

氟尿嘧啶联合对乙酰氨基酚治疗膝骨性关节炎的疗效和安全性及对相关指标的影响^Δ

任少琳^{1*}, 彭磊², 程少文², 蒋翠芸¹(1.海南医学院第一附属医院药学部,海口 570102;2.海南医学院第一附属医院创伤医学中心,海口 570102)

中图分类号 R451 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)02-0249-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.02.22

摘要 目的:观察氟尿嘧啶联合对乙酰氨基酚治疗膝骨性关节炎的疗效和安全性及对相关指标的影响。方法:选取2015年3月—2018年3月我院收治的115例膝骨性关节炎患者,按用药方案的不同分为对照组(57例)和观察组(58例)。对照组患者给予对乙酰氨基酚片0.3 g,口服,每日3次,连用8周;观察组患者在对照组治疗的基础上给予氟尿嘧啶注射液0.075 g,关节腔内注射,每周1次,4次为1个疗程,共治疗2个疗程。观察两组患者的临床疗效,治疗前后的视觉模拟评分(VAS)、Lysholm膝关节评分、Fugl-Meyer运动功能积分法(FMA)评分、Barthel指数、世界卫生组织(WHO)生存质量测定表(QOL-BREF)评分及不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率为94.83%,显著高于对照组的78.95%($P<0.05$)。治疗前,两组患者VAS评分、Lysholm膝关节评分、FMA评分、Barthel指数及QOL-BREF评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者VAS评分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;Lysholm膝关节评分、FMA评分、Barthel指数及QOL-BREF评分均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),且治疗期间均未见严重不良反应发生。结论:氟尿嘧啶联合对乙酰氨基酚可显著提高膝骨性关节炎患者的疗效,可改善其膝关节功能、运动功能、生活自理能力和生活质量,且未增加不良反应的发生。

关键词 氟尿嘧啶;对乙酰氨基酚;关节腔内注射;膝骨性关节炎;疗效;安全性;膝关节功能;运动功能;生活自理能力;生活质量

Efficacy and Safety of Fluorouracil Combined with Paracetamol in the Treatment of Knee Osteoarthritis and Its Effects on Related Indexes

REN Shaolin¹, PENG Lei², CHENG Shaowen², JIANG Cuiyun¹(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China; 2. Traumatic Medicine Center, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China)

- view of the literature[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(5):525-532.
- [8] XIE HJ, GRISKEVICIUS L, BROBERG U, et al. Alteration of pharmacokinetics of cyclophosphamide and suppression of the cytochrome P₄₅₀ genes by ciprofloxacin[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 31(3):197-203.
- [9] GULEN M, AY MO, AVCI A, et al. Levofloxacin-induced hepatotoxicity and death[J]. *Am J Ther*, 2015, 22(3):e93-e96.
- [10] GOETZ M, GALLE PR, SCHWARTING A. Non-fatal acute liver injury possibly related to high-dose ciprofloxacin[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2003, 22(5):294-296.
- [11] 宋方,何晓静,菅凌燕.氟喹诺酮类抗菌药物群体药动学/药效学的研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(21):1862-1866.
- [12] GONZÁLEZ CARRO P, HUIDOBRO ML, ZABALA AP, et al. Fatal subfulminant hepatic failure with ofloxacin[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000. DOI:10.1111/j1572-0241.2000.02118x.
- [13] KAYE JA, CASTELLSAGUE J, BUI CL, et al. Risk of acute liver injury associated with the use of moxifloxacin and other oral antimicrobials: a retrospective, population-based cohort study[J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(4):336-349.
- [14] SCHMELTZER PA, KOSINSKI AS, KLEINER DE, et al. Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States[J]. *Liver Int*, 2015, 36(4):603-609.
- [15] 吴玉华,武谦虎.抗结核药致肝损害1 949例文献分析[J]. *西北药学杂志*, 2015, 30(6):750-753.
- [16] 吴光亮.喹诺酮类药物不良反应及其机制研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2006, 23(8):753-756.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81460339)

