

氨基葡萄糖联合PRP及HA治疗退变性膝关节疼痛的疗效分析

程 楷, 廖光鹏, 邓 辉*

利川市人民医院骨一科, 湖北 利川

收稿日期: 2024年5月20日; 录用日期: 2024年7月16日; 发布日期: 2024年7月29日

摘 要

背景: 近年来随着中国人口的老年化, 退变性膝关节疼痛患者呈现明显增长趋势, 以围绝经期女性患者最为多见; 目前保守治疗退变性膝关节疼痛患者方式较多, 除手术外, 最为常见的保守治疗方式有抗炎镇痛药、氨基葡萄糖、软骨素、糖皮质激素、透明质酸、降钙素及富血小板血浆等; 由于长期口服抗炎镇痛药对胃黏膜损伤较大, 药效作用时间短, 目前临床上对于围绝经女性, 保守治疗最为常用的治疗方式为口服氨基葡萄糖、关节腔注射透明质酸及富血小板血浆等, 这些治疗方式中哪一种效果更为显著, 单一用药还是联合用药, 目前还缺乏一定的临床治疗依据, 这值得我们共同探讨。目的: 探讨富血小板血浆及透明质酸联合氨基葡萄糖治疗围绝经期女性患者退变性膝关节疼痛的疗效分析, 为临床中治疗早期膝关节疼痛提供更好的参考依据。方法: 纳入利川市人民医院2019年6月至2022年6月因膝关节疼痛并符合纳入标准的150例女性患者, 按照患者不同的治疗方式分为5组: A组, 口服氨基葡萄糖; B组, 关节腔注射透明质酸(HA); C组, 关节腔注射富血小板血浆(PRP); D组, 口服氨基葡萄糖 + 关节腔注射HA; E组, 口服氨基葡萄糖 + 关节腔注射PRP; 治疗2周、4周、6周及8周后分别对五组一般情况、患肢WOMAC评分、Lysholm评分及步态参数评估进行测量对比; 结果五组保守治疗方式均有效; 联合用药组(D、E)较单一用药组(A、B、C)治疗效果明显; 联合用药组中, E组口服氨基葡萄糖 + PRP关节腔注射能长期有效缓解膝关节疼痛, 患肢膝关节WOMAC评分、Lysholm评分及步态参数评估均优于其他治疗组。结论: 联合应用口服氨基葡萄糖 + PRP关节腔注射或HA关节腔注射, 治疗膝关节疼痛效果均优于膝关节单一用药组, 在联合用药组中, 口服氨基葡萄糖 + PRP关节腔注射, 治疗退变性膝关节疼痛远期效果更为明显, 为临床中治疗早期KOA患者膝关节疼痛提供了新的治疗依据。

关键词

富血小板血浆, 透明质酸, 氨基葡萄糖, 膝关节疼痛, 膝骨性关节炎

Therapeutic Effect of Glucosamine Combined with PRP and HA in the Treatment of Degenerative Knee Pain

*通讯作者。

文章引用: 程楷, 廖光鹏, 邓辉. 氨基葡萄糖联合 PRP 及 HA 治疗退变性膝关节疼痛的疗效分[J]. 外科, 2024, 13(3): 39-48. DOI: 10.12677/hjs.2024.133006

Kai Cheng, Guangpeng Liao, Hui Deng*

Department of Orthopaedics, Lichuan People's Hospital, Lichuan Hubei

Received: May 20th, 2024; accepted: Jul. 16th, 2024; published: Jul. 29th, 2024**Abstract**

Background: In recent years, with the aging of the Chinese population, the patients with degenerative knee pain have shown a significant increase trend, and perimenopausal women are the most common patients. At present, there are many conservative treatment methods for patients with degenerative knee pain. Besides surgery, the most common conservative treatment methods include anti-inflammatory analgesics, glucosamine, chondroitin, glucocorticoid, hyaluronic acid, calcitonin and platelet-rich plasma. As long-term oral anti-inflammatory and analgesic drugs can cause greater damage to gastric mucosa and have a short time of action, currently, the most commonly used conservative treatment for perimenopausal women is oral glucosamine, joint cavity injection of hyaluronic acid and platelet-rich plasma, etc. Which of these treatment methods has the more significant effect, single drug or combined drug? At present, there is still a lack of clinical treatment basis, which is worth discussing together. **Objective:** To explore the therapeutic effect of platelet-rich plasma and hyaluronic acid combined with glucosamine in the treatment of degenerative knee pain in perimenopausal female patients, and to provide a better reference for the treatment of early knee pain. **Methods** 150 female patients with knee pain who met the inclusion criteria in the Lichuan People's Hospital from June 2019 to June 2022 were enrolled and divided into 5 groups according to different treatment methods: Group A, oral glucosamine; Group B was injected with hyaluronic acid (HA). In group C, platelet-rich plasma (PRP) was injected into joint cavity; Group D, oral glucosamine + joint cavity injection HA; Group E, oral glucosamine + joint cavity injection PRP; After 2, 4, 6 and 8 weeks of treatment, the general condition, WOMAC score, Lysholm score and gait parameter evaluation of the five groups were measured and compared respectively. **Results:** All five groups of conservative treatment were effective. The effect of combination therapy group (D, E) was more obvious than that of single therapy group (A, B, C). In the combined treatment group, the joint injection of glucosamine + PRP in the E group could relieve knee pain in a long-term manner, and the WOMAC score, Lysholm score and gait parameter evaluation of the affected knee joint were better than those of other treatment groups. **Conclusion:** Combined use of oral glucosamine + PRP articular injection or HA articular injection for the treatment of knee pain is better than that of single medication group for the knee joint. In the combined medication group, oral glucosamine + PRP articular injection for the treatment of degenerative knee pain is more effective in the long term. It provides a new basis for the clinical treatment of knee pain in patients with early KOA.

