

塞来昔布联合玻璃酸钠治疗膝骨关节病疗效探究

赵旋, 史为鹏, 杨斌, 徐奎帅, 沈瑞

青岛大学附属医院, 山东 青岛
Email: 846852482@qq.com

收稿日期: 2020年8月30日; 录用日期: 2020年9月14日; 发布日期: 2020年9月21日

摘要

目的: 通过比较塞来昔布、塞来昔布联合玻璃酸钠治疗膝骨关节病的疗效, 为临床治疗提供参考。方法: 选取2019年1月至6月于我院接受保守治疗的膝骨关节病患者100例, 按照随机数法分为单纯口服塞来昔布组和塞来昔布联合玻璃酸钠组各50例, 塞来昔布200 mg, 2次/日, 连续口服8周; 玻璃酸钠注射液2.5 ml, 1次/周, 5周为1疗程。随访患者接受治疗前、治疗后1个月、3个月、6个月的VAS疼痛评分、Lysholm评分及WOMAC评分。结果: 两组患者治疗前VAS疼痛评分、Lysholm评分及WOMAC评分无明显差异($P > 0.05$); 治疗后1个月、3个月、6个月的VAS疼痛评分、Lysholm评分联合组均明显优于塞来昔布组, 1个月、3个月的WOMAC评分联合组优于塞来昔布组($P < 0.05$), 6个月时两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 单纯口服塞来昔布、联合治疗均可取得良好的效果, 但塞来昔布联合玻璃酸钠效果更佳, 建议临床使用。

关键词

塞来昔布, 玻璃酸钠, 膝骨关节病, 疗效

The Effect of Celecoxib Combined with Sodium Hyaluronate in the Treatment of Knee Osteoarthropathy

Xuan Zhao, Weipeng Shi, Bin Yang, Kuishuai Xu, Rui Shen

Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: 846852482@qq.com

Received: Aug. 30th, 2020; accepted: Sep. 14th, 2020; published: Sep. 21st, 2020

Abstract

Objective: To provide reference for clinical treatment by comparing the efficacy of celecoxib and

celecoxib combined with sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. Method: A total of 100 patients with knee osteoarthritis who received conservative treatment in our hospital from January to June 2019 were randomly divided into oral celecoxib group (50) and celecoxib combined with sodium hyaluronate group (50); for example, celecoxib 200 mg, twice a day, orally for 8 consecutive weeks; sodium hyaluronate injection 2.5 ml, once a week, 5 weeks as a course of treatment. The VAS pain score, Lysholm score and WOMAC score were followed up before treatment, 1 month, 3 months, and 6 months after treatment. **Results:** There was no significant difference in VAS pain score, Lysholm score and WOMAC score between the two groups before treatment ($P > 0.05$); the VAS pain score and Lysholm score in combined group were significantly better at 1 month, 3 months, and 6 months after treatment. In the celecoxib group, the combined WOMAC score of 1 month and 3 months was better than that of the celecoxib group ($P < 0.05$), and there was no significant difference between the two groups at 6 months ($P > 0.05$). **Conclusion:** Simple oral celecoxib and combination therapy can achieve good results, but the effect of celecoxib combined with sodium hyaluronate is better, and clinical use is recommended.

Keywords

Celecoxib, Sodium Hyaluronate, Knee Osteoarthropathy, Curative Effect

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

膝骨关节炎(Knee osteoarthritis, KOA)是全球性的老年性致残性疾病,发病率高,早期表现为关节疼痛、活动受限,随着病程的进展,逐渐出现关节畸形、功能障碍等情况,严重影响患者生活质量,同时给家庭和社会带来了沉重的经济负担[1] [2] [3]。我国的膝关节症状性骨性关节炎患病率约 8.1%,目前分为基础治疗、药物治疗、修复性治疗及重建治疗四个层次[4]。相比较于外用药物,口服药经过胃肠道吸收,可较快地达到较高的血药浓度,但对胃肠道的刺激性也相对较大,目前最常用于治疗 KOA 的是 NSAID 药物,首选择择性 COX-2 抑制剂,比如塞来昔布。近些年关于关节内透明质酸治疗膝关节炎的报道日益增加[5],玻璃酸钠可起到润滑关节,抑制免疫反应、保护关节软骨作用。非甾体类抗炎药、关节内皮质类固醇、富血小板血浆(PRP)和透明质酸钠等各种保守药物治疗方法层出不穷,但目前对于最佳方案尚未有明确结论,本文通过对口服塞来昔布、塞来昔布联合玻璃酸钠治疗 KOA 的疗效对比,探讨出更加有效的用药方案,现在报告如下。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

