

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.12.005

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2016.12.005>

活性氧联合玻璃酸钠治疗膝关节退行性骨关节炎的疗效观察

陈庆贤, 林红满, 陈海, 刘丽霞, 李巨元

(海南省儋州市第一人民医院药剂科, 海南 儋州 571700)

[摘要] 目的: 观察活性氧联合玻璃酸钠治疗膝关节退行性骨关节炎(degenerative osteoarthritis, DOA)的疗效。方法: 选取我院2012年6月至2014年6月收治的176例膝关节DOA患者, 按照随机数字表分为观察组及对照组, 各88例, 进行前瞻性对照研究。两组患者均接受玻璃酸钠关节腔注射治疗, 观察组加用医用臭氧关节腔注入。比较两组患者治疗效果、关节功能变化及不良反应。结果: 两组患者治疗后疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分均显著降低, 并于治疗6个月后逐渐上升, 观察组治疗后各时期VAS评分均显著低于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗5周后膝关节Lequesne指数评分、关节压痛值均显著降低, 关节活动度均显著升高, 观察组变化更为明显($P<0.05$)。观察组临床总有效率为92.0%, 显著高于对照组的73.9%($P<0.05$)。176例患者均一次性穿刺成功, 两组患者均未见感染、明显全身不良反应发生。结论: 活性氧联合玻璃酸钠能够有效改善膝关节DOA患者疼痛及膝关节功能, 具有良好的临床疗效及安全性, 值得进一步推广。

[关键词] 活性氧; 玻璃酸钠; 膝关节; 退行性骨关节炎; 疗效

Observation on the therapeutic effect of reactive oxygen combined with sodium hyaluronate in the treatment of knee degenerative osteoarthritis

CHEN Qingxian, LIN Hongman, CHEN Hai, LIU Lixia, LI Juyuan

(Department of Pharmacy, First People's Hospital of Danzhou City, Danzhou Hainan 571700, China)

Abstract **Objective:** To observe the effect of reactive oxygen combined with sodium hyaluronate in the treatment of knee degenerative osteoarthritis (DOA). **Methods:** 176 cases of patients with knee joint DOA in our hospital from June 2012 to June 2014 were selected. According to random number table for the qualified subjects prospective randomized clinical research, the patients were divided into observation group and control group, 88 cases for each. The control group were treated with sodium hyaluronate injection, and the observation group was treated with medical ozone injection. The therapeutic effect, joint function and adverse reactions of the two groups were compared. **Results:** The visual analogue scale (VAS) score of two groups of patients after treatment were significantly lower, and increased gradually after 6 months of treatment, the observation group's VAS score were significantly lower than the control group ($P<0.05$) after treatment. 5 weeks after treatment, the Lequesne index

收稿日期 (Date of reception): 2016-08-08

通信作者 (Corresponding author): 陈庆贤, Email: chx1285717@sina.com

and the tenderness of the knee joint of two groups decreased significantly, the activity of the joint increased significantly, and the change of the observation group was more significant ($P < 0.05$). The clinical total effective rate in the observation group was 92%, which was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion: Reactive oxygen species combined with sodium hyaluronate can effectively improve pain situation and knee joint function of patients with knee DOA, which has good clinical efficacy, is safety and worthy of further promotion.

Keywords reactive oxygen; sodium hyaluronate; knee degenerative osteoarthritis; curative effect

退行性骨关节炎(degenerative osteoarthritis, DOA)是一种无菌炎症性关节退行性变,可累及关节、滑膜及关节囊,以关节肿痛和活动受限为主要临床表现,流行病学调查^[1]结果显示,我国DOA患者已达1亿以上,发病率超过8%,且集中于中老年人群。膝关节是DOA最常累及的部位,长期疼痛及步行困难对患者生活质量带来了严重影响。玻璃酸钠关节腔内注射是治疗膝关节DOA的首选方案,但中老年患者往往合并高血压、糖尿病等基础疾病,影响激素类药物的效果及安全性^[2]。活性氧是一种新型微创治疗术,是将臭氧局部注射,起到抗炎镇痛作用,在近年来各类关节疾病的治疗中均受到了广泛关注^[3]。为探究活性氧联合玻璃酸钠对膝关节DOA的治疗效果,本文就我院2012年6月至2014年6月收治的176例膝关节DOA患者进行了前瞻性对照研究,现将研究过程与结论报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选取我院2012年6月至2014年6月收治的176例膝关节DOA患者,在获得我院医学伦理学专家委员会审核通过,并征得患者及其家属知情同意后,按照随机数字表法将其分为观察组及对照组,各88例。两组患者一般临床资料比较(表1)。其年龄、病程、性别比例、病变部位等指标比较均未见明显统计学差异($P > 0.05$),本临床研究具有可比性。

