

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.04.004
文章编号: 1005-8982 (2021) 04-0021-05

关节疾病专题·论著

双醋瑞因联合玻璃酸钠治疗 膝骨关节炎的疗效分析

牛敏¹, 杨西超¹, 米娜瓦尔·卡尔曼¹, 王文涛², 李英³

(1. 西安市红会医院 风湿免疫内分泌科, 陕西 西安 710054; 2. 西安市红会医院 脊柱退变与肿瘤科, 陕西 西安 710054; 3. 西安国际医学中心医院 风湿免疫科, 陕西 西安 710100)

摘要: 目的 探讨双醋瑞因联合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的疗效及其对细胞因子和Toll样受体4 (TLR4)/核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路的影响。**方法** 选取2016年6月—2019年5月在西安市红会医院和西京医院就诊的膝骨关节炎患者100例, 随机分为观察组和对照组, 每组50例。对照组患者给予玻璃酸钠关节腔注射液, 1次/周; 观察组患者在对照组基础上口服双醋瑞因胶囊, 50 mg/次, 2次/d。两组疗程均为5周。比较两组疗效和治疗前后Lysholm膝关节功能评分和视觉模拟评分 (VAS)、血清细胞因子 [白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)], 以及关节滑膜中TLR4和NF- κ B蛋白相对表达量。**结果** 两组患者总有效率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组治疗前后Lysholm膝关节功能评分和VAS评分的差值高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组治疗前后血清IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的差值高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组治疗前后关节滑膜中TLR4和NF- κ B蛋白相对表达量的差值高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 双醋瑞因联合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎患者效果良好, 其作用机制可能与降低细胞因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平及下调TLR4/NF- κ B表达有关。

关键词: 骨关节炎; 膝; 双醋瑞因; 玻璃酸钠; 疗效比较研究; 细胞因子; Toll样受体4; 核因子 κ B

中图分类号: R684.3

文献标识码: A

The effects of diacerein combined with sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis

Min Niu¹, Xi-chao Yang¹, Kalman Minawal¹, Wen-tao Wang², Ying Li³

(1. Department of Rheumatism, Immunology and Endocrinology, Xi'an Honghui Hospital, Xi'an, Shaanxi 710054, China; 2. Department of Spinal Degeneration and Oncology, Xi'an Honghui Hospital, Xi'an, Shaanxi 710054, China; 3. Department of Rheumatology and Immunology, Xi'an International Medical Center, Xi'an, Shaanxi 710100, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of diacerein combined with sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis and its effects on cytokines and toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor kappa B (NF- κ B) signal pathway. **Methods** A total of 100 patients with knee osteoarthritis receiving treatment in Xi'an Honghui Hospital and Xijing Hospital from June 2016 to May 2019 were randomly divided into observation group ($n = 50$) and control group ($n = 50$). The control group was given sodium hyaluronate injection once a week, while the observation group was given 50 mg diacerein capsules twice daily on the basis of the control group. The course of treatment was 5 weeks in both groups. The Lysholm knee score, visual analogue scale (VAS) score, serum cytokines including interleukin (IL)-1 β , IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α), and TLR4 and NF- κ B protein expression in synovium before and 5 weeks after treatment were compared between the two groups. **Results** There

收稿日期: 2020-11-12

[通信作者] 李英, E-mail: 392298762@qq.com; Tel: 18049081806

was no significant difference in the overall effective rate between the two groups ($P > 0.05$). The differences of Lysholm knee score and VAS score before and 5 weeks after treatment in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The differences of serum IL-1 β , IL-6 and TNF- α before and 5 weeks after treatment in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The differences of TLR4 and NF- κ B protein expression in synovium before and 5 weeks after treatment in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The diacerein combined with sodium hyaluronate has a good effect in the treatment of knee osteoarthritis. The underlying mechanism may be related to the decrease of IL-1 β , IL-6 and TNF- α levels and the down-regulation of TLR4/NF- κ B expression.

