

加巴喷丁联合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的临床研究

张 华¹, 赵文静¹, 梅 霞¹, 酒林芳¹, 田林强^{2*}

1. 新乡医学院第三附属医院, 创伤医学科, 河南 新乡 453000

2. 新乡医学院第三附属医院, 骨科, 河南 新乡 453000

摘要: **目的** 探讨加巴喷丁联合玻璃酸钠对膝骨关节炎患者疼痛及血清炎症因子的影响。**方法** 选择 2018 年 6 月—2020 年 9 月于新乡医学院第三附属医院住院治疗的 115 例膝骨关节炎患者为观察对象, 按照随机数字表法分为对照组 ($n=57$) 和治疗组 ($n=58$)。对照组膝关节腔注射玻璃酸钠注射液, 2 mL/次, 1 次/周。治疗组患者在对照组基础上口服加巴喷丁片, 300 mg/次, 3 次/d。两组均治疗 4 周。观察两组的临床疗效, 比较两组视觉模拟 (VAS) 评分、炎症因子水平、西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数 (WOMAC) 评分、健康状况调查简表 (SF-36) 评分。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 91.38%, 显著高于对照组的 73.68% ($P<0.05$)。与治疗前比较, 两组患者治疗 1、2、4 周 VAS 评分、WOMAC 评分均显著降低, 但 SF-36 评分显著升高 ($P<0.05$); 且治疗后治疗组相关评分改善优于对照组同期 ($P<0.05$)。与治疗前比较, 两组患者治疗 1、2、4 周血清白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平均较治疗前显著降低 ($P<0.05$); 且治疗后, 治疗组血清炎症因子水平显著低于对照组同期 ($P<0.05$)。**结论** 加巴喷丁联合玻璃酸钠可显著缓解膝骨关节炎患者疼痛症状, 减轻炎症反应, 改善膝关节功能, 提高生活质量。

关键词: 加巴喷丁片; 玻璃酸钠注射液; 膝骨关节炎; 视觉模拟评分; 白细胞介素-1 β ; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R982 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)11-2332-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.11.022

Clinical study of gabapentin combined with sodium hyaluronate in treatment of knee osteoarthritis

ZHANG Hua¹, ZHAO Wen-jing¹, MEI Xia¹, JIU Lin-fang¹, TIAN Lin-qiang²

1. Department of Trauma Medicine, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, China

2. Department of Orthopaedics, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of gabapentin combined with sodium hyaluronate on pain and serum inflammatory factors in patients with knee osteoarthritis. **Methods** 115 Patients with knee osteoarthritis hospitalized in the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from June 2018 to September 2020 were collected and divided into control group ($n=57$) and treatment group ($n=58$) according to random number table method. The control group received Sodium Hyaluronate Injection, 2 mL/time, once a week, 4 weeks as a course of treatment. Patients in the treatment group were *po* administered with Gabapentin Tablets on the basis of the control group, 300 mg/time, 3 times daily, 4 weeks as a course of treatment. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and VAS score, inflammatory factor levels, WOMAC score and SF-36 score were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 91.38%, significantly higher than that of the control group (73.68%) ($P<0.05$). Compared with before treatment, VAS score and WOMAC score were significantly decreased at 1, 2, and 4 weeks after treatment, but SF-36 score was significantly increased in two groups ($P<0.05$). The improvement of the correlation score in the treatment group was better than that in the control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, serum interleukin-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in two groups were significantly decreased at 1, 2, and 4 weeks after treatment ($P<0.05$). After treatment, the level of serum inflammatory factors in the treatment group was significantly lower than that in the

收稿日期: 2021-05-31

基金项目: 河南省医学科技攻关计划 (联合共建) 项目 (LOGO20190492)

作者简介: 张 华, 研究方向是创伤疾病临床护理与基础研究。E-mail: zhanghua20210531@163.com

*通信作者: 田林强, 副主任医师, 研究方向是关节退变性疾病的发生机制及干预措施。E-mail: wstiansenzhi@126.com

control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Gabapentin combined with sodium hyaluronate can significantly relieve pain symptoms in patients with knee osteoarthritis, and can reduce inflammation, improve knee function and quality of life.

