

关节内注射透明质酸治疗骨性关节炎 近 3 年研究进展

梁克玉

(湖北中医药大学附属医院骨科, 湖北 武汉 430061 E-mail: langkeyu525@163.com)

【摘要】 关节内注射透明质酸(HA)治疗骨性关节炎是广泛应用的方法。根据近年文献,从以下 4 个方面综述研究进展: ①作用机制。最近研究以 Real-time PCR 法检测经 HA 处理 24 h 的人体滑膜细胞的转移生长因子-β1 (TGF-β1)、血管内皮生长因子(VEGF)及结缔组织生长因子(CTGF)的基因表达均明显增高,促进基质蛋白酶抑制剂(TIMP)的分泌及合成,故减轻了滑膜炎及软骨的破坏。②治疗方法。由于新的衍生物产品不断出现,已经有注射 1 次代替常规的 3 周或 5 周 1 个疗程的方法。为了提高疗效,还有联合用药法(非甾体抗炎药口服或加用其他药物关节内注射)。③适应证:膝关节骨性关节炎 K-L II~III 级为首选,但对 K-L I 级 OA,目前提倡早期应用;对 K-L IV 级,虽然不能改善关节功能,但也能缓解症状。④疗效。经双盲随机对照研究,较皮质激素疗效好、持久而无不良反应。故本法是一种安全、有效及维持长期疗效的方法,应用前景广阔。

【关键词】 骨关节炎; 透明质酸; 注射,关节内; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2010.12.027

Reasearch progress of intraarticular injection of hyaluronic acid (HA) for osteoarthritis in recent three years LIANG Ke-yu. Department of Orthopaedics, the Hospital Affiliated to Hubei University of TCM, Wuhan 430061, Hubei, China

ABSTRACT Intra-articular injection of hyaluronic acid for osteoarthritis is an old and useful method. According to recent literatures, the following four problems were reviewed in this article: ①Mechanisms. Real-time PCR was used to detect the transforming growth factor-beta 1 (TGF-β1), vascular endothelial growth factor(VEGF) and connective tissue growth factor(CTGF) gene expression, which were significantly increased, as well as promoted secretion and synthesis of the tissue inhibitors of metalloproteinase, thus the reaction and cartilage destruction were decreased. ②Methods. Because of discovering of new HA derivants, single intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 had replaced the routine method of once a week. To improve the therapeutic effectiveness, compound drags were applied, such as NSAIDs. ③Indication. Knee OA (K-L II - III type) was first elected. But at present, the K-L I type was advocated early application. While the K-L IV type, although joint function can not improve, the symptoms relieved. ④Therapeutic effectiveness. The double-blind placebo-controlled study showed that it was better than corticoid, and persistent and no side-effect. Therefore, this was a safe, persistent effective method.

KEYWORDS Osteoarthritis; Hyaluronic acid; Injections, intra-articular; Review literature

Zhongguo Gushang/China J Orthop Trauma, 2010, 23(12): 962-964 www.zggszz.com

骨性关节炎是中老年人的多发病、常见病,在疾病发展阶段,关节滑液的黏弹性发生改变是导致关节功能障碍及疼痛的主要原因之一。为了防止疾病的发展,采用关节内注射透明质酸(HA),一直是广泛沿用的有效方法,直到目前在 Pub Med 上共收集有关论文 392 篇,而近 3 年就有 94 篇报道,说明对此问题的重视。本文拟将近 3 年的进展,新的成果及新的认识综述如下。

1 HA 作用机制

1.1 理化机制 关节内注射 HA 是一种黏弹性补充法(viscosupplementation),关节液内 HA 浓度增高,关节的润滑性得到改善,流变学亦发生改变^[1],对维持关节软骨等组织的生理功能(如渗透压及组织营养代谢)至关重要。

在骨性关节炎发展阶段,软骨基质内蛋白多糖暴露、释出、逐渐减少,使关节内生化发生改变,是导致关节软骨发生退变的病理因素。Kaplan 等^[2]在羊的动物实验中,应用组织学

