

活血止痛胶囊联合依托考昔治疗膝关节骨性关节炎的疗效观察

李远栋, 苏 瑾, 刘爱峰, 张君涛, 王 平*

天津中医药大学第一附属医院 骨伤科, 天津 300383

摘要: **目的** 探讨活血止痛胶囊联合依托考昔治疗膝关节骨性关节炎的临床疗效。**方法** 选取选取 2016 年 2 月—2017 年 2 月天津中医药大学第一附属医院骨伤科膝关节骨性关节炎患者 60 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 30 例。对照组患者饭后口服依托考昔片, 1 片/次, 1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服活血止痛胶囊, 6 粒/次, 2 次/d。两组均连续治疗 4 周。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后 VAS 评分、WOMAC 评分、Lysholm 评分、Lequesne 指数、患肢红外热成像温度的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 86.67%、96.67%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 VAS 评分、WOMAC 评分和 Lequesne 指数均较治疗前显著降低, Lysholm 评分较治疗前显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 VAS 评分、WOMAC 评分和 Lequesne 指数低于对照组, Lysholm 评分高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患膝红外热成像温度均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组患膝红外热成像温度低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 活血止痛胶囊联合依托考昔治疗膝关节骨性关节炎具有较好的临床疗效, 能减轻患者膝关节疼痛和改善膝关节功能, 降低患膝红外热成像温度, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 活血止痛胶囊; 依托考昔片; 膝关节骨性关节炎; VAS 评分; WOMAC 评分; Lequesne 指数; Lysholm 评分; 患肢红外热成像温度

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)04-1157-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.059

Clinical observation on Huoxue Zhitong Capsules combined with etoricoxib in treatment of knee osteoarthritis

LI Yuan-dong, SU Jin, LIU Ai-feng, ZHANG Jun-tao, WANG Ping

Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300383, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Huoxue Zhitong Capsules combined with etoricoxib in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** Patients (60 cases) with knee osteoarthritis in the First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine from February 2016 to February 2017 were randomly divided into control (30 cases) and treatment (30 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Etoricoxib Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Huoxue Zhitong Capsules on the basis of the control group, 6 grains/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of VAS score, WOMAC score, Lysholm score, Lequesne index, and infrared thermal imaging temperature of the affected limb in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 86.67% and 96.67%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, VAS score, WOMAC score, and Lequesne index in two groups were significantly decreased, but Lysholm score was significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, VAS score, WOMAC score, and Lequesne index in the treatment group were lower than those in the control group, but Lysholm score was higher than that in the control group, and there were differences

收稿日期: 2019-02-10

基金项目: 天津市科委青年项目 (15JCQNJC12700); 王平劳模创新工作室-天津市教委资助项目 (津教工 (2016) 3 号); 中医传承工作室-天津卫计委资助项目 (津卫中 (2017) 193 号)

作者简介: 李远栋, 男, 主治医师, 研究方向为中医药治疗骨关节疾病。E-mail: 33724755@qq.com

*通信作者 王 平, 男, 主任医师, 研究方向为中医药治疗脊柱关节疾病。E-mail: 13902163755@163.com

between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the infrared thermal imaging temperature of both groups was significantly lower than that before treatment, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the infrared thermal imaging temperature in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Huoxue Zhitong Capsules combined with etoricoxib has significant effect in treatment of knee osteoarthritis, and can reduce knee joint pain and improve knee joint function, and also can reduce the infrared thermal imaging temperature of the affected knee, which has a certain clinical application value.

