

双醋瑞因联合塞来昔布治疗膝骨关节炎疗效及安全性观察

陈恩宏

汕头市潮阳区中医院, 广东 汕头 515100

[摘要] 目的: 观察双醋瑞因联合塞来昔布治疗膝骨关节炎的临床疗效及安全性。方法: 将膝骨关节炎患者 54 例随机分为 3 组, 每组 18 例, A 组联合使用双醋瑞因和塞来昔布, B 组单纯使用双醋瑞因, C 组单纯使用塞来昔布。分别于治疗前及治疗后 1 周、1 月、3 月后通过 WOMAC 评分评价各组临床疗效, 分别于治疗前及治疗后 3 月检测患者的肝肾功能, 并记录治疗过程中恶心、呕吐、腹泻等不良反应。结果: 治疗后 1 周、1 月、3 月, 3 组 (B 组治疗 1 周时除外) WOMAC 评分均较治疗前降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后 1 周, A 组 WOMAC 评分改善较 B 组更显著 ($P < 0.05$); 治疗后 1、3 月, A 组 WOMAC 评分均较 B、C 组显著改善 ($P < 0.05$)。治疗前后 3 组患者谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、肌酐 (Cr)、尿素氮 (BUN) 两两比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗过程中 3 组间恶心呕吐、腹泻症状发生率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.557$)。结论: 双醋瑞因联合塞来昔布治疗膝骨关节炎疗效佳, 且安全性良好, 值得临床推广应用。

[关键词] 膝骨关节炎; 双醋瑞因; 塞来昔布; WOMAC 评分

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2015) 07-0147-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2015.07.066

膝骨关节炎是临床中常见的骨科疾病, 其目前的病因并未完全明确。对于骨关节的治疗, 目前主要有药物治疗、理疗和手术治疗等。近年来, 改善骨关节炎患者软骨代谢的药物——双醋瑞因已经广泛应用于临床^[1]。其主要通过抑制 IL-1 β 减少关节软骨凋亡, 从而阻止患者关节软骨退变的进展^[2]。因其多于用药 4 周后发挥作用, 因此对于配合使用消炎止痛药物可加强进一步缓解膝骨关节炎患者的症状^[3]。但对于联合用药的安全性是临床医师较为担忧的问题。因此, 本研究通过随机前瞻性研究, 探讨双醋瑞因联合塞来昔布治疗膝骨关节炎的疗效及安全性。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2013 年 2 月—2014 年 8 月在本院骨科门诊就诊的膝骨关节炎患者, 共 54 例。其中男 13 例, 女 41 例; 年龄 45~69 岁, 平均(56.57 \pm 5.51)岁。所有患者通过随机数字法分为 A、B、C 3 组, 每组 18 例。3 组患者性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入标准 ①符合原发性骨关节炎诊断标准^[4]; ②1 月内未接受过其他药物治疗; ③年龄小于 75 岁; ④男女不限; ⑤签署知情同意书, 配合治疗并获得随访。

1.3 排除标准 ①合并类风湿性关节炎或其它免疫系统疾病的患者; ②类风湿性关节炎或其它免疫系统疾病; ③治疗前评

估具有严重心、肝、肾功能不全患者; ④对治疗药物过敏患者; ⑤膝骨关节炎合并严重内外翻畸形患者; ⑥不配合治疗及无法随访者。

2 治疗方法

2.1 A 组 双醋瑞因胶囊(安必丁, 昆明积大制药), 每天 1 次, 每次 50 mg, 口服; 连用 4 周后改为每天 2 次, 每次 50 mg。塞来昔布(西乐葆, 辉瑞制药), 每次 200 mg, 每天 1 次, 口服。

2.2 B 组 单纯使用双醋瑞因, 用法同 A 组的双醋瑞因胶囊。

2.3 C 组 单纯使用塞来昔布, 用法同 A 组的塞来昔布胶囊。

3 观察指项目与统计学方法

3.1 观察项目 所有患者均于治疗前以及治疗后 3 月进行肝肾功能检查: 谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血清肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)。分别于治疗前及治疗后 1 周、1 月、3 月后利用 WOMAC 评分量表对所有患者进行评分。并记录使用药物过程中出现恶心呕吐、腹泻等不良反应情况。

3.2 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用方差分析或 t 检验; 构成比采用 χ^2 检验。

4 治疗结果

4.1 3 组治疗前后不同时间段 WOMAC 评分比较 见表 1。治疗后 1 周、1 月、3 月, 3 组 (B 组治疗 1 周时除外)WOMAC 评分均较治疗前降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

[收稿日期] 2015-03-18

[作者简介] 陈恩宏 (1971-), 男, 主治医师, 研究方向: 创伤骨科。

治疗后 1 周, A 组 WOMAC 评分改善较 B 组更显著($P < 0.05$); 治疗后 1、3 月, A 组 WOMAC 评分均较 B、C 组显著改善($P < 0.05$)。