1.2 选取标准及排除标准

选取标准:1)参照2007年中华医学会骨科学分会制定的标准确诊膝关节DOA^[4];2)疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分 ≥ 4 分;3)自愿参与此次研究。排除标准:1)入组前1周内或治疗期间接受其他药物、物理等治疗;2)合并继发性DOA或其他类型关节炎;3)对活性氧或玻璃酸钠有过敏史;4)合并心、肝、肾等重要脏器功能

不全或意识障碍、精神疾病;5)合并严重感染或恶性肿瘤。

1.3 方法

患者取仰卧位,以软支架抬高患侧膝关节,屈曲关节至 90° ,常规消毒、麻醉。自内外侧膝眼入路,由皮肤向关节滑膜穿刺,回抽关节液确诊穿刺针进入关节腔,若患者病变部位存在积血或积液,则予以抽尽,若病变部位无积血或积液,则直接向关节腔内注射玻璃酸钠(阿尔治,日本生化学工业株式会社生产,批准文号H20100373,规格2.5 mL:25 mg),每次2.5 mL,每周1次,持续5周^[5]。观察组在上述治疗基础上,每次玻璃酸钠注射前1 d接受医用臭氧关节腔注射,医用臭氧浓度为 $35 \mu\text{g/mL}$,注射量10 mL/次,持续5周。

1.4 观察指标

1.4.1 疼痛评分

使用VAS评分,对两组患者治疗前、治疗7 d后、治疗1个月后、治疗6个月后、治疗12个月后疼痛程度进行评价,VAS评分范围0~10分,得分越高表明疼痛越严重。

1.4.2 膝关节 Lequesne 指数评分

参照Lequesne指数评分,对两组患者治疗前、治疗5周后膝关节功能进行评价^[6],共包括关节休息痛、关节运动痛、压痛、肿胀、晨僵、行走能力6个条目,得分越高表明膝关节功能越差。

1.4.3 关节压痛及活动度评价

使用YT-10A压痛测试仪(天津明通公司),对两组患者治疗前、治疗5周后关节周围最明显压痛点的压痛值进行记录,并使用普通量角器,对其膝关节屈曲活动度进行测量,以膝关节伸直时为 0° ^[7]。

1.4.4 临床疗效评价

参照文献标准,对两组患者治疗5周后临床疗效进行评价^[8]。临床控制:临床症状消失,关节活动正常,Lequesne指数评分降低 $\geq 75\%$;显效:临

床症状消失, 关节活动不受限, Lequesne指数评分降低50%~74%; 有效: 临床症状基本消失, 关节活动轻度受限, Lequesne指数评分降低30%~49%; 无效: 临床症状与关节活动均未见明显改善, Lequesne指数评分降低<30%。总有效率=临床控制率+显效率+有效率。

1.4.5 不良反应观察

观察两组患者治疗期间感染、全身不良反应发生情况。

1.5 统计学处理

所有数据采用SPSS18.0进行分析, 计数资料以[No. (%)表示, 并采用 χ^2 检验, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 并采用 t 检验, 重复测量资料采用方差分析, 检验水准设定为 $\alpha=0.05$, 以 $P<0.05$ 为有统计学意义, 以 $P<0.01$ 为有显著统计学意义。

2 结果

2.1 疼痛评分变化

两组患者治疗后VAS评分均显著降低, 并于治疗6个月后逐渐上升, 观察组治疗后各时期

VAS评分均显著低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表2)。

2.2 膝关节 Lequesne 指数评分变化

两组患者治疗5周后膝关节Lequesne指数评分均显著降低, 观察组降低更为明显, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表3)。

2.3 关节压痛及活动度变化

两组患者治疗5周后关节压痛值均显著降低, 关节活动度均显著升高, 观察组变化更为明显, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表4)。

2.4 临床疗效评价

观察组临床总有效率为92.0%, 显著高于对照组的73.9%, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表5)。

2.5 不良反应

176例患者均一次性穿刺成功, 两组患者均未见感染、明显全身不良反应发生。观察组出现2例注射后疼痛不适, 对照组出现3例注射后疼痛不适, 均未经特殊处理, 1~2 d后自行缓解。

