

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.11.028

关节腔内注射帕瑞昔布对膝骨关节炎患者血清及关节滑液细胞因子水平的影响*

李绪贵¹, 谢 维¹, 唐 瑾¹, 李俊杰¹, 竺义亮¹, 李 智²

(1. 湖北六七二中西医结合骨科医院, 湖北 武汉 430000; 2. 湖北文理学院附属医院·湖北省襄阳市中心医院, 湖北 襄阳 441000)

摘要:目的 探讨关节腔内注射帕瑞昔布对膝骨关节炎患者血清及关节滑液细胞因子水平的影响。方法 选取湖北六七二中西医结合骨科医院 2018 年 1 月至 2020 年 1 月收治的膝骨关节炎患者 110 例,按随机数字表分为对照组和观察组,各 55 例。对照组患者口服氨基葡萄糖和塞来昔布,观察组患者口服氨基葡萄糖联合关节腔内注射帕瑞昔布,均治疗 6 周。结果 观察组患者疼痛、关节肿胀、僵硬的消失时间显著短于对照组($t = 3.408, 2.969, 3.883, P < 0.05$);治疗 4 周后,观察组患者关节滑液中前列腺素 E₂、神经生长因子,血清中白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均显著低于对照组($t = 2.755, 2.128, 5.557, 3.565, P < 0.05$),观察组患者血清白细胞介素 10 水平显著高于对照组($t = 4.075, P < 0.05$)。两组患者治疗后不同时间的膝关节功能量表(KSS)评分均有显著差异($F = 51.275, P < 0.05$),且观察组患者显著高于对照组($F = 25.341, P < 0.05$),观察组与对照组 KSS 评分变化趋势有显著差异($F = 40.054, P < 0.05$);治疗 3 周和 6 周后两组 KSS 评分均显著高于治疗前($P < 0.05$),且观察组患者显著高于对照组($t = 2.383, 3.202, P < 0.05$)。观察组不良反应发生率为 9.09%,显著低于对照组的 23.64%($\chi^2 = 4.251, P < 0.05$)。结论 关节腔内注射帕瑞昔布能快速改善膝骨关节炎患者的症状和膝关节功能,降低关节滑液致痛因子水平,调节血清炎症因子水平,且安全性良好。

关键词:膝骨关节炎;帕瑞昔布;关节腔内注射;细胞因子;临床疗效

中图分类号:R969.4;R971⁺.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)11-0108-04

Effect of Intra-articular Injection of Parecoxib on Cytokines Levels in Serum and Synovial Fluid of Patients with Knee Osteoarthritis

LI Xugui¹, XIE Wei¹, TANG Jin¹, LI Junjie¹, ZHU Yiliang¹, LI Zhi²

(1. Hubei 672 Orthopaedic Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan, Hubei, China 430000; 2. Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science · Xiangyang Central Hospital, Xiangyang, Hubei, China 441000)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of intra-articular injection of parecoxib on cytokines levels in serum and synovial fluid of patients with knee osteoarthritis. **Methods** A total of 110 patients with knee osteoarthritis admitted to the Hubei 672 Orthopaedic Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine from January 2018 to January 2020 were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 55 cases in each group. The patients in the control group were given glucosamine and celecoxib orally, while the patients in the observation group were given glucosamine orally combined with intra-articular injection of parecoxib. Both groups were treated for six weeks. **Results** The disappearance time of pain, joint swelling and stiffness in the observation group was significantly shorter than that in the control group ($t = 3.408, 2.969, 3.883, P < 0.05$). After four weeks of treatment, the levels of prostaglandin E₂ (PGE₂), nerve growth factor (NGF) in synovial fluid, serum interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($t = 2.755, 2.128, 5.557, 3.565, P < 0.05$), while the level of serum interleukin-10 (IL-10) in the observation group was significantly higher than that in the control group ($t = 4.075, P < 0.05$). At different time after treatment, the Knee Society Score (KSS) scores in the two groups were significantly different ($F = 51.275, P < 0.05$), the KSS scores in the observation group were significantly higher than those in the control group ($F = 25.341, P < 0.05$), and the change trends of KSS scores between the observation group and the control group were significantly different ($F = 40.054, P < 0.05$). After three and six weeks of treatment, the KSS scores in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the KSS scores in the observation group were significantly higher than those in the control group ($t = 2.383, 3.202, P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 9.09%, which was significantly lower than 23.64% in the control group ($\chi^2 = 4.251, P < 0.05$). **Conclusion** Intra-articular injection of parecoxib can quickly improve the symptoms and knee joint function of patients with knee osteoarthritis, reduce the levels of pain inducing cytokine in synovial fluid, regulate the levels of serum inflammatory factors, and it has good safety.

