

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.06.035

❖ 论著 ❖

玻璃酸钠和臭氧治疗膝关节创伤性关节炎的临床研究

许小志, 邓铭锋

(佛山市中医院三水医院, 广东 佛山 528100)

【摘要】目的:探讨关节腔内注射玻璃酸钠和臭氧治疗膝关节创伤性关节炎的临床疗效。**方法:**148例确诊的膝关节创伤性关节炎患者,均为单侧,按照接收治疗的方式分为参照组($n=74$)和联合组($n=74$)。参照组给予关节腔内注射玻璃酸钠注射治疗,联合组给予关节腔内注射玻璃酸钠和 $40\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度臭氧治疗,1次/周,连续治疗5周,均接受常规康复运动疗法。比较两组关节液炎症因子[白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C-反应蛋白(CRP)]水平和并发症发生率。治疗结束后均随访2个月,比较两组治疗前后以及随访期末视觉模拟疼痛法(VAS)评分、膝关节功能(HSS)评分和膝关节活动范围。**结果:**所有患者均成功完成治疗及随访,两组治疗后关节液IL-6、TNF- α 、CRP水平均较治疗前下降($P<0.05$),且联合组治疗后上述关节液水平均低于参照组($t=6.972, 5.892, 4.708, P<0.05$);两组治疗期间均无关节腔内部感染发生,两组不良反应率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.187, P>0.05$);两组治疗后和随访2个月VAS评分与治疗前比较下降,膝关节HSS评分升高($P<0.05$),且联合组治疗后和随访2个月VAS评分、膝关节HSS评分改善均优于参照组($P<0.05$)。**结论:**关节腔内注射玻璃酸钠和臭氧能有效减轻膝关节创伤性关节炎患者患膝炎症反应,缓解疼痛症状和改善膝关节功能,且安全性较好。

【关键词】 膝关节创伤性关节炎;玻璃酸钠;臭氧;疼痛;关节液炎症因子;膝关节功能

【中图分类号】 R658.3 **【文献标志码】** A

Clinical study of sodium hyaluronate and ozone in the treatment of knee traumatic arthritis

XU Xiao-zhi, DENG Ming-feng

(Sanshui Hospital of Foshan Traditional Chinese Medicine Hospital, Foshan 528100, Guangdong, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the clinical effect of intra-articular injection of sodium hyaluronate combined with ozone in the treatment of knee traumatic arthritis. **Methods:** 148 patients with traumatic arthritis of knee joint (all unilateral) were divided into control group ($n=74$) and combined group ($n=74$) according to the way of receiving treatment. The control group was treated with intra-articular injection of sodium hyaluronate, while the combined group was treated with intra-articular injection of sodium hyaluronate and $40\ \mu\text{g}/\text{ml}$ concentration of ozone once a week for 5 weeks, all patients received routine rehabilitation exercise therapy. The levels of IL-6, TNF- α , C-reactive protein (CRP) and the incidence of complications were compared between the two groups. After treatment, the patients were followed up for 2 months. The vas, HSS and range of motion of knee joint were compared before and after treatment and at the end of follow-up. **Results:** All the patients were successfully treated and followed up. The levels of IL-6, TNF- α and CRP in the joint fluid of the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and the average level of the joint fluid of the combined group was significantly lower than that of the control group ($t=6.972, 5.892, 4.708, P<0.05$). There was no intra-articular infection in the two groups during the treatment period. There was no significant difference in the adverse reactions between the two groups ($\chi^2=0.187, P>0.05$). According to the follow-up results, after treatment and at the end of 2 months follow-up, the VAS score of the two groups was significantly lower than that before treatment, and the HSS score of the knee joint was significantly higher ($P<0.05$). And the improvement of VAS score and HSS score of the knee joint in the combined group was better than that in the control group after treatment and at the end of 2 months follow-up ($P<0.05$). **Conclusion:** Intra-articular injection of sodium hyaluronate combined with ozone can effectively reduce the knee inflammatory reaction, relieve the pain symptoms and improve the knee joint function of patients with knee traumatic arthritis; and has good safety.

