

骨康胶囊联合洛索洛芬钠治疗膝关节骨性关节炎的临床研究

彭昌华, 李 层*, 涂扬茂

荆州市中医医院 骨科, 湖北 荆州 434000

摘要:目的 观察骨康胶囊联合洛索洛芬钠片治疗膝关节骨性关节炎的临床疗效。方法 选取2016年11月—2018年7月荆州市中医医院收治的142例膝关节骨性关节炎患者作为研究对象,采用双盲法将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各71例。对照组口服洛索洛芬钠片,60 mg/次,3次/d。治疗组在对照组的基础上口服骨康胶囊,3粒/次,3次/d。两组患者均持续治疗1个月。观察两组患者的临床疗效,比较两组治疗前后的Lysholm膝关节评分、骨关节指数评分(WOMAC)、视觉模拟评分(VAS)和血清学指标。结果 治疗后,对照组和治疗组的临床有效率分别为84.51%、92.95%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组Lysholm评分显著升高,WOMAC、VAS评分显著降低($P < 0.05$);治疗后,治疗组上述评分均显著优于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血管内皮生长因子(VEGF)水平明显降低,转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)水平明显升高($P < 0.05$);治疗后,治疗组血清学指标明显优于对照组($P < 0.05$)。结论 骨康胶囊联合洛索洛芬钠片治疗膝关节骨性关节炎疗效确切,可减轻患者疼痛和炎症因子水平,改善关节活动度,具有较好的临床推广应用价值。

关键词: 骨康胶囊; 洛索洛芬钠片; 膝关节骨性关节炎; 膝关节评分; 骨关节指数评分; 视觉模拟评分; 血清学指标

中图分类号: R976 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)05-1464-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.05.043

Clinical study on Gukang Capsules combined with loxoprofen sodium in treatment of knee osteoarthritis

PENG Chang-hua, LI Ceng, TU Yang-mao

Department of Orthopedics, Jingzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jingzhou 434000, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Gukang Capsules combined with Loxoprofen Sodium Tablets in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** Patients (142 cases) with knee osteoarthritis in Jingzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine from November 2016 to July 2018 were randomly divided into control and treatment groups by double-blind method, and each group had 71 cases. Patients in the control group were *po* administered with Loxoprofen Sodium Tablets, 60 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Gukang Capsules on the basis of control group, 3 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 1 month. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the Lysholm scores, WOMAC scores, VAS scores, and serological indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 84.51% and 92.95%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the Lysholm scores in two groups were significantly increased, but WOMAC scores and VAS scores were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, and these scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α and VEGF in two groups were significantly decreased, but TGF- $\beta 1$ were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, serological indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Gukang Capsules combined with Loxoprofen Sodium Tablets has a definite effect in treatment of knee osteoarthritis, can alleviate pain and reduce the inflammatory factor levels, and improve the range of motion of the joint, which has a certain clinical application value.

Key words: Gukang Capsules; Loxoprofen Sodium Tablets; knee osteoarthritis; Lysholm scores; WOMAC score; VAS score; serological index

