筋骨痛消丸联合塞来昔布治疗膝骨关节炎临床研究

李俊业[1]，王冲[1]，赵振杰[2]

1. 河南省洛阳正骨医院（河南省骨科医院）颈肩腰腿痛一科，河南 洛阳 471000
2. 河南省洛阳正骨医院（河南省骨科医院）脊柱外七科，河南 洛阳 471000

［摘要］**目的：**观察筋骨痛消丸联合塞来昔布对膝骨关节炎（KOA）的临床疗效。**方法：**将86例KOA患者随机分为研究组和对照组各43例。对照组应用塞来昔布治疗，研究组在对照组基础上加用筋骨痛消丸治疗。用药2个月后，评估2组临床疗效，比较2组治疗前后中医证候积分、疼痛数字评价量表（NRS）评分、膝关节屈曲与伸直最大角度、血清白细胞介素-1β（IL-1β）、白细胞介素-7（IL-7）、成纤维细胞生长因子-2（FGF-2）水平。**结果：**治疗后，研究组总有效率为93.02%，对照组为67.44%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组中医证候积分、NRS评分均较治疗前降低（$P<0.05$），且研究组中医证候积分、NRS评分均低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组血清IL-1β、IL-7水平均较治疗前降低（$P<0.05$），FGF-2水平均较治疗前升高（$P<0.05$）；且研究组IL-1β、IL-7水平低于对照组（$P<0.05$），FGF-2水平高于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组膝关节屈曲、伸直最大角度均较治疗前增大（$P<0.05$），且研究组膝关节屈曲、伸直最大角度均大于对照组（$P<0.05$）。**结论：**筋骨痛消丸联合塞来昔布治疗KOA疗效优于单用塞来昔布治疗，能显著改善患者临床症状，下调炎症因子水平，减轻关节损伤。

［关键词］膝骨关节炎；筋骨痛消丸；塞来昔布；成纤维细胞生长因子2；炎症因子
［中图分类号］R684.3 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）24-0096-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.24.018

Clinical Study on Jingu Tongxiao Pills Combined with Celecoxib for Knee Osteoarthritis

LI Junye[1], *WANG Chong*[1], *ZHAO Zhenjie*[2]

1. The First Department of Neck, Shoulder, Waist and Leg Pain, Luoyang Orthopedic Traumatological Hospital of Henan Province (Henan Provincial Orthopedic Hospital), Luoyang Henan 471000, China; 2. The Seventh Department of Spine Surgery, Luoyang Orthopedic Traumatological Hospital of Henan Province (Henan Provincial Orthopedic Hospital), Luoyang Henan 471000, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Jingu Tongxiao Pills combined with Celecoxib on knee osteoarthritis (KOA). **Methods:** A total of 86 cases of KOA patients were randomly divided into the study group and the control group, with 43 cases in each group. The control group was treated with Celecoxib, and the study group was additionally treated with Jingu Tongxiao Pills based on the treatment of the control group. After 2 months of medication, clinical effects were evaluated in the two groups; traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, the Numerical Rating Scale (NRS), maximum angles of knee joint flexion and extension, and the levels of interleukin-1β (IL-1β), interleukin-7 (IL-7), and fibroblast growth factor-2 (FGF-2) in serum were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** After treatment, the total effective rate was 93.02% in the study group and 67.44% in the control group, the difference being significant ($P<0.05$). After treatment, TCM syndrome scores and

［收稿日期］2023-01-05
［修回日期］2023-09-20
［作者简介］李俊业（1971-），男，主治医师，E-mail：use_123@yeah.net。

NRS scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and TCM syndrome score and NRS score in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of IL-1β and IL-7 in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the levels of FGF-2 were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$); the levels of IL-1β and IL-7 in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$), and the level of FGF-2 in the study group was higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the maximum angles of knee joint flexion and extension in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the maximum angles of knee joint flexion and extension in the study group were larger than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Jingu Tongxiao Pills combined with Celecoxib have better curative effect than the simple application of Celecoxib in the treatment of KOA, and can significantly improve clinical symptoms, down-regulate the levels of inflammatory factors, and reduce joint damage.

