

增生疗法联合神经周围注射治疗膝关节骨性关节炎临床效果

付奕翎, 赵蒙, 李铁山

(青岛大学附属医院康复医学二科, 山东 青岛 266003)

[摘要] **目的** 观察超声引导下高渗葡萄糖增生疗法联合神经周围注射治疗膝关节骨性关节炎(KOA)的效果。**方法** 本研究为单中心、随机对照试验,共纳入 40 例 KOA 病人,失访 3 例,最终试验组 19 例,对照组 18 例。两组均在超声引导下向髌上囊内注射 200 g/L 葡萄糖,同时定位膝关节周围 4 条深层神经支(隐神经、隐神经膝下支、股神经股内侧肌支关节支、股神经股外侧肌支关节支),试验组向每条神经周围注射 50 g/L 葡萄糖,对照组不注射任何药物。两组病人均接受 3 次注射。观察两组治疗前以及治疗后 2、4、8 周的疼痛视觉模拟评分(VAS 评分)、西大略湖和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC 指数)、压痛阈(PPT)变化。**结果** 两组病人治疗后不同时间点的 VAS 评分、WOMAC 指数均较治疗前改善,差异有统计学意义($F=98.62\sim 182.37, P<0.05$);两组间治疗后相同时间点比较,试验组 VAS 评分、WOMAC 指数较对照组显著改善,差异有统计学意义($F=6.39\sim 30.58, P<0.05$)。试验组治疗后膝关节周围 PPT 较治疗前以及对照组相同时间点显著改善,差异有统计学意义($F=15.12\sim 132.30, P<0.05$)。**结论** 高渗葡萄糖增生疗法联合 50 g/L 葡萄糖神经周围注射可以有效缓解 KOA 的疼痛,改善膝关节功能,其疗效优于单独的增生疗法,可以成为临床治疗膝关节 KOA 安全有效的手段。

[关键词] 骨关节炎;膝;葡萄糖溶液;高渗;注射;关节内;增生疗法;周围神经;关节痛

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2096-5532(2025)02-0195-04

doi: 10.11712/jms.2096-5532.2025.61.059

[开放科学(资源服务)标识码(OSID)]



[网络出版] <https://link.cnki.net/urlid/37.1517.R.20250530.1019.005>;

2025-05-30 16:28:35

Clinical efficacy of prolotherapy combined with perineural injection in patients with knee osteoarthritis FU Yiling, ZHAO Meng, LI Tieshan (Department of Rehabilitation Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy of ultrasound-guided hypertonic glucose prolotherapy combined with perineural injection in patients with knee osteoarthritis (KOA). **Methods** This study was a single-center randomized controlled trial. A total of 40 patients with KOA patients were enrolled, among whom 3 were lost to follow-up, and finally there were 19 patients in the experimental group and 18 in the control group. The patients in both groups received ultrasound-guided injection of 200 g/L glucose into the suprapatellar capsule and localization of four deep nerve branches (the saphenous nerve, the frapatellar branch of the saphenous nerve, the superomedial genicular nerve, and the superolateral genicular nerve) around the knee joint; the patients in the experimental group received injection of 50 g/L glucose into each nerve, and those in the control group did not receive such injection. The patients in both groups received three injections. The two groups were observed in terms of Visual Analogue Scale (VAS) pain score, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) index, and pressure pain threshold (PPT) before treatment and at 2, 4, and 8 weeks after treatment. **Results** After treatment, both groups had significant improvements in VAS score and WOMAC index at different time points ($F=98.62-182.37, P<0.05$), and compared with the control group at each time point after treatment, the experimental group had significantly greater improvements in VAS score and WOMAC index ($F=6.39-30.58, P<0.05$). After treatment, the experimental group had a significant improvement in PPT around the knee joint and a significantly greater improvement than the control group at each time point ($F=15.12-132.30, P<0.05$). **Conclusion** Hypertonic glucose prolotherapy combined with perineural injection of 50 g/L glucose can effectively alleviate the pain of KOA and improve knee joint function, with a better efficacy than prolotherapy alone, and therefore, it can be used as a safe and effective method for the clinical treatment of KOA.

