

强骨胶囊联合依托考昔治疗膝骨性关节炎的临床研究

殷建伟¹, 常强省¹, 杨占军¹, 胡丽丽²

1. 安阳市人民医院 骨二科, 河南 安阳 455000

2. 河南中医药大学第一附属医院 儿科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨强骨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 2021 年 3 月—2022 年 12 月安阳市人民医院收治的 88 例膝骨性关节炎患者作为研究对象, 根据随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 44 例。对照组口服依托考昔片, 1 片/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服强骨胶囊, 1 粒/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 1 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组患者膝关节活动度、主观疼痛程度、病情程度和关节液炎症因子水平。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为 95.45%, 高于对照组的总有效率 79.55%, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的屈曲角度、过伸角度明显高于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的屈曲角度、过伸角度明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的视觉模拟评分法 (VAS)、骨性关节炎评估量表 (WOMAC) 评分均明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组 VAS、WOMAC 评分均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组关节液中基质金属蛋白酶-13 (MMP-13)、金属蛋白酶组织抑制因子-1 (TIMP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平均显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组的关节液中 MMP-13、TIMP-1、TNF- α 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 强骨胶囊联合依托考昔片治疗膝骨性关节炎疗效确切, 能提高膝关节活动度, 减轻疼痛和病情, 降低炎症损伤, 且安全性良好。

关键词: 强骨胶囊; 依托考昔片; 膝骨性关节炎; VAS 评分; WOMAC 评分; 屈曲角度; 过伸角度; 基质金属蛋白酶-13; 金属蛋白酶组织抑制因子-1; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)06-1447-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.06.026

Clinical study on Qianggu Capsules combined with etokoxi in treatment of knee osteoarthritis

YIN Jian-wei¹, CHANG Qiang-sheng¹, YANG Zhan-jun¹, HU Li-li²

1. Department of Orthopedics, the People's Hospital of Anyang City, Anyang 455000, China

2. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Qianggu Capsules combined with Etocoxi Tablets in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** Patients (88 cases) with knee osteoarthritis in the People's Hospital of Anyang City from March 2021 to December 2022 were divided into control and treatment groups according to the random number table method, and each group had 44 cases. Patients in the control group were *po* administered with Etocoxi Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Qianggu Capsules on the basis of the control group, 1 grain/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the knee joint range of motion, subjective pain level, severity of illness, and levels of inflammatory factors in joint fluid in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 95.45%, which was higher than that of the control group (79.55%), and the difference between groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the flexion angle and hyperextension angle of two groups were significantly higher than before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the flexion angle and hyperextension angle in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the VAS scores and WOMAC scores of two groups were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$), and the VAS scores and WOMAC scores of the treatment group

收稿日期: 2023-03-01

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题 (20-21ZY2024)

作者简介: 殷建伟 (1971—), 男, 河南安阳人, 主治医师, 从事骨科疾病诊断与治疗。E-mail: jianwei000890@163.com

were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of MMP-13, TIMP-1, and TNF- α in joint fluid of two groups were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$), and the levels of MMP-13, TIMP-1, and TNF- α in joint fluid of two groups were significantly lower than those of control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Qianggu Capsules combined with Etocoxi Tablets has definite efficacy in treatment of knee osteoarthritis, which can reduce pain and disease, improve knee motion, reduce inflammation and injury, and has good safety.

Key words: Qianggu Capsules; Etocoxi Tablets; knee osteoarthritis; VAS score; WOMAC score; flexion angle; hyperextension angle; MMP-13; TIMP-1; TNF- α

