三联疗法治疗膝关节骨性关节炎的临床研究

李少华　郭丙杰　张东阳

摘　要　目的　探讨盐酸氨基葡萄糖、透明质酸钠联合臭氧治疗膝关节骨性关节炎患者的临床疗效。**方法**　回顾性分析在笔者医院骨科就诊的膝关节骨性关节炎患者120例，根据治疗方法不同，分为对照组（口服盐酸氨基葡萄糖+透明质酸钠膝关节腔注射）和观察组（口服盐酸氨基葡萄糖+透明质酸钠结合臭氧膝关节腔注射），每组60例。治疗期8周，治疗前后观察指标：WOMAC评分，透明质酸（HA）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素-1β（IL-1β）水平，关节肿胀、压痛评分，并进行临床疗效评定。**结果**　治疗后，观察组患者WOMAC疼痛、僵硬和日常生活受限各维度评分及总分均明显下降，且明显优于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；观察组患者膝关节肿胀和压痛评分均明显下降，且明显优于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；观察组患者关节液中HA水平升高，TNF-α和IL-1β水平下降，且观察组患者关节液中HA水平高于对照组，TNF-α和IL-1β水平低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；观察组总有效率95.00%，对照组总有效率为81.67%，两组比较差异有统计学意义（$P<0.01$）。**结论**　三联疗法治疗膝骨性关节炎可取得较好的临床疗效，在改善患者膝关节肿胀、压痛、疼痛、僵硬和日常生活方面明显优于单独单独用药或二联疗法。

关键词　三联疗法　膝关节骨性关节炎　临床研究

［中图分类号］　R684.3　　**［文献标识码］**　A

Clinical Studies of Triple Therapy for Knee Joint Osteoarthritis.

Li Shaohua, Guo Bingjie, Zhang Dongyang. The Ninth People's Hospital of Zhengzhou City, Henan 450053, China

Abstract　Objective　Discussion on the clinical efficacy of glucosamine hydrochloride, sodium hyaluronate combined with ozone therapy in patients with knee joint osteoarthritis. **Methods**　Retrospectively analyzing the treatment of 120 knee joint osteoarthritis patients in our hospital, these 120 cases were divided into two groups, a control group (oral glucosamine hydrochloride and injection of sodium hyaluronate knee) and an observation group (oral Hydrochloride glucose and binding sodium hyaluronate injection of ozone knee) according to different methods of treatment, 60 cases in each. The treatment period lasted for 8 weeks, the items observed before and after treatment are as follows: WOMAC score, hyaluronic acid (HA), tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-1β (IL-1β) levels, joint swelling, tenderness score; and all these factors are engaged in the assessment of clinical efficacy. **Results**　After treatment, the scores of WOMAC pain, stiffness and limited activities in everyday life in observation group and the total score were significantly decreased, which were significantly better than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); the scores of knee joint swelling and knee tenderness in observation group were significantly decreased, which were significantly better than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); the HA level in the joint fluid in observation group got higher, and TNF-α and IL-1β levels decreased, and the HA level in the joint fluid in the observation group higher were higher in the control group, TNF-α and IL-1β levels were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); the total effective rate of observation group was 95.00%, the total effective rate of the control group was 81.67%, the comparison difference between two groups was statistically significant ($P<0.01$). **Conclusion**　Triple therapy (oral glucosamine tablets, sodium hyaluronate combined with ozone knee joint cavity injection) for knee joint osteoarthritis could achieve good clinical efficacy, significantly improving the poor conditions of patients on knee joint swelling, tenderness, pain, stiffness and limitations of daily life activities, which was better than the mono-therapy alone or two-drug combination therapy.

Key words　Triple therapy; Knee joint osteoarthritis; Clinical research

膝骨性关节炎（knee osteoarthritis, KOA）又称退行性关节病或增生性关节炎，是中老年较为常见的慢性退行性骨关节病，发生率和致残率逐年增高[1,2]。目前，膝骨性关节的临床治疗一般采取适当干预措施，以缓解患者的临床症状和延缓关节的退变，但无法根治骨性关节炎。研究证实，臭氧能够通过减少炎症组织充血、促进水肿消散等作用改善膝骨性关节炎

作者单位：450053　郑州市第九人民医院

通讯作者：李少华，副主任医师，电子信箱：lsh2015@126.com

患者的临床症状[3]。近年来,笔者医院采用三联疗法(口服氨基葡萄糖片、透明质酸钠结合臭氧膝关节腔注射)治疗膝骨性关节炎,取得满意疗效,现报道如下。

资料与方法

1.一般资料:回顾性分析 2010 年 9 月 ~2013 年 3 月在郑州市第九人民医院就诊的膝关节骨性关节炎患者 120 例,年龄 45 ~70 岁,根据治疗方法不同分为对照组(口服盐酸氨基葡萄糖 + 透明质酸钠膝关节腔注射)和观察组(口服盐酸氨基葡萄糖 + 透明质酸钠结合臭氧膝关节腔注射),每组 60 例。其中对照组男性 28 例,女性 32 例,患者平均年龄 56.7 ±8.3 岁,病程 3 ~9 年,平均病程 5.7 ±1.9 年。观察组男性 26 例,女性 34 例,患者平均年龄 57.1 ±7.2 岁,病程 2.5 ~8.0 年,平均病程 6.1 ±1.6 年,两组在年龄、性别及病情方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2.诊断标准:参照中华医学会骨科学分会制定的"骨关节炎诊治指南"和 1995 年美国风湿病协会(American College of Rheumatology,ACR)制订的膝关节 OA 的诊断标准[4,5]。

