

## · 经验交流 ·

透明质酸钠黏弹性补充治疗膝骨性关节炎的  
远期疗效观察闫立<sup>1</sup>, 梁朝<sup>1</sup>, 温建民<sup>1</sup>, 李丁<sup>2</sup>, 荀淑英<sup>1</sup>, 李智尧<sup>1</sup>

(1. 中国中医科学院望京医院关节二科, 北京 100102; 2. 中国中医科学院西苑医院)

**【摘要】**目的: 通过回顾性分析关节腔注射透明质酸钠对膝骨性关节炎的远期效果, 为黏弹性补充疗法提供临床依据。方法: 2006 年 1 月至 2007 年 8 月治疗膝骨性关节炎 181 膝 (120 例), 其中轻度 61 膝, 中度 72 膝, 重度 48 膝。采用透明质酸钠关节腔内注射治疗, 每次 2 ml, 每周 1 次, 连续 5 周为 1 个疗程。应用 VAS 视觉模拟标尺法、日本骨科协会 (JOA) 的膝关节骨性关节炎评分系统, 分别于治疗前及治疗后 1 个月、1、2 年进行疗效评估。结果: ①VAS 疼痛分值: 治疗前平均 (7.26±1.83) 分, 治疗后 1 个月平均 (1.85±1.21) 分, 随访 1 年时平均 (2.54±1.40) 分, 随访 2 年时平均 (3.07±1.51) 分, 均比治疗前降低。②JOA 膝关节功能评分: 治疗前平均 (18.7±6.6) 分, 治疗后 1 个月平均 (84.3±15.5) 分, 1 年平均 (75.4±22.4) 分, 2 年平均 (64.8±25.6) 分, 均较治疗前提高。③远期疗效评估: 采用 JOA 评分方法, 181 膝治疗后 1 个月优 91 膝, 良 49 膝, 可 27 膝, 差 14 膝; 1 年后优 70 膝, 良 51 膝, 可 31 膝, 差 29 膝; 2 年后优 40 膝, 良 50 膝, 可 46 膝, 差 45 膝。随着时间推移, 疗效逐渐下降。治疗 2 年时轻度患者优 16 膝, 良 22 膝, 可 15 膝, 差 8 膝; 中度患者优 16 膝, 良 20 膝, 可 21 膝, 差 15 膝; 重度患者优 8 膝, 良 8 膝, 可 10 膝, 差 22 膝。结论: 关节腔注射透明质酸钠对膝骨性关节炎具有良好的远期疗效, 尤其对轻、中度骨性关节炎更为满意, 对重度骨性关节炎近期疗效尚可, 远期疗效较差。

**【关键词】** 骨关节炎, 膝; 透明质酸; 注射, 关节内

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2010.07.023

**Observation of long-term efficacy of visco-supplementation with sodium hyaluronate in treating knee osteoarthritis**

YAN Li, LIANG Zhao\*, WEN Jian-min, LI Ding, XUN Shu-ying, LI Zhi-yao. \*The 2nd Department of Joint, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100102, China

**ABSTRACT Objective:** To retrospectively analyze the long-term efficacy of intra-articular injection with sodium hyaluronate for the treatment of knee osteoarthritis. **Methods:** From January 2006 to August 2007, 120 patients (181 knees) with knee osteoarthritis, (mild 61 knees, moderate 72 knees, severe 48 knees), were treated by intra-articular injection with sodium hyaluronate, 2 ml every week for 5 weeks. The clinical effects were analyzed according to VAS, JOA scoring before treatment, at the 1 month, 1, 2 years after treatment. **Results:** ①VAS scores were respectively (7.26±1.83), (1.85±1.21), (2.54±1.40), (3.07±1.51) scores before treatment, at the 1 month, 1 and 2 years after treatment. There was significant difference between every post-treatment and pre-treatment. ②JOA scoring of knee function was respectively (18.7±6.6), (84.3±15.5), (75.4±22.4), (64.8±25.6) scores before treatment, at the 1 month, 1 and 2 years after treatment. There was significant difference between every post-treatment and pre-treatment. ③Assessment of long-term efficacy among 181 knees who were followed up 1 year, 70 cases got excellent results, 54 good, 34 fair and 23 poor. Those who were followed up 2 years, 40 cases got excellent results, 54 good, 53 fair and 34 poor. Knee function became poor along with time-lapse. The efficiency was respectively 86.89% (53/61), 79.17% (57/72), 54.17% (26/48) in mild knees, moderate knees, severe knees at the 2 years after treatment. **Conclusion:** The long-term efficacy of intra-articular injection with sodium hyaluronate is satisfactory in treating knee osteoarthritis. The efficacy is better for mild and moderate osteoarthritis than for the severe osteoarthritis. The short-term efficacy is acceptable and the long-term one is worse for the severe knees.

