

独一味胶囊联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎的疗效及对血清脂质、载脂蛋白和炎症反应递质的影响

马利阁 尹万乐 尤笑迎

(郑州人民医院骨关节科, 郑州, 450000)

摘要 目的:探讨独一味胶囊联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎的疗效及对血清脂质、载脂蛋白和炎症反应递质的影响。方法:选取2016年4月至2017年4月郑州人民医院收治的膝骨性关节炎患者106例,按照随机表法分为对照组与观察组,每组53例。对照组采用塞来昔布治疗,观察组在对照组基础上结合独一味胶囊。2组疗程均为8周。比较2组治疗疗效,治疗前后视觉模拟评分法(VAS)评分、Lysholm膝关节评分、脂质、载脂蛋白及炎症反应递质水平变化。结果:2组治疗后VAS评分降低而Lysholm膝关节评分增加(观察组: $t=27.9996, 23.5112$, 对照组: $t=21.4626, 14.7152, P<0.05$);观察组治疗后VAS评分低于对照组而Lysholm膝关节评分高于对照组($t=23.0483, 8.1119, P<0.05$)。2组治疗后HDL-C和载脂蛋白a增加而TG和载脂蛋白b降低(观察组: $t=13.4000, 19.9701, 10.7951, 10.6511$, 对照组: $t=8.7451, 10.3931, 6.1894, 5.9974, P<0.05$);观察组治疗后HDL-C和载脂蛋白a高于对照组而TG和载脂蛋白b低于对照组($t=6.7404, 11.6645, 5.4722, 5.4198, P<0.05$)。2组治疗后IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平降低(观察组: $t=18.0812, 19.2021, 12.6070$, 对照组: $t=8.4874, 8.7542, 5.9795, P<0.05$);观察组治疗后IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平低于对照组($t=12.1133, 11.6867, 7.8065, P<0.05$)。观察组治疗总有效率(92.45%)高于对照组(71.70%)($P<0.05$)。结论:独一味胶囊联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎疗效显著,可改善患者脂质、载脂蛋白及细胞炎症反应。

关键词 独一味胶囊;塞来昔布;膝骨性关节炎;疗效;脂质;载脂蛋白;白细胞介素-1 β ;白细胞介素-6;肿瘤坏死因子- α

Clinical Observation on Duiyiwei Capsule Combined with Celecoxib in the Treatment of Knee Osteoarthritis and Effect on Serum Lipid, Apolipoprotein and Inflammatory Cytokines

Ma Lige, Yin Wanle, You Xiaoying

(Department of Bone Joints, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450000, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of Duiyiwei Capsule combined with celecoxib in the treatment of knee osteoarthritis and effect on serum lipid, apolipoprotein and inflammatory cytokines influence. **Methods:** A total of 106 patients with knee osteoarthritis admitted in our hospital from April 2016 to April 2017 were randomly divided into the observation group (53 cases) and the control group (53 cases). The control group was treated with celecoxib treatment, and the observation group was added Duiyiwei capsule. The two groups were treated for 8 weeks. The therapeutic effects of the two groups were compared before and after treatment. VAS score, Lysholm knee score, lipid, apolipoprotein and cytokine levels were changed. **Results:** VAS score of two groups after treatment decreased and Lysholm knee score increased (observation group: $t=27.9996, 23.5112$, the control group: $t=21.4626, 14.7152, P<0.05$); VAS score of the observation group after treatment was lower than the control group and the Lysholm knee score was higher than the control group ($t=23.0483, 8.1119, P<0.05$). HDL-C and apolipoprotein A and apolipoprotein TG of two groups were increased and B decreased (observation group: $t=13.4000, 19.9701, 10.7951, 10.6511$, the control group: $t=8.7451, 10.3931, 6.1894, 5.9974, P<0.05$); HDL-C and apolipoprotein a of the observation group after treatment was higher than that of control group and TG and apolipoprotein B was lower than the control group ($t=6.7404, 11.6645, 5.4722, 5.4198, P<0.05$). IL-1 β , IL-6 and TNF- α levels decreased in two groups after treatment (observation group: $t=18.0812, 19.2021, 12.6070$, the control group: $t=8.4874, 8.7542, 5.9795, P<0.05$); IL-1 β , IL-6 and TNF- α levels after treatment in the observation group was lower than in the control group ($t=12.1133, 11.6867, 7.8065, P<0.05$). The total effective rate of the observation group (92.45%) was higher than that of the control group (71.70%) ($P<0.05$). **Conclusion:** The curative effect of Duiyiwei Capsule combined with celecoxib in the treatment of knee osteoarthritis patients is significant, which can improve lipid, apolipoprotein and cell inflammatory reaction, with important significance.

