

虎力散片联合塞来昔布治疗膝骨关节炎的临床研究

樊孝俊, 林景雄, 叶海程

厦门大学附属第一医院 康复医学科, 福建 厦门 361003

摘要: **目的** 探讨虎力散片联合塞来昔布胶囊治疗膝骨关节炎的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 4 月—2021 年 12 月来厦门大学附属第一医院康复医学科诊疗的 170 例膝骨关节炎患者, 按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 85 例。对照组口服塞来昔布胶囊, 0.2 g/次, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服虎力散片, 0.3 g/次, 2 次/d。两组用药 42 d。观察两组的临床疗效, 比较两组临床症状改善时间、两组疼痛视觉模拟评分 (VAS)、骨关节炎指数评分 (WOMAC)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、血管内皮生长因子 (VEGF)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 98.82%, 显著高于对照组的 85.88% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组出现膝关节疼痛、膝关节僵硬、膝关节肿胀、膝关节发冷等症状改善时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 VAS 评分、WOMAC 评分均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 VAS 评分和 WOMAC 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 IL-1 β 、VEGF、TNF- α 水平均较治疗前显著降低, TGF- β 1 水平显著升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清因子水平改善优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 虎力散片联合塞来昔布胶囊治疗膝骨关节炎的效果确切, 可有效缓解膝关节疼痛及改善关节功能, 并能减轻机体炎症反应, 值得推广应用。

关键词: 虎力散片; 塞来昔布胶囊; 膝骨关节炎; 临床症状改善时间; 骨关节炎指数评分; 血管内皮生长因子

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)12-2855-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.12.033

Clinical study of Hulisan Tablets combined with celecoxib in treatment of knee osteoarthritis

FAN Xiao-jun, LIN Jing-xiong, YE Hai-cheng

Department of Rehabilitation Medicine, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China

Abstract: **Objective** To investigate the therapeutic effect of Hulisan Tablets combined with celecoxib in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** A total of 170 patients with knee osteoarthritis admitted to the Department of Rehabilitation Medicine of the First Affiliated Hospital of Xiamen University from April 2019 to December 2021 were selected and divided into control group and treatment group according to random number table method, with 85 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Celecoxib Capsules, 0.2 g/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Hulisan Tablets, 0.3 g/time, twice daily. Both groups were treated for 42 d. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the improvement time of clinical symptoms, pain visual analogue score (VAS), osteoarthritis index score (WOMAC), interleukin-1 β (IL-1 β), vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor- β (TGF- β 1), tumor necrosis factor (TNF- α) levels were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 98.82%, which was significantly higher than that of the control group 85.88% ($P < 0.05$). After treatment, the improvement time of knee pain, knee stiffness, knee swelling and knee chills in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, VAS score and WOMAC score were significantly decreased in both groups compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, VAS score and WOMAC score in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-1 β , VEGF and TNF- α were significantly decreased in both groups compared with before treatment, while the level of TGF- β 1 was significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of serum factor level in treatment group was better than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Hulisan Tablets combined with celecoxib have definite therapeutic effects in treatment of knee

收稿日期: 2022-07-25

作者简介: 樊孝俊, 研究方向是中医骨伤、康复医学。E-mail: 13400679960@163.com

osteoarthritis, and can effectively relieve knee pain and improve joint function, and reduce the inflammatory reaction of the body, which is worthy of popularization and application.

Key words: Hulusan Tablets; Celecoxib Capsules; knee osteoarthritis; clinical symptom improvement time; osteoarthritis index score; vascular endothelial growth factor

