



增生疗法联合氨基葡萄糖治疗膝骨关节炎的疗效分析

李剑峰 张 君[△] 谭可可 庄志刚
(郑州大学第二附属医院疼痛科, 郑州 450014)

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是临床的常见病, 以老年人居多。KOA 是一种慢行退行性关节疾病, 随着年龄增长发病率逐渐增加, 主要表现为膝关节疼痛、活动后加重、休息后减轻、膝关节屈曲困难或屈曲时疼痛加重。治疗方法包括功能锻炼、药物治疗、针灸、物理治疗^[1]、关节腔注射治疗及关节镜手术^[2], 严重者可进行膝关节置换^[3]。其中, 关节腔注射除了玻璃酸钠、自体血清、三氧等之外, 还可以注射高渗葡萄糖^[4]。注射高渗葡萄糖属于增生疗法或者再生注射疗法, 其原理是在局部注射高渗药物后形成局部炎症反应, 促进纤维母细胞增生。该方法已在颞颌关节紊乱、肩袖损伤^[5]、足底筋膜炎^[6]、带状疱疹后神经痛^[7]等疾病中广泛应用。Hsieh 等^[8]通过随机对照研究证实在膝关节注射高渗葡萄糖治疗 KOA 取得了较好疗效。Topol 等^[9]研究发现关节内注射高渗葡萄糖对重度 KOA 软骨形成有促进作用。Hashemi 等^[10]发现 KOA 关节内注射高渗葡萄糖和注射三氧相比具有类似的效果。本研究将关节内注射高渗葡萄糖与口服氨基葡萄糖两种方法相结合治疗 KOA, 疗效确切, 值得临床推广应用。

方 法

1. 一般资料

本研究通过郑州大学第二附属医院医学伦理委员会审核 (伦理批号 2023039)。选取 2021 年 1 月至 2023 年 2 月郑州大学第二附属医院疼痛科符合纳入标准的 162 例 KOA 病人为研究对象。根据治疗方案不同分为试验组和对照组, 按照倾向性评分匹配原则, 选择变量包括性别、年龄、体重指数 (body mass index, BMI)、侧别、病程、X 线分级。采用最邻近匹配法进行两组间 1:1 匹配, 最终 47 对数据成功匹配, 试验组和对照组各 47 例。两组病人数据经倾向性评分校正后年龄、性别、Kellgren-Lawrenc 分级、BMI、患侧侧别、病程等一般资料比较差异

无统计学意义 (见表 1)。

纳入标准: ①符合中华医学会骨科学分会制订的《骨关节炎诊治指南 (2007 版)》中的 KOA 诊断标准^[11]; ②单侧膝关节患病; ③膝关节正侧位平片示 Kellgren-Lawrenc 分级为 I-III 级^[4]; ④就诊前 3 个月内未进行过任何膝关节的治疗。

排除标准: ①膝关节严重畸形及其他疾病 (如类风湿性关节炎、痛风性关节炎、肿瘤转移、结核等) 引起的膝关节疼痛; ②曾接受膝关节手术; ③双侧膝关节疼痛; ④合并严重心脑血管、肝、肾、精神疾病和造血系统疾病; ⑤血小板减少等血液疾病或有出血倾向; ⑥不按规定配合治疗及随访者 (未按规定服药及功能锻炼者)。

2. 治疗方法

对照组: 口服硫酸氨基葡萄糖胶囊 (浙江海正药业股份有限公司, 国药准字 H20041316) 及功能锻炼。硫酸氨基葡萄糖每日 2 次, 每次 0.25 g, 连续服用 12 周。功能锻炼方法^[12]: ①靠墙静蹲训练: 双脚与肩同宽, 脚尖朝向前方, 上身挺直靠墙, 屈髋屈膝下蹲, 腰背贴紧墙壁, 收腹, 骨盆保持中立位, 注意保持小腿与地面垂直不要出现重心偏移, 避免膝关节内、外翻, 要做到力竭, 靠墙静蹲训练 2 min 为 1 组, 每日完成 4 组, 每周训练 4 天, 连续训练 12 周; ②提踵训练: 足前掌站在 6 cm 高的台阶上, 足后跟落在台阶下手扶住墙单腿提踵, 一只脚提踵 10 次后更换另一只脚, 双脚均完成提踵为 1 组, 每日完成 4 组, 每周训练 5 天, 连续训练 12 周。

试验组: 在对照组口服氨基葡萄糖及功能锻炼的基础上行关节内高渗葡萄糖注射。病人取仰卧位, 膝关节屈曲 20°~30°, 膝后垫枕, 对注射部位皮肤局部进行消毒, 选用线阵探头 (8~12 MHz), 将探头横切放在靠近股骨下段、髌骨上方, 超声图像显示髌上囊, 以平面内进针的方式, 将穿刺针头穿至髌上囊, 回抽无异常后注射 25% 葡萄糖 (药物配方: 50% 葡萄糖 5 ml + 灭菌注射用水 3 ml + 2% 利多卡因 2 ml) 共 10 ml。每 4 周 1 次, 共治疗 12 周。

