

脱氢表雄酮联合美洛昔康片对骨关节炎患者的疗效及实验室指标的影响

王峰*, 李振武, 尹瑞峰, 李志安(南阳市中心医院骨二科, 河南 南阳 473000)

中图分类号 R684.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)35-4965-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.35.23

摘要 目的:探讨脱氢表雄酮联合美洛昔康片对骨关节炎患者的疗效及实验室指标的影响。方法:104例骨关节炎患者按照随机数字表法分为试验组和对照组,各52例。对照组患者口服美洛昔康片,7.5 mg/次,bid;试验组患者在对照组基础上加服脱氢表雄酮,25 mg/次,qd。两组疗程均为4周。比较两组患者临床疗效和治疗前后视觉模拟评分法(VAS)评分、关节功能评分、血清促炎细胞因子白细胞介素(IL)-1 β 水平、肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平以及软骨厚度、滑膜厚度、关节腔积液积分变化。结果:试验组患者总有效率(86.54%)显著高于对照组(69.23%),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组患者VAS评分较治疗前显著下降,关节功能评分较治疗前显著增加,差异有统计学意义($P<0.05$),且试验组患者VAS评分显著低于对照组,关节功能评分显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组患者血清IL-1 β 和TNF- α 水平较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),且试验组患者血清IL-1 β 和TNF- α 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者关节软骨厚度治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$),而滑膜厚度、关节腔积液积分治疗后较治疗前显著减少,差异有统计学意义($P<0.05$),且试验组患者滑膜厚度、关节腔积液积分显著少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:脱氢表雄酮联合美洛昔康片对骨关节炎疗效显著,可明显减轻患者疼痛,并降低血清IL-1 β 和TNF- α 水平。

关键词 脱氢表雄酮;美洛昔康片;骨关节炎;疗效;实验室指标

Effects of DHEA Combined with Meloxicam Tablets on Therapeutic Efficacy of Osteoarthritis and Biochemical Indicator

WANG Feng, LI Zhen-wu, YIN Rui-feng, LI Zhi-an (Second Dept. of Orthopedics, Nanyang Central Hospital, Henan Nanyang 473000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) combined with Meloxicam tablets on therapeutic efficacy of osteoarthritis and biochemical indicator. METHODS: 104 patients with osteoarthritis were randomly divided into experimental group and control group with 52 cases in each group. Control group only received Meloxicam tablets, 7.5 mg/time, bid; experimental group was additionally given DHEA, 25 mg/time, qd, on the basis of control group. The treatment course of 2 groups was four weeks. The clinical efficacy, VAS score before and after treatment, joint function score, levels of IL-1 β and TNF- α , cartilage thickness, synovial thickness and score of liquid aggregation of joint cavity were compared between 2 groups. RESULTS: The total effective rate of experimental group (86.54%) was significantly higher than that of control group (69.23%), with statistical significance ($P<0.05$); compared with before treatment, VAS scores of 2 groups decreased significantly after treatment, while joint function scores increased significantly, with statistical significance ($P<0.05$). VAS score of experimental group was significantly lower than that of control group, while joint function score was significantly higher than control group, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, the serum levels of IL-1 β and TNF- α in 2 groups significantly decreased, with statistical significance ($P<0.05$); those of experimental group were significantly lower than those of control group, with statistical significance ($P<0.05$); there was no statistical significance in the cartilage thickness between 2 groups before and after treatment ($P>0.05$). Compared with before treatment, the thickness of the synovial membrane and the score of liquid aggregation of joint cavity significantly decreased after treatment, with statistical significance ($P<0.05$); the thickness of synovial membrane and the score of liquid aggregation of joint cavity in experimental group were significantly lower than in control group, with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: DHEA combined with Meloxicam tablets is significant in the treatment of osteoarthritis, can significantly relieve the pain and decrease the levels of serum IL-1 β and TNF- α .

