

医用几丁糖分期治疗膝骨性关节炎的临床研究

石晓兵^{1△} 支晓丞¹ 吴小建¹ 彭程¹ 李国中¹

[摘要] **目的:**探讨医用几丁糖对膝骨性关节炎的临床分期治疗效果。**方法:**根据临床症状、体征及 Kellgren/ Lawrence 诊断标准将膝骨性关节炎分为 4 期(Ⅰ期,Ⅱ期,Ⅲ期和Ⅳ期),对随机入选的 386 例膝骨性关节炎患者进行分期后对应分为 A,B,C 和 D 四组,采取膝关节内注射医用几丁糖治疗 1 个疗程。治疗后 1 个月,采用 WOMAC,VAS 量表评分及临床总有效率来比较、分析各组治疗前及治疗后的临床疗效。**结果:**治疗后 1 个月,4 组 WOMAC 评分及 VAS 评分与治疗前比较均有显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$);临床总有效率:A 组 100%,B 组 94.90%,C 组 66.67%和 D 组 59.57%。A 组和 B 组的治疗总有效率明显高于 C 组和 D 组,差异有统计学意义($P<0.05$);对 A 组和 B 组,C 组和 D 组之间的临床总有效率进行比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**医用几丁糖能有效治疗膝骨性关节炎,对膝骨性关节炎Ⅰ期和Ⅱ期的临床疗效明显优于Ⅲ期和Ⅳ期,分期治疗膝骨性关节炎对临床合理使用医用几丁糖有积极的指导意义。

[关键词] 几丁糖;膝骨性关节炎;分期治疗

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2018)06-0048-03

Clinical Study of Chitosan in the Treatment of Knee Osteoarthritis at Stages

SHI Xiaobing^{1△} ZHI Xiaochen¹ WU Xiaojian¹ PENG Cheng¹ LI Guozhong¹

¹Baoshan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 201999, China.

Abstract Objective: To analyze the clinical efficacy of chitosan in the treatment of knee osteoarthritis at clinical stages. **Methods:** According to clinical symptoms, signs and Kellgren/Lawrence diagnostic criteria, Knee osteoarthritis was divided into four periods (Ⅰ period, Ⅱ period, Ⅲ period, Ⅳ period). The 386 patients with knee osteoarthritis being randomly selected were divided into four groups: A, B, C and D group. A course of treatment of chitosan was used in the knee joint injection. One month after treatment, by using WOMAC, VAS scale score and clinical total efficiency, the clinical efficacy of each group before and after treatment were compared and analyzed. **Results:** One month after treatment, four groups of WOMAC scores and VAS scores were significantly lower than those before treatment, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Clinical total efficiency: group A was 100%, group B 94.90%, group C 66.67%, group D 59.57%. The total effective treatment of group A and group B was significantly higher than that of group C and group D, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Comparing the total clinical effectiveness between group A and group B, group C and group D, the difference was not statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Chitosan can effectively treat knee osteoarthritis. The clinical curative effect of knee osteoarthritis Ⅰ, Ⅱ period was obviously better than that of knee osteoarthritis Ⅲ, Ⅳ period. Treatment of knee osteoarthritis by stages has positive guiding significance for the rational use of chitosan in clinic.

Keywords: chitosan; knee osteoarthritis; stage therapeutics

基金项目:上海市卫生与计划生育委员会项目
(ZY3-FWMS-2-1001)

¹ 上海市宝山区中西医结合医院(上海,201999)

[△]通信作者 E-mail:shixb2005@126.com

膝骨性关节炎(KOA)是临床常见疾病,随着我国进入老龄化社会,其发病率呈增加趋势,流行病学调查显示 KOA 的患病率达 15.6%以上^[1-3]。近年来,医用几丁糖在治疗 KOA 方面取得了一定的疗效^[4-6],通过文献检索,没有发现在治疗 KOA 时如何合理使用医

用几丁糖的文献报道,为此,笔者使用医用几丁糖对 KOA 患者进行了分期治疗,以观察、比较分期治疗的临床效果,现报告如下。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