Key Words Duiyiwei Capsule; Celecoxib; Knee osteoarthritis; Effect; Lipid; Apolipoprotein; Interleukin-1 β ; Interleukins-6; Tumor necrosis factor- α

中图分类号:R289.5;R684

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.11.027

膝骨性关节炎是常见的一种慢性骨关节疾病,其表现主要为膝关节局部疼痛、活动受限及僵直畸形,且常伴全身发热等症状^[1-3]。膝骨性关节炎发病原因和具体机制较为复杂,尚未完全阐明,且目前采用西医治疗效果并不十分理想。近年来,研究证实膝骨性关节炎患者中西医结合治疗取得良好临床疗效^[4-6]。独一味胶囊是一种纯中药制剂,其功效主要为活血化瘀、通络止痛,在骨性关节炎方面作用越来越受到关注,但相关研究甚少。因此,本研究探讨独一味胶囊联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎疗效及对血清脂质、载脂蛋白和炎症反应递质的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 4 月至 2017 年 4 月我院膝骨性关节炎患者 106 例,按照随机表法分为观察组与对照组,每组 53 例。观察组中男 24 例,女 29 例,年龄 30 ~ 73 岁,平均年龄(54.82 ± 4.16)岁,病程 6 个月至 6 年、平均病程(2.87 ± 0.61)年;对照组中男 23 例,女 30 例,年龄 32 ~ 75 岁,平均年龄(55.16 ± 4.27)岁,病程 7 个月至 6 年、平均病程(3.14 ± 0.76)年。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(伦理审批号:2016031)。

1.2 诊断标准 参照《中华医学会风湿病学组·临床诊疗指南》^[7]中相关诊断:1)患者近 4 周内出现膝关节反复疼痛;2)患者晨僵持续时间 < 30 min;3)X 线示患者关节间隙变窄,且患者软骨下骨硬化及骨赘形成。

1.3 纳入标准 1)符合膝骨性关节炎诊断标准;2)患者年龄 30 ~ 75 岁;3)自愿加入研究,签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)合并肺、肾、肝、心等功能严重异常者;2)内分泌系统疾病者;3)妊娠期及哺乳期妇女;4)病发影响到关节者;5)存在精神功能障碍或痴呆者。

1.5 脱落与剔除标准 1)未完成疗程,中途退出者;2)由于严重不良反应,无法继续治疗者。

1.6 治疗方法 对照组:口服塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司,国药准字 J20120063),100 mg/次,2 次/d。观察组:在对照组基础上结合独一味胶囊(甘肃独一味生物制药股份有限公司,国药准字 Z10970053),3 粒/次,3 次/d。2 组疗程均为 8 周。

1.7 观察指标

1.7.1 观察 2 组患者治疗前后疼痛评分和 Lysholm 膝关节评分 其中疼痛评分采用视觉模拟评分法(VAS)评分,评分为 0 ~ 10 分,评分越高疼痛越严重;Lysholm 膝关节评分包括 10 方面内容,评分为 0 ~ 100 分,评分越高,膝关节功能越好。

1.7.2 观察 2 组患者治疗前后血清脂质水平变化 分别于治疗前后抽取静脉血 3 mL,以 15 cm 为离心半径,3 000 r/min 为转速,离心 12 min,分离血清,放置于 -20 °C 下保存待测,采用酶法测定高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和三酰甘油(TG)水平,严格按照试剂盒说明书标准测定。

1.7.3 观察 2 组患者治疗前后血清载脂蛋白水平变化 取上述血清标本测定,采用单向免疫扩散法测定载脂蛋白 a 和载脂蛋白 b 水平,严格按照试剂盒说明书标准测定。

1.7.4 观察 2 组患者治疗前后血清炎症反应递质水平变化 取上述血清标本,采用酶联免疫吸附试验测定白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,严格按照试剂盒说明书标准测定。

