

# 盐酸乙哌立松联合水疗治疗老年膝关节骨性关节炎

席佳韵<sup>1</sup>, 苏敏<sup>1</sup>, 王颖<sup>2</sup>, 宝金才<sup>2</sup>, 许钰<sup>2</sup>, 戴进<sup>3</sup>

1. 苏州大学第一附属医院康复科, 江苏 苏州 215006;

2. 无锡同仁康复医院康复科, 江苏 无锡 214000; 3. 南京市鼓楼医院骨科, 江苏 南京 210000

**摘要:** **目的** 探究盐酸乙哌立松联合水疗治疗老年膝关节骨性关节炎(OA)的疗效。**方法** 选取 2016 年 7 月至 2017 年 7 月收治的老年膝关节 OA 患者 124 例,按随机数字表法分为两组,各 62 例。对照组采用玻璃酸钠关节腔内注射治疗,5 ml/次,1 次/d。观察组采用口服盐酸乙哌立松(每次 50 mg,每天 3 次)联合水疗治疗(温水浴中进行膝关节活动训练,每次 60 min)。两组均治疗 2 个月。对比两组治疗前后西安大略和麦克马斯特大学(WOM-AC)关节炎指数评分、OA 严重指数(ISOA)评分、II 型胶原 C 端肽(CTX-II)水平。**结果** 两组治疗 1 个月、2 个月 后关节疼痛、关节僵硬、活动难度评分及总分均明显低于治疗前( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.01$ );两组治疗 1 个月、2 个月后 ISOA 评分均明显低于治疗前( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.01$ );两组治疗 1 个月、2 个月后 CTX-II 水平均明显低于治疗前( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.01$ )。**结论** 对老年膝关节骨性关节炎采用盐酸乙哌立松联合水疗治疗,临床疗效优于玻璃酸钠关节腔内注射治疗,有利于促进关节软骨恢复。

**关键词:** 膝关节骨性关节炎, 老年; 盐酸乙哌立松; 水疗; 关节炎指数

中图分类号: R 684.3 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2019)05-0616-04

## Therapeutic effect of eperisone hydrochloride combined with hydrotherapy on senile knee osteoarthritis

XI Jia-yun\*, SU Min, WANG Ying, BAO Jin-cai, XU Yu, DAI Jin

\* Department of Rehabilitation, The First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou, Jiangsu 215006, China

Corresponding author: SU Min, E-mail: mcllsy@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy of eperisone hydrochloride combined with hydrotherapy in the treatment of elderly patients with knee osteoarthritis (OA). **Methods** A total of 124 elderly patients with knee OA admitted to hospital from July 2016 to July 2017 were randomly divided into observation group and control group ( $n = 62$ , each). The sodium hyaluronate was given in control group, and the eperisone hydrochloride combined with hydrotherapy was performed in observation group. The changes of Western Ontario and McMaster University (WOMAC) arthritis indexes, index of severity for OA (ISOA) and C-terminal crosslinking telopeptide of collagen type II (CTX-II) content before and after treatment were compared between two groups. Both groups were treated for 2 months. **Results** After 1- and 2- month of treatment, the scores of joint pain, joint stiffness, dysfunction and total score were significantly lower in two groups than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and were lower in observation group than those in control group ( $P < 0.01$ ); the ISOA was significantly lower than that before treatment ( $P < 0.05$ ) in both groups, and was lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.01$ ); the level of CTX-II in two groups was significantly lower than that before treatment ( $P < 0.05$ ), and was lower in observation group than that in the control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** For elderly knee OA treated with eperisone hydrochloride combined with hydrotherapy, the clinical effect is better than intra-articular injection of sodium hyaluronate, which is beneficial to promote the recovery of articular cartilage.

**Key words:** Knee osteoarthritis, elderly; Eperisone hydrochloride; Hydrotherapy; Arthritis indexes

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81672239)

