

不同综合疗法对老年性重度膝骨关节炎的临床观察

申颖¹, 王云珍¹, 金旭¹, 李二立²

[摘要] 目的 比较关节腔注射玻璃酸钠和复方倍他米松复合口服草乌甲素片或双氯芬酸钠治疗老年性重度膝骨关节炎(KOA)的疗效。方法 从 580 例 KOA 患者中选择程度为重度关节炎的患者 60 例,分为草乌甲素组和双氯芬酸钠组,每组各 30 例。两组均采用膝关节内注射玻璃酸钠和复方倍他米松,每周 1 次,5 次为 1 个疗程。另外,草乌甲素组还口服草乌甲素片;双氯芬酸钠组还口服双氯芬酸钠片。根据 Tegner 的膝关节功能评价标准进行综合评价疗效,并比较两组副作用。结果 两组患者膝关节功能综合评分较治疗前显著提高,治疗后显效率达 80% 以上,疼痛明显缓解($P < 0.01$);两组间疗效无显著性差异;但是草乌甲素组患者胃肠道反应的发生率明显低于双氯芬酸钠组($P < 0.01$)。结论 关节腔注射玻璃酸钠和复方倍他米松复合口服草乌甲素片的综合治疗方法对老年性重度关节炎的疗效确切,副作用少、安全性高。

[关键词] 膝骨关节炎;治疗;玻璃酸钠;复方倍他米松;草乌甲素

Effect of Multimodal Therapeutic Measures on Severe Knee Osteoarthritis in the Old SHEN Ying, WANG Yun-zhen, JIN Xu, et al. Department of Anesthesiology, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract: Objective To observe clinical efficacy of intra-articular injection of sodium hyaluronate(SH) and betamethasone accompanied with Bulleyaconitin A or diclofenac sodium administration for severe knee osteoarthritis(KOA). **Methods** 60 patients with severe KOA from 580 subjects with KOA were selected as observational subjects in the experiment. All patients were treated by intra-articular injection of sodium hyaluronate 2.5 ml and betamethasone administration once a week for five consecutive weeks as a therapeutic course, betamethasone only once. Bulleyaconitin A group was accompanied with Bulleyaconitin A 0.4 mg, t. i. d, p. o.; diclofenac sodium group was accompanied with diclofenac sodium 75 mg, b. i. d, p. o. According to knee joint comprehensive score table (Tegner rating systems), the function comprehensive scores for all the patients pre-treatment and post-treatment knee joints were assessed. **Results** The function comprehensive scores improved significantly after treatment in two groups($P < 0.001$). The side effects in Bulleyaconitin A group decreased significantly than in diclofenac sodium group($P < 0.01$). **Conclusion** The intra-articular injection of SH and betamethasone accompanied with Bulleyaconitin A administration was an effective and less side-effect therapeutic measure for the treatment of knee osteoarthritis, especially for the old patients with severe knee osteoarthritis.

Key words: knee osteoarthritis; treatment; sodium hyaluronate; betamethasone; Bulleyaconitin A

[中图分类号] R684.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2010)08-0720-03

[本文著录格式] 申颖,王云珍,金旭,等. 不同综合疗法对老年性重度膝骨关节炎的临床观察[J]. 中国康复理论与实践, 2010,16(8):720—722.

膝关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是以关节软骨退变为主要病理特征的慢性临床综合征,多发于老年人。根据临床症状和影像学改变可以分为轻度、中度和重度。由于治疗不及时和错误的膝关节锻炼使得许多老年人首次就诊时就已经发展为重度膝关节炎。目前重度关节炎的治疗除了关节置换以外还没有一种确切的保守疗法。本文总结分析几种方法综合治疗老年性重度膝关节炎。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2009 年 5 月~2010 年 5 月来本院麻

