

引用本文:金军,倪芝琳,袁燕,等.膝周神经脉冲射频联合肉毒毒素A注射治疗膝骨关节炎的临床观察[J].安徽医药,2021,25(5):943-946.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.05.024.



◇临床医学◇

膝周神经脉冲射频联合肉毒毒素A注射治疗膝骨关节炎的临床观察

金军¹,倪芝琳¹,袁燕²,朱雯²

作者单位:¹徐州医科大学,江苏徐州 221004;²徐州医科大学附属医院疼痛科,江苏徐州 221002

通信作者:朱雯,女,副主任医师,研究方向为骨性关节炎微创介入治疗,Email:15955452840@163.com

摘要: **目的** 观察膝周神经脉冲射频联合肉毒毒素A注射治疗膝骨关节炎的疗效。**方法** 选取2017年8月至2018年8月徐州医科大学附属医院收治的膝骨关节炎病人80例,采用随机数字表法分为观察组(脉冲射频+肉毒毒素A注射)和对照组(脉冲射频+类固醇注射),各40例。观察并记录两组治疗前、治疗后、治疗后1周、1个月和6个月的视觉模拟评分(VAS)和骨关节炎指数(WOMAC)评分,进行疗效评价。**结果** 治疗1周后,观察组VAS评分[(2.38±0.41)分比(6.57±1.12)分]与对照组VAS评分[(5.07±0.46)分比(6.38±1.07)分]和WOMAC评分较治疗前均显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组在治疗后、治疗后1周、1个月和6个月VAS评分[(3.73±0.34)分比(5.07±0.46)分] [(2.38±0.41)分比(4.63±0.65)分] [(2.01±0.23)分比(4.02±0.39)分] [(1.01±0.52)分比(3.16±0.54)分], WOMAC评分均优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 膝周神经脉冲射频联合肉毒毒素A注射能够减轻病人疼痛,改善关节活动障碍,是治疗膝骨关节炎安全有效的方式。

关键词: 骨关节炎;膝;脉冲射频;肉毒毒素A;关节腔注射;骨关节炎;膝关节

Clinical efficacy of genicular nerve pulse radiofrequency combined with botulinum toxin A injection in the treatment of knee osteoarthritis

JIN Jun¹, NI Zhilin¹, YUAN Yan², ZHU Wen²

Author Affiliations:¹Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China; ²Department of Pain Management, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect of genicular nerve pulse radiofrequency combined with botulinum toxin A intra-articular injection in the treatment of knee osteoarthritis. **Methods** From August 2017 to August 2018, 80 patients with knee osteoarthritis admitted to Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University were randomly divided into observation group (pulse radiofrequency + botulinum toxin A injection) and control group (pulse radiofrequency + steroid injection), with 40 cases in each group. Visual analogue scale (VAS) and osteoarthritis index (WOMAC) were used to evaluate the therapeutic effect of the two groups before, 1 week, 1 month and 6 months after treatment. **Results** After 2 weeks of treatment, the VAS [observation group (2.38±0.41) scores vs. (6.57±1.12) scores] [control group (5.07±0.46) scores vs. (6.38±1.07) scores] and WOMAC scores of the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), the VAS scores [(3.73±0.34) scores vs. (5.07±0.46) scores] [(2.38±0.41) scores vs. (4.63±0.65) scores] [(2.01±0.23) scores vs. (4.02±0.39) scores] [(1.01±0.52) scores vs. (3.16±0.54) scores] and WOMAC scores of the observation group were better than those of the control group at before treatment, after treatment, 1 week, 1 month and 6 months after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Genicular nerve pulse radiofrequency combined with botulinum toxin A injection can relieve pain in patients and improve joint dysfunction, which is a safe and effective treatment method.

Key words: Osteoarthritis, knee; Pulse radiofrequency; Botulinum toxin A; Intra-articular injection; Osteoarthritis; Knee joint

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)属于退行性骨关节病,呈渐进性发展,50岁以上的中年女性多发,常表现为膝关节疼痛、僵硬,由于关节病变进行性加重,因此晚期病人多行动不便,甚至出现残疾^[1-2]。治疗上虽方法多样,但尚无法治愈,主要分为非手术与手术治疗两大类,前者包括药物、功能锻炼和关节腔注射等,后者多为关节镜下关节腔

清理、全/半膝关节置换术等^[3-4]。由于手术治疗创伤大、费用高、术后康复周期长等缺点^[5],病人多采取保守治疗,但保守治疗往往疗效欠佳、持续时间短,长期服药不良反应较多。在膝骨关节炎的诊疗方面,不断有新的手段进行补充,但最佳治疗方式仍无定论^[6]。类固醇局部注射是一种传统的临床治疗手段,起效快,抗炎效果佳,但维持时间短,而且反