[Key words] osteoarthritis, knee; glucose solution, hypertonic; injections, intra-articular; prolotherapy; peripheral nerves; arthralgia

[收稿日期] 2022-10-07; **[修订日期]** 2024-01-18

[基金项目] 山东省自然科学基金面上项目(ZR2018MH031)

[第一作者] 付奕翎(1995-),女,硕士研究生。

[通信作者] 李铁山(1969-),男,博士,主任医师,博士生导师。

E-mail: tieshanl@126.com

膝关节骨性关节炎(KOA)是好发于中老年人群的退行性病变,目前尚无治愈方法,主要治疗原则是减轻疼痛、延缓疾病进展、提高生活质量。近年

来,国内外临床试验证明增生疗法对 KOA 的疼痛有一定的疗效^[1-2]。增生疗法是将少量刺激性溶液注射至关节腔及韧带,修复软骨和韧带等关节支撑结构的一种再生治疗方法^[3]。高渗葡萄糖是增生疗法中应用最多的注射药物,它可以通过促进软骨修复再生、增加关节稳定性而缓解疼痛^[4]。然而,KOA 的疼痛机制较为复杂,除了关节结构的退变,还包括周围和中枢神经的异常^[5],如神经源性炎症^[6]、神经敏化等。有研究发现,在神经周围注射 50 g/L 的葡萄糖,可有效减轻神经源性炎症,从而缓解疼痛^[7-8]。本试验旨在观察 200 g/L 葡萄糖增生疗法联合 50 g/L 葡萄糖神经周围注射对 KOA 的疗效,并与单独的增生疗法进行比较。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用单中心、随机对照研究方法,选取 2020 年 6 月—2021 年 4 月我院收治的 KOA 病人 40 例作为研究对象,采用随机数字表法按照 1:1 的比例将病人随机分配到试验组和对照组中。

纳入标准:①符合美国风湿病学会和欧洲抗风湿联盟制定的 KOA 诊断标准;②膝关节 X 线片分级 II~III 级;③疼痛视觉模拟评分(VAS 评分) ≥ 5 分;④经保守治疗效果不佳、注射治疗意愿强烈的病人。排除标准:①病变关节合并感染(包括注射部位周围皮肤破溃、感染)、关节肿瘤或者结核;②凝血功能异常;③存在严重心肺疾病及严重肝肾功能不全;④不能配合治疗及随访的认知障碍或精神障碍病人;⑤有 3 个月内膝关节腔内药物注射史及膝关节手术治疗史等。

本研究通过了青岛大学附属医院伦理委员会审查,受试者自愿接受治疗并签署知情同意书,并在研究任何阶段都可自愿退出。

1.2 干预方法

采用柯尼卡 SONIMAGE HS1 彩色超声系统、高频线阵探头(8~12 MHz),选用肌肉骨骼条件进行超声引导注射。病人仰卧位,膝下垫枕使膝关节屈曲 20°~30°,常规消毒皮肤,采用 0.5×60 mm 长针头、10 mL 注射器进行注射。试验组和对照组均在超声引导下向髌上囊内注射 200 g/L 的葡萄糖 8 mL^[2],同时超声下定位膝关节周围 4 条深层神经支(隐神经、隐神经髌下支、股神经股内侧肌支关节支、股神经股外侧肌支关节支)。定位后试验组向每

条神经周围各注射 50 g/L 的葡萄糖 2 mL,共计 8 mL;对照组仅用针刺神经周围位置,不注射任何药物。注射后病人至少休息 20 min,观察有无不良反应。两组病人均在入组后第 1 天接受注射,并分别于 2、4 周后重复接受注射,共 3 次。病人观察期内不再进行其他止痛治疗,如口服非甾体类抗炎药、物理治疗等。

1.3 评价指标

两组病人分别于治疗前及注射后 2、4、8 周评估以下指标:①VAS 评分^[9];②西大略湖和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC 指数)^[10];③压痛阈(PPT);④不良反应发生情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计软件进行分析。采用 K-S 法检验连续性变量是否服从正态分布,服从正态分布者用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,不服从正态分布者则用 $M (P_{25} \sim P_{75})$ 形式表示;计数资料以例数和百分数表示。两独立样本比较,服从正态分布的计量数据采用 t 检验,不服从正态分布的计量资料采用秩和检验,计数资料采用 Fisher 确切概率法。两组不同时间 VAS 评分、WOMAC 指数、PPT 比较采用重复测量方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较