Keywords

Platelet-Rich Plasma, Hyaluronic Acid, Glucosamine, Knee Pain, Knee Osteoarthritis

Copyright © 2024 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. 引言

富血小板血浆(Platelet-rich plasma, PRP)是一种自体血离心、浓缩及分离后得到的一种富含高浓度的

血小板血浆制品,富含多种生长因子及活性物质,活性物质与靶细胞受体结合,通过机体协同作用促进细胞内多种蛋白质表达,细胞开始增殖、分化、迁移及血管生成,进而促进机体修复愈合[1];最新研究表明,PRP局部注射的修复作用不在于血浆本身,更多的是来源于血小板激活时从 α 颗粒所产生的修复因子和蛋白质[2];由于自身血液提取而成,机体不产生免疫排斥反应,且修复组织再生能力较强,已广泛应用于创面愈合、关节损伤修复等各个领域[3][4]。

透明质酸(Hyaluronic acid, HA)是由多种物质合成的高分子酸性粘多糖,具有优异的保湿性,在人体内主要由软骨细胞、成纤维细胞及滑膜细胞合成,是一种由人体内源性产生的天然聚合物,具有独特的理化和生物特性,表现出良好的生物相容性和生物降解性,同时还具有抑制局部软骨退化及炎症反应的作用,现已广泛应用于抑制慢性炎症性疾病等相关领域中;目前尽管外源性HA被描述为不能完全替代内源性HA的特性和活性,但其治疗局部疼痛的作用,获得了较为满意的结果[5]。

氨基葡萄糖是第一个被确认结构的功能性单糖,可通过化学修饰和提取进行稳定保存,乙酰化的氨基葡萄糖是滑液、关节软骨和椎间盘中的天然成分,可对关节软骨、滑膜及软骨下骨产生保护机制,促进骨修复[6];市场上最为多见的药物为盐酸氨基葡萄糖及氨基葡萄糖硫酸复盐,目前被用于治疗骨关节炎,以促进软骨和关节健康[7][8]。

膝骨性关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)是一种老年多发慢性损伤性退变性疾病,以围绝经期及绝经后女性最为多见,其病变主要累及滑膜、关节软骨及软骨下骨[9];膝关节退行性病变所带来的膝关节疼痛、膝关节功能障碍是目前最为棘手的临床问题,严重者可导致肢体残疾,无法行走;我国是人口超13亿的人口大国,人口老龄化加剧,其中有超过8%的人患有不同程度的膝关节骨性关节炎,最初临床症状以膝关节疼痛为主[10]。目前治疗膝关节退行性病变的首要目标是减轻膝关节疼痛、改善膝关节功能及延缓疾病的进一步发展[11];膝关节炎发病初期通常采用阶梯式疗法,初期除基础治疗外,通常使用非甾体抗炎药(NSAIDs)、氨基葡萄糖片、膝关节注射PRP、HA或糖皮质激素等,从而减少或解除患者膝关节疼痛症状[12]指南。

临床工作中保守治疗膝关节退行性病变除口服非甾体抗炎药外,最为常见的治疗方法为口服氨基葡萄糖、关节腔注射透明质酸(HA)及富血小板血浆(PRP),这这些治疗方式中那种治疗方式效果最佳?目前缺乏长期随访后的临床对照试验,本研究通过患者用药后的相关临床数据收集、分析、调查随访,充分论证了联合用药的意义所在,并为后期的临床治疗提供新的诊疗依据。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取选利川市人民医院2019年6月至2022年6月在该院,因退变性KOA疼痛就诊的女性绝经患者150例;纳入标准:①40~60岁围绝经期或绝经后退变性膝关节疼痛女性患者;②患者治疗前膝关节视觉模拟评分(Visual Analogue Scale, VAS)均为中度疼痛(4~6分);③患者站立负重位DR示,K-L分级为II-III级;④同意签署关节有创穿刺治疗知情同意书;⑤同意随机分组接受相关药物治疗,且愿意接受后期随访;排除标准:①膝关节积液较多(≥ 10 ml)引起的膝关节疼痛;②有其他风湿免疫系统及内分泌系统疾病引起的关节疼痛;③近期有膝关节创伤史、膝关节穿刺治疗史;④对药物过敏,存在药物不良反应;⑤服用糖尿病药物或华法林患者;

