

金乌骨通胶囊联合依托考昔治疗膝骨关节炎的临床研究

周海涛, 李永磊, 闫志刚, 刘松洋, 施建锋

北京市隆福医院 骨科, 北京 100010

摘要: **目的** 探讨金乌骨通胶囊联合依托考昔治疗膝骨关节炎的临床效果。**方法** 选取2017年1月—2018年10月北京市隆福医院收治的96例膝骨关节炎患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各48例。对照组口服依托考昔片, 60 mg/次, 1次/d。治疗组在对照组基础上口服金乌骨通胶囊, 3粒/次, 3次/d, 饭后服用。两组均连续治疗3个月。比较两组临床疗效, 观察两组治疗前后关节疼痛视觉模拟评分法(VAS)评分、晨僵时间、病情积分、Lequesne指数评分、血流变学参数、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-6、基质金属蛋白酶(MMP)-9水平和关节炎影响测量量表2-短卷(AIMS2-SF)评分变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别是77.1%、91.7%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组关节疼痛VAS评分、病情积分较治疗前均显著降低, 晨僵时间均显著缩短, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组关节疼痛VAS评分、病情积分显著低于对照组, 晨僵时间短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组膝关节休息痛评分、运动痛评分、压痛评分、肿胀评分、晨僵评分、行走能力评分及总分均显著低于治疗前, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组这些Lequesne指数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, 治疗组红细胞变形指数和刚性指数(RDI和RRI)、TNF- α 、IL-6、MMP-9较治疗前均显著减小, 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RDI、RRI值、TNF- α 、IL-6、MMP-9低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组躯体评分、症状评分、影响评分、社会评分、工作评分及总分均显著上升, 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AIMS2-SF评分均显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 金乌骨通胶囊联合依托考昔治疗膝骨关节炎具有较好的临床疗效, 可明显减轻患者疼痛等症状, 改善膝关节功能及微循环, 减轻机体炎症损伤, 提高生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 金乌骨通胶囊; 依托考昔片; 膝骨关节炎; 晨僵时间; 病情积分; Lequesne指数评分; 血流变学参数; 肿瘤坏死因子- α ; 白介素-6; 基质金属蛋白酶-9

中图分类号: R976

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)05-1458-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.05.042

Clinical study on Jinwu Gutong Capsules combined with etoricoxib in treatment of knee osteoarthritis

ZHOU Hai-tao, LI Yong-lei, YAN Zhi-gang, LIU Song-yang, SHI Jian-feng

Department of Orthopedics, Longfu Hospital of Beijing, Beijing 100010, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Jinwu Gutong Capsules combined with etoricoxib in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** Patients (96 cases) with knee osteoarthritis in Longfu Hospital of Beijing from January 2017 to October 2018 were randomly divided into control (48 cases) and treatment (48 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Etoricoxib Tablets, 60 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Jinwu Gutong Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and VAS scores, morning stiffness time, severity scores, Lequesne indexes, hemorheological parameters, TNF- α , IL-6, MMP-9, and AIMS2-SF scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 77.1% and 91.7%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, VAS scores and severity scores in two groups were significantly decreased, and morning

收稿日期: 2019-01-29

作者简介: 周海涛, 主治医师, 主要从事脊柱与关节疾病方面的研究。E-mail: julyboy2001@sina.com

stiffness times were significantly shortened, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, VAS scores and severity scores in the treatment group were lower than those in the control group, and morning stiffness time in the control group was shorter than that in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, knee rest pain score, movement pain score, tenderness score, swelling score, morning stiffness score, walking ability score and total score in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, Lequesne indexes in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, RDI, RRI, TNF- α , IL-6, and MMP-9 in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, RDI, RRI, TNF- α , IL-6, and MMP-9 were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, somatic score, symptom score, influence score, social score, work score and total score were significantly significantly increased in two groups, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, AIMS2-SF scores in the treatment group were higher than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Jinwu Gutong Capsules combined with etoricoxib has significant effect in treatment of knee osteoarthritis, and can significantly reduce pain and other symptoms of patients, and also can improve knee joint function and microcirculation, reduce inflammation and injury in the body, and improve the life quality, which has a certain clinical application value.

