

## · 临床研究 ·

# 膝关节骨性关节炎腓骨截骨前后 软骨代谢产物变化的研究

程碧, 何锦威, 江梦瑶

(梧州红十字会医院骨科, 广西 梧州 543002)

**【摘要】** 目的:探讨膝关节骨性关节炎患者腓骨截骨前后软骨代谢中的Ⅱ型胶原 3/4 片段 C 末端裂解表位(C-terminal cleavage epitope of type II collagen 3/4 fragment, Col2-3/4Clong mono or C2C), Ⅱ型胶原羧基端端肽(carboxyl-terminal telopeptide of type II collagen, CTX-Ⅱ)及膝关节功能变化。方法:自 2019 年 1 月至 2020 年 3 月采用腓骨截骨术治疗 65 例内侧疼痛的膝关节骨性关节炎患者,其中男 25 例,女 40 例;年龄 44~70(56.20±10.05)岁;Kellgren-Lawrence 分级,Ⅰ级 25 例,Ⅱ级 19 例,Ⅲ级 17 例,Ⅳ级 4 例。分别于截骨前、截骨后 6 个月检测膝关节液的 CTX-Ⅱ、C2C 水平以及血清白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平。采用疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)评估患者疼痛缓解情况,采用美国膝关节协会评分(Keen Society Score, KSS)和美国特种外科医院(Hospital for Special Surgery, HSS)膝关节评分评估膝关节功能恢复情况。结果:65 例均获得随访,时间 6~18(12.4±3.6)个月。截骨后 6 个月, VAS、KSS、HSS 评分优于截骨前( $P<0.05$ )。截骨后 6 个月血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、膝关节液 CTX-Ⅱ和 C2C 均低于截骨前( $P<0.05$ )。结论:腓骨截骨可缓解膝关节骨性关节炎患者疼痛,维持关节受力平衡,减轻患者机体炎症反应,改善软骨代谢状态,减少关节软骨的分解,使 CTX-Ⅱ、C2C 水平下调,有利于退变关节软骨的再生,促进膝关节功能恢复。

**【关键词】** 骨关节炎,膝; 截骨术; 软骨; 白细胞介素-1 $\beta$

中图分类号:R684.3

DOI:10.12200/j.issn.1003-0034.2022.09.008

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**Study on the changes of cartilage metabolites in patients with knee osteoarthritis before and after fibula osteotomy**  
CHENG Bi, HE Jin-wei, and JIANG Meng-yao. Department of Orthopaedics, Wuzhou Red Cross Hospital, Wuzhou 543002, Guangxi, China

**ABSTRACT Objective:** To explore changes of C-terminal cleavage epitope of type II collagen 3/4 fragment in cartilage metabolism (Col2-3/4Clong mono or C2C), carboxyl-terminal telopeptide of type II collagen (CTX-Ⅱ) and knee joint function before and after osteotomy of fibula in patients with knee osteoarthritis. **Methods:** From January 2019 to March 2020, 65 patients with knee osteoarthritis who underwent fibular osteotomy treatment accompanied with medial pain were selected, including 25 males and 40 females, aged from 44 to 70 years old with an average of (56.20±10.05) years old; 25 patients were grade I, 19 patients with grade II, 17 patients with grade III, and 4 patients with grade IV according to Kellgren-Lawrence grading. The content of CTX-Ⅱ and C2C in knee joint fluid, serum interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) before osteotomy and 6 months after osteotomy were detected. Visual analogue scale (VAS) was used to evaluate degree of pain relief, American Knee Society Score (KSS) and Hospital for Special Surgery (HSS) were applied to evaluate recovery of knee joint function. **Results:** Sixty-five patients were followed up from 6 to 18 months with an average of (12.4±3.6) months. VAS, KSS and HSS score at 6 months after osteotomy were better than that of before osteotomy ( $P<0.05$ ). Serum IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and content of CTX-Ⅱ and C2C of knee joint fluid at 6 months after osteotomy were lower than those before osteotomy ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Fibula osteotomy could relieve pain of knee osteoarthritis, maintain balance of joint stress, reduce organism inflammatory response, improve cartilage metabolism, reduce decomposition of articular cartilage, and reduce level of CTX-Ⅱ and C2C, which is benefit for regeneration of articular cartilage and promote recovery of knee joint function.