试验共纳入 40 例病人,3 例失访,最终纳入试验组 19 例,对照组 18 例。两组病人的性别、年龄、体质量指数(BMI)、病程等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组病人一般资料比较

组别	n	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别(例($\bar{X}/\%$))		BMI(kg/ m ² , $\bar{x} \pm s$)	病程(年, M ($P_{25} \sim P_{75}$))
			男	女		
对照组	18	62.94 \pm 8.24	6(33.3)	12(66.7)	24.68 \pm 1.89	3(0~6)
试验组	19	61.50 \pm 9.14	9(47.4)	10(52.6)	24.76 \pm 2.49	3(0~20)

2.2 两组治疗前后 VAS 评分、WOMAC 指数比较

治疗前,两组病人的 VAS 评分、WOMAC 指数差异均无统计学意义($P > 0.05$)。组内比较,两组病人治疗后 2、4、8 周的 VAS 评分、WOMAC 指数均较治疗前明显下降,差异具有统计学意义($F = 98.62 \sim 182.37, P < 0.05$);组间比较,试验组治疗后 2、4、8 周的 VAS 评分、WOMAC 指数显著低于对照组,差异具有统计学意义($F = 6.39 \sim 30.58, P < 0.05$)。见表 2、3。

2.3 两组治疗前后膝关节周围 PPT 比较

治疗前,两组病人的膝关节周围 PPT 差异无统计学意义($P>0.05$)。组内比较,试验组病人治疗后 2、4、8 周的 PPT 均较治疗前升高,对照组治疗后 4、8 周的 PPT 较治疗前升高,差异有统计学意义($F=67.31、132.30, P<0.05$);组间比较,试验组治疗后 2、4、8 周的 PPT 较对照组显著改善,差异有统计学意义($F=15.12\sim 16.85, P<0.05$)。见表 4。

表 2 两组病人治疗前后 VAS 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 4 周	治疗后 8 周
对照组	18	7.17±0.98	5.67±0.84*	3.50±0.85*	2.50±0.70*
试验组	19	7.32±1.00	4.42±0.69**	2.37±0.59**	1.26±0.65**

注:重复测量方差分析显示, $F_{\text{时间}}=257.78, P<0.01; F_{\text{组别}}=19.72, P<0.01; F_{\text{时间}\times\text{组别}}=7.60, P<0.01$ 。与组内治疗前比较, $*F=98.62、172.27, P<0.05$;与对照组相同时间点比较, $^{\#}F=21.89\sim 30.58, P<0.05$ 。

表 3 两组病人治疗前后 WOMAC 指数比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 4 周	治疗后 8 周
对照组	18	96.61±23.82	86.11±23.12*	60.94±17.14*	39.28±17.46*
试验组	19	101.53±14.35	63.63±15.62**	42.05±18.67**	25.32±16.13**

注:重复测量方差分析显示, $F_{\text{时间}}=225.21, P<0.01; F_{\text{组别}}=5.09, P=0.03; F_{\text{时间}\times\text{组别}}=22.81, P<0.01$ 。与组内治疗前比较, $*F=182.37、122.23, P<0.05$;与对照组相同时间点比较, $^{\#}F=6.39\sim 12.12, P<0.05$ 。

表 4 两组病人治疗前后膝关节 PPT 的比较($\text{kg}/\text{cm}^2, \bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 4 周	治疗后 8 周
对照组	18	3.53±0.85	4.02±0.86	5.09±0.74*	6.00±0.64*
试验组	19	4.05±2.00	5.78±1.71**	6.96±1.81**	7.85±1.81**

注:重复测量方差分析显示, $F_{\text{时间}}=135.72, P<0.01; F_{\text{组别}}=83.55, P<0.01; F_{\text{时间}\times\text{组别}}=8.29, P<0.01$ 。与组内治疗前比较, $*F=67.31、132.30, P<0.05$;与对照组相同时间点比较, $^{\#}F=15.12\sim 16.85, P<0.05$ 。

2.4 不良反应

所有病人在注射及随访期间无不良事件(如过敏、淤青、肿胀、疼痛加重等)发生。

3 讨论

疼痛是 KOA 病人最突出的临床表现,但其疼痛机制目前尚不明确。很多研究者认为, KOA 的疼痛是一种伤害性疼痛,他们将研究重点放在关节结构和局部退变上,认为关节囊、韧带、肌腱、关节软骨^[11-12]等膝关节结构的异常可能导致 KOA 的疼痛。HENROTIN 等^[13]认为,韧带、关节囊松弛等

