

氨基葡萄糖联合玻璃酸钠对大骨节病患者膝关节功能及生活质量的影响

郭团茂, 曹伟宁, 行艳丽, 朱海云, 杨岚, 李婉茹

(咸阳市中心医院 骨二科, 陕西 咸阳 712000)

【摘要】目的: 观察软骨保护药物硫酸氨基葡萄糖联合玻璃酸钠治疗膝大骨节病关节功能、生存质量及药物安全性。**方法:** 选取2013年2月至2016年9月, 咸阳市中心医院收治的120例大骨节病患者为研究对象, 随机分为观察组和对照组, 每组60例。对照组仅口服硫酸氨基葡萄糖, 观察组在口服硫酸氨基葡萄糖基础上联用关节腔内注射玻璃酸钠, 并对治疗前、治疗后6周和6个月的结果进行比。**结果:** 观察组的治疗总有效率(93.3%)明显高于对照组(78.3%), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与对照组相比, 观察组的视觉模拟评分法(visual analogue score, VAS)、骨关节炎指数评分(the Western Ontario and McMaster Universities, WOMAC)较低, SF-36评分较高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 2组治疗后6周、6个月分别与治疗前相比, VAS评分、WOMAC评分和SF-36评分明显改善, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** 软骨保护药物硫酸氨基葡萄糖联合玻璃酸钠治疗膝大骨节病的效果优于单用硫酸氨基葡萄糖, 可以有效解除患者痛苦, 提升生存质量、修复膝关节功能。

【关键词】 硫酸氨基葡萄糖; 玻璃酸钠; 大骨节病; 膝关节功能; 生活质量

【中图分类号】 R741

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)05-0039-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.05.009

Study on knee joint function and quality of life in patients with Kashin-Beck disease treated by cartilage protective drugs

GUO Tuan-mao, CAO Wei-ning, XING Yan-li, ZHU Hai-yun, YANG Lan, LI Wan-ru

(Second Department of Orthopaedics, Xianyang Central Hospital, Shaanxi Xianyang 712000, China)

【Abstract】 Objective: To observe the effect of cartilage protective drugs glucosamine sulfate combined with sodium hyaluronate on joint function, quality of life and drug safety of knee joint Kashin-Beck disease. **Methods:** 120 patients with Kashin-Beck disease treated in our hospital were randomly divided into observation group and control group ($n=60$). The control group was treated with oral D-Glucosamine alone. D-Glucosamine sulfate was administered intraperitoneally with sodium hyaluronate, and the results were compared before treatment, 6 weeks after treatment and 6 months after treatment. **Results:** After 6 months treatment, the effective rate (93.3%) was significantly higher in the observation group than in the control group (78.3%). Compared with the control group, the VAS and WOMAC score of the observation group was lower, but the SF-36 score were higher, the results were significantly different ($P < 0.05$). The VAS score, WOMAC score and SF-36 were also significantly improved ($P < 0.05$) after treatment in each group, respectively. **Conclusion:** Cartilage protection drug glucosamine sulfate combined with sodium hyaluronate in the treatment of knee joint Kashin-Beck disease is better than the single use of glucosamine sulfate, which can not only effectively relieve the patient suffering, but also improve the quality of life and repair knee function.

【Key words】 D-Glucosamine sulfate; sodium hyaluronate; Kashin-Beck disease; knee joint function; quality of life

大骨节病(Kashin-Beck disease, KBD)是一种慢性的、变形性的地方骨关节疾病,特别是在西伯

利亚东部、朝鲜及我国的中部多有发病^[1]。我国KBD发病区域呈条带状,分布在东北到川藏高原的

[收稿日期] 2018-11-23

[基金项目] 咸阳市中青年科技创新领军人才项目[咸科发(2018)64号]