**Key words** Osteoarthritis, knee; Hyaluronic acid; Injections, intra-articular

Zhongguo Gushang/China J Orthop &amp; Trauma, 2010, 23(7):547-550 www.zggszz.com

膝骨性关节炎是以膝关节疼痛和功能受限为主的疾患, 为临床上最常见的骨科疾患之一。目前保守治疗多以口服非甾体抗炎药物为主, 其主要作用是

抗炎止痛, 但不能阻止或延缓疾病的发展<sup>[1]</sup>。近年来, 采用关节腔内注射透明质酸钠的黏弹性补充疗法已被临床广泛应用, 它与非甾体类抗炎药物的根本不同在于其对关节内环境的改善和软骨面的修复和保护作用, 但对于其在骨性关节炎治疗过程中的

远期影响( $\geq 1$ 年)却少见报道<sup>[2]</sup>。本文通过对透明质酸钠治疗各种程度膝骨性关节炎的近、远期临床疗效进行对比,以期对该疗法做一综合评价。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 本组资料来源于 2006 年 1 月至 2007 年 8 月在骨科门诊就诊的膝骨性关节炎患者,共 120 例(181 膝)。其中男 16 例(27 膝),女 104 例(154 膝);左膝 25 例,右膝 34 例,双膝 61 例;年龄 41~75 岁,平均(53.5 $\pm$ 8.2)岁;病程 2 个月~25 年,平均(4.2 $\pm$ 2.1)年。

### 1.2 诊断、纳入及排除标准

**1.2.1 诊断标准** 采用 1993 年美国风湿病协会(American College of Rheumatology, ACR)提出的膝关节炎诊断标准<sup>[3]</sup>:①1 个月来大多数日子膝痛;②X 线显示关节边缘骨赘形成;③关节液实验室检查符合骨关节炎(关节液清晰透明、黏性,WBC $< 2 \times 10^9/L$ );④年龄 $\geq 40$ 岁;⑤晨僵 $\leq 30$ min;⑥关节活动时响。满足①②或①③⑤⑥或①④⑤⑥者可诊断为膝骨性关节炎。

Kellgren-Lawrance(K-L)X 线分级标准<sup>[4]</sup>:0 级,正常;I 级,关节间隙可疑变窄,可能有骨赘;II 级,关节间隙可疑变窄,有明显骨赘;III 级,关节间隙变窄较明确,有中等量骨赘,软骨下骨硬化;IV 级,关节间隙明显变窄,大量骨赘,严重软骨下骨硬化及明显畸形。根据 X 线将骨性关节炎分为轻度(I-II 级)、中度(III 级)、重度(IV 级)<sup>[5]</sup>。本组病例中,轻度 61 膝,中度 72 膝,重度 48 膝。

**1.2.2 纳入标准** ①符合上述 ACR 诊断标准;②排除合并有膝关节肿瘤、结核、感染、类风湿等其他疾病;③受试者自愿并签署知情同意书;④对研究意义有正确认识,对研究人员的观察和评价有良好的依从性。

**1.2.3 排除标准** ①不符合上述诊断标准和纳入标准的患者;②合并有严重心脑血管疾病或脏器衰竭不能耐受刺激者及精神病患者;③未按规定接受治疗,无法确定疗效或资料不全等影响疗效判定者;④正在接受其他相关治疗,可能影响本研究效应指标观测者;⑤年龄大于 75 岁的患者;⑥孕妇及哺乳期妇女。

**1.3 治疗方法** 患者取仰卧位,常规术区消毒,可采用髌骨内外侧缘(膝关节伸直位)或髌韧带内外侧(膝关节屈曲位)等多种入路,经皮由关节间隙穿刺进入关节腔,抽吸无血,抽尽关节积液后,缓慢注入透明质酸钠 2 ml(商品名施沛特,山东正大福瑞达制药有限公司生产,每只 2 ml 含透明质酸钠 20 mg),出针后针眼处覆盖无菌输液贴,帮助患者屈伸活动

膝关节数次,使药液均匀分布关节面。每周 1 次,连续 5 周为 1 个疗程。治疗期间停用非甾体抗炎止痛药或肾上腺皮质激素类药物。

### 1.4 观测指标与方法

**1.4.1 VAS 疼痛评分** 采用美国国立卫生研究所制定的视觉模拟标尺法(VAS)对治疗前后的疼痛程度进行观测记录。无痛,0 分;轻度疼痛,可以感到轻度疼痛,但不要求服用止痛药,VAS 2~3 分;中度疼痛,疼痛明显,动则加重不能忍受,需服用少量止痛药物,VAS 4~6 分;重度疼痛,疼痛剧烈难忍,不能入睡,需多次服用止痛药物,VAS 7~10 分。