[△] 通信作者 张君 painzhangjun@163.com



3. 疗效评定方法

(1) 临床疗效：分别于治疗前、治疗结束时、治疗后4周、8周进行疼痛评分和膝关节功能评分，并记录不良反应。疼痛程度采用视觉模拟评分法 (visual analogue score, VAS) 评分进行评估，0为无痛，10为难以忍受的剧烈疼痛。膝关节功能采用Lysholm评分表^[4]，Lysholm评分包括跛行（5分）、支撑（5分）、关节绞锁（15分）、关节不稳（25分）、疼痛（25分）、关节肿胀（10分）、爬楼梯（10分）以及下蹲（5分），共8项100分。评分越高，表示膝关节功能越好。

(2) 炎症指标水平：分别于治疗前、治疗后8周检测关节液肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factors- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、超敏C反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 水平。

4. 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件分析数据，计数资料用 n 表示，校正后数据成正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm SD$) 表示，组内治疗前后比较采用配对 t 检验，组间比较采用方差分析， $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 两组 VAS 评分比较

两组病人治疗前VAS评分比较差异无统计学意义。在治疗结束时、治疗后4周、8周VAS评分较治疗前明显降低，以试验组显著。试验组在治疗后各时间点VAS评分与对照组比较更低 ($P<0.05$ ，见表2)。表明试验组在治疗后各时间点疼痛程度降低更明显。

2. 两组膝关节功能评分比较

两组病人治疗前Lysholm评分比较差异无统计学意义。在治疗结束时、治疗后4周、8周Lysholm

评分较治疗前均有明显增加，以试验组显著。试验组在治疗后各时间点Lysholm评分与对照组比较高 ($P<0.05$ ，见表3)。表明试验组在治疗后各时间点膝关节功能恢复更明显。

3. 两组炎症指标水平比较

两组病人治疗前TNF- α 、IL-1 β 、hs-CRP水平比较差异无统计学意义。治疗后8周时TNF- α 、IL-1 β 、hs-CRP水平较治疗前均有下降，以试验组显著 ($P<0.05$ ，见表4)。表明试验组在治疗后8周时关节液的炎症水平下降更明显。

4. 不良反应

除试验组3例和对照组5例有轻度的胃肠道不适外，均未见明显的不良反应。

讨 论

本研究回顾性分析数据匹配成功的47对KOA病人，试验组联合高渗葡萄糖注射在治疗后各时间点VAS评分和Lysholm评分有更明显的改善。而且两组治疗后8周时TNF- α 、IL-1 β 、hs-CRP水平较治疗前均有下降，尤以试验组显著。这表明氨基葡萄糖及功能锻炼对缓解KOA的疼痛及膝关节功能的改善确实有一定作用，但关节内注射高渗葡萄糖在这些方面则有更加明显的优势。

增生疗法是一种局部注射增殖剂诱导新细胞增殖来修复损伤组织的疼痛管理方法。关节内注射的增殖剂包括富血小板血浆、高渗葡萄糖等。富血小板血浆是浓缩的血小板制剂，含有大量的生长因子和高浓度的纤维蛋白，具有显著的组织修复作用^[13]。高渗葡萄糖与富血小板血浆一样作为增生疗法的增殖剂，因其价格低廉、安全性高，在临床广泛使用。高渗葡萄糖注射局部会产生炎症和细胞应激，释放细胞因子和生长因子，诱导细胞增殖，促进组织修复。Rabag等^[14]将37例KOA病人在膝关节腔内注射25%葡萄糖，每4周注射1次，共治疗3次，治

表1 两组病人一般资料比较 ($\bar{x}\pm SD$)

组别	例数	性别 (例)	年龄 (岁)	BMI (Kg/m ²)	侧别 (例)	病程 (月)	K-L 分级 (例)		
		男/女			左侧/右侧		I 级	II 级	III 级
对照组	47	21/26	60.3 $\pm$ 4.0	24.4 $\pm$ 0.8	23/24	21.6 $\pm$ 0.6	13	18	16
试验组	47	19/28	60.2 $\pm$ 3.7	24.8 $\pm$ 0.7	22/25	19.3 $\pm$ 0.7	14	17	16

表2 两组病人不同治疗时间点 VAS 评分比较 ($\bar{x}\pm SD$)

组别	例数	治疗前	治疗结束时	治疗后4周	治疗后8周
对照组	47	7.4 $\pm$ 1.2	4.4 $\pm$ 1.0*	4.1 $\pm$ 1.1*	4.3 $\pm$ 1.0*
试验组	47	7.4 $\pm$ 1.1	2.1 $\pm$ 1.1**	2.2 $\pm$ 1.1**	1.6 $\pm$ 1.0**

* $P<0.05$ ，与治疗前相比；** $P<0.05$ ，与对照组相比



表 3 两组病人不同治疗时间点 Lysholm 评分比较 ($\bar{x} \pm SD$)

组别	例数	治疗前	治疗结束时	治疗后 4 周	治疗后 8 周
对照组	47	53.0±0.7	68.3±0.7*	78.5±0.7*	76.3±1.0*
试验组	47	54.3±0.8	73.3±0.8*#	84.6±0.8*#	92.7±0.9*#

