

塞来昔布联合氨基葡萄糖对中重度膝骨关节炎疗效分析

王功腾 李文文 张谦 于德家 耿秀斌 浦尔瓦·才仁 李树锋

【摘要】 目的 比较塞来昔布、氨基葡萄糖、塞来昔布联合氨基葡萄糖对中重度膝骨关节炎的疗效。**方法** 将 210 例中重度膝骨关节患者分为塞来昔布组、氨基葡萄糖组、塞来昔布联合氨基葡萄糖组(联合组),分别单用塞来昔布、单用氨基葡萄糖或联合 2 种药物治疗 12 周。比较 3 组治疗及停药随访期间的西安大略和麦克马斯特大学(WOMAC)骨关节炎指数及疼痛视觉模拟评分法(VAS)评分。**结果** 在治疗后 4 周,塞来昔布组的 WOMAC 骨关节炎指数低于氨基葡萄糖组($P < 0.05$),但在治疗后 8 周及停药后 4、8、12 周,2 组的 WOMAC 骨关节炎指数比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);在治疗后 4、8、12 周及停药后 4、8、12 周,联合组的 WOMAC 评分均低于塞来昔布组及氨基葡萄糖组(P 均 < 0.05)。治疗后 4 周,塞来昔布组的 VAS 评分低于氨基葡萄糖组($P < 0.05$),但在治疗后 8 周及停药后 4、8、12 周,2 组的 VAS 评分比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);治疗后 4、8、12 周及停药后 4、8、12 周,联合组的 VAS 评分均低于塞来昔布组及氨基葡萄糖组(P 均 < 0.05)。**结论** 塞来昔布联合氨基葡萄糖较单用塞来昔布或氨基葡萄糖治疗中重度膝骨关节炎的效果更佳,单用塞来昔布比单用氨基葡萄糖起效快,但两者停药后的疗效无明显差异。

【关键词】 塞来昔布;氨基葡萄糖;膝骨关节炎

Comparison of clinical efficacy of celecoxib, glucosamine and celecoxib combined with glucosamine in treatment of moderate to severe knee osteoarthritis Wang Gongteng, Li Wenwen, Zhang Qian, Yu Dejia, Geng Xiubin, Puerwao · Cairen, Li Shufeng. Taishan Medical University, Taian 271000, China

Corresponding author, Li shufeng

【Abstract】 Objective To compare the clinical efficacy of celecoxib, glucosamine and celecoxib combined with glucosamine in treating moderate to severe knee osteoarthritis. **Methods** A total of 210 patients diagnosed with moderate and severe knee osteoarthritis were divided into the celecoxib, glucosamine and celecoxib combined with glucosamine groups (combined group). In three groups, celecoxib, glucosamine or the combination of two drugs was administered for 12 weeks, respectively. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) and visual analogue scale (VAS) score were statistically compared among three groups during treatment and follow-up. **Results** At 4 weeks after corresponding treatment, the WOMAC in the celecoxib group was significantly lower than that in the glucosamine group ($P < 0.05$), whereas no statistical significance was observed at 8 weeks following corresponding treatment and 4-, 8- and 12-week after drug withdrawal (all $P > 0.05$). The WOMAC in the combined group was significantly lower compared with those in the celecoxib and glucosamine groups at 4-, 8- and 12-week after corresponding treatment and 4-, 8- and 12-week following drug withdrawal (all $P < 0.05$). At 4 weeks after respective treatment, the VAS score in the celecoxib group was considerably lower than that in the glucosamine group ($P < 0.05$), whereas no statistical significance was noted at 8 weeks after treatment and 4-, 8- and 12-week after drug withdrawal (all $P > 0.05$). At 4-, 8- and 12-week after corresponding treatment and 4-, 8- and 12-week following drug withdrawal, the VAS score in the combined group was significantly lower compared with those in the celecoxib and glucosamine groups (all $P < 0.05$). **Conclusions** Celecoxib combined with glucosamine yields higher clinical

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2018.09.006

基金项目:山东省重点研发计划(2016GSF201232)

作者单位:271000 泰安,泰山医学院(王功腾,李文文,张谦,于德家,耿秀斌);250100 济南,山东大学(浦尔瓦·才仁);250014 济南,山东省千佛山医院骨关节科(李树锋)

通讯作者,李树锋

efficacy in the treatment of moderate and severe knee osteoarthritis compared with taking celecoxib or glucosamine alone. Celecoxib takes effect earlier than glucosamine, whereas the clinical efficacy does not significantly differ after drug withdrawal.