1.8 疗效判定标准 1)显效:患者疼痛明显减轻,且患者关节活动恢复正常;2)有效:患者疼痛减轻,且患者关节活动改善;3)无效:患者疼痛和关节活动无改善^[8]。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件分析数据。计数资料以率表示,用 χ^2 检验;计量资料用均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 VAS 评分和 Lysholm 膝关节评分比较 治疗前,2 组 VAS 评分和 Lysholm 膝关节评分比较,差异无统计学意义($t = 0.5331, 0.7582, P > 0.05$);治疗后,2 组 VAS 评分降低而 Lysholm 膝关节评分增加(观察组: $t = 27.9996, 23.5112$, 对照组: $t = 21.4626, 14.7152, P < 0.05$);治疗后,观察组 VAS 评分低于对照组而 Lysholm 膝关节评分高于对照组($t = 23.0483, 8.1119, P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组血清脂质和脂质蛋白比较 治疗前,2 组 HDL-C、TG、载脂蛋白 a 和载脂蛋白 b 水平比较比较,差异无统计学意义($t = 0.3668, 0.1654, 0.3432, 0.4030, P > 0.05$);治疗后,2 组 HDL-C 和载脂蛋白 a 增加而 TG 和载脂蛋白 b 降低(观察组: $t =$

13.4000、19.9701、10.7951、10.6511, 对照组: $t = 8.7451$ 、10.3931、6.1894、5.9974, $P < 0.05$); 治疗后, 观察组 HDL-C 和载脂蛋白 a 高于对照组而 TG 和载脂蛋白 b 低于对照组 ($t = 6.7404$ 、11.6645、5.4722、5.4198, $P < 0.05$)。见表 2。

表 1 2 组 VAS 评分和 Lysholm 膝关节评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	VAS 评分	Lysholm 膝关节评分
对照组($n = 53$)		
治疗前	6.97 $\pm$ 1.28	52.18 $\pm$ 4.57
治疗后	2.97 $\pm$ 0.45 *	67.83 $\pm$ 6.25 *
观察组($n = 53$)		
治疗前	6.83 $\pm$ 1.42	51.53 $\pm$ 4.25
治疗后	1.24 $\pm$ 0.31 * Δ	78.42 $\pm$ 7.16 * Δ

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表 2 2 组血清脂质和载脂蛋白比较($\bar{x} \pm s$)

组别	HDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L)	载脂蛋白 a (mg/L)	载脂蛋白 b (mg/L)
对照组($n = 53$)				
治疗前	0.97 $\pm$ 0.15	5.43 $\pm$ 1.25	6.79 $\pm$ 1.19	10.96 $\pm$ 1.39
治疗后	1.28 $\pm$ 0.21 *	3.28 $\pm$ 0.84 *	8.32 $\pm$ 1.35 *	9.42 $\pm$ 1.25 *
观察组($n = 53$)				
治疗前	0.98 $\pm$ 0.13	5.39 $\pm$ 1.24	6.87 $\pm$ 1.21	10.85 $\pm$ 1.42
治疗后	1.65 $\pm$ 0.34 * Δ	1.68 $\pm$ 0.54 * Δ	9.94 $\pm$ 1.68 * Δ	8.13 $\pm$ 1.20 * Δ

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 2 组炎症反应递质比较 治疗前, 2 组 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平比较, 差异无统计学意义 ($t = 0.6807$ 、0.3860、0.7865, $P > 0.05$); 2 组治疗后 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平降低 (观察组: $t = 18.0812$ 、19.2021、12.6070, 对照组: $t = 8.4874$ 、8.7542、5.9795, $P < 0.05$); 观察组治疗后 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平低于对照组 ($t = 12.1133$ 、11.6867、7.8065, $P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组炎症反应递质比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-1 β (mg/L)	IL-6 (ng/L)	TNF- α (pg/mL)
对照组($n = 53$)			
治疗前	4.67 $\pm$ 0.71	4.01 $\pm$ 0.39	10.51 $\pm$ 1.43
治疗后	3.69 $\pm$ 0.45 *	3.38 $\pm$ 0.35 *	8.95 $\pm$ 1.25 *
观察组($n = 53$)			
治疗前	4.58 $\pm$ 0.65	3.98 $\pm$ 0.41	10.29 $\pm$ 1.45
治疗后	2.71 $\pm$ 0.38 * Δ	2.64 $\pm$ 0.30 * Δ	7.22 $\pm$ 1.02 * Δ