2.2. 研究方法

患者充分了解VAS数值评分意义后自行评分[13],再由三名经验丰富的副主任医师评估、识别并随机分组。根据不同的治疗方式分为:A组30例,口服氨基葡萄糖;B组30例,关节腔注射HA;C组

30 例, 关节腔注射 PRP; D 组 30 例, 口服氨基葡萄糖 + 关节腔注射 HA; E 组, 口服氨基葡萄糖 + 关节腔注射 PRP。上述分组中患者用药统一为, 氨基葡萄糖(盐酸氨基葡萄糖片, 0.75 g/次, BID, 生产厂家: 江苏正大清江制药有限公司, 6 周一疗程。), HA (玻璃酸钠注射液, 2.5 ml:25 mg/支, QW, 生产厂家: 山东博士伦福瑞达制药有限公司, 5 周一疗程。), PRP (抽约 30 ml 左右自体血, 注入一次性离心套装管中以 3500 rpm 离心 15 分钟, 提取约 4 ml 的 PRP 注射, 每两周一次, 3 针一疗程。); 所有患者均接受一疗程治疗; 膝关节 HA 及 PRP 关节腔注射均由一名经验丰富的副主任医师完成, 且满足精准、无菌化操作。

2.3. 相关资料的收集

所有受试者随机分组, 治疗后第 2 周、4 周、6 周及 8 周行膝关节 WOMAC 评估、Lysholm 评分及步态参数评估; WOMAC 评估主要从膝关节疼痛、僵硬及功能三大维度进行评分, 分值越高表明膝关节症状越重, 治疗效果越不明显[14]; Lysholm 评分主要是从膝关节疼痛、肿胀、绞索、跛行、及下蹲进行综合性评估, 分值越高膝关节功能越好[15]; 步态参数评估主要是采用红外线三维捕捉系统, 对患者的患侧支撑时间进行综合性评估, 描述患肢功能[16]。建立 WOMAC 评分量表及 Lysholm 膝关节功能评分量表, 充分告知患者表中相关数值意义及相关要求, 每位患者自我量表评分, 评分结果再由三名副主任医师查体判断识别, 收集相关数据; 步态参数评估则由患者前往康复科行相关数据评估, 并收集汇总。

2.4. 统计学方法

应用 SPSS25.0 统计软件行数据处理, 符合正态分布的计量资料, 如病程、年龄、绝经年龄、BMI 值及 VAS 评分等用 $\bar{x} \pm s$ (样本均数 $\pm$ 标准差) 表示, 多组间结果比较采用单因素方差分析; 对各组数据进行正态性及方差齐性检验, 以 $\alpha = 0.10$, $P > 0.10$ 为检验水准, 满足正态性及方差齐性检验时, 各组间采用重复测量方差分析, 不满足时采用秩和检验; 重复测量方差分析中 $P > 0.05$ 满足莫奇来球形度检验, 行主体内效应检验, 不满足时行多变量检验; 按照意向性分析原则对所有数据进行分析, $P < 0.05$ 示差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 各组患者一般资料比较

分别对 A、B、C、D、E 组行一般资料比较, 结果显示各组间在病程、年龄、绝经年龄、BMI、初期 VAS 评分数据基线比较上差异无统计学意义($P > 0.05$), 各组间具有实际可比性; 见表 1。

Table 1. Comparison of general data of patients in each group

表 1. 各组患者一般资料的比较($\bar{X} \pm S$)

组别	病程(年)	年龄(岁)	绝经年龄(岁)	体重指数(kg/m ²)	VAS 评分
A 组	2.27 $\pm$ 0.74	49.93 $\pm$ 6.43	50.50 $\pm$ 4.55	26.06 $\pm$ 1.12	4.83 $\pm$ 0.79
B 组	2.37 $\pm$ 0.81	52.23 $\pm$ 6.59	50.37 $\pm$ 4.11	25.64 $\pm$ 1.03	4.93 $\pm$ 0.78
C 组	2.17 $\pm$ 0.79	52.30 $\pm$ 5.85	50.10 $\pm$ 3.99	25.89 $\pm$ 1.00	4.90 $\pm$ 0.77
D 组	2.23 $\pm$ 0.82	53.80 $\pm$ 5.40	50.37 $\pm$ 4.09	26.21 $\pm$ 1.02	4.90 $\pm$ 0.76
E 组	2.03 $\pm$ 0.81	53.83 $\pm$ 5.22	50.46 $\pm$ 3.99	26.21 $\pm$ 1.02	4.83 $\pm$ 0.79
F	0.73	2.165	0.043	1.369	0.93
P	0.573	0.076	0.996	0.248	0.985

