

高渗葡萄糖增生疗法治疗膝关节骨性关节炎 疗效观察及分析

付奕翎, 赵 蒙, 李铁山*

青岛大学附属医院康复二科, 山东 青岛

收稿日期: 2021年10月17日; 录用日期: 2021年11月15日; 发布日期: 2021年11月22日

摘 要

目的: 观察超声引导下关节内注射高渗葡萄糖治疗膝关节骨性关节炎(KOA)的临床疗效, 并对其机制进行探讨。方法: 本研究选取符合纳入标准的56名KOA患者, 在超声引导下向髌上囊注射20%葡萄糖8 ml, 每隔2周注射1次, 共注射3次。观察治疗前、治疗后2周、4周、8周VAS评分、WOMAC指数、40 m步行时间数值变化。结果: 在治疗后2、4、8周KOA患者的VAS评分、WOMAC指数、40 m步行时间均较治疗前下降($P < 0.05$), 差异有统计学意义。结论: 超声引导下关节内注射高渗葡萄糖可以有效缓解KOA患者的疼痛, 改善膝关节功能, 可以成为临床治疗膝关节骨性关节炎疼痛的一种安全、有效的手段。

关键词

骨性关节炎, 高渗葡萄糖, 疼痛, 膝骨关节炎, 增生疗法

Observation and Analysis of Hypertonic Dextrose in the Treatment of Knee Osteoarthritis

Yiling Fu, Meng Zhao, Tieshan Li*

The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Oct. 17th, 2021; accepted: Nov. 15th, 2021; published: Nov. 22nd, 2021

Abstract

[Objective]: The objective of this study was to observe the clinical efficacy of ultrasound-guided

*通讯作者 Email: 479661353@qq.com

文章引用: 付奕翎, 赵蒙, 李铁山. 高渗葡萄糖增生疗法治疗膝关节骨性关节炎疗效观察及分析[J]. 临床医学进展, 2021, 11(11): 5207-5212. DOI: 10.12677/acm.2021.1111769

intra-articular injection of hypertonic glucose in the treatment of knee osteoarthritis (KOA) and explore its mechanism. [Methods]: 56 patients with KOA were injected with Hypertonic dextrose (20%) 8 ml into the suprapatellar bursa under the guidance of ultrasound, once every 2 weeks for three times. The changes of VAS score, WOMAC index and 40 m walking time were observed before treatment and 2, 4, 8 weeks after treatment. [Results]: The VAS score, WOMAC index and 40 m walking time of KOA patients at 2, 4 and 8 weeks after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), the difference was statistically significant. [Conclusion]: Ultrasound-guided intra-articular injection of hypertonic glucose can effectively relieve pain and improve knee joint function in patients with KOA. It can be a safe and effective method for clinical treatment of knee osteoarthritis pain.

Keywords

Knee Osteoarthritis, Hypertonic Dextrose, Pain, KOA, Prolotherapy

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

膝关节骨性关节炎(KOA)是临床常见的膝关节慢性退行性病变,随着人口老龄化的加剧,发病率逐渐升高,其导致的关节疼痛、活动受限以及功能丧失严重影响患者的生活质量。KOA 病情呈进行性发展,目前尚无有效的治愈方式,主要治疗原则是减轻关节疼痛,改善关节功能,延缓疾病进展,提高患者生活质量。临床上常采用口服药物、关节腔内注射、关节置换术等治疗方法缓解 KOA 的疼痛。口服药物对轻、中度 KOA 患者的疼痛有一定的缓解作用,但药物作用时间短,长期反复服用有胃肠道及肝肾脏损害等副作用[1];人工关节置换术适用于症状严重,且非手术治疗效果不佳的晚期膝关节骨性关节炎患者[2],手术能够重建患者的正常下肢力线,使关节功能、稳定性得到更好的恢复,有效缓解疼痛[3]。但手术风险大,术后管理要求高,假体使用寿命有限,且价格昂贵。对于口服药物效果不佳,无法接受手术或不符合手术条件的患者,关节腔内注射药物是最佳的保守治疗方式。