复注射副作用大,仅作为一种联合治疗方式。脉冲射频术是近年来出现的一种新技术,具有疗效好、安全性高、并发症少且易于操作等特点,在临床慢性疼痛的治疗中应用广泛^[7]。其中对于骨关节疼痛,特别是膝骨性关节炎所致的疼痛疗效较好,已为广大临床疼痛科医生所接受^[8-9]。肉毒毒素是由肉毒杆菌产生的一种细胞外毒素,具有嗜神经性,有8种血清型,临床上以A型多见,目前除医疗美容外,肉毒毒素在慢性疼痛的治疗中也越来越受到关注,尤其是神经病理性疼痛^[10],但关于骨关节疼痛的研究国内尚不多,既往有研究单独使用肉毒毒素治疗膝骨性关节炎,同时与药物、透明质酸钠注射治疗相对比,临床疗效满意^[11]。但是该研究样本量较小,肉毒毒素注射组仅有14例,同时未与传统类固醇注射治疗相对比,且随访周期仅为治疗后2个月,未进行长期随访。徐州医科大学附属医院疼痛科开展肉毒毒素注射治疗慢性疼痛已有数年,技术成熟,安全性高。本研究采用膝周神经脉冲射频联合肉毒毒素A关节腔注射治疗膝骨性关节炎,同时与膝周神经脉冲射频联合类固醇关节腔注射相比较,取得满意疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 资料概况 选取2017年8月至2018年8月于徐州医科大学附属医院疼痛科住院治疗的80例膝骨性关节炎病人,采用随机数字表法将其分为观察组和对照组,每组各40例。以膝周神经脉冲射频作为基础治疗,基础治疗结束后观察组病人行肉毒毒素A关节腔注射治疗,对照组行复方倍他米松关节腔注射治疗。观察组男20例,女20例,年龄(53.82±8.24)岁,年龄范围为52~73岁,病程(14.0±6.2)个月,病程范围为5~40个月。对照组男18例,女22例,年龄(55.40±10.41)岁,年龄范围为48~74岁,病程(13.5±5.0)月,病程3~38个月。治疗前两组性别、年龄及病程等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),资料具有可比性,见表1。本研究相关风险已告知病人并签署知情同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.1.2 诊断标准 参照1995年美国风湿病学会膝骨性关节炎诊断标准^[12]:①前1月大多数时间膝痛;②关节活动时骨响声;③晨僵时间<30 min;④年龄大于38岁;⑤膝关节检查示骨性肥大。具备①+②+③+④或①+②+⑤或①+④+⑤项即可诊断。

1.1.3 诊断分级 Ahlbäck^[13]根据膝关节X线片严重程度的不同分为5级:I级:关节间隙狭窄<3 mm(50%关节软骨磨损);II级:关节缘消失;III级:软骨下骨硬化、磨损及修复(0~5 mm);IV级:软骨下骨

硬化、磨损及修复(5~10 mm);V级:严重软骨下骨硬化、磨损及修复(>10 mm)及关节半脱位。

1.1.4 纳入标准 (1)符合膝骨性关节炎诊断标准且Ahlbäck分级为II、III级者;(2)无严重出血、凝血功能障碍;(3)近1月内未行其他方式治疗;(4)病人意识清楚,配合治疗与评估。

1.1.5 排除标准 (1)膝关节严重畸形者;(2)妊娠或哺乳期妇女;(3)合并严重内科系统疾病者;(4)严重精神障碍者;(5)风湿、类风湿性关节炎、痛风或结核者;(6)既往有膝关节手术史者。

1.2 仪器设备 ①X-PORTE彩色多普勒超声诊断仪(索诺声公司,美国);②施乐辉ET-20S射频疼痛治疗系统(施乐辉公司,美国)。

1.3 治疗方法

1.3.1 膝周神经脉冲射频治疗 病人取仰卧位,充分暴露患侧下肢并放松,碘伏消毒3次,铺无菌洞巾,以内侧膝眼为穿刺点,超声定位下可见股骨内侧髁表面弧形暗区,移动探头位置,并将其置于屏幕中央,1%利多卡因局部皮下麻醉后,将22 G射频套管穿刺至股骨内侧髁,然后拔出套管针芯,置入射频电极针,使用脉冲射频模式,调整参数为频率2 Hz,脉宽20 ms,输出功率100 W,脉冲温度42℃,持续时间120 s,连续脉冲4次。单点治疗后调整穿刺针位置,在超声引导下分别穿刺至髁间窝、髁骨下极和股骨外侧髁,同法行脉冲射频治疗。治疗完毕,拔除射频电极针和穿刺套管,再次碘伏消毒,无菌纱布包扎。嘱病人术后3 d,保持穿刺点清洁干燥,避免发生皮下或关节腔感染。两组病人均只接受1次脉冲射频治疗。