**KEYWORDS** Osteoarthritis, knee; Osteotomy; Cartilage; Interleukin-1 $\beta$

基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(编号:Z20200823)

Fund program: Self-financing Scientific Research Project of Guangxi Zhuang Autonomous Region Health Committee (No. Z20200823)

通讯作者:程碧 E-mail: vince.nba@163.com

Corresponding author: CHENG Bi E-mail: vince.nba@163.com

骨性关节炎是一种退行性关节疾病,在疾病进展过程中解剖级显微镜下可见骨膜、软骨、软骨下骨、正常骨质及周围组织发生结构上的变化,软骨分解代谢大于合成代谢,骨膜消失,软骨变薄、糜烂至消失,最终致残<sup>[1]</sup>。根据流行病学调查,患病率高达 3.80%,多发于女性,且患病率随着年龄的增加而增高<sup>[2]</sup>,其中年龄>50 岁的人群患病率高达 25%~80%<sup>[3]</sup>。晚期膝关节骨性关节炎药物疗效欠佳,现阶段终末治疗为关节置换,故膝关节骨性关节炎的早期诊断和保膝治疗极为重要。本研究自 2019 年 1 月至 2020 年 3 月采用腓骨截骨术治疗内侧疼痛的 65 例膝关节骨性关节炎患者,旨在探讨膝关节骨性关节炎患者腓骨截骨前后软骨代谢生物标志物 II 型胶原 3/4 片段 C 末端裂解表位(C-terminal cleavage epitope of type II collagen 3/4 fragment, Col2-3/4C long mono or C2C)及 II 型胶原羧基端端肽(carboxyl-terminal telopeptide of type II collagen, CTX-II)的变化,为膝关节骨性关节炎行腓骨截骨保膝治疗提供膝关节软骨方面的实验室依据,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择

诊断标准:参照中华医学会风湿病学分会编制的《骨关节炎诊治指南(2010 年版)》诊断标准<sup>[4]</sup>:(1)近 30 d 内大部分时间存在膝关节疼痛。(2)X 线片显示膝关节内侧间隙狭窄较严重,可伴有半月板撕裂、关节腔积液、腘窝囊肿等。(3)关节液检查符合骨关节炎。(4)年龄 $\geq 40$  岁。(5)晨僵 $\leq 30$  min。(6)有骨摩擦音。同时满足上述中的(1)(2),或者(1)(3)(5)(6),或者(1)(4)(5)(6),即可明确为膝关节骨性关节炎。

纳入标准:(1)符合腓骨截骨手术适应证,表现有膝关节活动性疼痛或静息痛,膝关节内侧或前内侧存在指压痛,X 线显示膝关节内侧间室受累,负重位 X 线可见膝内翻畸形。(2)非急性发作期,或非严重症状的病情稳定的患者。(3)无肝肾功能障碍或凝血障碍。(4)年龄 40~80 岁。

排除标准:(1)合并其他可能影响软骨代谢疾病如强直性脊柱炎、类风湿关节炎等。(2)全身或局部感染。(3)近期曾服用可能会影响软骨代谢的药物。(4)行膝关节置换术治疗。(5)膝关节外翻者。

### 1.2 一般资料

本研究共纳入 65 例患者,其中男 25 例,女 40 例;年龄 44~70(56.20 $\pm$ 10.05)岁;按照 Kellgren-Lawrence<sup>[5]</sup>分级, I 级 25 例, II 级 19 例, III 级 17 例, IV 级 4 例。所有患者签署知情同意书,本研究经我院医学理论委员会批准(批号:LL2020-04)。

