

祖师麻片联合尼美舒利治疗骨关节炎的临床研究

陈志清^{1,2,3,4}, 刘智^{1,2,3,4*}, 田永刚^{1,2,3,4}, 王树森^{1,2,3,4}, 肖联平^{1,2,3,4}

1. 天津市第三中心医院 骨科, 天津 300170
2. 天津市肝胆疾病研究所, 天津 300170
3. 天津市人工细胞重点实验室, 天津 300170
4. 卫生部人工细胞工程技术研究中心, 天津 300170

摘要: **目的** 探讨祖师麻片联合尼美舒利治疗骨关节炎的临床疗效。**方法** 选取2015年9月—2018年9月在天津市第三中心医院诊断并治疗的骨关节炎患者80例, 随机分成对照组和治疗组, 每组各40例。对照组口服尼美舒利片, 1片/次, 2次/d。治疗组患者在对照组治疗基础上口服祖师麻片, 3片/次, 3次/d。两组患者均连续治疗4周。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后症状积分、WOMAC评分、血清白介素-1 β (IL-1 β)、基质金属蛋白酶3 (MMP-3) 及II型胶原交联羧基端肽 (CTX-II) 水平的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别是77.50%、95.00%, 两组比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组症状积分、WOMAC评分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, 治疗组症状积分、WOMAC评分显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清IL-1 β 、MMP-3、CTX-II水平均显著降低, 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IL-1 β 、MMP-3、CTX-II显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 祖师麻片联合尼美舒利治疗骨关节炎疗效显著, 能显著改善患者的临床症状, 降低患者机体炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 祖师麻片; 尼美舒利; 骨关节炎; WOMAC评分; 血清白介素-1 β ; 基质金属蛋白酶3; II型胶原交联羧基端肽

中图分类号: R976 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)05-1454-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.05.041

Clinical study on Zushima Tablets combined with nimesulide in treatment of osteoarthritis

CHEN Zhi-qing^{1,2,3,4}, LIU Zhi^{1,2,3,4*}, TIAN Yong-gang^{1,2,3,4}, WANG Shu-sen^{1,2,3,4}, XIAO Lian-ping^{1,2,3,4}

1. Department of Orthopedics, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China
2. Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease, Tianjin 300170, China
3. Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell, Tianjin 300170, China
4. Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Public Health Ministry, Tianjin 300170, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Zushima Tablets combined with nimesulide in treatment of osteoarthritis.

Methods Patients (80 cases) with osteoarthritis in Tianjin Third Central Hospital from September 2015 to September 2018 were randomly divided into control (40 cases) and treatment (40 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Nimesulide Tablets, 1 tablet/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Zushima Tablets on the basis of the control group, 3 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of symptom scores, WOMAC scores, IL-1 β , MMP-3 and CTX-II in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 77.50% and 95.00%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, symptom scores and WOMAC scores in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, symptom scores and WOMAC scores in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, IL-1 β , MMP-3, and CTX-II in two groups were significantly decreased, and there were differences

收稿日期: 2019-01-22

作者简介: 陈志清, 主治医师, 研究方向是手显微外科、创伤骨科。E-mail: zhiqingchen_79@163.com

*通信作者 刘智, 副主任医师。

in the same group ($P < 0.05$). After treatment, IL-1 β , MMP-3, and CTX-II in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Zushima Tablets combined with nimesulide has significant effect in treatment of osteoarthritis, and can significantly improve the clinical symptoms of patients, and also can reduce the body inflammation, which has a certain clinical application value.

Key words: Zushima Tablets; Nimesulide Tablets; osteoarthritis; WOMAC scores; IL-1 β ; MMP-3; CTX-II

骨关节炎是临床骨科常见的一种退行性骨关节疾病,主要是由于关节软骨退化或磨损引起,患者可出现关节肿胀、关节活动受限、关节疼痛、行动能力下降等临床症状,若不及时进行临床干预,可导致患者因关节严重变形而致残^[1]。尼美舒利是临床常用的一种非甾体类抗炎药,具有高效抗炎、镇痛、退热等药理作用,常用于慢性骨关节炎等疾病的治疗^[2]。祖师麻片是一种中成药片剂,具有“祛风除湿,活血止痛”之效,常用于骨关节炎、类风湿性关节炎的治疗^[3]。笔者在自身临床经验基础上,查阅了大量相关文献,选择祖师麻片联合尼美舒利治疗骨关节炎,取得了较好的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年9月—2018年9月在天津市第三中心医院诊断并治疗的骨关节炎患者80例进行临床研究,本次研究对象均自愿签订知情同意书,并且通过了医院伦理委员会的审查。80例骨关节炎患者中,男性35例,女性45例;年龄53~72岁,平均年龄(59.63 \pm 5.81)岁,患者病程在1~15年之间,平均病程(6.83 \pm 1.63)年。

纳入标准 (1)所有患者均符合中华医学会骨科学分会制订的《骨关节炎诊治指南(2007年版)》中对骨关节炎的诊断标准^[4]; (2)患者年龄50~75岁; (3)自愿配合进行临床研究。