膝关节骨性关节炎(OA)是由于膝关节软骨变性、骨质增生引起的慢性骨关节疾病,好发于负重较大的膝关节<sup>[1]</sup>。患者主要表现为关节疼痛及活动不灵活,且活动会加剧疼痛,对其日常生活造成极大不便<sup>[2-3]</sup>。OA 疼痛属于慢性疼痛,持续时间久,可长达 3~6 个月,早期主要集中于夜间,随着病情发展,会由轻度逐渐演变为中度间歇性疼痛,最终变为持续性疼痛。目前针对 OA 已有不少治疗药物,如玻璃酸钠、盐酸乙哌立松等,均是常用药物<sup>[4]</sup>。但这些药物在获得治疗效果的同时也存在一定副作用。OA 随病情发展可出现围关节纤维性肌瘤,而肌肉因疼痛产生的保护作用会抑制关节活动,最终引发关节纤维性僵直,并加重受压部位退行性变,因此,肌张力松弛剂在治疗僵直相关的骨科疾病中应用也越来越广泛<sup>[5]</sup>。有研究指出,水疗治疗在提高膝关节 OA 患者关节功能方面具有良好的作用,且无任何副作用<sup>[6]</sup>。为探寻老年膝关节 OA 的最佳治疗方案,本研究将玻璃酸钠关节腔内注射治疗及口服盐酸乙哌立松联合水疗治疗分别应用于该病患者并探讨其效果,现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2016 年 7 月至 2017 年 7 月收治的老年膝关节 OA 患者 124 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 62 例。对照组男 28 例,女 34 例;年龄 60~82(69.47±6.63)岁;病程 6~41(24.75±3.52)个月;西安大略和麦克马斯特大学(WOMAC)关节炎指数评分 41~63(53.57±6.42)分;膝 OA 严重指数(ISOA)评分 11~18(15.74±1.46)分;Kellergn 分级:1 级 14 例,2 级 25 例,3 级 23 例。观察组男 30 例,女 32 例;年龄 62~80(68.58±6.42)岁;病程 7~44(24.57±3.63)个月;WOMAC 评分 40~63(53.65±6.27)分;膝 ISOA 评分 11~17(15.63±1.42)分;Kellergn 分级:1 级 15 例,2 级 26 例,3 级 21 例。本研究经医院伦理委员会审核批准。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.2 入选标准 X 线检查确诊为膝关节 OA(关节间隙变窄,软骨下骨质致密,骨小梁断裂,有硬化和囊性变);年龄≥60 岁;Kellergn 分级 1~3 级;意识清晰,神志清楚,认知能力正常;无其他躯体性疾病,能进行轻度运动;患者及其家属知情并签署同意书。

1.3 排除标准 严重心、肝、肾、肺功能不全;合并恶性肿瘤;伴有血管神经损害;既往有精神疾病史;继发性膝关节 OA;凝血功能障碍;有非类固醇抗炎药

(NSAIDs)或磺胺过敏史;视觉、听觉障碍,交流困难。

1.4 方法 两组均同时配合进行常规的石蜡疗法、中频电疗及一些肌力训练。

1.4.1 对照组 采用玻璃酸钠(山东博士伦福瑞达制药有限公司生产,国药准字 H10960136)注射治疗。患者行坐位,嘱其屈曲膝关节,常规以碘伏消毒注射区,严格无菌操作。选取患者髌骨下缘、髌韧带两侧处进针,直达关节腔,先回抽部分查看是否吸出积液,若有则将积液吸净。吸出完毕后,缓慢注入 5 ml 玻璃酸钠,拔针后用无菌敷料包扎,松紧适宜,最后被动活动患者膝关节 2 min,使玻璃酸钠注射液充分覆盖软骨整个表面。5 ml/次,1 次/d,每个疗程 4 周,共治疗 2 个疗程。

1.4.2 观察组 采用盐酸乙哌立松联合水疗治疗。(1)口服盐酸乙哌立松片(卫材中国药业有限公司,国药准字 H20041061),50 mg/次,3 次/d,餐后 30 min 温水冲服。疗程 8 周,无不良反应。(2)温水浴。指导患者在水中膝关节活动训练,每次 60 min,2 次/周,每个疗程 2 周,共 4 个疗程。膝关节活动训练包括:屈伸膝关节至最大限度,25 次/组,共 3 组,组间休息 5 min;指导患者自行按摩膝关节 20 min。

## 1.5 观察指标

1.5.1 WOMAC 骨关节炎指数<sup>[7]</sup>评分 采用 WOMAC 骨关节炎指数评估两组治疗前、治疗 1 个月、2 个月后关节炎程度。该量表包含疼痛(5 项)、僵硬(2 项)、日常活动难度(18 项)3 个维度,共 24 项条目,每项均 0~3 分,得分越高表示患者关节炎越严重。量表总分<80 分表示轻度炎症,80~120 分表示中度炎症,>120 分表示重度炎症。

1.5.2 膝 ISOA 评分 采用 OA 指数<sup>[8]</sup>,对两组治疗前、治疗 1 个月、2 个月后膝关节严重程度进行评估。该量表共包含 7 项条目,每项 0~6 分,总分 0~14 分。14 分表示病情极严重,≥11 分表示非常严重,≥8 分表示严重,≥5 分表示中度,<5 分表示轻度。

