短篇论著

文章编号:1000-5404(2010)23-2562-03

低频脉冲超声治疗膝骨关节炎疗效分析

唐 进,黄良库,李 东,徐西东,陈世荣 (400016 重庆,重庆医科大学附属第二医院骨科)

【摘要】 目的 观察低频脉冲超声对膝骨关节炎(knee osteoarthritis,KOA)治疗的疗效。方法 总结2008年6月至2009年6月门诊和住院按疗程治疗的膝关节骨关节炎患者246例。将患者按随机化区组设计分为低频脉冲超声加口服塞来昔布胶囊治疗组(A组)86例、单纯低频脉冲超声治疗组(B组)80例和口服药物组(C组,口服塞来昔布胶囊)80例。对比观察3组患者治疗前和治疗8周后的VAS评分、Lequence评分、关节液炎症介质指标(IL-1、MMP-9)。结果 治疗8周后,针对疼痛的VAS评分,A组总有效率93.0%,B组83.8%,C组75.0%,3组间疗效有统计学差异($P<0.05$)。针对关节活动情况的Lequence评分,A组总有效率87.2%,B组76.3%,C组68.8%,3组间疗效有统计学差异($P<0.05$)。治疗前后IL-1、MMP-9的变化量A组分别为(51.30±9.29)pg/ml和(49.23±8.45)ng/ml;B组(39.21±10.62)pg/ml和(40.12±7.36)ng/ml;C组(34.06±9.98)pg/ml和(33.78±10.02)ng/ml;A组各项观察指标均有明显改善,与B、C组比较差异有统计学意义($P<0.01$),B组和C组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 低频超声治疗骨关节炎可明显减轻关节局部的症状,缓解关节肿胀,增加关节的活动度,减轻关节炎症,疗效优于单用口服药物和单纯低频超声治疗,提示二者可能有协同作用。

【关键词】 低频脉冲超声;膝骨关节炎;VAS评分;Lequence评分;IL-1;MMP-9

【中图法分类号】 R454.3;R684.3 【文献标志码】 A

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种以软骨改变、关节软骨损伤、骨组织肥大、骨赘形成为特征的骨关节病变,严重影响着患者的生活,是最常见的关节慢性进行性疾病。目前临床对于骨关节炎的治疗方法多种多样,但不论是药物治疗还是手术治疗,都存在各自的不足和局限。低频脉冲超声(low-frequency pulsed ultrasound,LFPU)是近年来出现的新型治疗方法,已经被证明能促进全层关节软骨缺损修复,在缺损部位形成透明软骨样修复组织[1,2],并能延缓实验性早期骨关节炎的病变进展[3]。本研究进一步通过低频脉冲超声治疗膝关节骨关节炎,探讨LFPU的临床效果及对关节液中某些炎症介质(IL-l、MMP-9)的影响,进而初步了解LFPU治疗骨关节的一些机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

总结分析我院2008年6月至2009年6月骨科门诊和住院按疗程治疗的患者246例,均符合1995年美国风湿病学会(ACR)推荐的膝OA诊断标准。其中男性91例,女性155例,年龄43~78岁,平均59.8岁;病程3~22年,平均12.4年。将患者按随机化区组设计分为3组:A组:低频脉冲超声加口服塞来昔布胶囊治疗组86例;B组:单纯低频脉冲超声治疗组80例;C组:口服药物治疗组(塞来昔布胶囊)共80例。所有患者均知情同意和配合,并坚持定期随诊。3组在年龄、性别、病情所处的时期(根据患者膝关节X线摄片分期,符合Ⅰ~Ⅲ期)差异均无统计学意义($P>0.05$)。LFPU治疗仪:又称超声关节炎治疗仪,由重庆融海超声医学工程研究中心有限公司提供。塞来昔布胶囊(Celecoxib Capsules):辉瑞制药有限公司,系特异抑制环氧化酶-2(COX-2)的非甾体抗炎药,0.2 g/片。

1.2 骨关节炎诊断标准及患者纳入标准和剔除标准

患者的纳入标准:①符合膝关节骨关节炎的诊断标准;②局部疼痛VAS评分≥3分;③年龄≥38岁;④根据患者膝关节X线摄片分期,符合Ⅰ~Ⅲ期。

患者的排除标准:①局部皮肤有破溃、感染、大疱等皮肤病;②局部有严重手术或外伤性瘢痕;③合并胶原结缔组织疾病;④合并全身严重的骨质疏松;⑤合并语言听、说障碍或不能配合医生治疗者;⑥既往有"晕针"现象者。