表 1 3 组治疗前后不同时间段 WOMAC 评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	n	治疗前	1 周	1 月	3 月
A 组	18	49.11±5.90	37.61±8.32 ^①	33.44±5.85 ^①	30.78±4.47 ^①
B 组	18	45.94±5.34	44.50±4.53 ^②	40.94±7.49 ^{②③}	38.11±5.93 ^{②③}
C 组	18	46.95±5.29	38.61±7.98 ^①	37.28±7.85 ^{②③}	38.22±6.95 ^{②③}

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与 A 组同时间段比较, ② $P < 0.05$

4.2 3 组治疗前肝肾功能比较 见表 2。治疗前 3 组患者肝肾功能基本正常, 治疗前 3 组患者 ALT、AST、Cr、BUN 两两比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 3 组治疗前肝肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	Cr($\mu\text{mol/L}$)	BUN(mmol/L)
A 组	18	20.12±7.86	19.67±4.47	56.50±13.56	3.91±1.36
B 组	18	22.89±12.37	20.72±10.89	57.61±14.37	4.69±1.19
C 组	18	20.44±7.35	23.11±12.25	56.06±12.22	4.33±1.20

4.3 3 组治疗 3 月后肝肾功能比较 见表 3。治疗后 3 月, 3 组患者均无出现严重肝肾功能损害病例, 3 组患者 ALT、AST、Cr、BUN 两两比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 3 组治疗 3 月后肝肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	Cr($\mu\text{mol/L}$)	BUN(mmol/L)
A 组	18	22.56±11.60	27.33±15.17	60.28±20.66	4.47±1.27
B 组	18	20.61±8.51	22.11±11.77	58.94±18.64	4.12±1.59
C 组	18	20.55±11.57	22.39±8.73	58.50±16.57	4.34±1.43

4.4 不良反应 治疗过程中, A 组出现恶心呕吐 3 例, 出现腹泻症状 3 例; B 组出现恶心呕吐 1 例, 出现腹泻症状 2 例; C 组出现恶心呕吐 2 例。3 组间恶心呕吐、腹泻症状发生率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 3 组不良反应发生比较 例(%)

项目	n	A 组	B 组	C 组
恶心呕吐	18	3(17)	1(6)	2(11)
腹泻	18	3(17)	2(11)	0

5 讨论

对于膝关节的药物治, 目前主要的选择方案为 NSAID 和 COX 类药物, 其中 NSAID 类药物中的胃肠道反应比较大, 现在多用 COX 类药物进行骨关节炎的消炎止痛治疗。塞来昔布主要通过抑制环氧酶-2 使前列腺素减少生成而达到止痛效果^[9]。塞来昔布的胃肠道反应较小, 因此其成为膝骨关节炎主要治疗药物之一。但 NSAID 和 COX 类药物并不能改善膝

骨关节炎患者的病情进展。因此, 开发能够有效抑制膝关节炎病情进展的药物仍然是目前的热门研究方向之一。双醋瑞因是一种新型的白细胞介素 1 抑制剂, 其可以通过抑制骨关节炎中产生的多种严重生长因子, 进而抑制炎症因子诱导的软骨细胞凋亡, 从而发挥其保护软骨、促进软骨修复的作用^[6]。有研究发现, 双醋瑞因可诱导软骨生成、同时具有消炎止痛的作用, 进而减缓骨关节炎的疾病病情进展^[7]。但因双醋瑞因多于用药后 4 周才发挥作用^[8], 联合 NSAID 类药物可以更早地使患者恢复膝关节功能。因此, 双醋瑞因联合应用塞来昔布治疗膝骨关节炎的方案疗效需要进行临床评估。双醋瑞因目前报道其主要的不良反应有腹泻症状及肝功能损伤^[8], 联合塞来昔布共同使用是否会增加其不良反应, 都需要有效地评估。

本研究中, 通过 3 组不同的用药方案进行了疗效及安全性探讨。其中对于患者的 WOMAC 评分中, A 组的评分在 1 周的时候显著下降, 而 B 组较治疗前未见明显降低, 这表明双醋瑞因发挥的时间比较迟, 此时主要是塞来昔布发挥作用。而治疗后 3 月进行 WOMAC 评分, A 组较 B、C 组的评分明显降低, 表明双醋瑞因联合塞来昔布较单用双醋瑞因或塞来昔布治疗膝骨关节炎具有更好地改善疼痛、膝关节功能的效果。而单用双醋瑞因于治疗后 3 月 WOMAC 评分也有明显改善, 这也间接表明了双醋瑞因可以减缓膝骨关节炎的病情进展。

