

# 关节镜清理联合透明质酸钠治疗膝骨关节炎的短期疗效

许伟鹏 徐志强 吴峰 赵崇智

**【摘要】** 目的 探究关节镜下清理术联合透明质酸钠腔内注射治疗早中期膝骨关节炎的短期临床效果及血清相关指标的变化。方法 回顾性分析广州中医药大学附属佛山市中医院骨科2017年7月至2019年5月收治的膝骨关节炎患者。共有108例纳入本研究,采用随机数字表法分为对照组( $n=54$ )和观察组( $n=54$ )。两组患者均接受关节镜下膝关节清理术,对照组术后给予安慰剂关节腔内注射,观察组术后给予透明质酸钠关节腔内注射,治疗时间4周,治疗后随访6个月。比较两组治疗前后的疼痛视觉模拟评分(VAS)、日常生活活动量表(ADL)及Lysholm膝关节评分、血清基质金属蛋白酶(MMP-1)、软骨寡聚基质蛋白(COMP)、白介素-1(IL-1)、一氧化氮(NO)和血沉(ESR)的水平,采用 $t$ 检验比较两组之间的差异。记录两组并发症情况,采用卡方检验评估两组间差异。结果 治疗6个月后,两组ADL及Lysholm评分较治疗前显著升高,治疗后观察组高于对照组( $t=8.390, 11.690, P<0.05$ )。治疗4周后,两组血清MMP-1、COMP、IL-1、NO、ESR水平和VAS评分较治疗前显著降低,治疗后观察组低于对照组( $t=26.284, 4.293, 5.023, 10.508, 5.351, 8.701, P<0.05$ )。治疗4周后,观察组并发症发生率为5.56%,与对照组(16.67%)相比,差异无统计学意义( $\chi^2=2.352, P>0.05$ )。结论 关节镜下清理术联合透明质酸钠腔内注射治疗早中期膝骨关节炎,能在短期内缓解膝关节疼痛、促进关节功能恢复、减轻炎症反应、改善软骨代谢,但远期效果尚需进一步探索和验证。

**【关键词】** 骨关节炎; 关节镜检查; 清创术; 透明质酸; 基质金属蛋白酶1; 白细胞介素1; 一氧化氮

**Short-term effect of arthroscopic debridement combined with sodium hyaluronate on knee osteoarthritis** Xu Weipeng, Xu Zhiqiang, Wu Feng, Zhao Chongzhi. Department of orthopedics, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Foshan 528000, China

Corresponding author: Xu Zhiqiang, Email: sfsfy@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the short-term clinical effect of arthroscopic debridement combined with sodium hyaluronate injection in the treatment of the early and medium stages of the knee osteoarthritis and the changes of serum related indexes. **Methods** Retrospective analysis of knee osteoarthritis patients admitted from July 2017 to May 2019 in Department of Orthopedics, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine. A total of 108 cases were included, and were divided into the control group ( $n=54$ ) and the observation group ( $n=54$ ) by random number table method. Both groups received arthroscopic knee joint debridement, the control group received placebo intra-articular injection after operation, and the observation group received sodium hyaluronate intra-articular injection after operation for four weeks and followed up for six months after treatment. The pain visual analogue scale (VAS), activity of daily living scale (ADL), Lysholm knee joint score, serum matrix metalloproteinase (MMP-1), cartilage oligomeric matrix protein (COMP), interleukin-1 (IL-1), nitric oxide (NO) and ESR levels before and after treatment were compared between the two groups

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2020.03.021

作者单位: 528000 佛山, 广州中医药大学附属佛山市中医院

通信作者: 徐志强, Email: sfsfy@163.com

by *t* test. The complications of the two groups were recorded and *chi-square* test was used to analyze the difference. **Results** After six months of treatment, ADL and Lysholm scores of the two groups were significantly higher than before treatment, and the observation group was higher than the control group after treatment ( $t = 8.390, 11.690, P < 0.05$ ). After four weeks of treatment, the levels of serum MMP-1, COMP, IL-1, NO, ESR and VAS scores in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the observation group was lower than the control group after treatment ( $t = 26.284, 4.293, 5.023, 10.508, 5.351, 8.701, P < 0.05$ ). The incidence of complications in the observation group was 5.56%, while the control group was 16.67% ( $\chi^2 = 2.352, P > 0.05$ ). **Conclusion** Arthroscopic debridement combined with intraarticular sodium hyaluronate injections in the treatment of early and mid stages of the knee osteoarthritis can relieve pain, improve joint function, reduce inflammation and improve cartilage metabolism, but the long-term effect needs further study.