导致膝关节不稳定,活动时膝关节损伤加重,会进一步导致 KOA 疼痛加剧。

高渗性葡萄糖增生疗法常作为缓解慢性肌肉骨骼疼痛的一种补充替代疗法,但其作用机制尚不明确。有研究认为,高渗葡萄糖通过为细胞外基质及软骨细胞的增殖提供能量与营养^[14],促进软骨再生;可降低白细胞介素 1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等炎症因子的水平,抑制软骨的破坏^[15],从而改善 KOA 的疼痛;还可以通过引发局部炎症反应,触发以生长因子释放和胶原蛋白沉积为特征的愈合级联反应^[16],促进组织修复,提高关节稳定性,改善因韧带、关节囊松弛导致的关节不稳定引起的 KOA 疼痛。本试验结果显示,两组病人治疗后 2、4、8 周的 VAS 评分、WOMAC 指数均较治疗前明显下降,提示增生疗法可以缓解 KOA 病人的疼痛,改善膝关节功能。

KOA 的疼痛具有复杂的病理生理机制,除了关节结构的异常和退变,神经功能异常也在 KOA 的疼痛中发挥重要作用。研究发现,骨膜、韧带、关节囊等受瞬时受体电位香草醛亚家族 1(TRPV1)敏感的 C 类纤维的支配^[7,17],它们能传递 KOA 病人的“深部疼痛”,当受到刺激而激活时,这些无髓神经感受器就会产生异位脉冲,导致疼痛并增加关节内渗出。随着 KOA 的进展,关节破坏的分解物质进入滑液,导致 P 物质、IL-1 β 和 TNF- α 等炎症因子的释放,激活了这些正常时无活性的无髓神经感受器,引起神经源性炎症,同时,炎症介质的持续刺激,可以增强外周伤害性感受器的敏感性,降低其兴奋阈值,发生外周敏化^[18],导致 KOA 的疼痛。

有研究者向伴有臀或腿部疼痛的腰背部痛病人硬膜外注射 50 g/L 葡萄糖,发现在注射后 15 min 内病人就表现出显著的感觉神经镇痛作用^[19]。研究表明,50 g/L 葡萄糖可与突触前钙通道结合^[7],抑制 P 物质和降钙素基因相关肽的释放,从而减轻神经源性炎症,改善疼痛;可以间接地降低 TRPV1 的表达,在受体水平发挥镇痛作用^[20]。因此,在传导 KOA 疼痛的深层神经支周围注射 50 g/L 葡萄糖,可以在增生疗法的基础上进一步改善 KOA 的疼痛。PPT 测量时受累关节的局部疼痛与外周敏感有关^[21],受累关节 PPT 降低提示外周敏化。本试验结果显示,试验组治疗后膝关节周围 PPT 较治疗前以及对照组相同时间点显著改善,提示 50 g/L 葡萄糖神经周围注射可以改善神经敏化,减少伤害

性刺激信号的传入,从而缓解 KOA 的疼痛。同时,试验组 VAS 评分、WOMAC 指数较对照组显著改善,提示联合治疗较单独的增生疗法能够更好地缓解 KOA 疼痛,改善病人膝关节功能。本试验采用超声引导下注射,能够实现精准定位、动态观察,避免了注射部位周围血管、神经损伤等不良反应的发生,安全性高。

综上所述,超声引导下高渗葡萄糖增生疗法联合 50 g/L 葡萄糖神经周围注射可以有效减轻 KOA 的疼痛,疗效优于单独的增生疗法。然而,本试验观察时间较短,样本量较小,下一步研究可以进行大样本的长期观察,明确该疗法的长期治疗效果。

[参考文献]

