

玻璃酸钠膝关节腔注射联合骨瓜提取物穴位注射治疗 Kellgren - Lawrence Ⅲ、Ⅳ级膝骨关节炎的临床研究

李腾辉, 陈民

(广东省人民医院, 广东 广州 510080)

摘要 目的: 观察玻璃酸钠膝关节腔注射联合骨瓜提取物穴位注射治疗 Kellgren - Lawrence Ⅲ、Ⅳ级膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA) 的临床疗效及安全性。方法: 将 80 例 Kellgren - Lawrence Ⅲ、Ⅳ级单侧 KOA 患者随机分为联合治疗组和玻璃酸钠组, 每组 40 例。2 组患者均行膝关节腔玻璃酸钠注射治疗, 联合治疗组在此基础上行骨瓜提取物穴位注射治疗。玻璃酸钠膝关节腔注射和骨瓜提取物穴位注射治疗均每周 1 次, 连续治疗 5 次。采用 KOA 治疗效果判定标准(JOA) 从步行能力、上下楼梯能力、膝关节活动情况、膝关节肿胀情况 4 个方面评定临床疗效, 并观察治疗期间 2 组患者不良反应的发生情况。结果: 所有患者均顺利完成治疗, 均未发生严重不良反应。治疗前 2 组患者的步行能力、上下楼梯能力、膝关节活动情况、膝关节肿胀情况评分比较, 组间差异均无统计学意义[(19.000 ± 5.570) 分, (18.500 ± 5.454) 分, $t=0.539$, $P=0.593$; (11.000 ± 5.089) 分, (10.875 ± 5.417) 分, $t=0.374$, $P=0.711$; (21.375 ± 6.404) 分, (20.875 ± 5.534) 分, $t=1.160$, $P=0.253$; (5.250 ± 2.762) 分, (5.625 ± 2.579) 分, $t=-1.356$, $P=0.183$]。治疗结束后 2 组患者的步行能力评分和上下楼梯能力评分均提高($t=-9.844$, $P=0.000$; $t=-11.590$, $P=0.000$; $t=-14.811$, $P=0.000$; $t=-13.432$, $P=0.000$), 联合治疗组的评分均高于玻璃酸钠组[(24.625 ± 4.986) 分, (22.375 ± 4.934) 分, $t=3.635$, $P=0.002$; (18.500 ± 4.696) 分, (17.000 ± 4.777) 分, $t=3.122$, $P=0.003$]。治疗结束后 2 组患者的膝关节活动情况均无明显改善($t=-1.862$, $P=0.070$; $t=-0.710$, $P=0.482$); 2 组治疗结束后的膝关节活动评分比较, 差异无统计学意义[(22.250 ± 6.883) 分, (21.500 ± 5.905) 分, $t=0.813$, $P=0.421$]。治疗结束后 2 组患者的膝关节肿胀评分均较治疗前提高($t=-3.122$, $P=0.003$; $t=-2.082$, $P=0.044$); 2 组治疗结束后的膝关节肿胀评分比较, 差异无统计学意义[(6.250 ± 2.193) 分, (6.125 ± 2.399) 分, $t=0.443$, $P=0.660$]。结论: 玻璃酸钠膝关节腔注射联合骨瓜提取物穴位注射可有效减轻 Kellgren - Lawrence Ⅲ、Ⅳ级 KOA 患者的膝关节肿胀和日常活动时的疼痛程度, 改善日常活动能力, 具有较高的安全性, 但对于患者的膝关节活动度改善无明显作用, 在减轻患者日常活动时疼痛方面的疗效优于单纯玻璃酸钠膝关节腔注射治疗。

关键词 骨关节炎; 膝; 注射; 关节内; 透明质酸; 骨瓜提取物; 水针; 临床试验

Clinical study on intra-articular injection of sodium hyaluronate combined with acupoint injection of Gugua extracts for treatment of Kellgren - Lawrence grade Ⅲ and Ⅳ knee osteoarthritis

