

关节腔臭氧注射治疗膝关节骨性关节炎对关节液中白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 的影响*

周 钰¹ 杨晓媛¹ 许晓冬¹ 马小芳¹ 张俊华¹ 温 静² 余志银¹

膝关节骨性关节炎又称膝退行性骨关节炎(osteoarthritis, OA),是一种以关节软骨病变为特征的慢性关节疾病,其主要特征症状表现为膝关节的慢性疼痛和不同程度的功能障碍。常见于中老年人及运动员等,是临床上最常见的一种关节疾患。目前国内外对于膝关节OA的治疗,仍侧重于缓解症状、保存或改善关节功能,直到今天,也没有任何药物或者外科手术能确切改变膝关节OA的发病进程。近些年对细胞因子的研究发现,其在OA的发病过程中起主要作用,其中白细胞介素-1(interleukin, IL-1)及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)是参与关节病变的主要细胞因子和炎性介质,是炎性反应的重要调节剂^[1]。随着臭氧疗法的兴起,臭氧注射疗法也被用于膝关节OA的治疗^[2-3],本研究中我们观察关节腔臭氧注射对关节液中细胞因子IL-1 β 、TNF- α 含量的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2009年1月—2011年1月的门诊及住院确诊为膝OA的患者60例,其中男性22例,女性38例。按随机数字表分为2组。关节腔透明质酸钠注射治疗组30例,男性10例,女性20例;平均年龄(62.17 $\pm$ 6.63)岁;平均病程(46.17 $\pm$ 17.96)个月;单膝患者25例,双膝患者5例。臭氧关节腔注射治疗组30例,男性12例,女性18例;平均年龄(61.49 $\pm$ 9.22)岁;平均病程(45.53 $\pm$ 13.75)个月;单膝患者26例,双膝患者4例。两组患者一般资料比较差异无显著性意义($P>0.05$)。

1.2 诊断标准

按照美国风湿病学会2001年制定膝OA诊断标准。膝关节疼痛患者有下列7项中的3项:①年龄 ≥ 50 岁;②晨僵 < 30 min;③关节活动时有关节响声;④膝部检查示骨性肥大;⑤有骨压痛;⑥无明显滑膜升温;⑦放射学检查有骨赘形成。

膝关节疼痛患者有下列9项中的5项:①年龄 ≥ 50 岁;②

晨僵 < 30 min;③关节活动时有关节响声;④膝检查示骨性肥大;⑤有骨压痛;⑥无明显滑膜升温;⑦血沉 < 40 mm/h;⑧类风湿因子(RF) $< 1:40$ 。⑨滑膜液有骨关节炎征象。

1.3 纳入标准及排除标准

纳入标准:①符合诊断标准;②治疗过程中同意放弃其他治疗措施;③依从性好,签署知情同意书者。排除标准:①合并严重的心脑血管及有显著脏器器质性病变者;②合并有恶性肿瘤的患者;③合并有半月板破裂、关节腔游离体及有交锁征者;④关节间隙显著狭窄或关节间形成骨桥连接而呈骨性强直者;⑤合并有类风湿性关节炎、痛风、骨结核、骨髓炎或急性膝关节创伤及血管神经损伤患者;⑥有膝关节手术史、严重创伤者;⑦精神疾病患者;⑧臭氧过敏或透明质酸钠过敏者;⑨膝关节周围有皮肤感染者。

1.4 治疗方法

关节腔玻璃酸钠注射治疗组予以关节腔玻璃酸钠注射,每膝每次25mg,每周1次,共5周;臭氧关节腔注射治疗组予以臭氧关节腔注射,每膝每次20ml,浓度40 μ g/ml,每周2次,共5周。所有临床治疗患者均进行膝关节骨性关节炎康复的健康教育(包括减肥、股四头肌肌力锻炼、非负重下膝关节屈伸训练、避免过多上下楼等)。玻璃酸钠注射液(25mg/支,阿尔治,日本第一制药株式会社)。