**【Key words】** Osteoarthritis; Arthroscopy; Debridement; Hyaluronic acid; Matrix metalloproteinase 1; Interleukin-1; Nitric oxide

膝关节骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种以软骨损害为特征的慢性疾病,可导致关节肿胀、持续疼痛和功能障碍,早中期的KOA以保膝为主,旨在缓解疼痛、改善功能和延长关节寿命<sup>[1]</sup>。

关节镜下清理术(arthroscopic debridement, AD)和透明质酸钠(sodium hyaluronate, SH)关节腔内注射均是临床常用的治疗方法<sup>[2]</sup>。但此两者方法各有利弊,单独使用还是联合使用目前尚无共识<sup>[3]</sup>。且以往的研究多集中在术后功能和疼痛的评价,鲜有研究关注术后血清相关骨代谢指标的变化。

本研究为探究膝关节镜下清理术联合透明质酸钠腔内注射治疗的早中期膝关节骨性关节炎患者的短期临床效果,及其血清基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase-1, MMP-1)、软骨寡聚基质蛋白(cartilage oligomeric matrix protein, COMP)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)、一氧化氮(nitric oxide, NO)和血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)的变化,分析其对患者疾病的影响。

## 资料与方法

### 一、一般资料

2017年7月至2019年5月广州中医药大学附属佛山市中医院骨科收治的膝关节骨关节炎患者108例,采用随机数字表法分为对照组和观察组。本研究获本院伦理委员会批准。2017年7月至2019年5月骨科仅收治了205例膝关节骨关节炎患者,由于随访丢失、临床资料不完整、治疗依从性较差等原因剔除97例,最后纳入108例。

### 二、纳入及排除标准

纳入标准:①符合《骨关节炎诊治指南》<sup>[4]</sup>中轻

中度膝关节骨关节炎相关诊断标准者;②术前Kllgren-Lawrence分级为Ⅱ~Ⅲ级者;③近半年无腿部骨折等外伤史、术前无膝关节红肿发热迹象或经基础治疗后红肿发热消失者;④无精神障碍、语言障碍、听力障碍者;⑤对本研究知情同意、临床资料完整者。

排除标准:①具有骨质疏松、骨髓炎、骨肿瘤等骨科疾病病史者;②长期服用大量非甾体类、阿片类药物者;③有关节镜治疗史和透明质酸钠溶液腔内注射史者;④有严重器官功能性疾病、自身免疫性疾病者;⑤Ⅱ度及以上半月板损伤、交叉韧带大部撕裂或断裂、色素沉着绒毛结节性滑膜炎等。

### 三、治疗方法

两组患者入院第2天接受关节镜下清理术,即对膝关节各部位进行探查后,清除关节游离体、增生的脂肪垫及滑膜组织与部分毛糙的关节软骨面,清理完毕后予生理盐水行腔内冲洗。术后1d即可下地并开展股四头肌功能训练,两组术后康复锻炼一致。术后3d内依患者主诉给予非甾体药物止痛,出院后未予其他口服药物治疗。

术后3d将患肢关节腔中的积液彻底抽出,对照组口服葡萄糖胺安慰剂(爱尔兰罗达药厂,国药准字H20090797),0.25g/次。观察组注入浓度为1%的透明质酸钠(湖北思维康生物工程有限公司,国药准字:H20054650,规格:5ml:5mg)2ml。频率为1次/周,连续注射4周。

### 四、检测指标

1. 量表评分。治疗前和治疗4周后,采用疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)评估患者疼痛缓解情况,分值范围0~10,分值越高患者疼痛

越剧烈。采用 Lysholm 膝关节评分量表评估患者膝关节功能恢复情况,总分 100 分,得分越高表示膝关节功能越佳。采用日常生活活动量表(activities of daily living, ADL)对患者日常生活质量进行评估,满分 100 分,得分越高表示日常生活质量越高。

2. 血清指标测定。采用酶联免疫吸附法检测血清基质 MMP-1、COMP(南京卡米洛生物工程有限公司);采用 Thermo Scientific HAAKE 型血液流变仪(赛默飞世尔科技)检测两组 ESR;采用 ELISA 法检测血清 IL-1 水平,采用硝酸还原酶法检测 NO 水平(深圳子科生物科技有限公司)