Key words: Huoxue Zhitong Capsules; Etoricoxib Tablets; knee osteoarthritis; VAS score; WOMAC score; Lequesne index; Lysholm score; infrared thermal imaging temperature of the affected limb

膝关节骨性关节炎是临床的常见病与多发病,主要表现为膝关节疼痛、肿胀及活动不利,严重影响人们的生活与工作^[1]。该病随着年龄的增长而发病,且致残率仅次于脑血管疾病,位居第二位^[2]。临床上膝关节骨性关节炎药物治疗的主要目的是减轻疼痛、消除肿胀及恢复功能^[3]。依托考昔具有抗炎镇痛之效,可以改善骨关节炎临床症状^[4]。活血止痛胶囊则具有活血化瘀止痛之效^[5]。基于两种药物的功能,本研究选取天津中医药大学第一附属医院骨伤科膝关节骨性关节炎患者 60 例,采用活血止痛胶囊联合依托考昔进行治疗,效果确切。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 2 月—2017 年 2 月天津中医药大学第一附属医院骨伤科膝关节骨性关节炎患者 60 例,其中男 17 例,女 43 例;年龄 60~75 岁,平均年龄 (60.67 ± 5.45) 岁;病程 20 个月~5 年,平均病程 (22.21 ± 21.45) 个月。

纳入标准 入选患者均符合膝关节骨性关节炎的诊断标准^[6];年龄 > 60 岁;均有典型症状及体征并经影像学检查确诊;膝关节活动有骨摩擦音;影像学检查结果分为 I、II、III 级的患者。

排除标准 患有其他类型骨关节炎的患者;近期服用过止痛药物,尤其是依托考昔或活血止痛胶囊的患者;有消化道溃疡或出血的患者;服用其他非甾体药物或活血类药物后出现过敏反应的患者;有严重肝肾功能不全患者;有心脑血管疾病及出血倾向疾病的患者;治疗不能配合的患者。

1.2 药物

活血止痛胶囊由江西百神昌诺药业有限公司生产,规格 0.25g/粒,产品批号 160109;依托考昔片由 Frosst Iberica SA 生产,规格 60 mg/片,产品批号 160162、160910。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将入选患者随机分为对照

组和治疗组,每组各 30 例。其中对照组男 10 例,女 20 例;平均年龄 (60.53 ± 9.52) 岁;平均病程 (20.10 ± 31.81) 个月。治疗组男 7 例,女 23 例;平均年龄 (62.57 ± 7.78) 岁;平均病程 (21.65 ± 27.86) 个月。两组均完成治疗,无脱落病例。两组患者性别组成、年龄、病程比较差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组患者饭后口服依托考昔片,1 片/次,1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服活血止痛胶囊,6 粒/次,2 次/d。两组均连续治疗 4 周。

1.4 疗效评价标准^[7]

临床控制: 治疗后,患膝无疼痛及肿胀,关节活动正常,西安大略和麦克马斯特大学 (WOMAC) 骨关节炎指数改善率 $\geq 75\%$; **显效:** 治疗后,患膝无明显疼痛及肿胀,关节活动基本正常, $50 \leq$ WOMAC 改善率 $< 75\%$; **有效:** 治疗后,患膝轻度疼痛及肿胀,关节活动稍受限制, $25\% \leq$ WOMAC 改善率 $< 50\%$; **无效:** 经治疗关节症状无改变, WOMAC 改善率 $< 25\%$ 。

总有效率 = (临床控制 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 疼痛评分^[8] 采用疼痛视觉模拟 (VAS) 评分,分值为 0~10 分,分值越高代表关节疼痛越明显。

1.5.2 WOMAC 评分^[9] WOMAC 评分共有 24 个参数,总分为 24 个参数得分之和,分值越低代表关节功能越好。

1.5.3 Lysholm 评分^[10] Lysholm 评分为 0~100 分,得分越高代表关节功能越好。

1.5.4 Lequesne 指数^[11] Lequesne 指数为 0~3 分,分值越低代表关节功能越好。

1.5.5 红外热成像温度 采用红外热成像仪(型号:重庆宝通华非制冷短焦距 DH-2010-A 型)于治疗前后测量患膝前侧区域温度。

1.6 不良反应

观察两组在治疗期间有无不良反应发生。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行数据统计分析, VAS 评分、WOMAC 评分、Lysholm 评分、Lequesne 指数、患肢红外热成像温度等计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 选用 t 检验; 计数资料采用百分率表示, 使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组临床控制 1 例, 显效 16 例, 有效 9 例, 总有效率 86.67%; 治疗组临床控制 3 例,

