

• 综 述 •

透明质酸在治疗老年骨关节炎中的作用

李海鹏 刘玉杰

透明质酸由 Meyer 和 Palmer 于 1934 年首次从牛眼玻璃体中分离,是一种由葡萄糖酸-N-乙酰氨基葡萄糖为双糖单位组成的高分子多糖,广泛存在于动物组织细胞中,在体内构成多种基质。在过去的 20 年中,透明质酸及其衍生物广泛用于眼科、耳科、骨科和普通外科等,并取得了满意的结果。

1 透明质酸在治疗老年骨性关节炎方面的应用

透明质酸用于治疗骨性关节炎已经有 40 年历史。Endre 和 Balazs 等于 20 世纪 60 年代首次提出粘弹性补充法治疗骨性关节炎的概念,他们发现当人类和马患有骨性关节炎时,其关节滑液的粘弹性和吸收震荡能力明显低于正常关节,这导致其保护作用 and 润滑作用下降。黏液补充疗法是通过补充粘弹性物质重建正常关节滑液的流体动力学性质,以恢复正常组织的再生和功能^[1]。在过去的 20 年,经关节腔注射高粘弹性透明质酸治疗膝骨性关节炎在临床上得到普遍应用。有关这方面的文献报道很多,但结论却不尽相同。Wobig 等^[2]和 Patrella 等^[3]分别采用随机双盲方法比较了透明质酸和生理盐水治疗骨性关节炎的情况,其所得结果却截然相反。Wobig 发现透明质酸组患者随访 10~24 周时负重疼痛缓解率达 39%~56%,生理盐水组只有 13%。而 Patrella 所治疗的 120 例患者结果采用 WOMAC 评分、VAS 评分和功能改善评价,随访 4~12 周发现透明质酸组和生理盐水组疗效相似,不存在显著性差异。Petrella^[4]近年分析了 106 例患者随机双盲临床研究的结果,发现经关节腔注射透明质酸与安慰剂相比较,其结果在 WOMAC 评分和 SF-36 评分方面存在显著差异,作者并且对透明质酸治疗组患者进一步分成了 3 次注射组和 6 次注射组,结果发现这两组患者间的疗效不存在明显差异。Sun

等^[5]以 50 岁健康人群作为对照组前瞻性研究了采用透明质酸治疗老年单侧膝骨性关节炎的结果,随访 6 个月发现患者经关节腔注射透明质酸后在疼痛症状、膝关节功能和平衡方面具有改善作用,这种作用最早在 1 周时即可观察到并可持续 6 个月。

临床上多对轻度骨性关节炎采用黏液补充治疗,而对中重度患者较少采用此方法。Yavuzer 等^[6]在这方面作了尝试,对 20 例 Kellgren 和 Lawrence 分级为 II 或 III 度的患者采用交联透明质酸(Hylan G-F 20)进行治疗,患者平均年龄为(63.2±4.4)岁,治疗后 1 周随访 WOMAC 评分从 42.1±15.2 下降到 37.9±13.5。同时作者还首次分析了透明质酸关节腔注射对骨性关节炎患者膝关节步态方面的改善作用,结果发现经关节腔注射 HylanG-F20 后,患者在行走时膝关节步态改善,外翻活动度减少,负重能力明显增强。Barrett 等^[7]对 248 例中到重度骨性关节炎患者采用透明质酸治疗,回顾性分析认为 60.1% 获得临床成功,因为这些患者在接受黏液补充治疗后避免了全膝关节置换手术或其他临床干预治疗。

除了上述报道以外,最近有学者对既往有关透明质酸治疗骨性关节炎的文献进行了综合分析。Theiler 等^[1]分析了 63 个随机对照临床研究后得出结论:粘弹性补充疗法对膝关节骨性关节炎的疼痛缓解、功能恢复和患者自身评价方面显示有积极作用,疼痛缓解率 11%~54%,功能恢复 9%~15%。Wang 等^[8]通过对 MEDLINE 和 EMBASE 数据库 1966—2001 年期间有关透明质酸治疗骨性关节炎的文献进行了分析,证实不同种类的透明质酸制剂经关节腔注射,不管是交联还是非交联的透明质酸,都能减轻骨性关节炎症状,明显缓解疼痛和改善膝关节功能情况,是一种安全有效的治疗措施。