表1 两组患者一般临床资料比较

Table 1 Comparison of general clinical data between two groups of patients

组别	n	年龄/岁	病程/年	性别/例(%)		病变部位/例(%)	
				男	女	单侧	双侧
观察组	88	62.94 \pm 6.68	3.09 \pm 1.85	49 (55.7)	39 (44.3)	65 (73.9)	23 (26.1)
对照组	88	63.05 \pm 6.42	3.13 \pm 1.76	46 (52.3)	42 (47.7)	61 (69.3)	27 (30.7)
t/χ^2		0.113	0.471	0.323		0.452	
P		>0.05	>0.05	>0.05		>0.05	

表2 两组患者VAS评分变化比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of VAS scores between two groups of patients ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗7 d后	治疗1个月后	治疗6个月后	治疗12个月后
观察组	88	7.69 \pm 1.03	3.61 \pm 0.86*	2.08 \pm 0.95*	2.18 \pm 0.91*	2.40 \pm 1.27*
对照组	88	7.58 \pm 1.14	4.79 \pm 1.15*	2.79 \pm 1.13*	3.23 \pm 1.19*	4.96 \pm 1.75*
t		0.133	2.795	1.924	3.225	5.081
P		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与治疗前比较, * $P<0.05$ 。

Compared with before treatment, * $P<0.05$.

表3 两组患者膝关节Lequesne指数评分变化比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of Lequesne index score between two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

指标	时期	观察组 (n=88)	对照组 (n=88)	t	P
关节休息痛	治疗前	1.71 ± 0.48	1.65 ± 0.43	0.431	>0.05
	治疗5周后	0.46 ± 0.21*	0.61 ± 0.32*	2.875	<0.05
关节运动痛	治疗前	2.38 ± 0.47	2.41 ± 0.54	0.320	>0.05
	治疗5周后	0.59 ± 0.21*	0.75 ± 0.26*	2.184	<0.05
压痛	治疗前	2.29 ± 0.47	2.33 ± 0.41	0.115	>0.05
	治疗5周后	0.68 ± 0.25*	0.85 ± 0.28*	2.264	<0.05
肿胀	治疗前	1.93 ± 0.54	1.89 ± 0.54	0.043	>0.05
	治疗5周后	0.78 ± 0.26*	0.92 ± 0.28*	4.298	<0.05
晨僵	治疗前	1.80 ± 0.19	1.85 ± 0.42	0.511	>0.05
	治疗5周后	0.57 ± 0.26*	0.81 ± 0.34*	3.595	<0.05
行走能力	治疗前	2.63 ± 0.41	2.56 ± 0.41	0.048	>0.05
	治疗5周后	0.74 ± 0.22*	0.94 ± 0.33*	3.971	<0.05

与治疗前比较, *P<0.05。

Compared with before treatment, *P<0.05.

表4 两组患者膝关节压痛及活动度变化比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of the changes of the knee joint tenderness and activity between the two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	关节压痛值		关节活动度/°	
		治疗前	治疗5周后	治疗前	治疗5周后
观察组	88	2.96 ± 0.76	1.24 ± 0.38*	120.31 ± 8.55	129.38 ± 10.15*
对照组	88	2.91 ± 0.80	1.97 ± 0.52*	121.46 ± 9.15	124.05 ± 10.64*
t		0.232	5.741	0.119	6.287
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与治疗前比较, *P<0.05。

Compared with before treatment, *P<0.05.

表5 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Table 5 Comparison of clinical efficacy between the two groups of patients [No. (%)]

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
观察组	88	45 (51.1)	20 (22.7)	16 (18.2)	7 (8.0)	81 (92.0)
对照组	88	15 (17.0)	38 (43.2)	12 (13.6)	23 (26.1)	65 (73.9)
χ^2						9.525
P						<0.05

3 讨论

膝关节DOA是以膝关节疼痛、僵硬、活动受限为主要表现的临床常见病, 严重者可出现关节畸形, 不仅自身生活质量受到影响, 也给家人及社会带来了沉重的负担。过往临床常以玻璃酸钠关节腔内注射作为膝关节DOA的首选治疗方案,

但该类药物作用机制单一, 临床效果不甚理想^[9]。本研究对照组患者临床总有效率为73.9%, 仍具有提高空间。

DOA的病变本质为软骨损伤。膝关节DOA的治疗关键在于, 不仅要缓解疼痛、改善关节功能, 同时应注重关节软骨的保护, 以延缓病程, 尽最大限度避免因病情加重需接受关节清理或关