### 1.3 手术方法

使用 2%利多卡因进行局部麻醉,协助患者取仰卧位,手术部位常规消毒、铺单,患肢大腿根部绑止血带。采用腓骨后外侧入路,体表触诊确定腓骨头位置,距腓骨头下方约 6 cm 处沿腓骨后缘做长约 5 cm 的切口,逐层分离皮肤、皮下组织、筋膜。筋膜下可见 1 条黄色脂肪线,即腓骨长短肌与比目鱼肌间隙。钝性分离腓骨长短肌与比目鱼肌间隙,暴露腓骨,使用拉勾和骨膜剥离器牵开腓骨周围组织约 2.0 cm。采用 2.0 mm 克氏针和骨凿截出约 2.0 cm 长度腓骨,断骨骨端用骨蜡封闭,手术过程注意保护腓浅神经。最后使用大量生理盐水清洗,置引流条,逐层缝合,棉垫绷带包扎,松止血带。截骨后第 1 天起应用低分子肝素钠预防血栓,截骨后第 1 天行床上踝关节屈伸活动、膝关节功能恢复锻炼。截骨后第 2 天视情况下床活动并行 X 线复查。

### 1.4 观察项目与方法

**1.4.1 疗效评价标准** 分别于截骨前及截骨后 6 个月采用视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)<sup>[6]</sup>评估患者疼痛状况。采用美国特种外科医院(Hospital for Special Surgery, HSS)<sup>[7]</sup>评分和美国膝关节协会评分(Keen Society Score, KSS)<sup>[8]</sup>评价临床疗效。HSS 评分包括疼痛、功能、关节活动度、肌力、屈曲畸形、膝关节稳定性 6 个方面,满分 100 分,总分>84 分为优,70~84 分为良,60~69 分为中,<60 分为差。KSS 评分分为膝评分、功能评分两部分,满分为 100 分,总分为两部分评分之和,评分越高表示越好。

**1.4.2 血清炎性因子检测** 分别于截骨前及截骨后 6 个月时抽取患者空腹外周血约 5 ml,以 3 500 r/min 离心 15 min,去上清液,储存于-80℃环境中待测。采用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )表达水平,所有操作严格按照说明书(上海酶联生物科技有限公司)执行。

**1.4.3 膝关节液 CTX-II 及 C2C 含量** 术中抽取患者膝关节液标本 0.5~5 ml,2 h 内以 4 500 r/min 离心 20 min,留取上清液分装于冻存管中,保存于-80℃低温冰箱待测。随访 6 个月时再抽膝关节液标本,同样方法放置-80℃冰箱保存待测。采取酶联免疫吸附法(enzymelinked immunosorbent assay, ELISA),检测术中及术后膝关节液标本的 CTX-II、C2C 含量。检测前将标本从-80℃冰箱取出,在 37℃恒温水箱中解冻,用标本稀释液以 1:100 倍稀释关节液标本。将各标本取 100  $\mu$ l 加入到已经包被有单抗的 48 孔反应板中,摇匀后于 37℃恒温孵育 120 min,弃去液体。在滤纸上印干,洗板 3 次,甩干,





图 1 患者,女,57 岁,膝关节骨性关节炎,Kellgren-Lawrence 分级 III 级 1a. 截骨前双膝关节正位 X 线片 1b. 截骨后 2 d 右膝关节负重位 X 线片 1c. 截骨后 1 个月右膝关节负重位 X 线片 1d. 截骨后 6 个月右膝关节负重位 X 线片 1e. 截骨后 12 个月右膝关节负重位 X 线片

Fig.1 Patient, female, 57 years old, knee osteoarthritis with Kellgren-Lawrence grade III 1a. AP X-ray of both knees before osteotomy 1b. X-ray of right knee on weight loading on the second day after osteotomy 1c. X-ray of right knee on weight loading at 1 month after osteotomy 1d. X-ray of right knee on weight loading at 6 months after osteotomy 1e. X-ray of right knee on weight loading at 12 months after osteotomy

表 3 内侧疼痛的膝关节骨性关节炎患者 65 例腓骨截骨前后血清 IL-1β 及 TNF-α 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

Tab.3 Comparison of serum IL-1β and TNF-α levels in 65 knee osteoarthritis patients with medial pain before and after fibula osteotomy ( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