显效 21 例, 有效 5 例, 总有效率是 96.67%。两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组各评分比较

治疗后, 两组 VAS 评分、WOMAC 评分和 Lequesne 指数均较治疗前显著降低, Lysholm 评分较治疗前显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 VAS 评分、WOMAC 评分和 Lequesne 指数低于对照组, Lysholm 评分高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on curative effect 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	30	1	16	9	4	86.67
治疗	30	3	21	5	1	96.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组各评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	VAS 评分	WOMAC 评分	Lysholm 评分	Lequesne 指数
对照	30	治疗前	6.94 ± 0.96	57.00 ± 6.64	57.76 ± 8.89	16.21 ± 2.47
		治疗后	2.61 ± 1.05*	25.94 ± 9.72*	74.35 ± 7.78*	8.16 ± 2.56*
治疗	30	治疗前	7.10 ± 0.90	57.62 ± 9.09	58.12 ± 8.78	17.52 ± 2.32
		治疗后	1.97 ± 0.94* [▲]	20.48 ± 5.97* [▲]	76.17 ± 7.39* [▲]	7.43 ± 2.81* [▲]

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 两组患膝红外热成像温度比较

治疗后, 两组患膝红外热成像温度均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组患膝红外热成像温度低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患膝红外热成像温度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on infrared thermal imaging temperature between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	患膝红外热成像温度/°C	
		治疗前	治疗后
对照	30	30.23 ± 2.56	26.34 ± 2.31*
治疗	30	31.12 ± 1.34	23.31 ± 2.12* [▲]

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

2.4 不良反应

治疗期间两组患者均无不良反应发生。

3 讨论

膝关节骨性关节炎的临床表现为疼痛、肿胀及关节活动受限, 病情重者可出现膝关节变形, 严重影响人们的生活质量^[12]。该病是由于膝关节外伤、劳损、承重过多及长期的不正确姿势等原因, 导致膝关节软骨退行性改变, 炎性因子的渗出, 滑膜增生肥厚及周围软组织结构改变的一系列变化^[13-14]。中医学认为膝关节骨性关节炎属于“骨痹”的范畴, 膝关节由于劳损及外伤等原因导致气血运行不畅, 脉络不通, 不通则痛^[15]。

临床上非甾体抗炎药被广泛应用于治疗膝关节骨性关节炎, 起到抗炎、止痛之效, 主要是通过抑制环氧化酶产物前列腺素的合成。环氧化酶作为一种疼痛介质, 其同工酶主要有环氧化酶-1 和环氧化

酶-2 两种, 环氧化酶-1 具有保护胃肠道黏膜、调节血小板聚集、调节外周血管阻力和维持肾血流量功效; 而环氧化酶-2 则是通过抑制前列腺素的合成而阻断炎症和疼痛的产生。有较多学者已证实, 非选择性非甾体抗炎药对环氧化酶-1 和环氧化酶-2 选择性抑制作用差, 长期使用非甾体抗炎药会伴发严重胃肠道副作用, 肝肾功能损害, 甚至心血管事件^[16], 故选择性环氧化酶-2 抑制剂因其低的胃肠道风险在临床逐渐增加使用。依托考昔作为一种新型的高选择性的环氧化酶-2 抑制剂对环氧化酶-1 影响较小, 故胃肠道反应小, 过敏反应率低^[17-18], 具有易吸收、镇痛好的特点, 服药后起效快、药效作用时间长的优点, 且每天服用一片, 易于患者接受^[19]。