[作者简介] 郭团茂,男,博士,主任医师;研究方向:退变性疾病;Tel: 18292936356; E-mail: gtm0619@163.com

一条狭长地带。大部分学者研究发现 KBD 的病理特征为关节及生长板软骨的降解、变性和坏死，多表现为双侧关节疼痛，限制身体活动及关节伸展^[2-3]。本病可发生在各个年龄段，尤其是儿童和青少年，而成人发病率极低，无明显的性别差异，影响最为严重是肢体远端关节部位（如手腕、肘部，膝盖和脚踝）^[3]。截至目前，虽然 KBD 病因和发病机制尚不完全清楚，但是通过阻断或减轻关节软骨的病理代谢来改善 KBD 进展，从而在临床上治疗 KBD 疾病^[4-5]。陕西咸阳地区（淳化、旬邑、永寿、彬县等）为 KBD 的高发地区，病例易于收集且症状典型，因此，在本研究中使用关节软骨保护药物玻璃酸钠联合氨基葡萄糖治疗膝关节 KBD，治疗方法便利，创伤小，效果好，患者疼痛、膝关节功能得到改善，生活质量得以提高。

1 资料与方法

1.1 资料

选取 2013 年 2 月至 2016 年 9 月陕西省咸阳市中心医院就诊的门诊及住院患者 120 例。其中男 49 例，女 71 例，年龄 45 ~ 68 岁。入选患者按随机数字法分为氨基葡萄糖组（对照组）、玻璃酸钠联合氨基葡萄糖组（观察组），每组 60 例。2 组患者在性别、年龄、病程、患膝部位及严重程度等方面比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性，见表 1。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准 膝关节达 I ~ III 度破坏且年龄 > 18 岁的患者，至少 3 个月以上的膝关节疼痛，大骨节病诊断及入选标准应参照美国风湿病学会制定的 KOA 诊断标准^[6]及我国《大骨节病诊断标准》（WS/T 207—2010）。

1.2.2 纳入与排除标准 ①纳入标准：符合以上诊断标准；治疗期间未进行其他相关治疗或已停止

3 个月以上；自愿参加本项研究，方案经本院医学伦理委员会批准，所有受试者均对治疗方案知情同意。②排除标准^[7]：入选前 3 个月内曾服用 KBD 药物；具有特定混杂障碍（骨关节炎、类风湿性关节炎、肿瘤或骨代谢性疾病）的病史或证据；关节融合、畸形，软骨损伤的严重程度及关节腔积液均较明显；膝关节内外有感染者；患者合并有凝血功能障碍、糖尿病等严重内科合并症；药物过敏或在研究期间经历严重药物不良反应的患者。

1.2.3 研究方法 ①药物：硫酸氨基葡萄糖胶囊（浙江海正药业股份有限公司）每次 0.628 g，每日 3 次，口服；玻璃酸钠注射液（上海景峰制药有限公司）每次 25 mg，每周 1 次，关节腔注射。②治疗方案：对照组口服硫酸氨基葡萄糖胶囊，每次 2 粒，每日 3 次，1 个疗程 6 周，治疗 2 疗程。观察组在对照组治疗基础上行膝关节腔内注射玻璃酸钠，注射部位选取膝关节，2.5 mL，每周 1 次，共计 5 周。2 组都进行减少活动量、热敷，非负重膝关节的功能锻炼。

1.3 疗效评价

疗效评价为①视觉模拟评分法（visual analogue score, VAS）^[8]：评价膝关节大骨节病患者治疗前后疼痛情况的变化。该评分是画 10 cm 长直线：10 分为疼痛剧烈很难接受，0 分为无痛；0 ~ 10 分为逐渐增强的疼痛。治疗前及治疗后让患者标出疼痛在该直线上的位置进行评分；②骨关节炎指数评分（the Western Ontario and McMaster Universities, WOMAC）：该量表与膝关节活动度和疼痛有关，由僵硬、疼痛和关节功能 3 个部分组成，总分 96 分，WOMAC 评分越高说明 KBD 越严重；③SF-36 生存质量评分^[9]：该量表对治疗前后患者生活质量评估，分为生理职能、情感职能、生理功能等 8 个维度。各维度累加计分，分值从 0 ~ 100 分代表由最差到最好；④疗效的判定：临床疗效分为显效、有效、好

