

壮骨关节丸联合依托考昔治疗早期膝骨关节炎的临床研究

梁颖杰, 李飞雄, 许彪彪

山西省汾阳医院 骨科, 山西 吕梁 032200

摘要: **目的** 探讨壮骨关节丸联合依托考昔治疗早期膝骨关节炎的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 5 月—2023 年 5 月山西省汾阳医院收治 84 例的膝骨关节炎患者, 依据随机数字表法分为对照组 (42 例) 和治疗组 (42 例)。对照组口服依托考昔片, 初始剂量为 30 mg/次, 若 2 周后症状无明显缓解, 剂量调整为 60 mg/次, 1 次/d。治疗组患者在对照组基础上口服壮骨关节丸, 6 g/次, 2 次/d。两组患者均连续治疗 4 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者视觉模拟评分表 (VAS)、Lysholm 和 SF-36 评分, 及血清白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 95.24%, 明显高于对照组 80.95% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 VAS 评分明显降低, 而 Lysholm 评分明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组评分均明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 IL-6、TNF- α 及 hs-CRP 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组血清水平降低幅度明显大于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 SF-36 各项维度评分均明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组总体健康、躯体疼痛、生命活力、生理功能评分升高幅度大于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 壮骨关节丸联合依托考昔治疗早期膝骨关节炎具有较好的治疗效果, 可减轻患者的膝关节疼痛程度, 改善膝关节功能、体内的炎症状态以及生活质量。

关键词: 壮骨关节丸; 依托考昔片; 早期膝骨关节炎; 视觉模拟评分表; 肿瘤坏死因子- α ; 高敏 C 反应蛋白

中图分类号: R982 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)04-0994-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.04.031

Clinical study on Zhuanggu Guanjie Pills combined with etoricoxib in treatment of early knee osteoarthritis

LIANG Yingjie, LI Feixiong, XU Biaobiao

Department of Orthopedics, Shanxi Province Fenyang Hospital, Lvliang 032200, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Zhuanggu Guanjie Pills combined with etoricoxib in treatment of early knee osteoarthritis. **Methods** Patients (84 cases) with early knee osteoarthritis in Shanxi Province Fenyang Hospital from May 2020 to May 2023 were divided into control (42 cases) and treatment (42 cases) group according to random number table method. Patients in the control group were *po* administered with Etoricoxib Tablets, the initial dose was 30 mg/time, and if there was no obvious relief after 2 weeks, the dose was adjusted to 60 mg/times, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Zhuanggu Guanjie Pills on the basis of the control group, 6 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the symptom relief time, the scores VAS, Lysholm and SF-36, and the levels of serum IL-6, TNF- α and hs-CRP in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total clinical effective rate of the treatment group was 95.24%, which was significantly higher than that of the control group (80.95%, $P < 0.05$). After treatment, the VAS scores in two groups were significantly decreased, while the Lysholm scores were significantly increased ($P < 0.05$), and the scores in the treatment group were significantly better than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IL-6, TNF- α and hs-CRP in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the decrease of serum level in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, SF-36 scores in each dimension of two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the scores of general health, somatic pain, vital vitality, and physiological function in the treatment group were significantly better than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Zhuanggu Guanjie Pills combined with etoricoxib has a good therapeutic effect in the treatment of early knee osteoarthritis, which can reduce knee joint

收稿日期: 2023-11-27

基金项目: 山西省卫生健康委科研课题 (2019099)

作者简介: 梁颖杰, 副主任医师, 本科, 研究方向为关节炎。E-mail: LYJ83543@126.com

pain, improve knee joint function, inflammatory state and quality of life.