Key words: Jinwu Gutong Capsules; Etoricoxib Tablets; knee osteoarthritis; morning stiffness time; severity scores; Lequesne indexes; hemorheological parameters; TNF- α ; IL-6; MMP-9

膝骨关节炎是临床常见的骨关节炎类型, 流行病学显示在我国该病的患病率高达 8.1%, 女性高于男性, 且农村地区高于城市地区; 同时呈现明显的地域差异, 即华北和东部沿海地区 (5.4%、5.5%) 相对较低, 西北和西南地区 (10.8%、13.7%) 最高^[1]。患者主要临床表现为膝关节疼痛、活动受限 (俗称晨僵)、畸形及活动时骨摩擦音 (感)、肌肉萎缩等^[2]。膝骨关节炎属慢性致残性疾病, 可对患者的身心健康造成严重损害, 目前临床治疗这类疾病的目的是减轻或消除患者关节疼痛, 减缓其病情发展, 矫正畸形, 改善、恢复和维持关节功能, 改善病人生活质量。依托考昔属选择性环氧化酶 (COX)-2 抑制剂, 有缓解疼痛、改善关节功能等作用, 是当前临床治疗膝骨关节炎最常用的口服药物^[3]。金乌骨通胶囊是中药制剂, 有祛风除湿、滋补肝肾、活血通络之功效, 适用于肝肾亏虚、风寒湿痹、气滞血瘀所致的膝骨关节炎^[4]。因此, 本研究对膝骨关节炎采取金乌骨通胶囊联合依托考昔进行治疗, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月—2018 年 10 月北京市隆福医院收治的 96 例膝骨关节炎患者, 其中男 39 例, 女 57 例; 年龄 50~75 岁, 平均年龄 (61.9±5.3) 岁; 病程 6 个月~9 年, 平均病程 (3.4±1.0) 年; 病变部位: 左侧 38 例, 右侧 45 例, 双侧 13 例。

纳入标准 (1) 满足膝骨关节炎诊断标准^[5]; (2) 晨僵时间≤30 min; (3) 年龄 50~75 岁, 男女

不限; (4) 下肢无外伤及手术史; (5) 自愿签订知情同意书; (6) 近 3 个月内未有非甾体类抗炎药物 (NSAIDs)、糖皮质激素、中医等相关治疗史; (7) 无药物过敏史; (8) 能独立完成相关问卷调查。

排除标准 (1) 继发性膝骨关节炎者; (2) 过敏体质者; (3) 确诊的脑血管病、外周动脉疾病和/或缺血性心脏病 (包括近期有冠状动脉血管成形术或旁路移植术史) 者; (4) 合并充血性心衰 [纽约心脏病学会 (NYHA) 心功能分级 II~IV] 者; (5) 肝肾功能不全者; (6) 既往有使用阿司匹林或其他 NSAIDs 后诱发荨麻疹、哮喘者; (7) 合并高血压、糖尿病或高血脂等心血管事件危险因素者; (8) 有明显脱水征象者; (9) 热痹者; (10) 有活动性消化道出血/溃疡, 或既往曾复发出血/溃疡者; (11) 病情严重, 需手术治疗者。

1.2 药物

金乌骨通胶囊由贵州盛世龙方制药股份有限公司生产, 规格 0.5 g/粒, 产品批号 160913、171208; 依托考昔片由杭州默沙东制药有限公司生产, 规格 60 mg/片, 产品批号 1610024、1712015。

1.3 分组和治疗方法

采取随机数字表法将 96 例患者随机分成对照组和治疗组, 每组各 48 例。其中对照组男 21 例, 女 27 例; 年龄 50~74 岁, 平均年龄 (61.5±5.1) 岁; 病程 6 个月~9 年, 平均病程 (3.2±0.9) 年; 病变部位: 左侧 18 例, 右侧 24 例, 双侧 6 例。治疗组男 18 例, 女 30 例; 年龄 51~75 岁, 平均年龄 (62.1±5.5) 岁; 病程 9 个月~9 年, 平均病程

