

· 临床研究 ·

四烯甲萘醌软胶囊联合艾瑞昔布治疗膝骨性关节炎的疗效及对MMP-2、MMP-13及炎症因子水平的影响

顾仁鹏 王锐利 袁琴优

[摘要] **目的** 探讨四烯甲萘醌软胶囊联合艾瑞昔布治疗膝骨性关节炎(KOA)的疗效及对关节液中的基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-13(MMP-13)及血清炎症因子水平的影响。**方法** 选取KOA患者120例,随机将其分为两组,采用艾瑞昔布治疗的患者60例为对照组,采用四烯甲萘醌软胶囊联合艾瑞昔布治疗的患者60例为观察组,疗程均为2个月。比较两组临床疗效、治疗前后关节液中MMP-2、MMP-13水平、血清中炎症因子水平、关节疼痛视觉模拟(VAS)评分、膝关节Lysholm评分及不良反应发生情况。**结果** 治疗后,观察组患者的疗效高于对照组($\chi^2=8.17, P<0.05$);观察组治疗后VAS评分低于对照组, Lysholm评分高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=4.06、-6.40, P 均 <0.05)。观察组治疗后关节液中MMP-2、MMP-13水平均低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=15.39、48.16, P 均 <0.05);观察组治疗后血清hs-CRP、IL-1、TNF- α 水平均低于对照组, IL-1 β 水平高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=3.26、14.40、4.52、-5.03, P 均 <0.05)。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.94, P>0.05$)。**结论** 四烯甲萘醌软胶囊联合艾瑞昔布治疗KOA效果显著,可有效降低MMP-2、MMP-13水平及炎症反应,且安全性较高,具有较好的临床价值。

[关键词] 四烯甲萘醌软胶囊; 艾瑞昔布; 膝骨性关节炎; 基质金属蛋白酶; 炎症因子

Effect of tetraenomenadione soft capsule combined with irecoxib in the treatment of knee osteoarthritis and its influence on MMP-2, MMP-13 and inflammatory factors GU Renpeng, WANG Ruili, YUAN Qinyou. Department of Orthopedics, Taizhou Orthopedic Hospital of Zhejiang Province, Taizhou 317500, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the therapeutic effect of tetraenomenadione soft capsule combined with irecoxib on knee osteoarthritis (KOA) and its effect on the levels of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) in joint fluid and serum inflammatory factors. **Methods** A total of 120 patients with KOA were randomly divided into two groups, 60 patients treated with irecoxib as the control group and 60 patients treated with tetraenomenadione soft capsule combined with irecoxib as the observation group. The course of treatment was 2 months. The clinical efficacy, MMP-2 and MMP-13 levels in joint fluid, inflammatory factor levels in serum, visual analogue score (VAS), knee Lysholm score and adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the curative effect of the observation group was higher than that of the control group ($\chi^2=8.17, P<0.05$). After treatment, the VAS score of the observation group was lower than that of the control group, and the Lysholm score was higher than that of the control group ($t=4.06, -6.40, P<0.05$). After treatment, the levels of MMP-2 and MMP-13 in the joint fluid of the observation group were lower than those of the control group ($t=15.39, 48.16, P<0.05$). Serum hs-CRP, IL-1 and TNF- α in observation group after treatment were lower than those of the control group, the level of IL-1 β was higher than that of the control group ($t=3.26, 14.40, 4.52, -5.03, P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2=0.94, P>0.05$). **Conclusion** Tetraenomenadione soft capsule combined with irecoxib has a significant effect in the treatment of knee osteoarthritis. It can effectively reduce the levels of MMP-2, MMP-13 and inflammatory reaction, and has high safety and good clinical value.

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.009.011

作者单位: 317500 浙江台州, 浙江省台州骨伤医院正骨科

[Key words] tetraenomenadione soft capsule; irecoxib; knee osteoarthritis; matrix metalloproteinase; inflammatory factor

膝骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是临床常见的慢性退行性骨关节疾病,好发于中老年群体。临床对于KOA的保守治疗方法,艾瑞昔布通过抑制环氧合酶-2快速发挥镇痛、抗炎的治疗效果,来缓解患者的临床症状,进而改善患者的关节功能^[1]。四烯甲萘醌软胶囊最主要的成分是维生素K₂,有利于改善KOA患者的膝关节疼痛症状及膝关节的功能^[2]。但目前对于四烯甲萘醌软胶囊联合艾瑞昔布联合治疗KOA的前期资料较少,尤其在KOA患者关节液中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2、MMP-13水平等方面。基于此,本次研究选取120例KOA患者进行对照研究,旨在评价四烯甲萘醌软胶囊联合艾瑞昔布治疗KOA的疗效以及对关节液中MMP-2、MMP-13及血清炎症因子水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年10月至2020年10月浙江台州骨伤医院正骨科收治的KOA患者120例,