* $P < 0.05$, 与治疗前相比; # $P < 0.05$, 与对照组相比

表 4 两组病人治疗前和治疗后 8 周炎症指标水平比较

组别	例数	TNF- α (ng/L)		IL-1 β (ng/L)		hs-CRP (mg/L)	
		治疗前	治疗后 8 周	治疗前	治疗后 8 周	治疗前	治疗后 8 周
对照组	47	80.4±4.0	75.4±2.0*	121.7±0.6	116.7±0.9*	13.9±0.5	11.5±0.6*
试验组	47	78.3±3.7	56.0±2.1*#	119.3±0.7	82.3±0.8*#	12.8±0.4	6.0±0.8*#

* $P < 0.05$, 与治疗前相比; # $P < 0.05$, 与对照组相比

疗后 WOMAC 评分较治疗前有明显改善。Eslamian 等^[15]将 24 例 KOA 的女性病人进行高渗葡萄糖局部注射治疗, 即膝关节内注射 20% 葡萄糖, 每 4 周注射 1 次, 共治疗 3 次。治疗后病人 VAS 评分、膝关节活动度评分、WOMAC 评分均得到有效改善。楼珏翔等^[16]对轻中度 KOA 病人关节内注射 25% 高渗葡萄糖, 每月 1 次, 连续 3 次。注射后 4、8、12、24、48 周 VAS 及 WOMAC 评分均有改善。本研究中试验组 3 例和对照组 5 例出现胃肠道不适, 可能与氨基葡萄糖的不良反应有关, 消化道疾病病人应慎用。

综上所述, 高渗葡萄糖关节注射联合口服氨基葡萄糖及功能锻炼治疗 KOA 疗效确切, 值得临床推广应用。但本研究为回顾性研究, 证据等级低, 未将增生疗法与玻璃酸钠的治疗效果进行比较, 今后将进行多中心随机对照研究得出更可靠的结论。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

[1] 肖军, 樊碧发. 膝骨性关节炎疼痛的力学矫治 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(8):608-611.

[2] 赵绍宏, 孙铭, 门宏亮, 等. 关节镜清理术治疗老年膝骨性关节炎的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(3):551-554.

[3] 毕岩, 贺国, 范小铁, 等. 分析人工全膝关节置换术治疗膝关节骨关节炎的临床疗效 [J]. 中国实用医药, 2021, 16(8):4-7.

[4] 周修五, 黄仲, 陈攻, 等. 超声引导下 20% 葡萄糖髌上囊注射治疗膝骨关节炎临床研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(10):787-790.

[5] 党长林, 张海娜. 肌骨超声引导下高渗葡萄糖治疗肩袖损伤的前瞻性研究 [J]. 中国骨与关节杂志, 2023, 12(6):425-428.

[6] 毛剑波, 李文纲, 吴畏. 高渗葡萄糖与醋酸曲安奈德高频超声引导下注射治疗足底筋膜炎效果比较 [J].

中国乡村医药, 2022, 29(10):26-28.

[7] 殷琴, 陈立平, 许恒, 等. 高渗葡萄糖增殖疗法治疗带状疱疹后遗神经痛的效果和安全性 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2024, 44(2):1-5.

[8] Hsieh RL, Lee WC. Effects of intra-articular coinjections of hyaluronic acid and hypertonic dextrose on knee osteoarthritis: a prospective, randomized, double-blind trial[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2022, 103(8):1505-1514.

[9] Topol GA, Podesta LA, Reeves KD, et al. Chondrogenic effect of intra-articular hypertonic-dextrose (prolotherapy) in severe knee osteoarthritis[J]. PMR, 2016, 8(11):1072-1082.

[10] Hashemi M, Jalili P, Mennati S, et al. The effects of prolotherapy with hypertonic dextrose versus prolozone (intraarticular ozone) in patients with knee osteoarthritis[J]. Anesth Pain Med, 2015, 5(5):e27585.

[11] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南 (2007 年版) [J]. 中国矫形外科杂志, 2014, 22(3):287-288.

[12] 何兵, 张永辉, 石建伟, 等. 髌关节外展肌联合股四头肌功能锻炼在早期膝关节骨性关节炎治疗中应用效果观察 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2022, 37(12):1253-1256.

[13] 王丽娜, 彭欣, 董珉光, 等. 高选择性神经射频消融联合富血小板血浆治疗中重度膝骨关节炎的疗效分析 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2024, 30(5):384-389.

[14] Rabago D, Kijowski R, Woods M, et al. Association between disease-specific quality-of-life and magnetic resonance imaging outcomes in a clinical trial of prolotherapy for knee osteoarthritis[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2013, 94(11):2075-2082.

[15] Eslamian F, Amouzandeh B. Therapeutic effects of prolotherapy with intra-articular dextrose injection in patients with moderate knee osteoarthritis: a single-arm study with 6 months follow up [J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2015, 7(2):35-44.

[16] 楼珏翔, 陈俊, 徐国红, 等. 关节内注射高渗性葡萄糖治疗轻中度膝关节骨性关节炎的疗效分析 [J]. 浙江医学教育, 2021, 20(3):58-60.