Key words: Gabapentin Tablets; Sodium Hyaluronate Injection; knee osteoarthritis; VAS score; IL-1 β ; TNF- α

膝骨关节炎主要由软骨变性、骨质增生等引起的膝关节退行性病变,多见于中老年人。该病呈慢性、进行性发展,严重者可出现严重关节疼痛、僵硬甚至无法行走,影响患者生活质量^[1]。玻璃酸钠为关节滑液主要成分,亦是软骨基质成分之一。研究表明,相较于常规理疗,玻璃酸钠膝关节腔注射治疗膝骨关节炎疗效显著,可明显改善患者膝关节功能,且安全性较高^[2]。疼痛为膝骨关节炎最常见临床症状,不仅包括炎性疼痛^[3],还有神经病理性疼痛参与^[4]。加巴喷丁是一种钙离子拮抗剂,可抑制脑细胞放电向周围传导,常作为抗癫痫药物使用。近年研究发现,加巴喷丁对神经病理性疼痛有较好的镇痛作用^[5]。本研究探讨了加巴喷丁联合玻璃酸钠注射对膝骨关节炎患者疼痛及血清炎症因子的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2018年6月—2020年9月于新乡医学院第三附属医院住院治疗的115例膝骨关节炎患者为观察对象,其中男性43例,女性72例,年龄43~80岁,平均年龄为(57.82 \pm 12.47)岁,平均病程为(4.11 \pm 1.97)年;发病部位,左膝56例,右膝59例。所有患者均签订知情同意书。

纳入标准:18~80岁;经X线等检查证实为膝骨关节炎,且为单侧病变;对加巴喷丁不过敏,无玻璃酸钠注射禁忌证;近半年内无止痛药、肌松药服用史。

排除标准:严重脏器功能障碍;合并痛风、类风湿性关节炎等其他骨关节疾病;怀孕或哺乳妇女;过敏体质或既往过敏史;治疗依从性差或无法完成量表评估。

1.2 药物

玻璃酸钠注射液由上海昊海生物科技股份有限公司生产,规格2 mL:20 mg,产品批号20180306;加巴喷丁片由海南赛立克药业有限公司生产,规格0.3 g/片,产品批号20180412。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法分为对照组(57例)和治疗组(58例)。对照组男性22例,女性35例;年龄45~80岁,平均年龄为(59.89 \pm 10.18)岁;平均病

程为(4.25 \pm 1.81)年;发病部位左膝29例,右膝28例。治疗组男性21例,女性37例;年龄43~78岁,平均年龄为(59.46 \pm 10.12)岁;平均(4.21 \pm 1.78)年;发病部位左膝27例,右膝31例。两组患者年龄、性别、病程、发病部位比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组膝关节腔注射玻璃酸钠注射液,2 mL/次,1次/周。治疗组在对照组基础上口服加巴喷丁片,300 mg/次,3次/d。两组均治疗4周。

1.4 临床疗效标准^[6]

显效:治疗后患者关节功能恢复正常,临床症状消失,西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)评分降低 $\geq 70\%$,不影响日常生活;有效:治疗后患者关节功能有所恢复,临床症状缓解,WOMAC评分降低30%~70%,部分影响日常生活;无效:除以上2种情况。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 疼痛指标 分别于患者治疗前和治疗1、2、4周,采用视觉模拟评分法(VAS)评估,0分为无痛,10分为剧痛,分数越高提示疼痛症状越严重^[7]。

1.5.2 炎症因子水平 分别于患者治疗前和治疗1、2、4周抽取外周静脉血,1000 \times g离心20 min,取上清;ELISA法测定血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,试剂盒购自上海齐一生物科技有限公司,采用同一批号试剂盒及仪器测定。