【Key words】 Traumatic arthritis of knee joint; Sodium hyaluronate; Ozone; Pain; Arthritis fluid inflammatory factor; Knee joint function

膝关节是人体滑膜面积最大的关节,滑膜血管密集,血运丰富,当半月板、韧带、关节软骨面和骨组织发生创伤时,可引起关节局部炎性刺激,若不及时治疗修复,大量炎性因子分泌释放进入关节液中,患者膝关节疼痛僵硬症状明显,并引起系列软骨纤维化等病理过程,破坏膝关节正常结构,膝关节功能明显下降,病情恶劣者可导致关节畸形、残疾,严重影响日常生活质量^[1-2]。创伤性关节炎也称为外伤性关节炎和损伤性骨关节炎,可发生于任何年龄段,其中以青壮年多见,常继发于关节扭伤、骨折或韧带反复扭伤等;关节软骨退化变性和软骨增生骨化是主要病理特征,关节疼痛和活动明显受限是主要临床症状特征。玻璃酸钠作为关节滑液的主要部分,是软骨基质的成分之一,在关节腔内起到润滑和保护软骨的作用,目前关节腔内注射玻璃酸钠被广泛应用于治疗创伤性关节炎,对缓解疼痛和改善关节功能有积极作用^[3],但临床应用中仍有部分患者疗效欠佳,治疗方案有待进一步完善。近些年本院采用玻璃酸钠联合 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度医用臭氧治疗膝关节创伤性关节炎,取得积极成效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月佛山市中医院收治的 148 例膝关节创伤性关节炎患者。纳入标准:(1)明确膝关节创伤史,经膝关节 X 线、CT 或 MRI 等影像学手段确诊膝关节创伤性关节炎,且均为单侧;(2)年龄 20 ~ 65 岁,具备基本的沟通表达能力,均自愿参与本研究。排除标准:(1)膝关节感染、关节畸形、风湿性或痛风性关节炎、关节结核、严重骨质疏松或骨肿瘤者;(2)合并心肝肾等器质性病变、血液系统疾病、免疫缺陷或精神性疾病;(3)穿刺部位皮肤感染或对本研究药物过敏禁忌;(4)具备明确手术适应证,且患者有手术治疗意愿。按照接收治疗的方式将 148 例患者分为参照组($n = 74$)和联合组($n = 74$),其中参照组男性 49 例,女性 25 例;年龄 23 ~ 62 岁,平均(46.59 \pm 6.29)岁;病程 5 ~ 24 个月,平均病(12.70 \pm 3.08)个月;发病部位位于左膝 39 例,右膝 35 例。联合组男性 46 例,女性 28 例;年龄 22 ~ 63 岁,平均(46.72 \pm 6.32)岁;病程 5 ~ 22 个月,平均(12.72 \pm 3.07)个月;发病部位位于左膝 36 例,右膝 38 例。两组膝关节创伤性关节炎患者上述基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),分组均衡可比。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

参照组:经检查确诊给予常规关节腔内注射玻璃酸钠注射液(山东博士伦福瑞达制药有限公司)治疗,指导患者取仰卧体位,肢体自然伸直放松,常规消毒膝关节穿刺点及周围皮肤,铺巾,2%利多卡因局部麻醉,用 7 号注射针在髌骨下外侧或下内侧处快速穿刺进入患膝关节腔内,刺入关节囊时感到阻力感,刺入后有落空感,回抽确认无血后抽除关节积液,然后缓慢柔和注入 2 mL 玻璃酸钠注射液,注射完毕后拔针,医师轻柔关节约 2 min,嘱咐患者适当屈伸活动膝关节,以便玻璃酸钠在关节腔内均匀分布,1 次/周,连续治疗 5 周。联合组:给予关节腔内注射玻璃酸钠联合臭氧治疗,玻璃酸钠用法用量同参照组,注射 24 h 后采用医用臭氧发生器(南京皇明臭氧机电设备厂;HM-B30 型臭氧发生器)在关节腔内注射 10 ~ 15 mL 臭氧,浓度为 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$,1 次/周,连续治疗 5 周。两组治疗期间均接受下肢推蹬系统等康复运动训练^[4],每次持续约 20 min,由康复运动师指导下进行。治疗结束后均通过门诊复查随访 2 个月。