Key words: knee osteoarthritis; parecoxib; intra-articular injection; cytokines; clinical efficacy

膝骨关节炎是一种退行性骨关节疾病,常见于老年人群,以关节基质崩解、软骨细胞减少为主要特征,致畸率和致残率均较高^[1]。膝骨关节炎临床治疗方式较

多,包括运动和物理疗法、西药消炎镇痛、中药及中医针灸、关节置换术等。以抗炎镇痛为主的药物是目前临床常用的西医治疗手段,如塞来昔布、洛索洛芬钠、双

*基金项目:湖北省自然科学基金[2019CFB112]。

第一作者:李绪贵,男,硕士,主任医师,研究方向为骨质疏松,(电子信箱)lxg123789789@163.com。

氯芬酸钠等,抗炎镇痛优势明显,但长期口服安全性有待提高,关节腔内注射用药可发挥局部用药优势,也是一种常用的给药方法^[2]。目前,药物治疗尚不能治愈膝骨关节炎,仅可缓解患者早期临床症状,改善膝关节功能,延缓疾病进展。帕瑞昔布为环氧合酶2特异性抑制剂,抗炎镇痛效果良好,多用于膝关节置换术后镇痛,用于治疗早期膝骨关节炎的报道较少^[3]。本研究中探讨了关节腔内注射帕瑞昔布对膝骨关节炎患者血清及关节滑液细胞因子水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合膝骨关节炎的诊断标准^[4];Kellgren - Lawrence 分级为2~3级^[5];年龄大于50岁;能正常交流,依从性较好。研究方案获医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:近期已有相关治疗;对本研究中所用药物过敏;既往膝关节骨折或有手术史;合并感染;精神疾病及心、肝、肾等器质性疾病。

病例选择与分组:选取湖北六七二中西医结合骨科医院2018年1月至2020年1月收治的膝骨关节炎患者110例,入组患者按就诊顺序编号,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各55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($n = 55$)

Tab. 1 Comparison of patients' general data between the two groups ($n = 55$)

组别	性别[例(%)]		合并症[例(%)]		年龄	病程	体质量指数
	男	女	糖尿病	高血压	($\bar{X} \pm s$, 岁)	($\bar{X} \pm s$, 年)	($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)
对照组	21(38.18)	34(61.82)	4(7.27)	6(10.91)	61.22 ± 6.54	3.65 ± 1.15	25.21 ± 4.04
观察组	24(43.64)	31(56.36)	3(5.45)	7(12.73)	61.08 ± 6.77	3.36 ± 1.21	25.43 ± 3.95
χ^2/t 值	0.338		0.153	0.087	0.110	1.288	0.289
P 值	0.561		0.696	0.768	0.912	0.200	0.773

1.2 方法

对照组患者给予合理饮食、规律生活指导,减轻体重,避免过重负荷运动和高强度劳动,必要时使用手杖等减轻关节负荷;同时口服塞来昔布胶囊(Pfizer Pharmaceuticals LLC, 国药准字J20140072,规格为每粒0.2 g),每次0.2 g,每日1次,疼痛较重者每日0.4 g;盐酸氨基葡萄糖胶囊(浙江诚意药业股份有限公司,国药准字H20060748,规格为每粒0.24 g <以盐酸氨基葡萄糖计>),每次0.48 g,每日3次。观察组患者盐酸氨基葡萄糖胶囊用法用量同对照组,注射用帕瑞昔布钠(湖南科伦制药有限公司,国药准字H20173309,规格为每支20 mg <按C₁₉H₁₈N₂O₄S计>)40 mg,加入3 mL 0.9%

氯化钠注射液中溶解,平卧、伸直患肢,于髌骨外侧消毒穿刺,向中央倾斜进针,抽取关节液少量,注入帕瑞昔布溶液,完成注射后指导患者活动关节,促使药液均匀分布于膝关节内,每隔2周1次。两组均治疗6周。