3.2. 不同用药后各组 WOMAC 评分比较

各组不同用药后测量 WOMAC 值发现,A 组、B 组、C 组、D 组及 E 组治疗 2 周后分别为(88.63 ± 4.15)分、(82.10 ± 4.02)分、(83.17 ± 3.57)分、(85.97 ± 3.09)分、(86.60 ± 4.87)分,5 种治疗方式均有效;4 周后 A~E 组测量结果分别为(80.30 ± 3.82)分、(72.77 ± 3.70)分、(71.57 ± 3.53)分、(68.36 ± 5.06)分、(65.27 ± 4.69)分;6 周后 A~E 组测量结果分别为(59.07 ± 4.65)分、(60.47 ± 4.33)分、(50.13 ± 3.3)分、(50.17 ± 2.72)分、(41.27 ± 3.74)分;8 周后 A~E 组测量结果分别为(49.77 ± 2.80)分、(50.73 ± 5.60)分、(44.23 ± 4.62)分、(42.27 ± 4.91)分、(30.57 ± 4.55)分;分别对比各组测量时间发现,2 周、4 周、6 周及 8 周各组数据对比均具有统计学意义($P < 0.05$);A~E 组时间、组别及时间*组别效应比较均具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

Table 2. Comparison of WOMAC scores in different groups after different administration
表 2. 不同用药后各组 WOMAC 评分结果比较($\bar{X} \pm S$)

组别	2W	4W	6W	8W
A 组	88.63 ± 4.15	80.30 ± 3.82	59.07 ± 4.65	49.77 ± 2.80
B 组	82.10 ± 4.02	72.77 ± 3.70	60.47 ± 4.33	50.73 ± 5.60
C 组	83.17 ± 3.57	71.57 ± 3.53	50.13 ± 3.30	44.23 ± 4.62
D 组	85.97 ± 3.09	68.36 ± 5.06	50.17 ± 2.72	42.27 ± 4.91
E 组	86.60 ± 4.87	65.27 ± 4.69	41.27 ± 3.74	30.57 ± 4.55
F	13.23	54.13	121.836	92.86
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

$F_{\text{时间}} = 171.76, P_{\text{时间}} < 0.05; F_{\text{组别}} = 232.38, P_{\text{组别}} < 0.05; F_{\text{时间*组别}} = 48.91, P_{\text{时间*组别}} < 0.05。$

3.3. 不同治疗方式后各组 Lysholm 评分测量比较

随访评估膝关节 Lysholm 评分发现,用药后 5 组膝关节功能评分均有所增加,各组治疗方式均有效;D、E 联合用药组 Lysholm 评分均值较 A、B、C 单一治疗组高,对比各组测量时间发现,2 周、4 周、6 周及 8 周各组数据对比均具有统计学意义($P < 0.05$);5 组治疗方式比较,时间、组别及时间*组别效应差异均具有统计学意义,E 组优于 D 组、D 组优于其他单一用药组(A, B, C),且差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

Table 3. Comparison of Lysholm score in each group after different administration
表 3. 不同用药后各组 Lysholm 评分结果比较($\bar{X} \pm S$)

组别	2W	4W	6W	8W
A 组	49.70 ± 4.21	62.83 ± 3.58	69.23 ± 3.23	80.10 ± 3.25
B 组	50.13 ± 3.62	63.36 ± 4.08	68.43 ± 2.75	77.23 ± 2.81
C 组	51.03 ± 3.33	63.10 ± 3.51	71.96 ± 2.57	80.33 ± 2.83
D 组	52.4 ± 3.56	65.40 ± 3.68	75.96 ± 3.02	83.17 ± 2.46
E 组	52.20 ± 3.53	64.18 ± 3.94	78.73 ± 2.92	89.03 ± 3.37
F	3.246	4.905	68.886	68.240
P	0.014	0.001	<0.05	<0.05

$F_{\text{时间}} = 107.09, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{组别}} = 24.946, P_{\text{组别}} < 0.001; F_{\text{时间*组别}} = 105.17, P_{\text{时间*组别}} < 0.001。$

3.4. 各组步态参数评估患侧支撑时间比较

各组患侧支撑时间对比发现,随着治疗时间延长,患侧支撑时间均有所增加,各组用药均有效,D、E联合用药组较A、B、C单一用药组患侧支撑时间均值大,不同测量时间对比发现 $P < 0.05$ 差异具有统计学意义;5组治疗方式比较,时间、组别及时间*组别效应差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表4;E组用药较其他用药组对比发现,E组较其他组显著性差异对比均具有统计学意义($P < 0.05$),见图1。

Table 4. Measurement results of affected side support were compared among all groups

表 4. 各组患侧支撑测量结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	2W	4W	6W	8W
A 组	0.32 ± 0.05	0.33 ± 0.05	0.33 ± 0.04	0.35 ± 0.04
B 组	0.33 ± 0.04	0.33 ± 0.04	0.35 ± 0.04	0.36 ± 0.04
C 组	0.34 ± 0.05	0.34 ± 0.05	0.36 ± 0.05	0.38 ± 0.05
D 组	0.34 ± 0.06	0.35 ± 0.06	0.37 ± 0.06	0.38 ± 0.05
E 组	0.37 ± 0.05	0.37 ± 0.05	0.39 ± 0.05	0.40 ± 0.05
<i>F</i>	3.937	4.027	7.140	5.547
<i>P</i>	0.005	0.004	<0.05	<0.05

