

桃仁膝康丸合塞来昔布 治疗膝关节骨性关节炎 45 例临床观察

王 啸¹, 李无阴²

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙, 410208;

2. 河南省洛阳正骨医院/河南省骨科医院, 河南 洛阳, 471002)

[摘要] 目的: 观察桃仁膝康丸联合塞来昔布胶囊治疗膝关节骨性关节炎的临床疗效。方法: 将 96 例膝关节骨性关节炎患者随机分为 2 组, 每组各 48 例 (治疗组脱落 3 例, 对照组脱落 2 例)。对照组采用塞来昔布胶囊治疗, 治疗组在对照组治疗基础上加桃仁膝康丸治疗。结果: 总有效率治疗组为 84.44%, 对照组为 71.74%, 组间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组 VAS 评分、VOMAC 评分、膝关节炎症状评分治疗前后组内比较及治疗后组间比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 桃仁膝康丸联合塞来昔布治疗膝关节骨性关节炎疗效显著, 优于单纯口服塞来昔布胶囊, 可显著减轻关节疼痛, 改善膝关节功能, 提高患者生活质量。

[关键词] 膝关节骨性关节炎; 中西医结合疗法; 塞来昔布; 桃仁膝康丸

[中图分类号] R274.943 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.02.029

膝关节骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种以关节软骨退变、骨质增生为主要特征的关节退行性病变, 主要表现为膝关节进行性疼痛及功能障碍, 严重影响患者的生活质量。目前除病程晚期已严重影响生活的患者需要手术治疗外^[1], 临床多应用非甾体类抗炎药物 (NSAIDs) 口服及透明质酸关节腔内注射等保守治疗方案^[2]。桃仁膝康丸是河南省洛阳正骨医院自制复方中成药, 具有活血化瘀、通络止痛的功用, 在医院长期临床应用中疗效可靠^[3]。笔者采用桃仁膝康丸联合塞来昔布口服治疗膝关节骨性关节炎 45 例, 收到较好疗效, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2017 年 8 月至 2017 年 12 月在河南省洛阳正骨医院膝关节损伤科住院治疗的 96 例患者, 按随机数字表法随机分为 2 组。治疗组 48 例中, 男 10 例, 女 38 例; 年龄最小 31 岁, 最大 77 岁, 平均 56.9 岁; 单膝 18 例, 双膝 30 例; 病情分级 (参照 Kellgren - Lawrence 分级标准^[4], 0 ~ II 级为轻度, III 级为中度, IV 级为重度): 轻度 29 例, 中度 18 例, 重度 1 例。对照组 48 例中, 男 13 例, 女 35 例; 年龄最小 38 岁, 最大 80 岁, 平均 58.4 岁; 单膝 15 例, 双膝 33 例; 病情分级: 轻度 34 例, 中度 15 例, 重度 0 例。2 组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。治疗过程中治疗组

脱落 3 例, 对照组脱落 2 例, 最终治疗组完成观察 45 例, 对照组完成观察 46 例。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合《骨关节炎诊治指南 (2007 年版)》^[5] 临床诊断标准。1) 近 1 个月内反复膝关节疼痛; 2) X 线正侧位片示膝关节间隙变窄、软骨下硬化和 (或) 囊性变, 关节缘骨赘形成; 3) 关节液清亮、黏稠, WBC < 2000 个/ml; 4) 中老年患者 (≥ 40 岁); 5) 晨僵 ≤ 3 min; 6) 活动时有关节摩擦音或骨摩擦感。符合 1) + 2) 或 1) + 3) + 5) + 6) 或 1) + 4) + 5) + 6) 条可诊断为 KOA。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6] 拟定肝肾不足、筋脉瘀滞证的辨证标准。主症以关节疼痛、膝酸腿软为主; 次症见膝关节活动不利, 动作牵强; 舌质偏红, 苔薄, 脉滑或弦。