等检查及二甲基苯兰法检测蛋白多糖,发现关节内注射 HA 后动物关节内蛋白多糖浓度较对照组动物(关节内注射生理盐水)明显增高($P < 0.01$)。充分证明了关节内注射 HA,蛋白多糖浓度增高,保获了关节软骨退变进程。

1.2 分子机制 虽然早有些学者观察到 HA 与特殊受体结合能改变细胞的功能,如集络因子 44(cluster determinant 44, CD44),细胞内黏附分子-1(intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1),透明质酸盐介导活性受体(receptor of hyaluronite-mediated motility, RHAMM),但分子作用机制仍不甚清楚; Yasuda^[3]最新研究发现,在骨性关节炎发展阶段,细胞因子及其基质退变产物 Matrilin,能产生分解代谢酶-胶原酶及变性酶(aggrease),导致关节软骨退变,当给予 HA 后,抑制了这些分解代谢酶对软骨的降解,细胞功能得到保获。新近 Lee 等^[4]实验研究报道,他们采用被透明质酸刺激 24 h 后的人体滑膜细胞,以 Real-time PCR 法来检测转移生长因子-β1

(transforming growth factor beta-1, TGF- β_1)、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)的基因表达, 结果发现 CTGF、TGF- β_1 、VEGF 的基因表达均明显增加。充分证明这些生长因子均能刺激软骨细胞的增生及合成, 并能分泌基质蛋白酶抑制剂(TIMP), 可下调白介素-1(IL-1)及白介素-2受体(IL-2R), 从而抑制免疫球蛋白与脂肪的合成, 抑制了胶原酶及基质蛋白酶分泌, 故减低了滑膜炎及软骨破坏。CTGF 及 VEGF 又能诱导成纤维细胞、血管内皮细胞增殖分化, 促进胶原、DNA、RNA 的合成, 加速软骨细胞及滑膜细胞的修复。

2 治疗方法

多数医生采用每周 1 次关节内注射, 5 次为 1 个疗程^[5]。但由于制剂不同, 也有例外, 如美国 Biomatrix 公司生产的欣维可(Synvisc), 系 Hylan 系列(Hylan G-F 20)^[6-7]为一种交联的 HA, 分子量大(6 000 kDa), 黏弹性高, 在关节内代谢慢, 可 1 周用药 1 次, 3 次为 1 个疗程。此药在用药方法上不断改进, Chevalier 等^[6]一次性用药 6 ml, 用药后症状缓解超过 26 周; Frampton^[7]一次性用药 6 ml, 维持疗效可达 6 个月。

在用药时间上, 根据病情及剂型, 尚无统一标准, 1 个疗程(3 周或 5 周)的报道最多, 但也有报道用药达 13 周, 甚至超过 5 个月^[8]。用药时间长短均未发现有何不良反应发生, 但与疗效(缓解症状及功能改善)有关。Phiphobmongkol 等^[9]报道, 注射 2 周后开始生效, 时间越长, 效果越明显; 用视觉模拟计分法(VAS)评价疗效, 一直观察到用药后 168 d(28 周), 结果发现用药前 VAS 为 50.3 mm, 用药 2 周时为 33.3 mm, 4 周时为 29.1 mm, 12 周时为 23.1 mm, 28 周时为 21.4 mm, 充分显示用药 4 周后, 便获得显效, 用药时间越长, 效果则更好; 但经统计学分析, 4 周与以后各周的疗效差异无统计学意义($P > 0.05$), 故临床治疗采用 5 周为 1 个疗程是恰当的、合理的。

为了提高疗效, 除在关节内注射 HA 外, Phiphobmongkol 等^[9]还给予非甾体消炎药扑热息痛(paracetamol)口服; Homma 等^[10]将透明质酸钠与甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)结合制成混合液向关节内注射。因 MTX 抗炎效果强, 但口服不良反应大, 混合后由于其中肽对溶酶体分裂敏感, 减轻了不良反应, 但仍保留其抗炎效果。Atay 等^[11]报道采用膝关节镜清创术后, 再在关节内注射 HA, 提高了疗效。