$F_{\text{检测时间}} = 150.63$, $P_{\text{时间}} < 0.05$; $F_{\text{组别}} = 5.45$, $P_{\text{组别}} < 0.05$; $F_{\text{检测时间*组别}} = 3.86$, $P_{\text{检测时间*组别}} = 0.005$ 。

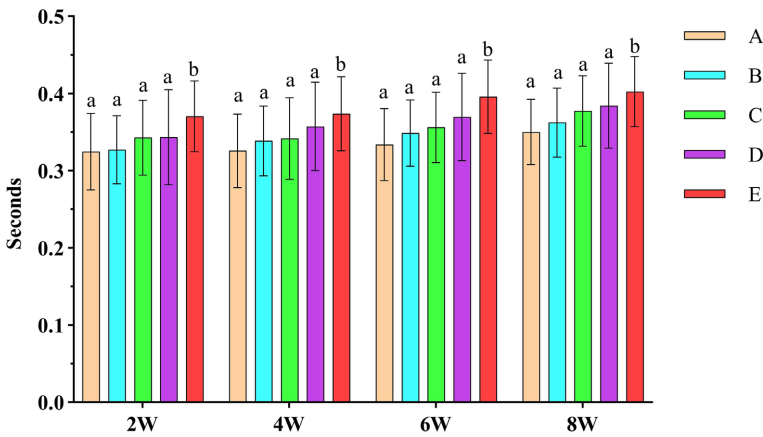


Figure 1. Comparison of significant difference of support time on the affected side

图 1. 患侧支撑时间显著性差异比较

4. 结果讨论

4.1. 膝骨性关节炎

膝骨性关节炎是由多种因素导致的一种慢性关节损伤性疾病,通常累及关节滑膜、软骨及软骨下骨;随着病程的进展,后期膝关节周围韧带、肌肉和关节脂肪组织发生病理改变,导致膝关节僵硬、疼痛、及功能障碍,失去原有的运动功能[17];KOA是导致下肢功能残疾的主要原因,全球约有超过2亿多人因膝关节疼痛受到影响,KOA受很多因素的影响,如年龄的增长、性别、肥胖、代谢综合征、生活方式、及体内激素水平等,对疾病的发生和发展起着重要的作用[18];随着中国人口老龄化的加剧,我国膝骨关节炎患者呈现明显的上升趋势,尤其是在围绝经期女性患者最为多见;大多数女性患者随着年龄的增

长,体内雌激素水平降低,膝关节内关节软骨发生退变,关节内炎症因子(IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α)增高,膝关节内环境出现紊乱,患者膝关节出现疼痛活动受限[19];由于患者长时间的使用磨损,膝关节内关节软骨、软骨下骨发生病理改变,患者下肢立线发生移位,出现关节不稳,关节内受力失去平衡,通常患者运动后会出现膝关节疼痛伴活动受限,严重者会出现静息痛[20] [21]。传统的治疗方式通常包括局部物理治疗、口服非甾体抗炎药、关节腔注射、改变生活方式及手术治疗,许多新的治疗方法,如膝关节周围神经阻滞、间充质干细胞移植及富血小板的血浆注射正在进一步研究中,尚未得到临床有效的随访[22]。目前 KOA 是世界上最为常见的关节疾病,其发病率和患病率均随年龄增长而增加;临床工作中抓住该病的流行病学史研究,更为直接地和患者接触,更好地了解疾病的风险因素,找到最佳的联合药物治疗方法,更好地治疗、延缓甚至预防疾病进展至关重要[23]。本文通过多组不同用药治疗后发现,联合用药组 D、E 组较其他单一用药组效果明显,联合用药 E 组(PRP + 氨基葡萄糖)治疗早期 KOA 疼痛,临床随访疗效最佳。