排除标准 (1)患者合并有严重的肝肾功能不全; (2)患者伴有痛风、恶性肿瘤、类风湿性关节炎等疾病; (3)患者为哺乳或妊娠期妇女; (4)患者合并有精神类疾病,难以配合进行研究。

1.2 药物

祖师麻片由秦皇岛市山海关药业有限责任公司生产,规格0.3 g/片,产品批号20150228、20161107、20171214;尼美舒利片由天津药物研究院药业有限责任公司生产,规格0.1 g/片,产品批号20150321、20161210、20180125。

1.3 分组与治疗方法

80例患者随机分成对照组和治疗组,每组各40例。其中对照组男18例,女22例;年龄53~70

岁,平均年龄(59.33 \pm 6.02)岁;病程1~15年,平均病程(6.96 \pm 1.53)年。治疗组男17例,女23例;年龄54~72岁,平均年龄(59.89 \pm 5.53)岁;病程1~14年,平均病程(6.55 \pm 1.74)年。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组口服尼美舒利片,1片/次,2次/d。治疗组患者在对照组治疗基础上口服祖师麻片,3片/次,3次/d。两组患者均连续治疗4周后对各项临床指标进行评价。

1.4 临床疗效评价标准^[5]

临床控制:治疗后患者主要临床症状或体征消失或基本消失;**显著进步:**治疗后患者主要临床症状或体征消失明显改善;**进步:**治疗后患者主要临床症状或体征有好转;**无效:**治疗后患者主要临床症状或体征无明显改善。

总有效率=(临床控制+显著进步+进步)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状积分^[5] 根据骨性关节炎症状分级量表对所有患者的临床症状进行评价,评价内容包括夜间卧床休息时疼痛或不适、晨僵或起床后疼痛加重、行走时疼痛或不适、从坐位站立时疼痛或不适、最大行走距离、日常活动、登上标准登机梯、走下标准登机梯等10项,每项根据症状从无、轻度、中度、重度评为0~3分,总分0~30分,分数越高表明患者症状越严重。

1.5.2 WOMAC评分^[6] 分别于治疗前后采用骨关节指数评分量表来评价患者的关节功能、疼痛以及僵硬程度,量表最高分96分,总分越高表明患者病情越严重。

1.5.3 血清学指标 均采用白介素-1 β (IL-1 β)检测试剂盒、基质金属蛋白酶3(MMP-3)检测试剂盒、II型胶原交联羧基端肽(CTX-II)检测试剂盒进行酶联吸附检测,具体操作方式按照试剂盒附带的监测说明书严格执行。

1.6 不良反应

治疗期间对所有患者进行观察,重点关注祖师麻片和尼美舒利片相关的不良反应,同时进行统计分析。

1.7 统计学方法

本次研究均采用 SPSS 22.0 统计学软件录入数据并进行统计学数据分析,其中症状积分、WOMAC 评分、血清 IL-1 β 、MMP-3 及 CTX-II 水平等计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,选用 t 检验;临床总有效率和不良反应发生率等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 13 例,显效 11 例,有效 7 例,无效 9 例,临床总有效率是 77.50%;治疗组临床控制 20 例,显效 13 例,有效 5 例,无效 2 例,临床总有效率是 95.00%;两组总有效率比较

差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组症状积分和 WOMAC 评分比较

治疗后,两组患者症状积分、WOMAC 评分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,治疗组症状积分、WOMAC 评分显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后,两组患者血清 IL-1 β 、MMP-3、CTX-II 水平均显著降低,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 IL-1 β 、MMP-3、CTX-II 显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

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	显著进步/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	13	11	7	9	77.50
治疗	40	20	13	5	2	95.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状积分和 WOMAC 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparative on symptom scores and joint index scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	症状积分		WOMAC 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	23.67 \pm 5.31	12.49 \pm 2.61*	75.02 \pm 9.12	49.87 \pm 5.68*
治疗	40	23.14 \pm 5.64	5.66 \pm 1.77* \blacktriangle	75.69 \pm 8.63	34.96 \pm 4.13* \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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serological indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-1 β (pg·mL ⁻¹)		MMP-3(μ g·L ⁻¹)		CTX-II(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	92.67 \pm 13.64	77.94 \pm 6.37*	63.13 \pm 7.24	49.34 \pm 5.02*	802.43 \pm 38.72	583.42 \pm 34.77*
治疗	40	93.08 \pm 12.98	59.43 \pm 4.96* \blacktriangle	63.78 \pm 6.67	38.43 \pm 3.88* \blacktriangle	799.32 \pm 39.76	419.35 \pm 28.76* \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

2.4 两组不良反应比较

治疗过程中,对照组发生恶心呕吐 2 例,胃灼热 2 例,脸部潮红 1 例,失眠 1 例,不良反应发生率是 15.00%;治疗组发生恶心呕吐 1 例,胃灼热 1 例,不良反应发生率是 5.00%,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

