

张氏膝痛方联合塞来昔布胶囊口服 治疗湿热阻络型膝关节滑膜炎的临床研究

吴震¹, 童培建², 张培祥³, 张晓文³

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州 310006; 3. 浙江省立同德医院, 浙江 杭州 310012)

摘要 目的:探讨张氏膝痛方联合塞来昔布胶囊口服治疗湿热阻络型膝关节滑膜炎的临床疗效和安全性。**方法:**2013 年 1 月至 2016 年 1 月, 选择湿热阻络型膝关节滑膜炎患者 100 例, 随机分为 2 组, 每组 50 例。分别采用张氏膝痛方联合塞来昔布胶囊口服治疗和单纯塞来昔布胶囊口服治疗。4 周为 1 个疗程, 共服 1 个疗程。治疗前后, 依据 Lysholm 膝关节评分标准对 2 组患者膝关节进行评分, 根据治疗后 Lysholm 膝关节评分增加的程度评价疗效, 并观察服药后不良反应发生情况。**结果:**治疗前, 2 组患者 Lysholm 膝关节评分比较, 差异无统计学意义[(58.14 ± 10.73)分, (57.72 ± 10.97)分; $t = 0.195, P = 0.846$]; 治疗后, 2 组患者 Lysholm 膝关节评分均增加($t = -14.020, P = 0.000; t = -9.545, P = 0.000$); 且膝痛方联合塞来昔布组 Lysholm 膝关节评分高于塞来昔布组[(86.14 ± 9.17)分, (75.30 ± 8.31)分; $t = 6.194, P = 0.000$]。根据治疗后 Lysholm 膝关节评分增加的程度评价疗效, 膝痛方联合塞来昔布组, 显效 21 例、有效 22 例、好转 5 例、无效 2 例; 塞来昔布组, 显效 9 例、有效 22 例、好转 10 例、无效 9 例; 膝痛方联合塞来昔布组临床疗效优于塞来昔布组($Z = -3.261, P = 0.001$)。2 组各出现胃肠道不良反应 1 例, 经口服奥美拉唑胶囊治疗后症状消失; 均无肝肾功能障碍等严重不良反应发生。2 组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.000, P = 1.000$)。**结论:**张氏膝痛方联合塞来昔布胶囊口服治疗湿热阻络型膝关节滑膜炎, 疗效优于单纯口服塞来昔布胶囊, 且并未增加不良反应发生的风险。

关键词 滑膜炎; 膝损伤; 张氏膝痛方; 塞来昔布

A clinical study of oral application of Zhang's Xitong Fang (张氏膝痛方) and celebrex capsules for treatment of gonarthromeningitis with DAMPNES – HEAT BLOCK COLLATERALS syndrome

WU Zhen¹, TONG Peijian², ZHANG Peixiang³, ZHANG Xiaowen³

1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China

2. The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang, China

3. Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, Zhejiang, China

ABSTRACT Objective: To explore the clinical curative effects and safety of oral application of Zhang's Xitong Fang (张氏膝痛方, ZSX-TF) and celebrex capsules for treatment of gonarthromeningitis with DAMPNES – HEAT BLOCK COLLATERALS syndrome. **Methods:** From January 2013 to January 2016, one hundred patients with gonarthromeningitis with DAMPNES – HEAT BLOCK COLLATERALS syndrome were selected and randomly divided into 2 groups, 50 cases in each group. The patients were treated with combination therapy of application of ZSX-TF and celebrex capsules (group A) and monotherapy of oral application of celebrex capsules (group B) respectively for consecutive 4 weeks. The knee joints were scored by using Lysholm knee joint scoring standards before and after the treatment in both of the 2 groups, and the curative effects were evaluated according to the increasing degree of posttreatment Lysholm knee scores. The incidence rate of adverse reactions was also observed. **Results:** There was no statistical difference in Lysholm knee joint scores between the 2 groups before the treatment (58.14 ± 10.73 vs 57.72 ± 10.97 points, $t = 0.195, P = 0.846$). The Lysholm knee joint scores increased in both of the 2 groups after the treatment ($t = -14.020, P = 0.000; t = -9.545, P = 0.000$). The Lysholm knee joint scores were higher in group A compared to group B (86.14 ± 9.17 vs 75.30 ± 8.31 points, $t = 6.194, P = 0.000$). Twenty – one patients obtained an excellent result, 22 good, 5 fair and 2 poor in group A; while 9 patients obtained an excellent result, 22 good, 10 fair and 9 poor in group B. The group