然而也有研究质疑透明质酸粘弹性补充法对骨性关节炎的作用,认为此治疗方法花费巨大,且不能缓解病变的进程。Arrich 等^[9]通过分析几个数据库有关透明质酸治疗骨性关节炎的文献后认为透明质酸对骨性关节炎的治疗不能改善关节功能,仅对活动

收稿日期:2006-04-29

作者单位:100700 北京市,北京军区总医院骨科

作者简介:李海鹏,男,1980 年 11 月生,湖南耒阳人,医学硕士,住院医师。Tel:13811635940, E-mail: Lihp301@tom.com

通讯作者:刘玉杰, Tel:010-66939218, E-mail: liuyj301yy@yahoo.com.cn

后的疼痛有所缓解,对静息痛无改善作用。

对于未曾采取透明质酸治疗过的早期骨性关节炎患者进行粘弹性补充治疗在临床上广为接受,而对于首次治疗后再次出现疼痛症状时是否仍采取黏液补充治疗还是采用手术干预治疗存在疑问。Petrel-la^[10]对 537 例首次接受透明质酸治疗后再次出现疼痛症状和功能受限的骨性关节炎患者进行了关节腔注射透明质酸,结果证实其实临床症状也可以改善,效果可能更为明显,而且不会增加副作用的发生率。

临床上所采用的透明质酸分子量通常为 500 ~ 2500ku,连续 3~5 周注射为一个疗程,根据透明质酸制剂的不同有所差异,一般来说低分子量透明质酸多采用 5 次为一个疗程(如施沛特),而由透明质酸交联衍生物制成的高分子透明质酸则采用 3 次为一个疗程(如欣维可)^[11]。有学者^[11]对 246 例膝骨性关节炎患者采取同样制剂的透明质酸经关节腔分别注射 3 次和注射 5 次为一个疗程进行治疗,对其疗效采用 Lasholm 评分进行评价,结果发现在治疗后 5 周和 3 个月无显著性差异。也有学者比较了高分子量透明质酸和低分子量透明质酸在治疗骨性关节炎方面的疗效差异。Oron 等^[12]将 522 例患者分成两组,分别采用分子量为 1.55 和 6×10^6 Dal 的透明质酸进行治疗,结果发现两组间在 3、6、12 个月随访时 VAS 评分没有区别,由此认为不同分子量透明质酸对缓解骨性关节炎的疼痛症状没有差异。

对经关节腔注射透明质酸所伴随的副作用情况,也有学者进行了相关的统计。Kemper 等^[13]分析了 4253 患者经关节腔注射透明质酸后发生副作用的情况,发现其中 180 例发生了注射相关的副作用,发生率为 4.2%,最常见的副作用有:关节渗出 2.4%,关节肿胀 1.3%,关节疼痛 1.2%,关节局部发热 0.6%和注射部位红斑 0.3%。这些副作用大多数为轻度到中度,分别占 21.4%和 40.3%,证实经关节腔注射透明质酸是一种患者可以接受的治疗方式。

临床应用发现一些透明质酸产品可能会诱发人体免疫抗原反应。Goomer 等^[14]对天然透明质酸和人工合成透明质酸的免疫抗原反应进行了研究,结果发现人工合成透明质酸会发生迟发过敏反应,而天然透明质酸没有发现超敏反应。Wang 等^[8]在分析既往文献的基础上也发现一些患者接受高分子交联透明质酸(Hylan G-F 20)注射后会出现膝关节疼痛和肿胀症状,发生率为 7%~20%。这些是否与人工合成透明质酸所含残留蛋白和细菌内毒素的量有一定关系,尚需要进一步研究。

