

复方骨肽注射液联合玻璃酸钠治疗膝关节骨性关节炎的临床研究

任志龙¹, 杜耿¹, 马江卫¹, 杨振邦¹, 高光明¹, 罗建成²

1. 榆林市第一医院 关节外科, 陕西 榆林 719000

2. 榆林市中医院 北方医院 关节外科, 陕西 榆林 719000

摘要:目的 探讨复方骨肽注射液联合玻璃酸钠注射液治疗膝关节骨性关节炎的临床疗效。方法 选取 2013 年 6 月—2015 年 6 月榆林市第一医院收治的膝关节骨性关节炎患者 192 例, 随机分为玻璃酸钠组、骨肽组和联合组, 每组各 64 例。玻璃酸钠组清除关节积液后关节腔内注射玻璃酸钠注射液, 25 mg/次, 1 次/周, 治疗 5 周; 骨肽组静脉滴注复方骨肽注射液, 4~10 mL 加入生理盐水 250 mL 中, 1 次/d, 治疗 20 d。联合组采用玻璃酸钠注射液和复方骨肽注射液联合治疗, 用法用量、疗程同玻璃酸钠组和骨肽组。观察 3 组的临床疗效, 比较血清学指标和视觉模拟评分 (VAS) 情况。结果 治疗后, 玻璃酸钠组、骨肽组和联合组总有效率分别为 73.44%、75.00%、90.63%, 联合组总有效率明显优于玻璃酸钠组和骨肽组, 3 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 3 组基质金属蛋白酶-3 (MMP-3)、基质金属蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平均明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且联合组这些指标下降程度明显优于玻璃酸钠组和骨肽组, 3 组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 3 组 VAS 评分均明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且联合组 VAS 评分下降程度明显优于玻璃酸钠组和骨肽组, 3 组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 静脉滴注复方骨肽注射液联合关节腔注射玻璃酸钠注射液治疗膝关节骨性关节炎具有较好的临床疗效, 能改善临床症状, 调节血清学指标, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 复方骨肽注射液; 玻璃酸钠注射液; 膝关节骨性关节炎; 血清学指标; VAS 评分

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)02-0280-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2017.02.028

Clinical study on Compound Ossotide Injection combined with sodium hyaluronate in treatment of knee osteoarthritis

REN Zhi-long¹, DU Geng¹, MA Jiang-wei¹, YANG Zhen-bang¹, GAO Guang-ming¹, LUO Jian-cheng²

1. Department of Joint Surgery, the First Hospital of Yulin, Yulin 719000, China

2. Department of Joint Surgery, North Hospital, Yulin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yulin 719000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Compound Ossotide Injection combined with Sodium Hyaluronate Injection in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** Patients (192 cases) with knee osteoarthritis in the First Hospital of Yulin from June 2013 to June 2015 were randomly divided into sodium hyaluronate, ossotide and combined treatment groups, and each group had 64 cases. Patients in the sodium hyaluronate group were intra articular injection administered with Sodium Hyaluronate Injection, 25 mg/time, once weekly, and treated for 5 weeks. Patients in the ossotide group were iv administered with Compound Ossotide Injection, 4 — 10 mL added into normal saline 250 mL, once daily, treated for 20 d. Patients in the combined treatment group were given Sodium Hyaluronate Injection and Compound Ossotide Injection, usage, dosage and course as above. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and serological indexes and VAS scores in three groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the sodium hyaluronate, ossotide and combined treatment groups were 73.44%, 75.00%, and 90.63%, respectively, and the clinical efficacies in the combined treatment group were significantly better than those in the sodium hyaluronate and ossotide groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of MMP-3, TIMP-1, and TNF- α in three groups were significantly decreased, and the differences were statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the combined treatment group were significantly lower than those in sodium hyaluronate and ossotide groups, with significant difference among three groups ($P < 0.05$). After treatment, the VAS scores in three groups were significantly decreased, and the differences were

收稿日期: 2016-10-27

作者简介: 任志龙 (1971—), 男, 副主任医师, 研究方向: 骨关节疾患及运动医学。Tel: 18992275915 E-mail: renzhihongzhy@sina.cn

statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the VAS scores in the combined treatment group were significantly lower than those in sodium hyaluronate and ossotide groups, with significant difference among three groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Ossotide Injection combined with Sodium Hyaluronate Injection has clinical curative effect in treatment of knee osteoarthritis, can improve clinical symptoms, and regulate serological indexes, which has a certain clinical application value.