* 副主任药师。研究方向:医院药学、药事管理。E-mail: rshaolin@163.com

(收稿日期:2018-04-08 修回日期:2018-11-07)

(编辑:张元媛)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of fluorouracil combined with paracetamol in the treatment of knee osteoarthritis and its effects on related indexes. METHODS: Totally 115 patients with knee osteoarthritis admitted to our hospital from March 2015 to March 2018 were divided into control group (57 cases) and observation group (58 cases) according to medication plan. Control group was given Paracetamol tablets 0.3 g orally, 3 times a day, for consecutive 8 weeks. Observation group was additionally given intra-articular injection of Fluorouracil injection 0.075 g on the basis of control group, once a week, 4 times as a treatment course, for 2 courses in total. Clinical efficacies, VAS scores, Lysholm knee scores, Fugl-Meyer Assessment (FMA) scores, Barthel indexes, WHO QOL-BREF scores before and after treatment and the occurrence of ADR of 2 groups were observed. RESULTS: The total response rate of observation group was 94.83%, which was significantly higher than 78.95% of control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in VAS score, Lysholm knee scores, FMA scores, Barthel index or QOL-BREF scores between 2 groups ($P > 0.05$). After treatment, VAS scores of 2 groups were significantly lower than before treatment, and the observation group was lower than the control group; Lysholm knee scores, FMA scores, Barthel indexes and QOL-BREF scores were significantly higher than the same group before treatment, and observation group was significantly higher than control group ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P > 0.05$). No severe ADR was found in 2 groups during treatment. CONCLUSIONS: Fluorouracil combined with paracetamol can significantly improve therapeutic efficacy of patients with knee osteoarthritis, and can significantly improve knee function, motor function, self-care ability and quality of life without increasing the occurrence of ADR.

KEYWORDS Fluorouracil; Paracetamol; Intra-articular injection; Knee osteoarthritis; Efficacy; Safety; Knee function; Motor function; Self-care ability; Quality of life

膝骨性关节炎是临床常见的骨退行性疾病,发病率较高,常见于中老年人,临床主要表现为患者膝关节疼痛、僵硬、肿胀及活动功能和范围受限,严重者可进行性发展而出现膝关节内翻、屈曲变形等^[1]。目前,膝骨性关节炎的治疗主要以抗炎止痛、延缓病情进展、提高患者生活质量及避免关节畸形为基本原则^[2]。药物治疗是膝骨性关节炎的一线治疗方法。对乙酰氨基酚为解热镇痛药,虽然该药可有效改善膝骨性关节炎患者的症状,提高患者生活质量,且副作用较小,但抗炎效果较差,不宜长期使用^[3]。氟尿嘧啶为治疗膝骨性关节炎的一种较新的治疗药,具有显著的镇痛作用,可改善膝关节功能,起效快,维持时间长,疗效佳^[4]。有研究认为,单用氟尿嘧啶或对乙酰氨基酚治疗膝骨性关节炎,具有较好的治疗效果,因此推测二者联用可能会有更好的疗效^[5-6]。为此,笔者观察了氟尿嘧啶联合对乙酰氨基酚治疗膝骨性关节炎的疗效和安全性及对相关指标的影响,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《实用骨科学》(第4版)^[7]中膝骨性关节炎的诊断标准;(2)单侧膝关节发病;(3)年龄18~80岁。

排除标准:(1)合并风湿性或类风湿关节炎者;(2)严重膝关节畸形或关节强直者;(3)膝部皮肤有破损或感染者;(4)对本研究所用药物过敏者;(5)有严重脏器损害或严重原发病者;(6)有精神病史或遗传性精神病史者;(7)妊娠期或哺乳期妇女。

1.2 资料来源

回顾性分析2015年3月—2018年3月我院收治的

115例膝骨性关节炎患者资料,按用药方案的不同分为对照组(57例)和观察组(58例)。其中,对照组男性25例、女性32例,平均年龄(61.63 ± 8.23)岁,病程9个月~15年、平均(10.01 ± 4.50)年;观察组男性24例、女性34例,平均年龄(61.22 ± 9.02)岁,病程8个月~16年、平均(10.06 ± 4.41)年。两组患者性别、年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

