

# 金天格胶囊联合非甾体镇痛剂治疗膝关节退行性关节炎的临床研究

周悦彬<sup>1</sup> 郭洪刚<sup>2\*</sup> 张园<sup>1</sup> 李玉林<sup>2</sup>

1. 天津医科大学研究生院, 天津 300070

2. 天津医科大学总医院骨科, 天津 300052

中图分类号: R684.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 01-0062-04

**摘要:** **目的** 观察金天格胶囊联合非甾体抗炎镇痛剂对膝关节退行性关节炎的治疗效果,为膝关节退行性关节炎的治疗提供临床依据。**方法** 选取骨科门诊病人膝关节退行性关节炎患者 120 例,并随机分为 3 组,每组 40 人;A 组口服金天格胶囊即为骨保护剂组,B 组口服洛索洛芬钠片即 (glucosamine hydrochloride) 为非甾体抗炎镇痛剂组,C 组联合口服金天格胶囊及洛索洛芬钠片即为骨保护剂及非甾体镇痛剂组。每组病人均进行为期 12 w 的治疗,并分别在治疗前、治疗中及治疗后进行临床疗效统计及治疗前后症状改善率比较。**结果** 骨保护剂联合非甾体抗炎镇痛剂组 Lequesne 指数及治愈率明显高于其他两组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );骨保护剂组与非甾体抗炎镇痛剂组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 单独应用金天格胶囊治疗膝骨性关节炎效果与洛索洛芬钠片相当,金天格胶囊联合洛索洛芬钠片效果优于单独使用金天格胶囊或洛索洛芬钠片,且副反应少,作用持久。

**关键词:** 中医中药;金天格胶囊;非甾体类镇痛剂;膝骨性关节炎

## Clinical research of the treatment of knee osteoarthritis with Jintiange capsule combined with NASIDs

ZHOU Yuebin<sup>1</sup>, GUO Honggang<sup>2\*</sup>, ZHANG Yuan<sup>2</sup>, LI Yulin<sup>2</sup>

1. Postgraduate Student of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

2. Department of Orthopedics, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Corresponding author: GUO Honggang, Email: honggangguo2000@aliyun.com

**Abstract: Objective** To study the efficacy and the safety of Jintiange capsule combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) in patients with knee osteoarthritis (OA), and to provide clinical evidence for the treatment of degenerative OA.

**Methods** One hundred and twenty patients with OA were selected from the orthopedic clinic and divided into 3 groups randomly, with 40 patients in each group. Patients in group A received Jintiange capsule therapy, in group B received the non-steroidal anti-inflammatory drugs, and in group C received Jintiange capsule and NSAID. The treatment lasted for 3 months in each group. The clinical efficacy was analyzed before, during, and after the treatment, respectively, and the release of the symptom was compared before and after the treatment.

**Results** The change of Lequesne index and the release of clinical symptom were significantly better in group C than in other two groups ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference between group A and group B ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion** The effect of Jintiange capsules in combination with the NASIDs is better than the efficacy of any of them alone. Moreover, it has long effect duration with little side effect.

**Key words:** Chinese medicine and Chinese herbs; Jintiange capsule; NSAID; Knee osteoarthritis

骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种常见的慢性关节疾病,又称骨关节炎、退行性关节炎等。其特征是关节软骨原发性或继发性退行性变及骨质增

生。临床上常表现为肌肉萎缩、关节疼痛、活动受限等症状<sup>[2]</sup>。据统计,60 岁以上的成年人中,约有 10% 和 13% 的男性和女性均患有膝骨性关节炎<sup>[3]</sup>,然而膝骨性关节炎的病因和发病机制并不清楚,针对其治疗临床上以非甾体抗炎药为主,然而其不良

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81272013)