膝骨关节炎是中老年人关节病变中的好发病, 主要病理改变以膝关节软骨退行性改变和骨质增生为主, 大部分患者伴有关节变形、关节疼痛及关节活动受限等特征^[1]。临床以中老年患者常见, 该病具有“疼痛-缓解-再疼痛”的特点, 使患者不仅遭受疾病所带来的疼痛, 而且需要强制性减少膝关节的活动时间和范围^[2]。中医学将该病归为“膝痹”范畴, 其病位在筋和骨, 病因为风、寒、湿等外邪侵袭^[3]。中老年人肾精亏虚, 因虚招致风寒湿等外邪侵入, 耗伤机体, 气血渐虚, 导致疾病的发生; 同时寒湿等有实邪气阻滞经筋关节, 导致筋脉、经络闭阻不通, 而致关节活动不利^[4]。虎力散片具有驱风除湿、舒筋活络、行瘀消肿定痛的功效, 并能减少关节软骨丢失, 恢复关节活动功能的功效^[5]。塞来昔布是特异性环氧化物酶-2 高选择性抑制剂, 对关节炎具有较好的镇痛、抗炎效果^[6]。为此, 本研究采用虎力散片联合塞来昔布治疗膝骨关节炎, 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 4 月—2021 年 12 月来厦门大学附属第一医院康复医学科诊疗的 170 例膝骨关节炎患者, 其中男 78 例, 女 92 例; 年龄 46~79 岁, 平均年龄 (62.50 ± 1.61) 岁; 病程 1.6~7.5 年, 平均病程 (4.55 ± 0.71) 年。

纳入标准: 符合《骨关节炎诊治指南》(2018 年版)^[7]诊断标准; 经 X 线片示关节间隙变窄、关节边缘骨赘形成; 晨僵 ≤ 30 min; 患者签订知情同意书。

排除标准: 合并严重心脑血管疾病者; 药物过敏史者; 伴有肢体骨折、骨肿瘤者; 患有免疫性疾病及精神性疾病者。

1.2 药物

塞来昔布胶囊由辉瑞制药有限公司生产, 规格 0.2 g/粒, 产品批号 201901023、202111007; 虎力散片由云南云河药业股份有限公司生产, 规格 0.3 g/粒, 产品批号 201812016、202108026。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组

各 85 例。其中对照组男 41 例, 女 44 例; 年龄 46~75 岁, 平均 (60.51 ± 1.45) 岁; 病程 1.6~7.0 年, 平均 (4.31 ± 0.61) 年。治疗组男 37 例, 女 48 例; 年龄 48~79 岁, 平均 (63.50 ± 1.50) 岁; 病程 2.0~7.5 年, 平均 (4.75 ± 0.59) 年。两组一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组口服塞来昔布胶囊, 0.2 g/次, 1 次/d。治疗组患者在对照组的治療基础上口服虎力散片, 0.3 g/次, 2 次/d。两组用药 42 d。

1.4 临床疗效标准^[8]

显效: 治疗后, 膝关节疼痛、肿胀等症状基本消失, 关节活动受限明显好转; 有效: 膝关节疼痛、肿胀等症状有所改善, 但关节活动还轻度受限; 无效: 膝关节疼痛、肿胀等症状未见改变, 关节活动受限无改善。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状改善时间 记录患者出现膝关节疼痛、膝关节僵硬、膝关节肿胀、膝关节发冷等症状的改善情况, 同时记录改善时间。

1.5.2 相关评分 视觉模拟评分法 (VAS) 评分: 评估患者膝关节疼痛, 在纸上划一条线段, 线段分划出 0~10 段落, 其中 0 分代表无痛, 10 分代表剧痛, 数值越高表示疼痛越重^[9]。骨关节炎指数 (WOMAC) 评分: 评估患者膝关节功能活动严重程度, 对膝关节功能活动、僵硬程度、关节疼痛程度 3 方面中 24 个细目进行评分, 共 0~90 分, 评分越高表示病情越严重^[10]。

1.5.3 血清细胞因子水平 采集患者清晨空腹静脉血 5 mL, 使用离心机分出血清, 采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-1 β (IL-1 β)、血管内皮生长因子 (VEGF)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 均严格参照试剂盒说明书执行。

1.6 药物不良反应

对两组患者治疗期间不良反应情况进行比较。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理研究所得数据, 计数资料用 χ^2 检验, 以百分比表示; 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 98.82%, 显著高于对照组的 85.88% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状改善时间比较

治疗后, 治疗组出现膝关节疼痛、膝关节僵硬、膝关节肿胀、膝关节发冷等症状改善时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 VAS 评分和 WOMAC 评分比较

治疗后, 两组 VAS 评分、WOMAC 评分均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 VAS 评分和 WOMAC 评分低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清因子水平比较