1.3.2 膝关节腔注射治疗 基础治疗结束后次日,行关节腔注射治疗。病人体位同前,碘伏消毒3次,铺无菌洞巾,超声探头套包裹探头,先将探头放置于外侧膝眼处,随后调整探头位置,可见股骨外侧髁表面弧形暗区,将其置于屏幕中央,1%利多卡因局部皮下麻醉后,使用10 mL注射器,在超声实时引导下穿刺进膝关节腔内,观察组病人注入肉毒毒素稀释液5 mL(A型肉毒毒素100 IU+0.9%氯化钠注射液5 mL),对照组病人则注入镇痛复合液5 mL(复方倍他米松注射液1 mL+2%盐酸利多卡因注射液2 mL+0.9%氯化钠注射液2 mL)。注射结束后进针点再次碘伏消毒,无菌棉球压迫,观察10 min,病人无不适后方可返回病房。两组病人均只接受1次注射治疗。

1.4 疗效评价 采用疼痛视觉模拟评分(VAS)评价病人疼痛程度,0~10分分数越高表示疼痛程度越重,采用骨关节炎指数(WOMAC)评价病人膝关节功能状态,WOMAC包括疼痛(5项)、关节僵硬(2

项)和日常活动困难程度(17项)三个方面,共计24项,分数越高代表关节功能越差。记录病人各时间点的VAS评分和WOMAC评分评估治疗效果。

1.5 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两独立样本组间比较采用 t 检验;重复测量设计资料的比较采用重复测量数据的方差分析,整体分析为两因素重复测量方差分析,组间精细比较为LSD- t 检验,时间精细比较为差值 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

治疗前两组VAS评分和WOMAC评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。通过对两组病人VAS评分和WOMAC评分整体比较(两因素重复测量方差分析)知:各指标组间差异、时间差异及交互作用均差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组各时间点的VAS评分和WOMAC评分较治疗前均明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组治疗后1周和1个月时的VAS评分和WOMAC评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);随访至6个月时,观察组整体治疗效果仍优于对照组。整个治疗过程中,两组病人均未发生严重不良反应。观察组2例在膝周神经脉冲射频治疗后第2天出现一过性疼痛加重,但均在12 h内缓解,无其他特殊不适。见表2。

3 讨论

膝关节关节炎是由关节软骨退变引起的一种非感染性炎症,与老龄和慢性磨损有关,病理检查时可见关节软骨的破坏、硬化以及周边骨赘形成,急性期可见滑膜充血水肿,慢性期则以半月板的损伤,腔内游离体以及组织外炎症多见^[14]。临床治疗上不能单以解决病人疼痛为目的,在减轻疼痛的同时,需要配合相应的功能锻炼,促进软骨的修复,减缓病程进展,提高病人活动能力,进而保证病人的生活质量。目前,以综合治疗方式为主,其中又以药物与关节腔注射治疗多见。

膝关节关节炎往往伴随着膝关节疼痛,疼痛控制不佳不但使病情加重,而且在一定程度上造成了痛性残疾,对病人的身心健康及生活质量带来了巨大影响。与标准射频不同,脉冲射频是非神经毁损的临床技术,通过能量调节,精准调控针尖温度,使其在向特定部位发放脉冲调整神经电活动的同时,不会造成神经的热损伤,相关治疗不良反应及并发症如感觉减退也很少出现^[15]。因其安全持久的镇痛作用,脉冲射频已成为临床疼痛治疗中的一种有效手段,广泛用于神经病理性疼痛、炎性痛与癌痛等多个领域^[7]。相关研究^[16]发现脉冲射频后的神经纤维,细胞内特定细胞器会发生形变,结构受损甚至消失。但且不同神经纤维的敏感性不同,损伤程度也有较大差异。损伤程度由C纤维、A δ 纤维、 β 纤维

表1 膝关节关节炎80例一般资料比较

| 组别 | 例数 | 性别/例 | | 患侧/例 | | 患侧/例 | | 年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$) | 病程/ (月, $\bar{x} \pm s$) |
|---------------|----|-------|----|-------|----|-------|----|------------------------------|------------------------------|
| | | 男 | 女 | 左 | 右 | 单 | 双 | | |
| 对照组 | 40 | 18 | 22 | 19 | 32 | 29 | 11 | 55.40 \pm 10.41 | 13.5 \pm 5.0 |
| 观察组 | 40 | 20 | 20 | 22 | 30 | 28 | 12 | 53.82 \pm 8.24 | 14.0 \pm 6.2 |
| $\chi^2(t)$ 值 | | 0.201 | | 0.274 | | 0.061 | | (0.753) | (0.397) |
| P 值 | | 0.654 | | 0.600 | | 0.805 | | 0.454 | 0.692 |