纳入标准: 1) 符合 OA 诊断标准[6]; 2) 近期未对膝骨关节炎进行针对性治疗; 3) BMI $< 35 \text{ kg/m}^2$; 4) 自愿接受治疗并有能力完成随访患者。

排除标准: 1) 合并心脑血管及神经、精神系统疾病; 2) 既往有磺胺类药物过敏或合并消化道相关疾病; 3) 诊断为类风湿性关节炎、银屑病性关节炎等。

选取 2019 年 1 月至 6 月于我院接受保守治疗且符合标准的膝骨关节炎患者 100 例,按照随机数法分为单纯口服塞来昔布组和塞来昔布联合玻璃酸钠组各 50 例,所有患者均签署知情同意书,本研究通过医

院伦理委员会批准。

2.2. 试验方法

塞来昔布组：200 mg/次，2 次/日，连续口服 8 周为 1 疗程；联合组：在口服塞来昔布的基础上注射玻璃酸钠注射液(商品名：阿尔治) 2.5 ml/次，1 次/周，连续注射 5 周为 1 疗程。注射方法：患者取坐位，双膝下垂，关节自然弯曲约至 90°，取髌腱外侧 1 cm 关节间隙处为进针点，碘酊消毒 3 次，酒精脱碘 3 次后铺单，用 5 ml 空针行关节腔穿刺，有突破感后停止进针，回抽无血说明进入关节腔，若有积液，尽可能抽取干净后注射玻璃酸钠 2.5 ml，拔针后碘伏棉球消毒，敷贴粘贴进针点，协助患者活动膝关节数次，使玻璃酸钠均匀涂抹关节，嘱其在随访期间禁止接受其他治疗方案。

2.3. 观察指标

记录患者基础治疗前年龄、性别、BMI 等基本资料，随访并分析患者接受治疗后 1 个月、3 个月及 6 个月的 VAS 疼痛评分、WOMAC 评分[7]及 Lysholm 评分[8]。VAS 评分分为 0~10 分，由患者根据疼痛程度自行打分，分值越小代表疼痛越轻；WOMAC 评分量表分为疼痛、僵硬、进行日常生活的难度三部分，每个答案从“没有困难”、“轻微”、“中等”、“非常”到“极端困难”，依次得分 0~4 分，得分相加即为总分，得分越小代表膝关节功能越好；Lysholm 评分分为跛行、疼痛、交锁等 8 个方面，总分 100 分，95 分以上为优秀，低于 65 分为差。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件行数据分析。对数据进行正态性检验，符合正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较：非正态分布的计量资料用非参数 U 检验；正态分布的计量资料组间比较用独立样本 t 检验，计数资料用卡方检验；检验水准(P)为 0.05。

3. 结果

3.1. 一般资料

两组共 100 名患者均获得随访，其中塞来昔布组女性 28 例(56%)，男性 22 例，平均年龄(60.64 ± 6.11)岁，左膝关节 26 例(52%)，右膝关节 24 例，平均 BMI 为(27.39 ± 3.13) kg/m²，治疗前 VAS 评分平均为(5.38 ± 1.86)分，Lysholm 评分为(45.24 ± 5.56)分，WOMAC 评分为(54.00 ± 4.08)分；联合组女性 29 例(58%)，男性 21 例，平均年龄(58.24 ± 6.93)岁，左膝关节 26 例(52%)，右膝关节 24 例，平均 BMI 为(27.51 ± 2.73) kg/m²，治疗前 VAS 评分平均为(5.84 ± 1.63)分，Lysholm 评分为(45.20 ± 6.05)分，WOMAC 评分为(54.10 ± 2.82)分。两组患者治疗前所有指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)，研究具有可行性。详见表 1。

Table 1. Basic data of two groups before treatment (n = 50)

表 1. 两组患者治疗前基本资料(n = 50)