表 1 2 组患者基本情况比较

组别	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	患膝部位(例)		活动度 (度, $\bar{x} \pm s$)	软骨破坏程度(度)		
	男	女			左	右		I	II	III
观察组(n=60)	24	36	53.7 ± 7.3	19.8 ± 8.1	20	40	118.6 ± 12.2	14	38	8
对照组(n=60)	25	35	51.4 ± 8.0	21.1 ± 4.8	23	37	120.3 ± 9.1	16	35	9
χ^2/t 值	0.179		1.645	1.069	0.326		0.865	0.031		
P 值	0.672		0.103	0.287	0.568		0.389	0.861		

转及无效, 显效 > 75%, 50% ~ 74% 为有效, 30% ~ 49% 为好转, 无效 < 30%。总有效率 = 显效率 + 有效率 + 好转率。

1.4 统计分析

采用 SPSS 23.0 软件进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 q 检验, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料用率 (%) 表示, 采用 χ^2 或秩和检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 2 组患者 VAS 评分比较

治疗前 2 组患者 VAS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗 6 周及 12 周后, 2 组患者的 VAS 评分显著低于治疗前, 治疗后观察组的 VAS 评分显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.2 治疗前后 2 组患者 SF-36 量表各维度得分比较

2 组患者治疗前 SF-36 得分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 组内治疗后 6 周和 6 个月与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 组间治

疗后 6 周和 6 个月分别比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.3 治疗前后 2 组患者 WOMAC 指数评分比较

2 组患者治疗前 WOMAC 基线值评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 组内治疗后 6 周和 6 个月与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 组间治疗后 6 周和 6 个月分别比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.4 2 组患者临床疗效比较

治疗 6 个月后, 观察组的总有效率为 93.3%, 对照组为 78.3%, 2 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

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

组别	治疗前	治疗后 6 周	治疗后 6 个月	F 值	P 值
观察组($n=60$)	7.32 ± 1.72	4.12 ± 1.23	3.20 ± 0.91	158.9	< 0.01
对照组($n=60$)	7.39 ± 1.47	5.31 ± 1.12	4.01 ± 0.75	131.5	< 0.01
t 值	0.240	5.541	5.321		
P 值	0.811	< 0.01	< 0.01		

表 3 治疗前后 2 组患者 SF-36 各维度得分变化情况(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	生理职能	生理机能	总体健康	躯体疼痛	社会功能	精力	情感职能	精神健康
观察组($n=60$)	治疗前	26.47 ± 43.49	39.12 ± 26.87	20.00 ± 13.54	31.25 ± 24.47	31.25 ± 26.16	33.53 ± 17.94	27.45 ± 43.79	43.53 ± 14.26
	治疗后 6 周	45.31 ± 9.02 ^a	55.18 ± 16.25 ^a	53.10 ± 11.68 ^a	63.55 ± 14.78 ^a	46.33 ± 1.50 ^a	42.07 ± 8.03 ^a	64.20 ± 16.58 ^a	59.39 ± 10.58 ^a
	治疗后 6 个月	77.18 ± 42.59 ^a	70.88 ± 24.57 ^a	43.32 ± 20.68 ^a	72.81 ± 22.89 ^a	66.91 ± 20.84 ^a	57.71 ± 21.60 ^a	82.35 ± 36.91 ^a	65.71 ± 17.04 ^a
对照组($n=60$)	治疗前	38.57 ± 43.46	37.00 ± 25.45	18.57 ± 18.42	27.86 ± 26.28	36.42 ± 31.42	39.57 ± 20.02	27.62 ± 43.16	44.11 ± 16.91
	治疗后 6 周	51.57 ± 6.04 ^{a,b}	46.16 ± 8.82 ^{a,b}	36.81 ± 5.61 ^{a,b}	40.45 ± 4.01 ^{a,b}	46.84 ± 5.75 ^{a,b}	24.72 ± 5.33 ^{a,b}	39.73 ± 6.11 ^{a,b}	36.70 ± 9.22 ^{a,b}
	治疗后 6 个月	65.21 ± 13.05 ^{a,c}	58.57 ± 21.58 ^{a,c}	29.00 ± 23.51 ^{a,c}	49.29 ± 21.85 ^{a,c}	58.48 ± 23.55 ^{a,c}	48.43 ± 26.80 ^{a,c}	52.52 ± 12.42 ^{a,c}	51.89 ± 22.34 ^{a,c}