Keywords: Knee osteoarthritis; Jingu Tongxiao Pills; Celecoxib; Fibroblast growth factor-2; Inflammatory factors

膝骨关节炎(KOA)为一种以关节软骨退变为特征，且病程呈慢性进展的骨关节病。KOA早期症状轻微，但随着关节损害逐渐加重，患者可出现关节肿痛、僵硬等表现，导致活动受到明显影响，部分患者可发生关节畸形等严重问题，从而增加致残风险[1]。研究表明，KOA患部关节处于炎症状态，可导致关节软骨等诸多组织受到破坏，从而加重膝关节功能障碍[2]。控制关节炎症对于KOA患者的预后具有重要意义。目前，临床多采用以塞来昔布为代表的抗炎镇痛药对KOA进行治疗，可收到一定疗效。近年来，中医药因具有多靶点的调治作用而逐渐用于KOA治疗中。中医学认为，寒凝血瘀为KOA的主要证型之一，应用温经除痹、活血祛瘀的中药进行治疗有望收得良好疗效[3]。筋骨痛消丸为治疗寒凝血瘀型痛痹的常用中成药，具有温经通络、活血止痛之功效。本研究对寒凝血瘀型KOA患者应用筋骨痛消丸联合塞来昔布治疗，观察其临床疗效及对血清炎症指标的影响，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《骨关节炎诊疗指南(2018年版)》[4]中KOA诊断标准。①近1个月反复出现膝部疼痛；②关节软骨硬化/囊性变，关节边缘存在骨刺；③年龄≥50岁；④晨僵时间不超过30 min；⑤活动时存在摩擦音。具备①及其他4项中的任意2项即可确诊。

1.2 辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》[5]中有关寒凝血瘀型辨证标准。主症：关节刺痛，痛处固定，且遇寒尤甚；活动不利，且活动后疼痛尤甚；关节肿胀、僵硬。次症：关节冷痛，晚间尤甚。舌脉：舌紫暗，瘀斑，脉细涩。具备2项主症及1项次症，结合舌脉即可判定。

1.3 纳入标准 符合KOA诊断标准及寒凝血瘀型辨证标准；Kellgren-Lawrence(K-L)分级[6]为Ⅰ~Ⅲ级；年龄45~70岁；入组前2个月内未应用抗炎镇痛药或其他治疗；均了解研究事项并同意加入。

1.4 排除标准 伴有膝关节结核、韧带损伤等其他膝关节疾病；膝关节严重畸形；曾行膝部手术；存在心肺器质性病变等严重躯体疾病影响活动能力；对所用药物过敏；未严格遵医用药；孕妇、精神病患者等特殊人群。

1.5 一般资料 选取2019年6月—2022年6月在河南省洛阳正骨医院治疗的86例KOA患者，按随机数字表法分成对照组和研究组各43例。对照组男19例，女24例；年龄46~68岁，平均(56.40±6.26)岁；病程1.5~9年，平均(4.82±1.58)年；Kellgren-Lawrence(K-L)分级：Ⅰ级7例，Ⅱ级25例，Ⅲ级11例。研究组男20例，女23例；年龄47~68岁，平均(56.72±6.40)岁；病程2~8年，

平均(4.36±1.32)年；K-L分级：Ⅰ级9例，Ⅱ级21例，Ⅲ级13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。

2 治疗方法

2.1 对照组 塞来昔布胶囊(北京亚宝生物药业有限公司，国药准字H20223018)口服，每次0.2 g，每天2次，共治疗2个月。

2.2 研究组 在对照组基础上联合筋骨痛消丸(河南省洛正药业有限责任公司，国药准字Z10970117)口服，每次6 g，每天2次，共治疗2个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候积分。于治疗前后参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》[5]对关节刺痛、活动不利、关节肿胀、关节冷痛等进行量化评分，按无、轻度、中度、重度分别计0、1、2、3分，舌脉按有、无分别计1、0分。各项症状计分相加得到中医证候积分，总分14分。②疼痛评分。于治疗前后应用数字评价量表(NRS)[7]对2组患者膝关节疼痛程度开展评估。最低分为0分，表示无疼痛；最高分为10分，表示存在剧烈疼痛。③血清炎症因子水平。于治疗前后采集2组患者空腹静脉血3mL，离心取上清液，采用酶联免疫吸附法(试剂盒均购自上海联祖生物科技有限公司)测定血清白细胞介素-1β(IL-1β)、白细胞介素-7(IL-7)、成纤维细胞生长因子-2(FGF-2)水平。④膝关节活动度。将量角器放于腓骨小头处，使固定臂和股骨长轴、移动臂和腓骨长轴平行，要求患者尽全力屈曲、伸直膝关节，测定屈曲、伸直最大角度。

3.2 统计学方法 采用SPSS22.0统计学软件分析所有数据。计量资料符合正态分布者以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述，2组间及组内2个时间点比较分别用两独立样本或配对样本t检验；计数资料用百分比(%)描述，组间比较用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》[5]拟定。临床控制：中医证候积分较治疗前降低≥95%，关节活动复常；显效：中医证候积分较治疗前降低70%～94%，关节轻微活动障碍；有效：中医证候积分较治疗前降低30%～69%，关节仍存在一定的活动障碍；无效：中医证候积分较治疗前降低＜30%，仍存在明显的关节活动障碍。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗后，研究组总有效率为93.02%，对照组为67.44%，2组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效
研究组	43	18(41.86)	13(30.23)	9(20.93)	3(6.98)	40(93.02)
对照组	43	12(27.91)	10(23.26)	7(16.28)	14(32.56)	29(67.44)
χ^2值						8.871
P值						0.003