1.3 纳入标准 1) 符合上述西医诊断标准与中医辨证标准; 2) 年龄 18 ~ 80 岁; 3) 签署知情同意书, 遵守医嘱且在研究过程中放弃其他干预措施。

1.4 排除标准 1) 病情较重, 有明确手术指征; 2) 合并其他膝关节骨与软组织病变, 或既往有膝关节外伤、手术史或畸形; 3) 患有梅毒性神经病、代谢性骨病、牛皮癣等其他影响关节功能疾病; 4) 对本观察药物过敏; 5) 既往有消化道溃疡、出血以及肝肾功能损害病史; 6) 有其他严重基础疾病, 难以对研究药物有效性及安全性做出准确评价。

第一作者: 王啸, 男, 2016 级硕士研究生, 研究方向: 创伤修复的中医研究

通讯作者: 李无阴, 男, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 创伤修复的中医研究, E-mail: 297273940@qq.com

2 治疗方法

2.1 对照组 采用西药治疗。塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字J20120063,规格:0.2g×6粒)口服,每次1粒,每天2次,服用不超过4周,过程中视疼痛情况减量或停用。住院期间及出院后适当康复功能锻炼,包括下肢肌力锻炼、关节活动锻炼等,锻炼时膝关节不宜负重。

2.2 治疗组 在对照组治疗基础上配合桃仁膝康丸治疗。桃仁膝康丸(河南省洛阳正骨医院院内制剂,为浓缩丸,由桃仁、红花、当归、熟地黄、川芎、白芍、独活、防风、桑寄生、牛膝、细辛、乳香、没药等14味中药制成,批准文号:豫药Z20120243,规格:6g×14袋),每次1袋,每天2次,口服,疗程为12周。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1)疼痛指标:采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)。2)功能指标:采用西安大略大学和麦克马斯特大学骨关节炎指数(western ontario and mcMaster universities, WOMAC)评分法^[7]。3)疗效评价:参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]中膝骨关节炎症状分级量化表评分制定。选取静息疼痛、行走疼痛、站立疼痛(包括坐位站起时疼痛)、行走距离、上下楼梯、下蹲屈膝、崎岖行走(在不平的路面上行走能力)等6项,每项分轻、中、重3级分别计2、4、6分。

3.2 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]制定。显效:症状基本消失,中医证候积分减少 $\geq 40\%$;有效:症状有所改善,中医证候积分 $\geq 20\%$,但 $<40\%$;无效:症状无明显改善甚至加重,中医证候积分减少 $<20\%$ 或增加。

3.3 统计学方法 采用SPSS 17.0统计学软件进行统计分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,不服从正态分布或方差不齐者

采用秩和检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组综合疗效比较 总有效率治疗组为84.44%,对照组为71.74%,组间比较,差异有统计学意义。(见表1)

表1 2组综合疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	45	16(35.56)	22(48.89)	7(15.56)	38(84.44) ^a
对照组	46	8(17.39)	25(54.35)	13(28.26)	33(71.74)

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

3.4.2 2组治疗前后VAS评分比较 2组VAS评分治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义。(见表2)

表2 2组治疗前后VAS评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	45	4.71 $\pm$ 0.27	2.10 $\pm$ 0.49 ^{ab}
对照组	46	4.75 $\pm$ 0.34	2.49 $\pm$ 0.69 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

3.4.3 2组治疗前后WOMAC评分比较 2组WOMAC评分治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义。(见表3)

表3 2组治疗前后WOMAC评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	时间节点	疼痛	僵硬	生活难度	总分
治疗组	45	治疗前	25.88 $\pm$ 3.37	13.54 $\pm$ 1.25	83.15 $\pm$ 6.57	122.56 $\pm$ 6.91
		治疗后	12.93 $\pm$ 3.14 ^{ab}	6.58 $\pm$ 1.40 ^{ab}	60.58 $\pm$ 3.70 ^{ab}	80.10 $\pm$ 4.82 ^{ab}
对照组	46	治疗前	25.27 $\pm$ 2.91	13.79 $\pm$ 1.62	81.44 $\pm$ 7.63	120.50 $\pm$ 8.40
		治疗后	14.27 $\pm$ 3.89 ^a	8.29 $\pm$ 1.65 ^a	66.56 $\pm$ 2.77 ^a	89.13 $\pm$ 4.68 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

