

骨瓜提取物注射液联合洛索洛芬治疗类风湿性关节炎的临床研究

闫立平, 陈超

北京中医医院怀柔医院 北京市怀柔区中医医院 骨科, 北京 101400

摘要: **目的** 探讨骨瓜提取物注射液联合洛索洛芬钠片治疗类风湿性关节炎的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 7 月—2022 年 10 月北京中医医院怀柔医院收治的 85 例类风湿性关节炎患者, 按计算机随机排列将所有患者分为对照组 (42 例) 和治疗组 (43 例)。对照组患者口服洛索洛芬钠片, 60 mg/次, 3 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注骨瓜提取物注射液, 50 mg 加入 250 mL 5% 葡萄糖注射液中充分稀释, 1 次/d。两组患者连续治疗 30 d。观察两组的临床疗效, 比较两组的晨僵时间、关节压痛数、关节肿胀数、视觉模拟评分法 (VAS) 评分以及血清类风湿因子 (RF)、抗环瓜氨酸肽抗体 (抗 CCP 抗体)、抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体 (抗 MCV 抗体)、中高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、白细胞介素-33 (IL-33) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组患者的总有效率 88.37% 明显高于对照组的总有效率 69.05% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的晨僵时间、关节压痛数、关节肿胀数、VAS 评分明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组晨僵时间、关节压痛数、关节肿胀数、VAS 评分较对照组更低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 RF、抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体水平均显著降低 ($P < 0.05$), 治疗组 RF、抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体水平均较对照组降低更明显, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清 HMGB1、MMP-2、IL-33 水平低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组的血清 HMGB1、MMP-2、IL-33 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 骨瓜提取物注射液联合洛索洛芬钠片治疗类风湿性关节炎疗效好, 能显著减轻患者症状体征, 控制病情发展, 减轻炎症反应, 治疗安全性良好。

关键词: 骨瓜提取物注射液; 洛索洛芬钠片; 类风湿性关节炎; 晨僵时间; VAS 评分; 类风湿因子; 抗环瓜氨酸肽抗体; 抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体; 中高迁移率族蛋白 B1; 基质金属蛋白酶-2; 白细胞介素-33

中图分类号: R982 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)05-1193-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.05.028

Clinical study on Gugua Extractives Injection combined with loxoprofen in treatment of rheumatoid arthritis

YAN Li-ping, CHEN Chao

Department of Orthopedics, Beijing Huairou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 101400, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Gugua Extractives Injection combined with Loxoprofen Sodium Tablets in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** Patients (85 cases) with rheumatoid arthritis in Beijing Huairou Hospital of Traditional Chinese Medicine from July 2020 to October 2022 were divided into the control group (42 cases) and the treatment group (43 cases) according to the computer random arrangement method. Patients in the control group were *po* administered with Loxoprofen Sodium Tablets, 60 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Gugua Extractives Injection on the basis of the control group, 50 mg added into 5% glucose injection 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 30 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the morning stiffness time, joint tenderness number, joint swelling number, VAS score, the levels of RF, anti-CCP antibody, anti-MCV antibody, HMGB1, MMP-2, and IL-33 in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of 88.37% in the treatment group was significantly higher than that of 69.05% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the morning stiffness time, joint tenderness number, joint swelling number, and VAS score of two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the morning stiffness time, joint tenderness number, joint swelling number, and VAS score in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of RF, anti-CCP antibody, and anti-MCV antibody in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and levels of RF, anti-CCP antibody, and anti-MCV antibody in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2023-01-05

作者简介: 闫立平 (1971—), 男, 北京人, 副主任医师, 本科, 研究方向为脊柱外科。E-mail: 13716016082@163.com

After treatment, the serum levels of HMGB1, MMP-2, and IL-33 in two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$). The serum levels of HMGB1, MMP-2, and IL-33 in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion Gugua Extractives Injection combined with Loxoprofen Sodium Tablets is effective in treatment of rheumatoid arthritis, can significantly reduce the symptoms and signs of patients, control the disease, reduce the inflammatory reaction, with good safety.