其中男性50例、女性70例;年龄50~75岁,平均年龄(64.19±2.37)岁;病程1~6年,平均(2.06±0.58)年;发病部位:右膝关节58例、左膝关节43例、双膝膝关节19例;Kellgren-Lawrence分级:I级47例、II级44例、III级29例。纳入标准包括:①符合骨关节炎诊疗指南(2018年版)中KOA诊断标准^[3];②Kellgren-Lawrence分级为I~III级;③经磁共振成像、X线已确诊;④年龄50~75岁;⑤病历资料完整;⑥本次研究经过本院医学伦理会审核通过,患者知情本次研究目的,自愿签订知情同意书。并剔除:①风湿免疫性疾病导致的关节炎者;②膝关节手术及外伤的病史者;③过敏体质者;④近期经过其他方法治疗者;⑤存在严重的肝肾功能不全情况者;⑥依从性差,未能按要求用药者;⑦有恶性肿瘤病史者;⑧存在全身感染情况者;⑨存在精神疾病患者;⑩长期使用激素的病史者。按照随机数字表法分为两组,各60例。两组一般资料比较见表1。两组比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

表1 两组一般资料比较

组别	性别 (男/女)	年龄/岁	病程/年	发病部位/例			Kellgren-Lawrence 分级/例		
				右膝关节	左膝关节	双膝膝关节	I 级	II 级	III 级
观察组	24/36	65.02 ± 2.41	2.05 ± 0.59	30	20	10	24	23	13
对照组	26/34	65.02 ± 2.41	2.02 ± 0.63	28	23	9	23	21	16

1.2 方法 对照组患者予艾瑞昔布片(由江苏恒瑞医药股份有限公司)0.1 g口服治疗,每日2次,疗程2个月;观察组患者另外加用四烯甲萘醌软胶囊(由卫材株式会社生产)45 mg 饭后口服治疗,每日3次,疗程2个月。

1.3 监测指标

1.3.1 疗效评价 经2个月治疗后,比较两组临床疗效。显效:患者临床症状基本消失,关节活动不受限制,体征改善>75%;有效:患者临床症状较前改善,关节活动轻度受限,体征改善30%~75%;无效:患者临床症状无明显改善,关节活动受限,甚至病情加重,体征改善<30%^[4]。

总有效率=(显效+有效)÷总例数×100%

1.3.2 膝关节疼痛、关节功能评估 膝关节疼痛采用关节疼痛视觉模拟(visual analogue scale, VAS)评分法,分值0~10分,含关节痛、晨僵程度等,0分无痛,10分剧痛,分值越高疼痛越强^[5]。膝关节功能采用膝关节 Lysholm 评分评价,共100分,分值越高关节功能越好^[6]。

1.3.3 MMP-2、MMP-13水平变化 分别于治疗前后检测两组患者关节液中MMP-2、MMP-13水平,采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司,操作严格按试剂盒说明书进行。

1.3.4 炎症因子水平变化 于治疗前后检测两组患者血清中超敏C反应蛋白(hypersensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)、IL-1 β 及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平,仪器均为全自动酶标仪,采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒为仪器配套,严格按照说明书操作。

1.3.5 不良反应 治疗后,比较两组患者的不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}$ ± s)表示。组间计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。设 P <0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较见表2

表2 两组临床疗效比较

组别	n	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/例(%)
观察组	60	23	31	6	54(90.00)*
对照组	60	12	30	18	42(70.00)

注:*,与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,观察组患者的总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=8.17, P<0.05$)。

2.2 两组治疗前后膝关节VAS、Lysholm评分比较见表3

表3 两组治疗前后膝关节VAS、Lysholm评分比较/分

组别	膝关节VAS评分	膝关节Lysholm评分
观察组 治疗前	8.14 ± 2.22	49.21 ± 2.92
观察组 治疗后	3.10 ± 1.55**	80.01 ± 11.75**
对照组 治疗前	8.01 ± 2.02	51.31 ± 2.02
对照组 治疗后	5.20 ± 1.75*	71.20 ± 10.75*

注:*,与同组治疗前比较, $P<0.05$;*,与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表3可见,两组治疗前的膝关节VAS、Lysholm评分比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.38、0.71, P 均 >0.05)。治疗后,两组的VAS评分