基金项目: 全国名老中医药专家传承工作室建设项目 (国中医药人教发[2014]20 号)

通讯作者: 吴震 E-mail: wzonline78@hotmail.com

A surpassed the group B in the total curative effect ($Z = -3.261, P = 0.001$). The gastrointestinal adverse reactions were found in the 2 groups (1 case in each group), and the symptoms disappeared after oral application of omeprazole capsules. No severe adverse reaction such as hepatorenal disfunction were found in the 2 groups. There was no statistical difference in the incidence rate of adverse reactions between the 2 groups ($\chi^2 = 0.000, P = 1.000$). **Conclusion:** The curative effect of combination therapy of oral application of ZSXTF and celebrex capsules is better than that of monotherapy of oral application of celebrex capsules in the treatment of gonarthromeningitis with DAMPNESSE – HEAT BLOCK COLLATERALS syndrome, and it do not increase the risk of adverse reactions.

Key words synovitis; knee injuries; Zhang's Xitong Fang; celebrex

膝关节滑膜炎是骨科临床常见病、多发病,主要表现为膝关节肿痛、关节腔积液,多因急性外伤及慢性劳损引起滑膜损伤、破裂,膝关节腔内积血或积液所致,是一种非感染性炎症反应^[1]。膝关节滑膜炎的治疗多以对症治疗为主,选择性环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 特异性抑制剂塞来昔布,因能快速缓解无菌性炎症症状且消化道不良反应小,而在临床广泛应用于骨关节炎的治疗。但随着用药剂量的增加和用药时间的延长,服用选择性 COX-2 特异性抑制剂并发心血管疾病的危险性会增加^[2]。2013 年 1 月至 2016 年 1 月,笔者分别采用张氏膝痛方联合塞来昔布胶囊口服和单纯塞来昔布胶囊口服 2 种方法治疗湿热阻络型膝关节滑膜炎患者 100 例,并对 2 种方法的疗效和安全性进行了比较,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 在浙江省立同德医院门诊接受治疗的膝关节滑膜炎患者 100 例。男 33 例,女 67 例;年龄 45~75 岁,中位数 51 岁。左侧 32 例,右侧 39 例,双侧 29 例。病程 1~13 d,中位数 7 d。本试验方案经浙江省立同德医院伦理委员会审核通过。

1.2 诊断标准 参照《骨科学》膝关节滑膜炎诊断标准^[3]拟定西医诊断标准。参照《实用中医骨伤科学》^[4]及《中医病证诊断疗效标准》^[5]中膝关节滑膜炎诊断标准拟定中医诊断标准。

1.2.1 西医诊断标准 ①膝关节局部肿胀;②膝关节隐痛不适或胀痛;③急性起病,或慢性劳损,或外伤诱发;④女性,45 岁≤年龄≤75 岁,体质指数>27;⑤膝关节伸直或屈曲受限;⑥局部皮温偏高,按之有波动感;⑦压痛点不固定;⑧浮髌试验阳性或 MRI 检查提示膝关节有积液;⑨膝关节周围肌肉萎缩,尤以股四头肌最为明显;⑩关节穿刺液为黄色或淡黄色。同时符合①②项和③~⑩中任意 3 项即可诊断为膝关节滑膜炎。

1.2.2 中医诊断标准 主症:①膝关节肿胀;②膝关节胀痛或刺痛;③膝关节沉重不适,酸困乏力;④膝关节屈伸不利;⑤行走困难。次症:①膝关节局部皮肤发红、自觉发烫或触之发烫;②口渴或口苦、心烦、小便短黄、大便溏或干;③舌质偏红、苔黄腻、脉滑数。符合主症①②并同时符合主症③~⑤中任意 1 项及次症中任意 1 项即可诊断为湿热阻络型膝关节滑膜炎。

1.3 纳入标准 ①同时符合上述西医诊断标准和中医诊断标准;②2 周内未接受过其他相关药物治疗;③对本试验方案知情同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并膝骨关节炎、类风湿关节炎或感染性关节炎者;②合并严重的心血管疾病,或肝、肾功能障碍者;③有患膝手术史者;④有精神疾病病史或依从性差者;⑤哺乳或妊娠期妇女。

