

依托考昔治疗膝骨性关节炎的疗效观察

鲁克强

汉中市中医院 骨科, 陕西 汉中 723100

摘要: **目的** 探讨依托考昔治疗膝骨性关节炎的疗效。**方法** 2015年8月—2017年4月选择在汉中市中医院诊治的膝骨性关节炎患者92例作为研究对象,根据随机数字表法分为观察组与对照组各46例,对照组给予硫酸氨基葡萄糖治疗,观察组给予依托考昔治疗,两组都治疗观察3个月。比较两组临床疗效、膝关节功能(Lysholm)评分、免疫功能及生活质量评分情况。**结果** 观察组与对照组总有效率分别为97.8%和82.6%,观察组的总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组与对照组的Lysholm评分分别为 (86.34 ± 11.36) 分和 (75.81 ± 10.76) 分,都明显高于治疗前的 (56.24 ± 12.53) 分和 (56.21 ± 12.54) 分($P < 0.05$),同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后Lysholm评分也明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组与对照组治疗后的外周血 $CD3^+$ 值和 $CD3^+CD8^+$ 值都明显高于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);同时观察组治疗后的外周血 $CD3^+$ 值和 $CD3^+CD8^+$ 值明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组的生理机能、生理职能、躯体疼痛、一般健康状况评分都明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 相对于硫酸氨基葡萄糖,依托考昔治疗膝骨性关节炎能提高总体疗效,促进膝关节功能的改善,改善患者的生活质量,其作用机制与提高患者的免疫功能有关。

关键词: 硫酸氨基葡萄糖; 依托考昔; Kellgren-Lawrence分型; 膝骨性关节炎; Lysholm评分

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)06-1122-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.06.036

Comparative study on the efficacy of different types of knee osteoarthritis treated with celecoxib

LU Keqiang

Orthopaedics Department, Hanzhong Hospital of TCM, Hanzhong 723100, China

Abstract: Objective To compare the efficacy of different types of knee osteoarthritis treated with celecoxib. **Methods** From August 2015 to April 2017, 92 cases with knee osteoarthritis in our hospital for treatment were selected as the research object, all the cases were divided into observation group and control group with 46 cases in each group accorded to randomly. The control group was treated with glucosamine sulfate treatment, the observation group was treated with etoricoxib treatment, two groups were treated for 3 months. **Results** The total effective rate of the observation group and the control group were 97.8% and 82.6%, respectively, the total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the Lysholm scores in the observation group and the control group after treatment were (86.34 ± 11.36) points and (75.81 ± 10.76) points that were significantly higher than that before treatment of (56.24 ± 12.53) points and (56.21 ± 12.54) points ($P < 0.05$), the Lysholm scores in the observation group after treatment were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). The peripheral blood $CD3^+$ and $CD3^+CD8^+$ values in the observation group and the control group after treatment were significantly higher than before treatment ($P < 0.05$), while the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the physiological function, physiological function, body pain and general health status of the observation group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compares with glucosamine sulfate, etoricoxib treatment of different types of knee osteoarthritis can improve the overall curative effect, promote the knee joint function improvement, improve the quality of life of patients, its mechanism may relate to improve the immune function of the patients.

Key words: Glucosamine sulfate; celecoxib; Kellgren-Lawrence typing; immune function; Lysholm score

收稿日期: 2017-10-12

第一作者: 鲁克强 (1965—), 男, 本科, 主治医师, 研究方向为骨科。Tel: 13196395689 E-mail: lukeqiang_1965@papmedi.cn

膝骨性关节炎是一种常见的骨关节病变,多以疼痛为主就诊,病理主要表现为关节软骨退变和继发骨质增生,病程比较长^[1-2]。现代研究认为膝骨性关节炎的病因可能是关节内组织的异常应力造成的关节损害,其发病率随年龄增长逐渐增高,是导致中老年人残疾的主要病因之一^[3]。也有研究表明膝骨性关节炎是一种低度系统性炎症性关节疾病,会导致机体出现免疫功能紊乱,免疫功能的变化与关节的疼痛程度呈正相关^[4-5]。Kellgren-Lawrence 分型为判定膝骨性关节炎的主要指标,能有效反映患者的病情。目前治疗膝骨性关节炎的目标是减轻疼痛及控制疾病进展,其中药物治疗能取得比较好的效果^[6-7]。依托考昔是美国 Merck 公司开发的 COX-2 特异性抑制剂,具有显著的抗炎、止痛和退热作用,其为非特异性地缓解症状但不能改变疾病进程的药物^[8]。本文