Key words: Zhuanggu Guanjie Pills; Etoricoxib Tablets; early knee osteoarthritis; VAS; TNF- α ; hs-CRP

膝骨关节炎是一种多发于中老年群体的慢性退行性疾病,主要临床症状为膝关节疼痛、肿胀、清晨关节僵硬等,患者的膝关节活动明显受限,该疾病可严重影响患者的生活质量和社会功能^[1]。膝骨关节炎在疾病早期通常以药物治疗为主,若未及时控制疾病任由病情进展,到疾病后期通常需要行膝关节置换术,此时将给患者带来较大痛苦,因此尽早进行有效治疗具有重要临床意义^[2]。依托考昔属于第2代环加氧酶-2抑制剂,具有较强的抗炎、镇痛效果,是临床治疗膝骨关节炎的常用药^[3]。中医治疗膝骨关节炎历史悠久,该疾病在中医领域属于“痿证”“痹证”“骨痹”等范畴,气滞血瘀、湿热痹阻、寒湿痹阻等均为常见证型,其中气滞血瘀证多见于发作期、缓解期,治疗多以活血化瘀、理气止痛为主^[4]。壮骨关节丸是治疗气滞血瘀所致膝骨关节炎的中成药,对患者的膝关节疼痛、肿胀、僵硬均能起到一定的缓解作用^[5]。本研究分析了壮骨关节丸联合依托考昔治疗早期膝骨关节炎的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择2020年5月—2023年5月山西省汾阳医院收治84例的膝骨关节炎患者为研究对象,女44例,男40例;年龄48~66岁,平均(57.26 \pm 6.83)岁;病变部位:左膝41例,右膝43例;身体质量指数18.12~27.37 kg/m²,平均(22.67 \pm 3.21) kg/m²;K-L影像学分级:I期38例,II期46例;病程0.5~5.5年,平均(3.26 \pm 1.02)年;高血压10例,糖尿病6例,高脂血症7例。本研究经山西省汾阳医院伦理委员会审核批准(批件号L20200508)。

纳入标准:(1)均经影像学及相关指南标准诊断患有膝骨关节炎^[6];(2)均处于缓解期,且为单膝病变;(3)无膝关节部位手术史;(4)中医证型为气滞血瘀证^[7];(5)患者及其家属已知悉本研究内容,并签订同意书。

排除标准:(1)合并有骨质疏松症、类风湿关节炎、骨折等其他骨类疾病;(2)对依托考昔、壮骨关节丸过敏;(3)治疗依从性不佳,未按医嘱进行治疗者;(4)心、脑、肾、肺等重要脏器存在功能障碍者;(5)合并恶性肿瘤、血液系统疾病、免疫功能障碍、严重感染性疾病、精神疾病者;(6)临

床资料缺失,未完成本研究所需检测项目者。

1.2 药物

壮骨关节丸由华润三九医药股份有限公司生产,规格60 g/瓶,产品批号200518、210632、221157;依托考昔由成都苑东生物制药股份有限公司生产,规格60 mg/片,产品批号200318、211036、220948。

1.3 分组及治疗方法

依据随机数字表法将患者分为对照组(42例)和治疗组(42例)。其中对照组女23例,男19例;年龄48~65岁,平均年龄(57.18 \pm 6.81)岁;病变部位:左膝21例,右膝21例;身体质量指数18.19~27.37 kg/m²,平均身体质量指数(22.58 \pm 3.16) kg/m²;K-L影像学分级:I期18例,II期24例;病程0.5~5.0年,平均病程(3.31 \pm 1.03)年;合并基础疾病:高血压4例,糖尿病3例,高脂血症3例。治疗组女21例,男21例;年龄49~66岁,平均年龄(57.34 \pm 6.86)岁;病变部位:左膝20例,右膝22例;身体质量指数18.12~27.08 kg/m²,平均身体质量指数(22.76 \pm 3.23) kg/m²;K-L影像学分级:I期20例,II期22例;病程1.0~5.5年,平均病程(3.21 \pm 1.01)年;合并基础疾病:高血压6例,糖尿病3例,高脂血症4例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服依托考昔片,初始剂量为30 mg/次,若治疗2周后症状无明显缓解,调整为60 mg/次,1次/d。治疗组患者在对照组基础上口服壮骨关节丸,6 g/次,2次/d。两组患者均连续治疗4周。