Key words: Gugua Extractives Injection; Loxoprofen Sodium Tablets; rheumatoid arthritis; morning stiffness time; VAS score; RF; anti-CCP; anti-MCV antibody; HMGB1; MMP-2; IL-33

类风湿性关节炎是一种慢性进行性关节滑膜病变,属于全身性自身免疫系统病变,主要症状为关节肿痛、滑膜炎,病情易反复发作^[1]。临床治疗类风湿性关节炎以糖皮质激素、抗风湿药、非甾体抗炎药、生物制剂为主^[2]。洛索洛芬是一种非甾体抗炎药,能有效减轻类风湿性关节炎的临床症状,发挥解热、抗炎、镇痛作用^[3]。骨瓜提取物注射液是由猪四肢骨、甜瓜干燥种子提取物组成的复方制剂,能调节骨代谢、抗炎、镇痛,临床上用于类风湿性关节炎的治疗^[4]。本研究对类风湿关节炎患者采用骨瓜提取物注射液联合洛索洛芬钠片治疗,分析临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 7 月—2022 年 10 月北京中医医院怀柔医院收治的 85 例类风湿性关节炎患者。其中男 38 例,女 47 例;年龄 51~79 岁,平均(62.27±7.13)岁;病程 2~13 年,平均(7.40±2.62)年;临床分期分为 I 级 28 例、II 级 39 例、III 级 18 例。

纳入标准:(1)符合类风湿性关节炎的诊断标准^[5];(2)病情处于活动期,近 1 个月内未进行抗风湿、抗炎、免疫抑制剂等相关治疗;(3)患者自愿参加,对研究内容知情同意。

排除标准:(1)其他免疫系统、内分泌系统、血液系统病变;(2)心、肝、肺、肾等主要组织器官严重功能不全;(3)精神、认知、语言障碍;(4)明确对骨瓜提取物、洛索洛芬过敏;(5)伴有急性感染病变;(6)其他病变引起的骨关节病变;(7)关节畸形、骨折、肿瘤等病变。

1.2 药物

骨瓜提取物注射液由哈尔滨圣泰生物制药有限公司生产,规格 5 mL:25 mg,产品批号 20200513、20210401、20220209。洛索洛芬钠片由第一三共制药(上海)有限公司生产,规格 60 mg/片,产品批号 20200601、20210401、20220206。

1.3 分组与治疗方法

按计算机随机排列将所有患者分为对照组(42

例)和治疗组(43 例)。对照组中男 18 例,女 24 例;年龄 51~78 岁,平均(62.46±7.03)岁;病程 2~12 年,平均(7.29±2.51)年;临床分期分为 I 级 15 例、II 级 19 例、III 级 8 例。治疗组中男 20 例,女 23 例;年龄 53~79 岁,平均(62.08±7.22)岁;病程 2~13 年,平均(7.51±2.73)年;临床分期分为 I 级 13 例、II 级 20 例、III 级 10 例。两组患者的基线资料无明显差异,具有可比性。

对照组口服洛索洛芬钠片,60 mg/次,3 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注骨瓜提取物注射液,50 mg 加入 250 mL 5% 葡萄糖注射液中充分稀释,1 次/d。两组患者连续治疗 30 d。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

显效:晨僵时间、关节压痛数、关节肿胀数、疼痛程度等主要症状体征较治疗前降低不低于 75%;进步:晨僵时间、关节压痛数、关节肿胀数、疼痛程度等主要症状体征较治疗前降低不低于 50%;有效:晨僵时间、关节压痛数、关节肿胀数、疼痛程度等主要症状体征较治疗前降低不低于 30%;无效:晨僵时间、关节压痛数、关节肿胀数、疼痛程度等主要症状体征较治疗前降低均不足 30%。

总有效率=(显效例数+进步例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状体征 记录患者治疗前后的主要体征改善情况,包括晨僵时间、关节压痛数、关节肿胀数。采用视觉模拟评分法(VAS)评估患者的主观疼痛程度,选取 10 cm 的刻度尺,计为 0~10 分,分值越小则疼痛越轻^[7]。

1.5.2 血清指标 采集患者治疗前后空腹时 3 mL 外周静脉血,经离心、分离上层清液后,在博科 BK-1200 型自动生化分析仪上采用放射免疫法测定血清类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、抗突变型瓜氨酸波形蛋白(MCV)抗体水平;采用酶联免疫法测定血清中高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、白细胞介素-33(IL-33)水平,试剂盒均由北京沃莱士生物

公司生产。

1.6 不良反应观察

记录患者在治疗期间发生发热、皮疹、腹痛、恶心、头痛等主要不良反应的情况。

1.7 统计学处理

数据录入 SPSS 26.0 处理, 采用 χ^2 检验进行组间计数资料比较, 采用独立 t 检验进行组间计量资料比较, 采用配对 t 检验进行组内计量资料比较。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者的总有效率 88.37% 明显高于对照组的总有效率 69.05% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状体征比较

