

穿龙骨刺片联合玻璃酸钠治疗早中期膝骨关节炎的临床研究

许瑞丽¹, 范田¹, 郭晓芳¹, 宋诗伟²

1. 河南省胸科医院 药剂科, 河南 郑州 450003

2. 河南省胸科医院 骨科, 河南 郑州 450003

摘要: **目的** 探讨穿龙骨刺片联合玻璃酸钠注射液治疗早中期膝骨关节炎的临床效果。**方法** 选择河南省胸科医院 2019 年 6 月到 2021 年 6 月收治的早中期膝骨关节炎患者 160 例, 将入选的患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 各 80 例。对照组膝关节腔内注射玻璃酸钠注射液, 1 支/次, 1 次/周。治疗组患者在对照组治疗方法的基础上口服穿龙骨刺片, 6~8 片/次, 3 次/d。两组连续治疗 5 周。比较两组的临床疗效、临床症状、血清指标。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率 (93.75%) 高于对照组 (80.00%, $P < 0.05$)。治疗后, 两组视觉模拟评分法 (VAS) 评分、西大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数 (WOMAC) 评分均下降 ($P < 0.05$), 治疗组 VAS 评分、WOMAC 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血沉 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP)、I 型胶原羧基端肽 β 降解产物 (β -CTX)、前列腺素 E_2 (PGE₂)、P 物质 (SP)、多巴胺 (DA)、5-羟色胺 (5-HT) 水平下降, I 型胶原羧基末端肽 (PICP)、骨钙素 (BGP) 水平升高 ($P < 0.05$), 治疗组 ESR、CRP、 β -CTX、PGE₂、SP、DA、5-HT 水平低于对照组, PICP、BGP 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 穿龙骨刺片联合玻璃酸钠注射液治疗早中期膝骨关节炎可有效改善患者的临床症状, 调节骨代谢和疼痛介质水平。

关键词: 穿龙骨刺片; 玻璃酸钠注射液; 膝骨关节炎; VAS 评分; WOMAC 评分; C 反应蛋白; 骨钙素

中图分类号: R982 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)01-0200-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.01.033

Clinical study on Chuanlong Guci Tablets combined with sodium hyaluronate in treatment of knee osteoarthritis in early and middle stage

XU Ruili¹, FAN Tian¹, GUO Xiaofang¹, SONG Shiwei²

1. Department of Pharmacy, Henan Provincial Chest Hospital, Zhengzhou 450003, China

2. Department of Orthopedics, Henan Chest Hospital, Zhengzhou 450003, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of Chuanlong Guci Tablets combine with Sodium Hyaluronate Injection in treatment of knee osteoarthritis in early and middle stage. **Methods** Patients (160 cases) with knee osteoarthritis in early and middle stage in Henan Provincial Chest Hospital from June 2019 to June 2021 were divided into control (80 cases) and treatment (80 cases) groups according to random number tablet method. Patients in the control group was injected with Sodium Hyaluronate Injection into the knee joint cavity, 1 dose/time, once weekly. Patients in the treatment group were *po* administered with Chuanlong Guci Tablets on the basis of the control group, 6 — 8/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 5 weeks. The clinical efficacies, clinical symptoms, and serum indicators in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (93.75%) was higher than 80.00% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, VAS score and WOMAC score of two groups were decreased ($P < 0.05$), and VAS score and WOMAC score of the treatment group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ESR, CRP, β -CTX, PGE₂, SP, DA, 5-HT, PICP, and BGP in two groups were decreased ($P < 0.05$), and the levels of ESR, CRP, β -CTX, PGE₂, SP, DA, 5-HT, PICP, and BGP in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Chuanlong Guci Tablets combined with Sodium Hyaluronate Injection in treatment of knee osteoarthritis in early and middle stage patients can effectively improve the clinical symptoms, and regulate bone metabolism and pain mediator levels.

Key words: Chuanlong Guci Tablets; Sodium Hyaluronate Injection; knee osteoarthritis; VAS score; WOMAC score; CRP; BGP

收稿日期: 2023-09-22

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (LHGJ2021236)