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与观察组治疗后 6 周比较, ^b $P < 0.05$; 与观察组治疗后 6 个月比较, ^c $P < 0.05$

表 4 治疗前后 2 组患者 WOMAC 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	疼痛	僵硬程度	关节功能	合计
观察组($n=60$)	治疗前	19.27 ± 1.74	7.71 ± 0.85	26.28 ± 2.27	51.86 ± 3.78
	治疗后 6 周	14.40 ± 2.46 ^a	6.99 ± 0.54 ^a	22.79 ± 2.26 ^a	40.74 ± 4.21 ^a
	治疗后 6 个月	6.01 ± 0.03 ^a	4.86 ± 0.48 ^a	15.92 ± 1.76 ^a	25.89 ± 3.06 ^a
对照组($n=60$)	治疗前	18.73 ± 1.58	7.47 ± 0.59	25.61 ± 2.07	50.75 ± 3.59
	治疗后 6 周	16.60 ± 0.83 ^{a,b}	7.25 ± 0.09 ^{a,b}	24.85 ± 3.43 ^{a,b}	49.09 ± 0.13 ^{a,b}
	治疗后 6 个月	6.30 ± 1.02 ^{a,c}	5.20 ± 0.27 ^{a,c}	17.12 ± 1.04 ^{a,c}	27.68 ± 1.31 ^{a,c}

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与观察组治疗后 6 周比较, ^b $P < 0.05$; 与观察组治疗后 6 个月比较, ^c $P < 0.05$

表 5 治疗 6 个月后 2 组患者临床疗效的比较

组别	显效 [n(%)]	有效 [n(%)]	好转 [n(%)]	无效 [n(%)]	总有效 (%)
观察组(n=60)	23(38.3)	24(40.0)	9(15.0)	4(6.7)	93.3
对照组(n=60)	14(23.3)	18(30.0)	15(25.0)	13(21.7)	78.3 ^a

注:与观察组比较, Z=2.836, ^aP=0.005

2.5 2 组患者药物不良反应和并发症发生情况比较

本研究共计纳入患者 120 例, 均完成相应的治疗及随访。2 组药物不良反应和并发症发生情况比较, 差异无统计学意义 ($P=0.298$)。下列不良反应经继续治疗一段时间后, 不适均减轻或消失, 重者停药观察, 见表 6。

3 讨论

KBD 是一种地方性、畸形性骨关节病, 研究表明 KBD 的深层软骨细胞坏死是由环境中的有害因素导致的, 因此提出了环境化学学说、水有机物中毒学说及粮食真菌毒素学说^[10], 而具体原因尚不清楚。本病的基本病变是在发育过程中儿童关节透明软骨变性、坏死和继发全关节炎^[11]。当前研究^[12]表明 KBD 软骨的丢失与细胞过度凋亡有关, KBD 患者关节软骨损伤的过程可能有细胞死亡相关因子 PDCD5 和 EGR-1 的参与。KBD 患者临床表现为关节疼痛、肿胀、活动受限, 病程较长者出现关节粗大变形, 以膝关节最常见, 终末期患者丧失劳动能力, 生活不能自理^[13]。以前研究显示, 轻中重 KBD 患者各 1/3, 因此轻中度成人大骨节病多见。本研究纳入 120 例成人膝关节 KBD 患者, 病程超过 10 年以上, 膝关节软骨损伤为 I ~ III 度, 症状表现为轻中度进行了研究。