治疗后, 两组的晨僵时间、关节压痛数、关节肿胀数、VAS 评分明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 且

治疗组晨僵时间、关节压痛数、关节肿胀数、VAS 评分较对照组更低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 RF、抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体比较

治疗后, 两组的 RF、抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体水平均显著降低 ($P < 0.05$), 治疗组 RF、抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体水平较对照组降低更明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清 HMGB1、MMP-2、IL-33 水平比较

治疗后, 两组的血清 HMGB1、MMP-2、IL-33 水平低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组的血清 HMGB1、MMP-2、IL-33 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗组患者的不良反应发生率与对照组比较, 差异无统计学意义, 见表 5。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	显效/例	进步/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	7	14	8	13	69.05
治疗	43	9	18	11	5	88.37*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组晨僵时间、关节压痛数、关节肿胀数、VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on morning stiffness time, joint tenderness number, joint swelling number, and VAS score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	晨僵时间/min	关节压痛数/个	关节肿胀数/个	VAS 评分
对照	42	治疗前	41.88 ± 8.37	15.06 ± 4.38	13.49 ± 4.56	6.17 ± 1.80
		治疗后	32.16 ± 6.95*	8.12 ± 2.41*	7.27 ± 2.09*	3.36 ± 1.02*
治疗	43	治疗前	42.09 ± 8.15	15.97 ± 4.13	13.88 ± 4.12	6.35 ± 1.97
		治疗后	27.23 ± 5.04*▲	5.82 ± 1.36*▲	5.07 ± 1.35*▲	2.41 ± 0.75*▲

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 两组血清 RF、抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum levels of RF, anti-CCP antibody, and anti-MCV antibody between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	RF/(IU mL ⁻¹)	抗 CCP 抗体/(IU mL ⁻¹)	抗 MCV 抗体/(IU mL ⁻¹)
对照	42	治疗前	179.65 ± 38.06	114.87 ± 22.13	91.88 ± 14.72
		治疗后	138.13 ± 29.25*	85.13 ± 18.27*	75.35 ± 13.16*
治疗	43	治疗前	181.29 ± 36.14	115.95 ± 21.46	92.77 ± 15.08
		治疗后	115.07 ± 21.35*▲	72.36 ± 14.07*▲	63.04 ± 12.35*▲

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 两组血清 HMGB1、MMP-2、IL-33 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum levels of HMGB1, MMP-2, and IL-33 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	HMGB1/(ng mL ⁻¹)	MMP-2/(mg L ⁻¹)	IL-33/(pg mL ⁻¹)
对照	42	治疗前	10.13 ± 1.17	32.06 ± 5.11	30.98 ± 9.75
		治疗后	8.92 ± 0.95*	27.12 ± 4.68*	17.36 ± 5.07*
治疗	43	治疗前	10.29 ± 1.08	32.85 ± 5.24	31.25 ± 9.34
		治疗后	8.04 ± 0.76*▲	23.74 ± 3.93*▲	13.04 ± 4.11*▲

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	发热/例	皮疹/例	腹痛/例	恶心/例	头痛/例	发生率/%
对照	42	1	0	2	1	1	11.90
治疗	43	2	1	1	2	1	16.28

3 讨论

类风湿性关节炎在我国的发病率约为 0.2%，近年来随着老龄化的加剧，该病的患病人群也明显增多^[8]。类风湿性关节炎的主要病变特点为进行性、对称性关节滑膜病变，随着病情发展，可导致关节软骨组织结构破坏，出现关节畸形或强直，引起关节功能障碍，具有较高的致残率，若不及时有较地控制病情，可累及肝、肺、肾等多个器官，引起严重并发症^[9]。临床对类风湿性关节炎的发病机制尚未完全明了，可能与遗传、免疫功能、性激素、吸烟、营养等因素相关^[10]。

洛索洛芬能选择性抑制 COX-2 的分泌，降低前列腺素的合成和其他炎症介质的释放，发挥强效抗炎作用，临床常用于类风湿关节炎的治疗^[11]。骨瓜提取物注射液中含有多种活性肽、游离氨基酸、甜瓜提取物、微量元素等，能促进骨形成，诱导血管周围间质细胞转化为骨细胞，促进新骨形成，促使骨形态发生、蛋白分泌，有效缓解骨关节炎引起的软骨损伤，降低炎性渗出，改善局部血液循环，发挥显著抗炎，镇痛作用，临床常用于类风湿关节炎的治疗^[12]。本研究结果显示，治疗组的总有效率高于对照组，晨僵时间、关节压痛数、关节肿胀数、VAS 评分低于对照组，提示骨瓜提取物注射液联合洛索洛芬治疗类风湿性关节炎的疗效确切，可有效改善临床症状。