治疗后, 两组 IL-1 β 、VEGF、TNF- α 水平均较治疗前显著降低, TGF- β 1 水平显著升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清因子水平改善优于对照组 ($P < 0.05$), 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	85	45	28	12	85.88
治疗	85	68	16	1	98.82*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	症状改善时间/d			
		膝关节疼痛	膝关节僵硬	膝关节肿胀	膝关节发冷
对照	85	35.72 $\pm$ 1.64	40.43 $\pm$ 1.52	38.27 $\pm$ 1.37	34.66 $\pm$ 1.51
治疗	85	29.88 $\pm$ 1.76*	34.66 $\pm$ 1.43*	31.39 $\pm$ 1.76*	21.07 $\pm$ 0.30*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组 VAS 评分和 WOMAC 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	VAS 评分		WOMAC 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	85	5.94 $\pm$ 2.66	4.12 $\pm$ 2.04*	52.08 $\pm$ 8.16	29.78 $\pm$ 5.91*
治疗	85	5.87 $\pm$ 2.71	2.30 $\pm$ 1.25* $\blacktriangle$	52.17 $\pm$ 8.07	16.79 $\pm$ 3.24* $\blacktriangle$

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 两组血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)	VEGF/(μ g·L ⁻¹)	TGF- β 1/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
对照	85	治疗前	78.34 $\pm$ 13.24	28.46 $\pm$ 6.28	21.60 $\pm$ 3.59	40.67 $\pm$ 8.32
		治疗后	54.19 $\pm$ 10.82*	22.51 $\pm$ 4.39*	49.73 $\pm$ 4.80*	38.23 $\pm$ 6.25*
治疗	85	治疗前	78.42 $\pm$ 12.41	28.55 $\pm$ 6.31	21.72 $\pm$ 3.48	40.80 $\pm$ 8.15
		治疗后	36.27 $\pm$ 8.64* $\blacktriangle$	15.23 $\pm$ 3.82* $\blacktriangle$	62.47 $\pm$ 6.15* $\blacktriangle$	23.06 $\pm$ 3.16* $\blacktriangle$

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 5.88%, 显

著低于对照组发生率的 15.29%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组药物不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse drug reactions between two groups

组别	n/例	呕吐/例	便秘/例	胃部不适/例	药物性皮炎/例	发生率/%
对照	85	4	3	4	2	15.29
治疗	85	1	1	2	1	5.88*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

膝骨关节炎发病机制与关节软骨退变相关, 中老年人膝关节软骨细胞内的透明质酸因软骨基质内蛋白多糖的合成失衡无法生成, 进而影响膝关节功能^[11]。同时有研究也认为其与老年人常见的骨量丢失、骨基质比例、骨矿成分减少等有密不可分的关系, 最后逐渐发展成膝骨关节炎^[12]。膝骨关节炎的治疗主要是改善关节功能和缓解疼痛, 从而达到延缓疾病进展, 提高生活质量的目的^[13]。该病在中医中属于“痹证”“骨痹”等范畴, 《景岳全书》中指出:“痹者, 闭也, 以气血为邪所闭, 不得通行而病也”^[14]。既有年老阳气不足, 筋骨失养所致的“不荣则痛”, 又有风寒湿邪气侵袭人体, 注于经络, 留于关节, 导致气血运行不畅的“不通则痛”^[15]。随着中老年人阳气衰弱, 不能正常护卫人体, 风寒湿邪乘虚侵袭, 导致经络痹阻; 气血津液不能正常输布, 导致痰湿积聚, 气血阻滞, 筋骨失于濡养所致, 故在治疗上应以扶正祛邪、标本兼治为原则^[16]。

虎力散片由制草乌、三七、断节参、白云参共 4 味中药组成, 诸药合用能消肿定痛、舒筋活络, 对多种炎症反应有抵抗作用, 同时可以调节免疫功能, 从而达到镇痛的作用^[17]。塞来昔布是常用的治疗关节炎药物, 属于选择性的环氧合酶-2 抑制剂, 能显著抑制体外脂多糖调节下的前列腺素 E_2 生成环氧合酶-2, 而达到治疗的作用^[18]。

本研究结果显示, 治疗组出现膝关节疼痛、膝关节僵硬、膝关节肿胀、膝关节发冷等症状改善时间均显著短于对照组, 说明虎力散片联合塞来昔布胶囊效果突出, 可使患者膝关节疼痛、肿胀、发冷状态等症状得到极大改善, 整体机能恢复较佳。本研究结果还显示, 治疗后, 两组 VAS 评分、WOMAC 评分均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 VAS 评分和 WOMAC 评分低于对照组 ($P <$

