

• 临床报道 •

关节内注射低浓度臭氧联合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎 49 例

唐永明¹ 王志英¹

[摘要] **目的:**探讨关节内注射低浓度臭氧联合玻璃酸钠对膝骨关节炎(KOA)患者白介素 6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、E-钙粘附蛋白(E-cad)的影响。**方法:**选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月本院 KOA 患者 49 例,所有患者给予膝关节内注射低浓度(20 mg/L)臭氧联合玻璃酸钠治疗。**结果:**KOA 患者治疗后 IL-6,hs-CRP 及 E-cad 明显低于治疗前,患者治疗 7 d,1 个月及 3 个月后疼痛视觉模拟评分法(VAS)得分明显低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。KOA 患者膝功能优 29 例,良 18 例,中 2 例,差 0 例,优良率为 95.92%;患者发生关节酸软感 5 例,肿胀 3 例,发热 3 例,感染 0 例,并发症发生率为 22.45%。**结论:**膝关节内注射低浓度臭氧联合玻璃酸钠可有效改善 KOA 患者 IL-6,hs-CRP 及 E-cad,有利于改善患者膝功能及疼痛,且安全性好,值得临床推广。

[关键词] 臭氧;玻璃酸钠;膝骨关节炎;疗效;安全性

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1005-0205(2019)03-0066-03

膝骨关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)是临床中常见慢性骨关节疾病,可导致膝关节肿胀、疼痛、活动受限等症状,其常用的治疗方法为膝关节内注射玻璃酸钠,可有效改善膝部炎症及功能,但仍有部分患者疗效欠佳,故如何提高患者的疗效具有重要的临床意义^[1,2]。而臭氧具有消炎、止痛的作用,近年来随着臭氧技术的发展与成熟,其已逐渐被应用于多种炎症疾病治疗中,且疗效良好而受到关注和重视^[3]。此外,炎症损伤在 KOA 病情转归中具有重要的作用,其中白介素 6(interleukin-6, IL-6)和 C 反应蛋白(C-reactive Protein, CRP)是机体的炎症因子, E-钙粘附蛋白(E-cadherin, E-cad)则是炎症损伤相关的粘附因子^[4,5]。对此,本研究通过给予 KOA 患者膝关节内注射低浓度臭氧联合玻璃酸钠治疗,探讨其对患者 IL-6, hs-CRP 及 E-cad 及疗效的影响,现报告如下。

1 临床资料

选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月本院 KOA 患者 49 例。纳入标准:1)经临床症状、实验室、影像学等检查为 KOA^[6];2)Kellgren-Lawrence(KL)分级 I~III 级且不需要手术治疗;3)年龄>18 岁,无精神病史;4)签署知情同意书。排除标准:1)有骨肿瘤、关节脓肿等其他膝关节器质性病变或感染,全身性炎症性疾病;2)有心、肝、肾等严重性疾病;3)妊娠、哺乳、恶性肿瘤等特殊人群;4)术前 1 个月有激素、抗感染、免疫等治

疗史。本研究经伦理委员会审批通过。男 27 例,女 22 例;年龄 38~76 岁,平均(50.40±6.58)岁;Lysholm 评分 38~50 分,平均(44.62±5.05)分;病程 1~6 年,平均(3.47±0.71)年;按患侧分为左侧 22 例,右侧 24 例,双侧 3 例;按 KL 分级分为 I 级 14 例, II 级 31 例, III 级 4 例。

2 方法

2.1 治疗方法

所有患者均由同一组医护人员完成治疗,取平卧屈膝位消毒、铺巾、1%利多卡因于穿刺点浸润麻醉等准备,以 21G 穿刺针自髌骨外下或内上方进针达关节腔内,接针筒回抽无血、尽量抽净关节积液后,留针并注入 20 mg/L 医用臭氧 30 mL,维持 2~3 min 后反复冲洗 2~3 次并抽尽,1 d 后再注射玻璃酸钠 2 mL,注射后缓慢、充分活动关节使其在关节内分布均匀,平卧位 10 min、无严重不良反应后无菌敷料覆盖针孔,1 次/周,共 4 周。

2.2 观察指标

1)IL-6,hs-CRP 及 E-cad 于治疗前、治疗 7 d 后抽取关节液 2 mL 置入无菌试管中,试剂盒均购自上海盈公生物技术有限公司,常规离心(3 000 r/min, 10 min)后,酶联免疫吸附法检测 IL-6,hs-CRP 及 E-cad。2)疼痛,于治疗前和治疗 7 d,1 个月及 3 个月后采用视觉模拟评分法(VAS)^[3]评估,总分 10 分,得分越高表示疼痛越剧烈。3)膝功能,于治疗 6 个月后采用 Lysholm 评分法^[2]评估,包括跛行、支撑、交锁、日

¹ 西宁市第三人民医院疼痛康复科(西宁,810005)

常活动稳定、疼痛、肿胀、爬楼梯、下蹲等,91~100 分为优,80~90 分为良,70~79 分为中,<70 分为差,优良率=[(优数+良数)/总例数]×100%。4)并发症,观察和记录关节酸软感、肿胀、发热、感染等。