2 方法

2.1 分组方法 100 例患者,按就诊顺序采用随机数字表随机分为膝痛方联合塞来昔布组和塞来昔布组,每组 50 例。

2.2 治疗方法

2.2.1 膝痛方联合塞来昔布组 塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司,国药准字 J20140072)200 mg,每日早晚各 1 次饭后口服。张氏膝痛方(药物组成:黄柏 9 g,苍术 9 g,草薢 9 g,海桐皮 12 g,络石藤 15 g,老鹳草 15 g,薏苡仁 30 g,茯苓 15 g,赤小豆 40 g,赤芍 10 g 等)每日 1 剂,水煎,早晚各 1 次口服。4 周为 1 个疗程,共服 1 个疗程。

2.2.2 塞来昔布组 仅口服塞来昔布胶囊,具体用量、用法同上。

2.3 疗效及安全性评价方法 治疗前后,依据 Lysholm 膝关节评分标准^[6]从是否跛行、支撑能力、有无交锁、稳定性、疼痛和肿胀程度及爬楼梯和下蹲能力等方面评价膝关节情况。根据治疗后 Lysholm 膝关节评分增加程度评价疗效:显效,≥30 分;有效,11~29 分;好转,6~10 分;无效<6 分。并观察服药后不

不良反应发生情况。

2.4 数据统计方法 应用 SPSS13.0 统计软件处理数据,2 组患者性别、病变部位的组间比较采用 χ^2 检验;年龄、病程及治疗前后 Lysholm 膝关节评分的组间和组内比较采用 t 检验;2 组患者疗效的比较采用秩和检验;不良反应发生率的比较采用连续校正 χ^2

检验;检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 分组结果 2 组患者性别、年龄、病程及患病部位等基线资料比较,差异无统计学意义(表 1),具有可比性。

表 1 2 组湿热阻络型膝关节滑膜炎患者基线资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, d)	病变部位		
		男	女			左	右	双侧
膝痛方联合塞来昔布组	50	15	35	52.1 \pm 7.0	7.14 \pm 2.03	15	20	15
塞来昔布组	50	18	32	51.3 \pm 7.0	7.39 \pm 2.26	17	19	14
检验统计量		$\chi^2 = 0.407$		$t = 0.801$	$t = 0.864$	$\chi^2 = 0.185$		
P 值		0.523		0.224	0.389	0.912		

3.2 疗效和安全性评价结果 治疗前,2 组患者 Lysholm 膝关节评分的比较,差异无统计学意义;治疗后,2 组患者 Lysholm 膝关节评分均增加,且膝痛方联合塞来昔布组 Lysholm 膝关节评分高于塞来昔布组(表 2)。根据治疗后 Lysholm 膝关节评分增加程度评价疗效,膝痛方联合塞来昔布组,显效 21 例、有效 22 例、好转 5 例、无效 2 例;塞来昔布组,显效 9 例、有效

22 例、好转 10 例、无效 9 例;膝痛方联合塞来昔布组临床疗效优于塞来昔布组($Z = -3.261, P = 0.001$)。2 组各出现胃肠道不良反应 1 例,经口服奥美拉唑胶囊治疗后症状消失;均无肝肾功能障碍等严重不良反应发生。2 组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.000, P = 1.000$)。

表 2 2 组湿热阻络型膝关节滑膜炎患者治疗前后 Lysholm 膝关节评分比较

组别	例数	Lysholm 膝关节评分($\bar{x} \pm s$, 分)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后		
膝痛方联合塞来昔布组	50	58.14 \pm 10.73	86.14 \pm 9.17	-14.020	0.000
塞来昔布组	50	57.72 \pm 10.97	75.30 \pm 8.31	-9.545	0.000
t 值		0.195	6.194		
P 值		0.846	0.000		

4 讨论

膝关节关节囊范围广而松弛,内有关节滑膜覆盖,是人体最大的滑膜腔。急性损伤和慢性劳损均能引起关节囊滑膜层损伤,导致滑膜充血、炎性渗出等病变,出现膝关节膨隆饱满、酸胀疼痛、局部皮温增高、行走不便及屈伸不利等临床表现^[7]。目前临床治疗膝关节滑膜炎主要以对症治疗为主,传统的非甾体抗炎药如双氯芬酸钠、二氟尼柳等,虽然具有较好的抗炎效果,但不良反应多,对肝肾功能的影响较大^[8-9]。选择性 COX-2 特异性抑制剂可抑制 COX-2 的活性,阻断前列腺素介导的疼痛及炎症反应的发生,用于骨关节炎、急性痛风及类风湿关节炎等疾病的治疗,可取得较好疗效,且消化道不良反应的发生率较低^[10-11]。