4.3 2组治疗前后中医证候积分、NRS评分比较 见表2。治疗前，2组中医证候积分、NRS评分比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组中医证候积分、NRS评分均较治疗前降低($P<0.05$)，且研究组中医证候积分、NRS评分均低于对照组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后中医证候积分、NRS评分比较($\bar{x}\pm s$) 分

组别	时间	例数	中医证候积分	NRS评分
研究组	治疗前	43	7.26±2.30	6.53±1.32
	治疗后	43	1.42±0.38①②	1.95±0.60①②
对照组	治疗前	43	6.84±2.12	6.81±1.56
	治疗后	43	2.19±0.56①	3.02±1.26①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4 2组治疗前后血清炎症因子水平比较 见表3。治疗前，2组血清IL-1β、IL-7、FGF-2水平比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组IL-1β、IL-7水平均较治疗前降低($P<0.05$)，FGF-2水平均较治疗前升高($P<0.05$)；且研究组IL-1β、IL-7水平低于对照组($P<0.05$)，FGF-2水平高于对照组($P<0.05$)。

表3 2组治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	IL-1β(pg/mL)	IL-7(pg/mL)	FGF-2(ng/L)
研究组	治疗前	43	47.16±9.24	26.59±6.50	23.64±5.04
	治疗后	43	25.78±5.19①②	13.29±3.67①②	32.80±6.23①②
对照组	治疗前	43	48.63±8.46	27.21±7.13	24.27±6.35
	治疗后	43	31.07±6.33①	18.36±4.73①	28.75±6.11①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5 2组治疗前后膝关节活动度比较 见表4。治疗

前，2组膝关节屈曲、伸直最大角度比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组膝关节屈曲、伸直最大角度均较治疗前增大（$P<0.05$），且研究组膝关节屈曲、伸直最大角度均大于对照组（$P<0.05$）。

表4 2组治疗前后膝关节活动度比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	例数	屈曲最大角度	伸直最大角度
研究组	治疗前	43	67.44±13.80	−11.74±3.96
	治疗后	43	120.59±15.27①②	−3.26±1.04①②
对照组	治疗前	43	66.73±12.36	−12.30±4.02
	治疗后	43	109.45±13.16①	−5.04±1.76①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

5 讨论

有研究资料显示，目前我国约有1亿中老年人正遭受骨关节病的折磨，其中KOA在所有骨关节病中的占比高达4/5，因关节肿痛、活动障碍等严重影响患者日常活动，并给家庭带来较大经济负担[8]。对于早中期KOA，药物疗法为优先选择的治疗方法。临床用于治疗KOA的药物颇多，以非甾体抗炎药（NSAIDs）最为常用，而塞来昔布为临床常用，其作用机制是通过降低环氧酶活性而致前列腺素的生成受限，从而发挥抗炎镇痛效应。此类药物虽可缓解炎症反应及改善症状，但对控制关节病变的发展效果欠佳[9]，且长期应用易出现胃肠道反应、血液系统及心血管系统异常等副作用[10]。

KOA归属于中医学痛痹、骨痹等范畴。《黄帝内经》指出风、寒、湿邪外袭机体可致痹证。《医林改错》认为“痹证有瘀血，元气既虚……血管无气，必停留而瘀”，指出痹证发生和气虚血瘀有关。中医学认为，年老者元气虚衰，营卫不固，外邪袭体，可致血气不行，经络痹阻，肌体失养，遂形成痹证[11]。故治宜以活血化瘀、温经通络为要。筋骨痛消丸由丹参、鸡血藤、川牛膝、威灵仙、白芍、甘草等组成，方中以丹参、威灵仙为君药，配伍有活血通络、除痹止痛之功；鸡血藤化瘀通络，香附理气调经，乌药行气止痛，秦艽除湿通痹，四者合为臣药，可增强君药活血通络之功；熟地黄益精填髓，白芍缓急止痛，桂枝温经通脉，共为佐药；甘草益中补气、兼调和药性。全方合用，共奏益精补虚、活血通络、除痹止痛之功，可使经脉内滞留之邪得祛，气血得畅，肌肉筋脉得养，则诸症自除。现代药理学研究表明，丹参含有的丹参素可降低血液黏度，改善血液循环[12]；威灵仙所含三萜皂苷可抑制炎症，降低软骨破坏酶的活性，从而实现对软骨的保护作用[13]；白芍可促进血液循环，改善关节损伤[14]；川牛膝所含有多糖对受损的关节软骨具有一定修复作用[15]。郭畅等[16]研究发现，筋骨痛消丸对寒凝血瘀型膝关节病具有良好的辅助治疗作用。本研究将筋骨痛消丸联合塞来昔布用于KOA治疗中，结果显示，治疗后研究组总有效率高于对照组，中医证候积分、NRS评分低于对照组，且膝关节屈曲、伸直最大角度的改善优于对照组。提示筋骨痛消丸联合塞来昔布可改善KOA患者关节肿痛等症状，有效促进关节功能康复。