1.3 观察指标

症状消失时间:记录患者治疗后疼痛、关节肿胀、僵硬等症状的消失时间。

关节滑液细胞因子:于治疗前及治疗后4周抽取患者膝关节滑液少量,采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定前列腺素E₂(PGE₂)和神经生长因子(NGF)水平,使用酶标仪分别于410 nm和150 nm波长处测定吸光度,重复测量3次,取平均值,按试剂盒说明书进行操作。

血清细胞因子:于治疗前及治疗后4周,抽取患者空腹静脉血各3 mL,离心(转速为3 000 r/min)15 min,分离血清,采用ELISA法测定血清白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。

膝关节功能:治疗前及治疗后3周和6周,采用膝关节功能评分量表(KSS)评估患者膝关节功能状况。膝关节功能评分分为行走情况、上下楼梯情况和功能缺陷,按行走评分+上下楼梯评分-功能缺陷评分计算总分,分值0~100分,计算分值为负值视为0分。60分以下为差,60~69分、70~84分、85分以上分别为可、良、优^[6]。

不良反应:记录治疗期间发生的药品不良反应,包括恶心、呕吐、腹痛、疲倦、失眠、血压升高、背痛。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行Fisher检验和 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;重复测量数据比较采用重复测量方差分析。所有检测均为双侧检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

3 讨论

膝骨关节炎患者后期常出现蹲起困难、下肢屈伸活动受限,严重者行走困难,日常生活受到严重影响^[7]。目前,膝骨关节炎的发病机制尚未完全阐明,一般认为与膝关节机械损伤、滑膜炎性增生、膝关节软骨退行性病变导致的生物力学紊乱有关,治疗以保护软骨、抗炎、抑制滑膜炎性增生分泌的细胞因子对疾病进展的促进作用为主^[8-9]。治疗药物包括抗炎镇痛药物、关节软骨保护剂,但无法完全控制疾病进展,整体疗效不佳,只能缓解非手术患者的临床症状、延缓疾病进展^[10]。塞来昔布和帕瑞昔布均是环氧合酶2特异性抑

表2 两组患者关节滑液细胞因子和血清细胞因子水平比较($\bar{X} \pm s, \text{pg/mL}, n = 55$)

Tab. 2 Comparison of levels of cytokines in synovial fluid and serum between the two groups ($\bar{X} \pm s, \text{pg/mL}, n = 55$)

组别	PGE ₂		NGF		IL-6		IL-10		TNF-α	
	治疗前	治疗后4周	治疗前	治疗后4周	治疗前	治疗后4周	治疗前	治疗后4周	治疗前	治疗后4周
观察组	88.75 ± 23.24	29.24 ± 10.52 [*]	92.26 ± 25.26	28.62 ± 8.85 [*]	385.65 ± 32.44	145.26 ± 25.37 [*]	6.58 ± 1.27	9.74 ± 1.55 [*]	4.21 ± 1.08	1.49 ± 0.32 [*]
对照组	87.86 ± 24.31	35.26 ± 12.33 [*]	91.88 ± 23.87	32.36 ± 9.57 [*]	384.87 ± 32.68	173.25 ± 27.42 [*]	6.59 ± 1.32	8.57 ± 1.46 [*]	4.22 ± 1.12	1.74 ± 0.41 [*]
t值	0.196	2.755	0.081	2.128	0.126	5.557	0.040	4.075	0.048	3.565
P值	0.845	0.007	0.936	0.036	0.900	<0.001	0.968	<0.001	0.962	0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those before treatment,* $P < 0.05$.

表3 两组患者症状消失时间比较($\bar{X} \pm s, \text{d}, n = 55$)

Tab. 3 Comparison of disappearance time of symptoms between the two groups ($\bar{X} \pm s, \text{d}, n = 55$)

组别	疼痛消失	关节肿胀消失	僵硬消失
观察组	16.35 ± 3.52	21.42 ± 5.75	28.33 ± 5.88
对照组	19.03 ± 4.65	24.54 ± 5.26	32.74 ± 6.03
t值	3.408	2.969	3.883
P值	0.001	0.004	<0.001

表4 两组患者膝关节功能评分比较($\bar{X} \pm s, \text{分}, n = 55$)

Tab. 4 Comparison of knee joint function scores between the two groups ($\bar{X} \pm s, \text{point}, n = 55$)

