

关节内注射复方双氯芬酸钠治疗中重度骨关节炎的临床研究

李凤国^{1△} 张兰云¹ 周志洁¹ 许雪英¹ 王妮妮¹ 雷新峰¹ 刘永建¹

[摘要] 目的:探究关节内注射复方双氯芬酸钠治疗中重度骨关节炎的临床应用价值。方法:选取 2017 年 3 月至 2018 年 3 月本院收治的中重度骨关节炎患者 94 例,采用随机字母表法随机分为 2 组,对照组及观察组各 47 例,对照组采用双氯芬酸钠利多卡因注射液治疗,观察组关节内注射复方双氯芬酸钠,对比两组患者总有效率、骨关节炎指数、生存质量及不良反应发生率,检测白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、前列腺素 E2(PGE2)水平。结果:观察组经治疗后总有效率为 95.74%明显较对照组 78.72%高,差异有统计学意义($P<0.05$);两组经治疗后疼痛、僵硬、生理功能及总分均显著低于治疗前,且观察组较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$);两组经治疗后 IL-1, TNF- α 及 PGE2 均显著低于治疗前,且观察组较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$);两组经治疗后世界卫生组织生存质量测定量表简表(WHOQOL-BREF)各项评分均显著高于治疗前,且观察组较对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组不良反应发生率为 10.64%,明显较对照组 29.79%低,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:中重度骨关节炎患者采用关节内注射复方双氯芬酸钠治疗效果显著,达到抗炎镇痛作用,明显缓解临床症状,提高生存质量,安全性更高,值得临床推广应用。

[关键词] 复方双氯芬酸钠;中重度骨关节炎;生存质量;不良反应

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2019)07-0023-04

Clinical Study of Intra-articular Injection of Compound Diclofenac Sodium in the Treatment of Moderate and Severe Osteoarthritis

LI Fengguo^{1△} ZHANG Lanyun¹ ZHOU Zhijie¹ XU Xueying¹
WANG Weiwei¹ LEI Xinfeng¹ LIU Yongjian¹

¹ People's Hospital of Hengshui City, Hengshui 053000, Hebei China.

Abstract Objective: To explore the clinical application value of intra-articular injection of compound diclofenac sodium in the treatment of moderate and severe osteoarthritis. **Methods:** 94 patients with moderate and severe osteoarthritis were selected from March 2017 to March 2018, random alphabet method was used to divide them into two groups randomly, 47 cases in control group and 47 cases in observation group, the control group was treated with diclofenac sodium lidocaine injection, while the observation group was treated with compound diclofenac sodium intra-articular injection, the total effective rate, osteoarthritis index, quality of life and incidence of adverse reactions were compared between the two groups, the levels of interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and prostaglandin E2 (PGE2) were measured. **Results:** After treatment, the total effective rate of the observation group was 95.74%, which was significantly higher than 78.72% of the control group ($P<0.05$). The pain, stiffness, physiological function and total scores of the two groups after treatment were significantly lower than those before treatment, and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of IL-1, TNF- α and PGE2 in the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$); the scores of World Health Organization quality of life scale (WHOQOL-BREF) in the two groups after treatment were significantly higher than those before treatment, and the observation group were higher than the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 10.64%, which was significantly lower than 29.79% in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Intra-articular injection of compound diclofenac sodium is effective for moderate and severe osteoarthritis, it can achieve anti-inflammatory and analgesic effects, relieve clinical symptoms, improve the quality of life, and have higher safety, it is worthy of clinical application.

Keywords: compound diclofenac sodium; moderate and severe osteoarthritis; quality of life; adverse reactions

基金项目:衡水市科技计划项目(15016)

¹ 河北衡水市人民医院(河北 衡水, 053000)

[△]通信作者 E-mail: langweiyahlj@126.com

骨关节炎是临床常见骨关节疾病,其发病率随人口老龄化发展不断上升,临床多表现为慢性疼痛、功能障碍,降低日常活动能力,而且中重度患者病情更为严重,对生命健康造成威胁,成为世界性卫生问题之一^[1]。由于骨关节炎病情复杂,当前尚无有效根治方法,复方双氯芬酸钠是一种非甾体类抗炎药,镇痛效果强于阿司匹林,并具有良好的抗炎、镇痛作用,因口服或外用可能使药物有效成分发挥作用时间延迟,口服直接刺激胃肠道,副作用较大,为保证用药安全经济,注射制剂的研制十分重要^[2]。基于此,本研究对中重度骨关节炎患者实施关节内注射复方双氯芬酸钠治疗方案,探究其临床应用价值,以期为临床治疗提供科学依据,现报告如下。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

将本院 2017 年 3 月至 2018 年 3 月收治的 94 例中重度骨关节炎患者纳入本研究,依照随机字母表法将上述对象分为观察组与对照组,两组各 47 例。