1.4 疗效评价标准

在治疗4周后对膝骨关节炎患者的治疗效果进行评价^[8]。临床控制:治疗后,影像学检查结果为正常,膝关节疼痛、肿胀等临床症状消失,关节活动正常,中医症状积分较基线值减少 $\geq 95\%$;显效:影像学检查结果明显好转,膝关节疼痛、肿胀等临床症状消失,关节活动不受限,中医症状积分较基线值减少 $\geq 70\%$,但 $< 95\%$;有效:影像学检查结果有所好转,膝关节疼痛、肿胀等临床症状明显改善,关节活动轻度受限,中医症状积分较基线值减少 $\geq 30\%$,但 $< 70\%$;无效:影像学检查结果、临床症状、关节活动受限情况均无所改变,中医症状积分较基线值减少 $< 30\%$ 。

总有效率 = (临床控制例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 疼痛评分和膝关节功能评分 治疗前后采用视觉模拟评分表 (VAS) 对疼痛程度进行评价^[9], 让患者依据自己的主观感受在做标记的直线上选择能表示自己疼痛情况的位置, 然后根据患者选择的位置进行打分, 10 分表示剧痛, 0 分表示无痛, 得分越高代表疼痛程度越剧烈。治疗前后采用 Lysholm 评分对膝关节功能进行评价^[10]。该评分量表主要从下蹲、上楼梯、疼痛、不稳定、肿胀、跛行、交锁、支撑等多方面予以评分, 总分为 100 分, 得分越低则预示着膝关节功能越不理想。

1.5.2 血清炎症因子 在治疗前后抽取所有膝骨关节炎患者空腹状态下静脉血 8 mL, 高速离心 (3 000 r/min, 10 min) 分离血清。采用美国 R&D 公司酶联免疫吸附试剂盒检测白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平。

1.5.3 生活质量评分 在治疗前后采用 SF-36 量表评估所有膝骨关节炎患者的生活质量^[11]。SF-36 量表共包含 8 个维度, 分别为总体健康、心理健康、躯体疼痛、生命活力、社会功能、生理功能、情感职能、生理职能, 每个维度得分越高则表示该维度的状况越佳。

1.6 不良反应观察

记录所有膝骨关节炎患者的不良反应, 包括失眠、腹泻、呕吐。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计学分析, 以百分比的形式表示计数资料, 进行 χ^2 检验。以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示 VAS 评分、Lysholm 评分、炎症因子等计量资料, 进行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率 95.24% 明显高于对照组 80.95% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 VAS 评分和 Lysholm 评分比较

治疗后, 两组患者 VAS 评分明显降低, 而 Lysholm 评分明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 VAS 评分的降低幅度以及 Lysholm 评分的升高幅度均好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者血清 IL-6、TNF- α 及 hs-CRP 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 IL-6、TNF- α 和 hs-CRP 水平降低幅度明显大于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组生活质量评分比较

治疗后, 两组 SF-36 各项维度评分均明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组总体健康、躯体疼痛、生命活力、生理功能评分高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组发生失眠 1 例, 呕吐 1 例, 不良反应发生率为 4.76%; 治疗组发生失眠 1 例, 腹泻 1 例, 呕吐 2 例, 不良反应发生率为 9.52%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy 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	42	8	16	10	8	80.95
治疗	42	10	18	12	2	95.24*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

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

Table 2 Comparison on VAS score and Lysholm score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VAS 评分		Lysholm 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	5.81 \pm 1.02	3.49 \pm 0.86*	58.96 \pm 11.38	74.15 \pm 10.54*
治疗	42	5.90 \pm 1.13	2.68 \pm 0.78* \blacktriangle	59.12 \pm 11.03	81.32 \pm 9.17* \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3 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on inflammatory factors levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	42	治疗前	7.23 ± 1.26	43.58 ± 9.67	13.69 ± 4.12
		治疗后	3.64 ± 0.97*	30.15 ± 8.64*	6.94 ± 2.31*
治疗	42	治疗前	7.19 ± 1.18	44.02 ± 10.03	14.03 ± 3.87
		治疗后	2.52 ± 0.86* [▲]	21.68 ± 8.53* [▲]	4.18 ± 1.96* [▲]