2 透明质酸治疗老年骨关节炎的作用机制

2.1 透明质酸与软骨细胞表面受体 CD44 的作用

透明质酸对关节滑液保持粘弹性具有重要作用,而骨性关节炎患者膝关节透明质酸含量和分子量大小均明显减小,关节粘弹性保护作用减弱。因此有人尝试采用透明质酸进行黏液补充疗法治疗骨性关节炎,认为可提供粘弹性,起润滑作用。临床应用证实经关节腔注射透明质酸有助于改善关节的润滑作用,这一点是毋庸置疑的。然而研究发现透明质酸注入到关节腔后其代谢半衰期非常短(12~17h),而临床疗效却能够持续数月(平均 6 个月)。透明质酸代谢周期短,不能完全解释临床所观察到的透明质酸所起到的长期疗效。因此认为透明质酸仅仅起到机械润滑作用是不全面的。最近研究表明软骨细胞在其细胞膜表面有 CD44 的糖蛋白,这种蛋白是透明质酸受体,外源性透明质酸可通过与软骨细胞 CD44 受体结合而发生直接生物学效应,对于体内软骨细胞起到一些附加作用,这样才可解释其长期作用的机制^[15,16]。

透明质酸与软骨细胞 CD44 受体结合有助于组织内环境稳定,影响到软骨细胞对细胞因子的反应和细胞存活率,促进组织重建。软骨基质的存在影响着可溶性形态发生素与信号受体的结合与分离,而且可能同时建立一种新的或解偶联的细胞与基质间相互作用,改变细胞对于形态发生素的反应^[17]。Myazaki 等^[18]认为透明质酸可通过纤维连接蛋白与细胞表面 CD44 受体结合,增强细胞的有丝分裂活性。Aruffo 等^[19]进一步研究了透明质酸对细胞的生成作用,发现当基质透明质酸浓度提高时,细胞合成透明质酸能力明显加快,说明透明质酸对合成细胞作用为正反馈调节机制。Akmal 等^[15]在研究透明质酸对离体软骨细胞代谢活动的影响时也发现离体软骨细胞对透明质酸浓度有依赖效应,然而与 Aruffo 的观点相反,Akmal 认为透明质酸与 CD44 之间为负反馈作用,软骨细胞增殖和软骨基质产物增加随着透明质酸浓度降低而升高。

2.2 透明质酸对关节软骨一氧化氮产生和软骨细胞凋亡的作用

研究认为一氧化氮对关节软骨有明显的损伤作用,可能是骨性关节炎中软骨损伤的一个重要因素。事实证明骨性关节炎患者一氧化氮的合成量直接与软骨损伤程度相关,抑制一氧化氮的合成可以减缓关节软骨退变。一氧化氮还可以诱导软骨细胞程序性死亡,而且骨性关节炎软骨比正常

组织含更多凋亡细胞^[20]。Blanco等^[21]认为软骨细胞程序性死亡是骨性关节炎的一个易感因素。因此有人研究了透明质酸对关节软骨一氧化氮产生和软骨细胞凋亡的影响。Diaz-Gallego等^[20]采用透明质酸对切断前交叉韧带后造成骨性关节炎的动物采用透明质酸进行治疗,然后检测软骨细胞凋亡以及一氧化氮产生量的情况。结果发现透明质酸可以抑制软骨细胞凋亡,治疗组软骨细胞凋亡为9.81%,明显低于未治疗组14.09%,一氧化氮产量也明显减少,这一结论与Moreland^[22]的研究结果相似。

2.3 透明质酸治疗老年骨关节炎其他方面的研究

除了上述研究,有学者还从其他角度探讨了透明质酸对关节软骨的作用机制。Larsen等^[23]在35S标记的软骨片培养过程中,给予氧自由基以诱发软骨细胞损伤,结果发现若同时给予高粘弹性透明质酸溶液,可使软骨细胞免受氧自由基破坏,推测这可能是透明质酸通过与细胞周围基质相互作用,聚集在软骨细胞表面,稳定软骨细胞的细胞周围基质,形成分子屏障,阻挡氧自由基对软骨细胞造成损伤。有研究证实外源性透明质酸在体外可刺激人类滑膜细胞分泌透明质酸,刺激内源性透明质酸的合成,抑止其降解,同时可以刺激蛋白多糖合成。还有研究证实注射透明质酸后关节滑液中硫酸角质素含量明显下降,而硫酸角质素是软骨组织降解的一种标志物^[24]。