	塞来昔布组	联合组	U 值	P 值
性别(女, %)	28 (56)	29 (58)	0.041	0.840
年龄(岁)	60.64 ± 6.11	58.24 ± 6.93	969.000	0.052
BMI (kg/m ²)	27.39 ± 3.13	27.51 ± 2.73	1157.500	0.524
VAS 评分	5.38 ± 1.86	5.84 ± 1.63	1074.000	0.218
Lysholm 评分	45.24 ± 5.56	45.20 ± 6.05	1245.000	0.972
WOMAC 评分	54.00 ± 4.08	54.10 ± 2.82	1196.500	0.711

3.2. 两组患者治疗后 VAS 评分

两组患者治疗后 1 个月、3 个月及 6 个月 VAS 评分较治疗前均有明显降低($P < 0.05$); 治疗后 1 个月、3 个月、6 个月时联合组 VAS 评分均明显低于塞来昔布组($P < 0.05$)。详见表 2。

Table 2. VAS score of two groups of patients (n = 50)

表 2. 两组患者 VAS 评分(n = 50)

	塞来昔布组	联合组	U 值	P 值
1 个月	5.16 ± 0.79	4.08 ± 0.83	495.000	0.000*
3 个月	4.14 ± 0.81	3.52 ± 1.11	849.000	0.004*
6 个月	3.74 ± 1.21	2.46 ± 1.15	561.500	0.000*

*表示两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3.3. 两组患者治疗后 Lysholm 评分

两组患者治疗后 1 个月、3 个月及 6 个月 VAS 评分较治疗前均有明显降低($P < 0.05$); 治疗后 1 个月、3 个月、6 个月时联合组 Lysholm 评分均明显低于塞来昔布组($P < 0.05$)。详见表 3。

Table 3. Lysholm score of two groups of patients (n = 50)

表 3. 两组患者 Lysholm 评分(n = 50)

	塞来昔布组	联合组	U 值	P 值
1 个月	60.04 ± 6.54	70.22 ± 5.79	321.500	0.000*
3 个月	68.72 ± 5.61	78.98 ± 5.31	241.000	0.000*
6 个月	75.30 ± 2.83	88.28 ± 4.88	275.000	0.000*

3.4. 两组患者治疗后 WOMAC 评分

两组患者治疗后 1 个月、3 个月及 6 个月 VAS 评分较治疗前均有明显降低($P < 0.05$); 治疗后 1 个月、3 个月时联合组 WOMAC 评分均明显低于塞来昔布组($P < 0.05$), 6 个月时两组患者的 WOMAC 评分无明显差异($P > 0.05$)。详见表 4。

Table 4. WOMAC score of two groups of patients (n = 50)

表 4. 两组患者 WOMAC 评分(n = 50)

	塞来昔布组	联合组	U 值	P 值
1 个月	44.64 ± 3.15	38.34 ± 3.92	411.000	0.000*
3 个月	35.10 ± 2.99	29.46 ± 2.57	223.000	0.000*
6 个月	16.04 ± 2.10	15.70 ± 3.46	1007.500	0.093

3.5. 两组患者治疗后相关并发症

塞来昔布组患者随访期间未出现并发症, 联合组 1 例患者注射玻璃酸钠后出现膝关节酸胀, 疼痛加重, 活动不便, 休息辅助冰袋冷敷 3 天后症状消失。两组患者均未出现感染等严重并发症。

4. 讨论

膝骨关节炎(KOA)是最常见的骨性关节炎(osteoarthritis), 其特征是关节软骨和软骨下骨的进行性损

伤, 在成年人中的患病率约为 24%, 且女性较男性更为常见[9]。临床最主要的表现是活动后加重, 休息后缓解, 随着疾病的进展, 常伴有静息痛及晨僵, 关节活动逐渐受限, 影响日常生活[10]。目前分为基础治疗、药物治疗、修复性治疗及重建治疗四个层次, 对于早中期及年龄小于 65 岁患者, 优先考虑保守治疗。基础治疗包括预防保健和康复治疗两个方面, 进行健康宣教, 普及医学知识, 建议患者进行科学的膝关节周围肌肉锻炼和适当的体育运动, 并辅助中医及物理治疗。药物治疗可分为外用药物、口服药物、静脉用药及关节腔注射药物等几大类。口服药物可起到缓解关节疼痛, 消炎消肿的作用, 经过胃肠道消化吸收, 虽可较快达到较高的血药浓度, 但是副作用相对较大, NSAIDs 类是最常用的口服药物, 首选以塞来昔布等为代表的 COX-2 抑制剂。关节腔内注射粘多糖类药物如透明质酸钠具有润滑关节、保护软骨, 减缓疾病进展的功能。