近年来,增生疗法常用于治疗多种类型的慢性肌肉骨骼疼痛,其原理是将增殖剂注射到韧带和相邻关节间隙,引起局部炎症反应促进纤维母细胞增生、局部纤维愈合,修复受损或退化的组织,从而达到缓解疼痛的目的。其中,高渗葡萄糖是应用最多的注射药物。有研究表明关节腔内注射高渗葡萄糖可有效缓解 KOA 患者的疼痛,改善膝关节功能,延缓 KOA 的发展进程。但目前该疗法作用机制尚不明确[4][5],国内对于高渗葡萄糖增生疗法治疗 KOA 疼痛的研究较少,且仍无规范诊治指南。因此,本研究目的是观察超声引导下关节腔内注射高渗葡萄糖增生疗法治疗 KOA 疼痛的疗效,并探讨其可能的作用机制。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

本试验是一项单中心研究,受试者登记时间为 2020 年 8 月至 2021 年 4 月,研究通过了青岛大学附属医院伦理委员会审查,受试者自愿接受治疗并签署知情同意书,并在研究任何阶段都可自愿退出。

纳入标准：1) 符合美国风湿病学会制定的 KOA 诊断标准[6]；2) 年龄在 40~80 岁之间；3) 膝关节 X 片分级(kellgren-lawrence grading scale) II-III 级；4) VAS 评分 ≥ 5 分；5) 口服药物疗效不佳、注射治疗意愿强烈的患者。

排除标准：1) 病变关节合并感染(包括局部皮肤感染)、关节肿瘤或结核；2) 凝血功能异常；3) 存在严重心肺疾病及严重肝、肾功能不全；4) 合并认知障碍及精神障碍，不能配合治疗及随访；5) 3 个月内膝关节腔内药物注射史及膝关节手术治疗史等。

2.2. 注射方法

采用 GE LOGIQ E 型彩色超声，6~12 MHz 线性探头，患者取仰卧位，膝下垫枕使膝关节屈曲，消毒膝关节表面皮肤，涂无菌耦合剂，在超声探头引导下进行注射。向受试者髌上囊内注射 20% 葡萄糖 8 ml，并于 2 周后、4 周后重复接受注射(每隔 2 周注射一次)，共 3 次。患者每次接受注射治疗后需要至少 20 分钟的密切观察，并告知患者观察期内不再进行其他止痛治疗，如口服药物、物理治疗等。

2.3. 观察指标

于注射治疗前、治疗后 2 周、4 周、8 周记录患者疼痛视觉模拟评分(VAS)，骨关节炎指数(WOMAC 指数)，40 m 步行时间及不良反应。

视觉模拟评分法(VAS)是一种可靠的疼痛测量方法，0~10 分评分代表患者疼痛程度，评分越高，患者的疼痛程度越重。

WOMAC 指数是一种针对关节疼痛(5 个问题)、僵硬(2 个问题)、功能(17 个问题)的问卷，可全面有效地反映患者治疗前后的变化[7]，对膝骨关节炎的评估具有较高的可靠性，评分越高，膝关节疼痛、僵硬和功能状况越差。

40 米步行时间是计算患者步行 40 米所用时间，可反映患者运动功能治疗前后的状况。

治疗期间发生不良反应的事件：注射部位感染、疼痛、肿胀、皮疹、胃肠道不适、头晕、过敏反应、休克等。

2.4. 统计学分析

本研究数据采用 SPSS 23.0 统计软件进行分析。计量资料符合正态分布，采用均数 \pm 标准差表示。采用单因素重复测量方差分析评价各观察指标在治疗期间的变化。 $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 基本资料

实验最终纳入了 32 名 KOA 患者，其中 1 名患者失访退出研究。最后，31 名患者完成了注射治疗及随访。31 名患者中男性患者 13 名，女性患者 18 名；年龄 50~75 岁，平均(63.21 \pm 7.21)岁；平均 BMI (25.03 \pm 1.91) kg/m²。

3.2. 治疗前后 VAS 评分、Womac 指数、40 m 步行时间的变化

与治疗前相比，KOA 患者在接受关节内注射高渗葡萄糖增生疗法后 2 周、4 周、8 周 VAS 评分、Womac 指数、40 m 步行时间均较治疗前显著降低($P < 0.05$)，差异有统计学意义；与前次治疗相比，KOA 患者治疗后第 4 周较第 2 周 VAS 评分、Womac 指数、40 m 步行时间下降($P < 0.05$)，差异有统计学意义；治疗后第 8 周较第 4 周 VAS 评分、Womac 指数、40 m 步行时间下降($P < 0.05$)，差异有统计学意义，见表 1。

