

·临床研究·

A型肉毒毒素用于膝骨性关节炎治疗的临床疗效*

鲍 晓¹ 谭杰文² 王鸣鸿¹ 李庆德¹ 刘惠宇¹ 黄东锋^{3,4}

摘要

目的:观察在超声引导下进行膝关节腔注射A型肉毒毒素治疗膝骨性关节炎的临床疗效和机制分析。

方法:66例膝骨性关节炎患者,随机分为3组,常规组(20例)、肉毒毒素注射组(14例)和玻璃质酸钠治疗组(24例),比较3组患者治疗前后VAS评分和骨性关节炎指数。

结果:常规治疗组VAS评分在治疗2个月后和治疗前比较有显著性意义($P<0.05$)。肉毒毒素治疗组和玻璃质酸钠组在治疗3周后、2个月后和治疗前分别比较差异有显著性意义($P<0.05$),肉毒毒素治疗组在治疗3周和2个月后分别和常规治疗组以及玻璃质酸钠组比较,差异有显著性意义($P<0.05$)。肉毒毒素治疗组疼痛改善较其余两组明显。三组在治疗3周和2个月后分别和治疗前进行对比,骨性关节炎指数(疼痛,功能障碍,僵硬程度)均改善,差异有显著性意义($P<0.05$)。其中以肉毒毒素治疗组在治疗3周和2个月后分别与常规治疗组和玻璃质酸钠组进行比较,膝关节疼痛、功能障碍和僵硬程度改善明显($P<0.05$)。

结论:肉毒毒素对于膝骨性关节炎疼痛、僵硬和功能障碍改善明显,与常规治疗手段相比较,具有明显优势,未发现不良反应。

关键词 A型肉毒毒素;膝骨性关节炎;骨性关节炎指数;视觉模拟评分

中图分类号:R684,R493 **文献标识码:**B **文章编号:**1001-1242(2015)-08-0808-03

膝骨性关节炎(knee osteoarthritis, OA)是一种慢性进行性骨关节病,多见于中老年人,又称为退行性膝关节炎、老年性关节炎等。它以关节软骨退变、软骨下骨改建和骨赘形成为主,同时累及滑膜、关节囊等,致使膝关节病变呈进行性发展,引起以关节疼痛为主要症状的临床表现,部分患者同时伴有肿胀、活动和功能障碍,严重影响患者生活质量,并导致抑郁^[1]。目前膝骨性关节炎的治疗方法仍以口服药物、局部理疗或中医中药等保守治疗方法为主。然而,这些治疗方法大多数只能短暂缓解症状,并不能获得持久的疗效^[2],尤其是对一些顽固性疼痛的患者疗效不佳,患者常常反复。寻求一种有持续疗效,可有效解决患者疼痛的方法是目前康复医学学科医生急需解决的问题。

肉毒毒素是由肉毒杆菌产生的一种嗜神经性细胞外毒素,最初被用于美容,目前在临床上已被广泛应用于治疗脑卒中后局部肌肉痉挛、眼睑痉挛、面肌痉挛、痉挛性斜颈等疾病且效果显著^[3-4]。在最近的研究中,肉毒毒素又被发现在疼痛的治疗中具有良好的作用,已经在偏头痛、腰痛和筋膜疼痛中得到应用^[5-7]。近来,在国外已经有研究报道肉毒毒素应用于治疗顽固性膝骨性关节炎,发现在改善疼痛,治疗膝关节僵硬

和关节活动度方面有明显的疗效^[8]。本研究拟采用在超声引导下进行膝关节腔注射肉毒毒素治疗以疼痛为主的膝骨性关节炎且与常规治疗方案进行比较,探讨肉毒毒素在膝骨性关节炎中的治疗中的作用和机制,为临床的应用奠定基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2014年9月至2015年4月间符合诊断标准和排除标准的门诊、住院病膝58例,其中男24例,女34例;年龄平均为(66.5±8.97)岁,累及双膝共32例、单膝26例;病程6个月—5年(表1)。按照就诊顺序采用随机数字法将58例病膝随机分为常规组(20例)、肉毒毒素注射组(14例)和玻璃质酸钠治疗组(24例)。三组患者基线对比(年龄、性别、病程、VAS评分)无显著性意义($P>0.05$)。见表1。