1.5.3 膝骨关节炎严重程度 分别于患者治疗前和治疗1、2、4周,采用WOMAC评分评估,包括日常活动能力、僵硬程度和关节疼痛程度3个维度,分数越高提示膝骨关节炎症状越严重^[8]。

1.5.4 生活质量 分别于患者治疗前和治疗1、2、4周,采用健康状况调查简表(SF-36)评估,分数越高提示生活质量越高。

1.6 不良反应观察

观察并记录患者治疗期间不良反应。

1.7 统计学分析

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行统计分析。符合正态分布计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 描述,两组比较采

用独立样本 *t* 检验, 组内比较采用配对样本 *t* 检验。不同时间点数据采用重复测量方差分析。计数资料用频率或构成比表示, 总例数 ≥ 40 且最小理论频数 > 5 , 采用 χ^2 非校正法。

2 结果

2.1 两组疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率是 91.38%, 显著高于对照组的 73.68% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者 VAS 评分比较

与治疗前比较, 两组患者治疗 1、2、4 周 VAS 评分均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组 VAS 评分显著低于对照组同期 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清炎症因子水平比较

与治疗前比较, 两组患者治疗 1、2、4 周血清

IL-1 β 、TNF- α 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组血清炎症因子水平显著低于对照组同期, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者膝关节 WOMAC 评分比较

与治疗前比较, 两组患者治疗 1、2、4 周膝关节 WOMAC 评分显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 WOMAC 评分显著低于对照组同期 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者 SF-36 评分比较

与治疗前比较, 两组患者治疗 1、2、4 周 SF-36 评分显著增加 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组 SF-36 评分显著高于对照组同期, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	57	16	26	15	73.68
治疗	58	31	22	5	91.38*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on VAS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VAS 评分			
		治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周	治疗 4 周
对照	57	6.45 \pm 2.12	4.34 \pm 1.76*	3.57 \pm 1.34*	1.97 \pm 0.41*
治疗	58	6.51 \pm 2.18	3.59 \pm 1.73* [▲]	2.48 \pm 1.29* [▲]	1.12 \pm 0.36* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

表 3 两组患者血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-1 β /(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
对照	57	治疗前	48.46 \pm 6.97	8.49 \pm 1.24
		治疗 1 周	45.31 \pm 5.74*	7.36 \pm 0.96*
		治疗 2 周	39.78 \pm 5.12*	6.24 \pm 0.83*
		治疗 4 周	36.42 \pm 4.68*	5.31 \pm 0.77*
治疗	58	治疗前	48.51 \pm 6.94	8.52 \pm 1.26
		治疗 1 周	41.28 \pm 5.72* [▲]	6.74 \pm 0.98* [▲]
		治疗 2 周	36.15 \pm 5.15* [▲]	5.39 \pm 0.85* [▲]
		治疗 4 周	33.36 \pm 4.72* [▲]	4.78 \pm 0.81* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

表 4 两组患者膝关节 WOMAC 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on WOMAC score of knee joint between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	WOMAC 评分			
		治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周	治疗 4 周
对照	57	58.96±5.45	40.16±3.74*	35.32±2.78*	29.17±1.88*
治疗	58	59.11±5.53	38.48±3.67*▲	25.39±2.81*▲	17.63±1.75*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

表 5 两组患者 SF-36 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on SF-36 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	SF-36 评分			
		治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周	治疗 4 周
对照	57	55.16±13.14	61.43±10.43*	68.25±10.85*	75.84±10.47*
治疗	58	55.21±13.18	66.42±10.47*▲	77.53±10.82*▲	83.34±10.42*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

2.6 两组不良反应发生情况

两组患者治疗期间均未出现明显不良反应, 并对治疗耐受性较好。

3 讨论

一项 Meta 分析显示, 中国 40 岁以上中老年人膝骨关节炎总患病率约为 17.0%, 且随年龄增长而增高, 女性患病率高于男性^[9]。随着人口老龄化加剧, 膝骨关节炎患病率呈逐年上升趋势, 并成为影响中老年人生活质量的主要关节疾病^[10]。

