8-10.
- [10] 姚兴璋, 李兴勇. 从流行病学浅析膝关节骨性关节炎的危险因素 [J]. 西部中医药, 2012, 25(9): 132-135.
- [11] 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.
- [12] 叶仿廷, 薛厚君. 双醋瑞因治疗膝骨性关节炎的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(12): 1587-1590.
- [13] 张陵峰. 膝关节骨性关节炎中医辨证治疗的效果观察 [J]. 中国保健营养, 2019, 29(12): 32.
- [14] 杨仁祥. 强筋健骨胶囊结合牵引治疗骨性关节炎临床分析 [J]. 海南医学院学报, 2011, 17(8): 1060-1062.
- [15] 钱余锋, 江琴, 王晨鸣. 膝关节骨性关节炎患者血清 TNF- α 及 IL-1 β 水平变化及其临床意义 [J]. 浙江临床医学, 2021, 23(12): 1737-1738.
- [16] 陈德胜, 张学森, 张晨, 等. MMP-9 和 VEGF 在膝关节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.
- [17] 周明旺, 王晓萍, 李盛华, 等. 膝关节骨性关节炎患者中医体质类型与血清转化生长因子- β 1 表达水平的相关性 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(10): 26-28.

【责任编辑 解学星】