本研究 386 例 KOA 患者均来源于 2015 年 6 月至 2017 年 8 月在本院膝关节病门诊就诊的单膝发病患者,均符合 KOA 的诊断标准。

1.2 诊断标准

参照中华医学会骨科分会膝关节骨关节炎诊断标准:1)近 1 个月内反复膝关节疼痛;2)站立位或负重位 X 线片示关节间隙变窄,软骨下骨硬化或囊性变,关节边缘骨赘形成;3)至少 2 次关节液检查示炎性滑液(透明、黏性、WBC $<2\times 10^9$ 个/L);4)年龄 ≥ 40 岁;5)晨僵 ≤ 30 min;6)关节活动时有关节摩擦音。符合上述条件中的 1)2)或 1)3)5)6)或 1)4)5)6)者即可诊为 KOA。

1.3 纳入标准

1)符合上述诊断标准;2)愿意接受膝关节内注射且排除注射操作禁忌症者;3)医从性好,出院后能接受定期随访者。

1.4 排除标准

1)有关节手术史和创伤者;2)合并严重的心、肺、肾等重要脏器功能障碍者;3)膝关节局部组织有感染者;4)合并其它关节炎、如痛风性关节炎,类风湿性关节炎、免疫疾病性关节炎等;5)孕妇或哺乳期妇女;6)合并严重骨质疏松、严重皮肤疾病及血液疾病者。

1.5 KOA 分期

根据临床症状、体征及 Kellgren/ Lawrence 诊断标准将 KOA 为 4 期。I 期:膝关节时有疼痛,能忍受,休息后减轻,劳累后加重,膝关节外形正常,无明显阳性体征,关节活动正常。X 线表现(0 级):正常。II 期:症状与体征表现为膝关节疼痛,多见于内侧,上下楼或站起时犹重,无明显畸形,关节间隙及周围压痛,髌骨研磨试验(+),关节活动可。X 线表现(I 级):关节间隙可疑变窄,可能有骨赘。III 期:疼痛较重,可合并肿胀,内翻畸形,有屈膝畸形及活动受限,压痛,髌骨研磨试验(+),关节不稳。X 线表现(II 级):有明显的骨赘,关节间隙轻度变窄。或 X 线表现(III 级):中等量骨赘,关节间隙变窄较明确,软骨下骨质轻度硬化改变,范围较小。IV 期:疼痛严重,行走需支具或不能行走,内翻及屈膝畸形明显,压痛,髌骨研磨试验(+),关节活动度明显缩小,严重不稳。X 线表现(IV 级):大量骨赘形成,可波及软骨面,关节间隙明显变窄,硬化改变极为明显,关节肥大及明显畸形。

1.6 方法

1.6.1 治疗方法 采用上海其胜生物制剂有限公司生产的医用 2% 几丁糖凝胶溶液 2 mL[国食药监械(准)字 2013 第 3640946 号],经髌股关节外上角间隙作关节腔内注射,注射时必须严格无菌操作,如有积液必须先行抽液然后注射,注射完成后以无菌敷料敷盖,再将膝关节屈伸活动数次,使药物在关节内能充分地均匀分布,24 h 内针眼处不要沾水,注射治疗期间不要作剧烈活动,避免受凉。每 2 周注射 1 次,3 次为 1 个疗程。治疗期间不用其它止痛药物。

1.6.2 疗效评定方法 1)WOMAC 量表评分:包含疼痛、僵硬和关节日常功能三分方面,共 24 个项目,按照五格评分法,根据症状分为无、轻微、中等、严重、非常严重,分别记 0,1,2,3 及 4 分,量表满分共计 96 分。

2)采用视觉模拟评分(VAS):根据设计好的疼痛标尺(0~10 分),由患者根据自我感觉在标尺上划一记号以表示疼痛的程度。0 分,无痛;1~3 分,轻微疼痛,患者能忍受;4~7 分,患者疼痛并影响睡眠,尚能忍受;8~10 分,患者有强烈的疼痛,难以忍受。

3)疗效评定标准,参照《中医新药临床研究指导原则》制定。痊愈,临床症状完全消失,关节功能完全恢复;显效,临床症状显著减轻,关节功能基本恢复;有效,症状有所改善,关节功能改善;无效,症状、关节功能无变化,甚至有加重趋势。临床总有效率=[(痊愈+显效+有效)/总人数] $\times 100\%$ 。

1.7 安全性指标

治疗前询问患者既往病史及药物过敏史,观察治疗过程是否存在药物过敏情况或其它临床不良反应,并在治疗前后检测患者凝血功能,血常规等。

1.8 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析处理。计数资料采用卡方检验,计量资料采用 t 检验,等级资料采用秩和检验, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