对于安全性评价中, 虽然 3 组患者通过 χ^2 检验差异无统计学意义, 但 A 组的恶心呕吐和腹泻的不良反应均多于 B、C 组, 这可能是由于统计样本较少而导致。双醋瑞因和塞来昔布均对胃肠道有反应, 因此联合使用两种药物时, 仍然需密切留意患者的胃肠道有反应。本研究中所有患者均未因严重的胃肠道反应而停止服用药物, 证明 3 月的时间同时用两种药物是较为安全的。而肝肾功能指标中, 虽然所有患者并未出现明确的肝肾功能损伤, 但是治疗后 3 月的肝肾功能指标特别是 A 组较治疗前升高, 证明 3 月的时间同时用两种药物一般不会导致严重的肝肾功能不全。

综合上述, 双醋瑞因联合应用塞来昔布对膝骨关节炎具有起效快的特点, 可改善膝关节功能, 较单用双醋瑞因或塞来昔布疗效佳, 应用安全性较好, 值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of knee: a double-blind, placebo controlled trial. The Diacerein Study Group [J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(10): 2339-2348.
- [2] Dougados M, Nguyen M, Berdah L, et al. Evaluation of structure modifying effect of diacerein in hip osteoarthritis: E-CHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in osteoarthritis of the hip[J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(11): 2539-2547.

- [3] Brahmachari B, Chatterjee S, Ghosh A. Efficacy and safety of diacerein in early knee osteoarthritis : a randomized placebo-controlled trial[J]. Clin Rheumatol, 2009, 28(10) : 1193-1198.
- [4] 中华医学会骨科学分会. 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.
- [5] Palanivelu C, Rangarajan M, Rajapandian S, et al. Perforation of jejuna diverticula in steroids and nonsteroidal anti-inflammatory drug abusers : a case series[J]. World J Surg, 2008, 32(7) : 1420-1424.
- [6] 袁风红, 邹耀红, 胥魏, 等. 双醋瑞因治疗老年人痛性膝骨关节炎的疗效和安全性[J]. 中华老年医学杂志, 2007, 26(12) : 915-916.
- [7] Stannus O, Jones G, Cicuttini F, et al. Circulating levels of IL-6 and TNF- α are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18 : 1441-1448.
- [8] Spencer CM, Wilde MI. Diacerein[J]. Drugs, 1997, 53(1) : 98-106.

(责任编辑: 冯天保)

医用臭氧联合中药熏蒸治疗膝骨性关节炎临床研究

敖威¹, 吴建华², 马斌¹

1. 云浮市中医院骨一科, 广东 云浮 527300; 2. 惠州市中医医院骨一科, 广东 惠州 516001

[摘要] 目的: 观察医用臭氧联合中药熏蒸治疗膝骨性关节炎的临床疗效。方法: 将 124 例膝骨性关节炎患者随机分为 3 组, 臭氧组 42 例单纯采用医用臭氧治疗, 中药熏蒸组 42 例采用中药熏蒸治疗, 臭氧加中药熏蒸组 40 例在关节腔注射臭氧后 10 min 实行中药熏蒸, 3 组均每周 1 次, 2 周为 1 疗程, 治疗 3 疗程。比较各组治疗前后的视觉模拟评分法 (VAS) 评分及 Lysholm 膝关节功能评分。结果: 治疗后, 各组 VAS 评分、Lysholm 功能评分均较治疗前明显改善 ($P < 0.05$); 且臭氧加中药熏蒸组的 VAS 评分在疗程结束后 2 周、1 月、3 月均低于同时点的臭氧组、中药熏蒸组 ($P < 0.05$), 臭氧加中药熏蒸组的 Lysholm 功能评分在疗程结束后 1 月、3 月均高于同时点的臭氧组、中药熏蒸组 ($P < 0.05$)。结论: 医用臭氧联合中药熏蒸治疗膝骨性关节炎的疗效优于单一的臭氧或中药熏蒸治疗, 2 种方法结合具有较强的镇痛作用, 持续时间较长, 能显著改善关节功能。

[关键词] 膝骨性关节炎; 医用臭氧; 中药熏蒸

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2015) 07-0149-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2015.07.067

将医用臭氧注入关节腔可以达到消炎、镇痛和富氧支持的效果以改善膝骨性关节炎症状^[1]。而中药熏蒸疗法治疗膝骨关节炎病能起到祛风、活血、散瘀、除湿、止痛的功效。将以上 2 种疗法相结合能否取得更好的疗效, 仍有待探讨。笔者对 2013 年 6 月—2015 年 2 月间符合标准的 124 例膝骨性关节炎患者进行了对照研究, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《骨关节炎诊治指南(2007 年版)》^[2]中膝骨性关节炎的诊断标准。

1.2 纳入标准 符合诊断标准; 同意参与本课题的研究, 并签署知情同意书; 收集有完整的临床症状、查体、影像学资料。

[收稿日期] 2015-04-16

[基金项目] 广东省云浮市医药卫生科研课题 (2013B26)

[作者简介] 敖威 (1979-), 男, 主治中医师, 研究方向: 关节疾病。