作者简介: 许瑞丽 (1987—), 女, 河南新野人, 主管药师, 本科, 研究方向为药学与药物临床。E-mail: xuruli2023@163.com

膝骨关节炎是一种以关节软骨的退行性病变和继发性骨质增生为主要病理改变的骨伤疾病,可严重影响患者生活质量^[1]。早中期膝骨关节炎的症状较轻,临床常给予药物对症治疗处理即可有效缓解患者症状,改善膝关节功能^[2]。玻璃酸钠关节腔注射治疗是早中期膝骨关节炎患者的常用治疗方式之一,其主要成分作用于软骨,可以起到润滑关节、营养和保护软骨作用,从而有效改善早中期膝骨关节炎的临床症状,但其作用效果需要进一步提升^[3]。穿龙骨刺片是中药制剂,具有活血止痛、补肾健骨的功效,常应用于骨性疾病的治疗^[4]。本研究对早中期膝骨关节炎患者予以穿龙骨刺片联合玻璃酸钠关节腔注射治疗,取得了不错的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择河南省胸科医院2019年6月到2021年6月收治的早中期膝骨关节炎患者160例。男88例,女72例;年龄50~78岁,平均 (61.90 ± 5.84) 岁;病程6个月~4年,平均 (1.84 ± 0.33) 年;Kellgren-Lawrence (K-L) 分级: I级54例, II级49例, III级57例。本研究经河南省胸科医院伦理委员会审批通过,编号2019伦审第(04-026)号。

纳入标准:(1)膝骨关节炎的诊断标准参照《膝骨关节炎阶梯治疗专家共识(2018年版)》^[5],均经过X线或计算机断层扫描(CT)等影像学检查确诊,均为K-L分级I~III级者;(2)对本研究用药无过敏、禁忌证者;(3)均签订知情同意书。

排除标准:(1)合并心肺、肝肾等重要脏器功能不全者;(2)合并类风湿性关节炎、化脓性关节炎、骨肿瘤、骨结核等疾病者;(3)精神疾病、沟通障碍者;(4)继发性膝骨关节炎者;(5)合并有明显关节积液者;(6)K-L分级IV级者。

1.2 分组和治疗方法

将入选的患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组,各80例。对照组中男43例,女37例;年龄51~78岁,平均 (61.84 ± 5.27) 岁;病程6个月~3年,平均 (1.86 ± 0.37) 年;K-L分级: I级26例, II级26例, III级28例。治疗组中男45例,女35例,年龄50~76岁,平均 (61.96 ± 6.14) 岁;病程8个月~4年,平均 (1.82 ± 0.41) 年;K-L分级: I级28例, II级23例, III级29例。两组一般资料比较无差异,具有可比性。

对照组膝关节腔内注射玻璃酸钠注射液(上海

昊海生物科技股份有限公司,规格2.5 mL:25 mg,批号20190316、20200514、20210112),1支/次,1次/周。治疗组在对照组治疗方法的基础上口服穿龙骨刺片(太极集团重庆桐君阁药厂有限公司,规格0.5 g/片,批号20190425、20200618、20210215),6~8片/次,3次/d。两组连续治疗5周。

1.3 临床疗效判定依据^[6]

临床控制:疼痛等症状消失,关节活动、X线均正常;显效:X线提示明显好转,关节活动不受限,疼痛等症状消失;有效:X线提示有所好转,关节活动轻度受限,疼痛等症状基本消除;无效:X线无改变,疼痛等症状、关节活动无明显改善。

总有效率=(临床控制例数+显效例数+有效例数)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 临床症状 治疗前后采用视觉模拟评分法(VAS)、西大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)量表评估患者的临床症状改善情况。其中VAS评分共10分,分数越低疼痛越轻^[7]。WOMAC评分内容包括关节疼痛(5项)、日常生活受限(17项)、关节僵硬(2项),按照从无到重分别计0、1、2、3、4分,总分96分,分数越高关节功能受限越重^[8]。

1.4.2 血清指标 治疗前后采集患者清晨空腹静脉血6 mL,2 900 r/min(离心半径8 cm)离心12 min,获取上清液,保存待检测。采用放射免疫法检测血清C反应蛋白(CRP,北京核海高技术有限公司试剂盒)和I型前胶原羧基末端肽(PICP,上海信裕生物科技有限公司试剂盒)水平。采用魏氏法检测血沉(ESR,上海酶联生物科技有限公司试剂盒)。采用酶联免疫吸附法测定骨代谢指标骨钙素(BGP,上海烜雅生物科技有限公司试剂盒)、I型胶原羧基末端肽 β 降解产物(β -CTX,上海抚生实业有限公司试剂盒)水平和疼痛介质前列腺素E₂(PGE₂,上海酶研生物科技有限公司试剂盒)、P物质(SP,上海瓦兰生物科技有限公司试剂盒)、5-羟色胺(5-HT,深圳市科润达生物工程有限公司试剂盒)、多巴胺(DA,上海抚生实业有限公司试剂盒)水平。

1.5 不良反应观察

观察两组患者药物过敏、白细胞减少、消化道反应、肝肾功能异常等发生情况。

1.6 统计学方法

采用SPSS 24.00进行数据分析,骨代谢指标和

疼痛介质等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验。疗效、不良反应发生率等计数资料以例 (百分数) 表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