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 两组生活质量评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on quality of life scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	总体健康评分	心理健康评分	躯体疼痛评分	生命活力评分
对照	42	治疗前	71.16 ± 6.57	73.54 ± 7.62	68.45 ± 7.62	69.08 ± 7.12
		治疗后	79.28 ± 6.93*	80.26 ± 8.13*	76.73 ± 8.05*	78.91 ± 8.04*
治疗	42	治疗前	70.84 ± 6.18	72.17 ± 7.89	68.05 ± 7.15	68.94 ± 7.63
		治疗后	84.52 ± 7.01* [▲]	81.59 ± 8.24*	82.47 ± 7.52* [▲]	80.02 ± 8.51* [▲]

组别	n/例	观察时间	社会功能评分	生理功能评分	情感职能评分	生理职能评分
对照	42	治疗前	77.12 ± 8.47	67.36 ± 7.52	71.52 ± 8.45	68.48 ± 6.79
		治疗后	84.18 ± 9.02*	75.94 ± 8.10*	78.96 ± 8.64*	77.26 ± 8.54*
治疗	42	治疗前	76.98 ± 8.25	66.33 ± 7.61	70.67 ± 8.38	67.36 ± 6.63
		治疗后	85.37 ± 9.31*	81.26 ± 8.25* [▲]	79.38 ± 8.72*	78.65 ± 8.48*

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

膝骨关节炎是导致关节受累以及关节畸形的常见疾病之一, 目前研究认为各种因素导致的关节软骨破坏、关节边缘骨质增生是引发膝骨关节炎的主要原因, 该疾病除了影响膝关节功能外, 还会导致下肢深静脉血栓栓塞、血管疾病的发病风险增加, 因此需要对患者进行积极的治疗^[12]。中老年人是膝骨关节炎的高发群体。近年来随着我国社会老龄化进展加快, 膝骨关节炎患者的数量也逐步递增, 探究有效治疗该类患者的方案已成为减轻社会疾病负担的重要工作内容^[12]。手术治疗会给膝骨关节炎带来较大的创伤, 因此在疾病早期, 临床通常是采用药物治疗的方式进行干预。非甾体抗炎药是临床治疗膝骨关节炎的一线药物, 可有效抑制膝关节疼痛, 并有较好的抗炎效果, 但单一药物治疗的整体疗效还有待提高^[13]。中医认为气滞血瘀证膝骨关节炎的主要病机为机体肝肾亏虚、营卫不和, 导致风寒湿邪气外侵, 痹阻于膝部经络, 致使气血运行不畅, 进而导致膝关节疼痛、僵硬等症状, 欲干预此疾病, 使气血正常运行是关键所在^[14]。

本研究结果显示, 治疗组总有效率为 95.24%, 明显高于对照组的 80.95%, 且治疗后治疗组的 VAS 评分、Lysholm 评分的改善情况优于对照组, 这提示采用壮骨关节丸联合依托考昔治疗膝骨关节炎具有较好的临床疗效, 可改善患者的膝关节疼痛程度以及膝关节功能。活化的环加氧酶 2 可促进前列腺素 E₂、血栓素等因子生成, 进而加重机体的炎症以及疼痛程度。依托考昔可有效抑制环加氧酶-2 的活性, 进而减少下游促炎、促疼痛因子的生成, 达到抗炎、镇痛的目的^[15]。壮骨关节丸由狗脊、续断、骨碎补、淫羊藿、独活、补骨脂、桑寄生、没药、熟地黄、鸡血藤、木香和乳香等制成, 其主要功效为舒筋活络、补益肝肾、理气止痛、养血活血, 切中气滞血瘀证膝骨关节炎的中医病机, 因此可达治疗疾病的目的^[16]。炎症反应是膝骨关节炎的主要发病机制, 同时也是促进膝骨关节炎进展的催化剂, 严重的炎症可促进金属蛋白酶和蛋白聚糖酶的产生, 进而加速关节软骨的破坏, 因此抗炎效果是影响膝骨关节炎治疗的关键因素之一^[17]。IL-6 是一种在膝骨关节炎患者关节滑液中表达异常升高的促炎