醉疼痛科门诊就诊的 580 例符合 1995 年美国风湿病协会修订的骨关节炎分类诊断标准^[1]的骨性关节炎患者中选取 60 例重度膝关节炎患者。所选病例需同时达到关节功能和影像学诊断标准均为 3 级以上。

按美国风湿病学会关节功能分类标准进行分级:①1 级:关节可以做各种运动;②2 级:中度活动首先受限,有 1 个或多个关节不适或活动受限、但可以从事正常活动;③3 级:明显活动受限,生活自理但不能从事一般活动;④4 级:卧床或坐卧,生活不能自理。选择病例需达到 3 级或 4 级的程度。

Kellgren-Lawrence 放射学诊断标准:①0 级:正常;②Ⅰ级:关节间隙可疑变窄,可能有骨赘;③Ⅱ级:关节间隙可疑变窄有明显的骨赘;④Ⅲ级:关节间隙变窄较明确,有硬化性改变,中等量骨赘;⑤Ⅳ级:关节间隙明显变窄,严重硬化性改变及明显畸形,大量骨赘。选取病例均为Ⅲ或Ⅳ级(属中、重度骨性关节炎)。

基金项目:国家自然科学基金(30700780)。

作者单位:1. 首都医科大学附属北京天坛医院麻醉疼痛科,北京市 100050;2. 清华大学附属玉泉医院泌尿科,北京市 100049。作者简介:申颖(1973-),女,北京市人,硕士,副主任医师,主要研究方向:急慢性疼痛的治疗。通讯作者:李二立。

排除标准:先天畸形、穿刺部位皮肤感染、风湿或类风湿性关节炎、患肢有血管、神经性疾病、其他疾病致关节强直。

符合上述标准者 60 例,分为两组:①草乌甲素组:30 例,其中男性 8 例,女性 22 例;平均年龄 68.8 岁;平均病程 2.3 年;单膝病变 23 例,双膝病变 7 例;②双氯芬酸钠组:30 例,其中男性 7 例,女性 23 例;平均年龄 72.3 岁;平均病程 2.7 年;单膝病变 19 例,双膝病变 11 例。两组在性别、年龄、病程等方面无显著性差异($P>0.05$)。

1.2 方法 两组患者均进行膝关节腔玻璃酸钠注射,每周 1 次,连续 5 次为 1 个疗程。

1.2.1 膝关节腔注射 患者取坐位,屈膝 90° ,常规安尔碘消毒皮肤,选用髌骨下外侧入路,5 ml 注射器针头向内、向上倾斜穿刺进入关节腔内,穿刺针要尽量避免伤及关节软骨。证实进入关节腔内后(如有关节积液应先抽净),注入玻璃酸钠注射液 1 支(每支含玻璃酸钠 2.5 ml,昆明贝克诺顿制药销售有限公司生产,批号:9XD28Z)、复方倍他米松 0.25 mg(Dippospan,上海先灵葆雅制药有限公司生产,含二丙酸倍他米松 5 mg,倍他米松磷酸钠 2 mg,批号:9BBKAA9A01)。注射后嘱患者活动膝关节,使药物均匀涂布于关节软骨和滑膜表面,第 2~5 次仅注射玻璃酸钠,不注射复方倍他米松。并嘱患者术后 24 h 内尽可能减少患膝活动。

1.2.2 口服药 ①草乌甲素片:草乌甲素片(云南吴邦制药有限公司,批号 090113),口服,0.4 mg,每日 3 次,连续 2 周;②口服双氯芬酸钠片:口服,75 mg,每日 2 次,连续 2 周。