3.试验方法:对照组口服盐酸氨基葡萄糖胶囊(240 毫克/粒),3 次/天,2 粒/次;外加透明质酸钠膝关节腔注射。治疗组口服盐酸氨基葡萄糖胶囊,疗法同对照组;外加透明质酸钠结合臭氧膝关节腔注射。膝关节腔药物注射方法:治疗时患者平卧,患肢半屈膝位,常规消毒皮肤铺无菌巾,局部麻醉后拿 7 号 10cm 针的 5cm 注射器经过内侧或外侧膝眼刺进关节腔,关节腔穿刺成功后尽量抽尽关节液,关节腔中注射浓度为 30μg/ml 的医用臭氧 15ml;1 周之后再注射到关节腔内医用臭氧 15ml。第 3 周开始膝关节腔内注射透明质酸钠,每次 2.5ml,每周 1 次,4 次为 1 个疗程。试验观察时间为 8 周,停药后 2 周,共 10 周。

4. 观察指标:①参照"西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数"(WOMAC 评分)[6]:包括疼痛、僵硬及日常生活受限 3 个方面等 24 项指标;②采用放射免疫分析法检测治疗前后关节液膝关节滑液透明质酸(HA)、肿瘤坏死因子 -α(TNF -α)、白细胞介素 -1β(IL -1β)水平;③关节肿胀、压痛评分标准[7]:关节肿胀以 0 ~2 评分,关节压痛以 0 ~4 评分。

5.疗效评定标准:将 WOMAC 评分作为主要观察参数。将 24 项指标分别计分相加,分为优、良、中、差 4 个等级。优:疼痛评分下降≥ 80% 或完全缓解,活动不受限;良:疼痛评分下降在 50% ~80%,活动功能明显改善;中:疼痛评分下降 30% ~50%,活动功能有所改善;差:疼痛评分下降 <30% 或疼痛无缓解者,活动功能改善不明显。

6.统计学方法:采用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行统计分析。计量数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,组间率的比较采用 χ^2 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1.两组患者治疗前后 WOMAC 评分:与治疗前比较,观察组和对照组患者 WOMAC 各维度评分及总分均明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比,观察组患者治疗后 WOMAC 各维度评分及总分均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 1。

表 1　两组患者治疗前后两组 WOMAC 评分比较($\bar{x} \pm s$,$n=60$,分)

组别	时间	WOMAC 总分	疼痛	僵硬	日常生活受限
对照组	治疗前	57.7 ±12.6	12.2 ±4.4	1.62 ±0.36	44.5 ±10.3
	治疗后	17.1 ±3.4*	3.6 ±0.6*	0.64 ±0.22*	14.4 ±3.9*
观察组	治疗前	58.3 ±13.0	12.5 ±4.3	1.60 ±0.34	45.0 ±10.9
	治疗后	12.5 ±2.8*△	2.4 ±0.4*△	0.26 ±0.18*△	10.1 ±3.3*△

与治疗前比较,*$P<0.05$;与对照组比较,△$P<0.05$

2.两组患者治疗前后膝关节肿胀和压痛评分:与治疗前比较,观察组和对照组患者膝关节肿胀和压痛评分均明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比,观察组患者治疗后膝关节肿胀和压痛评分明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 2。

3.两组患者治疗前后关节液中 HA、TNF -α、IL -1β 水平:与治疗前比较,观察组和对照组患者关节液中 HA 水平升高,TNF -α 和 IL -1β 水平下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比,观察组患者治疗后关节液中 HA 水平高于对照组,TNF -α 和 IL -1β 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 3。

表 2　两组患者疗前后膝关节肿胀和压痛评分比较($\bar{x} \pm s$,$n=60$,分)

组别	时间	肿胀	压痛
对照组	治疗前	0.94 ±0.28	1.52 ±0.46
	治疗后	0.60 ±0.17*	0.70 ±0.24*
观察组	治疗前	0.90 ±0.26	1.54 ±0.43
	治疗后	0.31 ±0.20*△	1.45 ±0.20*△

与治疗前比较,*$P<0.05$;与对照组比较,△$P<0.05$

表 3　两组患者治疗前后关节液中 HA、TNF－α、IL－1β 水平比较($\bar{x} \pm s$, $n = 60$, μg/L)

组别	时间	HA	TNF－α	IL－1β
对照组	治疗前	0.90 ± 0.31	114.5 ± 29.4	22.7 ± 3.04
	治疗后	1.23 ± 0.35*	99.3 ± 18.5*	14.0 ± 2.43*
观察组	治疗前	0.92 ± 0.32	116.2 ± 26.3	23.3 ± 2.95
	治疗后	1.51 ± 0.36*△	80.1 ± 12.3*△	10.4 ± 2.02*△