1.5 观察指标

膝关节功能美国特种外科医院(HSS)评分^[4]、疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)^[5]、关节液中白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量。关节液收集和保存方法:治疗前和疗程结束后一周常规关节腔穿刺,首先注射生理盐水5ml,关节屈伸活动1min后回抽2ml,并留于血清管中,2h内在4500转/min条件下离心10min,留取上清液分装于Eppendorf管中,快速冷冻,置-70 $^{\circ}$ C低温冰箱保存待测。关节液中IL-1 β 和TNF- α 含量检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA),测定程序按照试剂盒操作说明书进行操作。IL-1 β 、TNF- α 酶联免疫试剂盒(武汉博士德生物

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2012.01.021

*基金项目:宁夏回族自治区自然科学基金资助项目(NZ09158)

1 宁夏回族自治区人民医院,银川,750021; 2 宁夏医科大学

作者简介:周钰,男,博士,副主任医师;收稿日期:2011-04-07

工程有限公司);医用臭氧发生器(德国赫尔曼)。

1.6 统计学分析

使用SPSS14.0软件进行数据处理;各组自身治疗前后比较使用配对 t 检验,组间比较使用单因素方差分析,检验水准取 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

见表1。两组患者治疗前后自身比较,VAS评分、HSS评分及IL-1 β 、TNF- α 含量差异均有显著性意义($P<0.001$)。两组患者治疗前后组间比较,VAS评分、HSS评分及IL-1 β 、TNF- α 含量差异均有显著性意义($P>0.05$)。治疗后,VAS评分臭氧关节腔注射治疗组低于关节腔玻璃酸钠注射治疗组,差异有显著性意义($P<0.05$),HSS评分两组比较差异无显著性($P>0.05$),IL-1 β 和TNF- α 含量均是臭氧关节腔注射治疗组低于关节腔玻璃酸钠注射治疗组,差异有显著性($P<0.001$, $P<0.005$)。

表1 两组患者治疗前后VAS、HSS评分及IL-1 β 、TNF- α 含量比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	玻璃酸钠治疗组		臭氧治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
VAS评分	6.20 $\pm$ 0.76 ^①	3.63 $\pm$ 0.81	6.31 $\pm$ 0.73	2.78 $\pm$ 0.75 ^②
HSS评分	41.94 $\pm$ 9.17 ^①	52.37 $\pm$ 9.51	42.06 $\pm$ 9.05	53.12 $\pm$ 9.02 ^③
IL-1 β (pg/ml)	33.67 $\pm$ 10.32 ^①	27.60 $\pm$ 9.43	33.61 $\pm$ 10.49	19.76 $\pm$ 6.61 ^④
TNF- α (pg/ml)	63.98 $\pm$ 9.07 ^①	55.72 $\pm$ 8.66	64.75 $\pm$ 7.81	47.54 $\pm$ 11.78 ^⑤

①两组治疗前组间比较无明显差异($P>0.05$);②两组治疗后组间比较 $P<0.05$,③两组治疗后组间比较 $P>0.05$,④两组治疗后组间比较 $P<0.001$,⑤两组治疗后组间比较 $P<0.005$ 。

3 讨论

膝OA的发病机制尚未完全明了,在对诸多细胞因子的研究中发现,IL-1 β 、TNF- α 是OA发病进程中合成的主要炎前细胞因子,它们能诱导关节软骨细胞和滑膜细胞,产生其他细胞因子如IL-8、IL-6、白细胞抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)及其本身的产物,也刺激蛋白酶及前列腺素E2的产生,IL-1 β 可以通过诱导能影响软骨细胞的炎性介质来促进软骨退变及抑制软骨修复,最终引导软骨自动降解并最终发展成OA^[6]。TNF- α 是软骨基质降解的重要介质,并且在滑膜炎中起重要作用^[7]。在早中期膝OA的治疗方法中关节腔注射玻璃酸钠是常用的有效治疗方法之一;近些年关节腔注射臭氧亦广泛用于治疗膝OA^[2-3,8]。臭氧(O₃)是一种淡蓝色有特殊臭味的气体,是由3个氧原子组成的强氧化剂。常温下,半衰期约20min,与O₂相比,O₃比重大,易分解和溶于水。