RF、抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体是临床上类风湿关节炎常用的诊断指标，具有较高的敏感度，检测三者水平能有助于评估病情的严重程度、疗效转

归^[13]。本研究结果显示，治疗组的血清 RF、抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体水平低于对照组，提示骨瓜提取物注射液联合洛索洛芬有助于控制类风湿性关节炎的病情发展。

IL-33 是 IL-1 家族成员，能促使 Th2 细胞的活性，促进 IL-1β、IL-6、TNF-α 等促炎因子的分泌，能与 ST2 受体结合，促进白三烯、组胺、前列腺素的激活和表达^[14]。HMGB1 是一种非组蛋白核蛋白，能与多种促炎因子结合，形成复合物，加重类风湿性关节炎的炎症反应，其水平与类风湿性关节炎的活动程度呈正相关^[15]。MMP-2 是一种特殊内肽酶，能促使胶原蛋白蛋白、多糖的降解，还能激活 MMP-9 的活性，造成瀑布样效应，在类风湿性关节炎血清、滑膜液中呈高表达^[16]。本研究结果显示，治疗组的血清 HMGB1、MMP-2、IL-33 水平低于对照组，提示骨瓜提取物注射液联合洛索洛芬可进一步降低类风湿性关节炎患者的炎症反应，有助于减轻关节的炎性损伤。本研究还发现，两组患者不良反应发生率无明显差异，提示骨瓜提取物注射液联合洛索洛芬治疗类风湿性关节炎的安全性良好，没有明显增加患者不良反应风险。

综上所述，骨瓜提取物注射液联合洛索洛芬钠片治疗类风湿性关节炎疗效好，能显著减轻患者症状体征，控制病情发展，减轻炎症反应，治疗安全性良好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 赵勇, 邹小娟, 杜彩凤. 基于现代文献的类风湿性关节

- 炎症状特点的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(7): 1221-1223.
- [2] 梁燕, 邹豪. 类风湿性关节炎药物治疗研究进展 [J]. 海军医学杂志, 2014, 35(4): 332-333.
- [3] 孙忠惠, 王爱平, 甄文华. 洛索洛芬钠联合帕夫林治疗类风湿关节炎疗效观察 [J]. 中国医药导刊, 2011, 13(9): 1607.
- [4] 付本升, 乔晋琳, 丁宇, 等. 骨瓜提取物对活动期类风湿性关节炎的疗效和安全性 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(21): 52-55.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-270.
- [6] 郑筱英. 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: 115-119.
- [7] 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): 34.
- [8] 姜宝法, 张源潮, 徐晓菲, 等. 山东沿海地区常见风湿病流行病学调查 [J]. 山东医科大学学报, 2001, 39(3): 210-211.
- [9] 李兴, 尹玉峰, 马斌, 等. 157例类风湿关节炎患者合并症及并发症的临床研究 [J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(2): 201-203.
- [10] 崔秀兰, 王国立, 魏新平. 类风湿性关节炎患者生命质量及相关因素分析 [J]. 中国医药指南, 2009, 7(16): 46-47.
- [11] 马登越, 葛群, 李晓彤, 等. 痹祺胶囊联合洛索洛芬钠治疗类风湿性关节炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(6): 1835-1838.
- [12] 董卫芹, 沈洁, 吴英, 等. 骨瓜提取物对活动期类风湿性关节炎的疗效和安全性临床分析 [J]. 中国现代医生, 2017, 55(2): 23-26.
- [13] 刘丹, 曹团平, 巩义, 等. 抗 MCV 抗体、抗 CCP 抗体及 RF 在类风湿性关节炎诊断中的应用研究 [J]. 陕西医学杂志, 2013, 42(7): 811-813.
- [14] 栾仲秋, 李秋红, 王继坤, 等. 类风湿性关节炎患者 IL-1 β 、IL-6、IL-17、IL-23 和 IL-33 炎性相关因子变化的临床意义 [J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(3): 64-65.
- [15] 李渊博, 许鹏. 高迁移率族蛋白 1(HMGB1)与类风湿性关节炎发病的关系 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(8): 1128-1132.
- [16] 陆学丹, 余学芳. 血清基质金属蛋白酶 2 和凝血功能指标在类风湿性关节炎病情活动度监测中的意义 [J]. 安徽医学, 2019, 40(11): 1230-1232.

[责任编辑 解学星]