疼痛作为膝骨关节炎最常见症状, 是影响患者生活质量和关节功能的重要因素。因此, 有效缓解和解决膝骨关节炎患者疼痛症状, 对提高其生活质量, 改善膝关节功能具有积极意义。发生膝骨关节炎时, 关节滑液中玻璃酸钠相对分子量、浓度以及黏弹性均降低, 可导致液压渗透压升高, 使关节软骨表面破坏^[11]。玻璃酸钠具有润滑、覆盖屏障, 减少组织间摩擦、缓解应力作用, 关节腔内注射可恢复关节液及软骨组织基质流变的内环境稳定, 减轻软骨破坏和关节黏连, 从而减轻膝骨关节炎症状, 改善膝关节功能^[12]。膝骨关节炎所致慢性持续性疼痛机制尚未完全明确, 目前主要以炎症或损伤导致的组织炎症反应的炎性疼痛以及神经系统损害诱发的神经病理性疼痛为主。加巴喷丁为 1993 年首次在英国作为抗癫痫辅助药物上市。有研究将加巴喷丁应用于因神经病变引起疼痛患者治疗发现, 在治疗后 2 周即可显著缓解患者疼痛症状, 且未出现严

重不良反应, 安全性较高^[13]。本研究中, 两种治疗方案均显示出良好的疼痛缓解效果, 再次证实膝骨关节炎疼痛机制涉及炎性疼痛以及神经系统损害诱发的神经病理性疼痛。同时本研究发现, 加巴喷丁联合玻璃酸钠注射可增强玻璃酸钠对膝骨关节炎患者疼痛症状缓解作用, 提示玻璃酸钠与加巴喷丁镇痛效果为协同作用, 分析原因可能与本研究纳入患者 70% 以上存在神经病理性疼痛, 而加巴喷丁对多种慢性疼痛具有显著疗效, 尤其是针对神经病理性疼痛有关^[14], 故在膝骨关节炎患者治疗中应用加巴喷丁联合玻璃酸钠注射方案对促进其症状缓解及功能恢复具有重要意义。

IL-1 β 和 TNF- α 具有广泛的生物活性, 过度表达可造成膝关节软骨代谢异常, 并促进滑膜成纤维细胞的增殖分化形成血管翳, 最终导致关节软骨退行性病变, 破坏膝关节正常结构^[15]。既往研究发现, 关节腔内注射玻璃酸钠可有效控制膝骨关节炎患者炎症反应程度, 从而减轻疼痛症状^[16]。王楠楠等^[17]研究发现, 加巴喷丁可有效降低带状疱疹后遗神经痛患者血清 TNF- α 等炎症因子水平, 具有减轻炎症、缓解疼痛作用。本研究结果显示, 两组患者治疗后血清 IL-1 β 和 TNF- α 水平显著降低, 且加巴喷丁联合玻璃酸钠注射抗炎效果更佳, 提示联合治疗可能具有协同抗炎作用, 且患者治疗后膝关节功能得到显著改善, 可能与 IL-1 β 和 TNF- α 表达的下调, 减轻了炎症对软骨破坏, 恢复滑膜吸收能力, 促进肿