低于治疗前, Lysholm评分高于治疗前, 差异均有统计学意义(t 分别=11.19、14.20、-23.86、-54.17, P 均 <0.05);且观察组治疗后VAS评分低于对照组, Lysholm评分高于对照组, 差异均有统计学意义(t 分别=4.06、-6.40, P 均 <0.05)。

2.3 两组治疗前后关节液中MMP-2、MMP-13水平比较见表4

表4 两组治疗前后关节液中MMP-2、MMP-13水平比较/ $\mu\text{g/L}$

组别	MMP-2	MMP-13
观察组 治疗前	271.12 ± 11.20	1174.24 ± 83.89
观察组 治疗后	170.14 ± 9.23**	350.50 ± 59.14**
对照组 治疗前	269.24 ± 9.89	1175.23 ± 82.49
对照组 治疗后	210.24 ± 6.59*	817.24 ± 85.89*

注:*,与同组治疗前比较, $P<0.05$;*,与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表4可见,两组治疗前的关节液中MMP-2、MMP-13水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.19、0.36, P 均 >0.05)。治疗后,两组MMP-2、MMP-13水平均低于治疗前(t 分别=37.40、137.62、59.62、176.25, P 均 <0.05);且观察组治疗后关节液中MMP-2、MMP-13水平均低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=15.39、48.16, P 均 <0.05)。

2.4 两组治疗前后血清炎症因子水平比较见表5

表5 两组治疗前后血清炎症因子水平比较

组别	hs-CRP/mg/L	IL-1/pmol	IL-1 β /ng/L	TNF- α /pg/ml
观察组 治疗前	13.78 ± 1.38	172.90 ± 41.36	16.18 ± 3.44	25.88 ± 8.54
观察组 治疗后	5.98 ± 1.24**	85.14 ± 34.33**	25.02 ± 3.03**	13.87 ± 6.43**
对照组 治疗前	13.98 ± 1.33	170.28 ± 40.34	15.58 ± 3.08	25.08 ± 8.63
对照组 治疗后	8.45 ± 1.36*	100.91 ± 29.06*	18.99 ± 2.96*	17.08 ± 8.63*

注:*,与同组治疗前比较, $P<0.05$;*,与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表5可见,两组治疗前的血清中hs-CRP、IL-1、IL-1 β 、TNF- α 水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.41、0.28、0.51、0.17, P 均 >0.05)。治疗后,两组血清hs-CRP、IL-1、TNF- α 水平均低于治疗前, IL-1 β 水平均高于治疗前, 差异均有统计学意义(t 分别=4.32、5.84、15.84、-22.50; 5.17、7.14、3.95、-6.33, P 均 <0.05);且观察组治疗后血清hs-CRP、IL-1、TNF- α 水平均低于对照组, IL-1 β 水平高于对照组, 差异均有统计学意义(t 分别=3.26、14.40、4.52、-5.03, P 均 <0.05)。

2.5 两组不良反应发生率比较 观察组出现胃肠

道不适2例,头痛、皮疹、头晕、恶心各1例,对照组出现皮疹2例,头痛、头晕、恶心各1例。观察组总不良反应发生率(10.00%)与对照组(8.33%)比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.94, P>0.05$)。

3 讨论

目前,对于早中期KOA患者,传统的治疗方法以口服非甾体消炎药为主。艾瑞昔布作为典型的非甾体消炎药,常用于治疗该疾病,但因其不良反应发生率较高,且只能作为一种对症治疗的手段之一,不能达到预想的治疗效果。

四烯甲萘醌软胶囊主要成分为维生素K₂,在肠

道细菌群吸收,但因为生成部位缺乏胆汁盐,因此正常饮食所吸收的维生素K₂仅能满足人体部分的需求,当缺乏该维生素会导致骨密度严重降低,骨质稀疏、易碎,骨小梁骨折,骨组织损伤,加重KOA患者的症状^[7],因此人体需要补充外源性的维生素K₂,来改善骨质量及症状。本次研究结果显示,与艾瑞昔布治疗患者比较,四烯甲萘醌软胶囊联合艾瑞昔布治疗的患者疗效更佳,治疗后VAS评分更低,Lysholm评分更高(P 均 <0.05),表明四烯甲萘醌软胶囊与艾瑞昔布两种药物联合治疗可显著减轻KOA患者膝关节疼痛症状,并通过叠加两种药物的成骨效应,减少成骨细胞的凋亡来改善膝关节骨质疏松和股四头肌肌力从而改善膝关节功能。