4.2. 氨基葡萄糖与膝骨性关节炎

氨基葡萄糖是一种葡萄糖在人体内自然合成的内源性氨基单糖,主要用于糖蛋白和糖胺聚糖的生物合成[24];糖胺聚糖在体内附着在蛋白核心并形成蛋白聚糖,蛋白聚糖是参与关节内软骨细胞外基质合成的重要组成部分,可促进关节软骨蛋白的生物合成,从而抑制基质金属蛋白酶对软骨细胞的损伤,防止软骨降解,刺激软骨细胞产生蛋白多糖,抑制胶原酶、超氧化物自由基和磷脂酶 A2 的产生,从而保护关节软骨组织,促进软骨再生[25] [26];结合本文研究发现,患者口服盐酸氨基葡萄糖后,患者膝关节疼痛症状较前缓解,患肢 WOMAC 功能评分明显降低,A 组单一用药组治疗有效,与本文临床研究相符合;口服氨基葡萄糖是保护关节软骨,治疗膝关节慢性软骨损伤的主要方式之一,一旦关节软骨发生损伤,软骨细胞就难以再生,患者再次愈合时间相对较长,增加了患者用药时间[27];欧洲相关学者强烈建议长期使用氨基葡萄糖,作为 KOA 治疗的长期用药[28];这与本文实际临床研究结果相符合。结合随访发现,单一用药 A 组,在治疗 2 周后患者疼痛症状有所缓解,膝关节功能较前改善,但效果较联合用药 E 组欠佳,单一用药组若要达到联合用药组疗效,明显增加了患者治疗时间;近期的相关研究也发现,氨基葡萄糖在治疗骨关节炎中,影响临床疗效的最重要的原因是总给药时间,口服氨基葡萄糖 3 个月,可显著减少骨关节炎疼痛[29];以上研究表明,氨基葡萄糖在膝骨关节炎的治疗中,对关节软骨的再生、抗软化起着重要的保护作用,短时间内治疗效果不明显,治疗周期相对较长;结合本研究发现,A 组氨基葡萄糖单一用药治疗膝骨关节炎时,患者短时间 2 周内膝关节功能 WOMAC 评分、Lysholm 评分及患侧支撑时间未见明显好转,随着治疗时间的延长,患者膝关节功能较前改善,而联合用药组 E 组,短时间用药 2 周后患者膝关节功能、疼痛症状改善较为明显,说明氨基葡萄糖有效结合膝关节 PRP 注射,在治疗早期膝关节疼痛方面存在明显优势;在随后的 10 周随访中,患者长期服用氨基葡萄糖得到了有效治疗,膝关节症状明显好转。

4.3. 透明质酸与膝骨性关节炎

透明质酸是一种由 n-乙酰胺葡萄糖、d-葡萄糖醛酸组成的酸性粘多糖,存在于大多数结缔组织中,以关节滑液及眼玻璃体为甚;HA 在关节腔内具有减震、润滑、抗血管生成、抗炎和镇痛等特性[30];本文研究发现,短期内 HA 治疗膝关节疼痛症状较为明显,患者在膝关节功能测评上得到了明显改善;目前 HA 主要用于治疗以髌、膝、踝等关节软骨为退变的骨关节炎,在缓解膝关节疼痛和改善关节功能上起到短暂的效果[30];这与本文研究结果基本一致,短时间内 HA 治疗膝关节疼痛得到了有效缓解,随着治疗时间延长,膝关节疼痛症状有所改善,但后期注射 HA 后膝关节自限性疼痛和肿胀存在一定问题;

在 Derwich M [31]采用 HA 治疗骨关节炎的过程中也获得了同样的结论, HA 治疗骨关节炎可以有效缓解膝关节疼痛症状,但后期存在 HA 注射后关节胀痛等相关问题;以上实验研究表明, HA 在治疗 KOA 患者病程中,短时间内 HA 在缓解膝关节疼痛症状及功能上具有明显效果,但随着治疗时间的延长,患者膝关节存在肿胀、疼痛等自限性问题;结合本文研究发现, HA 在治疗膝关节疼痛症状后期随访中,前 4 周,单一用药 B 组治疗膝关节疼痛较 A、C 组疗效好,膝关节 Lysholm 评分增高,6 周、8 周继续随访测量 Lysholm 评分发现, B 组较 A、C 组治疗效果逐渐欠佳,联合用药 D、E 组治疗效果较为明显,以 E 组联合治疗效果最佳;这说明 HA 治疗 KOA 疗程中,短期效果较好,长期治疗中, D 组氨基葡萄糖联合 HA 治疗效果较单一用药效果明显;对比联合用药 D 组及 E 组, E 组氨基葡萄糖联合 PRP 治疗 KOA 疼痛存在明显优势,可作为早期膝关节疼痛治疗首选。

4.4. PRP 与膝骨性关节炎

PRP 内富含粘附蛋白和多种生物活性因子,如细胞因子、生长因子及溶酶体等,通过这些活性因子启动组织修复,完成血管重建,促进组织愈合,同时 PRP 浓缩后可促进生长因子超生理释放,促进慢性损伤的修复,有效缓解膝关节疼痛症状[32];本文采用 PRP 治疗后患者疼痛症状得到明显缓解,膝关节功能及活动度获得了较为明显改善,临床实际研究与理论研究相符;本文研究显示 PRP 单一用药 C 组经关节腔治疗后 WOMAC 评分及 Lysholm 评分均有改善,膝关节疼痛症状得到好转,单一用药 C 组与其他 A、B 组相比,治疗效果较为明显;Belk JW [33]等人对 PRP 及 HA 治疗膝骨关节炎疼痛疗效分析结果表明, PRP 治疗患者在后期的随访中与 HA 治疗患者相比,关节疼痛症状明显减轻。膝关节内 PRP 注射治疗是一种安全有效的治疗方式;有研究表明,膝关节在 PRP 注射治疗后随访 1 年内,患者膝关节症状好转且相对稳定,后期膝关节疼痛症状基本消失,并且比 HA 更有效[34];这可能与 PRP 能够提供生物活性因子,修复关节软骨,抑制关节炎症反应有关,而 HA 在一定程度上只能针对患者疼痛症状对症治疗,无法促进软骨愈合,这也是 PRP 长期治疗效果优于 HA 的根本原因[35]。结合本文发现, E 组氨基葡萄糖联合 PRP 用药,较 C 组单一 PRP 用药疗效更好;从随访检测结果来看, E 组从治疗后 4 周开始, WOMAC 评分、Lysholm 评分及患侧支撑时间值均优于其他组,患者膝关节疼痛症状及功能均优于其他对照组;结合前文发现,氨基葡萄糖口服治疗 KOA 作用机制是促进软骨蛋白合成、防止软骨降解, PRP 既能够提供生物活性因子又能修复关节软骨,两种治疗方式联合用药治疗效果更好。