表1 三组患者一般资料 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	单双侧(例)		病程(年)
		男	女		单侧	双侧	
常规治疗组	20	9	11	65.8±9.7	8	12	3.7±2.6
肉毒毒素注射组	14	4	10	66.5±11.6	6	8	4.5±3.1
玻璃质酸钠注射组	24	11	13	67.3±10.3	12	12	4.1±2.8

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.08.013

*基金项目:2015年度韶关市卫生计生科研项目(Y15059)

1 粤北人民医院康复医学科,广东省韶关市,510020; 2 中山大学附属第二医院高压氧科; 3 中山大学附属第一医院康复医学科;

4 通讯作者

作者简介:鲍晓,男,博士,主治医师; 收稿日期:2015-04-20

患者纳入标准:①符合中华医学会风湿病学分会骨性关节炎诊治指南(2010版)中膝骨性关节炎诊断标准^[9];②纳入前所有患者均未接受系统药物治疗以及物理因子治疗;③愿意签署知情同意书。

患者排除标准:①关节间隙显著狭窄或关节间形成骨桥连接而成骨性强直者;②膝骨性关节炎有明显膝关节内外翻畸形及患肢有血管神经损伤史者;③并发病影响到关节者,如膝关节肿瘤、类风湿关节炎、结核、化脓、关节内骨折、急性外伤者感染、梅毒性神经病等;④合并心血管、肝、肾和造血系统等严重原发疾病及精神病患者;⑤有惊厥病史者;⑥妊娠或哺乳期妇女。

1.2 干预方法

常规组:接受NASIA类药物(美洛昔康,商品名:莫比克,每天1次,每次1粒)、营养软骨的药物(硫酸氨基葡萄糖每天3次,每次2粒),以及物理因子治疗(包括干扰电、调制中频电疗每天1次,每次20min;股四头肌训练,每天2次,每次10min),疗程为3周。

玻璃质酸钠组:采用每周1次,连续3周在超声引导下进行膝关节腔注射(阿尔治5ml)。

肉毒毒素组:注射药物为兰州生物研究所生产的肉毒毒素,为冻干结晶品,每支含100U。使用时用氯化钠注射液5ml进行稀释,用5ml注射器在超声引导下进行膝关节腔注射。注射剂量为100U/次,总共1次。膝关节腔注射方法:患者仰卧位,患肢膝关节略屈曲,膝关节下方垫一软枕,常规2%碘伏消毒3次,铺无菌巾。在超声引导下用5ml注射器在膝眼处进行注射,注射前回抽,确保注射药物没有进入血管,并确保药物进入膝关节腔而不是脂肪垫。所有患者注射完成后均休息半小时,并注意观察患者生命体征。

所有患者均同意签署知情同意书。

1.3 观察指标

骨性关节炎指数(Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC)^[3-4]:包括24个问题,其中5个与疼痛有关,2个与关节僵硬有关,17个与关节功能有关。分数记录时使用VAS。评估各项目在治疗前、治疗3周、治疗2个月时进行评分,共3次。观察3组患者治疗期间出现的并发症,包括因注射引起的疼痛、肌肉无力、感染等。

1.4 统计学分析

采用SPSS 11.7统计软件对数据进行分析。计量资料数据用均数±标准差表示,两组患者治疗前后WOMAC各项得分比较采用方差分析,治疗前后的VAS评分比较均采用配对样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 三组患者VAS评分

见表2。常规治疗组VAS评分在治疗2个月后和治疗前比较差异有显著性意义($P<0.05$)。而肉毒毒素治疗组和玻璃质酸钠组在治疗3周后和2个月与治疗前VAS评分分别比较差异有显著性意义($P<0.05$),肉毒毒素治疗组在治疗3周和2月后分别和常规治疗组,以及玻璃质酸钠组相应时间点进行比较差异有显著性意义($P<0.05$)。肉毒毒素治疗组疼痛改善较其余两组明显。