膝关节滑膜炎属中医学“痹证”范畴,治疗多以活血行气,化湿消肿,通利关节为主^[12-14]。而对于湿热阻络证,治疗当以清利湿热、祛风通络止痛为主,并配

以健脾利湿等^[15]。张氏膝痛方为张氏骨科经验方,方中黄柏清热燥湿、泻火解毒,苍术燥湿健脾、祛风湿,为君药;萆薢、海桐皮、络石藤祛风湿、活血通络止痛,老鹳草祛风湿、舒经活络,薏苡仁、茯苓利水渗湿,赤小豆、赤芍活血散瘀止痛,共为臣药;诸药合用,共奏清热利湿、祛风通络止痛之效。

本研究结果表明,张氏膝痛方联合塞来昔布胶囊口服治疗湿热阻络型膝关节滑膜炎,疗效优于单纯口服塞来昔布胶囊,且并未增加不良反应发生的风险。

5 参考文献

- [1] 赵新杰,孙实,武爱玲. 中医药治疗膝关节滑膜炎的研究进展[J]. 中医正骨, 2015, 27(8): 65-66.
- [2] BHOSALE U, QURAIISHI N, RADHA Y, et al. A cohort study to evaluate cardiovascular risk of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors (COX-Is) in arthritic patients attending orthopedic department of a tertiary care hospital[J]. Niger Med J, 2014, 55(5): 417-422. (下转第 22 页)

(上接第 15 页)

- [3] 王和鸣. 骨科学[M]. 北京:北京科学技术出版社,2007:654-657.
- [4] 韦贵康,施杞. 实用中医骨伤科学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2006:634-635.
- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994:197.
- [6] 刘云鹏,刘沂. 骨与关节损伤和疾病的诊断分类及功能评定标准[M]. 北京:清华大学出版社,2002:230-231.
- [7] 谢晓明,肖建军,罗锡勇. 关节镜手术为主综合治疗膝关节骨性关节炎临床分析[J]. 中国现代医生,2013,51(16):143-144.
- [8] BILTHARIYA U, JAIN N, RAJORIYA V, et al. Folate - conjugated albumin nanoparticles for rheumatoid arthritis - targeted delivery of etoricoxib[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2015, 41(1):95-104.
- [9] FELDEN L, WALTER C, ANGIONI C, et al. Similar Maximum Systemic but not Local Cyclooxygenase - 2 Inhibition by 50 mg Lumiracoxib and 90 mg Etoricoxib[J]. Pharm Res, 2014, 31(7):1813-1822.
- [10] OIKONOMIDIS SA, SIMOS YV, TOLIOPOULOS IK, et al. Vitamin C and E supplementation versus standard meloxicam regimen in the treatment of patients with chronic degenerative arthritis of the knee: a preliminary pilot study[J]. J Musculoskelet Res, 2014, 17(1):50-51.
- [11] KHAN MRU, HUSAIN M, RAZA SM, et al. Formulation Design and In Vitro Characterization of Etoricoxib Cream for the Treatment of Rheumatoid Arthritis[J]. Iran J Pharm Sci, 2014, 10(1):93-104.
- [12] 陈新宇,王春英. 消肿温经汤治疗膝关节慢性退行性滑膜炎 57 例疗效观察[J]. 中医正骨, 2014, 26(5):43-43.
- [13] 赵守宇,孙程,周晓勇. 活血通络利水法在膝关节滑膜炎中的运用及对部分指标的干预评价[J]. 中国医药科学, 2016, 6(2):27-29.
- [14] 王战朝,杜志谦,闫永昌,等. 通经活利汤治疗膝关节滑膜炎的临床研究[J]. 中医正骨, 2012, 24(4):26-29.
- [15] 郑昱新,詹红生,莫文,等. 滑膜炎颗粒治疗膝关节滑膜炎湿热阻络证的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究[J]. 中医正骨, 2015, 27(12):29-36.

(2016-12-05 收稿 2017-02-17 修回)