时间	IL-1β	TNF-α
截骨前	105.30±30.10	60.76±16.40
截骨后 6 个月	62.10±18.36	35.22±11.15
t 值	9.878	10.380
P 值	<0.001	<0.001

表 4 内侧疼痛的膝关节骨性关节炎 65 例患者腓骨截骨前后膝关节液 CTX-II 及 C2C 含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.4 Comparison of CTX-II and C2C content in knee joint fluid of 65 knee osteoarthritis patients with medial pain before and after fibula osteotomy ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	CTX-II (ng/mmol)	C2C (pg/ml)
截骨前	406.75±100.06	264.20±80.10
截骨后 6 个月	208.10±60.22	202.05±58.40
t 值	13.710	5.055
P 值	<0.001	<0.001

骨性关节炎患者尿液或血清软骨代谢产物水平,均未提及腓骨截骨对软骨代谢的影响。本研究发现,65 例患者截骨后 6 个月膝关节液 CTX-II、C2C 水平均显著低于截骨前 ( $P < 0.05$ ),提示腓骨截骨治疗膝关节骨性关节炎可减轻患者机体炎症反应,改善软骨代谢状态,减少关节软骨的分解,维持软骨代谢的平衡,有利于退变关节软骨的再生。原因可能是适当截掉小段腓骨后使腓骨近端与腓骨远端产生断层,在一定程度上改变了下肢力线的负荷分布,减小了膝关节内侧受力压迫与刺激,减少内侧间室关节面的磨损,减轻炎症反应,IL-1β、TNF-α 水平下降,从而减少了软骨分解,使 CTX-II、C2C 水平下调。因此,可认为腓骨截骨术的保膝治疗至少在软骨代谢层面得到了有力的实验室依据。

### 3.3 本研究不足与展望

膝关节骨性关节炎发病机制复杂,本研究只在患者截骨前及截骨后 6 个月对 CTX-II、C2C 进行检测,未能进行长期(1、3、5 和 10 年)的疗效观察,对 CTX-II、C2C 在整个疾病进程中水平的变化是否还存在某种规律仍未得知,无法准确动态反映疾病发展与 CTX-II、C2C 含量的相关性,仍需进一步纵向研究。此外,本研究对同组患者截骨前后相关指标进

行观察,探讨腓骨截骨术对软骨代谢的影响,明确该手术保膝治疗的临床价值,缺乏横向对照,后期可选择不同治疗方式,如全膝关节置换术、单髁置换术、胫骨高位截骨术等对骨代谢的近期远期的影响及疗效进行比较,为腓骨截骨术的保膝治疗方式提供更多有力的证据。

腓骨截骨术因其操作简便、微创性、费用较低且术后效果确切等优势目前被广泛推崇,然而每种手术方式均有其局限性。有学者<sup>[16]</sup>指出,腓骨截骨更适用于西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC) 评级为 II 级和 III 级,即轻、中度膝关节骨性关节炎患者,而对于外侧明显增高、下肢力线内移过于明显、严重内翻畸形的重度患者,腓骨截骨术效果并不显著,故此类患者术前应谨慎选择治疗方式。

综上所述,腓骨截骨可缓解膝关节骨性关节炎的疼痛,维持关节受力平衡,减轻患者机体炎症反应,改善软骨代谢状态,减少关节软骨的分解,使 CTX-II、C2C 水平下调,有利于退变关节软骨的再生,促进膝关节功能恢复,疗效显著。本研究通过检测腓骨截骨术前术后膝关节液中软骨代谢的变化,为早期膝关节骨性关节炎腓骨截骨手术提供软骨代谢层面的理论提供依据,推行该手术的保膝方式,对降低膝关节骨性关节炎患者的整体治疗费用有一定帮助。