Table 1. Changes of VAS score, WOMAC index and 40 m walking time before and after treatment
表 1. 治疗前后 VAS 评分、WOMAC 指数、40 m 步行时间变化

治疗前	治疗后 2 周	治疗后 4 周	治疗后 8 周	F 值	P 值
VAS 评分	7.09 ± 0.90	5.32 ± 1.04 ^{ab}	3.29 ± 1.03 ^{ab}	2.25 ± 0.89 ^{ab}	228.26 < 0.001
Womac 评分	93.61 ± 23.32	78.77 ± 24.84 ^{ab}	58.97 ± 19.50 ^{ab}	40.74 ± 18.61 ^{ab}	118.97 < 0.001
40 m 步行时间	48.94 ± 8.18	43.26 ± 7.53 ^{ab}	38.87 ± 6.97 ^{ab}	35.94 ± 6.06 ^{ab}	70.81 < 0.001

注：与治疗前比较，^aP < 0.05，差异有统计学意义；与前一观察时点比较，^bP < 0.05，差异有统计学意义。

3.3. 安全性及不良事件发生率

所有患者在注射及随访期间未有不良事件报告。

4. 讨论

4.1. 关节内注射高渗葡萄糖增生疗法治疗 KOA 的疼痛的有效性

本研究观察发现，与治疗前相比，KOA 患者在接受关节内注射高渗葡萄糖增生疗法后 2 周、4 周、8 周 VAS 评分、WOMAC 指数、40 m 步行时间均较治疗前显著降低(P < 0.05)，差异有统计学意义，提示高渗葡萄糖增生疗法可以有效缓解 KOA 患者的疼痛，改善膝关节功能。

近年来，高渗葡萄糖增生疗法常被用于治疗多种类型的慢性肌肉骨骼疼痛，如腰痛、骨性关节炎、颈椎病、肱骨外上髁炎、肩袖损伤等。多项研究证明了膝关节内注射高渗葡萄糖对 KOA 患者关节疼痛的镇痛作用，Eslamian 等人[8]观察了 24 例 KOA 女性患者膝关节腔内注射 20% 葡萄糖后的疗效，发现治疗后患者的 VAS 评分、WOMAC 指数均较治疗前下降，证明了高渗葡萄糖治疗 KOA 疼痛的有效性。这与我们的实验研究结果一致。Regin [9]等人将 76 名骨关节炎随机分为实验组和对照组，分别在 0、4、8、16 周注射 5 ml 25% 葡萄糖和 5 ml 生理盐水，并于第 16、26、52 周评估纳入人员的 VAS 评分、WOMAC 评分、EQ5D，结果发现实验组各评分均下降。Reeves [10]等人在证明增生疗法可以有效改善 KOA 疼痛的同时发现了膝关节肿胀及前交叉韧带松弛引起的错动感亦得到改善。

同时我们还发现，治疗后第 8 周较第 4 周、第 4 周较第 2 周 VAS 评分、WOMAC 指数、40 m 步行时间均有下降(P < 0.05)，差异有统计学意义，提示在一定观察时间范围内，随着时间的延长，关节内注射高渗葡萄糖能发挥更好的镇痛作用，更有效缓解 KOA 患者的疼痛，改善膝关节功能。这一观察结果也可能与干预疗程有关，随着注射次数的增加关节内注射高渗葡萄糖能发挥更好的修复作用和治疗效果，因此有必要实验进一步验证干预疗程与增生疗法治疗 KOA 疼痛的疗效及组织修复之间的量效的关系。最后，所有患者在注射及随访期间未有不良事件报告，提示超声引导下关节内注射高渗葡萄糖安全性较高。

4.2. 关节内注射高渗葡萄糖增生疗法的作用机制

关节软骨被认为是 KOA 最早发生病变的部位之一。当关节软骨的合成与降解代谢水平处于失衡状态[11]，软骨损伤发生，就会促进 KOA 的发生、发展。随着关节破坏，其分解物质进入滑液，导致 IL-1 β 和 TNF- α 等炎症因子的释放，进一步导致滑膜炎的产生[12]，激活关节周围神经纤维及软骨下骨、滑膜、骨膜、关节囊和韧带等神经支配丰富区域的感受器[13]，从而产生膝关节疼痛。并且 IL-1 β 和 TNF- α 等炎症因子又会直接或间接的破坏关节软骨[14] [15]，加速疾病发展进程，形成恶性循环。