Key words: Compound Ossotide Injection; Sodium Hyaluronate Injection; knee osteoarthritis; serological index; VAS score

骨性关节炎是由关节软骨完整性破坏以及关节边缘软骨下骨板病变, 导致关节症状和体征的一组异质性疾病, 多发于中老年人, 是导致其下肢功能障碍的主要疾病^[1]。发病机制为多种因素共同作用, 主要有软骨基质合成和分解代谢失调、软骨下骨板损害使软骨失去缓冲作用和关节内局灶性炎症。发病部位可累及多个部位, 通常发生于髋关节、膝关节、椎体, 其中以膝关节最为易发。膝关节骨性关节炎早期以疼痛和僵硬为主, 单侧或双侧交替, 体格检查可见关节肿胀、按压痛、骨摩擦音、畸形、活动受限、关节腔内有积液等。骨性关节炎的治疗主要以减轻疾病症状、改善关节功能、减少患者致残率为主。复方骨肽注射液、玻璃酸钠是膝关节骨性关节炎的常用治疗药物, 但单独使用的疗效并不能满足临床疗效, 而且两者联合使用是否提高疗效临床还存在不同意见^[2-3]。因此, 本研究采用静脉滴注复方骨肽注射液联合关节腔注射玻璃酸钠注射液治疗膝关节骨性关节炎, 并与单独使用进行对比分析, 探讨其疗效情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 6 月—2015 年 6 月榆林市第一医院收治的膝关节骨性关节炎患者 192 例为研究对象。其中男 70 例, 女 122 例, 年龄 (51.35 ± 6.86) 岁, 病程 (9.07 ± 1.18) 年。所有患者或家属均签署知情同意书, 本研究也通过医学伦理委员会批准。

参照中华医学会风湿病学分会 2010 年发布的《骨性关节炎诊断及治疗指南》中关于膝关节骨性关节炎的临床诊断标准^[4], 具有下列症状: (1) 近 1 个月大多数时间有膝关节疼痛; (2) 有骨摩擦音; (3) 晨僵时间 ≤ 30 min; (4) 年龄 ≥ 38 岁; (5) 有骨性膨大。满足 (1) + (2) + (3) + (4)、(1) + (2) + (5)、(1) + (4) + (5) 条者诊断为膝关节骨性关节炎。

纳入标准: 满足膝关节骨性关节炎诊断标准; X 线检查没有明显阳性发现。

排除标准: 患有精神疾病; 妊娠、哺乳期妇女; 依从性差; 对使用药物过敏者; 严重肾功能不全者。

1.2 药物

复方骨肽注射液由南京新百药业有限公司生产, 规格 5 mL : 75 mg, 产品批号 20130102; 玻璃酸钠注射液由日本生化学工业株式会社生产, 规格 2.5 mL : 25 mg, 产品批号 138729。

1.3 分组和治疗方法

所有患者按照随机数字表分为玻璃酸钠组、骨肽组和联合组, 每组各 64 例。玻璃酸钠组男 25 例, 女 39 例, 年龄 (51.76 ± 7.28) 岁, 病程 (9.08 ± 1.27) 年; 骨肽组男 25 例, 女 39 例, 年龄 (51.02 ± 6.54) 岁, 病程 (8.86 ± 1.22) 年。联合组男 20 例, 女 44 例, 平均 (50.48 ± 6.36) 岁, 病程 (9.35 ± 1.04) 年; 3 组间性别、年龄、病程差异没有统计学意义, 具有可比性。

玻璃酸钠组清除关节积液后关节腔内注射玻璃酸钠注射液, 25 mg/次, 1 次/周, 治疗 5 周; 骨肽组静脉滴注复方骨肽注射液, 4~10 mL 加入生理盐水 250 mL 中, 1 次/d, 治疗 20 d。联合组采用玻璃酸钠注射液和复方骨肽注射液联合治疗, 用法用量、疗程同玻璃酸钠组和骨肽组。3 组患者在治疗期间均不使用止痛药物和其他药物治疗, 均进行健康教育、运动及生活指导和适当物理治疗, 治疗 5 周后评价治疗效果。

1.4 临床疗效评价标准^[5]

显效: 局部休息痛消失, 压痛及肿胀基本消失, 活动时疼痛明显改善; 有效: 临床症状好转, 压痛、肿胀及活动时疼痛减轻; 无效: 病情无明显好转或加重。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.5 观察指标