2.3 统计学方法

采用 SPSS22.0 软件,计数资料以(%)表示,计量资

料以 $\bar{x}\pm s$ 表示采用独立样本 *t* 检验,多组资料采用重复测量方差分析 *F* 检验,*P*<0.05 差异有统计学意义。

3 结果

3.1 KOA 患者治疗前后 IL-6,hs-CRP 及 E-cad 比较

KOA 患者治疗后 IL-6,hs-CRP 及 E-cad 明显低于治疗前,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

表 1 KOA 患者治疗前后 IL-6,hs-CRP 及 E-cad 比较($\bar{x}\pm s$)

时间	例数	E-cad/(U·L ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)
治疗前	49	12.38±1.66	13.27±1.58	122.24±13.12
治疗后	49	5.01±0.56	8.10±0.98	68.64±7.42
<i>Z</i>		29.448	19.465	24.892
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

3.2 KOA 患者治疗前后 VAS 得分比较

KOA 患者治疗 7 d,1 个月及 3 个月后 VAS 得分

明显低于治疗前,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 2 KOA 患者治疗前后 VAS 得分比较($\bar{x}\pm s$)

例数	治疗前	治疗 7 d 后	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后	<i>F</i>	<i>P</i>
49	5.64±0.71	3.42±0.35	2.24±0.26	1.62±1.76	32.4524	<0.001

3.3 KOA 患者膝功能及并发症情况

治疗 6 个月后,KOA 患者膝功能优 29 例,良 18 例,中 2 例,差 0 例,优良率为 95.92%(47/49);发生关节酸软感 5 例,肿胀 3 例,发热 3 例,感染 0 例,并发症发生率为 22.45%(11/49)。

4 讨论

KOA 以关节面退行性病变、骨质增生为主要特征,可导致关节液渗出、软骨的合成与降解失衡、滑膜炎性损伤,膜病变及关节液渗出使关节腔内压升高及氧分压和润滑作用下降而使关节软骨表面腐蚀、破坏,严重时导致关节畸形,甚至关节功能丧失^[7,8]。而 KOA 的治疗方法有多种,其中膝关节内注射玻璃酸钠治疗 KOA 的一个较为公认的重要方法,其主要存在于人皮肤、关节滑膜液等结缔组织基质中,具有保湿、润滑等作用,有利于保护关节腔内的组织、改善病理性关节液、增加润滑功能,从而达治疗的作用,但单纯玻璃酸钠治疗易受个体差异,仍有约 10%~30% 的患者疗效欠佳^[9,10]。而臭氧是一种易溶于血液和组织液的氧化剂,可通过提高局部氧浓度而发挥抗炎、促进氧自由基清除的作用,且可直接作用于神经末梢并刺激抑制神经元释放脑腓肽等物质而发挥镇痛的作用,近年来已逐渐被用于临床消炎止痛治疗中,具有良好的疗效^[11,12]。

此外,CRP 是机体感染或组织损伤时释放的一种急性蛋白,具有调节和促进炎症反应的作用^[13,14];IL-6 是白细胞介素的一种细胞因子,可刺激参与免疫反应的细胞增殖、分化,二者在关节炎症中具有重要的作用^[15,16];E-cad 则是一种主要存在于上皮细胞的粘附因子,可参与细胞黏附和信号传导过程,尤其是可促使

多种炎症因子释放而加剧局部炎症反应^[17,18];因此 IL-6,hs-CRP 及 E-cad 在 KOA 关节炎症损伤中具有重要的作用。

本研究中 KOA 患者治疗后 IL-6,hs-CRP 及 E-cad 明显低于治疗前,表明膝关节内注射低浓度臭氧联合玻璃酸钠能够有效改善 KOA 患者 IL-6,hs-CRP 及 E-cad。这可能是由于本研究膝关节内注射低浓度臭氧联合玻璃酸钠治疗中,玻璃酸钠能够在一定程度上保湿、润滑关节腔内的组织,有助于改善关节内炎症状态。而臭氧则可能是由于其能够有效提升膝关节内氧浓度而起抗炎、清除氧自由基的作用,能够有效中和氧化产物、减少氧自由基、拮抗炎症介质,如减少了 IL-6,hs-CRP 及 E-cad 等因子的释放,减轻了膝关节滑膜及周围组织炎症反应对关节软骨的损伤,且其还能够缓解关节疼痛并改善关节腔内环境,有助于改善病理性关节液、进关节软骨修复再生而进一步减轻局部炎性、疼痛等反应,使 IL-6,hs-CRP 及 E-cad 等因子的产生进一步降低,从而更有效地改善关节内的炎症状态。同时,本研究中 KOA 患者治疗 7 d,1 个月及 3 个月后 VAS 得分明显低于治疗前,膝功能优良率为 95.92%,此结果与 Wang、赵宝祥等^[10,11] 研究相似,表明膝关节内注射低浓度臭氧联合玻璃酸钠能够有效改善 KOA 患者膝功能及疼痛。这可能是由于在本研究膝关节内注射低浓度臭氧联合玻璃酸钠治疗中,玻璃酸钠能够使关节腔内组织表面可持续性、维持性形成一层具有润滑、保湿作用的屏障而缓冲压力,臭氧则能够有效抑制和改善关节内炎症、疼痛反应,二者产生了协同的作用,从而能够更好地改善患者的膝功能及疼痛。同时,本研究认为在膝关节内注射低浓度臭氧