\* 通讯作者: 郭洪刚, Email: honggangguo2000@aliyun.com

反应较多见,效果并不理想<sup>[4]</sup>。据统计,在美国,非甾体类抗炎药每年会引起 16500 人发生程度不同的胃肠道反应;虽然 COX-2 抑制剂对胃肠道的副作用相对较小,但其产生的心血管、肝肾损害亦不容忽视。洛索洛芬钠的胃肠道反应小,关键是心脑血管系统并发症少,抗炎效果确切,止痛效果明显,疗效优于塞来昔布和双氯芬酸钠等非甾体抗炎药。在人工膝关节置换术中,除了发现软骨磨损,我们还发现存在骨缺损。因此,对于膝关节退行性关节炎的处理不能单纯应用软骨保护剂,还应用骨保护剂。我们推荐在疾病早期,应以抗炎镇痛为主;中晚期在抗炎的基础上,应用骨保护剂和软骨保护剂以营养骨质,促进骨与软骨的修复,尽量保留关节功能。本文采用金天格胶囊、洛索洛芬钠片治疗与两种药物联合治疗相比较,观察 3 组患者的临床疗效,为膝骨性关节炎的治疗提供临床依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 一般资料

本研究 120 例对象均为 2015 年 11 月至 2016 年 5 月天津医科大学空港医院门诊中心患者,所有患者均为中度、中重度膝关节炎患者并具备膝骨性关节炎的典型症状与体征。其中男性 47 例,女性 73 例,年龄 27 ~ 72 岁不等,其中男性平均年龄  $53.0 \pm 6.7$  岁,女性平均年龄  $52.0 \pm 6.4$  岁,病程 6 个月 ~ 12 年不等,平均病程为 1.8 年。病例随机分为中药组 40 例,西药组 40 例,中西药组 40 例。3 组患者在性别、年龄、病程及治疗前 Lequesne 指数等方面比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具备可比性。

### 1.2 诊断标准<sup>[5]</sup>

①近 1 个月内反复膝关节疼痛;②X 线片(站立或负重位)示关节间隙变窄、软骨下骨硬化和(或)囊性变、关节缘骨赘形成;③关节液(至少 2 次)清亮、粘稠, WBC  $< 2000$  个/mL;④中老年患者( $\geq 40$  岁);⑤晨僵  $\leq 30$  min;⑥活动时骨摩擦音(感)。综合临床、实验室及 X 线检查,符合① + ②条或① + ③ + ⑤ + ⑥条或① + ④ + ⑤ + ⑥条,可诊断膝骨性关节炎。

### 1.3 入选标准

①符合膝骨性关节炎的诊断标准者;②近 3 个月内无明显外伤史;③病程大于 6 个月;④入选前 2 周内未使用相关药物治疗或采取医疗手段者。

### 1.4 排除标准

①骨关节炎以外的疾病如风湿、类风湿、肺结核、外伤等原因导致的膝骨性关节炎;②合并心脑血管、肝、肾、血液系统等危及生命的疾病及精神障碍者;③最近 1 年内行膝关节穿刺、抽液、探查等有创操作者;④对金天格胶囊及洛索洛芬钠片过敏者。

### 1.5 治疗方法及观察指标

**1.5.1 治疗方法:**骨保护剂组:患者口服金天格胶囊, 1.2 g tid, 连服 12 w。非甾体镇痛剂组:患者口服洛索洛芬钠, 60 mg bid, 连服 12 w。骨保护剂及非甾体镇痛剂组:患者口服金天格胶囊及洛索洛芬钠, 用法用量及用药时间同前两组。

**1.5.2 观察指标:**参照 Lequesne 的 OA 疼痛功能指数,对膝关节的局部症状体征和功能活动进行评分。参照 VAS 评分标准,分别于治疗前、治疗后对患者膝关节静息疼痛进行评分。

### 1.6 统计学处理

采用 SPSS18.0 软件对所得数据进行统计学处理,3 组患者年龄、性别、病程的比较采用卡方检验,临床评分的比较采用  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 3 组患者治疗前后病情 Lequesne 指数变化

3 组患者治疗前后病情 Lequesne 指数变化见表 1。

表 1 三组患者治疗前、治疗 6 w 及 12 w Lequesne 指数情况比较

Table 1 Comparison of Lequesne index among patients in 3 groups before the treatment, 6-week during the treatment, and 6-week after the treatment