2.2 骨性关节炎指数

见表3。三组患者在治疗3周和2月后分别和治疗前进行对比,骨性关节炎指数(疼痛、功能障碍、僵硬程度)均改善,差异有显著性意义($P<0.05$)。其中以肉毒毒素治疗组在治疗3周和2月后分别与常规治疗组和玻璃质酸钠组相应时间点进行比较,膝关节疼痛、功能障碍和僵硬程度改善明显($P<0.05$)。

2.3 并发症观察

膝关节腔注射有时会引起疼痛、感染,美洛昔康(莫比克)等药物会引起胃部不适,肉毒毒素也可以引起局部肌肉无力等现象,但在本研究中,三组患者在治疗前后均未观察到有明显不良反应。

表2 三组患者治疗前后膝关节VAS评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗3周后	治疗2个月后
常规治疗组	7.78±1.34	6.94±1.15	7.24±0.96
肉毒毒素注射组	8.01±1.52	3.82±1.23	2.95±1.75
玻璃质酸钠注射组	7.94±1.14	5.19±0.56	6.04±1.58

表3 三组患者治疗前后骨性关节炎指数评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别/项目	例数	治疗前	治疗3周后	治疗2个月后
常规治疗组	20			
疼痛		49.23±11.21	34.56±8.17	42.34±10.84
僵硬		41.78±9.8	29.21±10.08	39.53±7.24
功能障碍		42.57±10.3	35.24±11.34	41.25±9.68
肉毒毒素注射组	14			
疼痛		51.61±8.98	25.14±9.33	18.29±6.74
僵硬		43.23±8.74	23.59±7.95	24.13±9.49
功能障碍		41.28±12.53	29.09±10.85	21.38±7.97
玻璃质酸钠注射组	24			
疼痛		48.72±9.36	29.16±10.23	30.27±8.54
僵硬		40.03±13.25	31.78±9.62	30.63±8.71
功能障碍		42.71±9.64	32.14±11.16	31.89±9.27

3 讨论

A型肉毒毒素(保妥适BOTOX)最初广泛应用于美容中,后来发现它在缓解脑卒中患者局部肌肉痉挛治疗中具有较好的作用且被广泛应用。在随后的研究中发现,BOTOX出现独立于肌肉松弛以外的止痛作用,并应用于偏头痛,取得明显效果。在随后的研究中,BOTOX被广泛应用于肌筋膜痛、慢性下背痛^[6-7]。近来,在国外已经有肉毒毒素治疗膝

骨性关节炎的研究报道。有学者对24例患者进行膝关节腔内肉毒毒素注射研究,应用Kellgren-Lawrence分级法进行骨关节病情分级,并用骨性关节炎指数进行比较,发现肉毒毒素对分级在3级和4级的患者,减轻疼痛的效果明显,而膝关节僵硬和功能改善不明显^[10]。也有学者对膝骨性关节炎患者进行关节腔注射,治疗前后VAS评分明显下降,骨性关节炎指数(疼痛、僵硬和功能障碍)明显改善^[11]。

在本研究中,我们应用兰州生产的肉毒毒素(衡力)对14例顽固性膝骨性关节炎患者进行超声引导下膝关节腔内注射,在治疗3周后和2月后的随访发现,肉毒毒素对于膝关节疼痛、僵硬和功能障碍具有明显的疗效且维持时间较长,与已报道的研究结果一致^[12]。和常规治疗组以及玻璃质酸钠组进行比较,肉毒毒素的疗效更加显著。临床上,肉毒毒素用于膝关节疼痛治疗的常用剂量是100U,而肉毒毒素中毒剂量是其30—120倍^[13],目前大量临床研究均未发现肉毒毒素治疗引起全身性或严重的不良反应。在本研究中,我们也未观察到肉毒毒素治疗组出现下肢肌力减弱现象等并发症。