治疗后, 治疗组的总有效率 (93.75%) 高于对照组 (80.00%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状对比

治疗后, 两组 VAS 评分、WOMAC 评分均下降 ($P < 0.05$), 治疗组 VAS 评分、WOMAC 评分低于

对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清指标对比

治疗后, 两组 ESR、CRP 水平下降 ($P < 0.05$), 治疗组 ESR、CRP 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组骨代谢指标对比

治疗后, 两组 PICP、BGP 水平升高, β -CTX 水平下降 ($P < 0.05$), 治疗组患者 PICP、BGP 水平高于对照组, β -CTX 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	80	24	19	21	16	80.00
治疗	80	35	24	16	5	93.75*

与对照组相比: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ compared with the control group.

表 2 两组 VAS 评分、WOMAC 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on VAS scores and WOMAC scores 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	80	5.26 $\pm$ 0.41	2.71 $\pm$ 0.38*	54.93 $\pm$ 6.52	29.24 $\pm$ 5.49*
治疗	80	5.31 $\pm$ 0.43	1.84 $\pm$ 0.29*▲	55.34 $\pm$ 6.69	21.88 $\pm$ 4.37*▲

与同组治疗前相比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后相比较: ▲ $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ compared with same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ compared with control group after treatment.

表 3 两组 ESR、CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on levels of ESR and CRP between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	ESR/(mm h ⁻¹)		CRP/(mg L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	80	15.32 $\pm$ 3.29	9.71 $\pm$ 2.84*	12.35 $\pm$ 2.54	8.87 $\pm$ 1.89*
治疗	80	15.78 $\pm$ 2.84	7.19 $\pm$ 2.07*▲	12.57 $\pm$ 3.43	5.43 $\pm$ 1.32*▲

与同组治疗前相比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后相比较: ▲ $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ compared with same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ compared with control group after treatment.

表 4 两组骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on bone metabolism indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PICP/(μ g L ⁻¹)	BGP/(μ g L ⁻¹)	β -CTX/(μ g L ⁻¹)
对照	80	治疗前	88.36 $\pm$ 8.37	4.43 $\pm$ 0.46	0.62 $\pm$ 0.09
		治疗后	107.73 $\pm$ 10.46*	6.97 $\pm$ 0.39*	0.53 $\pm$ 0.08*
治疗	80	治疗前	88.95 $\pm$ 8.38	4.39 $\pm$ 0.48	0.61 $\pm$ 0.11
		治疗后	121.47 $\pm$ 13.72*▲	8.52 $\pm$ 0.66*▲	0.39 $\pm$ 0.07*▲

与同组治疗前相比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后相比较: ▲ $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ compared with same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ compared with control group after treatment.

2.5 两组疼痛介质对比

治疗后，两组血清 PGE₂、SP、DA、5-HT 水平

显著下降 ($P<0.05$)，且治疗组血清 PGE₂、SP、DA、5-HT 水平低于对照组 ($P<0.05$)，见表 5。

表 5 两组疼痛介质比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on pain mediators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PGE ₂ /(μg L ⁻¹)	SP/(μg L ⁻¹)	DA/(μg L ⁻¹)	5-HT/(μg L ⁻¹)
对照	80	治疗前	297.19±24.61	204.62±23.79	16.28±2.79	769.04±51.62
		治疗后	258.02±29.58*	173.18±26.45*	12.07±2.83*	596.95±48.69*
治疗	80	治疗前	296.84±30.67	203.93±20.59	16.34±2.46	768.57±43.68
		治疗后	217.71±28.74*▲	149.24±25.48*▲	9.82±1.59*▲	425.18±39.73*▲

与同组治疗前相比较：* $P<0.05$ ；与对照组治疗后相比较：▲ $P<0.05$ 。
* $P<0.05$ compared with same group before treatment; ▲ $P<0.05$ compared with control group after treatment.

2.6 两组不良反应对比

两组均未见严重的不良反应。

3 讨论

膝关节炎是临床上常见的骨关节退行性疾病，其发病机制复杂，涉及年龄、创伤、内分泌、关节异常、炎症等多种因素^[9]。目前临床对于早中期膝关节炎的治疗目的以缓解患者疼痛为主，药物多使用软骨保护药物、非甾体抗炎镇痛药物^[10-11]。