纳入研究的 KOA 患者共 386 例,男 182 例,女 204 例,年龄 50~72 岁,平均(63.28 \pm 4.26)岁;病程 1~8 年,平均(2.66 \pm 0.4)年;按照就诊的顺序对随机入选的病例进行分期后对应分为 A、B、C 和 D 四个治疗组。其中 A 组 92 例(男 42 例、女 50 例)、B 组 98 例(男 46 例、女 52 例)、C 组 102 例(男 47 例、女 55 例)和 D 组 94 例(男 43 例、女 51 例),对 4 组患者的性别、年龄、病程等基线资料进行比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 四组患者在性别、年龄、病程等基线资料比较

分组	例数	性别比 (男/女)	平均年龄(岁) ($\bar{x}\pm s$)	平均病程(月) ($\bar{x}\pm s$)	发病部位(例)	
					左侧	右侧
A 组(I 期)	92	42/50	59.36 \pm 3.16	12.14 \pm 2.45	49	43
B 组(II 期)	98	46/52	61.42 \pm 2.82	14.17 \pm 3.29	52	46
C 组(III 期)	102	47/55	62.13 \pm 3.29	13.45 \pm 2.38	54	48
D 组(IV 期)	94	43/51	63.21 \pm 2.25	15.11 \pm 3.34	44	50

有 8 例患者治疗后出现局部轻微红肿、疼痛的不良反应,经局部冷敷、制动处理后症状在 3 d 内全部消失;全部病例均以门诊复诊的方式得到随访,无脱落病例。

2.2 患者治疗前后 WOMAC 量表评分比较

治疗后 4 组患者 WOMAC 评分明显降低,与治疗前对比差异有统计学意义($P<0.05$),A 和 B 组降低明显高于 C 和 D 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 四组患者治疗前后 WOMAC 量表评分($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后
A 组	92	25.76 \pm 2.68	11.45 \pm 2.13
B 组	98	30.19 \pm 3.17	19.12 \pm 2.46
C 组	102	65.56 \pm 3.36	50.57 \pm 3.19
D 组	94	70.14 \pm 2.24	59.16 \pm 2.82

表 4 4 组患者治疗后临床临床疗效结果[n(%)]

组别	痊愈(%)	显效(%)	有效(%)	无效(%)	总有效(%)
A 组	32(34.78)	49(53.26)	11(11.96)	0(0.00)	92(100.00)
B 组	12(12.24)	52(53.05)	29(29.60)	5(0.51)	93(94.90) ¹⁾
C 组	6(5.88)	29(28.43)	33(32.35)	34(33.33)	68(66.67) ²⁾
D 组	0(0.00)	21(22.34)	35(37.23)	38(40.43)	56(59.57)

注:1)A 组和 B 组的治疗总有效率明显高于 C 组和 D 组,差异有统计学意义($P<0.05$);2) A 组和 B 组及 C 组和 D 组之间的临床总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

医用几丁糖主要成分为几丁质,是提纯自蟹壳的一类高分子化合物,经过脱 N-乙酰基化,深加工合成为葡糖胺聚糖,属于一类生物活性较高、可降解的医用高分子多糖类物质,由于无毒性及无免疫原性,又有良好的组织相容性、生物降解性及生物活性的特点,是许多蛋白质及药物的良好载体,通过在体内调控释放以达到治疗疾病的目的,故在目前广泛应用于医学领域,在关节疾病方面的运用尤为明显^[7-9]。2013 年,美国骨科医师学会颁布的《膝关节骨性关节炎循证医学指南》将医用几丁糖界定为治疗 KOA 的推荐药物^[10]。将医用几丁糖直接注入关节腔内,可以补充氨基多糖类物质,恢复关节的流变学特性;可增加关节内胶体渗透压,调整滑膜的通透性,使肿胀减退;可粘附于关节腔内组织表面,形成保护性屏障作用,发挥润滑作用以减少摩擦和粘连;可营养关节软骨,利于软骨修复;可抑制炎症反应,发挥止痛的作用。由于医用几丁糖具有良好的缓吸收性及黏弹性,关节内注射后可以保证药物长时间停留于患者关节腔内,持久发挥作用^[11-13]。近年来的文献报道,进一步证实了医用几丁糖治疗 KOA 的临床价