[Key words] Celecoxib; Glucosamine; Knee osteoarthritis

骨关节炎是与免疫相关的代谢性疾病，主要是以软骨进行性损伤为特征的关节慢性退行性疾病^[1]。骨关节炎的发病因素主要是遗传、高龄、肥胖等^[2]。人口老龄化日益严重使骨关节炎发病率逐渐增加，其高发病率、高致残率给社会带来巨大的经济损失。早中期骨关节炎患者的治疗主要包括药物、控制体质量、物理疗法及功能锻炼等，但只能缓解病情的进展^[3]。NSAID 作为抗炎止痛药物被广泛应用于骨关节炎的治疗，其中选择性环氧酶-2 抑制剂塞来昔布因不良反应小而被广泛认可^[4-5]。氨基葡萄糖具有一定的抗炎、止痛作用，在临床被广泛应用，但其对膝骨关节炎的效果尚存争议。在本研究中，笔者对塞来昔布、氨基葡萄糖、塞来昔布联合氨基葡萄糖治疗中重度膝骨关节炎的效果作了比较，现报告如下。

对象与方法

一、研究对象

将山东省千佛山医院骨关节科 2016 年 8 月至 2017 年 3 月门诊接诊的符合纳入、排除、终止、剔除及脱落标准的 210 例 50 ~ 65 岁膝骨关节炎患者设为研究对象，按患者意愿将其分为塞来昔布组、氨基葡萄糖组、塞来昔布联合氨基葡萄糖组（联合组），各组患者性别、年龄、病程具可比性，见表 1。纳入标准：①符合美国风湿病学会修订的骨关节炎诊断标准；②kellgren-lawrence X 线分级为Ⅱ、Ⅲ级的中重度膝骨关节炎；③对治疗方法知情同意，能按要求接受治疗并随访。排除标准：①对所用药物过敏；②合并心血管、肝、肾疾病；③最近 1 个月曾有骨关节炎治疗史；④非原发性骨关节炎。终止标准：①治疗期间出现严重的心血管、肝肾疾病；②疼痛加重需采用其它治疗方案；③出现或可能出现药物不良反应。剔除标准：①未按规定的服药方案治疗；②接受关节置换等其它治疗。脱落标准：①随访丢失；②没有完成全程治疗及随访观察。

二、治疗方法

塞来昔布组：口服塞来昔布胶囊（西乐葆）200 mg，1 次/日；氨基葡萄糖组：口服氨基葡萄糖胶

囊（维固力）500 mg，3 次/日；联合组：口服塞来昔布胶囊（西乐葆）200 mg，1 次/日，加服氨基葡萄糖胶囊（维固力）500 mg，3 次/日。3 组患者均治疗 12 周。

表 1 塞来昔布组、氨基葡萄糖组、联合组一般情况比较

组 别	例数	性别(例)		年龄(岁)	病程(月)
		男	女		
塞来昔布组	70	24	46	56.8 ± 6.3	18.3 ± 3.2
氨基葡萄糖组	69	23	46	57.2 ± 6.8	18.1 ± 4.1
联合组	71	24	47	57.1 ± 6.2	17.9 ± 3.4
<i>F</i> / χ^2 值		0.014		0.199	0.143
<i>P</i> 值		0.993		0.820	0.867

三、观察指标

记录并分析对比 3 组患者治疗前 4 周，治疗后 4、8、12 周，停药后 4、8、12 周的西安大略和麦马斯特大学(WOMAC)骨关节炎指数及疼痛视觉模拟评分法(VAS)评分。WOMAC 骨关节炎指数评分内容包括疼痛(5 项)、僵硬(2 项)、关节活动(17 项)，共 24 项，分值 0 ~ 96 分，分值越高表示关节炎症状越严重，所有患者的 WOMAC 骨关节炎指数均由同一位医师填写。VAS 由患者自行对疼痛进行评分，分值 0 ~ 10 分，分值越高表示疼痛程度越严重。