肉毒毒素可以改善膝骨性关节炎疼痛、僵硬和功能障碍的机制尚不清楚。我们在临床中发现,治疗前后膝关节正侧位X光片没有明显的变化,但患者的膝关节疼痛、僵硬和功能障碍却得到明显改善,推断肉毒毒素改善疼痛的作用可能是通过抑制神经递质的释放来达到的。有研究发现^[14—15],肉毒毒素可以通过减少神经递质如P物质和降钙素基因相关肽等的释放来缓解疼痛,这已经在肉毒毒素对偏头痛的治疗中被证实。但这是否是改善膝骨性关节炎的疼痛的机制尚不能肯定,仍需后续研究证实。

4 结论

本研究通过比较肉毒毒素在膝骨性关节炎治疗前后效果对比发现,肉毒毒素对于膝骨性关节炎疼痛、僵硬和功能障碍改善明显,和常规治疗手段相比较,具有明显优势。在治疗的14例顽固性膝骨性关节炎患者中,尚未发现有不良反应。本研究的不足之处在于未能明确阐明肉毒毒素治疗膝骨性关节炎的确切机制,需要进一步证实。

参考文献

- [1] Masahiko Ikeuchi, Masashi Izumi, Koji ASO, et al. Clinical characteristics of pain originating from intraarticular structures of the knee joint in patients with medial knee osteoarthritis[J]. Springer Plus, 2013, 2:1—6.
- [2] 喻晶晶, 石晓兵. 膝骨性关节炎的诊疗及其进展[J]. 骨科, 2012,3:55—58.
- [3] Agafonova NV, Khasanova DR. The use of different doses of botulotoxin A in the treatment of early arm post-stroke

- spasticity[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2014, 114(10):68—71.
- [4] Grosset DG, Tyrrell EG, Grosset KA. Switch from abobotulinum toxin A (Dysport®) to incobotulinumtoxinA (Xeomin®) botulinum toxin formulation: a review of 257 cases[J]. J Rehabil Med, 2015,47(2):183—186.
- [5] Zhang H, Lian Y, Ma Y, et al. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Headache Pain, 2014,9(27):15:65.
- [6] De Andres J, Adsua VM, Palmisani S, et al. A double-blind, controlled, randomized trial to evaluate the efficacy of botulinum toxin for the treatment of lumbar myofascial pain in humans[J]. Reg Anesth Pain Med, 2010, 35(3): 255—260.
- [7] Foster L, Clapp L, Erickson M, et al. Botulinum toxin A and chronic low back pain: a randomized, double-blind study[J]. Neurology, 2001, 56(10): 1290—1293.
- [8] Cheng OT, Souzdalnitski D, Vrooman B, et al. Evidence-based knee injections for the management of arthritis[J]. Pain Med, 2012,13(6):740—753.
- [9] Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to anti-rheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee[J]. J Rheumatol, 1988,15:1833—1840.
- [10] Chen-Liang Chou. Therapeutic Effects of intra-articular botulinum neurotoxin in advanced knee osteoarthritis[J]. J Chin Med Assoc, 2010,73(11):573—580.
- [11] Chen JT, Tang AC, Lin SC, et al. Anterior knee pain caused by patellofemoral pain syndrome can be relieved by Botulinum toxin type A injection[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2015,129(Suppl 1):S27—29.
- [12] Cheng OT, Souzdalnitski D, Vrooman B, et al. Evidence-based knee injections for the management of arthritis[J]. Pain Medicine, 2012, 13: 740—753.
- [13] Dodick DW. Botulinum neurotoxin for the treatment of migraine and other primary headache disorders: from bench to bedside[J]. Headache, 2003,43 (Suppl 1):S25—33.
- [14] Gazerani P, Au S, Dong X. Botulinum neurotoxin type A (BoNTA) decreases the mechanical sensitivity of nociceptors and inhibits neurogenic vasodilation in a craniofacial muscle targeted for migraine prophylaxis[J]. Pain, 2010,151 (3):606—616.
- [15] Guo BL, Zheng CX, Sui BD. A closer look to botulinum neurotoxin type A-induced analgesia[J]. Toxicon, 2013,9(71): 134—139.