1.5.3 II 型胶原 C 端肽(CTX-II)水平 采用双抗体夹心法检测两组治疗前后尿液软骨标志物 CTX-II 含量,取均值,进行比较分析。清晨收集患者治疗前、治疗 1 个月、2 个月后清洁尿液,离心 15 min,保留上清液,-80℃保存待检。(1)选用 ELISA 试剂盒,将样本加入酶标板孔底部,每孔 100 μl,轻轻晃动均匀后,覆膜,37℃下静置 90 min。(2)保留固体,每孔加 100 μl 生物素化抗体工作液,覆膜,37℃下静置 60 min。(3)保留固体,清洗酶标板,每孔加 100 μl

酶结合物工作液,覆膜,37℃下静置 30 min。(4)保留固体,清洗酶标板,每孔加 100  $\mu$ l 底物溶液,覆膜,37℃下避光静置 15 min。(5)每孔加 50  $\mu$ l 终止液,溶液由蓝色转变为黄色,立即用酶标仪(450 nm 波长)测量每孔光密度(OD),根据标准曲线得出 CTX-II 相应浓度。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用成组  $t$  检验,不同时点比较采用重复测量方差分析及两两比较的 LSD- $t$  检验;计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组治疗前后 WOMAC 骨关节炎指数比较 两组治疗 1 个月、2 个月后关节疼痛、关节僵硬、活动难度评分及总分均明显低于治疗前( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.01$ )。见表 1。

2.2 两组治疗前后 ISOA 评分比较 两组治疗 1 个月、2 个月后 ISOA 评分均明显低于治疗前( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.01$ )。见表 2。

2.3 两组治疗前后 CTX-II 水平比较 两组治疗 1 个月、2 个月后 CTX-II 水平均明显低于治疗前( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.01$ )。见表 3。

表 1 两组治疗前后 WOMAC 评分比较

( $n = 62$ , 分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	对照组	观察组	$t$ 值	$P$ 值
关节疼痛				
治疗前	13.64 $\pm$ 1.27	13.58 $\pm$ 1.31	0.259	0.796
治疗 1 个月	11.36 $\pm$ 0.96 <sup>a</sup>	7.34 $\pm$ 0.63 <sup>a</sup>	27.567	0.000
治疗 2 个月	7.73 $\pm$ 0.47 <sup>ab</sup>	3.54 $\pm$ 0.27 <sup>ab</sup>	60.867	0.000
关节僵硬				
治疗前	5.29 $\pm$ 0.52	5.31 $\pm$ 0.64	0.191	0.849
治疗 1 个月	4.79 $\pm$ 0.62 <sup>a</sup>	3.58 $\pm$ 0.52 <sup>a</sup>	11.774	0.000
治疗 2 个月	3.98 $\pm$ 0.31 <sup>ab</sup>	2.18 $\pm$ 0.25 <sup>ab</sup>	35.589	0.000
活动难度				
治疗前	48.62 $\pm$ 6.26	47.73 $\pm$ 6.35	0.786	0.433
治疗 1 个月	40.64 $\pm$ 6.42 <sup>a</sup>	29.65 $\pm$ 6.52 <sup>a</sup>	9.457	0.000
治疗 2 个月	32.59 $\pm$ 5.31 <sup>ab</sup>	17.83 $\pm$ 4.52 <sup>ab</sup>	16.667	0.000
总分				
治疗前	64.47 $\pm$ 4.62	64.29 $\pm$ 4.73	0.214	0.831
治疗 1 个月	55.74 $\pm$ 5.52 <sup>a</sup>	39.52 $\pm$ 5.48 <sup>a</sup>	16.420	0.000
治疗 2 个月	42.59 $\pm$ 5.72 <sup>ab</sup>	22.39 $\pm$ 4.67 <sup>ab</sup>	21.540	0.000

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与治疗 1 个月比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 两组治疗前后 ISOA 评分比较 ( $n = 62$ , 分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	治疗 1 个月	治疗 2 个月
对照组	10.62 $\pm$ 1.37	9.13 $\pm$ 1.64 <sup>a</sup>	8.06 $\pm$ 1.21 <sup>ab</sup>
观察组	10.57 $\pm$ 1.42	7.62 $\pm$ 1.07 <sup>a</sup>	5.38 $\pm$ 1.16 <sup>ab</sup>
$t$ 值	0.200	6.072	12.589
$P$ 值	0.842	0.000	0.000