0.05)。IL-1 β 水平升高可促进软骨细胞分泌, 加重滑膜炎症和骨的破坏吸收。TNF- α 能选择性地抑制软骨胶原合成, 与膝关节炎软骨破坏及滑膜炎有一定关系^[19-20]。VEGF 水平升高可导致膝关节炎滑膜血管翳形成, 加重滑膜炎症发展。TGF- β 1 可刺激患者机体内的金属蛋白酶分泌, 水平减低可造成骨形成和修复过程减慢^[21]。治疗后, 两组 IL-1 β 、VEGF、TNF- α 水平均较治疗前显著降低, TGF- β 1 水平显著升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清因子水平改善优于对照组 ($P < 0.05$), 说明虎力散片联合塞来昔布胶囊治疗作用明显, 能有效缓解关节疼痛, 调节患者的炎症因子反应, 以致膝关节活动功能恢复较好, 对膝关节软骨起到保护作用, 从而达到延缓疾病发展的目的。

综上所述, 虎力散片联合塞来昔布胶囊治疗膝骨关节炎的效果确切, 可有效缓解膝关节疼痛及改善关节功能, 并能减轻机体炎症反应, 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] 杨亚洲. 膝骨关节炎患者的临床表现及相关影响因素 [J]. 中外女性健康研究, 2016, 11(9): 264-266.
- [2] 吕苏梅, 张瑞丽. 中老年膝骨关节炎的流行病学研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(16): 337-339.
- [3] 郑斌, 梅伟, 魏成建. 中医治疗膝骨关节炎研究进展 [J]. 湖北中医药大学学报, 2016, 18(2): 89-92.
- [4] 杨娜, 左甲, 杨改琴, 等. 中医药治疗膝骨性关节炎的研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(11): 604-607.
- [5] 芦志英, 庞秀甫. 虎力散胶囊外敷治疗膝骨性关节炎的临床疗效观察 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2016, 11(2): 416-419.
- [6] 胡萍. 塞来昔布治疗膝骨关节炎疗效观察 [J]. 中国当代医药, 2011, 18(22): 183-185.

- [7] 雷光华, 王坤正. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版)解读 [J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 280-283.
- [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: 343-349.
- [9] 张军锋, 刘桂芬, 张爱莲, 等. 影响膝骨关节炎患者疼痛 VAS 评分的因素分析 [J]. 中国药物与临床, 2012, 12(5): 642-643.
- [10] 庄志杰, 庞施义. 膝骨关节炎不同中医证型症状特点的 WOMAC 评分分析 [J]. 中国医学创新, 2010, 7(8): 701-704.
- [11] 许建民. 膝骨关节炎患者的临床表现及相关影响因素 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(9): 162-165.
- [12] 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): 461-463.
- [13] 赵金芝. 中老年膝骨关节炎发病病因及相关危险因素分析 [J]. 山西医药杂志, 2016, 45(3): 305-307.
- [14] 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): 511-514.
- [15] 林婷婷, 何东仪. 中医药治疗膝骨关节炎的临床研究进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(17): 297-299.
- [16] 黄明辉, 宋进良, 陈彦军, 等. 中医药治疗膝骨关节炎研究进展 [J]. 河北中医, 2017, 39(12): 576-579.
- [17] 刘全德, 张清, 纪泉, 等. 虎力散胶囊治疗膝骨性关节炎的疗效与安全性观察 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(15): 62-64.
- [18] 肖超, 陈臣, 陈荣富, 等. 塞来昔布对膝骨关节炎患者血清 IL-1 及 TNF- α 水平的影响 [J]. 重庆医学, 2015, 11(5): 700-702.
- [19] 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, 11(7): 538-542.
- [20] 陈巍, 李彬, 唐中尧, 等. 膝骨性关节炎患者关节滑液 IL-1 β 和 TNF- α 的表达及临床意义 [J]. 广东医学, 2010, 31(15): 343-346.
- [21] 朱让腾, 童静玲, 罗利飞, 等. 膝骨性关节炎关节滑液中 OPN 与 VEGF 的含量检测及其意义 [J]. 中国卫生检验杂志, 2014(21): 459-462.

[责任编辑 金玉洁]