1.3 治疗方法

对照组患者给予对乙酰氨基酚片(东北制药集团沈阳第一制药有限公司,批准文号:国药准字H21020448,规格:0.3 g)0.3 g,口服,每日3次,连用8周;观察组患者在对照组治疗的基础上给予氟尿嘧啶注射液(天津金耀药业有限公司,批准文号:国药准字H12020959,规格:10 mL:0.25 g)0.075 g,关节腔内注射^[6],每周1次,4次为1个疗程,共治疗2个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 视觉模拟评分(VAS) VAS评分用于评价患者的疼痛程度,评分范围为0~10分,0分为无痛,10分为剧痛,分数越高表示疼痛程度越严重^[8]。

1.4.2 Lysholm膝关节评分 Lysholm膝关节评分用于评价患者的膝关节功能恢复情况,评分范围为0~100分,以疼痛、不安定度、闭锁感、肿胀度、跛行程度、楼梯攀爬、蹲姿、支撑物使用等方面评价患者的膝关节功能,分数越高表示膝关节功能恢复越好^[9]。

1.4.3 Fugl-Meyer运动功能积分法(FMA)评分 FMA评分用于评价患者的运动功能,评分范围为0~100分,100分为运动功能完全正常,96~99分为轻度运动障碍,85~95分为中度运动障碍,50~84分为明显运动障

碍, <50分为严重运动障碍^[10]。

1.4.4 Barthel指数 Barthel指数用于评价患者的生活自理能力,评分范围为0~100分,分数越高表示患者生活自理能力越好^[11]。

1.4.5 世界卫生组织(WHO)生存质量测定表(QOL-BREF)评分 QOL-BREF评分用于评价患者的生活质量,包括生理、心理、环境、社会4个方面共24个问题,及生活质量主观感觉和健康状况主观感觉2个方面共2个问题,合计26个问题。采用5级评分制,根据患者预后恢复情况从低到高,分别记为1~5分,1分为恶化,2分为预后差,3分为无好转,4分为好转,5分为痊愈,分数越高表示患者生活质量越好^[12]。

1.4.6 不良反应 两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准

显效:疗效指数 $\geq 75\%$;有效:疗效指数 $50\% \sim 74\%$;好转:疗效指数 $25\% \sim 49\%$;无效:疗效指数 $< 25\%$ ^[6]。总有效率=(显效例数+有效例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$ 。疗效指数=(治疗后Lysholm膝关节评分-治疗前Lysholm膝关节评分)/治疗后Lysholm膝关节评分 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用SPSS 21.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料和等级资料以例数或率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率为94.83%,对照组患者总有效率为78.95%,观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups

组别	n	显效,例	有效,例	好转,例	无效,例	总有效率,%
对照组	57	12	16	17	12	78.95
观察组	58	17	22	16	3	94.83*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后VAS评分和Lysholm膝关节评分比较

治疗前,两组患者VAS评分、Lysholm膝关节评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者VAS评分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;Lysholm膝关节评分均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

2.3 两组患者治疗前后FMA评分、Barthel指数及QOL-BREF评分比较

表2 两组患者治疗前后VAS评分和Lysholm膝关节评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 2 Comparison of VAS and Lysholm scores between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	VAS评分		Lysholm膝关节评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	57	7.05 \pm 1.44	4.93 \pm 1.68*	55.44 \pm 10.21	72.92 \pm 9.82*
观察组	58	7.08 \pm 1.67	3.25 \pm 1.07**	56.47 \pm 9.94	88.67 \pm 8.83**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

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

治疗前,两组患者FMA评分、Barthel指数及QOL-BREF评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者FMA评分、Barthel指数、QOL-BREF评分均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后FMA评分、Barthel指数及QOL-BREF评分比较