组别	治疗前	治疗后3周	治疗后6周	F值	P值
观察组	56.75 ± 5.52	67.25 ± 6.12 [*]	76.52 ± 6.23 [#]	$F_{\text{组间}} = 25.341$	$P_{\text{组间}} < 0.001$
对照组	57.33 ± 5.64	64.51 ± 5.94 [*]	72.77 ± 6.05 [#]	$F_{\text{时间}} = 51.275$	$P_{\text{时间}} < 0.001$
t值	0.545	2.383	3.202	$F_{\text{交互}} = 40.054$	$P_{\text{交互}} < 0.001$
P值	0.587	0.019	0.002		

注:与本组治疗前比较, $t = 9.448, 6.501, ^*P < 0.001$;与本组治疗后3周比较, $t = 17.615, 13.844, ^{\#}P < 0.001$ 。

Note: Compared with those before treatment, $t = 9.448, 6.501, ^*P < 0.001$; Compared with those after three weeks of treatment, $t = 17.615, 13.844, ^{\#}P < 0.001$.

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 55$]

Tab. 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case(%), $n = 55$]

组别	恶心	呕吐	腹痛	疲倦	失眠	血压升高	背痛	合计
观察组	1(1.82)	0(0)	0(0)	1(1.82)	1(1.82)	1(1.82)	1(1.82)	5(9.09)
对照组	4(7.27)	3(5.45)	3(5.45)	3(5.45)	0(0)	0(0)	0(0)	13(23.64)
χ^2 值	-	-	-	-	-	-	-	4.251
P值	0.170	0.079	0.079	0.308	0.315	0.315	0.315	0.039

注: - 为 Fisher 检验。

Note: - refers to Fisher's test.

制剂,塞来昔布为口服抗炎药,在治疗关节炎时常会引起多种药品不良反应,严重影响治疗依从性;帕瑞昔布是注射制剂,适合部分不能口服用药的患者^[11]。

由表3可知,观察组患者治疗后的疼痛、膝关节肿胀和僵硬的消失时间均显著短于对照组,表明帕瑞昔布通过在膝关节腔内注射给药,可将药物聚集于患部,

发挥局部用药的优势,相对于口服用药,可达到快速镇痛、消炎的作用。由表2可知,观察组患者治疗4周后关节滑液中PGE₂和NGF水平均显著低于对照组。既往研究中对镇痛效果的评估主要采用视觉模拟评分法,但采用膝关节滑液中的致痛因子水平评估镇痛效果的方法更客观。NGF为介导炎性疼痛和神经疼痛的介质,在机体产生和维持疼痛的过程中发挥重要作用,当膝关节关节炎发生时关节内会发现滑膜炎,刺激滑膜层的神经末梢,引起疼痛,NGF参与此过程^[12]。PGE₂可参与机体炎性活动,增加疼痛敏感性,并对人体关节软骨组织的合成和代谢具有抑制作用^[13]。

由表2可知,观察组患者治疗后血清IL-6和TNF-α水平均显著低于对照组,而IL-10水平显著高于对照组。膝关节关节炎发生后,TNF-α被多种细胞分泌,并与其受体结合激活信号通路(如核因子κB),促使细胞分泌IL-6和白细胞介素8等一系列促炎因子,引起炎性级联反应,抑制IL-10、白细胞介素4等抑炎因子的释放。使用抗炎镇痛药物可抑制前列腺素、IL-6生成,减轻炎性反应,促进IL-10释放,而关节腔内注射帕瑞昔布可发挥局部用药的优势,能更快地减轻机体炎性反应。由表4可知,治疗后不同时间观察组患者KSS评分均显著高于对照组,表明膝关节腔内注射帕瑞昔布能更快改善膝关节功能,这与鲁璐等^[14]的研究结果一致。由表5可知,治疗期间观察组不良反应发生率显著低于对照组,口服非甾体抗炎药使用频次较高,药品不良反应较多;而关节腔内注射用药频次较少,也无需经过消化道吸收,药品不良反应发生率相对较低。

综上所述,膝关节腔内注射帕瑞昔布可快速改善膝关节关节炎患者的临床症状和膝关节功能,调节血清炎性因子水平,降低关节滑液致痛因子水平,且安全性良好。

参考文献

[1] 李民仆,胡佳琦,温春蕾,等. 膝关节骨性关节炎射频治疗研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志,2020,26(1):61-65.
[2] KAN HS, CHAN PK, CHIU KY, et al. Non-surgical treatment