骨关节炎是一种随着年龄增长发病率逐渐增加的退行性关节疾病,好发于中老年人群,据相关研究报告,75 岁以上人群中 80% 有骨关节炎,严重影响着患者的身心健康和生质量^[7]。大量研究数据表明,炎症、肥胖、年龄、创伤及遗传因素均是导

致骨关节炎发病的诱因, 根据病因不同可分成原发性骨关节炎和继发性骨关节炎。目前临床上对于骨关节炎的治疗主要依靠药物进行, 对于晚期患者则可实行人工关节置换术进行治疗, 但创伤较大, 老年人耐受性较差, 因此临床大多数选用药物进行保守治疗^[8]。

尼美舒利是一种新型的选择性 COX-2 抑制剂, 主要是通过抑制 COX-2 来降低花生四烯酸和炎性物质前列腺素的合成, 进而起到抗炎、镇痛的作用, 另外尼美舒利的选择性可显著降低胃肠道黏膜损伤的不良反应, 因此患者耐受性更好, 对骨性关节炎的治疗具有显著作用^[9]。祖师麻片是从瑞香属植物黄瑞香中提取精制而成的中药制剂, 中医认为具有“祛风除湿, 活血止痛”之效, 且现代临床药理学研究也表明祖师麻片具有抗炎止痛、抗肿瘤、抗疟的作用, 因此对骨关节炎也具有较好的治疗效果^[10]。

本次研究结果显示祖师麻片联合尼美舒利进行治疗的治疗组患者临床总有效率要显著高于尼美舒利单独治疗的对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 但两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 说明祖师麻片联合尼美舒利可显著提升尼美舒利单独治疗骨关节炎的临床疗效, 同时并未增加药物的不良反应, 安全性较高。另外本次研究还对两组患者的临床症状和骨关节指数进行评价, 结果发现治疗组症状改善和骨关节功能改善均要优于对照组, 说明两种药物的联用可显著改善患者的临床症状, 同时对关节功能的恢复也起到了一定的作用。

IL-1 β 是一种常见的致炎因子, 大量研究表明 IL-1 β 参与了骨关节炎发生、发展的多个环节, 因此降低机体内 IL-1 β 水平是治疗骨关节炎的重要策略^[11]; MMP-3 是金属蛋白酶家族中的重要一员, 该酶可在软骨部异常表达, 导致细胞外基质合成与降解的失衡, 最终可引起软骨组织溃疡、糜烂以及退行性病变^[12]; CTX-II 的片段是软骨的主要成分, 当软骨结构完整性受到损伤时, CTX-II 就会随着血液进入循环系统, 因此该指标可作为骨关节炎患者病情程度的评价指标^[13]。本次研究结果显示两组患者血清 IL-1 β 、MMP-3 及 CTX-II 水平均较治疗前显著降低, 同时治疗组血清 IL-1 β 、MMP-3 及 CTX-II 水平均要明显低于对照组, 两组比较差异具有统计

学意义 ($P < 0.05$), 说明祖师麻片联合尼美舒利可显著降低骨关节炎患者机体内炎症因子及有害细胞因子的表达。

综上所述, 祖师麻片联合尼美舒利治疗骨关节炎疗效显著, 能显著改善患者的临床症状, 降低患者机体炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 张跃, 张志毅. 任重道远砥砺前行—2016 骨性关节炎研究进展大盘点 [J]. 中华医学信息导报, 2017, 32(5): 14-15.
- [2] 傅得兴, 何笑蓉. 选择性环氧酶-2 抑制剂尼美舒利的药理及临床应用 [J]. 中国药学杂志, 1998, 33(9): 561-563.
- [3] 李书慧, 吴立军, 殷红英. 祖师麻化学和药理活性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2002, 27(6): 401-403.
- [4] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版) [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2007, 1(4): 280-283.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 349-353.
- [6] 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.
- [7] 杨毅峰, 黄健. 骨性关节炎的流行病学研究进展 [J]. 医学综述, 2017, 23(3): 497-501, 506.
- [8] 郑晓芬. 骨关节炎发病机制和治疗的最新进展 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(20): 3255-3262.
- [9] 金星, 崔红花, 陶曙红, 等. 尼美舒利的临床应用及其不良反应 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 25(12): 4995-4997.
- [10] 白玮, 张娇, 叶潇, 等. 祖师麻的研究进展 [J]. 现代中医药, 2017, 37(5): 113-116.
- [11] 周晓莉. IL-1 β 在骨关节炎发病及治疗应用中的研究现状 [J]. 海南医学, 2010, 21(3): 101-104.
- [12] 李本杨, 王峰. 基质金属蛋白酶家族与膝骨关节炎成因机制相关性研究进展 [J]. 中医药临床杂志, 2014, 26(5): 545-547.
- [13] Garnero P, Piperno M, E Gineyts, *et al.* Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage [J]. *Annals rheumatic dis*, 2001, 60(6): 619-626.