四、统计学处理

采用 SPSS 19.0 处理数据，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、塞来昔布组、氨基葡萄糖组、联合组不同治疗及停药时间 WOMAC 骨关节炎指数比较

在治疗后 4 周，塞来昔布组的 WOMAC 骨关节炎指数低于氨基葡萄糖组(*P* < 0.05)，但在治疗后 8 周及停药后 4、8、12 周，2 组的 WOMAC 骨关节炎指数比较差异均无统计学意义(*P* 均 > 0.05)；在治疗后 4、8、12 周及停药后 4、8、12 周，联合

组的 WOMAC 骨关节炎指数均低于塞来昔布组及氨基葡萄糖组(P 均 <0.05)，见表 2。210 例均未出现药物过敏及相关不良反应。

二、塞来昔布组、氨基葡萄糖组、联合组不同治疗及停药时间 VAS 评分比较

治疗后 4 周，塞来昔布组的 VAS 评分低于氨

基葡萄糖组($P<0.05$)，但在治疗后 8 周及停药后 4、8、12 周，2 组的 VAS 评分比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)；治疗后 4、8、12 周及停药后 4、8、12 周，联合组的 VAS 评分均低于塞来昔布组及氨基葡萄糖组(P 均 <0.05)，见表 3。

表 2 塞来昔布组、氨基葡萄糖组、联合组不同治疗及停药时间的 WOMAC 骨关节炎指数比较 ($\bar{x} \pm s$)								
组 别	例数	治疗前	治疗后 4 周	治疗后 8 周	治疗后 12 周	停药后 4 周	停药后 8 周	停药后 12 周
塞来昔布组	70	54.86 \pm 4.51	33.06 \pm 4.63 ^a	23.21 \pm 4.43 ^a	20.35 \pm 3.86 ^a	25.79 \pm 4.68 ^a	30.34 \pm 6.16 ^a	40.95 \pm 5.23 ^a
氨基葡萄糖组	69	54.78 \pm 3.89	36.86 \pm 5.34 ^{ab}	24.54 \pm 5.23 ^a	20.89 \pm 4.74 ^a	26.12 \pm 6.87 ^a	30.56 \pm 4.38 ^a	41.13 \pm 6.68 ^a
联合组	71	55.06 \pm 4.65	30.64 \pm 6.51	19.43 \pm 4.86	16.23 \pm 6.41	19.96 \pm 5.42	22.68 \pm 5.63	30.45 \pm 4.78
<i>F</i> 值		0.158	24.351	23.823	19.984	24.782	25.351	27.895
<i>P</i> 值		0.854	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：与联合组比较，^a $P<0.05$ ；与塞来昔布组比较，^b $P<0.05$

表 3 塞来昔布组、氨基葡萄糖组、联合组不同治疗及停药时间的 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)								
组 别	例数	治疗前	治疗后 4 周	治疗后 8 周	治疗后 12 周	停药后 4 周	停药后 8 周	停药后 12 周
塞来昔布组	70	6.78 \pm 1.56	5.06 \pm 1.06 ^a	4.18 \pm 1.13 ^a	3.27 \pm 1.34 ^a	4.56 \pm 1.48 ^a	5.13 \pm 1.28 ^a	5.81 \pm 1.22 ^a
氨基葡萄糖组	69	6.84 \pm 1.04	6.13 \pm 1.45 ^{ab}	4.26 \pm 1.25 ^a	3.31 \pm 1.41 ^a	4.71 \pm 1.32 ^a	5.32 \pm 1.05 ^a	5.97 \pm 1.30 ^a
联合组	71	6.68 \pm 1.32	4.13 \pm 1.21	3.16 \pm 1.36	2.24 \pm 1.53	3.18 \pm 1.42	3.69 \pm 1.11	4.22 \pm 1.07
<i>F</i> 值		0.818	6.351	5.697	5.362	6.356	6.682	7.213
<i>P</i> 值		0.443	0.002	0.004	0.005	0.002	0.002	<0.001