KEYWORDS DHEA; Meloxicam tablets; Osteoarthritis; Therapeutic efficacy; Biochemical indicator

骨关节炎是一种常见的临床疾病,好发于中老年人群,近年来发病率一直呈上升趋势^[1]。随着疾病的进展,患者可能会出现关节疼痛、活动受限等症状。该病理表现主要为软骨

细胞丢失与基质降解,从而导致关节软骨结构破坏、关节功能障碍以及关节间隙变窄^[2]。该病致残率高达50%^[3],使患者身心健康和生活质量受到严重影响,因而对其进行正确有效的治疗显得尤为重要。脱氢表雄酮是外周组织一种重要的性激素前体,且为人体血液循环中最丰富的载体物质之一。研究

* 主治医师,硕士。研究方向:关节、关节镜。电话:0377-63200097。E-mail:1226658520@qq.com

显示,其对治疗骨质疏松、骨关节炎、糖尿病等均有良好的临床效果^[4]。美洛昔康是一种新型的非甾体类抗炎药,对骨关节炎疗效显著^[5]。本研究探讨脱氢表雄酮联合美洛昔康片对骨关节炎患者的疗效及实验室指标的影响,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2014年2月—2015年2月我院收治的104例骨关节炎患者,依据2007年版《骨关节炎诊治指南》^[6]中相关诊断均确诊为膝骨关节炎。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。入组的104例患者中,男性29例,女性75例;年龄40~75岁,平均年龄(59.38±8.42)岁;病程2~18年,平均病程(8.93±2.14)年。根据随机数字表法分为试验组和对照组,各52例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of the general data between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	男/女,例	年龄,岁	病程,年
试验组	52	16/36	58.71±8.25	8.81±2.25
对照组	52	13/39	60.13±8.74	9.07±2.06
χ^2 或t		0.430 3	0.852 0	0.614 6
P		>0.05	>0.05	>0.05

1.2 入组与排除标准

入组标准:(1)符合2007年版《骨关节炎诊治指南》^[6]中相关诊断标准者;(2)年龄为40~75岁;(3)签署知情同意书。

排除标准:(1)严重心脑血管及肝肾等疾病者;(2)精神疾病者;(3)对本研究药物过敏者;(4)妊娠及哺乳期妇女。

1.3 治疗方法

对照组患者给予美洛昔康片(先声药业有限公司,批准文号:国药准字H20030486,规格:7.5 mg/7.5 mg/次,bid;试验组患者在对照组基础上加服脱氢表雄酮(美国GNC公司,规格:25 mg/粒,批号:GNC006247),25 mg/次,qd。两组疗程均为4周。除此以外,两组患者均采取相同主、被动关节活动负重练习。

1.4 观察指标及疗效评价标准

1.4.1 临床疗效 参照文献标准^[7]——①临床治愈:骨关节疼痛消失,并且无论在静态或动态均无关节疼痛,及关节功能恢复正常;②好转:骨关节疼痛明显减轻,并且于动态下疼痛感明显好转,及关节功能明显恢复;③无效:骨关节疼痛及功能无改善,甚至加重。总有效率=(临床治愈例数+好转例数)/总例数×100%。

1.4.2 治疗前后视觉模拟评分法(VAS)评分及关节功能评分变化 ①VAS评分标准:以0~10分表示疼痛程度,评分越高则疼痛越重;②关节功能评分标准:膝关节疼痛、不稳各25分,交锁15分,肿胀10分,支持5分,下蹲5分,跛行5分,上下楼困难10分,满分100分,评分越高说明关节恢复越好。

1.4.3 治疗前后血清白细胞介素(IL)-1 β 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平变化 分别于治疗前后采集患者外周静脉血3 ml,离心,分离血清,于-20℃下保存,待测,严格按照ELISA试剂盒说明书测定IL-1 β 和TNF- α 水平。