2013 年美国骨科医师学会(AAOS)强烈推荐 NSAIDs 类药物用于治疗有症状的 KOA, 在骨关节炎的诊疗指南中, 也推荐 NSAIDs 药物作为一线用药, 其治疗效果也得到证实[11] [12] [13]。WOMAC 评分通过疼痛、僵硬及对日常生活的影响三个方面评估膝关节功能[7], Lysholm 评分有较高的特异性和敏感度, 可有效的反应膝关节局部功能[8], VAS 评分是运用最为广泛的疼痛评估量表[14]。在本研究中, 单纯口服塞来昔布的患者在接受治疗后 1 个月、3 个月及 6 个月的 WOMAC 评分、Lysholm 评分及 VAS 评分较前均由明显改善, 说明其具有良好的缓解疼痛, 改善膝关节功能的作用, 但随着时间的延长, 效果逐渐不明显, 说明塞来昔布等 NSAIDs 类药物可在短期内明显缓解症状, 但无法长期维持功效。但在长达 6 个月的随访过程中, 未发现患者出现相关并发症, 说明塞来昔布具有较高的安全性, 可以作为镇痛药, 长期服用。有文献报道, COX-2 选择性抑制剂对 OA 疾病改善是通过 PG、细胞因子、MMPs 和组织调节介导的, 塞来昔布可通过体内和体外途径保护软骨、预防滑膜增生、抑制骨破坏从而可潜在得减缓 OA 进展[15]。

透明质酸(HA)作为粘多糖的一种是关节滑液和软骨基质的重要部分, 在 KOA 患者关节液中透明质酸浓度和分子量均下降, 文献报道, 中分子量的透明质酸每周注射 3 次治疗 KOA 6 个月以上的效果优于低分子量的透明质酸, 且安全性相似[16]。因此在临床中通过给病人注射补充膝关节腔内高浓度透明质酸可提高关节液的浓度和弹性, 更好的起到润滑作用, 降低膝关节疼痛。同时, 透明质酸是关节滑液的主要流体动力学非蛋白成分, 其独特的粘弹性赋予关节液显著的减震和润滑能力, 其巨大的大分子尺寸和亲水性可在关节连接过程中将液体保留在关节腔内。HA 可以限制大的血浆蛋白和细胞进入关节液, 但促进滑膜毛细血管和软骨及其他关节组织之间的物质交换。此外, HA 可以在细胞周围形成一层细胞外衣, 与促炎介质相互作用, 并与细胞受体结合, 调节细胞的增殖、迁移和基因表达。所有的物理化学和生物学特征均被证明与 HA 分子量有关[17]。透明质酸钠起效慢, 作用时间长, 在一项长达 40 个月的研究发现, 比起安慰剂, 接受 HA 可有效缓解患者 KOA 症状。在本研究中, 联合组患者治疗后 6 个月, VAS 评分和 Lysholom 评分均明显优于单纯口服塞来昔布患者, 说明两者具有协同作用, 且疗效持续时间更长。在随访期间, 接受玻璃酸钠注射的患者未出现严重相关并发症, 说明在严格遵守无菌操作原则的前提下, 玻璃酸钠也是安全有效的。

在该研究中有几点需要注意, 一是, 关节腔穿刺属于有创操作并且直通关节腔, 必须严格按照无菌原则操作, 避免引起关节腔感染; 二是, 塞来昔布类药物虽是选择性 COX-2 抑制剂, 对胃肠道刺激较小, 且在本实验中未出现消化道相关并发症, 但在研究中仍要严格把握纳入排除标准, 避免不良事件的发生。本研究仍存在不足之处, 首先是样本量较小, 得出的结论需要在进一步更大样本量的研究中得到验证; 二是随访时间短, 停止治疗以后的后续效果是下一步研究的重点。