3 适应证

膝骨性关节炎是首选的适应证, 按照 K-L 骨性关节炎的程度分类^[12], 以 K-L II 级及 III 级患者为宜, 对发展到严重阶段(K-L IV 级), 关节间隙明显狭窄, 有严重骨硬化及畸形, 多发较大骨赘, 关节功能明显障碍者, 虽然关节内注射 HA 能缓解一些症状, 但对关节功能改善无帮助, 故可选择其他治疗方法; 但是如果患者因其他原因(如高龄, 全身伴有其他疾病)不能承受其他治疗方法时, 为了缓解症状, 亦可采用。对 K-L I 级患者, 特别有关节软骨损伤者, 目前多积极主张应用关节内注射 HA。Kaplan 等^[2]将羊的后肢膝关节面造成 10 mm × 10 mm 缺损, 然后关节内注射 HA, 应用同焦的激光显微镜检测细胞活性及组织学检查, 证实关节软骨损伤减少, 细胞活性增强, 有利地保护了软骨及促进软骨修复。Huang 等^[13]用 SD 大鼠做实验研究, 将大鼠膝前交叉韧带切断作成模型, 关节内注射 HA, 用 MRI T2 加权像检查软骨缺损修复状况, 结果发

现实验组较对照组(关节内注射生理盐水组), 差异有统计学意义($P < 0.01$)。充分证明骨性关节炎早期(K-L I 级), 应用关节内注射 HA, 是保护软骨及促进软骨修复的有效方法。

除膝关节的骨性关节炎外, 关节内注射 HA, 还有用于髋关节^[14]、腕掌关节^[15]、踝关节^[16]的报道, 但这些部位注入关节内的技术要有一定的经验, 临床报道例数有限, 故尚需进一步积累经验, 总结疗效。

如果骨性关节炎合并类风湿, 关节内注射 HA, 不仅不是禁忌, 而且加用治疗类风湿药物(口服或关节内注射, 或静脉给药), 即联合用药是一种非常有效的好方法(如前述)^[9-10, 17]。

4 疗效

4.1 临床症状控制 Bannuru 等^[18]报道采用 HA 及皮质类固醇(corticosteroid, CS)做对比研究, 发现关节内注射 1~4 周内 CS 控制症状的效果较好, 治疗 4 周时两者疗效相同, 而治疗 8 周后 HA 更明显有效。说明 HA 疗效能维持时间长, 且无 CS 的不良反应。Shimizu 等^[19]报道临床对比观察透明质酸钠(sodium hyaluronate, SH)与 CS 的疗效, 分别在用药前、用药后 5 周及 6 个月, 对炎症反应及疼痛反应用 VAS 记数分析, 同时将关节液中的透明质酸(HA)、硫酸软骨素-6、硫酸软骨素-4、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)及基质蛋白酶抑制剂(TIMPS)进行生化指标分析。结果发现两组对炎症反应/疼痛反应的 VAS 记数较治疗前均有统计学意义($P < 0.01$), 说明两者对骨性关节炎的控制症状均有效。但从关节液的生化指标分析, HA 浓度只在 SH 组增高($P < 0.05$), MMP-9 浓度只在 SH 组非常明显减少($P < 0.01$)。HA 增高提示关节液的黏弹性增加, 增强保软骨作用。MMP-9 明显减少提示关节软骨的降解受到抑制, 故外源性补充 HA, 虽然有不同看法提出质疑^[20], 但大家仍然共识认为是一种治疗骨性关节炎安全、有效及维持长期疗效的方法。