3.4.4 2组治疗前后膝关节炎症状积分比较 2组膝关节炎各项症状积分治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义。(见表4)

表4 2组治疗前后膝关节炎症状积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	时间节点	静息疼痛	行走疼痛	站立疼痛	行走距离	上下楼梯	崎岖行走	下蹲屈膝	总分
治疗组	45	治疗前	4.02 $\pm$ 1.63	2.51 $\pm$ 0.87	2.64 $\pm$ 1.26	1.40 $\pm$ 0.62	1.84 $\pm$ 0.77	1.51 $\pm$ 0.59	2.16 $\pm$ 0.73	16.10 $\pm$ 2.70
		治疗后	2.84 $\pm$ 1.24 ^{ab}	1.44 $\pm$ 0.50 ^{ab}	1.55 $\pm$ 0.66 ^{ab}	0.76 $\pm$ 0.48 ^a	1.56 $\pm$ 0.60 ^{ab}	1.27 $\pm$ 0.62 ^a	1.53 $\pm$ 0.51 ^a	10.56 $\pm$ 1.88 ^{ab}
对照组	46	治疗前	3.98 $\pm$ 1.48	2.78 $\pm$ 1.23	2.76 $\pm$ 0.95	1.43 $\pm$ 0.62	1.89 $\pm$ 0.90	1.61 $\pm$ 0.62	2.22 $\pm$ 0.66	16.67 $\pm$ 2.47
		治疗后	3.17 $\pm$ 1.03 ^a	1.85 $\pm$ 0.70 ^a	1.91 $\pm$ 0.50 ^a	0.89 $\pm$ 0.38 ^a	1.26 $\pm$ 0.57 ^a	1.35 $\pm$ 0.67 ^a	1.73 $\pm$ 0.74 ^a	12.22 $\pm$ 1.94 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

3.5 不良反应 治疗组出现胃肠道不良反应1例,对照组出现胃肠道不良反应2例,予以奥美拉唑胶囊口服后症状缓解。

4 讨论

随着我国人口的老齡化,KOA的发病率日益提高,已经成为了中老年人慢性残疾的重要诱因。目

前临床上针对 KOA 普遍应用透明质酸关节腔注射,口服氨基葡萄糖和软骨素,口服 NSAIDS 等药物治疗^[2]。研究表明,透明质酸腔内注射能一定程度改善关节症状,可能与外源的透明质酸润滑关节腔、减少组织间摩擦、改善关节内组织炎症反应有关^[8]。但透明质酸腔内注射有感染等风险,同时目前支持透明质酸及口服氨糖、硫酸软骨素疗效的循证医学证据不足^[9]。NASIDS 类药物是目前治疗 KOA 的常规用药,也是指南建议用药,其通过抑制组织炎症反应,减轻关节疼痛。塞来昔布(Celecoxib)是其中 COX₂ 特异性抑制剂,具有抗炎止痛作用,其机制与其能够抑制骨 TLR4/NF-KB 信号通路、减少炎症因子释放有关^[10]。临床已经表明,塞来昔布对 KOA 患者的镇痛作用优于传统用药双氯芬酸。但包括塞来昔布在内的 NASIDS 类药物长期服用存在胃肠道和心脑血管损害风险^[11],同时此类药物只能减轻患者的当前症状,不能控制病情的发展,也不能扭转病变关节的病理改变。

随着现代中医药研究的深入,发现中医药对于膝关节炎有着延缓软骨退变,促进软骨修复,抑制滑膜炎症,阻断软骨破坏等作用^[12]。利用中医药结合西药治疗 KOA 已取得了较好的治疗效果^[13]。因此,积极寻求中西医结合治疗方案,对于缓解关节疼痛,改善关节功能,减少不良反应发生率,提高患者生活质量有着重要意义。