1.4.4 其他 观察并比较两组患者软骨厚度、滑膜厚度、关节

腔积液积分变化。

1.5 统计学方法

应用SPSS 22.0软件对数据进行统计学处理。组间、组内计量资料比较采用t检验,以 $\bar{x}\pm s$ 表示;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,试验组患者总有效率为86.54%,显著高于对照组(69.23%),差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者临床疗效比较见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of therapeutic efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	临床治愈	好转	无效	总有效率,%
试验组	52	8(15.38)	37(71.15)	7(13.46)	86.54
对照组	52	4(7.69)	32(61.54)	16(30.77)	69.23
χ^2					4.521 7
P					<0.05

2.2 两组患者VAS评分与关节功能评分比较

与治疗前比较,两组患者治疗后VAS评分均显著降低,关节功能评分均显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组患者治疗后VAS评分显著低于对照组,关节功能评分显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者VAS评分与关节功能评分比较见表3。

表3 两组患者VAS评分与关节功能评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of VAS score and joint function score between 2 groups (score, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	VAS评分		关节功能评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	52	68.94±10.42	24.36±6.41*	41.36±8.36	81.39±8.32*
对照组	52	70.83±11.27	37.16±7.13*	43.52±7.96	68.83±8.79*
t		0.887 9	9.627 1	1.349 3	7.483 3
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$

2.3 两组患者血清IL-1 β 和TNF- α 水平比较

与治疗前比较,两组患者治疗后血清IL-1 β 和TNF- α 水平均显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组患者治疗后血清IL-1 β 和TNF- α 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者血清IL-1 β 和TNF- α 水平比较见表4。

表4 两组患者血清IL-1 β 和TNF- α 水平比较(pg/ml, $\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of the serum levels of IL-1 β and TNF- α between 2 groups (pg/ml, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-1 β		TNF- α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	52	108.39±24.15	68.74±13.49*	67.18±12.08	36.42±6.49*
对照组	52	113.27±27.48	85.16±16.47*	64.27±11.68	49.07±8.13*
t		0.961 9	5.561 7	1.248 8	8.768 9
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$

2.4 两组患者软骨厚度、滑膜厚度、关节腔积液积分比较

两组患者关节软骨厚度治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$),而滑膜厚度、关节腔积液积分治疗后较治疗前显著

减少,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组患者治疗后滑膜厚度、关节腔积液积分显著低于对照组,差异有统计学意义($P<$

0.05)。两组患者软骨厚度、滑膜厚度、关节腔积液积分比较见表5。

表5 两组患者软骨厚度、滑膜厚度、关节腔积液积分比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 5 Comparison of cartilage thickness, synovial thickness and score of liquid aggregation of joint cavity between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	关节软骨厚度,mm		滑膜厚度,mm		关节腔积液积分,分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	52	1.56±0.34	1.59±0.36	3.71±1.18	1.89±0.49*	2.41±0.49	0.78±0.25*
对照组	52	1.54±0.36	1.57±0.32	3.83±1.23	2.49±0.45*	2.47±0.54	1.09±0.31*
t		0.291 3	0.299 4	0.507 7	6.503 5	0.593 4	5.613 2
P		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

3 讨论

骨关节炎临床特点主要为软骨变性、软骨丢失以及伴有关节周围骨反应。目前,对于骨关节炎尚无有效的根治方法,主要采用药物治疗、物理治疗等,治疗目的主要在于缓解症状、减轻疼痛、保护关节功能以及延缓关节软骨的变性,从而阻止病情进一步发展。美洛昔康片是一种非类固醇消炎镇痛药,具有选择性抑制环氧合酶-2的作用^[8],能够明显改善骨关节炎患者活动痛、休息痛、关节肿胀积分以及关节压痛等,且不良反应小^[9]。