LI Tenghui, CHEN Min

Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, Guangdong, China

ABSTRACT **Objective:** To observe the clinical curative effect and safety of intra-articular injection of sodium hyaluronate combined with acupoint injection of Gugua (骨瓜) extracts for treatment of Kellgren - Lawrence grade Ⅲ and Ⅳ knee osteoarthritis (KOA). **Methods:** Eighty patients with Kellgren - Lawrence grade Ⅲ or Ⅳ unilateral KOA were randomly divided into combination therapy group and sodium hyaluronate group, 40 cases in each group. The sodium hyaluronate were injected into the knee joint cavity of patients in both of the 2 groups, meanwhile, the Gugua extracts were injected into acupoint injection of patients in combination therapy group. The intra-articular injection of sodium hyaluronate and acupoint injection of Gugua extracts were performed once a week for consecutive 5 times. Walking ability, stair ambulation ability, knee joint motion and knee swelling were evaluated and used as the measure of curative effects according to therapeutic effect criterion of KOA made by Japanese orthopaedic association, and the adverse reactions were observed during the treatment period. **Results:** The treatment were finished successfully in all the patients and no severe adverse reactions were found. There was no statistical difference in walking ability, stair ambulation ability, knee joint motion and knee swelling between the 2 groups before the treatment (19.000 ± 5.570 vs 18.500 ± 5.454 points, $t=0.539$, $P=0.593$; 11.000 ± 5.089 vs 10.875 ± 5.417 points, $t=0.374$, $P=0.711$; 21.375 ± 6.404 vs 20.875 ± 5.534 points, $t=1.160$, $P=0.253$; 5.250 ± 2.762 vs 5.625 ± 2.579 points, $t=-1.356$,

$P=0.183$). The scores of walking ability and stair ambulation ability increased in both of the 2 groups after the end of the treatment ($t = -9.844, P=0.000; t = -11.590, P=0.000; t = -14.811, P=0.000; t = -13.432, P=0.000$), and the scores were higher in combination therapy group compared to sodium hyaluronate group (24.625 \pm 4.986 vs 22.375 \pm 4.934 points, $t = 3.635, P=0.002$; 18.500 \pm 4.696 vs 17.000 \pm 4.777 points, $t = 3.122, P=0.003$). No significant improvement were found in the knee joint motion in both of the 2 groups after the end of the treatment ($t = -1.862, P=0.070; t = -0.710, P=0.482$). There was no statistical difference in the scores of knee joint motion between the 2 groups after the end of the treatment (22.250 \pm 6.883 vs 21.500 \pm 5.905 points, $t = 0.813, P=0.421$). The knee joint swelling scores increased in both of the 2 groups after the end of the treatment ($t = -3.122, P=0.003; t = -2.082, P=0.044$) and there was no statistical difference in the knee joint swelling scores between the 2 groups (6.250 \pm 2.193 vs 6.125 \pm 2.399 points, $t = 0.443, P=0.660$). **Conclusion:** In treatment of Kellgren - Lawrence grade III and IV KOA, the therapy of intra-articular injection of sodium hyaluronate combined with acupoint injection of Gugua extracts can effectively reduce knee swelling and knee pain during daily activities, and improve daily locomotor activity with high safety, however, it has no significant effect on improvement of knee joint motion. It surpasses the monotherapy of knee intra-articular injection of sodium hyaluronate in relieving the knee pain during daily activities.

Key words osteoarthritis, knee; injections, intra-articular; hyaluronic acid; Gugua extracts; hydro-acupuncture; clinical trial

玻璃酸钠注射液膝关节腔注射是治疗膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)的常用方法,对早期 KOA 疗效显著,但对于 Kellgren - Lawrence 分级^[1] III、IV 级 KOA,单纯玻璃酸钠注射疗效有限^[2],需联合应用其他方法进行治疗。我们在临床中应用玻璃酸钠膝关节腔注射联合骨瓜提取物穴位注射治疗 Kellgren - Lawrence III、IV 级 KOA,并对其临床疗效及安全性进行了临床观察,现总结报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的患者共 80 例,均为 2014 年 3 月至 2015 年 3 月广东省人民医院中医正骨科门诊就诊的单侧 KOA 患者(Kellgren - Lawrence III、IV 级)。采用随机数字表将纳入研究的患者随机分为联合治疗组和玻璃酸钠组,每组 40 例。2 组患者基线资料比较,差异无统计学意义,有可比性(表 1)。试验方案经医院伦理委员会审核通过。