1.3 研究指标

(1)关节液炎性因子:分别于治疗前后抽取关节液 1 mL,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测离心上清液样本中白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C-反应蛋白(CRP)水平;(2)记录两组治疗不良反应发生率,不良反应主要包括穿刺部位肿胀疼痛、瘙痒、皮疹和感染等;(3)视觉模拟疼痛法(VAS)评分和膝关节功能(HSS)评分:分别于治疗前、治疗后和随访 2 个月末进行评分,其中 VAS 评分由患者自评,得分 0 ~ 10 分,得分越高表示疼痛感愈明显。HSS 评分由美国特种外科医院制定,骨伤科临床应用广泛,从疼痛(30 分)、功能(22 分)、关节活动度(18 分)、肌力(10 分)、屈曲畸形(10 分)和稳定性(10 分)以及减分项目(是否需要拄拐)等维度进行评价,得分 0 ~ 100 分,得分越高表示膝关节功能愈好。

1.4 统计学分析

本研究数据经 SPSS 20.0 分析处理。计数资料($n, \%$)表示,组间行 χ^2 检验;关节液炎性因子 IL-6、TNF- α 、CRP 水平以及 VAS 评分、HSS 评分为计量资料,经 Levene 法和 Kolmogorov-Smirnov(K-S)法检验均满足正态分布和方差齐性,用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立 t 检验,组内不同时点比较行重复测量方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者关节液炎性因子 IL-6、TNF- α 、CRP

水平比较

本研究均成功完成治疗和3个月门诊随访,无中途退出或脱落病例。两组治疗前关节液 IL-6、NF- α 、CRP 水平比较均差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗

5周后均降低($P < 0.05$);组间治疗5周后比较,联合组 IL-6、NF- α 、CRP 水平均低于参照组($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者治疗前后关节液 IL-6、TNF- α 、CRP 检测水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6 (pg/mL)		TNF- α (ng/L)		CRP (mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
参照组($n=74$)	34.98 \pm 5.24	27.31 \pm 4.35*	35.12 \pm 5.46	18.02 \pm 4.27*	1.69 \pm 0.43	1.23 \pm 0.26*
联合组($n=74$)	35.06 \pm 5.30	22.79 \pm 3.49*	35.15 \pm 5.51	14.29 \pm 3.38*	1.70 \pm 0.45	1.04 \pm 0.23*
t 值	0.092	6.972	0.033	5.892	0.138	4.708
P 值	0.927	<0.001	0.974	<0.001	0.890	<0.001

* $P < 0.05$,与本组治疗前比较。

2.2 两组患者治疗不良反应发生率比较

两组治疗期间均未发生关节腔内部感染等严重症状,发生的不良反应以穿刺部位肿胀疼痛多见,瘙痒、皮疹次之,但症状均较轻,患者主诉可耐受,均于2~3 d内自行好转。两组不良反应发生率比较均无显著差异($P > 0.05$)。见表2。

2.3 两组患者治疗前后及随访2个月期末VAS评分、HSS评分比较

两组患者治疗前VAS评分和HSS评分比较均差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后和随访2个月期末VAS评分均下降,HSS评分提高($P <$

0.05);联合组治疗后、随访2个月期末VAS评分显著低于参照组,HSS评分高于参照组($P < 0.05$)。见表3。

表2 两组患者治疗期间不良反应发生率比较[$n(\%)$]

组别	穿刺部位肿胀疼痛	瘙痒	皮疹	合计
参照组($n=74$)	9(12.16)	3(4.05)	0(0.00)	12(16.22)
联合组($n=74$)	11(14.86)	1(1.35)	2(2.70)	14(18.92)
χ^2 值				0.187
P 值				0.666

表3 两组患者治疗前后及随访2个月期末VAS评分、HSS评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	VAS 评分			HSS 评分		
	治疗前	治疗后	随访2个月	治疗前	治疗后	随访2个月
参照组($n=74$)	7.54 \pm 0.78	4.15 \pm 0.42*	1.52 \pm 0.38#	54.87 \pm 5.46	65.97 \pm 6.74*	77.64 \pm 6.25*
联合组($n=74$)	7.52 \pm 0.75	3.93 \pm 0.37*	1.38 \pm 0.20*	55.12 \pm 5.52	70.02 \pm 6.59*	82.12 \pm 6.07*
t 值	0.159	3.381	2.805	0.277	3.696	4.423
P 值	0.874	0.001	0.006	0.782	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与本组治疗前比较。