Tab 3 Comparison of FMA scores, Barthel indexes and QOL-BREF scores between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	FMA评分		Barthel指数		QOL-BREF评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	57	28.52 \pm 8.83	30.62 \pm 7.97*	44.39 \pm 4.27	47.20 \pm 4.36*	44.75 \pm 5.63	45.27 \pm 5.79*
观察组	58	27.92 \pm 8.73	33.44 \pm 8.78**	44.63 \pm 4.39	51.39 \pm 4.63**	44.27 \pm 5.72	48.73 \pm 6.63**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

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

2.4 不良反应

观察组患者出现1例注射部位轻微红肿疼痛,但能耐受,经治疗后得以缓解,另有2例恶心、1例厌食,不良反应发生率为6.90%。对照组患者出现3例恶心、2例厌食,不良反应发生率为8.77%。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗期间均未见严重不良反应发生。

3 讨论

膝骨性关节炎是一种慢性、进行性疾病,发病率较高,主要以关节软骨破坏、软骨骨质硬化、边缘性软骨形成等为其病理进程,严重者甚至可发展为关节畸形^[1]。初期主要表现为关节疼痛,后期可逐渐发展为关节肿胀、僵硬等,限制关节的活动范围和功能,影响患者的生活质量^[13]。因此,针对膝骨性关节炎的治疗主要以减轻或消除患者疼痛、改善或恢复关节功能、矫正畸形及提高患者生活质量为主。目前,膝骨性关节炎的治疗方案分为手术治疗和保守治疗。初始治疗一般采用保守治疗,如药物治疗^[14]和现代康复治疗^[15]。关节腔内注射给药属于局部用药,可直接作用于关节,是治疗膝骨性关节炎中使用最多和最有效的方法之一^[16]。由于软骨组织无血管分布,口服给药方式后药物到达软骨周围的浓度较低,不仅难以达到预期效果,还会增加给药剂量,以

致增加不良反应发生的风险。有研究发现,关节腔内注射给药可使药物直达病灶,发挥最大的治疗作用^[6]。

氟尿嘧啶为嘧啶类氟化物,是细胞毒性抗肿瘤药物,也是细胞毒性抗代谢药物,其作用于细胞增殖周期的S期^[17],可特异性地作用于增生的滑膜细胞(机制是抑制其脱氧核糖核酸合成,而终止有丝分裂)以抑制滑膜细胞增殖,减少细胞炎症因子,如白细胞介素1、白细胞介素6和肿瘤坏死因子 α 的分泌来控制炎症;此外,该药还可减少基质金属蛋白酶的诱导和生成,减轻和缓解对软骨的破坏。柳霞等^[4]研究认为,氟尿嘧啶不会抑制正常的软骨细胞和滑膜细胞,这有利于正常软骨细胞外基质的合成和恢复。另有研究报道,氟尿嘧啶可抑制滑膜纤维化,改善关节软骨生存的微环境^[6]。

对乙酰氨基酚为常用的乙酰苯胺类解热镇痛药,因其价格低廉、疗效好、副作用小而被临床用于治疗骨关节炎^[18]。其药理机制为通过抑制前列腺素等的合成和释放,提高疼痛阈值而达到镇痛的目的^[19]。但因该药无抗炎作用,需与其他抗炎药物联用,以在提高疼痛阈值的同时抑制炎症反应,促进骨及软骨组织的修复^[5]。

本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义。这提示氟尿嘧啶联合对乙酰氨基酚治疗膝骨性关节炎可显著提高疗效。治疗后,两组患者VAS评分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;Lysholm膝关节评分均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义。这提示氟尿嘧啶联合对乙酰氨基酚的镇痛效果显著,可促进患者膝关节功能的恢复。治疗后,两组患者FMA评分、Barthel指数、QOL-BREF评分均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义。这提示氟尿嘧啶联合对乙酰氨基酚可改善患者的运动功能、生活自理能力和生活质量。在安全性方面,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。这提示加用氟尿嘧啶未增加不良反应的发生。