4.2 功能与分子质量有关 HA 衍生物不同品种、不同分子量作用不同, 低分子量的 HA 抗炎效果较好, 而高分子量 HA 对关节软骨保护作用较好。前面提到的 Hylan G-F 20, 开始作为眼科手术的黏弹剂, 比 HA 效果好, 近年应用到骨关节炎的治疗报道增多, 仅 2010 年 1 月就有 3 篇报道^[6-7, 21], 一次性用药 6 ml, 疗效可维持半年, 与安慰剂对比, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。还有分子量在 500~730 kDa 的透明质酸钠, 商品名为 Hyaluronan^[3, 13], 或称 Hyalgan^[11], 每周 1 次, 每次 2 ml, 5 次为 1 个疗程, 维持疗效亦达半年以上。

总之, 关节内注射 HA, 是治疗骨性关节炎安全有效的方法, 适宜绝大多数骨性关节炎患者, 已广被医患所接受。近年文献资料表明^[6], 骨性关节炎早期即 K-L I 级患者应用更加有利, 不仅可以控制症状, 并能防止骨性关节炎的发生及发展, 因此应用前景广阔。值得庆幸的是, HA 的衍生物及制剂不断改进, 应用更加简化方便。2010 年 1 月 Chevalier 等^[6]报道 253 例应用 Hylan G-F 20 一次性关节内注射 6 ml, 疗效维持达 26 周以上。关节内注射 HA, 是非常安全的, 尚未见到有全身性不良反应发生的报道, 局部反应发生率 1%~2%^[5], 而且一般在注射后 72 h 之内会自动消失。因为 HA 制剂多数从雄鸡鸡冠中提取, 虽然无全身反应的报道, 但也应注意变态反应的发生^[5]。同时, 应严格无菌操作, 以避免交叉感染。

参考文献

- [1] Mathieu P, Conrozier T, Vignon E, et al. Rheologic behavior of os-

- teoarthritic synovial fluid after addition of hyaluronic acid: a pilot study[J]. Clin Orthop Relat Res, 2009, 467(11): 3002-3009.
- [2] Kaplan LD, Lu Y, Snitzer J, et al. The effect of early hyaluronic acid delivery on the development of an acute articular cartilage lesion in a sheep model[J]. Am J Sports Med, 2009, 37(12): 2323-2327.
- [3] Yasuda T. Progress of research in osteoarthritis. Pharmacological effects of hyaluronan[J]. Clin Calcium, 2009, 19(11): 1644-1652.
- [4] Lee YT, Shao HJ, Wang JH, et al. Hyaluronic acid modulates gene expression of connective tissue growth factor (CTGF), transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in human fibroblast-like synovial cells from advanced-stage osteoarthritis in vitro[J]. J Orthop Res, 2010, 28(4): 492-496.
- [5] Migliore A, Granata M. Intra-articular use of hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis[J]. Clin Interv Aging, 2008, 3(2): 365-369.
- [6] Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml Hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial [J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(1): 113-119.
- [7] Frampton JE. Hylan G-F 20 single-injection formulation[J]. Drug Aging, 2010, 27(1): 77-85.
- [8] Briem K, Axe MJ, Snyder-Macker L. Functional and perceived response to intra-articular hyaluronan injection in patients with knee osteoarthritis: persistence of treatment effects over 5 months [J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2009, 17(7): 763-769.
- [9] Phiphobmongkol V, Sudhasaneya V. The effectiveness and safety of intra-articular injection of sodium hyaluronate (500-730 kDa) in the treatment of patients with painful knee osteoarthritis[J]. J Med Assoc Thai, 2009, 92(10): 1287-1294.
- [10] Homma A, Sato H, Okamachi A, et al. Novel hyaluronic acid-methotrexate conjugates for osteoarthritis treatment[J]. Bioorg Med Chem, 2009, 17(13): 4647-4656.
- [11] Atay T, Aslan A, Bayder ML, et al. The efficacy of low- and high-molecular-weight hyaluronic acid applications after arthroscopic debridement in patients with osteoarthritis of the knee[J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2008, 42(4): 228-233.
- [12] Arun J, Ramappa J, Steadman R, et al. Kellgren-Lawrence (K-L) scores and arthroscopic findings in the degenerative knee [J]. J Bone Joint Surg Br, 2006, 88(Suppl): 112.
- [13] Huang GS, Lee HS, Chou MC, et al. Quantitative MR T2 measurement of articular cartilage to assess the treatment effect of intra-articular hyaluronic acid injection on experimental osteoarthritis induced by ACLX[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18(1): 54-60.
- [14] Diracoglu D, Alptekin K, Teksöz B, et al. Knee vs hip single-joint intra-articular hyaluronic acid injection in patients with both hip and knee osteoarthritis: a pilot study[J]. Clin Rheumatol, 2009, 28(9): 1021-1024.
- [15] Mandl LA, Hotchkiss RN, Adler RS, et al. Injectable hyaluronan for the treatment of carpometacarpal osteoarthritis: open label pilot trial[J]. Curr Med Res Opin, 2009, 25(9): 2013-2018.
- [16] Sun SF, Chou YJ, Hsu CW, et al. Hyaluronic acid as a treatment for ankle osteoarthritis[J]. Curr Rev Musculoskelet Med, 2009, 2(2): 78-82.
- [17] Chou CL, Li HW, Lee SH, et al. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid in rheumatoid arthritis patients with knee osteoarthritis[J]. J Clin Med Assoc, 2008, 71(8): 411-415.
- [18] Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Arthritis Rheum, 2009, 61(12): 1704-1711.
- [19] Shimizu M, Higuchi H, Takagishi K, et al. Clinical and biochemical characteristics after intra-articular injection for the treatment of osteoarthritis of the knee: prospective randomized study of sodium hyaluronate and corticosteroid[J]. J Orthop Sci, 2010, 15(1): 51-56.
- [20] Das A, Neher JO, Safranek S. Clinical inquiries. Do hyaluronic acid injections relieve OA knee pain[J]? J Fam Pract, 2009, 58(5): 281c-e.
- [21] Huang TL, Hsu HC, Yang KC, et al. Effect of different molecular weight hyaluronans on osteoarthritis-related protein production in fibroblast-like synoviocytes from patients with tibia plateau fracture[J]. J Trauma, 2010, 68(1): 146-152.