目前增生疗法作用机制尚不明确。有研究通过培养小鼠软骨细胞株[16]，发现高渗葡萄糖可以通过 PKC α -p38-miR141-3p 信号通路的介导，增加软骨细胞中可聚蛋白多糖的表达，从而直接促进软骨细胞增殖、分化。另有实验表示[17]，关节腔内注射高渗葡萄糖可以诱导巨噬细胞分化为以修复为主要作用的

II型巨噬细胞,而具有促炎作用的I型巨噬细胞减少,从而显著降低IL-1 β 和TNF- α 等炎症因子的水平,抑制软骨细胞与软骨外基质的进行性破坏。因此,关节内注射高渗葡萄糖不仅通过降低炎症因子水平发挥抗炎作用,改善KOA疼痛,并且通过直接促进软骨再生、抑制软骨进一步破坏延缓疾病发展进程。

近年来,关节周围韧带损伤或松弛造成的关节不稳定常被认为是慢性肌肉骨骼疼痛的原因[18]。有研究表示[19],肌力下降、关节囊或膝关节韧带松弛等导致膝关节不稳定,活动时膝关节损伤加重,也是导致KOA患者疼痛的原因。而高渗葡萄糖会在松弛的韧带或肌腱区域引起轻度炎症和细胞应激,释放细胞因子和生长因子,触发以生长因子释放和胶原蛋白沉积为特征的愈合级联反应[20],激活成纤维细胞,生成胶原前体、加强新生组织,从而促进功能恢复,改善因韧带、关节囊松弛导致的关节不稳定[21]引起的KOA的疼痛。

4.3. 不足及展望

本实验对超声引导下关节内注射高渗葡萄糖治疗KOA的疼痛疗效进行了初步观察,但观察时间较短,没有设置对照组。未来有必要进一步观察其长期疗效,并可以通过影像学观察关节软骨、膝关节周围组织的变化,进一步探讨作用机制。同时,可以将该疗法的不同干预疗程、不同葡萄糖浓度、不同注射间隔时间设置为对照组,为今后关节内注射高渗葡萄糖增生疗法治疗KOA的疼痛提供一种最佳的选择。

5. 结论

超声引导下关节内注射高渗葡萄糖可以有效缓解KOA患者的疼痛,改善膝关节功能,可以成为临床治疗膝关节骨性关节炎疼痛的一种安全、有效的手段。

参考文献

- [1] Hsieh, L.F., Wu, C.W., Chou, C.C., Yang, S.W., Wu, S.H., Lin, Y.J., *et al.* (2016) Effects of Botulinum Toxin Landmark-Guided Intra-articular Injection in Subjects with Knee Osteoarthritis. *PM & R*, **8**, 1127-1135. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2016.05.009>
- [2] Mcalindon, T.E., Bannuru, R.R., Sullivan, M.C., Arden, N.K., Berenbaum, F., Bierma-Zeinstra, S.M., *et al.* (2014) OARSI Guidelines for the Non-Surgical Management of Knee Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, **22**, 363-388. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.01.003>
- [3] Rutjes, A., Jüni, P., Costa, B., Trelle, S., Nüesch, E. and Reichenbach, S. (2012) Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Internal Medicine*, **157**, 180-191. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-3-201208070-00473>
- [4] Ryu, K., Ko, D., Lim, G., Kim, E. and Lee, S.H. (2018) Ultrasound-Guided Prolotherapy with Polydeoxyribonucleotide for Painful Rotator Cuff Tendinopathy. *Pain Research and Management*, **2018**, Article ID: 8286190. <https://doi.org/10.1155/2018/8286190>
- [5] Refai, H. (2017) Long-Term Therapeutic Effects of Dextrose Prolotherapy in Patients with Hypermobility of the Temporomandibular Joint: A Single-Arm Study with 1 - 4 Years' Follow Up. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **55**, 465-470. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.12.002>
- [6] Altman, R., Asch, E., Bloch, D., Bole, G., Borenstein, D., Brandt, K., *et al.* (1986) Development of Criteria for the Classification and Reporting of Osteoarthritis. Classification of Osteoarthritis of the Knee. *Arthritis and Rheumatism*, **29**, 1039-1049. <https://doi.org/10.1002/art.1780290816>
- [7] Bar-Or, D., Salottolo, K.M., Loose, H., Phillips, M.J., McGrath, B., Wei, N., *et al.* (2014) A Randomized Clinical Trial to Evaluate Two Doses of an Intra-Articular Injection of LMWF-5A in Adults with Pain Due to Osteoarthritis of the Knee. *PLoS ONE*, **9**, Article ID: e87910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087910>
- [8] Eslamian, F. and Amouzandeh, B. (2015) Therapeutic Effects of Prolotherapy with Intra-Articular Dextrose Injection in Patients with Moderate Knee Osteoarthritis: A Single-Arm Study with 6 Months Follow Up. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, **7**, 35-44. <https://doi.org/10.1177/1759720X14566618>
- [9] Shan, S., Wu, R., Dean, R.K., Rabago, D., Chan, D.C.C., Yip, B.H.K., *et al.* (2018) Efficacy of Intra-Articular Hypertonic Dextrose Prolotherapy versus Normal Saline for Knee Osteoarthritis: A Protocol for a Triple-Blinded Randomized Controlled Trial. *BMC Complementary & Alternative Medicine*, **18**, Article No. 157.