1.3 治疗方法

低频脉冲超声治疗流程:询问病史,填写病历报告表,标记号膝眼及内外侧关节间隙,设置好治疗仪器的各项治疗参数,于治疗区域喷涂酒精,轻微摩擦涂匀,每个治疗头下涂抹约2 ml耦合剂,将超声治疗头固定架固定于膝眼及内外侧关节间隙处,调节松紧带,以治疗头紧贴皮肤不滑动为度,保证治疗头与皮肤紧密结合,开始治疗,先用疼痛治疗头治疗15 min后,改用康复治疗头,用上述同样方法再治疗20 min。完成1周治疗后,以后每天仅用康复治疗头治疗20 min,疗程为8周。

口服塞来昔布胶囊方法:A、C组患者均每天早晨服用塞来昔布胶囊0.2 g,疗程为8周。

1.4 临床疗效评估方法

在治疗前、治疗后8周时记录VAS评分、Lequence评分、关节液炎症介质指标(IL-1、MMP-9)作为疗效判断指标。

疗效指数=(治疗前VAS评分-治疗后VAS评分)/(治

【通信作者】 陈世荣,E-mail:chensr128@sina.com

疗前VAS评分）×100%，计算出疗效指数，并评估其效果。所有受试者在治疗后，密切随访，观察病变的转归情况。显效：疗效指数70%～100%；有效：疗效指数30%～70%；无效：疗效指数<30%；总有效率=显效率+有效率。

针对关节运动功能改善程度作为本次疗效研究的另一评估标准。关节活动情况根据公式：Lequesne疗效指数=（治疗前总评分－治疗后总评分）/治疗前总评分×100%，计算出Lequesne疗效指数，并评估其效果。显效：Lequesne疗效指数75%～100%；有效：Lequesne疗效指数25%～75%；无效：Lequesne疗效指数<25%；总有效率=显效率+有效率。

膝关节液抽取：患者取仰卧位，膝关节尽可能伸直，从髌骨内缘中点进针，针的方向可以向上或向下，进入关节腔后，抽出关节液2～3 ml，立即置无菌离心管中，在4 ℃条件下2 000 r/min离心10 min，取上清液通过采用双抗体夹心ABC-ELISA法检查患者治疗前及治疗8周后关节液中IL-1、MMP-9含量变化。

1.5 统计学分析

采用SPSS 15.0统计学软件，对计数资料用χ^2检验，计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，用t检验。

2 结果

2.1 患者治疗情况

临床治疗过程中所有患者未出现治疗部位皮肤红肿、水疱等不良反应；有1例患者察因精神紧张，出现头晕、乏力等现象，立即停止治疗，给予平躺、吸氧、口服葡萄糖等处理后缓解。

2.2 VAS评分比较

经过1个疗程的疗效观察，A组总有效率93.0%（80/86），B组总有效率83.8%（67/80），C组总有效率75.0%（60/80）；3组间疗效有统计学差异（$P<0.05$），A组疗效明显优于B组及C组，B组疗效优于C组。

2.3 Lequence评分比较

经过1个疗程的疗效观察，A组总有效率为87.2%（75/86），B组为76.3%（61/80），C组为68.8%（55/80），3组间疗效有统计学差异（$P<0.05$），A组疗效明显优于B组及C组，B组疗效优于C组。

2.4 关节液炎症介质指标比较

经过1个疗程的治疗，3组间疗效差异有统计学意义（$P<0.05$，表1），A组疗效明显优于B组及C组（$P<0.01$），B组疗效优于C组（$P<0.05$）。

表1 3组治疗前后IL-1、MMP-9变化量的比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	IL-1变化量（pg/ml）	MMP-9变化量（ng/ml）
A组	22	51.30±9.29	49.23±8.45
B组	17	39.21±10.62[ab]	40.12±7.36[ab]
C组	18	34.06±9.98[a]	33.78±10.02[a]

a：$P<0.01$，与A组比较；b：$P<0.05$，与C组比较

2.5 患者随访情况

对206例患者进行了12个月的疗效随访，主要针对VAS评分，失访40例，C组关节疼痛缓解较迟，多数患者需间断服用抗炎镇痛药缓解症状；B组患者疗效较好，43例未见复发，有17例患者半年后自动要求第2个疗程，再次治疗巩固疗效；A组患者有13例半年后因疼痛要求重复第2个疗程。要求重复治疗者，大多数骨质增生比较重，关节退变明显，或为体力劳动者，均有过度使用膝关节姿势。

3 讨论

膝关节骨性关节炎是OA的一部分，治疗方法以非手术治疗为主。超声治疗的效应主要包括以下4种：机械效应、空化作用、热效应、化学效应。超声波的作用可促使发生或加速某些化学反应。由于高频超声难以渗透到关节腔，因而应用低频超声波，在比较低吸收率的情况下能保证超声波振动经过关节，使之直接作用于关节软骨、关节囊和滑膜。塞来昔布胶囊为选择性的COX-2抑制剂，是目前临床上广泛使用的非甾体类抗炎药，故本研究中选择塞来昔布胶囊。