收稿日期: 2019-02-12

作者简介: 彭昌华(1982—),男,湖北宜昌人,主治医师,硕士,主要研究方向为骨与关节,脊柱。E-mail: pengpeng6688@qq.com

*通信作者 李 层

膝关节骨性关节炎是指膝关节软骨变性、劳损、外伤、先天或后天关节畸形所致的以膝关节肿胀、疼痛、伸屈受限等为特点的退行性病变,为中老年人群常见、多发的骨关节病,严重者可发生关节软骨变形、增生,肌肉萎缩等并发症,对正常生活造成严重影响^[1-2]。治疗目的主要是控制疼痛、改善膝关节功能、提高健康相关的生活质量。洛索洛芬钠为前体药物,经消化道吸收后在体内转化为活性代谢物,其活性代谢物通过抑制前列腺素的合成而发挥镇痛、抗炎、解热作用,为治疗膝关节骨性关节炎的新型非甾体类消炎药物^[3]。骨康胶囊含有多项有利于关节炎治疗的组分,具有强壮壮骨、通经活络的功效,在膝关节骨性关节炎的治疗中发挥积极意义^[4]。因此,本研究选取荆州市中医医院收治的142例膝关节骨性关节炎患者作为研究对象,考察骨康胶囊联合洛索洛芬钠片的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年11月—2018年7月荆州市中医医院收治的膝关节骨性关节炎患者142例作为研究对象,均符合中华医学会相关诊断标准^[5]。其中男81例,女61例;年龄50~68岁,平均 (54.3 ± 5.7) 岁;病程2.5~7年,平均 (3.4 ± 1.1) 年。患者均知情同意,且研究经医院医学伦理委员会批准。

排除标准:(1)严重肝、肾功能损害者;(2)以往有服用非甾体类抗炎镇痛药引发哮喘的患者;(3)消化性溃疡患者;(4)严重心功能不全者;(5)对骨康胶囊、洛索洛芬钠不耐受者。

1.2 分组和治疗方法

采用双盲法将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各71例。其中对照组男40例,女31例;年龄50~67岁,平均 (53.7 ± 6.1) 岁;病程2~7年,平均 (3.3 ± 1.5) 年。治疗组男41例,女30例;年龄51~68岁,平均 (53.9 ± 6.2) 岁;病程2~6.5年,平均 (3.2 ± 1.4) 年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服洛索洛芬钠片[第一三共制药(上海)有限公司生产,规格60 mg/片,产品批号20141210、20161007],60 mg/次,3次/d。治疗组在对照组的基础上口服骨康胶囊(贵州维康子帆药业股份有限公司生产,规格0.4 g/粒,产品批号20160105、20170534),3粒/次,3次/d。两组患者均持续治疗1个月。

1.3 临床疗效判定^[6]

临床控制:疼痛等症状消失,关节活动正常,积分减少 $\geq 95\%$,X线显示正常;显效:疼痛等症状消失,关节活动不受限, $95\% >$ 积分减少 $\geq 70\%$,X线显示明显好转;有效:疼痛等症状基本消失,关节活动轻度受限, $70\% >$ 积分减少 $\geq 30\%$,X线显示有好转;无效:疼痛等症状与关节活动无明显改善,积分减少不足30%,X线无改变。

总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 Lysholm 膝关节评分^[7] Lysholm 膝关节评分系统由跛行、支撑、交锁、不稳定、疼痛、肿胀、爬楼梯、下蹲8项问题组成,分值0~100分,膝关节功能与得分呈正相关。

1.4.2 骨关节指数评分(WOMAC)^[8] WOMAC量表涵盖疼痛程度、僵硬程度、关节功能3个方面,分值0~96分,病情严重程度与得分呈正相关。

1.4.3 视觉模拟评分(VAS)^[9] 以一条10 cm长的直线(痛尺)作为评估工具,VAS分值0~10分,疼痛程度与得分呈正相关。

1.4.4 血清学指标 于治疗前后采集静脉血3 mL,经离心后留取上清液保存待用。采用酶联免疫吸附法检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血管内皮生长因子(VEGF)和转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)水平。

1.5 不良反应观察

比较两组患者用药期间的不良反应发生情况,包括食欲减退、轻微皮疹、胃肠道反应、肝功能异常、关节红肿等。

1.6 统计学方法

运用SPSS 19.0软件进行数据处理,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 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22例,显效20例,有效18例,总有效率84.51%;治疗组临床控制31例,显效23例,有效12例,总有效率为92.95%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组Lysholm、WOMAC和VAS评分比较

治疗后,两组患者Lysholm评分显著上升,WOMAC、VAS评分显著下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组上述评分均显著优于对照组,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, 两组血清 TNF- α 、VEGF 水平均明显降低, TGF- β 1 水平明显增高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清学指标明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应发生情况比较