目前对于 KBD 仍无有效的治疗方法, 治疗管理的目的是缓解疼痛, 保护四肢关节的活动, 并预防可能继发的损伤、功能障碍等。由于 KBD 基本病理改变为关节软骨变性坏死, 所以保护软骨成为最常用的治疗方法。Zhang 等^[14]研究认为硫酸

软骨素和氨基葡萄糖可能对关节软骨起保护作用, 并且硫酸软骨素和氨基葡萄糖延迟了该作用的起效时间, 改善了 KBD 患者的膝关节功能。另一项研究^[15]也表明, 氨基葡萄糖能减缓疼痛并延迟 KBD 的进展, 并减轻症状、改善关节结构的变化。因此在本研究中将氨基葡萄糖作为基础治疗, 所有患者口服硫酸氨基葡萄糖 3 个月。作为活性物质的玻璃酸钠也对关节软骨有保护和修复作用。基础研究发现玻璃酸钠诱导蛋白多糖的产生、聚集, 调控炎症应答, 从而清除软骨损害因子^[16]。进一步研究发现玻璃酸钠干预体外 KBD 软骨细胞后, 促进内源性玻璃酸钠合成, 达到软骨细胞增值的作用^[17]。虽然玻璃酸钠抑制关节炎症促进软骨修复, 但是单独使用玻璃酸钠药效持久性不是很理想。硫酸氨基葡萄糖与玻璃酸钠联合应用, 能使玻璃酸钠药效更加持久, 减少软骨对玻璃酸钠的依赖, 提高临床效果。Xia 等^[18]的研究结果表明, 透明质酸 (haluronic acid, HA) 和硫酸氨基葡萄糖 (glucosamin sulphat, GS) 在治疗 KBD 方面比安慰剂更为有效, HA 比 GS 更有效, 关节腔内注射 HA 或口服 GS 在治疗由 KBD 引起的膝关节疼痛方面有效且耐受性较好。在本研究中采用玻璃酸钠与硫酸氨基葡萄糖两种药物的联合治疗膝关节 KBD 患者, 能够充分发挥 2 种药物的互补作用。结果显示, 治疗后 2 组患者的 VAS 和 WOMAC 评分明显减低, SF-36 评分则显著增高, 有明显统计学意义 ($P<0.05$), 表明硫酸氨基葡萄糖联合玻璃酸钠, 在减轻症状、提高生活质量等方面比对照组更为有效。推测玻璃酸钠通过缓冲应力对关节软骨的损伤, 限制了炎性介质在关节腔内的扩散, 更好的抑制滑膜及滑膜下的痛觉感受器, 降低感受纤维的兴奋性, 并且硫酸氨基葡萄糖能抑制滑膜炎, 2 种药物可发挥协同作用, 因而疗效比对照组更好。同时我们也观察到 2 组患者的副作用 (不良反应) 并无显著差异, 说明 2 种药物的联合应用也是比较安全的。表明硫酸氨基葡萄糖联合玻璃酸钠治疗 KBD 的疗效较好, 优于单用硫酸氨基葡

表 6 2 组患者药物不良反应和并发症发生情况比较 [n(%)]

组别	关节疼痛	关节积液	恶心	消化不良	腹痛、腹泻	头痛、头晕	皮疹	合计
观察组(n=60)	1(1.7)	1(1.7)	0	2(3.3)	1(1.7)	0	1(1.7)	6(10.0)
对照组(n=60)	0	0	1(1.7)	1(1.7)	1(1.7)	0	0	3(5.0) ^a

注:与观察组比较, $\chi^2=1.081$, ^aP=0.298

萄糖。

综上,硫酸氨基葡萄糖联用玻璃酸钠的组合治疗膝关节 KBD 能有效的缓解患者疼痛,不仅可以加强关节液的润滑功能,提高关节的灵活性,还可以显著减轻患者的经济负担,提高生活质量,值得在临床中推广应用。