综上所述,治疗退变性膝关节疼痛的疗效分析中,单一使用氨基葡萄糖、HA 及 PRP 治疗膝关节疼痛和改善膝关节功能都具有一定效果,但随着治疗时间的延长,各种治疗方式都表现出一定的治疗缺陷;单一使用氨基葡萄糖治疗时间长,短时间无法缓解膝关节疼痛;HA 治疗过程中仅针对患者症状对症支持治疗,无关节软骨修复效果,停药后患肢疼痛复发较快;而 PRP 单一用药治疗 KOA 较联合用药效果欠佳,膝关节功能恢复较慢,治疗周期长;本文联合用药组发现,氨基葡萄糖联合 HA 治疗效果较单一用药效果明显,但与氨基葡萄糖联合 PRP 治疗相比效果欠佳;结合本文随访研究治疗发现,氨基葡萄糖结合 PRP 治疗早期 KOA 疼痛效果最佳;氨基葡萄糖可促进关节软骨蛋白的生物合成,防止软骨降解, PRP 富含粘附蛋白和多种生物活性因子,促进软骨修复,二者联合治疗既可促进关节软骨修复又可防止关节软骨降解,同时还对膝关节疼痛症状及关节功能得到了有效康复。氨基葡萄糖联合 PRP 治疗,能有效缓解早期 KOA 疼痛,改善膝关节功能,为临床早期治疗 KOA 疼痛提供了新的诊疗依据,在一定程度上可有效延缓或预防骨关节炎的病程进展;但目前该研究仅针对膝关节 K-L 分级为 II-III 级患者,对于其它更严重的 KOA 患者治疗是否有效,临床工作中 PRP 的浓度保持多少为宜,都还有待进一步研究。