Wang等^[25]对15例膝骨性关节炎患者进行经关节腔注射高分子透明质酸,然后抽取关节腔积液分析骨性关节炎相关的细胞因子和细胞酶基因表达情况,结果发现高分子透明质酸可以减少白介素-8、肿瘤坏死因子- α 和一氧化氮合酶的基因表达,这可能也是透明质酸治疗老年骨关节炎的作用方式之一。

3 结论

综上所述,透明质酸对骨性关节炎具有一定治疗作用,对其临床疗效的评价仍存在争议。透明质酸对骨性关节炎的作用机制尚需进一步研究。

参考文献

- [1] Theiler R, Bruhlmann P. Overall tolerability and analgesic activity of intra-articular sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21:1727-1733.
- [2] Wobig M, Dickhut A, Maier R, et al. Viscosupplementation with Hylan G-F20; a 26-week controlled trial of efficacy and safety in the osteoarthritic knee. *Clin Ther*, 1998, 20:410-423.
- [3] Patrella RJ, DiSilvestro MD, Hildebrand C. Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *Arch Intern Med*, 2002, 162:292-298.
- [4] Petrella RJ, Petrella M. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*, 2006, 33:951-956.
- [5] Sun SF, Hsu CW, Hwang CW. Hyaluronate improves pain, physical function and balance in the geriatric osteoarthritic knee: a 6-month follow-up study using clinical tests. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14:696-701.
- [6] Yavuzer G, Sonel B, Suldur N, et al. Effects of intra-articular Hylan G-F 20 injections on clinical and biomechanical characteristics of the knee in osteoarthritis. *Int J Rehabil Res*, 2005, 28:371-374.
- [7] Barrett JP, Siviero P. Retrospective study of outcomes in hyalgan-treated patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Drug Invest*, 2002, 23:87-97.
- [8] Wang CT, Lin J, Chang CJ, et al. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am*, 2004, 86:538-545.
- [9] Arrich J, Piribauer F, Mad P, et al. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *Can Med J*, 2005, 172:1039-1043.
- [10] Petrella RJ. Hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis long-term outcomes from a naturalistic primary care experience. *Am J Phys Med Rehabil*, 2005, 84:278-283.
- [11] 王健国,郑显新,石印玉.透明质酸钠治疗膝骨关节炎的临床分析. *中国药物与临床*, 2004, 4:580-582.
- [12] Oron A, Mirovsky Y, Agar G, et al. Viscosupplementation in treatment of knee osteoarthritis: findings from clinical practice in Israel. *J Bone Jt Surg Br Vol*, 2005, 87-B:388.
- [13] Kemper F, Gebhardt U, Meng T, et al. Tolerability and short-term effectiveness of Hylan G-F 20 in 4253 patients with osteoarthritis of the knee in clinical practice. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21:1261-1269.
- [14] Goomer RS, Leslie K, Maris T, et al. Native hyaluronan produces less hypersensitivity than cross-linked hyaluronan. *Clin Orthop Relat Res*, 2005, 434:239-245.
- [15] Akmal M, Singh A, Anand A, et al. The effects of