(3.5±1.1)年;病变部位:左侧20例,右侧21例,双侧7例。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组均采用相同的健康教育、物理治疗、行动辅助及运动治疗等基础治疗。对照组口服依托考昔片,60 mg/次,1次/d。治疗组在对照组基础上口服金乌骨通胶囊,3粒/次,3次/d,饭后服用。两组均连续治疗3个月。用药期间嘱患者忌油腻与寒凉食物。

1.4 疗效判定标准^[6]

临床控制:膝关节疼痛、晨僵等症状消失,功能活动正常,病情严重程度积分0~1分。显效:症状(疼痛、晨僵等)基本消失,关节功能基本正常,能参加正常工作和活动,病情严重程度积分减少>2/3。有效:疼痛基本消失,参加工作或活动的能力有改善,关节屈伸活动基本正常,病情严重程度积分降低>1/3。无效:未及有效标准者。

总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 视觉模拟评分法(VAS)评分^[7]和晨僵时间用于评估患者膝关节疼痛程度,VAS评分0~10分,得分越高则患者痛感越强烈。治疗前后记录两组晨僵时间。

1.5.2 积分标准^[6]按疼痛(夜间卧床休息时疼痛或不适)、活动与疼痛的关系(晨僵或起床后痛加重、行走时疼痛或不适)、功能障碍相关的特殊检查(如从坐位站立、最大行走距离、日常活动等)的程度进行分级量化,总分范围0~18分,评分越高则病情越严重。

1.5.3 Lequesne 指数^[8]此评分系统共涵盖膝关节休息痛(0~3分)、运动痛(0~3分)、压痛(0~3分)、肿胀(0~3分)、晨僵(0~3分)、行走能力(0~8分)六个方面的内容,总分0~23分,分数越高则患者病情越重,功能状态越差。

1.5.4 血流变学参数使用血流变分析仪(山东海

力孚,型号HL-5000)测定患者红细胞变形指数和刚性指数(RDI和RRI)值。

1.5.5 血清学指标采患者空腹静脉血5 mL,4℃低温下常规离心制备血清标本,利用酶标仪(美国赛默飞世尔,型号Multiskan FC)及酶联免疫法(上海圻明生物)检测患者肿瘤坏死因子(TNF)-α、白介素(IL)-6、基质金属蛋白酶(MMP)-9水平,操作均按说明书。

1.5.6 关节炎影响测量量表2-短卷(AIMS2-SF)^[9]该问卷共包含26个条目,涉及5个维度的内容,即躯体维度(条目1~12)、症状维度(条目13~15)、影响维度(条目16~20)、社会维度(条目21~24)、工作维度(条目25~26),每个条目均采用5级评分法(计1~5分),分值越高则生活质量越好。

1.6 不良反应

观察治疗期间患者发生药物相关的不良反应。

1.7 统计学分析

使用统计软件SPSS 23.0处理数据,计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,选用 t 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9例,显效13例,有效15例,总有效率是77.1%;治疗组临床控制11例,显效17例,有效16例,总有效率是91.7%,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 两组关节疼痛VAS评分、晨僵时间、病情积分比较

治疗后,两组关节疼痛VAS评分、病情积分较治疗前均显著降低,晨僵时间均显著缩短,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组关节疼痛VAS评分、病情积分显著低于对照组,晨僵时间短于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),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	48	9	13	15	11	77.1
治疗	48	11	17	16	4	91.7*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组 Lequesne 指数评分比较

治疗后, 两组膝关节休息痛评分、运动痛评分、压痛评分、肿胀评分、晨僵评分、行走能力评分及总分均显著低于治疗前, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组这些 Lequesne 指数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 3。

2.4 两组血流变学参数比较

治疗后, 治疗组 RDI、RRI 值较治疗前显著减小, 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 RDI、RRI 值低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清学指标比较