1.2 诊断标准

参考《骨关节炎诊疗指南》相关诊断标准,以关节疼痛及压痛,关节肿大,关节僵硬,关节活动时有关节摩擦音,关节无力、活动障碍为主要症状及体征,经 X 线片及实验室检查确诊。

1.3 纳入标准

1)符合上述诊断标准;2)年龄 23~69 岁;3)根据 Kellgren-Lawrence(K-L)分级标准判断疾病严重程度,中度为关节退变至 K-L II~III 度,症状及体征明显;重度为关节退变至 K-L IV 度,症状及体征严重,经诊断均为中重度骨关节炎;4)经本院伦理委员会批准,患者及家属均知情同意,并签署知情同意书。

1.4 排除标准

1)严重心肝肾等重要器官功能不全;2)严重感染;3)对药物过敏及有严重出血倾向;4)妊娠期及哺乳期妇女;5)中途退出治疗及未按规定服药。

1.5 方法

1.5.1 治疗方法 对照组应用双氯芬酸钠利多卡因

注射液治疗(辰欣药业股份有限公司,规格 2 mL,双氯芬酸钠 75 mg 与盐酸利多卡因 20 mg,生产批号为 20170124),1 支/次,1 次/d,连续治疗 1 周。观察组关节内注射复方双氯芬酸钠(广州白云山明兴制药有限公司,规格 2 mL,双氯芬酸钠 25 mg,对乙酰氨基酚 0.15 g,生产批号为 20170218)治疗,2 mL/次,1 次/d,连续治疗 1 周。同时观察治疗期间不良反应,及时给予对症治疗。

1.5.2 疗效评定方法 1)根据《中药新药临床研究指导原则》相关标准进行休息痛、活动痛、关节压痛及关节肿胀指数测评^[4],按照改善率行疗效评估,具体为:改善率 $\geq 95\%$ 为显效, $70\% \leq$ 改善率 $< 95\%$ 为有效, $30\% \leq$ 改善率 $< 70\%$ 为改善,改善率 $< 30\%$ 为无效,总有效率为[(显效例数+有效例数+改善例数)/总例数] $\times 100\%$ 。2)采用西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)进行评估^[5],包括疼痛(0~20 分)、僵硬(0~8 分)和生理功能(0~68 分)3 项,总分 96 分,分值越高表明症状越严重。3)采用酶联免疫吸附试验检测两组患者治疗前后白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、前列腺素 E2(PGE2)水平并比较。4)根据世界卫生组织生存质量测定量表简表(WHOQOL-BREF)^[6],包括生理领域、心理领域、社会领域、环境领域、自评得分 5 项内容,每项 20 分,分值越高则生存质量越高。5)观察深部肌肉疼痛、头晕、胸闷、血压偏低等不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

采用统计学软件 SPSS22.0 对数据进行分析,计数资料使用 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,符合正态分布行 t 检验,不符合正态分布行非参数检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

纳入研究的患者共 94 例,男 40 例,女 54 例;年龄 23~69 岁,中位数 45.91 岁;病程 0.4~6.3 年,中位数 3.32 年。两组患者性别、年龄、病程与疾病类型等一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	性别比 (男/女)	年龄/岁	病程/年	疾病类型	
				膝骨关节炎/例	髌骨关节炎/例
对照组	21/26	45.68 \pm 5.27	3.27 \pm 0.48	27	20
观察组	19/28	46.07 \pm 5.82	3.36 \pm 0.42	24	23
统计检验量	$\chi^2=0.044$	$t=0.341$	$t=0.967$	$\chi^2=0.171$	
P	0.835	0.734	0.336	0.679	

2.2 临床效果比较

观察组治疗后总有效率为 95.74%,明显比对照

组 78.72%高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者临床效果比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	改善	无效	总有效率/%
对照组	47	17(36.17)	8(17.02)	12(25.53)	10(21.28)	78.72
观察组	47	27(57.45)	11(23.40)	7(14.89)	2(4.26)	95.74
χ^2				4.681		
P				0.030		

2.3 治疗前后 WOMAC 评分

两组患者治疗前疼痛、僵硬、生理功能及总分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后各项评分均较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组各评分均较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 WOMAC 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	疼痛		僵硬		生理功能		总分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	8.92±1.18	4.37±0.56	3.58±0.71	2.47±0.36	33.48±4.37	16.39±2.48	45.98±6.42	23.23±2.81
观察组	9.01±1.26	3.15±0.42	3.69±0.84	1.05±0.17	34.61±4.85	13.06±1.74	47.31±6.85	17.26±2.59
t	0.357	11.948	0.686	24.452	1.187	7.536	0.971	10.710
P	0.722	<0.01	0.495	<0.01	0.238	<0.01	0.334	<0.01