注：与联合组比较，^a $P<0.05$ ；与塞来昔布组比较，^b $P<0.05$

讨 论

NSAID 作为抗炎、止痛药物已被广泛应用，其治疗效果也已得到证实^[6]。但由于传统的 NSAID 有较大的不良反应，故其被作为治疗膝骨关节炎的二线药物。塞来昔布属于选择性环氧化酶-2 抑制剂，因其消化道、心血管不良反应发生率明显低于传统的 NSAID 而被广泛认可。氨基葡萄糖作为治疗膝骨关节炎的辅助药物被广泛使用，从其作用机制上看，其可用于膝骨关节炎的治疗，虽然目前尚无可靠证据证实其治疗膝骨关节炎的效果，但其临床应用的安全性已得到证实^[7-8]。在欧洲对膝骨关节炎的治疗指南中，长期服用 1 500 mg/d 氨基葡萄糖是抗炎、缓解疼痛及改善膝关节功能的辅助治疗方法，并且可能延缓关节结构改变。2014 年国际骨关节炎研究协会(OARSI)推荐采用塞来昔布联合氨基葡萄糖治疗膝骨关节炎。

在治疗后 4 周，塞来昔布组的 WOMAC 骨关节炎指数及 VAS 评分低于氨基葡萄糖组，但治疗后 8、12 周及停药后 4、8、12 周 2 组的 WOMAC 骨

关节炎指数及 VAS 评分未见明显差异。本研究结果显示，塞来昔布较氨基葡萄糖起效快，但塞来昔布与氨基葡萄糖治疗效果相当；在治疗后 4、8、12 周及停药后 4、8、12 周，联合组的 WOMAC 骨关节炎指数及 VAS 评分较塞来昔布组及氨基葡萄糖组低，起效更快，停药后的药物持续作用更占优势。塞来昔布不良反应虽然较少，但长期服用仍会增加不良反应的发生率。氨基葡萄糖在临床应用的安全性已得到证实，较塞来昔布更加安全，在本研究中，氨基葡萄糖与塞来昔布的疗效未见明显差异，对于需要长期止痛，患有胃肠道、心血管疾病的患者，服用氨基葡萄糖较塞来昔布更加安全。

本研究的研究对象为中重度膝骨关节炎患者，随访时间较短，停药 12 周以后的持续治疗效果以及对轻度膝骨关节炎的疗效仍需作进一步研究来探讨。

参 考 文 献

[1] Haseeb A, Haqqi TM. Immunopathogenesis of osteoarthritis. Clin Immunol, 2013, 146 (3): 185-196.

- [2] 何伟珍,尹志华,徐晓东,叶志中,郭佩. 骨关节炎患者外周血单个核细胞 miR-335-5p 表达及其意义. 新医学, 2017, 48 (5): 323-325.
- [3] 刘强,洪加源,胡维界. 膝骨性关节炎治疗进展. 医学综述, 2015, 21 (3): 474-476.
- [4] Kim SH, Kim DH, Byeon JY, Kim YH, Kim DH, Lim HJ, Lee CM, Whang SS, Choi CI, Bae JW, Lee YJ, Jang CG, Lee SY. Effects of CYP2C9 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of celecoxib and its carboxylic acid metabolite. Arch Pharm Res, 2016, 40 (3): 382-390.
- [5] Bruyère O, Cooper C, pelletier JP, Branco, Luisa Brandi M, Guillemin F, Hochberg MC, Knais JA, Kvien TK, Martel-Pelletier J, Rizzoli R, Silverman S, Reginster JY. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin Arthritis Rheum, 2014, 44 (3): 253-263.
- [6] Petersen KK, Simonsen O, Andersen MM, Olesen AE, Arendt-Nielsen L. The effect of facilitated temporal summation of pain, widespread pressure hyperalgesia and pain intensity in patients with knee osteoarthritis on the responds to non-steroidal anti-inflammatory drugs-a preliminary analysis. Scand J Pain, 2017, 16 (1): 182.
- [7] Kang YH, Park S, Ahn C, Song J, Kim D, Jin EJ. Beneficial reward-to-risk action of glucosamine during pathogenesis of osteoarthritis. Eur J Med Res, 2015, 20 (1): 1-13.
- [8] Vasiliadis HS. Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis. World J Orthop, 2017, 8 (1): 1-11.

(收稿日期: 2018-03-31)
(本文编辑: 洪悦民)

