

## 虎力散胶囊联合双醋瑞因治疗膝骨性关节炎的临床研究

赵晓萌<sup>1</sup>, 董柳宏<sup>2</sup>, 崔泽军<sup>1</sup>, 刘桓江<sup>1</sup>, 孙辉<sup>1</sup>, 李志强<sup>1</sup>

1. 唐山市人民医院 骨科, 河北 唐山 063000

2. 唐山市人民医院 体检中心, 河北 唐山 063000

**摘要:** **目的** 探讨虎力散胶囊联合双醋瑞因胶囊治疗膝骨性关节炎的疗效。**方法** 选取唐山市人民医院在 2021 年 2 月—2023 年 1 月收治的 104 例膝骨性关节炎患者, 按照随机数字表法将所有患者分为对照组 (52 例) 和治疗组 (52 例)。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虎力散胶囊, 1 粒/次, 2 次/d。两组患者持续 4 周。比较两组的临床疗效、患侧症状、关节功能和血清指标。**结果** 治疗组的总有效率为 92.31%, 对照组的总有效率为 76.92%, 组间比较差异显著 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组的数字疼痛量表 (NRS) 评分、晨僵时间、骨关节炎指数 (WOMAC) 评分以及血清血小板反应蛋白-1 (TSP-1)、白细胞介素 (IL)-15、葡萄糖-6-磷酸异构酶 (GPI) 水平低于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组各指标均比对照组低 ( $P < 0.05$ )。**结论** 膝骨性关节炎经虎力散胶囊联合双醋瑞因胶囊治疗, 临床疗效进一步提高, 患者临床症状明显减轻, 膝关节功能明显好转, 炎症损伤得到减轻。

**关键词:** 虎力散胶囊; 双醋瑞因胶囊; 膝骨性关节炎; 数字疼痛量表评分; 骨关节炎指数评分; 血小板反应蛋白-1; 白细胞介素-15; 葡萄糖-6-磷酸异构酶

中图分类号: R982 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)04-0990-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.04.030

## Clinical study on Hulisan Capsules combined with diacerein in treatment of knee osteoarthritis

ZHAO Xiaomeng<sup>1</sup>, DONG Liuhong<sup>2</sup>, CUI Zejun<sup>1</sup>, LIU Huanjiang<sup>1</sup>, SUN Hui<sup>1</sup>, LI Zhiqiang<sup>1</sup>

1. Department of Orthopaedics, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, China

2. Physical Examination Center, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the therapeutic effect of Hulisan Capsules combined with Diacerein Capsules in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** Patients (104 cases) with knee osteoarthritis in Tangshan People's Hospital from February 2021 to January 2023 were divided into control group (52 case) and treatment group (52 case) 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 Hulisan Capsules on the basis of the control group, 1 grain/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies, symptoms on the affected side, joint function, and serum indicators in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate was 92.31% in the treatment group, and 76.92% in the control group, and the difference between the two groups was significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the NRS score, morning rigor time, the WOMAC score, and the serum levels of TSP-1, IL-15, and GPI of two groups were lower than before treatment ( $P < 0.05$ ), and the indexes of the treatment group were lower than those of the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The clinical efficacy of treating knee osteoarthritis with the combination of Hulisan Capsules and Diacerein Capsules has been further improved, the patient's clinical symptoms have significantly alleviated, knee joint function has significantly improved, and inflammatory damage has been alleviated. **Key words:** Hulisan Capsules; Diacerein Capsules; knee osteoarthritis; NRS score; WOMAC score; TSP-1; IL-15; GPI

膝骨性关节炎的病理机制为关节软骨退行性病变或损坏, 骨质增生, 可发展为关节畸形, 肌肉萎缩, 严重者可致残<sup>[1]</sup>。膝骨性关节炎的常用治疗药物包括非甾体抗炎药、阿片类镇痛药以及玻璃酸钠、

收稿日期: 2023-11-18

基金项目: 河北省卫生健康委科研基金项目 (202111110)