3 组患者治疗前后夜间禁食 12 h 后, 抽取空腹静脉血 6 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 采用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 法测定血清学指标基质金属蛋白酶-3 (MMP-3)、基质金属蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平。

参照视觉模拟评分法 (VAS) 进行疼痛评估^[6]。0 分: 无痛; 1~3 分: 轻度疼痛; 4~6 分: 中度

疼痛；7~10 分：重度疼痛。

1.6 不良反应观察

记录患者在治疗过程中药物不良反应发生情况，包括低热、皮疹等。

1.7 统计学分析

所有数据均采用双人双份录入 Epidata V3.1 数据库，采用质量控制措施保证数据正确有效。运用 SAS 9.3 统计软件对数据库数据进行统计分析。定量资料的描述性统计采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，推断性统计采用方差分析；定性资料采用率或构成比表示，推断性统计采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。所有检验均为双侧检验。

2 结果

2.1 临床疗效比较

治疗后，玻璃酸钠组、骨肽组和联合组总有效率分别为 73.44%、75.00%、90.63%，联合组总有效率明显优于玻璃酸钠组和骨肽组，3 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 血清学指标比较

治疗后，3 组 MMP-3、TIMP-1 和 TNF- α 水平均明显下降，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且联合组这些指标下降程度明显优于玻璃酸钠组和骨肽组，3 组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 1 3 组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies among three groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
玻璃酸钠	64	19	28	17	73.44
骨肽	64	22	26	16	75.00
联合	64	30	28	6	90.63 ^{*▲}

与玻璃酸钠组比较：^{*} $P < 0.05$ ；与骨肽组比较：[▲] $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs sodium hyaluronate group; [▲] $P < 0.05$ vs ossotide group

表 2 3 组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 64$)

Table 2 Comparison on serological indexes among three groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 64$)

组别	观察时间	MMP-3/(ng·mL ⁻¹)	TIMP-1/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)
玻璃酸钠	治疗前	94.17 \pm 16.64	111.62 \pm 21.53	15.64 \pm 2.62
	治疗后	59.85 \pm 14.55 [*]	99.52 \pm 11.72 [*]	13.48 \pm 3.02 [*]
骨肽	治疗前	95.27 \pm 11.64	109.75 \pm 19.86	15.72 \pm 2.85
	治疗后	61.75 \pm 13.87 [*]	108.15 \pm 10.84 [*]	14.12 \pm 2.62 [*]
联合	治疗前	96.02 \pm 15.52	116.45 \pm 22.76	15.98 \pm 2.57
	治疗后	37.64 \pm 13.38 ^{*#▲}	79.12 \pm 14.68 ^{*#▲}	6.85 \pm 1.36 ^{*#▲}

与同组治疗前比较：^{*} $P < 0.05$ ；与玻璃酸钠治疗后比较：[#] $P < 0.05$ ；与骨肽组治疗后比较：[▲] $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs sodium hyaluronate group after treatment; [▲] $P < 0.05$ vs ossotide group after treatment

2.3 VAS 评分比较

治疗后，3 组 VAS 评分均明显下降，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且联合组 VAS 评分下降程度明显优于玻璃酸钠组和骨肽组，3 组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 不良反应比较

在治疗过程中，联合组出现低热 1 例，皮疹 1 例；玻璃酸钠组出现低热 1 例，皮疹 1 例；骨肽组出现低热 2 例，3 组患者不良反应情况比较差异没有统计学意义。且这些不良反应均为轻微症状，经对症治疗症状均缓解后消失。

3 讨论

骨性关节炎主要与遗传因素、年龄、肥胖、性激素、骨密度、过度运动、吸烟等一般易感因素有关，也可由创伤、关节形态异常和长期从事职业或剧烈文体活动引起。膝关节骨性关节炎主要因创伤、慢性劳损、组织细胞衰老等力学和代谢平衡失调，从而使其关节周围韧带、肌腱、滑膜组织无菌性炎症，关节内软骨蜕变、骨质增生^[7]。目前治疗方法主要集中于中药、玻璃酸钠、关节镜术等。本研究采用复方骨肽注射液联合玻璃酸钠的疗效优于单纯使用玻璃酸钠和复方骨肽注射液。

表3 3组VAS评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 64$)

Table 3 Comparison on VAS scores among three groups ($\bar{x} \pm s, n = 64$)