近年来, 活血止痛方被广泛应用于治疗骨性关节炎^[20]。经专家考证, 活血止痛方最早出自于《赵炳南临床经验集》, 而活血止痛胶囊属于中成药, 是在活血止痛方的基础上研发而成, 主要组分是当归、土鳖虫、三七、乳香(制)、冰片、自然铜(煅)等^[21]。该药已收录于中国药典, 且作为临床一线药物用于膝关节损伤、软组织损伤等症^[22]。单英等^[23]通过实验显示活血止痛胶囊能够抑制小鼠扭体反应, 延长热水缩尾潜伏期; 抑制二甲苯致小鼠耳肿胀、角叉菜胶致大鼠足趾肿胀; 降低小鼠福尔马林镇痛试验中疼痛积分及降低角叉菜胶致小鼠足爪炎性渗出物中前列腺素 E₂ 水平。而王玉忠等^[24]则通过 SD 大鼠急性软组织损伤的模型, 证实该药可以通过减少炎症细胞, 吸收组织炎症, 恢复软组织血流变学指标, 继而修复损伤组织。在临床上, 有研究证实活血止痛胶囊可以减少患者血清白介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 、诱导基质金属蛋白酶-9 及诱导型一氧化氮合成酶等炎症细胞因子, 继而起到抗炎、止痛之效^[25-26]。李佳等^[27]通过体外实验证实活血化瘀类中药可以通过改变腔内微环境而修复损伤的骨质。

在本研究中, 治疗组和对照组的总有效率分别为 96.67%、86.67%, 治疗组总有效率显著高于对照组 ($P<0.05$), 说明活血止痛胶囊联合依托考昔治疗膝关节骨性关节炎的总有效率高于单一药物治疗。治疗后, 两组 VAS 评分、WOMAC 评分、Lequesne 指数均较治疗前降低 ($P<0.05$), 膝关节 Lysholm 评分较治疗前提高 ($P<0.05$), 说明两组均可以减轻患者的膝关节疼痛及改善患者的膝关节功能。两组间比较, 治疗组在减轻患者膝关节疼痛

及改善膝关节功能方面明显优于对照组 ($P<0.05$), 能更有效的提高患者生活质量。在治疗期间及治疗后两组患者均无胃肠道反应及过敏反应等不良反应发生, 说明两种药物在临床应用中安全性较高, 可以放心使用。

红外热成像技术是利用红外遥感技术感应人体体表红外热辐射信号, 经计算机处理并以伪彩显示体表温度值的医用成像技术^[28]。当人身体局部组织感受到疼痛时, 相应部位的温度就会改变, 可通过此技术检测出疼痛部位的温度值, 并通过红外热图显现出来, 既可以避免医生主观对膝关节红肿程度的判断, 又可以监测疾病的变化^[29-30]。本研究中膝关节骨性关节炎患者的患膝红外热成像图明显异常, 通过客观的温度数据反映出患膝较正常膝关节有明显差异。经治疗, 患者患膝的红外热成像温度较治疗前明显下降 ($P<0.05$), 且治疗组优于对照组 ($P<0.05$), 两组双膝几乎呈现均一的色阶表现, 说明患者膝关节温度接近正常, 患者的症状、体征、影像与红外热成像热图达到“四吻合”。

综上所述, 活血止痛胶囊联合依托考昔治疗膝关节骨性关节炎具有较好的临床疗效, 能减轻患者膝关节疼痛和改善膝关节功能, 降低患膝红外热成像温度, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 赵绵松, 李小霞. 骨性关节炎的临床表现与诊断 [J]. 解放军保健医学杂志, 2005, 7(3): 135-137.
- [2] Bijlsma J W, Berenbaum F, Lafeber F P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice [J]. *Lancet*, 2011, 377(9783): 2115-2126.
- [3] 武宏, 韩颖, 生孟军, 等. 骨关节炎治疗进展 [J]. 医学综述, 2007, 13(14): 1089-1091.
- [4] 王国春. 依托考昔在骨关节炎的治疗研究进展 [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2014, 8(6): 83-85.
- [5] 黄凯, 唐旭东. 活血止痛软胶囊联合骨肽治疗膝骨性关节炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(6): 838-841.
- [6] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018年版) [J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715.
- [7] 夏传涛, 余方方, 方华, 等. 西安大略和麦克斯特大学骨关节炎指数量表应用于大骨节病的信度和效度评价 [J]. 中华地方病学杂志, 2015, 34(4): 274-277.
- [8] 吴向科, 童培建, 陈志进. 膝关节骨性关节炎中西医结合治疗的临床疗效研究分析 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(4): 999-1001.