治疗后, 两组患者血清 TNF- α 、IL-6、MMP-9 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 TNF- α 、IL-6、MMP-9 水平低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组 AIMS2-SF 评分比较

治疗后, 两组躯体评分、症状评分、影响评分、社会评分、工作评分及总分均显著上升, 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 AIMS2-SF 评分均显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 6。

2.7 两组不良反应比较

对照组发生 1 例腹痛, 1 例头晕, 1 例失眠, 2 例恶心, 1 例消化不良, 不良反应发生率是 12.5%; 治疗组发生 2 例恶心, 1 例头晕, 1 例腹痛, 1 例口干, 不良反应率为 10.4%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表 2 两组关节疼痛 VAS 评分、晨僵时间、病情积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on VAS score of joint pain, morning stiffness time and condition scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	关节疼痛 VAS 评分		晨僵时间/min		病情积分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	8.26 $\pm$ 1.03	3.78 $\pm$ 0.85*	11.70 $\pm$ 3.35	5.32 $\pm$ 1.64*	8.18 $\pm$ 1.59	4.30 $\pm$ 1.16*
治疗	48	7.97 $\pm$ 1.14	1.94 $\pm$ 0.52* [▲]	10.96 $\pm$ 3.21	3.58 $\pm$ 1.09* [▲]	8.42 $\pm$ 1.65	2.85 $\pm$ 0.74* [▲]

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 3 两组 Lequesne 指数评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	Lequesne 指数评分					
			休息痛	运动痛	压痛	肿胀	晨僵	行走能力
对照	48	治疗前	1.24 $\pm$ 0.33	1.93 $\pm$ 0.52	1.15 $\pm$ 0.31	0.81 $\pm$ 0.19	1.32 $\pm$ 0.28	1.87 $\pm$ 0.42
		治疗后	0.65 $\pm$ 0.19*	1.17 $\pm$ 0.30*	0.84 $\pm$ 0.23*	0.67 $\pm$ 0.15*	0.95 $\pm$ 0.21*	1.02 $\pm$ 0.31*
治疗	48	治疗前	1.18 $\pm$ 0.35	2.06 $\pm$ 0.55	1.20 $\pm$ 0.29	0.76 $\pm$ 0.16	1.26 $\pm$ 0.30	1.95 $\pm$ 0.46
		治疗后	0.32 $\pm$ 0.07* [▲]	0.81 $\pm$ 0.22* [▲]	0.62 $\pm$ 0.17* [▲]	0.43 $\pm$ 0.10* [▲]	0.60 $\pm$ 0.16* [▲]	0.73 $\pm$ 0.22* [▲]

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 两组血流变学参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on hemorheological parameters between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	RDI		RRI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	0.59 $\pm$ 0.06	0.57 $\pm$ 0.07	5.10 $\pm$ 0.46	4.95 $\pm$ 0.48
治疗	48	0.58 $\pm$ 0.05	0.49 $\pm$ 0.04* [▲]	4.98 $\pm$ 0.43	4.45 $\pm$ 0.32* [▲]

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 5 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on serological indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)		IL-6/(pg·mL ⁻¹)		MMP-9/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	32.57±6.48	15.86±4.53*	23.64±5.72	12.75±3.84*	43.42±10.53	33.50±8.37*
治疗	48	30.59±6.07	10.94±2.71* [▲]	22.57±5.28	9.36±2.12* [▲]	41.63±9.89	26.52±6.70* [▲]

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 6 两组 AIMS2-SF 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 6 Comparison on AIMS2-SF scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	AIMS2-SF 评分					
			躯体	症状	影响	社会	工作	总分
对照	48	治疗前	38.52±7.15	8.41±1.34	14.86±3.04	11.54±2.85	6.42±1.53	78.65±14.27
		治疗后	43.69±6.20*	10.52±1.43*	17.30±2.28*	13.77±2.43*	7.29±1.38*	91.26±12.54*
治疗	48	治疗前	40.16±7.59	8.03±1.56	15.12±3.19	12.31±2.69	6.17±1.40	81.93±16.08
		治疗后	48.53±5.27* [▲]	12.26±1.17* [▲]	19.85±1.77* [▲]	15.26±2.21* [▲]	8.08±1.09* [▲]	104.17±10.70* [▲]