联合玻璃酸钠操作中,应注意在臭氧注射 1 d 后再行玻璃酸钠注射治疗,以避免臭氧对玻璃酸钠产生氧化作用而影响疗效。此外,本研究中 KOA 患者并发症发生率为 22.45%,提示膝关节内注射低浓度臭氧联合玻璃酸钠治疗 KOA 的安全性好。这可能是由于本研究考虑臭氧为强氧化剂而采取低浓度臭氧注射留置 2~3 min 后冲洗的方法,臭氧仅在短时间内与膝关节腔内产生作用,不会被机体大量吸收,故未明显增加患者并发症的发生。

综上所述,膝关节内注射低浓度臭氧联合玻璃酸钠可改善 KOA 患者 IL-6,hs-CRP 及 E-cad,有利于改善患者膝功能及疼痛,且安全性好,值得临床推广。

参考文献

- [1] CASE R, THOMAS E, CLARKE E, et al. Prodromal symptoms in knee osteoarthritis; a nested case-control study using data from the osteoarthritis initiative[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(7): 1083-1089.
- [2] 张艺强, 滕方舟, 陈少清, 等. 膝骨痹康熏洗剂联合电针、功法治疗膝骨关节炎的疗效观察[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2018, 26(1): 25-28.
- [3] 魏汉贤, 许俊榆, 吴海斌, 等. 臭氧关节腔内注射联合充髓通路汤离子导入治疗膝骨关节炎[J]. *中医正骨*, 2014, 26(4): 70-71.
- [4] LIN F, WANG X, LIANG Y, et al. Red blood cell distribution width in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and osteoarthritis; true inflammatory index or effect of anemia? [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2018, 48(3): 301-307.
- [5] 涂容芳, 张秀峰, 何振华. 5-HTR2B, E-cad, α -SMA 在博来霉素致大鼠肺纤维化中的表达变化[J]. *中国应用生理学杂志*, 2016, 32(4): 365-369.
- [6] 中华中医药学会. 骨性关节炎[J]. *风湿病与关节炎*, 2013, 2(2): 71-73.
- [7] HART H F, COLLINS N J, ACKLAND D C, et al. Gait characteristics of people with lateral knee OA after ACL reconstruction[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2015, 47(11): 2406-2415.
- [8] ZHAO J, HUANG S, ZHENG J, et al. Changes of rabbit meniscus influenced by hyaline cartilage injury of osteoarthritis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(9): 2948-2956.
- [9] 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.
- [10] WANG S Z, WU D Y, CHANG Q, et al. Intra-articular, single-shot co-injection of hyaluronic acid and corticosteroids in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 1928-1934.
- [11] 赵宝祥, 孙丙银, 邹季. 复方威灵仙熏洗联合臭氧关节腔内注射治疗老年膝骨关节炎临床疗效研究[J]. *风湿病与关节炎*, 2015, 4(7): 18-21.
- [12] MANOTO S L, MAEPA M J, MOTAUNG S K. Medical ozone therapy as a potential treatment modality for regeneration of damaged articular cartilage in osteoarthritis[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2018, 25(4): 672-679.
- [13] SHADYAB A H, TERKELTAUB R, KOOPERBERG C, et al. Prospective associations of C-reactive protein(CRP) levels and CRP genetic risk scores with risk of total knee and hip replacement for osteoarthritis in a diverse cohort [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(8): 1038-1044.
- [14] YOKOGAWA N, TORIBATAKE Y, MURAKAMI H, et al. Differences in gait characteristics of patients with lumbar spinal canal stenosis(L4 radiculopathy) and those with osteoarthritis of the hip [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e124745.
- [15] 邵洁琦, 曾志江, 杨敏, 等. 右归丸联合隔姜灸治疗阳虚寒凝型膝骨性关节炎的临床效果[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(10): 106-109.
- [16] MIGITA K, IZUMI Y, JIUCHI Y, et al. Effects of janus kinase inhibitor tofacitinib on circulating serum amyloid A and interleukin-6 during treatment for rheumatoid arthritis[J]. *Clinical & Experimental Immunology*, 2014, 175(2): 208-214.
- [17] 王来亮, 罗群, 蔡珂丹, 等. 帕立骨化醇对糖尿病肾病肾小管上皮间充质转化的干预作用研究[J]. *浙江医学*, 2015, 37(11): 925-930.
- [18] CI H, XU Z, XU J, et al. Expressions of KAI1 and E-cadherin in nonsmall cell lung cancer and their correlation with vasculogenic mimicry [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(40): e12293.

(收稿日期: 2018-10-05)