组别	观察时间	VAS 评分/分
玻璃酸钠	治疗前	6.35 ± 0.33
	治疗后	2.96 ± 0.39*
骨肽	治疗前	6.28 ± 0.52
	治疗后	3.05 ± 0.36*
联合	治疗前	6.42 ± 0.37
	治疗后	1.42 ± 0.28*#▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与玻璃酸钠治疗后比较: # $P < 0.05$;
与骨肽组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs sodium hyaluronate group after treatment; ▲ $P < 0.05$ vs ossotide group after treatment

复方骨肽注射液为健康猪四肢骨、全蝎提取制备而成,对关节炎的急性炎症、免疫炎症有抗炎镇痛的作用,含有多种骨生长因子,具有调节骨骼代谢、生长,促进骨骼愈合、骨骼新生的作用,还参与骨骼中钙质的吸收,促进骨痂的形成^[8]。玻璃酸钠是关节滑液的主要成分,是软骨基质的成分之一,在关节腔内起润滑作用,可覆盖和保护关节软骨,改善关节挛缩,抑制软骨变形变化表面,改善病理性关节液,增加滴滑功能^[9]。在国内治疗膝关节骨性关节炎的治疗方法中腔内注射玻璃酸钠是主要方法,可以恢复关节液功能,抑制软骨退变,加快自身玻璃酸钠合成,减轻疼痛,保护关节。两者联合使用对血清中3项指标起到抑制作用,MMP-3是降解细胞外基质的蛋白酶,引发软骨肿胀和进行性破坏^[10]。TIMP-1、MMP-3生成复合物调节软骨结构完整性^[11]。TNF- α 则会增加细胞通透性,加重局部组织水肿和炎症浸润^[12]。3种血清学指标水平的下降标志着联合治疗方法可以通过改善软骨代谢TIMP-1/MMP-3代谢平衡和抑制肿瘤坏死因子从而起到治疗作用^[13]。

研究中采用VAS评分评估患者的疼痛程度。联合组的疼痛指数明显优于其余两组。复方骨肽注射液使用过程中同样存在一些不良反应,本研究中共出现7例发热和皮疹症状,但两组之间不良发生没

有差异。

综上所述,静脉滴注复方骨肽注射液联合关节腔注射玻璃酸钠注射液治疗膝关节骨性关节炎具有较好的临床疗效,能改善临床症状,调节血清学指标,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 李广恒,戴尅戎. 膝关节骨性关节炎分子发病机制和治疗展望 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2015, 3(2): 149-152.
- [2] 陈军. 针刀松解联合复方骨肽关节内注射治疗膝关节骨性关节炎的疗效 [J]. 实用疼痛学杂志, 2015, 11(3): 204-206.
- [3] 张董喆. 玻璃酸钠结合功能锻炼对膝关节骨性关节炎的疗效 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29(18): 2994-2995.
- [4] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(6): 416-419.
- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 30-31.
- [6] 曹卉娟,邢建民,刘建平,等. 视觉模拟评分法在症状类结局评价测量中的应用 [J]. 中医杂志, 2009, 50(7): 600-602.
- [7] 吴玖斌,李蒙,谢雁鸣,等. 膝关节骨性关节炎当代中医学学术团队研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(6): 516-519.
- [8] 段景柱,崔少千. 复方骨肽注射液促进四肢骨折愈合的临床观察 [J]. 实用药物与临床, 2006, 9(3): 169-170.
- [9] 刘宏鸣,孙俊英,王勇,等. 玻璃酸钠关节腔内注入治疗膝骨性关节炎的短期效果 [J]. 中国组织工程研究, 2008, 12(45): 8885-8888.
- [10] 贺占坤,沈杰威. MMP-2、MMP-3、MMP-9和TIMP-1评价膝关节骨性关节炎的临床研究 [J]. 重庆医学, 2013, 42(32): 3872-3874.
- [11] 赵甲军,黄遂柱. 兔膝关节骨性关节炎半月板形态改变及基质金属蛋白酶-3和金属蛋白酶组织抑制剂-1表达 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(6): 546-548.
- [12] 张俊峰,郑稼,赵永强,等. 肿瘤坏死因子- α 在骨性关节炎滑膜中的表达及意义 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(11): 1109-1111.
- [13] 钟联钧,罗利飞. 透明质酸关节腔内注射对膝关节骨性关节炎患者血清炎症因子水平的影响及疗效 [J]. 中国医药导报, 2014, 11(26): 47-49, 64.