**1.4.2 JOA 评分** 采用日本骨科协会(JOA)膝关节骨性关节炎评分系统进行治疗前后膝关节疗效评估<sup>[6]</sup>。JOA 膝关节评分系统包括 4 项:疼痛和步行距离(30 分),上下楼梯时使用扶手情况(25 分),关节功能活动度(35 分),肿胀情况(10 分),总分 100 分。

**1.4.3 观察周期** 5 周作为观察周期。分别记录治疗前、治疗后 1 个月 VAS、JOA 分值,患者分别于 1、2 年后来院随访,主要进行远期疗效评价。远期疗效的观察指标与治疗前相同,并与疗效评价指标一致。

**1.5 疗效评定标准** 按照 JOA 疗效评定法进行评分,结果以改善率表示:改善率(RIS)=[(治疗后评分-治疗前评分)/(100-治疗前评分)] $\times 100\%$ 。RIS $> 75\%$ 为优,50%~75%为良,25%~49%为可, $< 25\%$ 为差,以 $\geq 25\%$ 为有效。

**1.6 统计处理方法** 各组数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,所有数据用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学处理。VAS 评分及 JOA 评分以 D 检验评价是否符合正态分布,若符合正态分布,采用配对样本 *t* 检验;若不符合正态分布,则采用配对样本 Wilcoxon 符号秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。远期疗效评价采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗前后患者疼痛改善情况** 治疗前后数据经 D 检验,符合正态分布。全部膝关节 VAS 评分术后均较术前降低,其中轻、中、重度各组患者治疗后 1 个月、1、2 年的 VAS 分值与其治疗前比较也均降低(表 1)。

**2.2 治疗前后患者 JOA 膝关节功能评分** 见表 2。数据经 D 检验,符合正态分布。膝 JOA 评分,治疗后 1 个月、1 年及 2 年均较治疗前提高。

**2.3 近期及远期临床疗效评估** 见表 3。181 膝关节治疗后疗效均以 JOA 评分分级评定。疗效分布情况以秩和检验做统计分析,治疗后 1 个月、1、2 年的疗效差异均有统计学意义,治疗后 1、2 年的疗效较治疗后 1 个月差,治疗后 2 年的疗效较治疗后 1 年

表 1 治疗前后 VAS 评分比较( $\bar{x}\pm s$ , 分)

Tab.1 Comparison of VAS scores before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ , score)

| 分度 | 膝数(膝) | 治疗前       | 治疗后 1 个月               | 治疗后 1 年                | 治疗后 2 年                |
|----|-------|-----------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 轻度 | 61    | 6.45±1.34 | 0.99±0.53*             | 1.21±0.82*             | 1.55±1.01*             |
| 中度 | 72    | 7.61±1.53 | 2.01±1.14*             | 2.79±1.23*             | 3.58±1.62*             |
| 重度 | 48    | 8.25±2.02 | 3.53±2.62*             | 4.58±2.89**            | 4.95±2.34**            |
| 总计 | 181   | 7.26±1.83 | 1.85±1.21 <sup>a</sup> | 2.54±1.40 <sup>b</sup> | 3.07±1.51 <sup>c</sup> |

注:与治疗前比较,\* $P<0.01$ ,\*\* $P<0.05$ ; $t=24.39, P<0.01$ ; $t=11.08, P<0.01$ ; $t=4.32, P<0.05$

Note: Compared with pretreatment, \* $P<0.01$ , \*\* $P<0.05$ ;  $t=24.39, P<0.01$ ;  $t=11.08, P<0.01$ ;  $t=4.32, P<0.05$

表 2 治疗前后 JOA 评分比较( $\bar{x}\pm s$ , 分)

Tab.2 Comparison of JOA scores before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ , score)

| 评价项目    | 分数(分) | 治疗前      | 治疗后 1 个月               | 治疗后 1 年                | 治疗后 2 年                |
|---------|-------|----------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 疼痛和步行距离 | 30    | 4.6±2.3  | 26.9±7.6               | 24.5±9.1               | 21.3±7.1               |
| 上下楼梯情况  | 25    | 4.2±1.1  | 18.4±5.3               | 15.3±4.7               | 11.1±3.3               |
| 关节活动度   | 35    | 6.9±2.5  | 30.1±10.4              | 27.6±10.2              | 24.8±8.6               |
| 肿胀      | 10    | 3.3±0.5  | 8.7±2.7                | 7.6±2.2                | 6.8±2.6                |
| 总分      | 100   | 18.7±6.6 | 84.3±15.5 <sup>a</sup> | 75.4±22.4 <sup>b</sup> | 64.8±25.6 <sup>c</sup> |