表 1 2 组 Kellgren - Lawrence III、IV 级 KOA 患者基线资料比较

| 组别 | 例数 | 性别(例) | | 年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) | Kellgren - Lawrence 分级(例) | |
|-------|----|------------------|----|--------------------------|---------------------------|------|
| | | 男 | 女 | | III 级 | IV 级 |
| 联合治疗组 | 40 | 14 | 26 | 67.45 \pm 13.01 | 22 | 18 |
| 玻璃酸钠组 | 40 | 17 | 23 | 65.67 \pm 14.14 | 25 | 15 |
| 检验统计量 | | $\chi^2 = 0.474$ | | $t = 0.584$ | $\chi^2 = 0.464$ | |
| P 值 | | 0.491 | | 0.561 | 0.496 | |

1.2 诊断标准 采用美国风湿病协会 1986 年提出的 KOA 诊断标准^[3]。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②单侧病变;③属 Kellgren - Lawrence 分级 III 级或 IV 级;④同意参与本研究,签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并膝关节肿瘤、结核、感染、类风湿关节炎、痛风者;②合并凝血功能异常、严重糖尿病或精神病患者;③对注射治疗有严重恐惧心理或不良反应者;④正在接受其他相关治疗者;⑤对治疗使用药物过敏者;⑥注射部位有明显皮肤疾患者。

2 方法

2.1 治疗方法 2 组患者均行膝关节腔玻璃酸钠注射。患者坐位,屈膝 90°,常规消毒,于膝关节外膝眼

处穿刺。如有积液,先抽出积液,然后缓慢注射玻璃酸钠注射液 2.5 mL(日本生化学工业株式会社生产,进口药品注册证号 H20090719),每周 1 次,连续注射 5 次。联合治疗组在膝关节腔玻璃酸钠注射治疗的基础上行骨瓜提取物穴位注射治疗。将注射用骨瓜提取物(哈尔滨圣泰生物制药有限公司生产,国药准字 H20051561)溶于 2 mL 注射用水中,选取膝关节周围双膝眼、梁丘、血海、委中、阳陵泉、阴陵泉、足三里、鹤顶、阿是穴等穴位中的 2 处进行穴位注射,每周 1 次,连续注射 5 次。

2.2 疗效及安全性评价方法 采用 KOA 治疗效果判定标准(JOA)^[4],从步行能力(30 分)、上下楼梯能力(25 分)、膝关节活动情况(35 分)及膝关节肿胀情

况(10分)4个方面评定临床疗效,满分100分,评分越高疗效越好。同时观察治疗期间2组患者不良反应的发生情况。

2.3 数据统计分析方法 采用SPSS 22.0统计软件对所得数据进行统计分析。2组患者性别、Kellgren - Lawrence分级的组间比较均采用 χ^2 检验,年龄、治疗前后JOA评分各单项指标的组间比较均采用两独立样本 t 检验,2组治疗前后JOA评分各单项指标的组内比较均采用配对 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

所有患者均顺利完成治疗,11例患者(联合治疗

组6例、玻璃酸钠组5例)出现注射部位胀痛不适,热敷后均可缓解,未发生严重不良反应。治疗前2组患者的步行能力、上下楼梯能力、膝关节活动情况、膝关节肿胀情况评分比较,组间差异均无统计学意义。治疗结束后2组患者的步行能力评分和上下楼梯能力评分均提高,联合治疗组的评分均高于玻璃酸钠组;治疗结束后2组患者的膝关节活动情况均无明显改善,2组治疗结束后的评分比较,差异无统计学意义;治疗结束后2组患者的膝关节肿胀评分均较治疗前提高,2组治疗结束后的评分比较,差异无统计学意义。见表2至表5。

表2 2组 Kellgren - Lawrence Ⅲ、Ⅳ级 KOA 患者治疗前后步行能力评分 $\bar{x} \pm s$,分

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗结束后 | t 值 | P 值 |
|-------|----|--------------------|--------------------|---------|-------|
| 联合治疗组 | 40 | 19.000 \pm 5.570 | 24.625 \pm 4.986 | -9.844 | 0.000 |
| 玻璃酸钠组 | 40 | 18.500 \pm 5.454 | 22.375 \pm 4.934 | -11.590 | 0.000 |
| t 值 | | 0.539 | 3.365 | | |
| P 值 | | 0.593 | 0.002 | | |