作者简介: 赵晓萌 (1988—), 男, 主治医师, 硕士, 从事骨关节炎的治疗、预防、创伤骨科和骨肿瘤的治疗。E-mail: zhaoxiaomeng1008@163.com

糖皮质激素等<sup>[2]</sup>。双醋瑞因是白细胞介素(IL)-1的特异性抑制剂,能阻止IL-1转化酶的活化,抑制IL-1 $\beta$ 的分泌,显著减轻局部炎症反应,降低多种炎症介质的释放,减少软骨组织的炎性损伤,延缓膝骨性关节炎的病情进展<sup>[3]</sup>。虎力散胶囊能祛风除湿、活血散瘀、消肿止痛、补肝益肾、强筋健骨,具有抗炎、调节免疫功能,用于膝骨性关节炎的治疗<sup>[4]</sup>。为提高膝骨性关节炎的治疗效果,本研究采用虎力散胶囊联合双醋瑞因胶囊进行了治疗。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取唐山市人民医院在2021年2月—2023年1月收治的104例膝骨性关节炎患者。男61例、女43例;年龄43~73岁,平均(55.19 $\pm$ 8.23)岁;病程6~31个月,平均(19.47 $\pm$ 4.31)个月;左侧58例、右侧46例;临床分级I级20例、II级47例、III级37例。本研究经唐山市人民医院伦理委员会批准(批准号SQ20230112号)。

纳入标准:(1)符合膝骨性关节炎的临床诊断标准<sup>[5]</sup>;(2)近1个月内未进行免疫抑制剂、解热镇痛抗炎药治疗;(3)知情同意书已签订。排除标准:(1)对虎力散胶囊、双醋瑞因过敏;(2)膝关节创伤、骨折、感染等病变;(3)骨结核、骨肿瘤等疾患;(4)精神疾患;(5)药物依赖;(6)其他部位疼痛或感染;(7)其他免疫系统病变。

### 1.2 药物

双醋瑞因胶囊由阿根廷TRB Pharma S.A.生产,规格50 mg/粒,批号2012081、2109131、2207161。虎力散胶囊由云南云河药业股份有限公司生产,规格0.3 g/粒,批号20210103、20220104、20221008。

### 1.3 分组与治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组(52例)和治疗组(52例)。对照组中男32例,女20例;年龄43~73岁,平均(55.02 $\pm$ 8.11)岁;病程6~31个月,平均(19.74 $\pm$ 4.22)个月;左侧30例、右侧22例;临床分级I级9例、II级24例、III级19例。治疗组中男29例,女23例;年龄44~72岁,平均(55.36 $\pm$ 8.35)岁;病程7~30个月,平均(19.20 $\pm$ 4.40)个月;左侧28例、右侧24例;临床分级I级11例、II级23例、III级18例。两组患者的一般资料无显著差异,具有可比性。

对照组患口服双醋瑞因胶囊,1粒/次,2次/d。治疗组在对照组基础上口服虎力散胶囊,1粒/次,

2次/d。两组患者持续4周后分析疗效。

### 1.4 临床疗效评价标准<sup>[6]</sup>

治愈:体征消失,肿胀、疼痛消退,膝关节功能复常;好转:体征改善,肿胀、疼痛减轻,膝关节功能好转;无效:未达到以上标准。

总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 患侧症状** 使用数字疼痛量表(NRS)评估患者患侧的自觉疼痛程度,选取0~10共11个数字,从无痛到最痛依次增大,患者评自身感受标记相应评分<sup>[7]</sup>。记录患者治疗前后晨僵时间。

**1.5.2 关节功能** 使用骨关节炎指数(WOMAC)评估患者膝关节功能,分为17个躯体功能项目、2个僵硬项目、5个疼痛项目,共24个项目,各项目按0~4分评估,功能越差则分值越大<sup>[8]</sup>。

**1.5.3 血清指标** 采用发光免疫法测定患者血清血小板反应蛋白-1(TSP-1)、IL-15、葡萄糖-6-磷酸异构酶(GPI)水平,使用希森美康HISCL-5000型化学发光免疫仪按照卡迈舒(上海)生物公司试剂盒操作。

### 1.6 不良反应观察

观察患者出现腹泻、恶心呕吐、上腹痛的情况。

### 1.7 统计学处理

以SPSS 26.0分析数据,以 $t$ 检验比较计量资料,以 $\chi^2$ 检验比较计数资料。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗组总有效率为92.31%,对照组总有效率为76.92%,组间比较差异显著( $P<0.05$ ),见表1。