2.3 患者治疗前后 VAS 量表评分比较

治疗后 4 组患者 VAS 量表评分明显降低,与治疗前对比差异有统计学意义($P<0.05$),A 和 B 组降低明显高于 C 和 D 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 四组患者治疗前后 VAS 量表评分($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后
A 组	92	1.58 \pm 1.33	0.85 \pm 0.16
B 组	98	3.07 \pm 1.26	1.62 \pm 1.03
C 组	102	5.52 \pm 2.14	3.13 \pm 1.42
D 组	94	7.43 \pm 1.62	5.21 \pm 1.25

2.4 4 组患者治疗后临床疗效对比

4 组患者治疗后临床疗效结果见表 4。

值^[14-16],但医用几丁糖对 KOA 临床各期的治疗效果如何,通过文献检索,笔者没有发现这方面的文献报道。本研究根据临床症状、体征及 Kellgren/ Lawrence 诊断标准将 KOA 分为 4 期,比较全面的体现和概括了 KOA 发病由轻到重的病理过程,在此基础上,使用医用几丁糖治疗各期的 KOA,通过 WOMAC 量表评分、VAS 量表评分及临床总有效率来分析和比较其对各期 KOA 的临床疗效。研究结果显示,医用几丁糖对 KOA 各期均有治疗作用,对 KOAI 期、II 期的临床疗效明显优于 III 期、IV 期,表明分期治疗 KOA 对临床合理、精准化使用医用几丁糖有积极的指导意义。

本研究目前还存在一些不足,有望在今后的研究中进一步增加样本数量,针对 KOA 不同病理阶段开展医用几丁糖使用时机和剂量等方面的细化研究,为探索合理使用医用几丁糖治疗 KOA 提供科学依据。

参考文献

[1] 陆艳红,石晓兵. 膝骨关节炎国内外流行病学研究现状及进展[J]. 中国中医骨伤科杂志,2012,20(6):81-84.

- [2] 孙红,田文,廖伟华,等.社区居民膝关节骨性关节炎流行病学调查分析[J].海南医学,2013,24(7):1064-1066.
- [3] Cross M,Smith E,Hoy D,et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis; estimates from the Global Burden of Disease 2010 study[J]. Ann Rheum Dis,2014,73(7):1323-1330.
- [4] 李尚娥,范海涛,张斌. 膝关节腔内注射医用几丁糖治疗膝关节骨性关节炎的效果观察[J]. 中国医学前沿,2016,8(11):84-87.
- [5] 蒋云霞,莫文,王国权,等. 三色膏联合几丁糖治疗膝关节炎临床观察[J]. 上海中医药杂志,2015,49(5):73-74.
- [6] 陈新宇. 臭氧冲洗结合注射医用几丁糖治疗膝关节骨性关节炎的疗效观察[J]. 微创医学,2015,10(2):231-235.
- [7] Baschmann MD, Hoemann CD, Hurtig M, et al. Cartilage repair with chitosan-glycerol-phosphate stabilized blood clots, In: Williams RJ, editor Cartilage repair strategies [M]. Totowa: Humana Press, 2007: 85-104.
- [8] Cherter A, Hoemann CD, San J, et al. Temporal and partial modulation of chondrogenic in subchondral microdrill holes by chitosan-glycerol phosphate/blood implants[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2011, 19: 136-144.
- [9] Wahid F, Wang HS, Lu YS, et al. Preparation, characterization and antibacterial application of carboxymethyl chitosan nanocomposite hydrogels[J]. Bio Macromol, 2017, 101: 290.
- [10] Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2013, 21(9): 577-579.
- [11] 杨婉好,田伟. 几丁质及其衍生物在医学应用中的研究进展[J]. 沈阳医学院学报, 2013, 15(4): 240-241.
- [12] 王强,宋益民. 几丁糖在骨折手术后膝关节粘连预防中的应用价值研究[J]. 中国医学创新, 2013, 10(33): 44-45.
- [13] 王刚. 人发角蛋白与几丁糖材料及产品在运动损伤领域的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(38): 7169-7172.
- [14] Chen WH, Liu XX, Tong PJ, et al. Diagnosis and management of knee osteoarthritis: Chinese medicine expert consensus (2015) [J]. Chin J Integr Med, 2016, 22(2): 150-153.
- [15] 夏志宏,邵建康. 海桐皮汤熏洗配合几丁糖关节腔注射治疗膝骨性关节炎 120 例[J]. 中国保健营养, 2017, 27(5): 385-386.
- [16] 张桂兰. 膝关节注射几丁糖治疗骨关节炎 150 例临床观察及护理[J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(14): 99-100.