膝骨性关节炎是以退行性关节病理改变的关节病变,通常是由过度劳累、创伤、退行性病变引起,发病部位可累积软骨、滑膜组织^[1]。膝骨性关节炎的临床治疗以药物控制为主,常用药物包括非甾体抗炎药、阿片类镇痛药、缓解关节肿痛药、免疫抑制剂等^[2]。依托考昔能特异性抑制还原氧化酶 2 的分泌,阻止前列腺素、血栓素的合成,发挥镇痛、抗炎退热的作用,临床常用于骨性关节炎的治疗^[3]。强骨胶囊是由骨碎补中提取的有效成分组成,能补肝益肾、强筋壮骨、止痛,常用于肝肾亏虚引起的骨痿^[4]。本研究对膝骨性关节炎患者使用强骨胶囊联合依托考昔片治疗,以期获得更佳疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 3 月—2022 年 12 月安阳市人民医院收治的 88 例膝骨性关节炎患者作为研究对象。男 38 例,女 50 例;年龄 45~79 岁,平均(61.30±5.61)岁;病程 1~11 年,平均(5.54±1.69)年;病变部位分为右侧 43 例、左侧 45 例;骨关节分级分为 I 级 51 例、II 级 37 例。

纳入标准:(1)均满足膝骨性关节炎的诊断标准^[5],单膝患病;(2)对研究内容知情同意;(3)心电图基本正常。

排除标准:(1)机体主要器官功能不全;(2)痛风、类风湿、骨肿瘤、骨结核、骨质疏松症、骨折等其他影响骨关节病变;(3)对强骨胶囊、依托考昔过敏;(4)膝关节手术治疗史;(5)精神、智力、语言障碍;(6)凝血功能、造血功能障碍;(7)近 14 d 有抗炎药、镇痛药、激素药治疗史。

1.2 药物

强骨胶囊由北京岐黄医药股份有限公司生产,规格 0.25 g/粒,产品批号 20210207、20220120。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 20210104、20220109。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字表法将所有患者分为对照组和治

疗组,每组各 44 例。对照组中男 18 例,女 26 例;年龄 45~77 岁,平均(61.13±5.40)岁;病程 1~10 年,平均(5.25±1.62)年;病变部位分为右侧 20 例、左侧 24 例;骨关节分级分为 I 级 24 例、II 级 20 例。治疗组中男 20 例,女 24 例;年龄 48~79 岁,平均(61.47±5.82)岁;病程 1~11 年,平均(5.83±1.76)年;病变部位分为右侧 23 例、左侧 21 例;骨关节分级分为 I 级 27 例、II 级 17 例。两组患者的资料无明显差异,存在可比性。

对照组口服依托考昔片,1 片/次,1 次/d。治疗组在对照组基础上口服强骨胶囊,1 粒/次,3 次/d。两组患者连续治疗 1 个月。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

治愈:关节疼痛、肿胀完全消失,膝关节功能复常;好转:关节疼痛、肿胀好转,膝关节功能提高;无效:未达到好转标准。

总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 膝关节活动度 在治疗前后由骨科专业医师使用 DP-GJJ 型关节角度尺(北京亚欧德鹏科技有限公司)测量膝关节的活动度,包括屈曲角度、过伸角度。

1.5.2 疼痛程度 采用视觉模拟评分法(VAS)对患者的主观疼痛进行评估。VAS 评分分值为 0~10 分,评分越高则疼痛越剧烈^[7]。

1.5.3 病情程度 治疗前后采用骨性关节炎评估量表(WOMAC)对患者的病情进行评估。WOMAC 分为生活质量、僵硬、疼痛、关节功能等共 22 个问题,每个问题分为 0~4 分,WOMAC 评分总分 88 分,评分越小则病情越轻^[8]。

1.5.4 关节液炎症因子 在治疗前后,患者取仰卧位,患侧局部麻醉,采集 3 mL 关节液,经离心处理取上层清液,在美国 Awareness 4700 型全自动酶标仪测定关节液中基质金属蛋白酶-13(MMP-13)、金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,按照试剂盒的操作规范,试

剂盒均购自上海齐态生物公司。

1.6 不良反应观察

记录患者出现失眠、腹痛、呕吐、皮疹、口干、便秘的情况。

1.7 统计学处理

数据采用 SPSS 25.0 处理数据, 以 χ^2 检验进行组间的计数资料比较, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 以独