表2 膝关节关节炎80例治疗前后不同时间疼痛视觉模拟评分(VAS)评分、骨关节炎指数(WOMAC)评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | VAS评分 | WOMAC评分 | | | |
|-------------|----|-----------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|
| | | | 疼痛 | 僵硬 | 日常活动难度 | 总分 |
| 对照组 | 40 | | | | | |
| 治疗前 | | 6.38 \pm 1.07 | 18.9 \pm 3.6 | 9.0 \pm 2.3 | 86.9 \pm 11.4 | 115.8 \pm 11.7 |
| 治疗后1周 | | 4.63 \pm 0.65 | 10.1 \pm 2.5 | 5.2 \pm 2.3 | 48.2 \pm 7.1 | 58.3 \pm 10.3 |
| 治疗后1个月 | | 4.02 \pm 0.39 | 9.4 \pm 3.1 | 4.3 \pm 1.4 | 44.6 \pm 6.8 | 55.9 \pm 9.4 |
| 治疗后6个月 | | 3.16 \pm 0.54 | 8.5 \pm 2.3 | 4.0 \pm 2.2 | 40.5 \pm 6.2 | 51.6 \pm 8.2 |
| 观察组 | 40 | | | | | |
| 治疗前 | | 6.57 \pm 1.12 | 19.5 \pm 4.2 | 9.5 \pm 2.6 | 87.7 \pm 13.6 | 116.9 \pm 12.5 |
| 治疗后1周 | | 2.38 \pm 0.41 | 6.5 \pm 2.2 | 4.2 \pm 3.5 | 32.6 \pm 8.2 | 46.3 \pm 8.1 |
| 治疗后1个月 | | 2.01 \pm 0.23 | 6.1 \pm 2.3 | 2.1 \pm 1.2 | 28.9 \pm 5.6 | 36.2 \pm 5.6 |
| 治疗后6个月 | | 1.01 \pm 0.52 | 5.3 \pm 2.4 | 2.3 \pm 0.7 | 20.2 \pm 4.3 | 30.2 \pm 4.9 |
| 组间 F, P 值 | | 703.210, 0.000 | 36.571, 0.000 | 26.677, 0.000 | 113.844, 0.000 | 140.017, 0.000 |
| 时间 F, P 值 | | 517.693, 0.000 | 341.530, 0.000 | 153.497, 0.000 | 898.463, 0.000 | 1 130.090, 0.000 |
| 交互 F, P 值 | | 48.061, 0.000 | 15.577, 0.000 | 5.664, 0.002 | 40.254, 0.000 | 33.051, 0.000 |

依次递减,且C纤维主要负责慢痛的信号传导,由此推段脉冲射频的镇痛机制主要与干扰疼痛信号传导有关。Sluijter等^[17]研究表明,在关节内应用脉冲射频时,不仅能够抑制疼痛信号的传导,还能减少相关炎性介质的释放,具有快速止痛的效果。

肉毒毒素是一种含有高分子蛋白的神经毒素。1989年获FDA批准,最初主要用于整形美容行业,近年来随着对其研究的深入,发现肉毒毒素对间质性膀胱炎、肌张力障碍、多汗症以及慢性疼痛,如三叉神经痛、带状疱疹后神经痛、偏头痛、腰背痛、关节痛等也具有良好的治疗效果^[10]。关于肉毒毒素镇痛的确切机制尚不明确,目前认为肉毒毒素除抑制乙酰胆碱等神经递质的分泌外,还可以抑制致痛物质-P物质的释放,而P物质在多种类型的疼痛中均有参与,尤其是神经源性疼痛^[18];其次肉毒毒素能够调节参与疼痛的各种受体,如TRPV1、TRPM8及TRPA1,使机体疼痛的阈值提高,从而降低机体对疼痛的敏感性^[19];此外肉毒毒素具有调节多种细胞因子的作用,减少IL-18、IL-6和IL-1 β 等的释放,同时促进相关抑炎因子的合成^[20],尤其是在关节内应用时,因而肉毒毒素在减轻疼痛的同时,还能够减轻炎症介质对关节软骨的破坏,减缓病情进展。