3. 统计两组在治疗过程中发生的并发症,包括关节内血肿、关节肿痛、关节感染、患肢静脉炎等,并计算不良反应发生率。

五、统计学分析

数据采用 SPSS 21.0 进行处理,并发症以频数(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;VAS、ADL 及 Lysholm 评分, MMP-1、COMP、ESR 水平, IL-1 和 NO 水平均以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,两组比较采用 *t* 检验,治疗前后比较采用配对 *t* 检验。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

结 果

两组患者性别、年龄、病程、单侧或双侧病变、合

并疾病等一般资料差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性(表 1)。

一、两组治疗前后 VAS、ADL 及 Lysholm 评分比较

治疗 6 个月后,两组 ADL 及 Lysholm 评分较治疗前显著升高,治疗后观察组高于对照组( $t = 9.175, 11.690, P < 0.05$ );治疗 4 周后, VAS 评分较治疗前显著降低,治疗后观察组低于对照组( $P < 0.05$ )(表 2)。

二、两组治疗前后 MMP-1、COMP 和 ESR 水平比较

治疗 4 周后,两组 MMP-1、COMP 和 ESR 水平较治疗前显著降低,治疗后观察组低于对照组( $P < 0.05$ )(表 3)。

三、两组治疗前后 IL-1 和 NO 水平比较

治疗 4 周后,两组 IL-1 和 NO 水平较治疗前显著降低,治疗后观察组低于对照组( $P < 0.05$ )(表 4)。

四、两组术后并发症发生情况比较

治疗 4 周后,观察组并发症发生率为 5.56%,与对照组(16.67%)相比,差异无统计学差异( $\chi^2 = 2.352, P > 0.05$ )(表 5)。

表 1 基本资料 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(年)	部位 (左/右/双)	合并症 (高血压/糖尿病/心脏病)
对照组	54	38/16	72.7 ± 5.4	5.4 ± 2.8	21/18/15	28/22/14
观察组	54	37/17	72.0 ± 5.3	5.4 ± 3.0	22/19/13	26/19/15
统计值		$\chi^2 = 0.044$	$t = 0.722$	$t = 0.107$	$\chi^2 = 0.193$	$\chi^2 = 0.199$
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 两组治疗前后 VAS、ADL 及 Lysholm 评分比较 [分 ( $\bar{x} \pm s$ ) ]

组别	例数	VAS 评分		ADL 评分		Lysholm 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	54	7.0 ± 1.8	1.5 ± 0.5 <sup>a</sup>	63.4 ± 8.7	94.2 ± 5.6 <sup>b</sup>	56.8 ± 4.3	87.6 ± 6.2 <sup>c</sup>
对照组	54	7.0 ± 1.9	3.2 ± 1.4 <sup>d</sup>	64.5 ± 8.4	84.1 ± 5.7 <sup>e</sup>	57.3 ± 4.3	73.9 ± 6.1 <sup>f</sup>
<i>t</i> 值		0.142	8.701	0.648	9.175	0.615	11.690
P 值		>0.05	<0.001	>0.05	<0.001	>0.05	<0.001

注: VAS 评分 - 视觉模拟评分; ADL 评分 - 日常生活活动量表; <sup>a</sup>-与治疗前相比  $t = 21.634, P < 0.001$ ; <sup>b</sup>-与治疗前相比  $t = -21.875, P < 0.001$ ; <sup>c</sup>-与治疗前相比  $t = -29.997, P < 0.001$ ; <sup>d</sup>-与治疗前相比  $t = 11.832, P < 0.001$ ; <sup>e</sup>-与治疗前相比  $t = -14.188, P < 0.001$ ; <sup>f</sup>-与治疗前相比  $t = -16.345, P < 0.001$

表3 两组治疗前后 MMP-1、COMP 水平和 ESR 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	MMP-1(ng/L)		COMP(ng/L)		ESR(mm/h)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	54	423.5 ± 22.1	92.7 ± 14.7 <sup>a</sup>	4.2 ± 0.6	2.8 ± 0.4 <sup>b</sup>	24.1 ± 8.8	10.1 ± 4.7 <sup>c</sup>
对照组	54	420.7 ± 26.4	179.4 ± 19.2 <sup>d</sup>	4.1 ± 0.6	3.2 ± 0.5 <sup>e</sup>	24.0 ± 9.0	15.8 ± 6.3 <sup>f</sup>
<i>t</i> 值		0.613	26.284	0.866	4.591	0.088	9.358
<i>P</i> 值		>0.05	<0.001	>0.05	<0.001	>0.05	<0.001