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表 4 2 组疗效比较

组别	显效(例)	有效(例)	无效(例)	治疗有效率(%)
观察组($n = 53$)	28	21	4	92.45
对照组($n = 53$)	21	17	15	71.70
χ^2				7.7592
P				<0.05

2.4 2 组疗效比较 观察组治疗有效率(92.45%) 高于对照组(71.70%) ($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

中医学认为膝骨性关节炎属“痹症”范畴, 久痹不已, 内生风湿热诸邪客于经络骨节, 使气血痹阻, 应留邪与气血相搏, 精液不运行, 凝聚成痰, 血脉涩滞不通, 着而成瘀而发病。因此, 临床应以活血化瘀、通络止痛为治疗法则^[9-10]。独一味胶囊是一种纯中药制剂, 具有活血化瘀、通络止痛功效。现代药理研究表明, 独一味胶囊可明显增强巨噬细胞吞噬功能, 有效抑制引起炎症反应和疼痛的主要物质前列腺素的合成, 同时还能够促进局部组织血液循环, 减轻对神经根的压迫^[11]。塞来昔布能够特异性抑制黄氧化酶-2, 阻止炎症反应前列腺素类物质的产生, 具有镇痛、抗炎作用^[12-14]。本研究结果表明, 观察组治疗后 VAS 评分低于对照组而 Lysholm 膝关节评分高于对照组, 说明独一味胶囊联合塞来昔布可减轻疼痛改善患者膝关节功能; 观察组治疗总有效率高于对照组, 说明独一味胶囊联合塞来昔布可提高疗效。

近年来研究认为, 膝骨性关节炎与脂质和脂蛋白的关系与软骨的生物化学改变相关。脂类的代谢障碍与促进膝骨性关节炎机制主要包括以下几方面^[15-16]: 1) 脂类代谢障碍对细胞膜成分的流动性和代谢的影响; 2) 脂类代谢障碍对关节软骨细胞凋亡的影响; 3) 炎症反应递质的产生。本研究表明, 观察组治疗后 HDL-C 和载脂蛋白 a 高于对照组而 TG 和载脂蛋白 b 低于对照组, 说明观察组治疗后 HDL-C 和载脂蛋白 a 高于对照组而 TG 和载脂蛋白 b 低于对照组可改善患者脂类代谢障碍。

近年来研究表明, 多种细胞因子和炎症反应递质与膝骨性关节炎密切相关^[17]。IL-1 β 是重要的一种促炎因子, 具有促进滑膜细胞的生长和分化作用, 且能够促进软骨细胞和滑膜细胞合成且释放胶原酶和前列腺素 2, 抑制软骨细胞增殖, 加剧软骨基质的降解^[18]。IL-6 是由 T 淋巴细胞分泌的一种前炎症因子, 能够抑制关节软骨糖蛋白的合成, 以及加快成纤维细胞与基质微分子的降解, 从而加重软骨的损伤^[19]。TNF- α 是一种由单核合适细胞产生的促炎因子, 能够经抑制软骨胶原的合成, 抑制蛋白聚糖的合成和促进前列腺素的释放, 从而引起软骨细胞外基质的变性与降解。本研究结果表明, 观察组治疗后 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平低于对照组, 说明独一味胶囊联合塞来昔布可降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α

水平,减轻炎症反应。

综上所述,独一味胶囊联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎疗效显著,可改善患者脂质、载脂蛋白及细胞炎症反应。

参考文献

- [1] Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, et al. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23 (4): 507-515.
- [2] Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74 (5): 851-858.
- [3] Fingleton C, Smart K, Moloney N, et al. Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23 (7): 1043-1056.
- [4] 胡利霞, 涂雪松, 黄福恩, 等. 中西医治疗膝骨关节炎的临床研究 [J]. 实用医技杂志, 2016, 23 (4): 347-349.
- [5] 王莲红, 贾红兵. 中医综合治疗膝骨性关节炎临床研究 [J]. 河南中医, 2015, 35 (11): 2699-2701.
- [6] 郑斌, 梅伟, 魏成建, 等. 中医治疗膝骨关节炎研究进展 [J]. 湖北中医药大学学报, 2016, 18 (2): 114-117.
- [7] 中华医学会风湿病学组. 临床诊疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 18.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 349-353.
- [9] 靳春兰, 张建坡. 中医药治疗膝骨关节炎 [J]. 长春中医药大学学

报, 2016, 32 (1): 81-83.