节置换治疗风险, 最终达到改善患者生活质量的目的^[10]。臭氧是由3个氧原子构成的活性氧, 氧化性极强, 其优势在于半衰期仅为20 min, 作用可瞬间完成且无残留。有研究^[11]将其用于腰肌劳损、颈腰椎间盘突出治疗, 使67%的患者疼痛得到了有效缓解, 全部患者关节功能均得到了不同程度的恢复。在本次研究中, 观察组患者在玻璃酸钠的基础上, 加用臭氧关节腔内注入治疗, 其VAS评分进一步降低, 膝关节功能进一步改善, 临床总有效率也达到了92.0%, 与Oryan等^[12]研究结论一致。该结果表明, 活性氧联合玻璃酸钠在改善膝关节DOA患者预后方面, 具有更加显著的效果。其治疗机制可能包括以下几点: 1)活性氧进入关节腔后, 可迅速与关节滑液中蛋白等生化分子发生反应, 生成活性氧物质(reactive oxygen species, ROS)及脂质氧化物(lipid oxygen peroxide, LOPs), 上述物质可灭活蛋白水解酶, 抑制炎症因子释放, 发挥抗炎作用。2)活性氧可增加超氧化物歧化酶、谷胱甘肽超氧化物酶释放, 促进间质细胞和关节软骨合成, 达到修复软骨和纤维原细胞的目的^[13]。3)活性氧对前列腺素(prostaglandin, PGs)、缓激肽生成与释放过程的抑制作用, 可使局部炎症因子得到中和, 减轻疼痛。4)活性氧的蛋白多糖作用, 可增强正电荷, 吸引负电荷, 在中和过量氧化物的同时, 能够发挥扩张血管、镇痛作用^[14]。与此同时, 活性氧可抑制局部慢性无菌性炎症反应, 纠正氧化-抗氧化反应失衡, 增加抑制性中间神经元脑啡肽释放, 并降低伤害性感受器的无髓神经纤维活性、改善局部血液循环, 达到增加组织氧供、减少酸性产物聚集的目的, 从而持续缓解局部肿痛症状。

既往有学者^[15]认为, 玻璃酸钠治疗膝关节DOA存在一定缺陷或不良反应, 但本研究在不良反应的观察中, 可以发现, 两组患者均未见明显全身不良反应发生, 仅有部分患者出现了疼痛不适反应, 考虑与患者药物注入后膝关节承重过度和休息不足有关, 因此, 较非甾体抗炎药口服治疗所致的胃肠道出血、凝血功能障碍等严重不良反应而言, 该方案的临床疗效更值得肯定。为进一步保证活性氧联合玻璃酸钠治疗膝关节DOA的疗效及安全性, 我们认为, 在今后的临床治疗中, 应严格把握如下环节: 1)治疗前行全面必要检查, 排除特异性炎性关节病变, 关节病变程度较为严重的患者, 亦不适合此项治疗。2)药物注入时应少量、缓慢, 避免将药物注入滑膜、韧带等组织内, 引发疼痛加剧。3)药物注入结束后嘱

患者屈伸患侧膝关节8~10次, 而后尽可能保持休息, 在确保药物充分分布的同时, 避免膝关节承重增加导致的不良反应。4)必要时可外用或口服非甾体抗炎药, 以确保治疗效果。

综上所述, 活性氧联合玻璃酸钠能够在短期内显著减轻膝关节DOA患者疼痛症状, 且能够维持较长时间, 同时在改善患者膝关节功能与临床疗效方面, 具有更为积极的作用, 其良好的疗效及安全性值得肯定。本研究随访时间较短, 无法明确患者远期预后, 关于该方案对患者远期生活质量的影响, 有待进一步大样本、长期随访加以证实。