2.4 治疗前后 IL-1,TNF- α 及 PGE2 水平

两组患者治疗前 IL-1,TNF- α 及 PGE2 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后各项指标均较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组各水平较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 IL-1,TNF- α 及 PGE2 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	IL-1		TNF- α		PGE2	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	107.38±15.72	74.37±8.95	52.48±6.71	38.47±4.94	43.62±5.34	28.47±3.93
观察组	109.47±16.36	48.51±6.49	51.29±6.54	29.62±3.81	42.59±5.72	17.39±2.85
t	0.632	16.036	0.871	9.725	0.902	15.647
P	0.529	<0.01	0.386	<0.01	0.369	<0.01

2.5 治疗前后生存质量评分

两组患者治疗前 WHOQOL-BREF 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后各项评分均较治疗前升高,差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组各项评分较对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后生存质量评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	生理领域		心理领域		社会领域	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	9.12±1.37	13.27±2.34	9.24±1.52	13.72±1.83	10.37±1.22	15.24±1.92
观察组	9.26±1.29	17.62±2.58	9.18±1.46	16.95±1.76	10.26±1.28	17.91±2.06
t	0.510	8.562	0.195	8.721	0.426	6.500
P	0.611	<0.01	0.846	<0.01	0.671	<0.01

组别	环境领域		自评得分		总分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	10.03±1.36	15.87±1.86	10.37±1.75	15.35±2.17	49.13±6.47	73.45±8.37
观察组	10.13±1.42	17.59±1.94	10.46±1.82	17.48±2.45	49.29±6.38	87.55±9.21
t	0.349	4.387	0.244	4.462	0.121	7.767
P	0.728	<0.01	0.807	<0.01	0.904	<0.01

2.6 不良反应比较

观察组不良反应发生率为 10.64%,较对照组 29.79%低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 6。

表 6 两组患者不良反应比较[例(%)]

组别	例数	深部肌肉疼痛	头晕	胸闷	血压偏低	总不良反应率/%
对照组	47	3(6.38)	4(8.51)	2(4.26)	5(10.64)	29.79
观察组	47	1(2.13)	2(4.26)	0(0.00)	2(4.26)	10.64
t		0.261	0.178	0.511	0.617	4.222
P		0.609	0.673	0.475	0.432	0.040

3 讨论

骨关节炎作为一种慢性退行性病变,其具体发病机制尚未明确,创伤、遗传、肥胖、炎症因子等均在疾病发生发展进程中起重要作用^[7]。临床治疗骨关节炎主要有药物治疗、非药物治疗、手术治疗等,因关节疼痛为其主要症状,故仍以应用缓解疼痛类药物作为常用治疗手段,如非甾体类抗炎药、糖皮质激素等^[8]。双氯芬酸钠利多卡因注射液作为临床常用消炎镇痛类药物,不仅可抑制前列腺素合成,还可预防血小板凝聚,利于缓解关节疼痛,对治疗疼痛、类风湿等疾病有一定作用^[9,10]。但该药物不良反应较多,整体治疗效果欠佳,故需探究新型治疗方案提高治疗效果及患者生存质量。

复方双氯芬酸钠系外周型镇痛药,为双氯芬酸钠与对乙酰氨基酚复方制剂,两者均是非甾体类抗炎药,目前临床主要用来治疗肾绞痛、发热性疾病或骨关节炎等疾病,实用价值较高并受到国内外公认^[11]。双氯芬酸钠半衰期短、药效强,通过将游离花生四烯酸同三酰甘油结合,达到抑制白三烯合成目的,即抑制疼痛传导介质合成,从而发挥较强抗炎、镇痛、解热等作用,对乙酰氨基酚则具有起效快、不良反应少等优点,解热效果显著,而镇痛、抗炎较弱^[12]。动物学研究表明,双氯芬酸钠与对乙酰氨基酚两种活性成分在猪体内药代动力学相似,同样可被证明在人体内完全有效吸收^[13]。因此,双氯芬酸钠与对乙酰氨基酚两种药物联用可发挥协同作用,起效快,持续作用时间长,提高药物利用度,通过抑制环氧酶,减少前列腺等炎症介质合成,并抑制免疫细胞功能,阻断疼痛传导,缓解炎症及周边水肿,增强镇痛效果,尽可能避免对组织造成损伤,从而缓解临床症状,提高生存质量。