玻璃酸钠是一种高分子多糖体生物材料，采用外源性玻璃酸钠治疗有助于重新形成自然屏障，防止软骨基质破坏和消失，从而达到治疗膝关节炎的目的^[12]。穿龙骨刺片是一种中药制剂，组分包括穿山龙、淫羊藿、狗脊、川牛膝、熟地黄、枸杞子，具有补肾、健骨、活血、止痛的功效，常用于各种部位的骨性关节炎、骨质增生、骨刺产生的疼痛治疗^[4]。本研究结果显示，与单纯使用玻璃酸钠相比，穿龙骨刺片联合玻璃酸钠关节腔注射治疗早中期膝关节炎，可减轻患者疼痛，调节 ESR、CRP 等相关因子的水平，进一步提高临床治疗效果。

PICP、BGP、β-CTX 是临床常见的骨代谢指标。BGP 参与体内成骨细胞的分化，并调节骨吸收，机体内 BGP 升高表示骨形成速率加快^[13]。PICP 水平越高，代表体内 I 型胶原合成加快，骨形成活跃^[14]。β-CTX 在体内升高，表示骨吸收加快、骨质流失增加^[15]。本研究结果显示，穿龙骨刺片联合玻璃酸钠关节腔注射治疗可有效调节早中期膝关节炎患者的骨代谢指标。膝关节炎患者常伴随疼痛症状。SP 是机体内主要负责疼痛信息传递的伤害性刺激神经肽^[16]。PGE₂ 在炎症发生初期即可大量产生，可激活周围感觉神经末梢 EP 受体，强化痛感^[17]。DA^[18]、5-HT^[19] 为外周疼痛介质，可对感觉末梢神经进行刺激，使机体产生痛觉。本研究结果显示，

穿龙骨刺片联合玻璃酸钠关节腔注射治疗可有效调节早中期膝关节炎患者的疼痛介质水平。

综上所述，穿龙骨刺片联合玻璃酸钠治疗早中期膝关节炎可有效改善患者的临床症状，调节骨代谢和疼痛介质水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突
参考文献

[1] Jang S, Lee K, Ju J H. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2619.

[2] 刘倩, 李海波, 张琪, 等. 中西医结合外治法治疗早中期膝关节炎的疗效观察 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2022, 28(6): 790-794.

[3] 江水华, 郭开今, 项洁, 等. 玻璃酸钠关节腔注射治疗对膝关节炎患者膝关节功能、日常活动能力以及生活质量的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(35): 6860-6864.

[4] 滕元平, 时宝振, 赵全阳, 等. 穿龙骨刺片联合艾瑞昔布治疗膝关节炎的疗效及对氧化应激的影响 [J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(8): 1674-1677.

[5] 中华医学会骨科分会关节外科学组, 吴阶平医学基金会骨科学专家委员会. 膝关节炎阶梯治疗专家共识 (2018 年版) [J]. *中华关节外科杂志: 电子版*, 2019, 13(1): 124-130.

[6] 郑筱萸. 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: 349-354.

[7] Faiz K W. VAS--visual analog scale [J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2014, 134(3): 323.

[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] Lespasio M J, Piuizzi N S, Husni M E, et al. Knee

- osteoarthritis: A primer [J]. *Perm J*, 2017, 21(3): 16-183.
- [10] Tang J Z, Nie M J, Zhao J Z, *et al.* Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15(1): 403.
- [11] Siddiq M A B, Clegg D, Jansen T L, *et al.* Emerging and new treatment options for knee osteoarthritis [J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2022, 18(1): 20-32.
- [12] 王志强, 许丹, 冯创. 壮骨关节胶囊联合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(1): 126-129.
- [13] Komori T. Functions of osteocalcin in bone, pancreas, testis, and muscle [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7513.
- [14] Szeremeta A, Jura-Póltorak A, Komosińska-Vashev K, *et al.* The association between insulin-like growth factor 1 (IGF-1), IGF-binding proteins (IGFBPs), and the carboxyterminal propeptide of type I procollagen (PICP) in pre- and postmenopausal women with rheumatoid arthritis [J]. *Scand J Rheumatol*, 2017, 46(3): 171-179.
- [15] 束婷婷. 血清 25 羟维生素 D、TRACP-5b、PINP、 β -CTX 在绝经期骨质疏松病人中的检测意义 [J]. *实用老年医学*, 2022, 36(12): 1273-1276.
- [16] Zieglgänsberger W. Substance P and pain chronicity [J]. *Cell Tissue Res*, 2019, 375(1): 227-241.
- [17] Kawahara K, Hohjoh H, Inazumi T, *et al.* Prostaglandin E₂-induced inflammation: Relevance of prostaglandin E receptors [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851(4): 414-421.
- [18] Klein M O, Battagello D S, Cardoso A R, *et al.* Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39(1): 31-59.
- [19] Liu Q Q, Yao X X, Gao S H, *et al.* Role of 5-HT receptors in neuropathic pain: potential therapeutic implications [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 104949.

【责任编辑 解学星】