注:与治疗前比较, $t=32.01, P<0.01$ ;  $t=16.21, P<0.01$ ;  $t=8.47, P<0.01$

Note: Compared with pretreatment,  $t=32.01, P<0.01$ ;  $t=16.21, P<0.01$ ;  $t=8.47, P<0.01$

表 3 不同程度的膝关节炎近期及远期疗效评估结果(膝)

Tab.3 Results of curative effects of different degree knee osteoarthritis in short-term and long-term(knee)

| 分度 | 膝数  | 治疗后 1 个月 |    |    |    | 治疗后 1 年 |    |    |    | 治疗后 2 年 |    |    |    |
|----|-----|----------|----|----|----|---------|----|----|----|---------|----|----|----|
|    |     | 优        | 良  | 可  | 差  | 优       | 良  | 可  | 差  | 优       | 良  | 可  | 差  |
| 轻度 | 61  | 38       | 17 | 5  | 1  | 32      | 20 | 6  | 3  | 16      | 22 | 15 | 8  |
| 中度 | 72  | 41       | 16 | 9  | 6  | 28      | 20 | 13 | 11 | 16      | 20 | 21 | 15 |
| 重度 | 48  | 12       | 16 | 13 | 7  | 10      | 11 | 12 | 15 | 8       | 8  | 10 | 22 |
| 合计 | 181 | 91       | 49 | 27 | 14 | 70      | 51 | 31 | 29 | 40      | 50 | 46 | 45 |

注:治疗后 1 个月与 1 年疗效比较, $Z=-2.418, P<0.05$ ; 1 年与 2 年疗效比较, $Z=-3.644, P<0.01$ ; 1 个月与 2 年疗效比较, $Z=-6.010, P<0.01$

Note: Comparison between 1 month after treatment and 1 year after treatment,  $Z=-2.418, P<0.05$ ; comparison between 1 year after treatment and 2 years after treatment,  $Z=-3.644, P<0.01$ ; comparison between 1 month after treatment and 2 years after treatment,  $Z=-6.010, P<0.01$

的疗效差。

### 3 讨论

关节内的透明质酸(hyaluronic acid, HA)是关节滑液和软骨基质的重要成分,它具有高度的黏弹性,不仅对关节软骨起着减震和润滑等机械保护作用,在维持软骨组织的完整性以及滑膜细胞的稳定性上也起着重要作用。同时,它对位于滑膜和滑膜下的痛觉感受器及感觉纤维的兴奋性也具有较强烈的抑制作用。另外,HA 具有很强的分子屏障作用,可限制炎症介质的释放与扩散,从而对关节的结构和关节内环境起着重要的稳定和保护作用<sup>[7-8]</sup>。Balazs 于 20 世纪 60 年代首次提出黏弹性补充疗法的概念,旨在通过向关节腔注射大分子量的 HA 溶液,回复关节的弹性,重建 HA 对关节的保护作用,减轻滑膜炎和改善关节功能<sup>[7]</sup>。

目前很多研究均表明 HA 对 OA 的近期疗效较好,但缺乏远期疗效观察<sup>[2,9]</sup>。本组研究显示,HA 对

OA 的远期疗效同样值得肯定,尤其是对轻、中度 OA,并且随着随访时间的延长,其疗效的丢失率并没有显著下降,即使症状复发,多数患者的疼痛程度亦较治疗前明显减轻。由此可见,HA 的抗炎止痛效果是在保护软骨的基础上获得的,它与目前临床常用的其他止痛药物,如 NSAID、激素类药物的止痛原理不同,避免了因疼痛消失而使关节过度活动导致的关节进一步损害,故而疗效更加持久。本组还发现,对于重度 OA,HA 的效果有限,本组 3 例 2 年内接受了人工关节置换手术,说明关节腔内环境的优劣和软骨破坏的严重程度是影响 HA 疗效的主要因素。

应用本疗法的体会:①穿刺进针时一定要“突破感”,确认进入关节腔再缓慢推入药液,若穿刺不当将药液注入滑膜、韧带等组织会造成关节疼痛、短暂活动受限等不适,症状可持续数天。②若合并较重的滑膜炎症状,如关节积液大于 30 ml,可抽尽积液