立 t 检验进行组间计量资料比较, 以配对 t 检验进行组内计量资料比较。

2 结果

2.1 两组总有效率比较

治疗后, 治疗组的总有效率为 95.45%, 高于对照组的总有效率 79.55%, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

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	20	15	9	79.55
治疗	44	24	18	2	95.45*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组的膝关节活动度比较

治疗后, 两组患者的屈曲角度、过伸角度明显高于治疗前 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组的屈曲角度、过伸角度明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组屈曲角度、过伸角度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on flexion angle and hyperextension angle between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	屈曲角度/(°)	过伸角度/°
对照	44	治疗前	108.17 ± 5.49	1.62 ± 0.54
		治疗后	119.54 ± 6.06*	2.20 ± 0.67*
治疗	44	治疗前	109.38 ± 5.27	1.57 ± 0.51
		治疗后	131.46 ± 6.81*▲	3.18 ± 1.06*▲

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

2.3 两组的疼痛和病情比较

治疗后, 两组的 VAS、WOMAC 评分均明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组 VAS、WOMAC 评分均明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组的关节液炎症因子水平比较

治疗后, 两组关节液中 MMP-13、TIMP-1、TNF- α 水平均显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组的关节液中 MMP-13、TIMP-1、TNF- α 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗组不良反应发生率为 15.91%, 与对照组的 11.36% 比较, 差异无统计学意义, 见表 5。

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

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

组别	n/例	观察时间	VAS 评分	WOMAC 评分
对照	44	治疗前	7.09 ± 2.14	60.20 ± 9.80
		治疗后	3.20 ± 1.05*	35.06 ± 8.13*
治疗	44	治疗前	7.13 ± 2.09	60.59 ± 9.76
		治疗后	2.36 ± 0.61*▲	26.14 ± 7.20*▲

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

3 讨论

膝骨性关节炎常见临床表现为关节疼痛、活动受限、僵硬, 若不及时治疗可导致关节畸形, 严重影响患者日常活动^[9]。膝骨性关节炎通常是由于软骨退变所引发, 造成关节肿胀、疼痛, 其主要病理变化为滑膜组织中巨噬细胞的活化产生大量炎症介质, 导致关节腔内发生非感染性炎症反应, 促使软骨基质降解与修复的平衡打破^[10]。在我国, 中老年为膝骨性关节炎的主要发病人群, 伴随老龄化的加剧, 膝骨性关节炎的患病人群逐年提高^[11]。

依托考昔具有强效抗炎、镇痛、解热作用, 治疗膝骨性关节炎时可有效减轻患者的疼痛症状^[12]。中医认为, 膝骨性关节炎的发病病机为肝肾亏虚, 风寒湿邪乘虚侵入骨骼, 引起肿胀、疼痛症状^[13]。强骨胶囊的主要活性成分为骨碎补总黄酮, 能补肝肾益肾、强筋壮骨、活血续伤, 符合该病的病机, 还能抑制破骨细胞分化, 调节雌二醇和降钙素的水平,

表 4 两组关节液中 MMP-13、TIMP-1、TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on the levels of MMP-13, TIMP-1 and TNF- α in joint fluid between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MMP-13/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	TIMP-1/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	TNF- α /($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	44	治疗前	4.57 \pm 1.60	481.27 \pm 79.20	42.07 \pm 8.35
		治疗后	3.61 \pm 0.89*	387.31 \pm 58.47*	33.14 \pm 6.76*
治疗	44	治疗前	4.68 \pm 1.41	486.29 \pm 75.13	42.98 \pm 8.12
		治疗后	2.72 \pm 0.67* \blacktriangle	320.54 \pm 49.65* \blacktriangle	27.32 \pm 5.40* \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 5 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	失眠/例	腹痛/例	呕吐/例	皮疹/例	口干/例	便秘/例	发生率/%
对照	44	1	1	1	2	0	0	11.36
治疗	44	1	1	2	1	1	1	15.91