目前,对于KOA的发病机理尚未完全明确,近年来众多学者正采用各种检测方法来分析患者的血清、关节液、滑膜以及关节软骨中的一些特殊标记物的表达水平,其中MMPs被认为在软骨的退化过程中发挥着重要的作用。目前已发现MMPs共有二十多种,其中较为常见的有MMP-2、MMP-13,认为它们是降解细胞外基质的主要酶系,在KOA的早中期,炎症因子及MMP-2、MMP-13的协同作用下会加速软骨外基质破坏,导致半月板结构及功能异常,进而导致KOA的发生^[8]。欧国峰等^[9]在KOA患者关节液中MMP-13的表达情况研究中证实,KOA患者关节液中MMP-2、MMP-13表达量异常升高,明显高于非KOA患者;刘建华等^[10]发现hs-CRP、IL-1及TNF- α 促炎因子在KOA中的表达异常升高,IL-1 β 抑炎因子在KOA中异常降低。因此,MMP-2、MMP-13及炎症因子可作为KOA诊治及预后观察的有效指标。本次研究结果显示,四烯甲萘醌软胶囊联合艾瑞昔布治疗患者治疗后MMP-2、MMP-13水平较艾瑞昔布治疗患者改善更明显,炎症反应明显减轻甚至消失(P 均 <0.05),表明四烯甲萘醌软胶囊联合艾瑞昔布治疗KOA更具治疗优势,能起到协调抗炎作用。同时四烯甲萘醌软胶囊作为一种人体必需的微量元素,虽然也存在皮疹、皮肤发红等不良反应,但经过简单的处理均可耐受,不会对治疗产生影响。本次研究结果显示,两组不良反应发生率相当($P>0.05$),提示联合治疗安全性较好。

综上所述,四烯甲萘醌软胶囊联合艾瑞昔布治

疗KOA效果显著,可有效降低MMP-2、MMP-13水平及炎症反应,且安全性较高,具有较好的临床价值。本次研究存在样本量少、随访时间短等不足之处,应加大样本量进一步深入分析四烯甲萘醌软胶囊联合艾瑞昔布治疗的作用机制。

参考文献

- 1 Sert AT, Sen EI, Esmailzadeh S, et al. The effects of dextrose prolotherapy in symptomatic knee osteoarthritis: A randomized controlled study[J]. J Altern Complement Med, 2020, 26(5): 409-417.
- 2 吴辉, 肖东琴, 郭明岗, 等. 体外冲击波联合美洛昔康片对老年骨关节炎患者关节功能及血清MMP-9、抵抗素水平的影响[J]. 中国医师杂志, 2021, 23(2): 203-206, 210.
- 3 王弘德, 李升, 陈伟, 等. 《骨关节炎诊疗指南(2018年版)》膝关节骨关节炎部分的更新与解读[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(9): 993-995.
- 4 王鑫, 曹得玉, 静晓明, 等. 中药熏洗联合关节镜清理术治疗骨性关节炎患者疗效及其对炎症因子的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(2): 226-228.
- 5 Nazari A, Moezy A, Nejati P, et al. Efficacy of high-intensity laser therapy in comparison with conventional physiotherapy and exercise therapy on pain and function of patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial with 12-week follow up[J]. Lasers Med Sci, 2019, 34(3): 505-516.
- 6 Abd Elazeem MI, Abdelaleem EA, Mohamed RA. Genetic influence of growth and differentiation factor 5 gene polymorphism (+104T/C) on the development of knee osteoarthritis and its association with disease severity[J]. Eur J Rheumatol, 2017, 4(2): 98-103.
- 7 王冠, 李尧. 甲状旁腺激素(1-34)联合维生素K2对绝经后骨质疏松患者疗效的临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(12): 1612-1616.
- 8 柏小金, 何颖异, 王知, 等. 关节镜清理术联合艾瑞昔布对膝骨性关节炎的疗效及对MMP-2、MMP-13水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(33): 113-117.
- 9 欧国峰, 董博, 刘继华, 等. 膝骨性关节炎患者关节液中miRNA-146a、MMP-13的表达分析及相关性研究[J]. 中医药导报, 2018, 304(6): 16-19.
- 10 刘建华, 赵海勇, 温芳, 等. 炎症细胞因子在膝骨关节炎中的表达及与高敏C反应蛋白和红细胞沉降率的相关性[J]. 天津医药, 2020, 48(1): 61-64.

(收稿日期 2022-01-17)

(本文编辑 高金莲)