#### 参考文献

- [1] Sasek C. An update on primary care management of knee osteoarthritis[J]. JAAPA, 2015, 28(1): 37-44.
- [2] 任昆明,张培良. 腓骨高位截骨在膝关节骨性关节炎的应用[J]. 中国骨伤, 2017, 30(8): 759-762.  
EN KM, ZHANG PL. Application of high fibular osteotomy in the treatment of knee osteoarthritis[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2017, 30(8): 759-762. Chinese with abstract in English.
- [3] Ho Pham LT, Lai TQ, Mai LD, et al. Prevalence of radiographic osteoarthritis of the knee and its relationship to self reported pain[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e94563.
- [4] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊治指南(2010 年版)[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 16(4): 793-796.  
Chinese Medical Rheumatology Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis(2010)[J]. Zhonghua Feng Shi Bing Xue Za Zhi, 2010, 16(4): 793-796. Chinese.
- [5] Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis [J]. Ann Rheum Dis, 1957, 16(4): 494-502.
- [6] 严广斌. 视觉模拟评分法[J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2014, 8(2): 34.  
YAN GB. Visual analogue scale [J]. Zhonghua Guan Jie Wai Ke Za Zhi; Dian Zi Ban, 2014, 8(2): 34. Chinese.
- [7] Gore DR, Murray MP, Sepic SB, et al. Correlations between objective measures of function and a clinical knee rating scale following total knee replacement[J]. Orthopedics, 1986, 9(10): 1363-1367.
- [8] Ghani H, Maffulli N, Khanduja V. Management of stiffness following total knee arthroplasty: a systematic review[J]. Knee, 2012, 19(6): 751-759.
- [9] Wang YM, Zhu C, Kong R, et al. Effect of partial fibula osteotomy combined with arthroscopic debridement surgery in the treatment of medial compartment knee osteoarthritis[J]. J Knee Surg, 2020, 33(7): 728-731.
- [10] 王天翀,包勤德,段王平,等. 腓骨截骨治疗膝骨性关节炎的近期效果研究[J]. 中国骨伤, 2016, 29(9): 787-790.  
WANG TC, BAO QD, DUAN WP, et al. A short term clinical study of fibular osteotomy for knee osteoarthritis[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2016, 29(9): 787-790. Chinese with abstract in English.
- [11] 王欢,王庆甫,殷岳杉,等. Toll 样受体在骨关节炎中的作用研究新进展[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(6): 1265-1268.  
WANG H, WANG QF, YIN YS, et al. Toll like receptors in osteoarthritis[J]. Chang Chun Zhong Yi Yao Da Xue Xue Bao, 2016, 32(6): 1265-1268. Chinese.
- [12] Ma B, Fey M, Hottiger MO. WNT/ $\beta$ -catenin signaling inhibits CBP mediated RelA acetylation and expression of proinflammatory NF- $\kappa$ B target genes[J]. J Cell Sci, 2015, 128(14): 2430-2436.
- [13] Jiang R, Chen D, Hou J, et al. Survival and inflammation promotion effect of PTPRO in fulminant hepatitis is associated with NF- $\kappa$ B activation[J]. J Immunol, 2014, 193(10): 5161-5170.
- [14] 张栋,王庆甫,张晓哲,等.  $\beta$ -catenin 与 NF- $\kappa$ B 信号通路在膝关节炎滑膜炎症中的表达特点及意义[J]. 中国骨伤, 2019, 32(8): 721-726.  
ZHANG D, WANG QP, ZHANG XZ, et al. Expression and significance of  $\beta$ -catenin and NF- $\kappa$ B signaling pathway in knee osteoarthritis synovial inflammation[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2019, 32(8): 721-726. Chinese with abstract in English.
- [15] He Gang, Chen XH, Zhang GD, et al. Detection of urine C2C and trace element level in patients with knee osteoarthritis[J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 70(1): 475-479.
- [16] 董伊隆,钱约男,李一民,等. 腓骨近端截骨术和膝关节单髁置换术治疗不同严重程度膝骨性关节炎的疗效比较[J]. 中国骨伤, 2020, 33(1): 4-10.  
DONG YL, QIAN YN, LI YM, et al. A comparative study of the curative effect of proximal fibular osteotomy and single condylar replacement for the treatment of knee osteoarthritis of different severity[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2020, 33(1): 4-10. Chinese with abstract in English.

(收稿日期: 2021-02-18 本文编辑: 李宜)