膝关节骨关节炎属于中医学“骨痹”“筋伤”范畴。《素问·脉要精微论》载:“膝者筋之府,屈伸不能,行则倮附,筋将惫矣;骨者髓之府,不能久立,行则振掉,骨将惫矣。”本病多因患者年老,肝肾亏虚,筋骨失养;加之劳损,气血损伤瘀于局部,筋络不通而致痹痛。治疗应以滋补肝肾、活血化瘀为法。桃仁膝康丸是洛阳正骨医院经验方,是在洛阳平乐郭氏正骨“气血同调”思想的指导下,在桃红四物汤的基础上进行加减而成,由桃仁、红花、当归、熟地黄、川芎、白芍、独活、防风、桑寄生、牛膝、细辛、乳香、没药等药物组成。方中桃仁、红花、川芎、乳香、没药行气活血,通经止痛;当归活血补血;熟地黄、白芍补血养阴,益精填髓;独活、防风祛风除湿,通络止痛;桑寄生、牛膝补肝肾强筋骨,祛风湿止痹痛。诸药合用,共奏补肾益气,滋阴养血,活血化瘀之功,使肝肾充,气机畅,瘀血去,经络通,痹痛除。现代动物实验表明,桃仁膝康丸可能通过调节血清中

SOD 活性、MDA 和 NO 水平,进而保护关节软骨,减轻关节软骨病理改变,延缓 KOA 的病理改变进程,起到治疗作用^[14]。临床研究也已经证实其对 KOA 患者有良好的治疗效果^[15]。

本临床研究表明,口服塞来昔布可以显著缓解 KOA 患者疼痛,改善关节功能,提高生活质量;而桃仁膝康丸联合塞来昔布疗效优于单纯口服塞来昔布胶囊,且能缩短塞来昔布的使用周期。治疗组疼痛缓解优于对照组,表明桃仁膝康丸的作用机制可能与其减轻局部炎症反应,缓解疼痛有关。

参考文献

- [1] 李森. 膝骨性关节炎手术治疗的研究新进展[J]. 医药卫生: 全文版, 2016(9): 303-304.
- [2] 金凤羽. 原发性膝骨性关节炎的非手术治疗[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(30): 5531-5538.
- [3] 张虹. 我院 2013-2015 年平乐郭氏正骨传统制剂使用分析[J]. 中国药房, 2016(14): 1888-1890.
- [4] Kohn MD, Sassoon AA, Fernando ND. Classifications in Brief: Kellgren - Lawrence Classification of Osteoarthritis[J]. Clinical Orthopaedics & Related Research, 2016, 474(8): 1886-1893.
- [5] 中华医学会骨科分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J]. 中国矫形外科杂志, 2014, 22(3): 287-288.
- [6] 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.
- [7] Whitehouse SL, Lingard EA, Katz JN, et al. Development and testing of a reduced WOMAC function scale. [J]. Journal of Bone & Joint Surgery British Volume, 2003, 85(5): 706.
- [8] 蒋颢, 占美, 李棋, 等. 关节镜下清理术联合关节内透明质酸注射治疗膝关节骨关节炎有效性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(11): 1361-1366.
- [9] Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. [J]. Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2013, 21(9): 571-576.
- [10] 倪华伟, 李海波, 曾庆东, 等. 塞来昔布对膝关节骨性关节炎的止痛效果及其作用机制[J]. 山东医药, 2016, 56(36): 71-73.
- [11] Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis [J]. Lancet, 2004, 364(9450): 2021-2029.
- [12] 王和鸣, 李楠. 膝骨性关节炎的中医药实验研究进展[J]. 康复学报, 2004, 14(6): 52-53.
- [13] 王定, 史晓林, 李文庆, 等. 膝骨性关节炎中医药治疗的研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2008, 16(4): 65-67.
- [14] 朱太咏, 赵延朋, 谢艳. 桃仁膝康丸对膝关节炎大鼠血清 SOD、MDA、NO 的影响[J]. 风湿病与关节炎, 2012, 1(1): 36-40.
- [15] 卢博. 桃仁膝康丸治疗膝关节骨性关节炎临床疗效观察[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2013.