Keywords: diacerein; sodium hyaluronate; knee osteoarthritis; curative effect; cytokines; toll-like receptor 4; nuclear factor kappa B

膝骨关节炎主要是因膝关节局部炎症、损伤或者慢性劳损导致活动障碍和软骨变性的一种慢性退行性骨关节病,好发于中老年人,严重影响中老年人生活质量^[1-2]。膝骨关节炎的具体发病机制尚未明确,认为细胞炎症因子在其发生、发展中发挥关键作用^[3-4]。细胞炎症因子过度表达会引起骨基质降解酶大量释放,从而导致软骨组织损伤。细胞因子和Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)/核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号转导通路可介导细胞炎症因子的表达,作为一种天然免疫模式识别,在多种免疫性疾病发展中具有重要作用^[5]。目前,针对膝骨关节炎治疗的关键在于减轻疼痛、恢复膝关节功能及控制病程进展,腔内注射玻璃酸钠是最主要的一种治疗手段^[6]。双醋瑞因是一种萘醌类化合物,近年来研究发现其治疗膝骨关节炎疗效良好^[7]。目前临床上缺乏腔内注射玻璃酸钠联合双醋瑞因治疗膝骨关节炎的报道。本文研究通过探讨双醋瑞因联合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎患者的疗效及其对细胞因子和TLR4/NF- κ B信号转导通路的影响,为临床治疗及其相关作用机制的研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年6月—2019年5月在西安市红会医院和西京医院就诊的膝骨关节炎患者100例,随机分为观察组和对照组,每组50例。患者符合《骨关节炎诊治指南》^[8]诊断标准:①膝关节屈曲活动时有关节弹响声或骨擦音;②膝关节疼痛反复发作,可伴肿胀;③X射线检查提示关节间隙狭窄,有明显骨赘,且存在软骨下骨质硬化表现。观察组

男性19例,女性31例;年龄43~78岁,平均(62.13 \pm 5.64)岁;病程8~79个月,平均(37.82 \pm 6.59)个月;左膝21例,右膝29例。对照组男性20例,女性30例;年龄42~76岁,平均(61.72 \pm 6.98)岁;病程6~82个月,平均(38.54 \pm 8.34)个月;左膝22例,右膝28例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患者签署知情同意书且经医院伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①行Kellgren-Lawrence膝关节X射线检查分级标准,且符合膝骨关节炎诊断标准;②单膝发病,Outerbridge分级0或1级;③近3个月未接受其他治疗;④获得知情同意,自愿参与研究。

1.2.2 排除标准 ①膝关节严重畸形或急性损伤者;②合并糖尿病、恶性肿瘤者;③重要脏器严重异常者;④精神疾病者;⑤伴痛风性关节炎、强直性脊柱炎及类风湿性关节炎等其他骨关节病者;⑥过敏体质者。

1.3 方法

对照组:常规消毒,铺巾,由膝关节外侧膝眼处穿刺至关节腔,一次性注射20 mg玻璃酸钠(若有积液先将积液抽出再注射),注射完成后采用无菌纱布加压包扎,再缓慢活动膝关节3~5次,1次/周。观察组:在对照组基础上口服双醋瑞因胶囊50 mg/次,2次/d。两组疗程均为5周。

1.4 疗效标准

①显效:患者膝关节肿胀、疼痛等明显改善,且患者膝关节功能活动基本恢复正常;②有效:患者膝关节肿胀、疼痛等改善,且患者膝关节功能活动改善;③无效:患者膝关节肿胀、疼痛等

无改善,且患者膝关节功能活动无改善。总有效=显效+有效。

1.5 指标评价

1.5.1 Lysholm膝关节功能评分 分别于治疗前与治疗5周末采用Lysholm膝关节功能评分评价患者膝关节功能,包含8个方面:蹲起、上下楼梯、疼痛、稳定性、绞索、跛行、支撑,每项满分100分,评分越高患者膝关节功能越好。

1.5.2 视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS) 分别于治疗前与治疗5周末采用VAS评分评价疼痛,评分0~10分,0分为无痛,10分为最剧烈疼痛,评分越高患者疼痛越严重。