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

膝骨关节炎属关节退行性疾病,病因尚不明确,现代医学认为本病的发生与肥胖、创伤、遗传、炎症、年龄等因素有关。此类退行性疾病好发于中老年人群,发病率高,且随年龄增加而增高,加之我国人口老龄化进程的加剧,膝骨关节炎的发病率还有逐渐增长态势。该病作为进展性关节疾病,随病程发展,不仅会导致患者残疾,还可增加其心血管事件的发生风险和全因死亡率,故而严重影响病人生活质量,危及生命。膝骨关节炎在治疗上强调阶梯化治疗,对于早期患者(症状较轻、病变程度不重)主要是选择适宜的基础治疗方案,随着病情的逐渐加重,而逐步进入药物治疗,乃至手术治疗。其中药物治疗仍是这类疾病治疗的主体,选择正确的药物种类及用药途径,对延缓疾病进程具有积极作用^[10]。

依托考昔为 NSAIDs,主要是通过对 COX-2 活性进行选择抑制,以阻断血栓素和前列腺素(PG)生成,进而发挥镇痛、解热及抗炎的药理作用,其用于膝骨关节炎的治疗中,可通过以上作用机制明显减轻患者膝关节疼痛,改善或恢复关节功能;此外本品具有起效迅速(血药浓度达峰时间短)、胃肠道副作用轻、半衰期长(药效长)、疗效显著等优势^[11]。一项 Meta 分析显示采用不同类型的 NSAIDs 治疗中国骨关节炎患者(以膝骨关节炎为代表)中,

依托考昔在缓解患者疼痛方面的疗效是最佳,同时安全性又是最高的^[12]。膝骨关节炎属中医学“痹证”范畴。中医认为素体肝肾不足、正气亏虚,加之风、寒、湿之邪滞留于筋脉,造成气血不通,经络痹阻,久则化痰成瘀,伤筋蚀骨,而成本病。故其治法应以“补益肝肾、祛风除湿、散寒通络、化瘀止痛”等为主。金乌骨通胶囊属复方中成药,主要是由 10 味药材(金毛狗脊、威灵仙、土牛膝、乌梢蛇、淫羊藿等)经现代制药技术精制而成的中药硬胶囊剂,全方有祛风湿、散寒、强筋骨、培补肝肾、舒筋活络、活血化瘀、通络止痛等功效,正切中膝骨关节炎之中医病机要点。Meta 分析表明以膝骨关节炎为代表的骨关节炎使用金乌骨通胶囊治疗是安全有效的,能延缓骨细胞衰老、改善骨质量及软骨细胞代谢,并可减少消化道副反应^[13]。一项成本-效果分析发现包括膝骨关节炎在内的骨性关节炎采取金乌骨通胶囊治疗较其他药物(如吡罗昔康片、柳氮磺吡啶片、布洛芬片等)在使用成本上虽略高,但在临床治愈率和总有效率方面的表现均较好,因此临床应用金乌骨通胶囊治疗膝骨关节炎是一个安全有效且经济合理的选择^[14]。

Lequesne 指数是当前国际上评价膝骨关节炎常用的专用测评工具,此评分系统能较为全面而客观的评估患者病情程度及膝关节功能状况^[8]。研究^[15]发现膝骨关节炎患者存在一定的血流变学异常,表