### 2.2 两组患侧症状比较

治疗后,两组的NRS评分、晨僵时间低于治疗前( $P<0.05$ ),且治疗组NRS评分、晨僵时间比对照组低( $P<0.05$ ),见表2。

### 2.3 两组关节功能比较

治疗后,两组患者的WOMAC评分比治疗前低( $P<0.05$ ),且治疗组患者WOMAC评分比对照组低( $P<0.05$ ),见表3。

### 2.4 两组血清指标比较

治疗后,两组的血清TSP-1、IL-15、GPI水平均比治疗前低( $P<0.05$ ),且治疗组的血清TSP-1、IL-15、GPI水平比对照组低( $P<0.05$ ),见表4。

### 2.5 两组不良反应比较

两组药物不良反应无明显差异,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 | 治愈/例 | 好转/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 52  | 28   | 12   | 12   | 76.92  |
| 治疗 | 52  | 31   | 17   | 4    | 92.31* |

与对照组相比: \* $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs control group.

表 2 两组的 NRS 评分、晨僵时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

| 组别 | n/例 | NRS 评分      |               | 晨僵时间/(min·次 <sup>-1</sup> ) |               |
|----|-----|-------------|---------------|-----------------------------|---------------|
|    |     | 治疗前         | 治疗后           | 治疗前                         | 治疗后           |
| 对照 | 52  | 6.03 ± 2.14 | 2.82 ± 0.75*  | 4.61 ± 1.43                 | 2.93 ± 0.78*  |
| 治疗 | 52  | 6.10 ± 2.03 | 2.17 ± 0.56*▲ | 4.72 ± 1.38                 | 2.29 ± 0.56*▲ |

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment.

表 3 两组的 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 | WOMAC 评分     |                |
|----|-----|--------------|----------------|
|    |     | 治疗前          | 治疗后            |
| 对照 | 52  | 30.45 ± 9.61 | 15.03 ± 4.22*  |
| 治疗 | 52  | 30.86 ± 9.22 | 11.54 ± 3.10*▲ |

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组的血清 TSP-1、IL-15、GPI 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on serum levels of TSP-1, IL-15, and GPI between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间 | TSP-1/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) | IL-15/( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) | GPI/( $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ) |
|----|-----|------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 对照 | 52  | 治疗前  | 320.75 ± 56.34                              | 35.99 ± 7.41                               | 0.40 ± 0.14                             |
|    |     | 治疗后  | 271.04 ± 37.83*                             | 28.27 ± 5.68*                              | 0.29 ± 0.08*                            |
| 治疗 | 52  | 治疗前  | 329.48 ± 54.12                              | 36.42 ± 7.30                               | 0.42 ± 0.13                             |
|    |     | 治疗后  | 230.16 ± 33.07*▲                            | 21.56 ± 4.99*▲                             | 0.23 ± 0.06*▲                           |

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

\* $P < 0.05$  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 incidence of adverse reactions between two groups

| 组别 | n/例 | 腹泻/例 | 恶心呕吐/例 | 上腹痛/例 | 发生率/% |
|----|-----|------|--------|-------|-------|
| 对照 | 52  | 1    | 1      | 1     | 5.77  |
| 治疗 | 52  | 2    | 2      | 1     | 9.62  |

### 3 讨论

膝骨性关节炎的主要病理特征为软骨组织退行性病变和骨质增生, 主要临床症状包括关节僵硬、疼痛、活动受限等, 常发生于中老年人, 在老龄化加剧的背景下, 膝骨性关节炎的发病人群数逐年提

高, 给患者的生活质量造成严重影响<sup>[9]</sup>。膝骨性关节炎发病与多种因素有关, 包括基础疾病、年龄、遗传、免疫等<sup>[10]</sup>。临床治疗膝骨性关节炎的治疗原则为延缓关节病变程度、改善关节功能、减轻关节疼痛。