IL-1β可诱导软骨细胞生成纤溶酶原激活物，继而促进软骨降解。IL-7作为促炎因子，其高表达可引起软骨细胞炎性损伤，从而加重KOA病情[17]。FGF-2作为一种多效生长因子，具有抗凋亡效应，且可通过旁分泌途径作用于软骨细胞，诱导其生长，继而抑制软骨退变[18]。对于治疗KOA而言，调节血清IL-1β、IL-7、FGF-2水平具有重要意义。本研究结果显示，治疗后研究组血清IL-1β、IL-7水平低于对照组，FGF-2水平高于对照组，提示筋骨痛消丸联合塞来昔布可通过有效调节血清IL-1β、IL-7及FGF-2水平，有效抑制关节炎症反应，从而减轻膝关节软骨损伤。

综上所述，筋骨痛消丸联合塞来昔布治疗KOA效果确切，可有效调节血清炎症因子水平，显著缓解临床症状，提高膝关节活动功能。

[参考文献]

[1] 焦永伟，王嵩峰，彭庆州. 拿髌拨筋法配合补肾强筋壮骨方治疗膝关节骨性关节炎对膝关节功能及膝关节液相关因子水平的影响[J]. 实用中医药杂志，2022，38(7)：1094-1096.
[2] 马元元，李娜，杨志敏. 木瓜伸筋丸对老年膝关节骨性关节炎患者临床疗效及炎症因子、软骨代谢因子水平的影响[J]. 湖北中医杂志，2022，44(7)：13-16.
[3] 王佳婧，朱婷，刘紫衡，等. 基于“腠理开阖”理论的黑膏药对寒凝血瘀证膝骨关节炎模型家兔血管反应性研究[J]. 中国医院用药评价与分析，2022，22(4)：401-406.
[4] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018年版)[J]. 中华骨科杂志，2018，38(12)：705-715.

[5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：349-353.
[6] KOHN M D，SASSOON A A，FERNANDO N D. Classifications in Brief：Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis[J]. Clin Orthop Relat Res，2016，474(8)：1886-1893.
[7] 严广斌. NRS疼痛数字评价量表numerical rating scale[J]. 中华关节外科杂志(电子版)，2014，8(3)：410.
[8] 孙斌，王子婧，曹阳，等. 非甾体抗炎药治疗我国中老年骨关节炎疗效和安全性的网状Meta分析[J]. 药学实践杂志，2021，39(3)：259-266.
[9] 梅博. 附桂骨痛胶囊联合塞来昔布对老年膝骨关节炎患者膝关节功能及疼痛的影响[J]. 山西医药杂志，2020，49(3)：269-271.
[10] 陈洁，柳晶，曹中萍，等. 复方风湿宁片联合塞来昔布治疗早期膝骨关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床，2022，37(4)：842-845.
[11] 陈麒阳，郑文宾，曹晶. 温针灸联合三伏贴治疗寒凝血瘀型膝关节骨性关节炎[J]. 吉林中医药，2022，42(6)：737-740.
[12] 李占鹰，贾林，袁丽君，等. 丹参素药理作用的研究进展[J]. 华西药学杂志，2021，36(5)：600-603.
[13] 吴晨，魏昀，张志红，等. 秦艽-威灵仙药对的网络药理学研究[J]. 中华中医药学刊，2021，39(1)：206-302.
[14] 张燕丽，田园，付起凤，等. 白芍的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药学报，2021，49(2)：104-109.
[15] 刘双晶，李建朋，王彦志，等. 基于代谢组学的川牛膝治疗膝骨关节炎的作用机制研究[J]. 中国中药杂志，2022，47(22)：6199-6206.
[16] 郭畅，王琳琳，孙哲. 筋骨痛消丸联合氟比洛芬治疗增生性膝骨关节炎的临床及药理研究[J]. 现代药物与临床，2021，36(12)：2592-2595.
[17] 黄婷. 超声引导下脉冲射频治疗膝关节骨性关节炎疼痛的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合影像学杂志，2021，19(6)：587-590.
[18] 苏丹萍，宋玉娟，王雪冰，等. “双固一通”温针灸治疗膝骨性关节炎疗效观察及对血清炎性因子表达的影响[J]. 山东中医杂志，2020，39(4)：378-381.

(责任编辑：冯天保，邓乔丹)