(收稿日期: 2010-05-25 本文编辑: 王玉蔓)

《中国脊柱脊髓杂志》2011 年征订启事

《中国脊柱脊髓杂志》是由卫生部主管, 中国康复医学会与中日友好医院主办, 目前国内惟一以脊柱脊髓为内容的国家级医学核心期刊。及时反映国内外脊柱脊髓领域的科研动态、发展方向、技术水平, 为临床医疗、康复及基础研究工作者提供学术交流场所。

读者对象: 从事脊柱外科、骨科、神经科、康复科、肿瘤科、泌尿科、放射科、基础研究及生物医学工程等及相关学科的专业人员。

本刊为中国科技信息中心“中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)”, 中科院中国科学计量评价研究中心“中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊”, 入选北京大学“中文核心期刊要目总览”, 已分别入编 Chinainfo(中国信息)网络资源系统(万方数据)及以中国学术期刊光盘版为基础的中国期刊网(中国知网), 影响因子名列前茅。

月刊, 大 16 开, 正文 88 页, 每月 10 日出版。全册铜版纸彩色印刷。每册定价 16 元, 全年 192 元。全国各地邮局均可订阅, 邮发代号 82-457。国外读者订阅请与中国国际图书贸易总公司中文报刊科联系(100044, 北京车公庄西路 35 号), 代号: BM6688。

本刊经理部可随时为国内外读者代办邮购(免邮寄费)。地址: 北京市朝阳区樱花园东街中日友好医院内, 邮编: 100029。电话及传真: (010)64284923, 64206649

E-mail 地址: cspine@263.net.cn; 网址: www.cspine.org.cn。

可为相关厂家、商家提供广告园地。广告经营许可证: 京朝工商广字 0148 号。