两组均采用膝关节内注射玻璃酸钠和复方倍他米松,每周 1 次,连续 5 次为 1 个疗程。另外,草乌甲素组还口服草乌甲素片;双氯芬酸钠组还口服双氯芬酸钠片。

1.3 疗效评定 按照 Tegner 膝关节功能评价标准进行疗效评价^[2]。膝关节功能评价标准分为 10 个方面:①疼痛:无 30 分,轻度 25 分,中度 15 分,重度 0 分;②关节肿胀积液:无 5 分,轻度 3 分,重度 0 分;③股四头肌萎缩: <2 cm 为 5 分,2~3 cm 为 3 分, >3 cm 为 0 分;④关节活动度:正常 10 分,每减少 10° 少 1 分;⑤跛行:无 5 分,轻度 3 分,重度 0 分;⑥拐杖:不需要 5 分,单拐 3 分,双拐 0 分;⑦步行能力:正常 20 分,超过 1000 m 15 分,超过 500 m 5 分,小于 500 m 0 分;⑧上下楼梯:无困难 10 分,轻度困难 5 分,困难 0 分;⑨下蹲:无困难 5 分,轻度困难 3 分,困难 0 分;⑩跑步:无困难 5 分,困难 0 分。

治疗前后总分之差为疗效判定依据: >30 分为显

效;11~29 分为有效;6~10 分为尚可; <5 分为无效。并比较两组治疗中出现的不良反应和并发症。

1.4 统计学方法 数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,使用 SPSS 10.0 软件进行检验,治疗前后组内比较采用配对 t 检验,等级资料进行 χ^2 检验,显著性水平 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

与治疗前相比,两组患者治疗后膝关节功能综合评分均显著提高($P<0.01$),而两组间比较无论评分和疗效都没有显著性差异。见表 1 和表 2。

表 1 两组治疗前后膝关节功能综合评分比较

分组	n	治疗前	治疗后
草乌甲素组	30	34.6 \pm 3.8	66.6 \pm 4.4 ^a
双氯芬酸钠组	30	33.0 \pm 4.3	65.9 \pm 4.7 ^b

注:与治疗前比较, a: $t=69.852$, $P=0.000$; b: $t=62.204$, $P=0.000$ 。

表 2 两组疗效比较

分组	n	显效	有效	尚可	无效
草乌甲素组	30	24(80%)	3(10%)	1(3.3%)	2(6.8%)
双氯芬酸钠组	30	25(83%)	2(6.8%)	1(3.3%)	2(6.8%)

治疗后,双氯芬酸钠组在返酸和胃痛等副作用方面明显高于草乌甲素组($P<0.01$)。3 例患者出现注射部位轻微胀痛局部反应,1~2 d 后自行消失,未发现其他严重不良反应。见表 3。

表 3 两组治疗后副作用比较

分组	n	恶心	返酸	胃痛	腹胀	注射部位胀痛
草乌甲素组	30	3	0	0	1	2
双氯芬酸钠组	30	2	8 ^a	7 ^b	2	1

注:与草乌甲素组比较,采用确切概率法, a: $P=0.003$; b: $P=0.005$ 。

3 讨论

膝关节骨关节炎是疼痛门诊中以疼痛为主诉最常见的疾病之一,发病以中老年居多,病史长,就诊时多已发展为严重的膝关节疼痛、走路困难、关节变形,患者常因经济原因、并发糖尿病或思想有顾虑等原因不愿接受膝关节置换手术,因此长期大量口服非甾体类消炎镇痛药而造成消化道不良反应,疗效不满意。

近年来许多文献报道关节腔内注射玻璃酸钠疗效迅速,作用持久,无明显不良反应,临床上已经广泛应用^[3]。但是文献报道,透明质酸钠对轻、中度骨性关节炎有明显减除疼痛,改善关节功能的作用,对重度骨性关节炎效果较差^[4-5]。单纯口服非甾体类消炎镇痛药治疗重度膝骨关节炎常常需要大剂量口服,疗程长,胃肠道副作用明显。可见,对于重度膝骨性关节炎的治疗不能只用单一方法,应该考虑多种方法的综合治疗。2005 年后玻璃酸钠结合复方倍他米松注射的方法在临床上开始推广^[6]。