3 讨论

膝关节由股骨内外侧髌、胫骨内外侧髌以及髌骨构成,作为人体最大且构造最复杂的关节,主要发挥承重、运动协调和平衡的功能,损伤机会较多,临床收治的膝关节创伤性关节炎患者也比较常见,若不积极有效治疗,随时间推移可进展为创伤性骨性关节炎,甚至关节功能丧失。目前医学对膝关节创伤性关节炎的发病机制尚未完全明确,但已有报道^[5-6]发现患者关节滑液中炎性因子如 IL-6、TNF- α 、CRP 水平升高,约80%患者合并不同程度的关节滑膜炎性增厚,因此多认为炎性损伤在创伤性关节炎发生进展中扮演重要角色。膝关节发生创伤、骨

折或关节术后,不光滑的骨面会损伤关节面,引起患者关节疼痛症状,同时创伤使关节软骨细胞发生凋亡,刺激炎性趋化因子和炎性细胞因子释放,引起滑膜组织的慢性炎性损伤,进一步加剧疼痛和造成关节功能下降,因此炎性反应可被视为创伤性关节炎的重要病理特征^[7-8]。目前临床治疗创伤性关节炎首选保守疗法,如口服非甾体抗炎药或糖皮质激素类药物,辅以理疗或运动康复疗法,有助于抑制炎性渗出和关节液吸收,对缓解患者疼痛和抗炎有一定作用,但药效作用有限,用药禁忌较多,而且长期服用还易引起胃肠道反应甚至破坏关节软骨的副作用^[9]。

玻璃酸钠是一种高分子多糖的生物材料,作为

关节滑液的重要成分,通过外源性补给玻璃酸钠治疗创伤性关节炎有积极疗效,起到润滑关节、减少摩擦和冲击力的作用,减轻患者膝关节疼痛和增加关节活动度。研究^[11-12]发现,膝关节创伤性关节炎患者关节滑液中玻璃酸钠水平明显低于正常健康人,通过关节腔内注射玻璃酸钠可发挥以下作用:(1)增加关节滑液玻璃酸钠浓度水平,与滑液中糖蛋白结合后,黏附在关节软骨和滑膜表面,防止软骨骨质流失或损伤,起到隔离保护屏障作用;(2)玻璃酸钠促进可溶性蛋白吸收,起到营养软骨作用,而且玻璃酸钠本身也是软骨骨质的组成成分,有助于软骨骨质的自我生理修复;(3)玻璃酸钠的分子屏障功能减少炎性因子释放和扩散,抑制细胞凋亡,减轻炎性损伤,有效减轻膝关节疼痛症状,同时改善关节腔内环境和抑制软骨病变的病理过程,为膝关节功能恢复创造有利条件。本研究中参照组治疗后关节液 IL-6、TNF- α 、CRP 水平和 VAS 评分均明显下降,HSS 评分提高,而且无感染等严重不良反应发生,也说明了关节腔内注射玻璃酸钠的积极作用。由于临床中仍有部分患者疗效不佳,治疗期间疼痛缓解不充分,关节活动仍明显受限,本院逐渐采用联合 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度医用臭氧进行治疗,起到增益临床效果的作用。

医用臭氧是在臭氧发生器处理下将纯氧转变为臭氧,臭氧也称为三原子氧,溶解度比常态氧大 13 倍,具有很高的能量,氧化特性和氧饱和作用均较强,易溶解于血液中,体内注射后能迅速转化为水和氧气,通过多种途径发挥镇痛和抗炎作用,目前已被广泛用于慢性疼痛的缓解治疗^[13]。关节腔内注射 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度医用臭氧后,腔内氧分压迅速增加,3~5 min 内疼痛既有逐渐缓解,关节炎症状也有一定改善。根据已有报道,推测臭氧的主要作用途径可能是与关节滑液的生化分子发生系列效应有关,包括:(1)抑制蛋白水解酶和炎性细胞因子,利用强氧化特征诱导抗氧化酶过度表达,抑制炎性因子 IL-6、TNF- α 、CRP 生成和释放,减少反应性氧化产物浓度,缓解滑膜炎^[14];(2)拮抗炎性因子释放和中和白介素可溶性受体,同时扩张血管和调节局部血流微循环,减少滑膜液渗出和减轻腔内水肿,缓解疼痛症状;(3)促进转化生长因子 $\beta 1$ 等免疫抑制因子释放,发挥免疫调节作用;(4)促进关节软骨细胞和间质细胞合成,有助于关节软骨修复^[15]。本研究显示与参照组比较,联合组治疗后关节液中 IL-6、TNF- α 、CRP 水平下降,治疗后和随访 2 个月期末 VAS 评