表3 2组 Kellgren - Lawrence Ⅲ、Ⅳ级 KOA 患者治疗前后上下楼梯能力评分 $\bar{x} \pm s$,分

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗结束后 | t 值 | P 值 |
|-------|----|--------------------|--------------------|---------|-------|
| 联合治疗组 | 40 | 11.000 \pm 5.089 | 18.500 \pm 4.696 | -14.811 | 0.000 |
| 玻璃酸钠组 | 40 | 10.875 \pm 5.417 | 17.000 \pm 4.777 | -13.432 | 0.000 |
| t 值 | | 0.374 | 3.122 | | |
| P 值 | | 0.711 | 0.003 | | |

表4 2组 Kellgren - Lawrence Ⅲ、Ⅳ级 KOA 患者治疗前后膝关节活动情况评分 $\bar{x} \pm s$,分

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗结束后 | t 值 | P 值 |
|-------|----|--------------------|--------------------|--------|-------|
| 联合治疗组 | 40 | 21.375 \pm 6.404 | 22.250 \pm 6.883 | -1.862 | 0.070 |
| 玻璃酸钠组 | 40 | 20.875 \pm 5.534 | 21.500 \pm 5.905 | -0.710 | 0.482 |
| t 值 | | 1.160 | 0.813 | | |
| P 值 | | 0.253 | 0.421 | | |

表5 2组 Kellgren - Lawrence Ⅲ、Ⅳ级 KOA 患者治疗前后膝关节肿胀评分 $\bar{x} \pm s$,分

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗结束后 | t 值 | P 值 |
|-------|----|-------------------|-------------------|--------|-------|
| 联合治疗组 | 40 | 5.250 \pm 2.762 | 6.250 \pm 2.193 | -3.122 | 0.003 |
| 玻璃酸钠组 | 40 | 5.625 \pm 2.579 | 6.125 \pm 2.399 | -2.082 | 0.044 |
| t 值 | | -1.356 | 0.443 | | |
| P 值 | | 0.183 | 0.660 | | |

4 讨论

玻璃酸钠作为关节滑液及软骨基质中的重要成分,关节腔玻璃酸钠注射可补充内源性玻璃酸钠,起到润滑关节、缓冲应力、保护软骨、促进软骨修复的作用,并能刺激机体产生正反馈反应促进内源性玻璃酸钠分泌,已广泛应用于OA的治疗^[5]。但对于较为严重的KOA,膝关节腔玻璃酸钠注射的疗效有限,常需联合应用其他治疗手段。但KOA患者以老年人多见,患者常合并多种疾病,不宜再应用口服药物。

中医学理论认为,KOA是由于长期劳损、气血亏虚、肝肾不足或外感风寒湿邪引起局部经络不通,气血瘀滞所导致的痹证^[6]。不通则痛,治疗上以“通”为关键。针刺治疗是中医学的精华部分,具有很好的宣通经络的作用^[7-8]。通过刺激膝关节周围穴位,还可解除膝关节周围保护性反射而导致的肌肉痉挛,通过矫正“伤筋”来“正骨”,恢复筋骨平衡^[9]。

骨瓜提取物注射剂是以猪四肢骨骼和葫芦科植物甜瓜的干燥成熟种子,经分别提取后制成的无菌冻

干品,主要含有多肽类骨代谢因子、甜瓜籽提取物、多种游离氨基酸、无机盐及多种微量元素,可有效促进机体内影响骨形成和吸收的骨源性生长因子的合成,能调节钙、磷代谢,增加骨钙沉积,防治骨质疏松,还能降低局部毛细血管通透性,减少炎性渗出,并能抑制前列腺素的释放,达到止痛的效果^[10-11]。穴位注射将针刺与药物注射相结合,可同时发挥穴位刺激和药物的双重功效,既可疏通局部经络,又可发挥药物抗炎镇痛的效果。临床中骨瓜提取物的不良反应多发生在静脉滴注时^[12],本研究中进行穴位注射,未发生严重不良反应。

本研究的结果提示,玻璃酸钠膝关节腔注射联合骨瓜提取物穴位注射可有效减轻 Kellgren - Lawrence III、IV 级 KOA 患者的膝关节肿胀和日常活动时的疼痛程度,改善日常活动能力,具有较高的安全性,但对于患者的膝关节活动度改善无明显作用,在减轻患者日常活动时疼痛方面的疗效优于单纯玻璃酸钠膝关节腔注射治疗。本研究的局限性在于临床选穴时主要依靠医生的临床经验,后期将针对穴位注射治疗的规范化和标准化操作进行研究,以进一步提高临床疗效和可操作性。另外,该疗法改善膝关节活动度的疗效并不理想,临床治疗中可考虑增加功能锻炼、按摩理疗等治疗方法。