- [1] RAHIMZADEH P, IMANI F, FAIZ S H, et al. Investigation the efficacy of intra-articular prolotherapy with erythropoietin and dextrose and intra-articular pulsed radiofrequency on pain level reduction and range of motion improvement in primary osteoarthritis of knee [J]. *Journal of Research in Medical Sciences*, 2014,19(8):696-702.
- [2] ESLAMIAN F, AMOUZANDEH B. Therapeutic effects of prolotherapy with intra-articular dextrose injection in patients with moderate knee osteoarthritis: a single-arm study with 6 months follow up[J]. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 2015,7(2):35-44.
- [3] RYAN M, WONG A, RABAGO D, et al. Ultrasound-guided injections of hyperosmolar dextrose for overuse patellar tendinopathy: a pilot study[J]. *British Journal of Sports Medicine*, 2011,45(12):972-977.
- [4] PARK Y S, LIM S W, LEE I H, et al. Intra-articular injection of a nutritive mixture solution protects articular cartilage from osteoarthritic progression induced by anterior cruciate ligament transection in mature rabbits: a randomized controlled trial[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2007,9(1):R8.
- [5] TROUVIN A P, PERROT S. Pain in osteoarthritis. Implications for optimal management[J]. *Joint Bone Spine*, 2018,85(4):429-434.
- [6] MALEMUD C J, ISLAM N, HAQQI T M. Pathophysiological mechanisms in osteoarthritis lead to novel therapeutic strategies[J]. *Cells Tissues Organs*, 2003,174(1-2):34-48.
- [7] SAITO T. Neurogenic inflammation in osteoarthritis of the knee[J]. *Modern Rheumatology*, 2003,13(4):301-304.
- [8] GARCÍA-TRIANA S A, TORO-SASHIDA M F, LARIOS-GONZÁLEZ X V, et al. The benefit of perineural injection treatment with dextrose for treatment of chondromalacia Patella in participants receiving home physical therapy: a pilot randomized clinical trial[J]. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2021, 27(1):38-44.
- [9] SCHWAPPACH J, DRYDEN S M, SALOTTOLO K M. Preliminary trial of intra-articular LMWF-5A for osteoarthritis of the knee[J]. *Orthopedics*, 2017,40(1):e49-e53.
- [10] BAR-OR D, SALOTTOLO K M, LOOSE H, et al. A randomized clinical trial to evaluate two doses of an intra-articular injection of LMWF-5A in adults with pain due to osteoarthritis of the knee[J]. *PLoS One*, 2014,9(2):e87910.
- [11] FELSON D T. The sources of pain in knee osteoarthritis[J]. *Current Opinion in Rheumatology*, 2005,17(5):624-628.
- [12] RABAGO D, ZGIERSKA A, FORTNEY L, et al. Hypertonic dextrose injections (prolotherapy) for knee osteoarthritis: results of a single-arm uncontrolled study with 1-year follow-up[J]. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2012,18(4):408-414.
- [13] HENROTIN Y, CLUTTERBUCK A L, ALLAWAY D, et al. Biological actions of curcumin on articular chondrocytes[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2010,18(2):141-149.
- [14] 唐梦雨,张丽艳,任普阳. 体外冲击波治疗骨性膝关节炎的临床观察[J]. *颈腰痛杂志*, 2010,31(5):399.
- [15] YELLAND M J, GLASZIOU P P, BOGDUK N, et al. Prolotherapy injections, saline injections, and exercises for chronic low-back pain: a randomized trial[J]. *Spine*, 2004, 29(1): 9-16.
- [16] ROSS A, HAUSER, et al. A systematic review of dextrose prolotherapy for chronic musculoskeletal pain [J]. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*, 2017;9:139-159.
- [17] 韩济生. 疼痛机制研究对疼痛治疗的推动作用[J]. *中国康复医学杂志*, 2002,17(1):8-9.
- [18] 赵士杰,任占秀,何秋. A 型肉毒素治疗慢性偏头痛机制的研究进展[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019,22(11):1265-1270.
- [19] MANIQUIS-SMIGEL L, DEAN REEVES K, JEFFREY ROSEN H, et al. Short term analgesic effects of 5% dextrose epidural injections for chronic low back pain: a randomized controlled trial[J]. *Anesthesiology and Pain Medicine*, 2017,7(1):e42550.
- [20] MALEK N, PAJAK A, KOLOSOWSKA N, et al. The importance of TRPV1-sensitisation factors for the development of neuropathic pain[J]. *Molecular and Cellular Neurosciences*, 2015,65:1-10.
- [21] SIMPSON L L. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin [J]. *Pharmacological Reviews*, 1981,33(3):155-188.

(本 文 编 辑 刘 宁)