因子, 其可促进白细胞介素-1 β 等多种炎症因子分泌, 加速疾病进展^[18]。TNF- α 是可级联放大机体炎症反应的细胞因子, 可加速膝骨关节炎患者的关节软骨破坏^[19]。hs-CRP 是在临床中应用广泛的经典炎症指标, 其在膝骨关节炎中表达升高, 且表示水平与病情严重程度呈正相关^[20]。本研究结果显示, 治疗后, 两组血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 等炎症因子均明显降低, 且治疗组的降低程度更加明显, 这提示采用壮骨关节丸联合依托考昔治疗膝骨关节炎可有效降低炎症反应。在生活质量方面, 治疗后, 治疗组的总体健康、躯体疼痛、生理功能评分升高幅度大于对照组, 这提示采用壮骨关节丸联合依托考昔治疗膝骨关节炎能较好改善患者生活质量。两组的不良反应较少, 且差异无统计学意义, 提示采用壮骨关节丸联合依托考昔治疗膝骨关节炎具有较高的安全性。

综上所述, 壮骨关节丸联合依托考昔治疗早期膝骨关节炎具有较好的治疗效果, 可减轻患者的膝关节疼痛程度, 改善膝关节功能、体内的炎症状态以及生活质量, 且不良反应少。

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] Shimizu H, Shimoura K, Iijima H, et al. Functional manifestations of early knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(9): 2625-2634.

[3] 刘敏, 陈阳斌. 依托考昔治疗骨关节炎研究进展 [J]. *现代仪器与医疗*, 2016, 22(4): 1-3.

[4] 张春雷, 李冀. 膝骨关节炎的中医药治疗进展 [J]. *中医药学报*, 2022, 50(1): 106-110.

[5] 罗钧君, 骆勇全, 闫惠鹏. 壮骨关节丸联合硫酸氨基葡

萄糖胶囊治疗气滞血瘀型膝骨关节炎临床研究 [J]. *新中医*, 2019, 51(12): 146-148.

[6] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组, 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院), 等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021年版) [J]. *中华骨科杂志*, 2021, 41(18): 1291-1314.

[7] 陈卫衡. 膝骨关节炎中医诊疗指南(2020年版) [J]. *中医正骨*, 2020, 32(10): 1-14.

[8] 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: 349-353.

[9] 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): 273.

[10] 黄乐春, 胡惠民, 梁宇翔. 膝关节功能评分量表评述 [J]. *中国医药科学*, 2016, 6(13): 50-53.

[11] 李鲁, 王红妹, 沈毅. SF-36 健康调查量表中文版的研制及其性能测试 [J]. *中华预防医学杂志*, 2002, 36(2): 109-113.

[12] 帖小佳, 郑如庚, 赵梦, 等. 中国中老年人膝关节骨关节炎患病率的 Meta 分析 [J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(4): 650-656.

[13] 赵晓明, 张银刚, 李艳艳. 膝骨关节炎的阶梯化治疗研究进展 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(30): 3410-3415.

[14] 潘丽, 荆琳, 王桂彬, 等. 膝骨关节炎的中西医结合研究进展 [J]. *世界中医药*, 2022, 17(16): 2373-2377.

[15] 牛晓方. 依托考昔研究进展 [J]. *医药导报*, 2010, 29(2): 221-223.

[16] 赵军法. 壮骨关节丸联合骨肽注射液对膝骨关节炎骨代谢标志物及骨密度的影响 [J]. *临床心身疾病杂志*, 2018, 24(1): 103-105.

[17] 程环宇, 李斯明, 孟庆奇, 等. 骨性关节炎的发病机制与炎症反应的关系 [J]. *中外医学研究*, 2020, 18(6): 185-188.

[18] 马川, 杨家福, 江锋, 等. 膝骨性关节炎患者关节滑液 IL-6 表达及临床意义 [J]. *中外健康文摘*, 2011, 8(16): 7-8.

[19] 金粉勤, 薛锋. 膝骨关节炎患者血清 TNF- α 与 IL-6 水平检测分析 [J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(3): 461-462.

[20] 刘建华, 赵海勇, 温芳, 等. 炎性细胞因子在膝骨关节炎中的表达及与高敏 C 反应蛋白和红细胞沉降率的相关性 [J]. *天津医药*, 2020, 48(1): 55-58.

[责任编辑 金玉洁]