组别	例数	治疗前	治疗 6 w	治疗 12 w
A	38	15.18 ± 3.25	13.44 ± 2.51	12.18 ± 2.36
B	40	15.2 ± 2.82	13.5 ± 2.42	12.32 ± 2.02
C	39	15.36 ± 3.51	13.05 ± 2.75	10.58 ± 2.36
P(A:B)	—	0.982	0.925	0.767(>0.05)
P(A:C)	—	0.821	0.512	0.003(<0.05)
P(B:C)	—	0.825	0.443	0.001(<0.05)

注:A组:金天格组,B组:非甾体抗炎镇痛剂组,C组:金天格联合非甾体抗炎镇痛剂组

### 2.2 治疗前后患者 VAS 量表评分结果

治疗前后患者 VAS 量表评分结果见表 2。

### 2.3 安全性评价

骨保护剂联合非甾体镇痛剂组的所有患者均未发现明显的与药物有关的不良反应;骨保护剂组患者头痛头晕 1 例,恶心 1 例;非甾体镇痛剂组观察到便秘 1 例;所有上诉患者症状较轻微,经对症治疗后缓解,另有 3 例因随访期间依从性差退出观察组。

表2 3组患者VAS膝关节静息疼痛评分对比  
Table 2 Comparison of the rest pain score of the knee according to VAS among the three groups

组别	例数	治疗前	治疗后
A组	38	5.07 ± 1.51	4 ± 1.21
B组	40	5.02 ± 1.53	3.93 ± 1.12
C组	39	5.23 ± 1.49	3.23 ± 1.11
P(A:B)	—	0.876	0.777 (>0.05)
P(A:C)	—	0.659	0.005 (<0.05)
P(B:C)	—	0.547	0.007 (<0.05)

注:A组:金天格组,B组:非甾体抗炎镇痛剂组,C组:金天格联合非甾体抗炎镇痛剂组

### 3 讨论

膝骨性关节炎是一种多因素导致的关节疾病,以关节软骨丢失、局部炎症反应和软骨下骨的重塑为特征<sup>[6]</sup>。其病理涉及包括软骨、软骨下骨、半月板、滑囊、关节囊内的整个关节<sup>[7]</sup>。关节软骨的改变,早期主要表现为关节软骨软化,晚期主要表现为软骨纤维化、剥脱乃至缺失。软骨下骨的改变早期主要表现为负重区硬化,非负重区软骨下骨萎缩、骨质疏松或囊性变,晚期则表现为骨赘形成。另外,膝关节置换术中,除了发现软骨磨损以外,我们还发现存在骨缺损。因此,对于,膝关节退行性关节炎的治疗,营养骨质、修复骨缺损与营养软骨同等重要。目前越来越多的观点倾向于认为骨质丢失是骨关节炎的病因之一,由于软骨下骨的骨质减少,骨小梁稀疏,关节面塌陷导致关节软骨的受力不均,从而继发软骨损害和骨赘增生<sup>[8]</sup>。因此我们认为对于膝关节退行性变患者在治疗骨关节炎时也应同时营养骨质。

膝关节退行性关节炎患者在年龄分布上的特点主要是集中在中老年人群,而对于该类患者来说,疾病本身给患者的生活带来了不同程度的负面影响,很大程度上降低了患者的生活质量<sup>[9]</sup>。根据膝关节骨性关节炎的临床分级、病理与年龄的相关性,该类人群大多合并骨质疏松和内科基础疾病,并且大部分处于病变的早期或中期。因此,我们认为,这类患者的早期治疗,应以消炎镇痛为主,以降低心脑血管意外、胃肠道应激发生的危险。晚期以促进骨修复为主,以期尽可能多的保留关节功能,降低关节畸形的发生率。

在中国,中草药作为一种可缓解膝骨性关节炎所致临床症状的传统而有效的药物已有几千年历史<sup>[10]</sup>。前临床试验已经证明,中草药和昆虫等在促

进血液循环和缓解疼痛方面具有良好效果<sup>[11]</sup>。Zhang<sup>[10]</sup>和Cao<sup>[11]</sup>等分别发现芍药舒筋丸和独活寄生汤均能缓解膝骨性关节炎的临床症状。