已有研究提示^[9],关节腔注射浓度为35 μ g/ml的医用臭氧

能够减轻退行性关节炎软骨退变,增强机体清除自由基的能力,从而有效防治退行性关节炎,而浓度为70 μ g/ml医用臭氧则引起组织细胞脂质过氧化反应,导致关节软骨组织结构破坏。本研究中选择臭氧浓度为40 μ g/ml。

由本研究的观察结果可以看出关节腔注射玻璃酸钠和臭氧对膝OA均有较好的治疗效果,两种治疗方法在膝关节功能HSS评分方面比较无明显差异,但关节腔注射臭氧的镇痛效果优于注射玻璃酸钠。由于IL-1 β 、TNF- α 能诱导炎性介质产生且与滑膜炎密切相关,从而导致疼痛的产生,本研究中关节腔注射臭氧或玻璃酸钠均能显著降低IL-1 β 、TNF- α 的含量,这应是其治疗膝OA有效的重要机制,而臭氧注射治疗使IL-1 β 、TNF- α 含量减低的程度较注射玻璃酸钠明显,这可能是臭氧注射治疗镇痛效果好于注射玻璃酸钠的原因。在我们的临床观察中,滑膜炎且关节腔积液明显的患者,臭氧注射治疗较注射玻璃酸钠在消除滑膜炎炎症方面效果更好,但这需要进一步的研究。

综上所述,关节腔注射臭氧治疗膝OA在疼痛控制方面较有优势,其降低膝OA患者关节液中IL-1 β 、TNF- α 的含量可能是镇痛及延缓病情发展的原因之一。在临床治疗运用中,由于臭氧疗法具有操作简单、低浓度时无明显毒副作用、价格相对低廉、治疗效果肯定等优势,值得临床进一步研究应用。

参考文献

- [1] Little CB, Flannery CR, Hughes CE, et al. Cytokine induced metalloproteinase expression and activity does not correlate with focal susceptibility of articular cartilage to degeneration[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2005, 13 (2): 162.
- [2] 梅敦成, 杨庆红, 王云霞. 医用臭氧复合局部痛点阻滞治疗骨性膝关节炎的疗效观察[J]. 中国疼痛医学杂志, 2008, 14(6): 383.
- [3] 张红宇, 高岩峰, 赵卫东, 等. 医用臭氧与透明质酸钠治疗兔膝骨性关节炎的疗效比较[J]. 中国介入影像与治疗学, 2008, 5(5): 338.
- [4] Insall JN, Dorr LD, Scott RO, et al. Rational of the knee society clinical rating system[J]. Clin Orthop Relat Res, 1989, 248: 13-14.
- [5] 宋文阁, 王春亭, 傅志俭, 等. 实用临床疼痛学[M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2008. 10.
- [6] Attur MG, Patel IR, Patel RN, et al. Autocrine production of IL-1 beta by human osteoarthritis-affected cartilage and differential regulation of endogenous nitric oxide, IL-6, prostaglandin E2, and IL-8[J]. Proc Assoc Am Physicians, 1998, 110: 65.
- [7] 顾翔, 杜宁. 细胞因子在骨关节炎软骨退变中的作用[J]. 中国骨伤, 2007, 20(11): 792.
- [8] 孙海涛, 关家文, 贾逢爽, 等. 关节腔内臭氧浴法治疗膝骨性关节炎临床研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2009, 15(3): 183.
- [9] 余斌, 朱权, 胡岩君, 等. 关节内注射医用臭氧对大鼠膝退行性关节炎的影响[J]. 中国矫形外科杂志, 2008, 16(11): 852.