- <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2226-5>
- [10] Reeves, K.D. and Hassanein, K.M. (2003) Long-Term Effects of Dextrose Prolotherapy for Anterior Cruciate Ligament Laxity. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, **9**, 58-62.
- [11] Grigolo, B., Roseti, L., Fiorini, M., *et al.* (2003) Enhanced Lipid Peroxidation in Synoviocytes from Patients with Osteoarthritis. *Journal of Rheumatology*, **30**, 345-347.
- [12] 谭文成, 查振刚. 膝骨性关节炎关节液分析研究进展[J]. 现代医院, 2006, 6(3): 10-13.
- [13] Trouvin, A.P. and Perrot, S. (2018) Pain in Osteoarthritis. Implications for Optimal Management. *Joint Bone Spine*, **85**, 429-434. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.08.002>
- [14] 陈文超, 周然, 王永辉, 李艳彦, 柴智, 高丽. 骨灵膏及其拆方对骨关节炎模型大鼠炎性细胞因子与聚蛋白多糖酶的影响[J]. 中医杂志, 2016, 57(3): 245-249.
- [15] 张敏, 李莉, 黄家宇, 郝阳, 周贤霞, 万立, 等. 腺苷蛋氨酸配伍美洛昔康治疗膝骨关节炎的实验研究[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(18): 2142-2146.
- [16] Hoksrud, A., Ohberg, L., Alfredson, H. and Bahr, R. (2006) Ultrasound-Guided Sclerosis of Neovessels in Painful Chronic Patellar Tendinopathy: A Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Sports Medicine*, **34**, 1738-1746. <https://doi.org/10.1177/0363546506289168>
- [17] Yelland, M.J., Glasziou, P.P., Bogduk, N., Schluter, P.J. and McKernon, M. (2004) Prolotherapy Injections, Saline Injections, and Exercises for Chronic Low-Back Pain: A Randomized Trial. *Spine*, **29**, 9-16. <https://doi.org/10.1097/01.BRS.0000105529.07222.5B>
- [18] Hauser, R. and Woldin, B. (2018) Joint Instability as the Cause of Chronic Musculoskeletal Pain and Its Successful Treatment with Prolotherapy. In: Korhan, O., Ed., *Anatomy, Posture, Prevalence, Pain, Treatment and Interventions of Musculoskeletal Disorders*, Intechopen, London, 66. <https://doi.org/10.5772/intechopen.74384>
- [19] Henrotin, Y., Clutterbuck, A.L., Allaway, D., Lodwig, E.M., Harris, P., Mathy-Hartert, M., *et al.* (2010) Biological Actions of Curcumin on Articular Chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage*, **18**, 141-149. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.10.002>
- [20] Ryan, M., Wong, A., Rabago, D., Lee, K. and Taunton, J. (2011) Ultrasound-Guided Injections of Hyperosmolar Dextrose for Overuse Patellar Tendinopathy: A Pilot Study. *British Journal of Sports Medicine*, **45**, 972-977. <https://doi.org/10.1136/bjism.2010.081455>
- [21] Rabago, D., Patterson, J.J., Mundt, M., Kijowski, R., Grettie, J., Segal, N.A., *et al.* (2013) Dextrose Pro-lotherapy for Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Annals of Family Medicine*, **11**, 229-237. <https://doi.org/10.1370/afm.1504>