脱氢表雄酮主要为肾上腺皮质分泌的一种甾体类激素前体,是人体血液循环中最为丰富的一种甾体物质。它与其他甾体类激素不同,其血浆中浓度随人的年龄增长而下降明显^[10]。脱氢表雄酮在体内具有广泛的生物活性,通过酶催化后能够代谢转为雌性激素雌酮或者雄性激素睾酮等。此外,外源性脱氢表雄酮在治疗骨质疏松、中枢神经疾病、免疫性疾病、代谢性疾病及肿瘤方面取得了独特效应^[11-12]。近年来,脱氢表雄酮在骨关节炎上的作用越来越受到关注^[13]。在骨关节炎发生发展过程中有IL-1、IL-6、TNF- α 等多种炎性细胞因子参与,其中以IL-1为最典型的炎症调节剂,同时也是调节炎症的始动因素^[14]。有研究显示,在兔骨关节炎模型上,脱氢表雄酮能够下调滑膜IL-1 β 的表达^[15]。本研究结果表明,两组患者血清IL-1 β 和TNF- α 水平治疗后较治疗前显著降低,且试验组患者治疗后血清IL-1 β 和TNF- α 水平显著低于单用美洛昔康片的对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。提示脱氢表雄酮可明显降低患者血清IL-1 β 和TNF- α 水平,具有降低炎症介质表达的作用。

本研究结果表明,脱氢表雄酮联合美洛昔康片对骨关节炎疗效显著,可明显减轻患者疼痛、恢复关节功能、降低血清IL-1 β 和TNF- α 水平、减少滑膜厚度和关节腔积液积分,具有重要的临床研究意义。但本研究仍具有一定缺陷,如样本量较小可能导致结果数据偏倚,且未对远期疗效进行分析,有待进一步改进研究。

参考文献

[1] Baert IA, Jonkers I, Staes F, et al. Gait characteristics and lower limb muscle strength in women with early and established knee osteoarthritis[J]. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 2013, 28(1): 40.
 [2] 杨国志,李振武,尹锐峰,等.老年膝关节原发性骨关节

炎发病率与体重指数的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(2): 350.

[3] 陈鸿儒. 玻璃酸钠注射液治疗骨性关节炎疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20(4): 449.
 [4] 孙艳,陈立忠,王海燕,等. 增液润节汤和美洛昔康片治疗膝骨关节炎的对比研究[J]. *中医正骨*, 2014, 26(1): 21.
 [5] 余华晨,吴立东,熊炎,等. 脱氢表雄酮对兔骨关节炎影响的实验研究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2006, 10(9): 547.
 [6] 中华医学会骨科分会. 骨关节炎诊治指南:2007版[J]. *中华骨科杂志*, 2007, 27(10): 793.
 [7] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 68.
 [8] 贺立中. 选择性COX-2抑制剂美洛昔康的药理作用及临床应用[J]. *中国药房*, 2002, 13(3): 176.
 [9] 王晋平,张佳红,王慧娟,等. 金天格胶囊治疗骨关节炎临床疗效分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(10): 848.
 [10] Oatis CA, Wolff EF, Lockard MA, et al. Correlations among measures of knee stiffness, gait performance and complaints in individuals with knee osteoarthritis[J]. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 2013, 28(3): 306.
 [11] 谢丽,孙慧颖,高静,等. 脱氢表雄酮在神经系统的作用及机制[J]. *生理科学进展*, 2006, 37(4): 335.
 [12] 战思恩,王文娟,翟燕红,等. 硫酸脱氢表雄酮在围绝经期/绝经期女性中的应用研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2013, 20(5): 344.
 [13] 邱劲松. 红外线联合美洛昔康治疗双膝骨关节炎疗效观察[J]. *四川医学*, 2011, 32(10): 1 602.
 [14] 秦俊,陈廖斌,汪晖,等. 脱氢表雄酮对白细胞介素-1 β 诱导的人骨关节炎软骨细胞退变的影响[J]. *武汉大学学报:医学版*, 2012, 33(3): 297.
 [15] 余华晨,吴立东,熊炎,等. 脱氢表雄酮对兔骨关节炎软骨和滑膜中MMP-3、TIMP-1和IL-1 β mRNA表达的影响[J]. *浙江医学*, 2006, 28(5): 345.

(收稿日期:2015-07-30 修回日期:2015-09-24)

(编辑:胡晓霖)