促进骨细胞生长, 调解软骨下骨代谢, 临床可用于骨性关节炎的治疗^[14]。本研究结果发现, 治疗组较对照组的总有效率更高, 屈曲角度、过伸角度高于对照组, VAS、WOMAC 评分的降低程度优于对照组, 提示强骨胶囊联合依托考昔有助于提高膝骨性关节炎的疗效, 进一步减轻患者的疼痛症状, 提高膝关节的活动度, 控制病情发展。

TNF- α 是免疫调节因子, 可促使 IL-6、IL-8 等炎症因子的释放, 促进内皮细胞黏附分子的合成, 可加剧滑膜炎反应^[15]。TIMP-1 是一种基质金属蛋白酶抑制剂, 能与活化的基质金属蛋白酶结合, 阻止软骨细胞外基质降解, 其水平与降解程度呈正相关^[16]。MMP-13 是一种特异性 II 型胶原蛋白的降解酶, 能促使关节软骨中结缔组织胶原蛋白的降解, 加重关节软骨的破坏程度, 还能刺激滑膜细胞产生前列腺素, 促使纤维蛋白酶原转变为纤溶酶, 加重软骨和骨组织的破坏, 参与骨性关节炎的发生、发展^[17]。本研究结果显示, 治疗组的关节液中 MMP-13、TIMP-1、TNF- α 水平低于对照组, 提示强骨胶囊联合依托考昔能进一步减轻膝骨性关节炎患者关节液中炎症因子的释放, 有助于降低胶原蛋白降解, 缓解关节和软骨组织的破坏。本研究结果还显示, 治疗组和对照组的不良反应无明显差异, 表明强骨胶囊联合依托考昔治疗膝骨性关节炎的药物安全性良好, 没有明显增加患者发生不良反应的风险。

综上所述, 强骨胶囊联合依托考昔片治疗膝骨性关节炎疗效确切, 能提高膝关节活动度, 减轻疼

痛和病情, 降低炎症损伤, 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] 张雷, 吴坤鸿, 赵广钰, 等. 膝骨性关节炎病因分析及临床治疗的研究进展 [J]. 中国保健营养, 2020, 30(32): 51.
- [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] 印卫锋, 陈苏, 李文凯, 等. 硫酸氨基葡萄糖联合依托考昔治疗膝骨性关节炎的临床研究 [J]. 骨科, 2016, 7(3): 190-194.
- [4] 张琴. 强骨胶囊联合早期量化功能锻炼对老年膝骨性关节炎患者 NF- κ B 通路的影响 [J]. 西部中医药, 2021, 34(10): 135-138.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(6): 416-419.
- [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] 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] Mcconnell S, Kolopack P, Davis A M. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): A review of its utility and measurement properties [J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 45(5): 453-461.
- [9] 黄梁江, 史巍巍, 陆敏. 膝关节骨性关节炎的康复治疗新进展 [J]. 中国康复, 2022, 37(4): 252-256.
- [10] 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.
- [11] 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.

- [12] 李向阳, 刘宝玉. 补肾壮骨汤联合依托考昔治疗老年膝骨性关节炎的疗效及对患者血清骨代谢指标水平的影响分析 [J]. 贵州医药, 2022, 46(4): 612-613.
- [13] 暴海淳. 浅谈中医药辩证治疗膝关节骨性关节炎 [J]. 中外健康文摘, 2009, 6(21): 261-262.
- [14] 王跃辉, 程慧, 白玉. 浮针疗法配合强骨胶囊治疗膝骨性关节炎 80 例临床研究 [J]. 中医临床研究, 2016, 8(21): 99-100.
- [15] 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.
- [16] 鲁海, 卢超, 张嘉良, 等. 膝骨性关节炎患者关节液中 MMP-7、MMP-9、TIMP-1、TNF- α 的表达及意义 [J]. 中国医药科学, 2015, 5(22): 11-15.
- [17] 郭健, 邢乾龙, 胡滨, 等. IL-1 β 、IL-1 和 MMP-13 在膝关节骨性关节炎中的表达及临床意义 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(8): 1363-1366.

[责任编辑 解学星]