胀减退,进而改善膝关节功能有关^[18]。故推断减轻炎症反应水平可能是加巴喷丁联合玻璃酸钠注射缓解膝骨关节炎患者疼痛症状以及促进关节功能恢复的重要作用机制。

综上所述,加巴喷丁联合玻璃酸钠注射可显著缓解膝骨关节炎患者疼痛症状,减轻炎症反应,改善膝关节功能,提高生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kearey P, Popple A E, Warren J, *et al.* Improvement in condition-specific and generic quality of life outcomes in patients with knee osteoarthritis following single-injection synvisc: Results from the LOBRAS study [J]. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33(3): 409-419.
- [2] Bronstone A, Neary J T, Lambert T H, *et al.* Supartz (Sodium Hyaluronate) for the treatment of knee osteoarthritis: A review of efficacy and safety [J]. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*, 2019, 12(8): 133-138.
- [3] Tas B, Akpınar P, Aktas I, *et al.* Effects of genicular nerve block in patients with knee osteoarthritis who have neuropathic or nociceptive pain [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(1): 788-789.
- [4] Power J D, Perruccio A V, Gandhi R, *et al.* Neuropathic pain in end-stage hip and knee osteoarthritis: differential associations with patient-reported pain at rest and pain on activity [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(3): 363-369.
- [5] Shahid M, Subhan F, Ahmad N, *et al.* Topical gabapentin gel alleviates allodynia and hyperalgesia in the chronic sciatic nerve constriction injury neuropathic pain model [J]. *Eur J Pain*, 2017, 21(4): 668-680.
- [6] 邓 薇, 韦 嵩, 陈志煌, 等. 光疗法联合透明质酸钠治疗膝骨关节炎疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(14): 2284-2290.
- [7] 王 锴, 董 雪, 林剑浩. 影响膝关节骨关节炎患者生活质量预后因素的队列研究 [J]. *中华骨科杂志*, 2019, 39(18): 1149-1156.
- [8] Ebrahimzadeh M H, Makhmalbaf H, Birjandinejad A, *et al.* The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) in persian speaking patients with knee osteoarthritis [J]. *Arch Bone Jt Surg*, 2014, 2(1): 57-62.
- [9] Li D, Li S, Chen Q, *et al.* The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in relation to age, sex, area, region, and body mass Index in China: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Med*, 2020, 7(8): 304-304.
- [10] 梅轶芳. 中国骨关节炎流行病学研究现状及规范 [J]. *中国实用内科杂志*, 2019, 39(8): 663-665.
- [11] 李淑华, 张俊祥, 刘志军, 等. 膝关节骨性关节炎 MR 软骨形态及 T2 值测量与临床相关性 [J]. *实用放射学杂志*, 2017, 33(11): 1732-1735, 1750.
- [12] Zhuang S Q, Zhuang K Z, Zhang L M, *et al.* Treatment of knee osteoarthritis with acupuncture plus intra-articular injection of sodium hyaluronate [J]. *Acupuncture Res*, 2018, 43(5): 326-329.
- [13] Nazarbaghi S, Amiri-Nikpour A N, Foroughi Eghbal A, *et al.* Comparison of the effect of topiramate versus gabapentin on neuropathic pain in patients with polyneuropathy: A randomized clinical trial [J]. *Electron Physician*, 2017, 9(10): 5617-5622.
- [14] Bannister K, Qu C, Navratilova E, *et al.* Multiple sites and actions of gabapentin-induced relief of ongoing experimental neuropathic pain [J]. *Pain*, 2017, 158(12): 2386-2395.
- [15] Zhang H, Wang J, Liu Z, *et al.* Application of GG CX combined with inflammatory factors IL-1 and TNF- α in the evaluation of knee osteoarthritis [J]. *J Biomater Tissue Eng*, 2019, 9(1): 134-138.
- [16] Zhang Y, Ruan M, Tan H, *et al.* Analysis of the effect of intra-articular injection of platelet-rich plasma on knee arthritis pain based on MRI image segmentation algorithm [J]. *J Med Imaging Health Inform*, 2021, 11(1): 192-196.
- [17] 王楠楠, 付金霞, 张贺男, 等. 柴胡疏肝散联合加巴喷丁治疗 PHN 患者的疗效及对炎症指标、疼痛相关物质及神经相关因子的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(24): 2542-2546.
- [18] Yu D, Litscher G, Yuan X, *et al.* Acupotomy versus sodium hyaluronate for treatment of knee osteoarthritis in rabbits [J]. *J Tradit Chin Med*, 2017, 37(3): 404-411.

[责任编辑 金玉洁]