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

4. 两组患者临床疗效比较：观察组总有效率 95.00%，对照组总有效率为 81.67%，两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)，详见表 4。

表 4　两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	临床控制	显效	有效	无效	有效率
对照组	20	16	13	11	49(81.67)
观察组	27	20	10	3	57(95.00)△

与对照组比较，△ $P < 0.05$

讨　　论

骨性关节炎是一种慢性关节病，其发病机制尚未完全阐明，以关节软骨的变性、破坏和骨质增生为主要特征，临床上以关节疼痛和活动不灵活为主要表现[8]。目前的常规非手术治疗方法包括药物、理疗和注射疗法等。盐酸氨基葡萄糖具有加快软骨组织结构的恢复速度和关节软骨细胞的生成、减慢骨关节的衰老、促进骨体对营养的吸收、清除和预防炎症疾病等多方面作用[9]。

近年来，透明质酸钠(sodium hyaluronate, SH)在 KOA 的治疗中逐渐得到了广泛应用，SH 注射后的润滑、保护作用能够减轻关节运动导致的疼痛及炎症，SH 还能够降低关节滑膜通透性，降低 IL－1β 水平、改善关节功能，打破 KOA 的恶性循环[10]。臭氧具有很好的抗炎镇痛作用，主要通过促进细胞因子拮抗剂的释放，起到降低 IL－1β、TNF－α 和 NO 等细胞因子含量的作用，此外，臭氧还能够通过促进抗氧化酶的产生，促进间质细胞和关节软骨合成，刺激软骨和纤维原细胞增殖，修复受损组织，近年有大量文献报道，通过臭氧关节腔注射治疗 KOA，取得了令人满意的疗效[11~14]。

本研究结果显示，观察组患者经过三联疗法治疗后，患者 WOMAC 疼痛、僵硬和日常生活受限各维度评分及总分均明显下降，观察组患者膝关节肿胀和压痛评分均明显下降，且明显优于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。实验室检测显示，经过三联疗法治疗后，观察组患者关节液中 HA 水平升高，TNF－α 和 IL－1β 水平下降，且观察组患者关节液中 HA 水平高于对照组，TNF－α 和 IL－1β 水平低于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组总有效率 95.00%，对照组总有效率为 81.67%，两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。本研究表明，三联疗法治疗膝骨性关节炎可取得较好的临床疗效，在改善患者膝关节肿胀、压痛、疼痛、僵硬和日常生活方面明显优于单独用药或二联疗法。

参考文献

1 Morgan TG, Rowan AD, Dickinson SC, *et al*. Human nasal cartilage responds to oncostatin M in combination with interleukin 1 or tumour necrosis factor alpha by the release of collagen fragments via collagenases[J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65(2): 184－190

2 周钰，杨晓媛，张政军，等. 银质针结合关节腔臭氧注射治疗膝骨关节炎的近期临床观察[J]. 宁夏医科大学学报，2010; 32 (5): 622－624

3 常玉华. 臭氧配合透明质酸钠治疗膝关节骨关节炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志，2009, 18(30): 3686－3687

5 中华医学会风湿病学会. 骨关节炎诊治指南(草案)[J]. 中华风湿病学杂志，2003, 11: 702

6 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J]. 中国临床医生杂志，2008, 36(1): 28

7 Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, *et al*. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee[J]. J Rheumatol, 1988, 15(12): 1833

8 纪伟，卢俊青，杨宁，等. 痛痹颗粒冲剂对膝骨性关节炎 WOMAC 指数的影响[J]. 南京中医药大学学报，2008, 24(1): 15

9 徐桂莲. 膝关节骨性关节炎的治疗进展[J]. 贵州医学杂志，2012, 30(12): 335－336

10 Kim CH, Lee BJ, Yoon J, *et al*. Therapeutic effect of hyaluronic acid on experimental osteoarthrosis of ovine temporomandibular joint[J]. J Vet Med Sci, 2001, 63(10): 1083－1089

11 Bonetti M, Fontana A, Martinelli F, *et al*. Oxygen－ozone therapy for degenerative spine disease in the elderly: a prospective study[J]. Acta Neurochir Suppl, 2011, 108(2): 137－142

12 León Fernández OS, Pantoja M, Díaz Soto MT, *et al*. Ozone oxidative post－conditioning reduces oxidative protein damage in patients with disc hernia[J]. Neurol Res, 2012, 34(1): 59－67

13 张文超. 臭氧注射治疗对膝骨性关节炎患者关节滑液中 NO 和 MMP－9 含量的影响[J]. 放射免疫学杂志，2013, 26(4): 499－500

14 王大寿，王林，安裕文. 臭氧对兔膝骨性关节炎关节冲洗液中细胞因子含量影响的实验研究[J]. 中国疼痛医学杂志，2011, 17(1): 59－60

(收稿日期：2014－03－19)
(修回日期：2014－03－28)