治疗过程中, 两组患者均无严重肝肾功能损伤等不良反应情况发生, 无需特殊处理, 停药后不良反应均减轻或消失。两组不良反应发生率均为 8.45%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 4。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies 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	71	22	20	18	11	84.51
治疗	71	31	23	12	5	92.95

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者 Lysholm、WOMAC 和 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 71$)

Table 2 Comparison on Lysholm scores, WOMAC scores, and VAS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 71$)

组别	Lysholm 评分		WOMAC 评分		VAS 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	52.73 $\pm$ 6.71	72.61 $\pm$ 6.95*	63.16 $\pm$ 7.83	38.02 $\pm$ 4.87*	8.21 $\pm$ 2.51	4.50 $\pm$ 0.57*
治疗	52.68 $\pm$ 6.59	86.46 $\pm$ 7.35* [▲]	63.34 $\pm$ 7.72	27.65 $\pm$ 3.63* [▲]	8.28 $\pm$ 2.36	1.92 $\pm$ 0.45* [▲]

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 两组患者血清学指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 71$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 71$)

组别	TNF- α /(pg L ⁻¹)		VEGF/(pg L ⁻¹)		TGF- β 1/(pg L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	123.51 $\pm$ 22.64	95.37 $\pm$ 7.43*	0.81 $\pm$ 0.18	0.61 $\pm$ 0.12*	490.75 $\pm$ 60.55	602.76 $\pm$ 65.74
治疗	124.38 $\pm$ 23.14	81.23 $\pm$ 6.46* [▲]	0.82 $\pm$ 0.22	0.24 $\pm$ 0.04* [▲]	473.62 $\pm$ 62.31	781.88 $\pm$ 74.62* [▲]

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 两组患者不良反应发生率比较

Table 4 Comparisons on adverse reactions between two groups

组别	n/例	食欲减退/例	轻微皮疹/例	胃肠道反应/例	肝功能异常/例	关节红肿/例	发生率/%
对照	71	0	1	3	0	2	8.45
治疗	71	0	0	4	1	1	8.45

3 讨论

膝关节骨性关节炎是以关节软骨退变为核心的累及骨质、滑膜、关节囊、关节其他结构的多方位、多层次、不同程度的慢性炎症, 并由此引起关节疼痛、僵直畸形和功能障碍, 严重影响患者正常生活, 同时也是阻碍患者正常行动的主要原因^[10]。

传统治疗主要为消炎止痛, 非甾体抗炎药因具

有抗炎、止痛和解热作用在膝关节骨性关节炎的保守治疗中必不可缺, 但可引起胃穿孔、胃溃疡或出血等严重并发症。洛索洛芬钠作为新一代非甾体抗炎药, 属于丙酸类, 对胃肠道的刺激性小, 经口服后, 能以对胃黏膜刺激作用较弱的原形药形式存在, 经消化道吸收并迅速转化成有强抑制前列腺素生物合成作用的反式羟基活性代谢物, 该代谢物能抑制

环氧化酶,从而抑制引起炎症、疼痛的炎症介质前列腺素的合成^[11]。此外,洛索洛芬钠能平衡 COX-1 和 COX-2,减少血栓形成,因而心血管安全性好。

膝关节骨性关节炎属中医“痹证”范畴,祖国医学认为本病病因为内损于肝肾不足、气血亏虚,外感风寒湿邪或辛苦失度、跌打损伤而致气血运行不畅、经脉痹阻而发病,当以补益肝肾、疏风祛湿、活血散寒为治^[12]。骨康胶囊由补骨脂、续断、三七、芭蕉根等组成,具有滋补肝肾、强筋壮骨、通络止痛的功效,能通过降低炎症因子分泌起到抗炎镇痛作用,并可促进血清生长激素升高,清除自由基,强化骨细胞活性,减缓骨细胞退行性变^[13-14]。本研究中,治疗后,治疗组总有效率为 92.95%,显著高于对照组的 84.51% ($P<0.05$)。治疗后,治疗组患者的 Lysholm 评分显著高于对照组, WOMAC、VAS 评分显著低于对照组 ($P<0.05$),表明联合用药有利于协同发挥中西药的作用,有效缓解关节疼痛、改善膝部功能,并提高关节活动度。此外,用药过程中无严重不良反应发生,具有较好的安全性。