分、膝关节 HSS 评分更优,且联合治疗并未增加不良反应,表明该治疗方案具有显著疗效和安全性。

综上所述,关节腔内注射玻璃酸钠联合 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度臭氧治疗膝关节创伤性关节炎疗效显著,明显缓解膝关节疼痛和抑制炎性反应,改善膝关节功能,安全性良好,临床疗效优于单独腔内注射玻璃酸钠,可作为临床治疗的参考方案。

参考文献

- [1] 瞿晓东,周敬杰,翟宏伟,等.运动针法与整骨疗法治疗创伤性膝关节炎的疗效观察[J].中国骨伤,2019,32(6):493-497.
- [2] 程明,吴杨玲,周微,等.研究全膝关节置换术的传统经典康复和快速康复优化衔接的有效性[J].成都医学院学报,2019,15(1):80-83.
- [3] 刘鹏,曹国定,刘军,等.创伤性关节炎的非手术治疗现状[J].中国骨与关节损伤杂志,2019,17(9):897-899.
- [4] 王瑞,李圣节,李飞,等.探讨应用下肢推蹬运动控制与训练系统对膝关节创伤性关节炎患者功能恢复的影响[J].解放军医学院学报,2018,39(7):614-617.
- [5] 赵新辉,李艳红.复方伤痛胶囊联合玻璃酸钠对膝关节创伤性关节炎患者氧化应激反应及炎症反应的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(19):2154-2156.
- [6] 张斌.关节腔内注射玻璃酸钠治疗踝关节创伤性关节炎疗效评价[J].山西医药杂志,2018,47(17):19-21.
- [7] 李思吟.艾拉莫德治疗中重度类风湿关节炎的疗效及对骨代谢的影响[J].成都医学院学报,2018,14(3):327-331.
- [8] 谢先泽,孟海燕,方毅.玻璃酸钠联合臭氧关节腔内注射对创伤性膝关节炎患者关节功能的影响[J].中国乡村医药,2018,25(24):9-10.
- [9] 高义斌,魏艳辉,王天刚,等.丹红注射液穴位注射联合玻璃酸钠关节腔内注射治疗创伤性膝关节炎骨性关节炎疗效观察[J].陕西中医,2018,39(4):503-505.
- [10] 宋萍,王小荣,黎一页,等.玻璃酸钠联合复方倍他米松对比玻璃酸钠治疗膝关节炎骨性关节炎疗效的 Meta 分析[J].中国药房,2019,30(16):2274-2278.
- [11] 王波,邵先舫.中药封包配合臭氧、玻璃酸钠治疗早期创伤性踝关节炎的临床观察[J].湖南中医药大学学报,2017,37(8):913-916.
- [12] 李博,李海群,闫玉山,等.医用臭氧水对兔膝关节骨性关节炎软骨 MMP-1、MMP-3 与 MMP-13 表达的影响[J].解剖科学进展,2018,24(4):375-377.
- [13] 孟涛,苏晨.玻璃酸钠联合臭氧治疗膝关节炎骨性关节炎的近期临床疗效观察[J].重庆医学,2018,47(24):3184-3187.
- [14] 唐永明,王志英.关节内注射低浓度臭氧联合玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎 49 例[J].中国中医骨伤科杂志,2019,27(3):70-72.
- [15] 陆斌,李建武,杨艳,等.臭氧联合玻璃酸钠对膝关节炎骨性关节炎患者膝关节功能及疼痛症状的改善效果观察[J].临床和实验医学杂志,2018,17(11):1186-1189.

(收稿日期:2020-05-07)

学术编辑:夏羿凡)