后加用复方倍他米松 0.5 ml 加 1%利多卡因 2 ml,注射后弹力绷带加压包扎,但该方法在整个疗程中最多应用 2 次,且需严格掌握激素应用的适应证和禁忌证。本组中 14 例应用 1 次,3 例应用 2 次复方倍他米松,其远期疗效与未应用者无统计学差异。③不建议注射时应用利多卡因局麻,要求操作时一次穿刺到位,避免因更换注射器及反复穿刺而增加感染概率。

综上所述,关节腔注射透明质酸钠对膝骨性关节炎具有良好的远期疗效,尤其对轻、中度骨性关节炎更为满意,对重度骨性关节炎近期疗效尚可,远期疗效较差。

参考文献

[1] Wen DY. Intra-articular hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis[J]. Am Fam Physician, 2000, 62(3):565-572.

[2] 张静, 陈新武. 关节腔内注射透明质酸钠对膝骨关节炎的远期

影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2005, 27(2): 118-119.

[3] Schmacher HRJR, Klippel JH, Koopman WJ. Primer on the rheumatic disease [M]. loed. Atlant Georgia: Arthritis Foundation, 1993:206.

[4] Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 1957, 16(4):494-502.

[5] 曾庆馥, 许敬才. 骨关节炎的分类诊断和流行病学[J]. 中国实用内科杂志, 1998, 18(2): 108-109.

[6] 腰野富久, 他. OA 膝治疗成绩判定基 ■ [J]. 日整会誌, 1988, 62: 901-902.

[7] Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis[J]. J Rheumatol Suppl, 1993, 39:3-9.

[8] Forster MC, Straw R. A prospective randomized trial comparing intra-articular hyalgan injection and arthroscopic washout for knee osteoarthritis[J]. Knee, 2003, 10(3):291-293.

[9] 贾经汉, 彭京, 李明. 关节内注射透明质酸钠治疗膝骨性关节炎 [J]. 中国骨伤, 2006, 19(7):416.

(收稿日期:2010-04-19 本文编辑:连智华)

### 颈复康颗粒、腰痛宁胶囊临床研究与应用征文启事

为了总结“颈复康颗粒”、“腰痛宁胶囊”多年来的临床应用经验,更好地指导临床用药,中医杂志社与承德颈复康药业集团有限公司联合举办此次征文活动,现将有关事项通知如下。

**1. 征文内容:**①“颈复康颗粒”在治疗各种类型颈椎病(神经根型、椎动脉型、交感神经型、颈型、混合型等)的临床应用经验、体会与分析;“腰痛宁胶囊”在治疗腰椎间盘突出症、腰椎增生症、坐骨神经痛、腰肌劳损、腰肌纤维炎、风湿性关节炎、类风湿性关节炎等病症的临床经验、体会与分析。②“颈复康颗粒”、“腰痛宁胶囊”临床中用量、用法的研究与经验总结;③“颈复康颗粒”、“腰痛宁胶囊”组方研究、药理研究与探讨。④“颈复康颗粒”、“腰痛宁胶囊”临床扩大应用范围的研究与探讨。

**2. 征文要求:**①来稿应未公开发表,字数在 4 000 字以内,请加盖单位公章,不退稿;②请采用法定计量单位;③文题下

属作者姓名、单位、通讯地址、邮编和联系电话。欢迎电子邮件形式投稿(请用 Word 文件格式)。

**3. 奖励办法:**由全国中医药界知名专家、教授组成评审委员会,评选出一等奖 2 篇(每篇奖励 5 000 元)、二等奖 8 篇(每篇奖励 3 000 元)、三等奖 15 篇(每篇奖励 1 500 元)优秀奖 25 篇(每篇奖励价值 500 元礼品)。获奖者将由主办单位颁发论文证书、奖金或礼品,获奖论文达到刊用标准者将在《中医杂志》上发表,其他获奖论文将在《中医杂志》2011 年增刊发表,并赠送样刊 1 册。此次征文活动不收任何费用。评选结果将在《中医杂志》、《健康报》上予以公布。

主办单位将邀请部分获奖论文作者免费参加在河北省承德市召开的颁奖大会和由中华中医药学会和中医杂志社联合主办的“全国中医脊柱疾病研究与临床治疗学术研讨会”并考察承德颈复康药业集团有限公司。

来稿请于 2011 年 3 月 31 日前寄至北京东直门内南小街 16 号中医杂志社,22 号编辑收, 邮编 100700, 电话:(010) 64035632, 传真:(010)64050201, 邮箱:jtem@163.com