本研究结果表明,膝周神经脉冲射频联合肉毒毒素A注射治疗膝骨性关节炎可明显缓解病人的疼痛程度,改善膝关节的功能状态,提高病人的活动能力,并且优于脉冲射频联合类固醇注射治疗。随访至6个月时,观察组治疗效果仍优于对照组,考虑是肉毒毒素强大的抗炎与延缓关节破坏的作用,因而疗效更加稳定、持久。本研究样本基数小,临床随访时间短,未进行1年以上的随访,需要在后续研究中进一步改进与完善。综上所述,膝周神经脉冲射频联合肉毒毒素A注射是治疗膝骨性关节炎安全有效的方法,为临床疼痛治疗提供了一种新的思路。

参考文献

- [1] BIJLSMA JW, BERENBAUM F, LAFEBER FP. Osteoarthritis: An update with relevance for clinical practice[J]. The Lancet, 2011, 377(9783):2115-2126.
- [2] JORDAN KM, ARDEN NK, DOHERTY M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT) [J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62(12): 1145-1155.
- [3] JEVSEVAR DS. Treatment of Osteoarthritis of the Knee: Evidence-Based Guideline, 2nd Edition[J]. Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2013, 21(9):571-576.
- [4] WEBER KL, JEVSEVAR DS, MCGRORY BJ. AAOS Clinical Practice Guideline: Surgical Management of Osteoarthritis of the Knee: Evidence-based Guideline [J/OL]. J Am Acad Orthop Surg, 2016,24(8):e94-96. DOI: 10.5435/JAAOS-D-16-00160.
- [5] 张云慧,刘清仁,王森,等.全膝关节置换术后疼痛管理新进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2018,39(1):74-78.
- [6] 杨骁,周建林,彭昊.透明质酸治疗膝关节骨性关节炎的研究进展[J].安徽医药,2016,20(2):209-213.
- [7] VANNESTE T, LANTSCHOOT AVAN, BO KVAN. Pulsed radiofrequency in chronic pain[J]. Current Opinion in Anaesthesiology, 2017,30(5):577-582.
- [8] 胡莺,唐金树,侯树勋,等.脉冲射频术治疗膝关节骨性关节炎的临床疗效观察[J].中国疼痛医学杂志,2016,22(7):514-518.
- [9] 曾涛,王昌文,陈达飞.脉冲射频联合关节腔注射倍他米松治疗膝骨性关节炎临床研究[J].中国药业,2019,28(10):49-51.
- [10] 肉毒毒素治疗应用专家组,中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组.中国肉毒毒素治疗应用专家共识[J].中华神经科杂志,2018,51(10):779-786.
- [11] 鲍晓,谭杰文,王鸣鸿,等.A型肉毒毒素用于膝骨性关节炎治疗的临床疗效[J].中国康复医学杂志,2015,30(8):808-810.
- [12] MANEESH M, JAYALEKSHMI H, SUMA T, et al. Evidence for oxidative stress in osteoarthritis[J]. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 2005, 20(1):129-130.
- [13] AHLBACK S. Osteoarthritis of the knee. A radiographic investigation[J]. Acta Radiol, 1968, 277:7-72.
- [14] 赵晨西.膝骨性关节炎的治疗进展[J].湖南中医杂志, 2018,34(11):191-194.
- [15] CAHANA A. Pulsed radiofrequency: a neurobiologic and clinical reality[J]. Anesthesiology, 2005, 103(6):1311-1314.
- [16] ERDINE S, BILIR A, COSMAN ER, et al. Ultrastructural changes in axons following exposure to pulsed radiofrequency fields[J]. Pain Pract, 2009,9(6):407-417.
- [17] SLUIJTER ME, TEIXEIRA A, SERRA V, et al. Intra-articular application of pulsed radiofrequency for arthrogenic pain--report of six cases[J]. Pain Pract, 2008, 8(1):57-61.
- [18] 张晓英,侯一平,宋焱峰,等.A型肉毒毒素降低偏头痛大鼠颈静脉血、脑干和三叉神经节的P物质含量[J].中国临床药理学与治疗学,2006,11(8):921-924.
- [19] SILBERSTEIN SD. TRPV1, CGRP and SP in scalp arteries of patients suffering from chronic migraine. Some like it hot! Chronic migraine increases TRPV1 receptors in the scalp[J]. J Neuro Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(4):361.
- [20] ZYCHOWSKA M, ROJEWSKA E, MAKUCH W, et al. Participation of pro- and anti-nociceptive interleukins in botulinum toxin A-induced analgesia in a rat model of neuropathic pain[J]. Eur J Pharmacol, 2016, 791:377-388.

(收稿日期:2019-08-14,修回日期:2019-10-22)