综上所述,氟尿嘧啶联合对乙酰氨基酚可显著提高膝骨性关节炎患者的疗效,可改善其膝关节功能、运动功能、生活自理能力和生活质量,且未增加不良反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小、研究中心单一,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] 马伟涛,张富运.降钙素联合盐酸氨基葡萄糖治疗膝骨性关节炎的临床效果研究[J].北方药学,2018,15(7):64-65.
[2] 杨永菊,张师饶,关雪峰.膝骨性关节炎治疗最新进展[J].世界中西医结合杂志,2018,13(4):589-592.
[3] 施文,王永铭,李端,等.对乙酰氨基酚与非甾体抗炎药治疗骨关节炎的疗效和安全性的观察[J].中国疼痛医学杂志,2004,10(6):327-331.

[4] 柳霞,张弘,李柱.氟尿嘧啶关节腔注射治疗膝骨关节炎伴关节积液30例临床研究[J].中国医药导报,2012,9(31):63-64,67.
[5] 颜江柱.羟考酮/对乙酰氨基酚的药理机制与临床应用进展[J].中国新药杂志,2014,23(14):1658-1664.
[6] 张铁刚,于龙光,罗民,等.5-氟尿嘧啶腔内注射合中药内服外熨治疗膝关节滑膜炎90例[J].中国中医骨伤科杂志,2015,23(6):61-63.
[7] 胥少汀,葛宝丰,徐印权,等.实用骨科学[M].4版.北京:人民军医出版社,2012:1001-1109.
[8] 师秀琴,王秀清,吕新全.玻璃酸钠联合氨基葡萄糖治疗膝骨性关节炎疗效观察[J].医药论坛杂志,2009,30(1):64-66.
[9] 许美娟,冯献礼,林世磅.玻璃酸钠联合氨基葡萄糖治疗膝关节骨性关节炎的临床观察[J].中国药房,2015,26(21):2941-2943.
[10] 赵传喜,刘欣,吴淮,等.关节镜清术配合补肾强筋胶囊治疗退行性膝关节炎远期疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2012,21(33):3713-3714.
[11] 张国忠,何冀川.玻璃酸钠联合曲安奈德治疗髌骨性关节炎疗效分析[J].中国医药,2012,7(z1):38-39.
[12] WANG SM, LEI HY, HUANG KJ, et al. Pathogenesis of enterovirus 71 brainstem encephalitis in pediatric patients: roles of cytokines and cellular immune activation in patients with pulmonary edema[J]. *J Infect Dis*, 2003, 188(4):564-570.
[13] 潘勇,祝健,卢华斌.白细胞介素6、白细胞介素17、白细胞介素23与膝骨性关节炎患者病情活动的相关性研究[J].中国卫生检验杂志,2018,28(11):1395-1396.
[14] 肖壮,唐涛,孙先润,等.骨关节炎治疗药物的研究进展[J].中国药房,2016,27(35):5037-5040.
[15] 毕素清,刘轶智.综合康复治疗膝骨性关节炎的疗效观察[J].疾病监测与控制,2017,11(8):661-663.
[16] 林承宇,陈海鹏,陈凯.膝骨性关节炎非手术治疗进展[J].风湿病与关节炎,2018,7(6):71-75.
[17] 高丽丽,庞国勋.氟尿嘧啶类衍生物的设计、合成及其抗肿瘤活性研究[J].中南药学,2018,16(4):484-487.
[18] RILLO O, RIERA H, ACOSTA C, et al. PANLAR consensus recommendations for the management in osteoarthritis of hand, hip, and knee[J]. *J Clin Rheumatol*, 2016, 22(7):345-354.
[19] 丁国强.盐酸氨基葡萄糖与对乙酰氨基酚治疗膝骨性关节炎的临床疗效观察[J].华西医学,2013,28(12):1840-1842.

(收稿日期:2018-07-09 修回日期:2018-11-19)

(编辑:陈宏)