参考文献

1. Migliore A, Bella A, Bisignani M, et al. Total hip replacement rate in a cohort of patients affected by symptomatic hip osteoarthritis following intra-articular sodium hyaluronate (MW 1,500-2,000 kDa) ORTOBRIX study[J]. *Clin Rheumatol*, 2012, 31(8): 1187-1196.
2. Degroot H, Uzunishvili S, Weir R, et al. Intra-articular injection of hyaluronic acid is not superior to saline solution injection for ankle arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2012, 94(1): 2-8.
3. Colen S, van den Bekerom MP, Mulier M, et al. Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis[J]. *BioDrugs*, 2012, 26(4): 257-268.
4. 兰培丽, 王志彬, 马佳明, 等. 玻璃酸钠配合臭氧用于膝骨性关节炎的临床疗效[J]. *实用药物与临床*, 2012, 15(5): 278-280. LAN Peili, WANG Zhibin, MA Jiaming, et al. Clinical curative effect of sodium hyaluronate combined with ozone in the treatment of knee osteoarthritis[J]. *Practical Medicine and Clinic*, 2012, 15(5): 278-280.
5. Yang L, Zhang J, Wang G. The effect of sodium hyaluronate treating knee osteoarthritis on synovial fluid interleukin-1 β and clinical treatment mechanism[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2015, 28(1 Suppl): 407-410.
6. Huang TL, Chang CC, Lee CH, et al. Intra-articular injections of sodium hyaluronate (Hyalgan[®]) in osteoarthritis of the knee. a randomized, controlled, double-blind, multicenter trial in the asian population[J]. *BMC Musculoskeletal Disord*, 2011, 12(12): 221.
7. Hang X, Wang J, Chen F, et al. Ochronotic arthritis of bilateral knees: a case report[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(5): 8185-8189.
8. 刘悦, 蒋宗滨, 周增华, 等. 针刀联合医用三氧和玻璃酸钠膝关节腔注射治疗膝骨关节炎的疗效[J]. *实用疼痛学杂志*, 2015, 11(1): 15-19. LIU Yue, JIANG Zongbin, ZHOU Zenghua, et al. Effect of acupotomy

- combined with medical oxygen and three sodium hyaluronate injection in the treatment of knee osteoarthritis[J]. *Journal of Practical Pain*, 2015, 11(1): 15-19.
9. Kwon YW, Eisenberg G, Zuckerman JD. Sodium hyaluronate for the treatment of chronic shoulder pain associated with glenohumeral osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2013, 22(5): 584-594.
10. 陈付强, 刘慧松, 胡丹, 等. 玻璃酸钠联合臭氧或复方倍他米松注射治疗膝骨关节炎临床观察[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2012, 18(6): 325-327.
CHEN Fuqiang, LIU Huisong, HU Dan, et al. Sodium hyaluronate combined with ozone or compound betamethasone injection in the treatment of knee osteoarthritis clinical observation[J]. *Chinese Pain Medicine Magazine*, 2012, 18(6): 325-327.
11. 张睿, 赵英. 玻璃酸钠联合腺苷钴胺用于治疗膝关节骨关节炎的临床研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30(8): 840-842.
ZHANG Rui, ZHAO Ying. Clinical study on the treatment of knee joint osteoarthritis with sodium hyaluronate combined with adenosine cobalt amine[J]. *Journal of Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*, 2015, 30(8): 840-842.
12. Oryan A, Moshiri A, Meimandi Parizi AH, et al. Repeated administration of exogenous Sodium-hyaluronate improved tendon healing in an in vivo transection model[J]. *J Tissue Viability*, 2012, 21(3): 88-102.
13. 麻圣达, 卢雄, 罗利飞. 玻璃酸钠对膝骨性关节炎患者关节液中基质金属蛋白酶-3、9水平的影响及疗效观察[J]. *中国现代医生*, 2014, 52(1): 42-44.
MA Shengda, LU Xiong, LUO Lifei. The effect and curative effect of sodium hyaluronate on matrix metalloproteinase -3, 9 levels in the joint fluid of patients with osteoarthritis of the knee[J]. *Chinese Journal of Modern Medicine*, 2014, 52(1): 42-44.
14. Cheng OT, Souzdanitski D, Vrooman B, et al. Evidence-based knee injections for the management of arthritis[J]. *Pain Med*, 2012, 13(6): 740-753.
15. Oryan A, Moshiri A, Meimandiparizi AH. Effects of sodium-hyaluronate and glucosamine-chondroitin sulfate on remodeling stage of tenotomized superficial digital flexor tendon in rabbits: a clinical, histopathological, ultrastructural, and biomechanical study[J]. *Connect Tissue Res*, 2011, 52(4): 329-339.

本文引用: 陈庆贤, 林红满, 陈海, 刘丽霞, 李巨元. 活性氧联合玻璃酸钠治疗膝关节退行性骨关节炎的疗效观察[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(12): 1917-1922. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.12.005

Cite this article as: CHEN Qingxian, LIN Hongman, CHEN Hai, LIU Lixia, LI Juyuan. Observation on the therapeutic effect of reactive oxygen combined with sodium hyaluronate in the treatment of knee degenerative osteoarthritis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2016, 36(12): 1917-1922. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.12.005