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与治疗 1 个月比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前后 CTX-II 水平比较

( $n = 62$ , ng/mmol,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	治疗 1 个月	治疗 2 个月
对照组	625.64 $\pm$ 43.52	526.82 $\pm$ 36.86 <sup>a</sup>	366.49 $\pm$ 21.54 <sup>ab</sup>
观察组	618.39 $\pm$ 45.71	413.63 $\pm$ 28.74 <sup>a</sup>	215.48 $\pm$ 16.84 <sup>ab</sup>
$t$ 值	0.904	19.068	43.489
$P$ 值	0.368	0.000	0.000

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与治疗 1 个月比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

研究认为,OA 关节僵硬是因为腔内压力增高,导致软组织发生炎症反应,从而影响周围肌肉群,引发紧张性痉挛,限制关节活动,最终出现纤维性强直<sup>[9]</sup>。盐酸乙哌立松主要用于缓解骨骼肌痉挛,同时改善血供,从多方面缓解肌力紧张<sup>[10]</sup>,其作用机制正好符合骨性关节炎僵硬的治疗需求,具有一定治疗效果<sup>[11]</sup>。在本研究中,两组治疗 1 个月、2 个月关节疼痛、关节僵硬、活动难度评分及总分均低于治疗前,且观察组低于对照组。说明盐酸乙哌立松联合水疗治疗老年膝关节 OA 对减轻膝关节炎症更有效。

玻璃酸钠注射治疗是将玻璃酸钠注入关节腔内,并使其广泛分布于软骨表面,重新建立软骨屏障,抑制组织胶原的流失,因此对阻碍软骨组织细胞凋亡有一定作用<sup>[12]</sup>。此外,玻璃酸钠形成的保护屏障还可减轻炎症反应,避免软骨遭到二次破坏,因此对治疗 OA 具有一定效果<sup>[13]</sup>。但观察组在口服盐酸乙哌立松的基础上加以水疗,治疗效果优于对照组。分析原因,可能为盐酸乙哌立松通过缓解关节周围肌肉紧张性痉挛,可降低腔内压力,从而改善炎症反应。此外,水疗法巧妙利用水的温热、体疗及力学作用,几种作用间相互补充、相互协同,对改善膝关节功能起显著的辅助作用。另外,水疗可引起胆碱能效应,能有效抑制交感神经活性,兴奋副交感神经,达到扩张血管、加速血液循环的目的,而这对发挥药效及改善患肢关节血供均有积极意义<sup>[14]</sup>。本研究发现,两组治疗 1 个月、2 个月 ISOA 评分均低于治疗前,且观察组低于对照组,进一步说明盐酸乙哌立松联合水疗治疗老年膝关节 OA 改善膝关节功能作用更明显。

众所周知,II 型胶原蛋白是软骨的重要组成部分,成熟的 II 型胶原降解后会产生 CTX-II,它会顺血液经肾脏进入尿液中<sup>[15]</sup>,实验室将其作为诊断早期 OA 的重要指标之一,CTX-II 浓度越高表示关节软骨破坏程度越严重。在本研究中,两组治疗 1 个月、2 个月 CTX-II 水平均低于治疗前,且观察组低于对照组,说明盐酸乙哌立松联合水疗治疗老年膝关节 OA 有利于促进软骨恢复。分析主要原因可能为盐

酸乙哌立松可降低炎症反应,而炎症反应一旦减弱,便可使软骨组织获得适宜的生存环境,有利于组织修复<sup>[16]</sup>。而水疗则起重要的辅助作用,在丰富血供的同时为新生组织提供足够的营养,因此有利于其正常生长,加速修复。而玻璃酸钠注射治疗虽可形成保护屏障,但对改善软骨组织所处的炎症环境效果尚微,且无辅助支持,因此其在促进软骨恢复方面的效果不及盐酸乙哌立松联合水疗治疗。

综上所述,盐酸乙哌立松联合水疗治疗老年膝关节 OA,临床疗效优于玻璃酸钠关节腔内治疗,有利于促进关节软骨恢复。

### 参考文献

[1] 梁廷营. 针灸联合玻璃酸钠治疗膝关节骨性关节炎 50 例[J]. 中医研究,2018,31(5):55-57.

[2] 张新冕,张天民. 针刀医学对膝关节骨性关节炎病因和疗法的新认识[J]. 中医外治杂志,2018,27(2):59-60.

[3] Stubbs B, Hurley M, Smith T. What are the factors that influence physical activity participation in adults with knee and hip osteoarthritis? A systematic review of physical activity correlates[J]. Clin Rehabil,2015,29(1):80-94.