作为新一代虎骨代用品,金天格胶囊应用仿生学原理,指标涉及氨基酸、微量元素、蛋白含量、等电点、运动粘度、旋光度等多个方面。它能提供必须的生物来源骨胶原蛋白、骨肽,全面提供成骨元素,提供骨形成必须的有机物质<sup>[12]</sup>。这些物质能充分为关节中软骨细胞提供营养,增强软骨细胞代谢,修复受损的功能细胞及延缓关节退行性变。

此外,研究表明,人工虎骨具有一定的消炎镇痛作用,能提高患者痛阈值<sup>[13]</sup>。赵玉玺等<sup>[14]</sup>研究了金天格胶囊对绝经后骨质疏松(PMOP)大鼠骨钙素(BGP)、抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)表达的影响,结果表明:金天格胶囊能下调POMP大鼠BGP、TRACP的表达,从而促进骨折愈合。侯小丽等<sup>[15]</sup>研究了金天格胶囊对骨关节炎大鼠血清、关节液、关节软骨中基质金属蛋白酶-3(MMP-3)、基质金属蛋白酶抑制酶-1(TIMP-1)的影响,结果表明:金天格胶囊可提高关节软骨中TIMP-1的活性,降低关节液中MMP-3的活性,使关节软骨MMP-3/TIMP的比值减小,从而抑制MMP-3对关节软骨基质蛋白多糖的裂解活性,进而起到保护关节的作用。

陈鸿颜等<sup>[16]</sup>以44名志愿者为研究对象,对金天格胶囊的短期疗效及骨转化标志物的变化进行了研究,结果表明:金天格胶囊可使骨密度异常组志愿者的总I胶原氨基端延长肽(PINP)增加、β胶原降解产物(β-CTX)稍减低,双向调节成骨细胞与破骨细胞活性,从而维持骨形成与骨吸收的动态平衡。林剑等<sup>[17]</sup>研究证实金天格胶囊通过调节P38丝裂原活化蛋白激酶信号通路,下调基质金属蛋白酶-13(MMP-13)的表达,从而缓解膝骨性关节炎的疼痛症状。

金天格胶囊虽有明显骨修复作用,但其抗炎作用弱;本文通过比较金天格胶囊联合洛索洛芬钠片与两种药物单独使用的临床效果,证明金天格胶囊联合洛索洛芬钠片能有效缓解膝骨性关节炎的疼痛症状,并能调节成骨细胞与破骨细胞的活性,对膝关节的软骨起到很好的保护作用。本研究证明金天格胶囊联合洛索洛芬钠片能有效缓解膝骨性关节炎的临床症状,并且作用持久,副作用少,是临床上可以推荐的治疗措施。

本研究未对膝关节退行性变患者的炎性细胞因子、基质金属蛋白酶、骨钙素等生化指标进行动态监

测;未对服用药物前后患者肝功能指标变化及影像学变化进行对比。另外从中西医结合的角度,未将金天格胶囊与其他中草药复方制剂如仙灵骨葆胶囊等药物的临床效果进行对比。本研究样本量有限,金天格胶囊缓解膝骨性关节炎的症状的具体机制仍需进一步探索。