通过对比探讨了依托考昔治疗膝骨性关节炎的疗效,为临床应用提供供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2015年8月—2017年4月选择在汉中市中医院诊治的膝骨性关节炎患者 92 例作为研究对象,纳入标准:符合膝骨性关节炎的诊断标准;知情同意本研究,同意通过随机分组进行治疗;年龄 20~80 岁;研究得到医院伦理委员会的批准。排除标准:具有严重的心、肝、肾等器官疾病患者;其他关节疾病患者;患者有精神障碍或无法律能力;在过去的 2 年内研究关节有急性韧带或半月板损伤史的患者;妊娠或哺乳期妇女。根据随机数字表法分为观察组与对照组各 46 例,两组患者的性别、年龄、体质指数、Kellgren-Lawrence 分型、病程等对比无明显差异,具有可比性。见表 1。

表 1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	体质指数/(kg·m ⁻²)	Kellgren-Lawrence 分型/例			病程/月
		男	女			I 型	II 型	III 型	
对照	46	23	23	58.33±10.45	23.11±3.19	24	16	6	15.11±4.68
观察	46	26	20	58.63±11.51	23.88±2.92	26	15	5	15.23±4.62

1.2 治疗方法

对照组给予硫酸氨基葡萄糖治疗,每次口服硫酸氨基葡萄糖 0.5 g, 3 次/d。

观察组给予依托考昔治疗,每次口服依托考昔片(美国 Merck 公司生产,批号 MK-0663) 60 mg, 1 次/d。

两组都治疗观察 3 个月。

1.3 临床疗效

治愈:关节活动完全恢复,疼痛、膝关节肿胀等症状全部消失;显效:关节活动明显改善,疼痛、膝关节肿胀等症状基本消失;无效:无达到上述标准甚或恶化。

总有效率=(治愈+显效)/本组例数

1.4 观察指标

1.4.1 膝关节功能 采用 Lysholm 膝关节功能评分行判定,总分为 100 分,分数越高,膝关节功能越好。

1.4.2 免疫功能 在治疗前后采集空腹静脉血 3~5 mL,分离单个核细胞后进行 T 细胞亚群(CD3⁺淋巴细胞、CD3⁺CD8⁺淋巴细胞)的测定,试剂盒购自美国 BD 公司,严格按照说明书进行操作。

1.4.3 生活质量 在治疗后采用 SF-36 量表进行调查,简化的量表包括生理机能(PF)、生理职能(RP)、

躯体疼痛(BP)、一般健康状况(OH)等 4 个维度,分值越高,生活质量状况越好。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.00 统计学软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以构成比表示,比较采用 *t* 检验、 χ^2 检验,检验水准 α 值取双侧 0.05。

2 结果

2.1 总有效率对比

观察组与对照组总有效率分别为 97.8%和 82.6%,观察组的总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 Lysholm 膝关节功能评分变化对比

治疗后观察组与对照组的 Lysholm 评分分别为(86.34±11.36)分和(75.81±10.76)分,都明显高于治疗前的(56.24±12.53)分和(56.21±12.54)分,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后 Lysholm 评分也明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 免疫功能指标变化对比

观察组与对照组治疗后的外周血 CD3⁺值和 CD3⁺CD8⁺值都明显高于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);同时观察组治疗

后的外周血 CD3⁺值和 CD3⁺CD8⁺值明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 生活质量评分对比

治疗后观察组的生理机能、生理职能、躯体疼

表 2 两组总有效率对比

Table 2 Comparison on total effective rate between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	无效/例	总有效率/%
对照	46	26	12	8	82.6
观察	46	40	5	1	97.8*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 4 两组治疗前后免疫功能指标对比

Table 4 Comparison on immune function indexes between two groups before and after treatment

组别	n/例	CD3 ⁺ /(个·mL ⁻¹)		CD3 ⁺ CD8 ⁺ /(个·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	58	578.87±167.26	642.98±98.27*	157.29±62.00	218.09±71.63*
观察	58	583.87±100.20	845.66±100.39*#	153.87±61.67	276.93±66.39*#