TNF- α 是体内主要的炎症细胞因子,可通过刺激外周痛觉感受器而引起疼痛,并可通过释放黏附分子,参与对软骨细胞的破坏,加重患者病情^[15]。VEGF 可以促进软骨下骨的血管向软骨层生长,促进炎症滑膜组织新生血管形成,诱发机体炎症,从而加重骨性关节炎的病理改变^[16]。TGF- β 1 是一种多功能调节因子,可以刺激软骨细胞增殖、分化,细胞外基质的分化,还可以拮抗多种炎症因子^[17]。本研究结果显示,治疗后,两组的血清 TNF- α 、VEGF 水平明显降低, TGF- β 1 水平明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗后,治疗组上述指标明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),提示联合用药有助于减轻患者血清炎症水平,具有较好的抗炎效果。

综上所述,骨康胶囊联合洛索洛芬钠片治疗膝关节炎疗效确切,可减轻患者疼痛和炎症因子水平,改善关节活动度,具有较好的临床应用价值。

参考文献

[1] 张 炜. 中西医结合治疗老年膝关节骨性关节炎的临床研究 [J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(4): 132-133.

- [2] 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.
- [3] 李当科, 张忠晓, 王振宇. 洛索洛芬钠片治疗膝关节骨性关节炎 60 例临床研究 [J]. 山西中医学院学报, 2013, 14(2): 58-59.
- [4] 雷哲倩. 骨康胶囊联合透明质酸钠局部注射对骨性关节炎的临床效果及安全性探讨 [J]. 临床医学研究与实践, 2016, 11(24): 66-67.
- [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] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 352-353.
- [7] Lysholm J, Gillquist J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale [J]. *Am J Sports Med*, 1982, 10(3): 150-154.
- [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] Wewers M E, Lowe N K. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena [J]. *Res Nurs Health*, 1990, 13(4): 227-236.
- [10] 薛 浩, 刘 岩, 冉 博, 等. 膝关节骨性关节炎治疗现状 [J]. 医学综述, 2018, 24(2): 321-325.
- [11] 李 祺. 洛索洛芬钠片联合关节腔内注射玻璃酸钠治疗骨关节炎的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(15): 1421-1424.
- [12] 王 晶, 向福胜, 刘 丽, 等. 膝关节骨性关节炎的中西医结合治疗进展 [J]. 中国医药导报, 2018, 15(6): 35-38, 48.
- [13] 张 梅. 骨康胶囊的药用 [J]. 中国社区医师, 2012, 14(34): 225.
- [14] 杨 健, 李 靖, 彭 潇, 等. 骨康胶囊组方药物对成骨细胞 SaOS-2 增殖分化及矿化的影响 [J]. 贵州医科大学学报, 2019, 44(2): 158-162.
- [15] 鲁 海, 卢 超, 张嘉良, 等. 膝骨性关节炎患者关节液中 MMP-7、MMP-9、TIMP-1、TNF- α 的表达及意义 [J]. 中国医药科学, 2015, 5(22): 11-15.
- [16] 朱宝玉, 王奇缘, 吴 蓓, 等. IL-6、VEGF 在骨关节炎患者膝关节滑膜和滑液中的表达及其意义 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(2): 273-275.
- [17] 祝百龙, 王志强, 王长海. BMP-2 TGF- β 1 和 VEGF 在骨性关节炎滑膜组织中的表达 [J]. 安徽医学, 2017, 38(4): 400-403.