注: MMP-1-基质金属蛋白酶-1; COMP-软骨寡聚基质蛋白; ESR-血沉; <sup>a</sup>-与治疗前相比  $t=91.584, P<0.001$ ; <sup>b</sup>-与治疗前相比  $t=14.267, P<0.001$ ; <sup>c</sup>-与治疗前相比  $t=10.312, P<0.001$ ; <sup>d</sup>-与治疗前相比  $t=54.320, P<0.001$ ; <sup>e</sup>-与治疗前相比  $t=8.468, P<0.001$ ; <sup>f</sup>-与治疗前相比  $t=5.485, P<0.001$

表4 两组治疗前后 IL-1 和 NO 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	IL-1(ng/L)		NO( $\mu$ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	54	67 ± 10	30 ± 7 <sup>a</sup>	46 ± 7	20 ± 3 <sup>b</sup>
对照组	54	67 ± 10	37 ± 9 <sup>c</sup>	46 ± 7	29 ± 6 <sup>d</sup>
<i>t</i> 值		0.183	5.023	0.392	10.508
<i>P</i> 值		>0.05	<0.001	>0.05	<0.001

注: IL-1-白介素-1; NO-一氧化氮; <sup>a</sup>-与治疗前相比  $t=22.274, P<0.001$ ; <sup>b</sup>-与治疗前相比  $t=25.087, P<0.001$ ; <sup>c</sup>-与治疗前相比  $t=16.386, P<0.001$ ; <sup>d</sup>-与治疗前相比  $t=13.550, P<0.001$

表5 两组术后并发症发生情况比较 [例(%)]

组别	例数	关节内血肿	关节胀痛	患肢静脉炎	创口感染	总发生率
观察组	54	1(1.85)	1(1.85)	1(1.85)	0(0.00)	3(5.56)
对照组	54	2(3.70)	4(7.41)	2(3.70)	1(1.85)	9(16.67)
$\chi^2$ 值		-	-	-	-	2.352
<i>P</i> 值		-	-	-	-	0.127

## 讨论

KOA的阶梯治疗方案是目前的共识,早中期KOA均以保膝治疗为主<sup>[5]</sup>,包括SH关节腔内注射、AD等。

AD通过对关节内坏死组织及炎症介质的清除,消除致痛因素、恢复关节面平整性、清除机械性障碍等。但亦有实验显示,关节内冲洗会导致软骨内的蛋白聚糖丢失<sup>[6]</sup>。

SH是一种常用的关节内注射增粘剂,KOA患者的自体透明质酸(hyaluronic acid,HA)质量下降,致滑膜液的弹性和黏度降低,外源性HA的补充治疗效果肯定。李桂叶等<sup>[7]</sup>发现,SH具有潜在的改善软骨代谢的作用。Booij等人<sup>[8]</sup>的研究显示,术后6周,AD联合SH组疼痛缓解及功能恢复显著优于单纯关节镜组,原因可能是AD的冲洗步骤去除了原透明质酸层,而SH注射缓解了这一过程。本研究中,观察组的ADL及Lysholm评分均显著高于对照组,而VAS评分低于对照组。严文琪和顾光

丽<sup>[9-10]</sup>的研究显示,AD术后注射SH可显著减轻膝关节疼痛,提高关节功能。本研究结果也与既往研究相互印证,AD与SH注射在一定程度上有协同的作用,临床上可以尝试。

AD与SH注射的并发症包括关节感染、肿胀、关节内出血等。本研究中观察组的并发症例数高于对照组,但差异无统计学意义,作者认为这可能是样本量较小导致的偏移,临床中尚需谨慎。

IL-1在KOA的进展中介导多种炎症反应,NO参与关节软骨的破坏过程;本研究中它们在KOA患者的关节液和血清中均明显升高<sup>[11]</sup>。MMP-1是催化胶原降解的限速酶,由滑膜产生,在KOA中的表达显著上调<sup>[12]</sup>;COMP是软组织胞外基质的重要组成部分,在血清中的水平与软骨破坏进展程度呈正相关<sup>[13]</sup>。肖容<sup>[14]</sup>的研究显示,SH能降低KOA患者软骨组织破坏相关指标水平。