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 两组治疗后生活质量评分对比

Table 5 Comparison on quality of life scores between two groups after treatment

组别	n/例	生理机能/分	生理职能/分	躯体疼痛/分	一般健康状况/分
对照	46	45.83±12.04	43.87±17.49	47.22±14.21	50.45±11.67
观察	46	60.17±12.45	53.44±19.24	70.65±15.33	58.09±15.33

3 讨论

膝骨性关节炎是一种关节软骨、软骨下骨和关节滑膜退行性改变的疾病, 以关节肿痛和进行性关节功能障碍为主要表现, 在中老年人中的发病率比较高^[9]。膝骨性关节炎的发病机制尚不十分清楚, 机体雌激素水平的降低、年龄、遗传因素、外伤等因素可能与之有关^[10-11]。

目前临床上首选治疗膝骨性关节炎的药物为非甾体抗炎药, 其中选择性 COX-2 抑制剂因其有比较好的安全性而在临床上广泛使用^[12]。依托考昔是选择性 COX-2 抑制剂, 其能通过抑制环氧化酶和前列腺素的合成, 使关节水肿和疼痛缓解; 也可对抗炎症反应, 具有口服吸收快、镇痛效果最佳等优点^[13]。硫酸氨基葡萄糖可以刺激软骨内蛋白多糖的合成, 阻断关节退变, 减轻患者疼痛, 抑制损伤软骨胶原酶磷脂酶 A2 及基质金属蛋白酶等分解酶的合成, 从而延缓疾病进展^[14]。本研究显示观察组与对照组总有效率分别为 97.8%和 82.6%, 观察组的总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后观察组与对照组的 Lysholm 评分分别为 (86.34±11.36) 分

和 (75.81±10.76) 分, 都明显高于治疗前的 (56.24±12.53) 分和 (56.21±12.54) 分 ($P < 0.05$), 观察组治疗后 Lysholm 评分也明显高于对照组 ($P < 0.05$), 表明依托考昔治疗膝骨性关节炎能提高总体疗效, 促进膝关节功能的改善。

表 3 两组治疗前后 Lysholm 膝关节功能评分变化对比

Table 3 Comparison on Lysholm knee function score before and after treatment between two groups

组别	n/例	Lysholm 评分	
		治疗前	治疗后
对照	46	56.21±12.5	75.81±10.76*
观察	46	56.24±12.5	86.34±11.36*#

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

(75.81±10.76) 分, 都明显高于治疗前的 (56.24±12.53) 分和 (56.21±12.54) 分 ($P < 0.05$), 观察组治疗后 Lysholm 评分也明显高于对照组 ($P < 0.05$), 表明依托考昔治疗膝骨性关节炎能提高总体疗效, 促进膝关节功能的改善。

虽然膝骨性关节炎是以关节软骨退行性病变为特征的关节病, 但是膝骨性关节炎可导致软骨细胞合成蛋白多糖减少, 导致免疫功能发生异常, 进一步加剧了关节软骨的破坏和炎症反应的发生^[13]。有研究表明膝骨性关节炎可产生可逆性的特异性免疫功能改变, 主要表现为细胞免疫功能损害^[14-15]。本研究显示观察组与对照组治疗后的外周血 CD3⁺值和 CD3⁺CD8⁺值都明显高于治疗前 ($P < 0.05$), 同时观察组治疗后的外周血 CD3⁺值和 CD3⁺CD8⁺值明显高于对照组 ($P < 0.05$)。主要在于依托考昔可以抑制某些破坏软骨的酶, 同时减少损伤细胞的内毒性因子及炎性递质的释放, 有利于提高机体免疫功能。

膝骨性关节炎患者比一般人更易发生动脉硬化、呼吸系统、高血压、心血管等疾病, 可严重影响患者的生活质量^[16-17]。有研究表明硫酸氨基葡萄糖

糖可以缓解骨性关节炎的疼痛,可以延缓关节结构改变,但是其起效较慢,对于改善患者的生活质量作用不大^[18-19]。本研究显示治疗后观察组的生理机能、生理职能、躯体疼痛、一般健康状况评分都明显高于对照组($P<0.05$),表明依托考昔的应用能有效提高患者的生活质量。但本研究在病例纳入数量、随访时间等方面还存在一定的不足,因此仍然需要随访时间更长、大样本量的临床研究来评价依托考昔长期疗效。