低频脉冲超声作用于关节软骨、关节囊和滑膜，可改变膜电位使离子和胶体通透性增强，促进血液循环，软化组织，刺激细胞功能，加速化学反应，加强新陈代谢，影响酶的功能和生物活性物质含量，改变组织pH，降低感觉神经的兴奋性，提高痛阈，从而达到治疗效果。本研究提示LFPU对膝OA评价指标如VAS评分、Lequesne评分、液炎症介质指标均有改善。

由于关节软骨的自我修复能力有限，软骨的损伤又是骨关节炎的基本病变，而LFPU已经被证明能促进全层关节软骨缺损修复，在缺损部位形成透明软骨样修复组织[1,2,4]。因而促进关节软骨损伤的愈合与再生，是LFPU从根本上延缓骨关节炎的发展。MMP-9具有降解变性Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型胶原明胶的特异能力，是一种糖化蛋白酶，由间质细胞分泌[5]。MMP-9是骨性关节炎发病过程中较重要的生物学指标，关节液MMP-9水平随着骨性关节炎病情加重逐渐增高[6]。LFPU通过增强细胞代谢功能[7]，促进软骨细胞合成蛋白多糖、硫酸软骨素[8]等软骨基质成分，抑制软骨降解酶的产生，减少软骨细胞损伤及软骨基质的降解，促进了软骨修复，改善关节活动，缓解关节疼痛，延缓骨关节炎的病理改变。

膝骨关节炎患者关节液中含有大量的细胞因子，其中有代表性的是IL-1。IL-1在KOA中主要参与上调内皮细胞粘附分子受体表达，以及促进胶原酶和其他中性蛋白酶合成，从而增强滑膜和滑液内炎症反应，促进滑膜细胞增生，正常状态下其含量保持平衡；失衡时，产生免疫病理反应，在引起骨和软骨破坏及关节液紊乱中起着重要作用。IL-1在KOA患者关节液中的含量较正常高，其含量与关节病变的程度呈正相关，与KOA滑膜炎性病变、关节软骨基质降解及干扰软骨细胞功能密切相关[9]。LFPU能够促进血液中的小分子

物质向关节滑液内弥散,并可能增加关节滑液的渗出,可促使炎症介质与其他致痛递质得以迅速降解或清除,又减少了炎症介质的产生和释放。本研究结果提示 LFPU 可以降低 KOA 患者关节液中 IL-1 的产生,进而减缓滑膜炎性病理改变及关节软骨的退变,缓解关节疼痛及改善关节活动。因此,改善关节软骨的营养及减少炎症介质的产生也可能是 LFPU 的重要机制。

本研究结果也表明,口服药物加低频超声治疗优于单用口服药物和单纯低频超声治疗,提示二者可能有协同作用,但不排除 2 组效果的叠加。由于低频超声治疗骨关节炎的具体作用靶点及作用的途径尚不完全明确,还有待于深入研究。

参考文献:

[1] Cook S D, Salkeld S L, Popich-Patron L S, *et al*. Improved cartilage repair after treatment with low-intensity pulsed ultrasound[J]. Clin Orthop Relat Res, 2001, 391(Supp1): S231 - S243.

[2] Jia X L, Chen W Z, Zhou K, *et al*. Effects of low-intensity pulsed ultrasound in repairing injured articular cartilage[J]. Chin J Traumatol, 2005, 8(3): 175 - 178.

[3] 周崑, 周伟, 贾小林, 等. 超声对实验性早期兔膝关节骨关节炎的作用[J]. 重庆医科大学学报, 2008, 33(1): 6 - 8, 17.

[4] 贾小林, 陈文直, 周伟, 等. 低强度脉冲超声对关节软骨缺损修复影响的初步观察[J]. 中国超声医学杂志, 2003, 19(12): 889 - 891.

[5] Fujiki M, Shineha J, Yamanokuchi K, *et al*. Effects of treatment with polysulfated glycosaminoglycan on serum cartilage oligomeric matrix protein and C-reactive protein concentrations, serum matrix metalloproteinase-2 and -9 activities, and lameness in dogs with osteoarthritis [J]. Am J Vet Res, 2007, 68(8): 827 - 833.

[6] 蒋太军. 骨性关节炎膝关节液及血清中 MMP-9、TNF-α 水平检测及意义[J]. 西南国防医药, 2009, 19(4): 380 - 382.

[7] Warden S J, Favaloro J M, Bennell K L, *et al*. Low-intensity pulsed ultrasound stimulates a bone-forming response in UMR-106 cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 286(3): 443 - 450.

[8] Nishikori T, Ochi M, Uchio Y, *et al*. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on proliferation and chondroitin sulfate synthesis of cultured chondrocytes embedded in Atelocollagen gel[J]. J Biomed Mater Res, 2002, 59(2): 201 - 206.