1.5.3 细胞因子测定 分别于治疗前与治疗5周末采集外周静脉血6 ml, 2 000 r/min离心10 min,半径15 cm,取上清液血清,采用酶联免疫吸附法测定白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平。

1.5.4 TLR4和NF- κ B蛋白 分别于治疗前与治疗5周末取患者关节滑膜组织,测定总蛋白。制备浓缩胶与分离胶,上样,电泳,转膜,采用5%脱脂奶粉封闭,加入稀释后TLR4和NF- κ B抗体(内参为GAPDH),置于4 $^{\circ}$ C孵育过夜,洗涤条带,加入二抗,放置于室温条件下孵育4 h,洗涤,显影。采用Image J图像软件分析条带灰度值,计算蛋白相对表达量。

1.6 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

两组总有效率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2=0.768, P=0.381$)。见表1。

2.2 两组患者Lysholm膝关节功能评分和VAS评分变化

两组患者治疗前后Lysholm膝关节功能评分和VAS评分的差值比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组高于对照组。见表2。

表1 两组疗效比较 [n=50,例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	32(64.00)	7(28.00)	11(22.00)	39(78.00)
对照组	25(50.00)	11(22.00)	14(28.00)	36(72.00)

表2 两组患者治疗前后Lysholm膝关节功能评分和VAS评分的差值比较 (n=50, $\bar{x}\pm s$)

组别	Lysholm膝关节功能评分	VAS评分
观察组	24.20 \pm 2.03	4.84 \pm 0.56
对照组	16.89 \pm 1.49	3.98 \pm 0.49
t 值	20.527	8.172
P 值	0.000	0.000

2.3 两组患者细胞因子变化

两组患者治疗前后血清IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的差值比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组高于对照组。见表3。

表3 两组患者治疗前后细胞因子的差值比较 (n=50, $\bar{x}\pm s$)

组别	IL-1 β /(pg/ml)	IL-6/(ng/L)	TNF- α /(ng/ml)
观察组	11.65 \pm 0.68	1.86 \pm 0.34	91.35 \pm 13.24
对照组	6.87 \pm 0.49	0.81 \pm 0.21	55.93 \pm 8.49
t 值	40.326	18.579	15.924
P 值	0.000	0.000	0.000

2.4 两组患者TLR4和NF- κ B蛋白相对表达量变化

两组患者治疗前后关节滑膜中TLR4和NF- κ B蛋白相对表达量的差值比较,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组高于对照组。见表4。

表4 两组患者治疗前后TLR4和NF- κ B蛋白相对表达量的差值比较 (n=50, $\bar{x}\pm s$)

组别	TLR4蛋白	NF- κ B蛋白
观察组	0.92 \pm 0.14	1.05 \pm 0.12
对照组	0.51 \pm 0.09	0.53 \pm 0.10
t 值	17.419	23.539
P 值	0.000	0.000

3 讨论

膝骨关节炎作为最常见的一种骨性关节炎, 临床表现多为膝关节疼痛、僵硬、红肿、功能障碍、弹响及关节腔积液, 且存在持续疼痛^[9-11]。膝骨关节炎若不采取及时有效的治疗, 会造成关节畸形, 甚至可能出现残疾, 严重影响患者日常生活^[12-16]。