复方倍他米松是一种类固醇的复合剂^[7-8],倍他米

松磷酸钠可快速抗炎止痛(2~4 h 即发挥作用),缓释剂二丙酸倍他米松后续发挥抗炎止痛作用,抗炎、抗过敏效能强,注射后可减轻渗出、水肿,使胶原纤维溶解,防止粘连,且颗粒细,注射后局部刺激症状小。本研究中仅有 3 例发生轻微胀痛反应,1~2 d 后消失。应注意同一关节不宜反复注射,1 年内注射次数宜少于 3 次。

将口服药和关节腔注射两种方法结合用于重度老年性骨关节炎在本研究中取得很好的疗效。草乌甲素(Bulleyaconitin A)提取自滇西罂拉(Aconitum Bulleyanum Oiels)^[9],是一种具有抗炎镇痛作用的新生物碱,分子式为 $C_{35}H_{49}O_{19}N$ 。目前,临床上广泛用于骨性关节炎、类风湿性关节炎以及各种疼痛性疾病。草乌甲素具有中枢镇痛作用,但它不是阿片受体激动剂,而与中枢 5-HT 水平相关,抑制疼痛信号上行传导,促进疼痛信号下行抑制,发挥中枢镇痛作用。因而不具有成瘾性和耐受性^[10]。另外它还有外周抗炎作用,可以降低 PG 和 $TNF-\alpha$ 的水平,但是降低 PG 水平与 COX 抑制无关,因此,与非甾体类消炎镇痛药相比,草乌甲素有胃肠道的安全性^[11]。本研究中,两组患者显效率达 80% 以上,疼痛明显缓解,膝关节功能明显提高,基本可以从事一般日常生活,是值得推荐的方法。比较两组副作用可以看出口服非甾体类药物同时应用复方倍他米松注射发生胃肠道反应的例数多于草乌甲素组,而两组的疗效没有差异,说明口服草乌甲素片配合关节腔注射玻璃酸钠和复方倍他米松的方法对老年性重度关节炎的疗效确切,副作用少,安全性高,是值得临床应用的综合治疗方法。

[参考文献]

- [1]施桂英,栗占国. 关节炎概要[M]. 北京:中国医药科技出版社,2001: 327—348.
- [2]Tegner Y, Lysholm J. Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries[J]. Clin Orthop, 1985, 198: 43—49.
- [3]Arrich J, Piribauer F, Mad P, et al. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis[J]. CMAJ, 2005, 172(8): 1039—1043.
- [4]司进善. 透明质酸钠治疗骨性膝关节炎 97 例[J]. 临床医药实践杂志,2002,11(7): 513—514.
- [5]王亚军,张满江,于龙光,等. 玻璃酸钠治疗老年膝骨性关节炎疗效分析[J]. 中国老年学杂志,2004,24(2): 183—184.
- [6]罗芳,许长洪,王恩真,等. 玻璃酸钠关节腔内注射结合倍他米松痛点注射改善骨性膝关节炎患者的疼痛症状[J]. 中国临床康复,2005,9(46): 184—185.
- [7]左辉,赵树恩,姚军,等. 复方倍他米松的药理作用、临床应用及不良反应的评价[J]. 实用疼痛学杂志,2004,12(2): 40—42.
- [8]Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Intra-articular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005, 18(2): 5328.
- [9]王银山,刘柏炎,郑爱华,等. 草乌甲素胶丸治疗类风湿性关节炎 35 例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2009,25(1): 6—7.
- [10]张源潮,杨清锐,尹宏恩. 草乌甲素治疗骨关节炎及类风湿关节炎临床观察[J]. 中药药理与临床,2000,16(2): 65—66.
- [11]Wang CF, Gerner P, Schmidt B, et al. Use of Bulleyaconitin A as an adjuvant for prolonged cutaneous analgesia in the rat[J]. Anesth Analg, 2008, 107: 1397—1405.

(收稿日期:2010-07-27)