5. 结论

总之, 单纯口服塞来昔布、塞来昔布联合玻璃酸钠均可有效缓解 KOA 患者膝关节疼痛, 但联合组效

果更加明显,两者之间互相促进,相辅相成,从不同的角度共同治疗 KOA,在缓解症状,提高生活质量方面更具有优势,因此值得临床推广。

参考文献

- [1] 吴锋,叶劲,翁永前,陈伟明,陈玉书,白波. 艾瑞昔布联合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的早期疗效分析[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2019, 12(12): 973-977.
- [2] Meiyappan, K.P., Cote, M.P., Bozic, K.J., *et al.* (2020) Adherence to the American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Practice Guidelines for Nonoperative Management of Knee Osteoarthritis. *Journal of Arthroplasty*, **35**, 347-352. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.08.051>
- [3] Trojian, T.H., Concoff, A.L., Joy, S.M., *et al.* (2016) AMSSM Scientific Statement Concerning Viscosupplementation Injections for Knee Osteoarthritis: Importance for Individual Patient Outcomes. *Clinical Journal of Sport Medicine*, **26**, 1-11. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000274>
- [4] 王波,余楠生. 膝骨关节炎阶梯治疗专家共识(2018年版)[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2019, 13(1): 124-130.
- [5] Xing, D., Wang, B., Liu, Q., *et al.* (2016) Intra-Articular Hyaluronic Acid in Treating Knee Osteoarthritis: A PRISMA-Compliant Systematic Review of Overlapping Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 32790. <https://doi.org/10.1038/srep32790>
- [6] 中华医学会骨科分会关节外科学组, 吴阶平医学基金会骨科学专家委员会. 膝骨关节炎阶梯治疗专家共识(2018年版)[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2019, 13(1): 124-130.
- [7] Ackerman, I.N., Tacey, M.A., Ademi, Z., *et al.* (2014) Using WOMAC Index Scores and Personal Characteristics to Estimate Assessment of Quality of Life Utility Scores in People with Hip and Knee Joint Disease. *Quality of Life Research*, **23**, 2365-2374. <https://doi.org/10.1007/s11136-014-0667-y>
- [8] Ted, S., Gen, E. and Toru, Y. (2018) Correlation between Single Assessment Numerical Evaluation Score and Lysholm Score in Primary Total Knee Arthroplasty Patients. *Arthroplast Today*, **4**, 99-102. <https://doi.org/10.1016/j.artd.2017.09.004>
- [9] Pereira, D., Peleteiro, B., Araujo, J., *et al.* (2011) The Effect of Osteoarthritis Definition on Prevalence and Incidence Estimates: A Systematic Review. *Osteoarthritis and Cartilage*, **19**, 1270-1285. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.08.009>
- [10] Bijlsma, J.W.J., *et al.* (2011) Osteoarthritis: An Update with Relevance for Clinical Practice. *The Lancet*, **377**, 2115-2126. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60243-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60243-2)
- [11] 粟迎春,雷小俊. 关节腔内注射透明质酸钠联合塞来昔布治疗早中期膝骨关节炎的疗效分析[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2017, 11(2): 204-208.
- [12] 徐东,张奉春,古洁若,徐建华,陶怡,张凤肖,何培根,鲍春德,肖卫国. 艾瑞昔布治疗膝骨关节炎的III期多中心随机双盲临床试验[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2014, 8(3): 205-210.
- [13] 顾新丰,何杰,张琥,郑昱新. 透明质酸钠治疗膝骨关节炎的疗效及其影响因素分析[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2016, 10(3): 255-259.
- [14] Tracy, F., Sarah, H., John, K., *et al.* (2013) Different Wording of the Patient Global Visual Analogue Scale (PG-VAS) Affects Rheumatoid Arthritis Patients' Scoring and the Overall Disease Activity Score (DAS28): A Cross-Sectional Study. *Musculoskeletal Care*, **11**, 229-237. <https://doi.org/10.1002/msc.1046>
- [15] 郑志远, 卑明健, 张柳. COX-2 选择性抑制剂在骨关节炎中作用的研究进展[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2019, 22(2): 182-186.
- [16] Francis, B., Joachim, G., Sara, C., *et al.* (2012) A Randomised, Double-Blind, Controlled Trial Comparing Two Intra-Articular Hyaluronic Acid Preparations Differing by Their Molecular Weight in Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **71**, 1454-1460. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200972>
- [17] Ghosh, P. and Guidolin, D. (2002) Potential Mechanism of Action of Intra-Articular Hyaluronan Therapy in Osteoarthritis: Are the Effects Molecular Weight Dependent? *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **32**, 10-37. <https://doi.org/10.1053/sarh.2002.33720>