关节腔内注射玻璃酸钠是治疗膝骨关节炎的主流方法, 其以软骨基质和关节滑液作为重要成分, 具有润滑作用, 能够有效降低摩擦, 并降低应力对关节软骨的作用^[14-15]。同时, 关节腔内注射玻璃酸钠还可抑制疼痛介质释放, 从而减缓疼痛, 促进关节功能的恢复^[16]。双醋瑞因是常用的一种骨性关节炎治疗口服药物, 其活性代谢产物主要为大黄酸, 具有退热、止痛、抗炎的作用^[17]。双醋瑞因治疗膝骨关节炎作用机制可能包括以下方面: ①双醋瑞因可通过抑制膝骨关节炎炎症细胞的增殖, 控制炎症反应, 且可抑制和延缓软骨细胞变性、坏死及减少软骨胶原蛋白细胞的丢失; ②双醋瑞因可促进软骨修复的转化生长因子- β 的生成和软骨基质物形成, 重塑关节结构, 从而延缓骨关节炎疾病进程^[18]。叶仿廷等学者^[7]研究发现, 双醋瑞因治疗膝骨关节炎可减轻疼痛, 改善骨关节炎病情, 疗效良好, 无明显不良反应。本研究结果表明, 观察组治疗前后 Lysholm 膝关节功能评分和 VAS 评分的差值高于对照组, 提示双醋瑞因联合玻璃酸钠治疗可改善膝骨关节炎患者膝关节功能, 且可减轻膝关节疼痛。

炎症因子与膝骨关节炎发生、发展密切相关^[19]。IL-1 β 对软骨细胞功能和结构具有一定影响, 且能够促进软骨细胞凋亡, 同时还可使软骨基质代谢与合成失衡, 从而引起滑膜出现炎症病变, 破坏关节软骨^[20]。IL-6具有细胞因子功能, 是一种重要的炎症反应递质, 在炎症反应中可诱导急性反应蛋白生成, 对多种细胞具有促炎作用^[21]。本研究结果表明, 观察组治疗前后血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的差值高于对照组, 提示双醋瑞因联合玻璃酸钠可通过降低细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平而减轻炎症反应。

TLR4/NF- κ B 信号通路作为天然免疫模式识别, 参与了关节炎炎症反应^[22-23]。TLR4 可识别包

括脂多糖在内的多种配体, 与相应配体结合后, 可招募下游信号分子触发一系列的信号级联反应, 而活化 NF- κ B, 促进炎症因子表达的激活, 以及炎症因子的产生和释放^[24-25]。由此可见, 抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路能够降低炎症因子释放, 从而缓解膝骨关节炎病理改变。本研究结果表明, 观察组治疗前后关节滑膜中 TLR4 和 NF- κ B 蛋白相对表达量的差值高于对照组, 提示双醋瑞因联合玻璃酸钠可下调 TLR4/NF- κ B 信号通路表达, 但其具体作用机制尚不十分明确, 还需后续增加样本量、延长观察时间, 深入探讨双醋瑞因对 TLR4/NF- κ B 信号通路的具体作用机制。

综上所述, 双醋瑞因联合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎患者效果良好, 其作用机制可能与降低细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平, 以及下调 TLR4/NF- κ B 表达有关。

参考文献:

- [1] RACHEL L M, AMANDA M C, NIAMH M, et al. The relationship between clinical and quantitative measures of pain sensitization in knee osteoarthritis[J]. *The Clinical Journal of Pain*, 2020, 36(5): 336-343.
- [2] 尹二成, 程旭光, 张峰, 等. 全膝关节置换术与单髁置换术治疗膝骨性关节炎的疗效[J]. *临床骨科杂志*, 2020, 23(4): 519-521.
- [3] ALAHMARI K, SILVIAN S, AHMAD I, et al. Subjective and objective evaluation of pain for older adults with knee osteoarthritis in Saudi Arabia: a reliability study[J]. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 2020, 23(7): 934-943.
- [4] 张俊涛, 孙墨渊, 孙含瑞, 等. 臭氧水局部注射联合功能锻炼治疗膝骨性关节炎的有效性及其安全性研究[J]. *中国医药导刊*, 2020, 22(8): 561-564.
- [5] 余毅, 潘波, 杨冬梅, 等. 活血化淤剂对膝骨性关节炎模型兔炎症因子及 TLR4/NF- κ B 通路的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(3): 39-42.
- [6] 滕居赞, 李志鸿. 密集型银质针温热疗法联合玻璃酸钠关节腔内注射治疗膝骨性关节炎的疗效观察[J]. *广西医学*, 2020, 42(7): 898-900.
- [7] 叶仿廷, 薛厚君. 双醋瑞因治疗膝骨性关节炎的疗效观察[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2015, 15(12): 1587-1590.
- [8] 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, 27(3): 28-30.
- [9] SANDRA C W, JACQUIE D R, NAVJOT S P, et al. Exploring physical activity and sedentary behaviour: perspectives of individuals with osteoarthritis and knee arthroplasty[J]. *Disability and Rehabilitation*, 2020, 42(14): 1971-1978.
- [10] WAZZAN A, ABDULLAH A Q, FAYEZ A. Osteoarthritis