5 参考文献

- [1] Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 1957, 16(4): 494 - 502.
- [2] Wilder E, Flanagan R, Strauss E, et al. BMI, age, radiographic severity and ultrasound guidance impact the response to hyaluronic acid injections in knee osteoarthritis[J]. Osteoarthritis & Cartilage, 2015, 23: A405 - A406.
- [3] Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association[J]. Arthritis Rheum, 1986, 29(8): 1039 - 1049.
- [4] 蒋协远, 王大伟. 骨科临床疗效评价标准[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 203 - 204.
- [5] 张董喆. 玻璃酸钠结合功能锻炼对膝关节骨性关节炎的疗效[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(18): 2994 - 2995.
- [6] 陈民, 李腾辉, 李嘉, 等. 鹿瓜多肽注射液穴位注射治疗老年膝关节骨性关节炎临床疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(8): 1291 - 1292.
- [7] 李艺彬, 吴昭克, 朱勇. 针灸治疗膝骨性关节炎临床研究现状[J]. 中医正骨, 2013, 25(2): 74 - 75.
- [8] 苏泉, 鲁光钱. 针刺配合关节腔注射和中药内服治疗膝骨性关节炎 53 例[J]. 中医正骨, 2014, 26(5): 35 - 36.
- [9] 张蓉, 李峰, 李珩, 等. 膝关节骨性关节炎针灸治疗选穴特点及分析[J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22(4): 357 - 358.
- [10] 薛玲. 骨瓜提取物注射液临床疗效观察[J]. 西北药学杂志, 2008, 23(3): 174.
- [11] 陈晓波, 李丽. 骨瓜提取物注射液促进骨折愈合的疗效观察[J]. 中国药业, 2011, 20(3): 73 - 74.
- [12] 蔡志琴, 周福永, 陈晨. 60 例骨瓜提取物注射剂不良反应文献分析[J]. 中国药房, 2014, 25(15): 1419 - 1421.
- (2016-01-09 收稿 2016-03-31 修回)
- [8] 王亮, 陈祁青, 童培建, 等. 膝关节骨性关节炎早期诊断的临床特征分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2015, 30(2): 161 - 163.
- [9] Robson MD, Bydder GM. Clinical ultrashort echo time imaging of bone and other connective tissues[J]. NMR Biomed, 2006, 19(7): 765 - 780.
- [10] 马立恒, 陈应明, 张朝晖, 等. 正常兔膝关节的三维 UTE 动态增强 MRI 实验研究[J]. 放射学实践, 2014, 29(7): 766 - 769.
- [11] Du J, Takahashi AM, Bae WC, et al. Dual inversion recovery, ultrashort echo time (DIR UTE) imaging: creating high contrast for short - T(2) species[J]. Magn Reson Med, 2010, 63(2): 447 - 455.
- [12] Du J, Hamilton G, Takahashi A, et al. Ultrashort echo time spectroscopic imaging(UTESI) of cortical bone[J]. Magn Reson Med, 2007, 58(5): 1001 - 1009.
- [13] Qian Y, Williams AA, Chu CR, et al. Repeatability of ultrashort echo time - based two - component T2 measurements on cartilages in human knee at 3T[J]. Magn Reson Med, 2013, 69(6): 1564 - 1572.
- [14] 马少云, 陈利新, 曹建斌, 等. 膝骨性关节炎中医证型与一氧化氮、白介素 1 β 、转化生长因子 β 1 的关系研究[J]. 中医正骨, 2008, 20(4): 3 - 4.
- [15] 余丹丹. 骨性关节炎实验研究进展[J]. 中医正骨, 2000, 12(12): 50 - 52.
- [16] Shinmei M, Masuda K, Kikuchi T, et al. Interleukin 1, tumor necrosis factor and interleukin 6 as mediators of cartilage destruction[J]. Semin Arthritis Rheum, 1989, 18(3 Suppl 1): 27 - 32.
- (2015-12-14 收稿 2016-02-05 修回)

(上接第 11 页)