- [9] 席立成, 李宏宇, 赵子星, 等. 体外冲击波治疗早中期膝关节骨性关节炎效果观察及其机制 [J]. 山东医药, 2016, 56(48): 60-62.
- [10] 吴登科, 赵世阳, 马国涛, 等. 关节镜下有限清理联合骨赘清除治疗膝关节骨性关节炎疗效分析 [J]. 中国医学工程, 2016, 24(12): 118-119.
- [11] 陈付艳, 周鑫. 痹祺胶囊联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(7): 1341-1344.
- [12] 何正惠, 陈静. 中西医结合治疗膝关节炎效果观察 [J]. 河南外科学杂志, 2016, 24(4): 42-43.
- [13] Lane N E, Brandt K, Hawker G, *et al.* OARSI+FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis [J]. *Osteoarthr Cartil*, 2011, 19(5): 478-482.
- [14] Williams F M, Skinner J, Spector T D, *et al.* Dietary garlic and hip osteoarthritis: evidence of a protective effect and putative mechanism of action [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2010, 11(1): 69-78.
- [15] 郭梦如, 何东仪. 骨关节炎治疗的中医药研究进展 [J]. 风湿病与关节炎, 2019, 8(1): 73-75.
- [16] 张念森. 非甾体抗炎药的临床应用及不良反应 [J]. 中国药物评价, 2013, 30(1): 37-38.
- [17] 王叶亭, 李建其, 王冠, 等. 依托考昔有关物质的合成研究 [J]. 中国药物化学杂志, 2016, 26(6): 475-479.
- [18] 邝翠琼, 陈超, 赖建茵, 等. 依托考昔与塞来昔布治疗骨关节炎的疗效和安全性对比 [J]. 北方药学, 2017, 14(7): 133-134.
- [19] Reginster J Y, Malmstrom K, Mehta A, *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(7): 945-951.
- [20] 张昕, 曹俊青, 肖少雄. 活血止痛方联合膝关节清理术治疗气滞血瘀型轻中度膝骨性关节炎的临床观察 [J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 20(5): 95-97.
- [21] 关志宇, 濮存海, 段广勋. 活血止痛胶囊处方考证及研究进展 [J]. 食品与药品, 2006, 8(2): 17-21.
- [22] 中华人民共和国药典 [S]. 一部. 2005: 546
- [23] 单英, 孔树佳, 傅继华. 活血止痛胶囊的抗炎镇痛作用及其作用机制 [J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(8): 1162-1163.
- [24] 王玉忠, 郑传莉. 活血止痛胶囊对大鼠急性软组织损伤的修复作用研究 [J]. 中药材, 2015, 38(6): 1263-1265.
- [25] 汪洋. 活血止痛软胶囊联合骨肽治疗膝骨性关节炎对血清炎症因子变化的影响 [J]. 光明中医, 2018, 33(13): 1951-1952.
- [26] 咎韬, 靖光武. 活血止痛软胶囊联合维骨力治疗膝骨性关节炎的临床研究 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(4): 279-280.
- [27] 李佳, 朱爱松, 谢晚晴, 等. 关于补肾中药防治骨关节炎分子机制的体外实验研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(7): 877-882.
- [28] Nahm F S. Infrared thermography in pain [J]. *Korean J Pain*, 2013, 26(3): 219-222.
- [29] Chen H B, Yang K H, Wang Z G. Biomechanics of whiplash injury [J]. *Chin J Traumatol*, 2009, 12(5): 305-314.
- [30] Lee Y S, Paeng S H, Farhadi H F, *et al.* The effectiveness of infrared thermography in patients with whiplash injury [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2015, 57(4): 283-288.