### 【参 考 文 献】

- [ 1 ] Da Silva F S, de Melo F E S, Do Amaral M M G, et al. Efficacy of simple integrated group rehabilitation program for patients with knee osteoarthritis: Single-blind randomized controlled trial. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 2015, 52 (3):309-322.
- [ 2 ] Heidari B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. *Caspian J Intern Med*, 2011, 2 (2):205-212.
- [ 3 ] Qiqing C, Hongting J, Bin H, et al. Effect of Huqian Wan on liver-Yin and kidney-Yin deficiency patterns in patients with knee osteoarthritis. *J Tradit Chin Med*, 2015, 35(4):417-421.
- [ 4 ] 骨关节炎诊治指南 2007年版. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis (2007 Edition). (in Chinese)
- [ 5 ] Henricsdotter C, Ellegaard K, Klokke L, et al. Changes in ultrasound assessed markers of inflammation following intra-articular steroid injection combined with exercise in knee osteoarthritis: exploratory outcome from a randomized trial. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2016, 24(5):814-821.
- [ 6 ] 张志伟,焦强,张民,等. 髌下脂肪垫在膝骨关节炎及全膝关节置换术中作用的研究进展. *中华外科杂志*, 2016, 54(4):309-312.  
Zhang ZW, Jiao Q, Zhang M, et al. The role of infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis and total knee arthroplasty. *Chinese J Surgery*, 2016, 54(4):309-312.
- [ 7 ] 孙剑,裘敏蕾,何永淮. 金天格胶囊治疗膝骨关节炎合并骨质疏松症的临床疗效观察. *中国中医骨伤科杂志*, 2012(07):19-21.  
Sun J, Qiu ML, He YH. The Clinical observation of the osteoarthritis of knee incorporated with osteoporosis treated with Jin Tiange Capsules. *Chinese J Trad Med Traum&Orthop*, 2012(07):19-21. (in Chinese)
- [ 8 ] 李树华. 中西医结合治疗老年性膝关节炎的临床疗效分析. *四川中医*, 2014(11):96-97.  
Li SH. Curative analysis of applying integrative medicine to treat senile knee osteoarthritis. *SiChuan J TCM*. 2014(11):96-97. (in Chinese)
- [ 9 ] Zhang W, Wang S, Zhang R, et al. Evidence of Chinese herbal medicine Duhuo Jisheng decoction for knee osteoarthritis: a systematic review of randomised clinical trials. *BMJ Open*, 2016, 6(1):e8973.
- [ 10 ] Cao XW, Guo D, Liu JW, et al. The efficacy and safety of the Shaoyao Shujin tablet for knee osteoarthritis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2016, 17:3
- [ 11 ] 周永梅,房德敏,高颖. 虎骨代用品制剂金天格胶囊治疗骨关节炎文献综述. *中国医院药学杂志*, 2012(17):1391-1393.  
Zhou YM, Fang DM, Gao Y. The tiger bone substitute—Jintiange capsule in the treatment of osteoarthritis: literature review. *Chin Hosp Pharm*, 2012(17):1391-1393. (in Chinese)
- [ 12 ] 张贤杰,王昌兴,钟志安,等. 金天格胶囊配合中药熏洗治疗老年膝骨性关节炎67例疗效观察. *甘肃中医学院学报*, 2015(02):41-43.  
Zhang XJ, Wang CX, Zhong ZA, et al. The observation of curative effect of Jintiange Capsule plus herbal fumigation in treating 67 cases of senile knee osteoarthritis. *J. Gansu College of TCM*, 2015(2):41-43. (in Chinese)
- [ 13 ] 赵玉玺,张彬,湛梅圣,等. 金天格胶囊对骨质疏松性骨折大鼠BGP、TRACP表达的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(11):1302-1305.  
Zhao YX, Zhang B, Zhen MS, et al. Effect of Jintiange capsules on the expressions of BGP and TRACP in rats with osteoporotic fractures. *Chin J Osteoporos*, 2014, 20(11):1302-1305. (in Chinese)
- [ 14 ] 侯小丽,赵林涛. 金天格胶囊对骨关节炎大鼠MMP-3和TIMP-1的影响. *河南中医*, 2013, 33(3):356-358.  
Hou XL, Zhao LT. Effect of Jintiange capsule on MMP-3 and TIMP-1 in rats with osteoarthritis. *Henan J TCM*, 2013, 33(3):356-358. (in Chinese)
- [ 15 ] 陈鸿颜,王超群,周影,等. 金天格胶囊的短期疗效及其对骨转化标志物的影响:基于44名志愿者的研究报告. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(8):977-979.  
Chen HY, Wang CQ, Zhou Y, et al. The short-term efficacy and effect of Jintiange capsules on the bone turnover markers: Based on research report of 44 volunteers. *Chin J Osteoporos*, 2015, 21(8):977-979. (in Chinese)
- [ 16 ] 林剑,王胜. 从P38丝裂原活化蛋白激酶信号通路探讨金天格胶囊防治膝骨关节炎临床研究. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(8):936-939.  
Lin J, Wang S. Clinical study of Jintiange capsules in the prevention and treatment of osteoarthritis via P38-MAPK signal pathway. *Chin J Osteoporos*, 2014, 20(8):936-939. (in Chinese)

(收稿日期:2016-07-14;修回日期:2016-08-31)