- patients' preoperative perceptions about total knee replacement[J]. Journal of Musculoskeletal Surgery and Research, 2020, 4(2): 87-92.
- [11] 朱琳,孙玄静,陈鹏,等. 硫酸氨基葡萄糖联合依托考昔对膝骨性关节炎软骨修复作用机制研究[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(5): 490-495.
- [12] ROCCO G, KRISTIAN K P, HJALTE H A, et al. Serum inflammatory markers in patients with knee osteoarthritis[J]. The Clinical Journal of Pain, 2020, 36(4): 229-237.
- [13] 戴守达,陈刚,周正顺. 膝骨性关节炎药物治疗进展[J]. 医学综述, 2020, 26(2): 331-335.
- [14] 张健博,夏令杰,李玉伟. 玻璃酸钠在膝骨性关节炎关节镜术后应用的临床疗效分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(6): 608-610.
- [15] 谢辉,王本杰,傅维民,等. 关节镜术中使用富血小板血浆联合玻璃酸钠治疗膝关节骨性关节炎的效果评价[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(3): 325-328.
- [16] 樊勤学,陈玉明. 玻璃酸钠关节腔内注射联合氨基葡萄糖治疗膝关节骨性关节炎的效果观察[J]. 中国医药, 2014, 9(4): 529-531.
- [17] 熊明月,鲁学良,刘振辉,等. 尼美舒利联合双醋瑞因治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(1): 84-87.
- [18] 张琦,陈文勇. 正清风痛宁缓释片联合双醋瑞因治疗膝骨性关节炎的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(2): 477-480.
- [19] 孔颖,王国栋,孟纯阳. 膝关节骨性关节炎血清炎症因子与血管生成因子的关系[J]. 中国矫形外科杂志, 2019, 27(10): 916-920.
- [20] 毛洪刚,朱艳丽,刘岩,等. 膝骨性关节炎者TLR-4、IL-1 β 的表达变化及临床意义[J]. 中国医药导报, 2020, 17(3): 82-85.
- [21] 周友龙,陈云杰,张儒雅,等. 臭氧水关节腔冲洗对膝骨性关节炎患者关节液中血清白细胞介素-1 β 的影响[J]. 中医临床研究, 2020, 12(21): 74-76.
- [22] 李宗祥,肖凯. 基于TLR4/NF- κ B信号通路探讨通痹胶囊对胶原诱导型关节炎治疗机制的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(12): 1453-1457.
- [23] 陈俊,林洁,赵忠胜,等. 乌头汤对膝骨关节炎模型大鼠滑膜组织TLR4/NF- κ B信号通路的影响[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(27): 4381-4386.
- [24] 陈颖婷,何柯新,王云秀,等. 雷公藤内酯醇对类风湿关节炎大鼠TLR4/NF- κ B信号通路的调控作用研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(17): 2053-2057.
- [25] 俞银贤,陈金伟,阮琪,等. TLR4/NF- κ B在国人膝关节OA关节软骨中表达的实验研究[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2015, 12(4): 4-7.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 牛敏,杨西超,米娜瓦尔·卡尔曼,等. 双醋瑞因联合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(4): 21-25.

Cite this article as: NIU M, YANG X C, KALMAN M, et al. The effects of diacerein combined with sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(4): 21-25.