- [10] 杨涛, 宗刚, 杜鑫, 等. 中药独一味胶囊对骨性关节炎家兔模型血清中炎症因子表达的影响 [J]. 中国继续医学教育, 2015, 15 (4): 233-235.
- [11] 杨必丰. 推拿针灸联合独一味胶囊对退行性膝关节炎的疗效分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28 (7): 1197-1198.
- [12] 李小宏, 陈大为. 穴位敷贴联合塞来昔布治疗膝骨关节炎临床观察 [J]. 湖北中医药大学学报, 2016, 18 (5): 32-34.
- [13] 孙跃先, 赵玲, 徐鲁彬, 等. 盐酸氨基葡萄糖结合塞来昔布治疗膝骨关节炎的疗效观察 [J]. 北方药学, 2016, 13 (3): 61.
- [14] 仲跻申, 张立, 姚宏明. 独活寄生汤联合塞来昔布治疗膝骨关节炎临床观察 [J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5 (1): 11-13.
- [15] 罗绪林, 张教明, 姚振江, 等. 针刀结合手法对膝骨性关节炎患者血清脂质及高密度脂蛋白亚类的影响 [J]. 湖北中医杂志, 2010, 32 (10): 7-8.
- [16] 于乐惠, 郑锦辉. 透明质酸联合加味阳和汤对膝骨性关节炎患者脂质过氧化损伤的保护作用 [J]. 中国现代医生, 2017, 55 (21): 118-120.
- [17] 薛艳, 丁道芳, 胡鸿扬, 等. 血清炎症因子与膝骨关节炎及中医证型的相关性研究进展 [J]. 河北中医, 2017, 39 (1): 143-147.
- [18] 刘文传, 赵蕾, 滕学仁, 等. 金天格胶囊对膝骨关节炎患者关节液中 MMP-3、TIMP-1、IL-1 β 、TGF- β 1 水平的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 18 (4): 442-446.
- [19] 湛梅圣, 张彬, 龚新益, 等. 活血化痰汤对膝骨性关节炎患者血清中 IL-1、IL-6、TNF- α 水平的影响 [J]. 中医学报, 2016, 31 (1): 129-131.

(2017-10-31 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 2773 页)

- [13] 丁世永, 郑平东, 何立群, 等. 小柴胡汤改善慢性肾小球肾炎患者炎症反应及减轻蛋白尿的作用研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33 (1): 21-26.
- [14] 张小卿, 顾炜, 朴美淑, 等. 痤疮合剂对兔耳痤疮模型动物血清中 IL-1 α 、IL-6 影响的实验研究 [J]. 中国美容医学, 2016, 25 (8): 47-50.
- [15] 钟建桥, 先德海, 陈德宇. 寻常痤疮患者血清和皮损中 SP、IL-1、IL-6 的研究 [J]. 陕西医学杂志, 2007, 36 (4): 484-486.
- [16] 单雨婷, 路永红, 杜秀君. 雄激素及雄激素受体在痤疮发病中的作用 [J]. 皮肤病与性病, 2016, 38 (2): 108-112.

- [17] 曾文心, 曹碧兰. 雄激素与痤疮相关研究进展 [J]. 皮肤病与性病, 2017, 39 (6): 408-411.
- [18] 薛姣. 中药治疗痤疮疗效及对免疫功能调节作用探究 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 3 (27): 19-20, 22.
- [19] 刘淑梅, 师彬. 针刺治疗痤疮疗效及对免疫功能的影响 [J]. 中华针灸电子杂志, 2015, 4 (2): 53-55.
- [20] 张璐. 痤疮丙酸杆菌刺激人真皮成纤维细胞后基质金属蛋白酶-2 表达的研究 [D]. 成都: 四川医科大学, 2015.
- [21] 余贺玲, 柏冰雪. 基质金属蛋白酶在痤疮发病机制中的作用 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2015, 31 (12): 726-729.

(2018-04-28 收稿 责任编辑: 芮莉莉)