[4] 殷建波,王敏,任丽,等. 经皮电刺激神经疗法配合宣氏强刺激推拿法治疗膝骨性关节炎[J]. 中医临床研究,2018,10(3):64-67.

[5] 王曦. 关节镜选择性清理术治疗膝骨性关节炎的临床疗效分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(5):65,68.

[6] Dias JM, Cisneros L, Dias R, et al. Hydrotherapy improves pain and function in older women with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial[J]. Braz J Phys Ther,2017,21(6):449-456.

[7] 蔡立新,王梓懿. 臭氧联合玻璃酸钠关节腔内注射治疗膝骨性关节炎的疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(1):170-171.

[8] 王奎. 中西医结合治疗膝关节退行性骨性关节炎的临床研究[J]. 中外医学研究,2018,16(9):34-36.

[9] Patel JM, Ghodbane SA, Brzezinski A, et al. Tissue-engineered total meniscus replacement with a fiber-reinforced scaffold in a 2-year ovine model[J]. Am J Sports Med,2018,46(8):1844-1856.

[10] 高娟,方志红. 关节镜手术结合早期锻炼干预对膝骨性关节炎患者术后关节功能的影响及疗效[J]. 中国现代医生,2018,56(11):5-7,11.

[11] 夏卫明,蒋聿瑛,补灿灿. 氨基葡萄糖胶囊联合玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎的疗效及对炎症因子水平的影响[J]. 中国现代医生,2018,56(7):16-19.

[12] 周敬杰,张明,张秀芳,等. 本体感觉训练联合 Kaltenborn 关节松动术治疗慢性踝关节不稳的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志,2018,40(2):151-153.

[13] Yoshioka K, Hoshi H, Oshima N, et al. Sustainable duration of different types of cross-linked hyaluronate for knee osteoarthritis[J]. Osteoarthritis and Cartilage,2017,25:S437.

[14] 段好阳,闫兆红,李贞兰,等. 体外冲击波联合中药药物离子导入治疗老年人膝骨性关节炎的临床疗效[J]. 中华老年医学杂志,2018,37(1):67-70.

[15] 牟卫光. 针刺联合推拿治疗膝骨性关节炎的疗效观察及其对血清炎症因子的影响[J]. 中国中医药科技,2018,25(2):159-161.

[16] 戴涟生,叶俊星,杨晓斐,等. 三联药物注射辅助治疗 II ~ III 级老年 KOA 临床研究[J]. 中国医院药学杂志,2018,38(3):295-297,261.

收稿日期:2018-11-15 修回日期:2018-12-10 编辑:王国品

(上接第 615 页)

[8] Sadahiro S, Suzuki T, Tanaka A, et al. A phase II trial of combined chemotherapy with oral S-1 and 24-hour infusions of irinotecan plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Oncology,2015,88(6):353-359.

[9] Gadducci A, Guerrieri ME. PARP inhibitors in epithelial ovarian cancer: state of art and perspectives of clinical research[J]. Anticancer Res,2016,36(5):2055-2064.

[10] Ma JX, Yao S, Li XS, et al. Neoadjuvant therapy of DOF regimen plus bevacizumab can increase surgical resection rate in locally advanced gastric cancer: a randomized, controlled study[J]. Medicine (Baltimore),2015,94(42):e1489.

[11] Rossi G, Martellucci I, Marsili S, et al. F50Eribulin vs. Eribulin + Bevacizumab in advanced-line treatment of Her-2 negative metastatic breast cancer[J]. Annals of Oncology,2016,27(Suppl 4):74.

[12] 熊煜,彭奕华. 贝伐珠单抗联合化疗用于卵巢癌患者的临床观察[J]. 中国药房,2016,27(11):1550-1552.

[13] Dalal V, Kumar R, Kumar S, et al. Biomarker potential of IL-6 and VEGF-A in ascitic fluid of epithelial ovarian cancer patients[J]. Clin Chim Acta,2018,482:27-32.

[14] 王丹,代晶,潘长清,等. 血清 CA125、HE4 以及 ROMA 指数在卵巢癌早期诊断中的应用价值[J]. 实用妇产科杂志,2018,34(4):314-316.

[15] Cubillo A, Álvarez R, Rodríguez Pascual J, et al. 530 pangiogenic switch as predictor of response to chemotherapy + bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Annals of Oncology,2014,25(Suppl 4):181.

收稿日期:2018-10-20 修回日期:2018-11-30 编辑:石嘉莹