[9] Kaneko S, Satoh T, Chiba J, *et al*. Interleukin-6 and interleukin-8 levels in serum and synovial fluid of patients with osteoarthritis[J]. Cytokines Cell Mol Ther, 2000, 6(2): 71 - 79.

(收稿 2010-07-02 修回 2010-08-03)

(编辑 张 维)

(上接 2555 页)

2 讨论

甲状腺功能减退起病多较缓,病变累及多系统,早期临床表现不典型,容易造成误诊、漏诊。此 2 例患者均有肌肉疼痛、乏力以及心肌酶谱异常,临床上容易误诊为横纹肌溶解、多发性肌炎;临床医师思路狭窄、临床资料收集不全面以及未进行必要的辅助检查是造成误诊的又一原因。

此 2 例病例分别为继发性甲状腺功能减退及原发性甲状腺功能减退的代表,不管是继发还是原发性甲状腺功能减退都明显引起心肌酶谱的升高。FT_3是甲状腺激素在细胞内发挥生理作用的活性形式,对全身几乎所有的器官都有作用,能与线粒体上的受体结合,提高线粒体呼吸链电子传递效能,促进能量合成;还能够直接激活细胞膜钠泵、钙泵和肌浆网(SR)钙泵,调节钠和钙离子代谢,因此甲状腺功能减退时,由于 FT_3降低,上述离子泵活性降低,造成细胞内高钠钙超载。由于细胞内 Na^+和 Ca^+的增高,造成心肌细胞水肿和钙超载,蛋白水解酶释放和自由基产生增加,导致组织间有黏液物质积聚。甲状腺功能减退患者间质黏液水肿从而引起细胞破裂、坏死,导致血中 CK、CK-MB、LDH、HBDH 等心肌酶升高。对于甲状腺功能减退引起心肌酶谱异常尤其引起 CK 高可能有以下因素:①甲状腺素分泌不足,全身的组织细胞核酸与蛋白质合成、代谢及酶系统的活性均减弱,酸性黏多糖及黏蛋白在全身所有肌肉组织沉积,可出现肌细胞间质水肿,肌纤维肿胀甚至断裂坏死,导致肌酶自细胞内溢出[1,2]。②T_3可激发 CK 的部分清除,甲状腺功能减退时 T_3减少,CK 清除率下降导致血清 CK 增高,甲状腺功能减退时"CK-活动因子"导致肌膜通透性增加,且甲状腺功能减退时 ATP 缺乏、体温过低均可导致肌肉释放 CK 增加,且甲状腺激素降低使 CK 总活性降低,机体代偿使 CK 增高[3]。

Huerta-Alardin 等[4]报道甲状腺功能减退患者随着 FT_3升高,患者症状逐渐改善及 CK 逐渐下降,予左甲状腺素片治疗第 8 天症状消失及 CK 恢复正常。陈雪茹等[5]报道甲状腺功能减退患者的心肌酶谱(CK、CK-MB、LDH、AST)均与 FT_3、FT_4水平呈负相关,与 TSH 水平呈正相关,对于 CK、LDH 及它们的同工酶的评估在横纹肌溶解及多发性肌炎常常被使用,然而甲状腺功能减退也引起 CK、LDH 及其同工酶的异常。因此,血清心肌酶谱的测定对甲状腺功能减退的疗效观察和预后的估计具有一定的临床意义,应用甲状腺激素替代治疗可显著降低心肌酶谱水平。对临床上以心肌酶谱升高为主要表现的不典型甲状腺功能减退患者,我们应及早测定甲状腺功能,以免误诊、漏诊、延缓诊断治疗。

参考文献:

[1] Kahadi U M, Kumar S P. Pericardial effusion in primary hypothyroidism[J]. Am Heart J, 1990, 120(6 Pt 1): 1393 - 1395.

[2] 裴玉梅, 房辉, 阎玉芹, 等. 甲状腺功能减退大鼠心肌细胞形态计量学研究[J]. 中国体视学与图像分析, 2002, 7(4): 220 - 223.

[3] LeMar H J Jr, West S G, Garrett C R, *et al*. Covert hypothyroidism presenting as a cardiovascular event[J]. Am J Med, 1991, 91(5): 549 - 552.

[4] Huerta-Alardin A L, Varon J, Marik P E. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis—overview for clinicians[J]. Crit Care, 2005, 9(2): 158 - 169.

[5] 陈雪茹,董艳,刑惠莉,等. 原发性甲状腺功能减退症患者心肌酶谱与左心室结构的改变[J]. 中国医师杂志,2005,7(11): 1500 - 1501.

(收稿 2010-10-08 修回 2010-10-18)

(编辑 王小宴)