作者贡献

程楷进行文章的构思与设计,文献整理与分析,文章撰写和修订;廖光鹏负责研究的实施和数据收

集与整理；邓辉负责文章的质量控制、审校、进行研究的可行性分析，对文章整体负责，监督管理。本文无利益冲突。

参考文献

- [1] Reddy, S.H.R., Reddy, R., Babu, N.C., *et al.* (2018) Stem-Cell Therapy and Platelet-Rich Plasma in Regenerative Medicines: A Review on Pros and Cons of the Technologies. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, **22**, 367-374. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_93_18
- [2] Smith, C.W. (2021) Release of α -Granule Contents during Platelet Activation. *Platelets*, **33**, 491-502.
- [3] 周亮, 徐维臻, 林伟长, 等. 自体富血小板血浆治疗 Kellgren-Lawrence II, III级膝关节骨性关节炎的疗效观察[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2020, 35(4): 3.
- [4] 刘广亚, 许育兵, 陈莉, 等. 富血小板血浆局部注射联合血小板凝胶治疗术后难愈合创面的临床效果[J]. 中国输血杂志, 2020, 33(6): 4.
- [5] Marinho, A., Nunes, C. and Reis, S. (2021) Hyaluronic Acid: A Key Ingredient in the Therapy of Inflammation. *Bio-molecules*, **11**, Article 1518. <https://doi.org/10.3390/biom11101518>
- [6] 迟海林, 李菲菲, 张李伟, 等. 氨基葡萄糖类物质在保健食品中的应用及研究进展[J]. 食品工业科技, 2023, 44(8): 437-445.
- [7] 赵可欣, 耿自豪, 伊进行, 等. 大肠杆菌混菌劳动分工发酵生产氨基葡萄糖[J]. 食品与发酵工业, 2023, 49(19): 60-66.
- [8] Henrotin, Y., Mobasheri, A. and Marty, M. (2012) Is There Any Scientific Evidence for the Use of Glucosamine in the Management of Human Osteoarthritis? *Arthritis Research & Therapy*, **14**, 201-201. <https://doi.org/10.1186/ar3657>
- [9] 牟利民, 张文豪, 陈万吉, 等. 雌激素及雌激素受体与骨关节炎的相关性研究进展[J]. 浙江医学, 2021, 43(24): 2721-2724.
- [10] Liu, Q., Zhang, Y., Wang, S. and Lin, J. (2018) The Burden for Knee Osteoarthritis among Chinese Elderly: Estimates from a Nationally Representative Study. *Osteoarthritis and Cartilage*, **26**, S204-S205. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.02.432>
- [11] 樊子娟, 王桂杉, 李川, 等. 《中国骨关节炎诊疗指南(2021 年版)》解读和评价[J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(6): 621-627.
- [12] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组, 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院), 等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021 年版) [J]. 中华骨科杂志, 2021, 41(18): 24.
- [13] 万丽, 赵晴, 陈军, 等. 疼痛评估量表应用的中国专家共识(2020 版) [J]. 中华疼痛学杂志, 2020, 16(3): 11.
- [14] Copsey, B., Thompson, J.Y., Vadher, K., *et al.* (2019) Problems Persist in Reporting of Methods and Results for the WOMAC Measure in Hip and Knee Osteoarthritis Trials. *Quality of Life Research*, **28**, 335-343. <https://doi.org/10.1007/s11136-018-1978-1>
- [15] de Andrade, A.L.L., Castro, A., *et al.* (2020) Association Between Lysholm Score and Muscular Torque Deficit after Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Journal of Orthopaedic Surgery (Hong Kong)*, **28**. <https://doi.org/10.1177/2309499020933485>
- [16] 李勇, 张云海, 沈利岩, 等. 神经支配区电针刺激对老年膝骨关节炎患者膝关节功能评分的影响[J]. 老年医学与保健, 2023, 29(4): 794-797.
- [17] Hawker, G.A. (2019) Osteoarthritis Is a Serious Disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2019, **37**, S3-S6.
- [18] Hall, M., Esch, M.V.D., Hinman, R.S., *et al.* (2022) How Does Hip Osteoarthritis Differ from Knee Osteoarthritis? *Osteoarthritis and Cartilage*, **30**, 32-41. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.09.010>
- [19] 牟利民, 张文豪, 张思平, 等. 绝经后女性退变性膝骨关节炎疼痛与性激素水平及关节液炎性因子的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(29): 3652-3657.
- [20] Martel-Pelletier, J., Barr, A.J., Cicuttini, F.M., *et al.* (2016) Osteoarthritis. *Nature Reviews Disease Primers*, **2**, 16072. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.72>
- [21] 黄萍, 王怡, 陈博, 等. 膝骨关节炎患者的三维运动解析[J]. 中国全科医学, 2020, 23(17): 8.
- [22] Abramoff, B. and Caldera, F.E. (2020) Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Medical Clinics of North America*, **104**, 293-311. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007>
- [23] Mandl, L.A. (2019) Osteoarthritis Year in Review 2018: Clinical. *Osteoarthritis Cartilage*, **27**, 359-364.

- <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.11.001>
- [24] Dahmer, S. and Schiller, R.M. (2008) Glucosamine. *American Family Physician*, **78**, 471-476.
- [25] 刘继赞, 陈静, 陈君敏. 氨基葡萄糖联合硫酸软骨素治疗膝骨关节炎的系统评价[J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(4): 10.
- [26] Vynios, D.H. (2014) Metabolism of Cartilage Proteoglycans in Health and Disease. *BioMed Research International*, **2014**, Article 452315. <https://doi.org/10.1155/2014/452315>
- [27] Liu, N. and Wang, B. (2022) Comprehensive Rehabilitation Therapy Plus Glucosamine Hydrochloride for Exercise-Induced Knee Injuries and the Effect on Knee Function of Patients. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article 8120458. <https://doi.org/10.1155/2022/8120458>
- [28] Bruyère, O., Honvo, G., et al. (2019) An Updated Algorithm Recommendation for the Management of Knee Osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **49**, 337-350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>
- [29] Derwich, M., Górski, B., Amm, E., et al. (2023) Oral Glucosamine in the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 4925. <https://doi.org/10.3390/ijms24054925>
- [30] Pereira, H., Sousa, D.A., Cunha, A., et al. (2018) Hyaluronic Acid. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1059**, 137-153. https://doi.org/10.1007/978-3-319-76735-2_6
- [31] Derwich, M., Mitus-Kenig, M., et al. (2021) Mechanisms of Action and Efficacy of Hyaluronic Acid, Corticosteroids and Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis—A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 7405. <https://doi.org/10.3390/ijms22147405>
- [32] Everts, P., Onishi, K., Jayaram, P., et al. (2020) Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 7794. <https://doi.org/10.3390/ijms21207794>
- [33] Belk, J.W., Kraeutler, M.J., Houck, D.A., et al. (2021) Platelet-Rich Plasma versus Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The American Journal of Sports Medicine*, **49**, 249-260. <https://doi.org/10.1177/0363546520909397>
- [34] 袁涛, 席刚, 韩鹏飞, 等. 关节腔内注射 PRP 与 HA 治疗膝关节骨性关节炎的荟萃分析[J]. 中国矫形外科杂志, 2019, 27(3): 235-242.
- [35] 陈尉, 张国如, 何健东, 等. 富血小板血浆调节滑膜炎保护软骨细胞[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(29): 4643-4649.