本研究中,治疗后IL-1、NO和ESR均有降低,且观察组为甚。这可能是AD直接清除炎性介质,而SH注射降低软骨磨损,减轻炎症反应。治疗后

MMP-1、COMP 均有下降,且观察组更甚,这可能是 IL-1 水平降低导致 MMP 和 COMP 低表达,亦可能是清除了增生滑膜和破损软骨导致的分泌减低。该结果在一定程度上肯定了 AD 联合 SH 对关节软骨的保护作用。

本研究不足:单中心、单盲、样本量小、证据等级低。未来需大样本、多中心、随机双盲的实验进一步验证。本研究血清学指标为客观测定值,其变化原因及内在关联尚需分子生物学的研究。

综上所述,关节镜下清理术联合透明质酸钠内注射治疗早中期膝关节骨性关节炎能在短期内减轻患膝疼痛,促进关节功能恢复,抑制炎症反应,改善软骨代谢,提高患者生活质量,是一种可选的临床治疗方法,但长期效果尚需进一步验证。

### 参 考 文 献

- [1] Hussain SM, Neilly DW, Baliga S, et al. Knee osteoarthritis: a review of management options [J]. *Scott Med J*, 2016, 61(1): 7-16.
- [2] 孙仁义,贾堂宏. 关节腔内注射透明质酸钠与富血小板血浆治疗膝关节骨性关节炎的比较 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(14): 2164-2169.
- [3] 邱皓,陈诗谋,翁政,等. 富血小板血浆干预膝关节骨性关节炎模型兔关节软骨和滑膜的改变 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(14): 2205-2210.
- [4] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018年版) [J]. *中华骨科杂志*, 2018, 38(12): 705-715.
- [5] 董伟强,白波,谢诗涓. 关节镜下有限清理术治疗膝关节骨性关节炎 50 例报告 [J/CD]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2007, 1(2): 139-141.
- [6] Cynthia FP, Johannes F, Kai H, et al. Predicting the knee adduction moment after high tibial osteotomy in patients with medial knee osteoarthritis using dynamic simulations [J]. *Knee*, 2019, 1(7): 19-22.
- [7] 李桂叶,马丽. 软骨寡聚基质蛋白在软骨破坏诊断中的意义 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2009, 13(10): 712-713.
- [8] Boonij MJ, Richards R, Harlaar J, et al. Effect of walking with a modified gait on activation patterns of the knee spanning muscles in people with medial knee osteoarthritis [J]. *Knee*, 2019, 24(8): 167-170.
- [9] 严文琪,王凯,白文斌,等. 关节镜清理术联合透明质酸钠治疗膝骨性关节炎对关节液炎症因子水平及膝功能的影响 [J]. *中国医药*, 2018, 13(7): 1075-1079.
- [10] 顾光丽,孙丽华,胡丽华,等. 康复训练联合膝关节腔注射治疗中老年膝关节骨性关节炎的临床疗效 [J]. *贵州医科大学学报*, 2019, 44(9): 1109-1112.
- [11] Vijay BV, Atul LB, Thomas PS, et al. Management of knee osteoarthritis: knee lavage combined with hyaluronate versus hyaluronate alone [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2003, 84(5): 634-637.
- [12] Heybeli N. Intra-articular Sodium hyaluronate injections after arthroscopic debridement for osteoarthritis of the knee: a prospective, randomized, controlled study [J]. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2008, 42(4): 221-227.
- [13] Cynthia FP, Johannes F, Kai H, et al. Predicting the knee adduction moment after high tibial osteotomy in patients with medial knee osteoarthritis using dynamic simulations [J]. *Knee*, 2019, 1(7): 19-22.
- [14] 肖容. 透明质酸钠对老年膝骨性关节炎的治疗效果 [J]. *国际老年医学杂志*, 2019, 40(4): 218-221.

(收稿日期:2020-03-06)

(责任编辑:张姝江、林敏颖)

许伟鹏,徐志强,吴峰,等. 关节镜清理联合透明质酸钠治疗膝骨性关节炎的短期疗效 [J/CD]. *中华关节外科杂志(电子版)* 2020, 14(3): 370-374.