- hyaluronic acid on articular chondrocytes. J Bone Jt Surg Br Vol, 2005,87-B;1143-1149.
- [16] Knudson W, Casey B, Nishida Y, et al. Hyaluronan oligosaccharides perturb cartilage matrix homeostasis and induce chondrocytic chondrolysis. Arthritis Rheum, 2000, 43;1165-1174.
- [17] Knudson CB, Knudson W. Hyaluronan and CD44 modulators of chondrocyte metabolism. Clin Orthop R, 2004, 427S;S152-S162.
- [18] Myazaki T, Myauchi S, Nakamura T, et al. The effect of sodium hyaluronate on the growth of rabbit corneal epithelial cells *in vitro*. J Ocul Pharmacol Ther, 1996, 12;409-415.
- [19] Aruffo A, Stamenkovic I, Melnick M, et al. CD44 is the principal cell surface receptor for hyaluronate. Cell, 1990, 61;1303-1313.
- [20] Diaz-Gallego L, Prieto J, Coronel P, et al. Apoptosis and nitric oxide in an experimental model of osteoarthritis in rabbit after hyaluronic acid treatment. J Orthop Res, 2005, 23;1370-1377.
- [21] Blanco FJ, Guitian R, Vázquez-Martul E, et al. Chondrocytes OA die by apoptosis; a possible explanation for ethiopathogenesis of OA. Arthritis Rheum, 1998, 38;540-545.
- [22] Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanism of action. Arthritis Res Ther, 2003, 5;54-67.
- [23] Larsen NE, Lombard KM, Parient EG. Effects of hyaluronan on cartilage and chondrocyte culture. J Orthop Res, 1992, 10;23-32.
- [24] Khanuja HS, Hungerford MW, Manjoo A. Intra-articular injections for the treatment of osteoarthritis of the knee: basic science, results, and indications. Curr Opin Orthop, 2003, 14;62-68.
- [25] Wang CT, Lin YT, Chiang BL, et al. High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage, 2006, 14;1237-1247.

(上接第 68 页)

护呼吸衰竭患者各器官功能提供了宝贵的经验。

张玉霄医师:该患者多器官功能不全诊断明确,值得注意的是,患者在 2 d 前发生明显心肌酶异常,表现为 CK 明显升高、CK-MB 及肌钙蛋白 T 轻度升高,这与常见的心肌梗死酶学变化特点不符。今日的心电图与入院时相比,无明显 ST-T 改变,但 V₁₋₃ 导联 R 波振幅减低约 0.1~0.2 mV,结合心脏超声,考虑存在非 ST 段抬高性心肌梗死。关于患者 CK 升高与 CK-MB 及肌钙蛋白 T 升高幅度不相称的原因,主要考虑与患者经过长达 30 h 的胸腹部呼气相挤压及严重酸中毒对肌肉组织的损伤有关。患者心肌梗死诱因与脓毒症相关的高凝状态有关,在未来的治疗中可使用低分子肝素,避免心肌梗死再发或延展。

赵玉生医师:该患者为肺部感染导致脓毒症,从而诱发多器官功能不全的典型病例。该患者入院后胸片表现为右肺肺炎,肺部阴影范围不大。但从病程来看,患者脓毒症发展迅速,2 型呼吸衰竭及肺性脑病出现后,患者胸片与入院时比较仍无明显加重。这表现了老年重症肺部感染患者的一大特点,全身炎症反应重于肺组织局部炎症反应。提示我们在救治老年难治性肺部感染时,要早期发现肺外组织受累迹象,及早干预,避免多器官功能不全的发生。其

次,对于难治性老年社区性肺炎,要尽早想到存在混合耐药细菌感染的可能,抗生素选择要按照降阶梯治疗原则,首先使用对耐药菌疗效较好的碳青霉烯类,对免疫功能受损患者必要时联用抗真菌药,同时多次气管插管内吸痰培养,为 3~5 d 后调整抗生素方案提供依据。目前患者无尿,其肾衰原因与脓毒症性休克低灌注及脓毒症炎症细胞因子血症有关。改善其肾功能应首先保证每天充足入量,保证肾脏灌注压,另外有效抗感染,减轻脓毒症对肾脏的毒害作用。如患者持续无尿,可给予持续血滤治疗,一方面可以减轻体内水负荷、排出代谢废物,另一方面有助于滤过有害的炎症因子,促进肾脏功能恢复。关于其他器官功能不全的治疗原则,均是在纠正脓毒症的基础上,保证内环境稳定,给予相应器官保护药物。综上所述,患者目前主要诊断为:肺炎 脓毒症 多器官功能不全 急性非 ST 段抬高性心肌梗死。治疗方面,多次复查血象、细菌培养,有效抗感染、然后给予各器官保护药物,增加入量保证器官灌注压,增加热量及蛋白供应,尽快纠正患者多器官功能不全。

患者临床转归:经过上述治疗约 1 周后,患者多器官功能不全基本治愈,于 1 个月后痊愈出院。

(参加讨论医师:王立万、张玉霄、赵玉生)

(许强 整理)