现为红细胞变形性降低,其中 RDI、RRI 是反映红细胞变形能力的重要指标;当红细胞变形能力减弱时,会引发机体微循环障碍,致使关节软骨代谢异常、修复能力下降,造成持续累积的损伤,最终出现关节及其周围组织退变,从而可诱发或加重病情。机体慢性炎症反应是膝骨关节炎重要的病理生理过程,其中促炎因子 TNF- α 主要可通过诱导 PG、MMP 等介质产生,抑制关节软骨 II 型胶原、蛋白聚糖的合成,参与关节软骨基质的降解及骨破坏;炎症因子 IL-6 则能通过刺激破骨细胞活化、诱导滑膜细胞增殖的途径,导致 MMP 过量产生及滑膜血管翳形成,在关节及软骨的破坏中起着关键作用^[16]。MMP-9 是膝骨关节炎发病过程中重要的生物学标志物,主要作用于关节软骨的细胞外基质,能通过降解有关胶原和蛋白多糖、破坏软骨固相结构的方式,引起关节软骨进行性破坏,因此监测其血中浓度有助于了解患者病程进展^[17]。朱建林等^[9]报道指出 AIMS2-SF 具有较好的信度和效度(各维度负荷均 >0.3),适用于中国关节炎病人生活质量的评定。本研究中治疗组总有效率达 91.7%,显著高于对照组的 77.1%;治疗后,关节疼痛 VAS 评分、晨僵时间、病情积分、Lequesne 指数评分、血流变学参数(RDI、RRI)及血清 TNF- α 、IL-6、MMP-9 水平和 AIMS2-SF 评分的改善效果均显著优于对照组同期;另外两组药物相关副反应均较少而轻微。可见金乌骨通胶囊联合依托考昔治疗膝骨关节炎是安全可靠的。

综上所述,金乌骨通胶囊联合依托考昔治疗膝骨关节炎具有较好的临床疗效,可明显减轻患者疼痛等症状,改善膝关节功能及微循环,减轻机体炎症损伤,提高生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Tang X, Wang S, Zhan S, et al. The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in China: results from the China Health and retirement longitudinal study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(3): 648-653.
- [2] 王 亮, 陈祁青, 童培建, 等. 膝关节骨性关节炎早期诊断的临床特征分析 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2015, 30(2): 161-163.
- [3] 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): 799-802.
- [4] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局国家中成药标准汇编中成药地方标准上升国家标准部分(经络肢体脑系分册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 448.
- [5] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版) [J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(10): 793-796.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第三辑) [M]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 1997: 127-129.
- [7] 宗行万之助. 疼痛的估价—用特殊的视觉模拟评分法作参考(VAS) [J]. 实用疼痛学杂志, 1994, 2(4): 153.
- [8] Lequesne M G, Mery C, Samson M, et al. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation-value in comparison with other assessment tests [J]. *Scand J Rheumatol*, 1987, 65: 85-89.
- [9] 朱建林, 章亚萍, 庞连智, 等. 关节炎生活质量测量量表 2-短卷的信度与效度研究 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2006, 14(2): 75-77.
- [10] 周洪保, 张 曦, 吕正祥. 膝关节骨性关节炎治疗进展 [J]. 中医药导报, 2012, 18(2): 87-89.
- [11] 牛晓方. 依托考昔研究进展 [J]. 医药导报, 2010, 29(2): 221-223.
- [12] 何方舟, 张伟滨. 非甾体类抗炎药对中国骨关节炎患者疗效及胃肠道不良反应的 Meta 分析 [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2018, 12(1): 69-76.
- [13] 文 静, 杨兴华, 尹美花, 等. 金乌骨通胶囊治疗关节骨性关节炎的 Meta 分析 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(1): 119-125.
- [14] 江 蓓, 吕金田. 金乌骨通胶囊治疗骨性关节炎的成本-效果分析 [J]. 中国药物经济学, 2017, 12(10): 13-18.
- [15] 杨 霖, 何成奇, 谢 薇, 等. 膝骨关节炎的血流变学变化: 多因素方差分析及横断面观察 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(11): 2053-2056.
- [16] 查振刚, 黄良任, 姚 平, 等. 膝骨关节炎患者血清 TNF- α 与 IL-6 水平及其临床意义 [J]. 广东医学, 2005, 26(2): 191-193.
- [17] 蒋太军. 骨性关节炎膝关节液及血清中 MMP-9、TNF- α 水平检测及意义 [J]. 西南国防医药, 2009, 19(4): 380-382.