双醋瑞因是萘醌类抗炎药物,能阻止 IL-1、NO、基质金属蛋白酶等多种炎症介质的分泌,防止软骨骨质增生,降低胶原蛋白流失,发挥抗炎、止痛作用,广泛用于膝骨性关节炎的治疗<sup>[11]</sup>。中医将膝骨性关节炎归为“痹症”的范畴,其主要病机为肝肾不足,筋骨失养,湿气瘀积,导致筋脉不通,筋骨失养,肉菱筋挛,屈伸不利<sup>[12]</sup>。虎力散胶囊是由制草乌、三七、白云参等组成,能祛风除湿、通经止痛、活血祛瘀、消肿、补中益气、强筋健骨、补肝肾益肾,适用于该病的病机<sup>[13]</sup>。本研究结果中,治疗组的总有效率比对照组高,且 NRS 评分、晨僵时间、WOMAC 评分均低于对照组。结果表明,虎力散胶囊联合双醋瑞因可提高膝骨性关节炎的疗效,显著减轻膝关节疼痛和晨僵症状,改善膝关节功能。

TSP-1 能促进软骨增生,介导细胞迁移、黏附,促进血小板聚集、血栓形成,在软骨中异常表达<sup>[14]</sup>。IL-15 能调节免疫功能,促使 NK 细胞激活,在膝骨性关节炎患者外周血中呈高表达<sup>[15]</sup>。GPI 具有生物因子样活性,主要存在于软骨表面,与相关抗体结合,能激活补体通路,诱发关节局部炎症反应<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,治疗组的血清 TSP-1、IL-15、GPI 水平低于对照组,提示膝骨性关节炎患者经虎力散胶囊联合双醋瑞因治疗,炎症反应显著降低,有助于延缓软骨增生。

综上所述,膝骨性关节炎经虎力散胶囊联合双醋瑞因胶囊治疗,临床疗效进一步提高,患者临床症状明显减轻,膝关节功能明显好转,炎症损伤得到减轻。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 安非梦,武慧强,张海斌,等. 膝关节骨性关节炎中西医结合治疗进展 [J]. 实用手外科杂志, 2023, 37(1): 111-116.
- [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] 朱玉辉,邹来勇,曹耀兴. 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 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(10): 2339-2343.
- [4] 王志忠,李敏,李璐璐. 虎力散胶囊联合盐酸氨基葡萄糖片治疗膝关节骨性关节炎的效果及安全性 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(36): 129-132.
- [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] 张作记. 行为医学量表手册 [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005: 485.
- [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] 陈伟,吕红芝,张晓琳,等. 中国中老年人膝骨性关节炎患病率流行病学调查设计 [J]. 河北医科大学学报, 2015, 36(4): 487-489.
- [10] 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.
- [11] 张斌,葛大伟,余加生,等. 复方玄驹胶囊联合双醋瑞因治疗膝骨性关节炎的临床研究 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(9): 1976-1980.
- [12] 高源洁,袁芳,孙敬青. 应用“贺氏三通法”治疗膝骨性关节炎临床体会 [J]. 环球中医药, 2021, 14(4): 718-721.
- [13] 陈刚,任海鹏,蔡明. 虎力散胶囊联合对乙酰氨基酚治疗风湿寒性关节痛的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(3): 529-532.
- [14] 周涛,张兵,朱鹏. 膝关节骨性关节炎患者血清葡萄糖-6-磷酸异构酶、硫酸软骨素 846、血小板反应蛋白-1 水平检测及临床意义 [J]. 检验医学与临床, 2022, 19(13): 1750-1753.
- [15] 汪昊,徐斌,魏松松,等. IL-15 对膝关节骨性关节炎患者外周血单个核细胞的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(10): 1617-1622.
- [16] 刘轩,徐翔,王静,等. 膝骨性关节炎患者血清 GPI、抗 MCV 抗体水平变化及其意义 [J]. 山东医药, 2019, 59(15): 33-36.

【责任编辑 解学星】