因口服复方双氯芬酸钠可能影响胃肠道,限制临床应用,故本研究采用关节内注射方式治疗中重度骨关节炎,避免对胃肠道刺激,提高持续应用效果。研究结果显示,观察组经治疗后总有效率高于对照组,表明关节内注射复方双氯芬酸钠可明显缓解临床症状,最大限度恢复关节结构与功能,改善肢体功能,疗效显著。WOMAC 可较为真实反映患者病情进展情况,是评估骨关节炎最为广泛的测评工具。观察组患者接受关节内注射复方双氯芬酸钠治疗后疼痛、僵硬、生理功能及总分较对照组低,充分证明该治疗方式有效,有利于减轻患者疼痛,并维持较长时间镇痛,促使患者快速恢复。此外,细胞因子在骨关节炎发生发展过程中发挥重要作用,其中 IL-1、TNF- α 及 PGE2 等炎症细胞因子是引发疼痛重要因素,IL-1 为激素样多肽,可诱导关节软骨细胞凋亡,TNF- α 可同白细胞介素等因子构成炎症介质,以促进 PGE2 产生,舒张血小管,加重炎症反应,影响病情进展,成为治疗骨关节炎重要靶点^[14]。研究结果显示观察组 IL-1、TNF- α 及 PGE2 水平较对照组明显降低,提示复方双氯芬酸钠有利于调节 IL-1、TNF- α 及 PGE2 水平,控制炎症反应,缓解疼痛,效果明显优于双氯芬酸钠利多卡因注射。对比治疗前后患者生存质量,两组患者治疗后 WHOQOL-BREF 各项评分均显著高于治疗前,且观察组较对照组高,可见两种药物均可改善患者生存质量,但复方双氯芬酸钠应用效果更佳,起

良好抗炎、镇痛作用,进而改善患者生理、心理等领域评分,利于后期康复。而且观察组不良反应发生率明显低于对照组,提示复方双氯芬酸钠安全性更高,所有症状经对症治疗后均消失,未影响治疗进程,减轻治疗痛苦,同时为提高治疗效果,在给药过程中医师应结合患者实际情况合理用药,并将可能产生的不良反应告知患者,把握用药速度及剂量,减少对注射部位组织损伤,从而降低不良反应发生率,提高安全性。

综上所述,关节内注射复方双氯芬酸钠治疗中重度骨关节炎疗效显著,对缓解疼痛具有积极作用,降低炎症水平,提高生存质量,用药安全,是一种理想的治疗方案,具有临床应用推广价值。但本研究仍存在不足之处,可能因纳入研究对象不足、观察指标较少等因素影响,统计结果有所偏倚,故应在多样本基础上开展严谨研究,进一步加深对复方双氯芬酸钠的认知,从而为临床指导用药提供科学依据。

参考文献

- [1] 申筠. 盐酸氨基葡萄糖治疗骨关节炎的效果观察[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 31(9): 67-68.
- [2] 史慧星, 任伟, 张永存, 等. 复方双氯芬酸钠和间苯三酚在宫腔镜检查中镇痛效果的观察[J]. 中国计划生育学杂志, 2016, 24(7): 486-488.
- [3] 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.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 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.
- [5] THUMBOO J, CHEW L H, SOH C H. Validation of the Western Ontario and McMaster University osteoarthritis index in Asians with osteoarthritis in Singapore[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2001, 9(5): 440-446.
- [6] GROUP T W. Development of the world health organization WHOQOL-bref quality of life assessment 1998[J]. Psychological Medicine, 1998, 28(3): 551-558.
- [7] 李云泽, 赵序利. 骨性关节炎发病机制研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(10): 728-733.
- [8] 谷艳超, 刘世清, 夏韶强, 等. 骨关节炎发病机制和治疗的研究进展[J]. 中国骨与关节杂志, 2016, 5(10): 770-774.
- [9] 任鹏涛, 张苑, 阎庆辉, 等. 双氯芬酸钠利多卡因合用止痛剂治疗疼痛的疗效研究[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(23): 91-94.
- [10] 耿倩, 申乐. 围术期持续静脉输注利多卡因在多模式镇痛中的应用和机制探讨[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(2): 80-83.
- [11] 朱艳, 徐萍, 王清, 等. 术后镇痛应用复方双氯芬酸钠注射液患者发生急性肾损伤风险及相关因素分析[J]. 药物不良反应杂志, 2017, 19(6): 420-424.
- [12] 赵天毓, 朱昆, 郭义明. 肌肉注射复方双氯芬酸钠注射液致疑似脂膜炎 1 例并文献分析[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(3): 469-470.
- [13] TIEPPO F V, DAVANI S, TOWERY C, et al. Oral versus topical diclofenac sodium in the treatment of osteoarthritis[J]. Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy, 2017, 31(4): 1-8.
- [14] 包杭生, 李逸群, 吴峰, 等. 补阳还五汤对膝骨性关节炎患者 WOMAC 评分及关节液 TNF- α 、PGE2、MMP-3 水平的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33(6): 804-809.

(收稿日期: 2019-03-02)