总之,相对于硫酸氨基葡萄糖,依托考昔治疗膝骨性关节炎能提高总体疗效,促进膝关节功能的改善,改善患者的生活质量,其作用机制与提高患者的免疫功能有关。

参考文献

- [1] da Costa B R, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis [J]. *Lancet*, 2016, 387(10033): 2093-2105.
- [2] Lee T, Lu N, Felson D T, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs correlates with the risk of venous thromboembolism in knee osteoarthritis patients: a UK population-based case-control study [J]. *Rheumatology*, 2016, 55(6): 1099-1115.
- [3] Smith S R, Deshpande B R, Collins J E, et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(6): 962-972.
- [4] Pelletier J P, Martel-Pelletier J, Rannou F, et al. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 45(4Suppl): 22-27.
- [5] 柯渠青,邱晓堂,黄妮.小剂量秋水仙碱联合依托考昔治疗急性痛风性关节炎的临床观察[J].*中国医药导报*, 2016, 13(33): 129-132.
- [6] 白正发,李会晓,庞仲辉,等.骨疏康胶囊联合依托考昔治疗膝骨关节炎的临床疗效及对炎性因子表达的影响[J].*临床和实验医学杂志*, 2016(4): 362-364.
- [7] Holt R J, Fort J G, Grahn A Y, et al. Onset and durability of pain relief in knee osteoarthritis: Pooled results from two placebo trials of naproxen/esomeprazole combination and celecoxib [J]. *Phys Sportsmed*, 2015, 43(3): 200-212.
- [8] 印卫锋,陈苏,李文凯,等.硫酸氨基葡萄糖联合依托考昔治疗膝关节骨性关节炎的临床研究[J].*骨科*, 2016, 7(3): 190-194.
- [9] Kalinichev M, Donovan-Rodriguez T, Girard F, et al. ADX71943 and ADX71441, novel positive allosteric modulators of the GABA(B) receptor with distinct central/peripheral profiles, show efficacy in the monosodium iodoacetate model of chronic osteoarthritis pain in the rat [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 15(795): 43-49.
- [10] Pelletier J P, Raynauld J P, Beaulieu A D, et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1): 256.
- [11] 王维康,王义生.依托考昔应用于全膝关节置换术镇痛疗效观察[J].*中华实验外科杂志*, 2015, 32(11): 2791.
- [12] Janssen M, Timur U T, Woike N, et al. Celecoxib-loaded PEA microspheres as an auto regulatory drug-delivery system after intra-articular injection [J]. *J Control Release*, 2016, 244(Pt A): 30-40.
- [13] Zhuang Q, Bian Y, Wang W, et al. Efficacy and safety of Postoperative Intravenous Parecoxib sodium Followed by ORal Celecoxib(PIPFORCE) post-total knee arthroplasty in patients with osteoarthritis: a study protocol for a multicentre, double-blind, parallel-group trial [J]. *BMJ Open*, 2016, 6(9): e011732.
- [14] 徐玲玲,李琳娜,薛耀明.依托考昔治疗急性重度痛风性关节炎的疗效及影响因素[J].*医学研究杂志*, 2015, 44(2): 108-112.
- [15] Ha C W, Park Y B, Kyung H S, et al. Gastrointestinal safety and efficacy of long-term GCSB-5 use in patients with osteoarthritis: A 24-week, multicenter study [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 2(189): 310-318.
- [16] Zhang X L, Yang J, Yang L, et al. Efficacy and safety of Zhuanggu Joint Capsules in combination with celecoxib in knee osteoarthritis: a multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, and parallel controlled trial [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(8): 891-897.
- [17] 叶杨,高晓梅,杨丽萍.双盲双模拟药物治疗中重度膝骨关节炎的安全性和疗效分析评价[J].*中国现代医学杂志*, 2015, 25(13): 73-77.
- [18] Shigeshi, Mori, Masao, et al. Tibia vara affects the aspect ratio of tibial resected surface in female Japanese patients undergoing TKA [J]. *Clinical orthopaedics and related research*, 2013, 471(05): 1465-1471.
- [19] Gordo A C, Walker C, Armada B, et al. Efficacy of celecoxib versus ibuprofen for the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized double-blind, non-inferiority trial [J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(1): 59-74.