【参考文献】

- [1] 关哲,王文波.大骨节病发病机制研究进展[J].国际骨科学杂志,2016,37(2):89-92.
- [2] 黄强,周宗科,马俊,等.WOMAC 用于阿坝州成年大骨节病患者关节病损评价的研究[J/CD].中华关节外科杂志(电子版),2013,7(5):683-688.
- [3] Wu C,Zheng J,Yao X,et al. Defective autophagy in chondrocytes with Kashin-Beck disease but higher than osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage,2014,22(11):1936-1946.
- [4] Li S,Cao J,Caterson B,et al. Proteoglycan metabolism, cell death and Kashin-Beck disease[J]. Glycoconj J,2012,29(5-6):241-248.
- [5] Yue J,Yang M,Yi S,et al. Chondroitin sulfate and/or glucosamine hydrochloride for Kashin-Beck disease: a cluster-randomized, placebo-controlled study[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2012,20(7):622-629.
- [6] Altman R,Asch E,Bloch D,et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association[J]. Arthritis Rheum,1986,29(8):1039-1049.
- [7] Yu F F,Ping Z G,Yao C,et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of the new clinical diagnostic and classification criteria for Kashin-Beck disease,an endemic osteoarthritis, in China[J]. Biomed Environ Sci,2017,30(2):150-155.
- [8] Yang P,Guo X,He X,et al. The efficacy and safety of intra-articular injection of hyaluronic acid in the knee and physical therapy agents to treat Kashin-Beck disease;a prospective interventional study[J]. Exp Ther Med,2016,12(2):739-745.
- [9] 何岱平,李旗,张彦青,等.用 SF-36 量表评价不同方案治疗成人大骨节病效果[J].中国公共卫生管理,2016,32(4):480-482.
- [10] 史晓薇,郭雄. COL9A1 基因多态性与儿童大骨节病的关联分析[J].中国妇幼健康研究,2016,27(5):556-557,646.
- [11] Yu F F,Xia C T,Fang H,et al. Evaluation of the therapeutic effect of treatment with intra-articular hyaluronic acid in knees for Kashin-Beck disease;a meta-analysis[J]. Osteoarthritis Cartilage,2014,22(6):718-725.
- [12] 武世勋,郭雄,张峰,等.大骨节病与骨关节病软组织死亡相关因子表达的比较[J].南方医科大学学报,2014,34(12):1785-1789.
- [13] 刘丹,王治伦,陈庆平,等. NSAIDs 联合施沛特关节腔注射治疗成人大骨节病临床观察[J].中国地方病防治杂志,2012,27(1):21-22.
- [14] Zhang Y X,Dong W,Liu H,et al. Effects of chondroitin sulfate and glucosamine in adult patients with Kashin-Beck disease[J]. Clin Rheumatol,2010,29(4):357-362.
- [15] Liu W,Liu G,Pei F,et al. Kashin-Beck disease in Sichuan, report of a pilot open therapeutic trial[J]. J Clin Rheumatol,2012,18(1):8-14.
- [16] Tang X,Pei F X,Zhou Z K,et al. A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hyaluronate acid and meloxicam in adult patients with Kashin-Beck disease of the knee[J]. Clin Rheumatol,2012,31(7):1079-1086.
- [17] 高宗强,郭雄,陈君长,等.大骨节病、骨关节炎软骨细胞分泌 IL-1 β 、TNF- α 及透明质酸对其影响实验研究[J].陕西医学杂志,2015,44(7):774-778.
- [18] Xia C T,Yu F F,Ren F L,et al. Hyaluronic acid and glucosamine sulfate for adult Kashin-Beck disease: a cluster-randomized, placebo-controlled study[J]. Clin Rheumatol,2016,35(5):1263-1270.

(本文编辑:温玲玲)