

·临床研究·

运动方式对膝关节骨性关节炎患者运动功能及关节液中NO、MMPs-9水平影响的研究*

潘化平¹ 冯 慧¹ 陈 攻¹ 张园园¹ 孙华明¹

摘要

目的:观察不同运动训练方式对膝关节骨性关节炎患者运动功能以及关节液中NO、MMPs的影响。

方法:96例确诊膝关节骨性关节炎患者分成3组,治疗A组(n=33)采用股四头肌多点等长训练,治疗B组(n=28)采用有氧踏车运动训练,对照C组(n=35)进行日常步行训练,3组均予以常规关节腔注射玻璃酸钠治疗,每周1次,共5周。在治疗前,治疗后第1周及第5周,分别检测关节液中NO、MMPs-9的含量;同时评估患者治疗前后疼痛指数VAS以及膝关节运动功能LKSS、Lysholm膝关节功能评分量表(Lysholm knee score, LKSS)

结果:3组患者治疗前无明显差异。治疗后第1周,关节液NO均有下降($P<0.05$),各组患者疼痛均有缓解($P<0.05$);组间比较无显著差异($P>0.05$);治疗后第5周,关节液中MMPs-9水平A、B两组间比较有显著性差异($P<0.05$),A和B组的运动功能较C组有显著差异($P<0.05$)。

结论:有氧踏车运动能够降低膝关节骨性关节炎患者关节液中MMPs、NO含量,提高膝骨性关节炎患者的运动功能,减轻症状。

关键词 运动功能;膝骨关节炎;一氧化氮;基质金属蛋白酶

中图分类号:R684 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2016)-09-960-04

Effects of different ways of exercise training on the movement function and NO, MMPs-9 in joint fluid in patients with knee osteoarthritis/PAN Huaping, FENG Hui, CHEN Gong, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2016, 31(9): 960—963

Abstract

Objective:To observe the influence of different exercise training ways on motor function and NO, MMPs in joint fluid in patients with knee osteoarthritis.

Method: Ninety-six patients with diagnosis of knee osteoarthritis were divided into three groups, treatment group A with multi-point isometric training on quadriceps, treatment group B with aerobic treadmill exercise training, control group C daily walking training. All patients in three groups were treated with articular cavity injection of sodium hyaluronate, once a week, a total of 5 weeks. Before treatment, 1 week and 5 weeks after treatment, content of NO and MMPs-9 in joint fluid was detected. VAS and knee joint movement function LKSS were taken.

Result: All the parameters had no difference between the three groups before treatment. 1 week after treatment, joint fluid NO decreased ($P<0.05$), pain (VAS score)relieved ($P<0.05$) in every group., There was no significant difference between groups ($P>0.05$), 5 weeks after treatment, plasma levels of MMPs-9 are statistically significant different between groups A and B ($P<0.05$). The movement function(LKSS score) of group A and B significant different from group C ($P<0.05$).

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.09.006

*基金项目:南京市医学科技发展基金项目(YKK14196)

1 南京医科大学附属江宁医院康复医学科,211100

作者简介:潘化平,男,主任医师;收稿日期:2015-08-05

Conclusion: Aerobic treadmill exercise can reduce MMPs, NO content in joint fluid, improve movement function, relieve arthritis symptoms for patients with knee osteoarthritis.

Author's address Department of Rehabilitation Medicine, Nanjing Jiangning Hospital affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, 211100

Key word exercise training; knee osteoarthritis; nitric oxide; matrix metalloproteinases

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是引起中老年人疼痛和伤残的主要原因之一,严重影响老年人生存质量。研究表明,软骨细胞赖以生存的细胞外基质的合成与降解失衡是导致软骨退变的重要原因之一,基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinases, MMPs)在这一过程中起重要作用,是关节滑膜炎症和软骨基质降解中最重要的酶之一^[1]。本研究旨在探讨不同运动方式对KOA患者膝关节滑液中一氧化氮(nitric oxide, NO)、MMPs-9水平的变化以及膝关节运动功能的影响,进而确定较好的运动方法,为临床实践提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

96例轻中度膝关节骨性关节炎患者,男45例,女51例。年龄52—73岁,平均 58.2 ± 8.4 岁;病程10个月—8年,平均21个月。所收集病例均来自2012年9月至2015年3月南京医科大学附属江宁医院康复医学科门诊和住院患者。所有病例均符合下列膝关节骨性关节炎诊断标准。经患者签署知情同意后,采用单盲、随机方法,分为3组:A组股四头肌等长抗阻训练组,33例;B组有氧踏车运动疗法组,28例;对照组C组日常步行活动组,35例。3组患者在VAS, LKSS评分,关节液NO, MMPs-9测定无差异。

1.1.1 诊断标准:美国风湿病学会2001年制定的膝关节骨性关节炎诊断标准:膝关节疼痛患者有下列7项中的3项即可诊断:①年龄大于50岁;②晨僵<30min;③关节活动时响鼓声;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。医学科学国际委员会诊断标准:经X线检查,膝关节骨性关节炎的严重程度分为0级:正常;1级:关节间隙可以变窄,可能的唇样骨赘;2级:有明显的骨赘,可能关节间隙变窄;3级:中等度、多发性骨赘,关节间隙肯定变窄,某些硬化及骨端可能畸形;4级:大量骨赘,关节间隙明显狭窄,严重硬

化,确切骨端畸形。

1.1.2 入组标准:①符合膝关节骨性关节炎诊断标准,骨关节炎的严重程度为1—3级;②45—75岁之间患者;③4周内未有糖皮质激素及其他口服药物治疗者;④患者均知情同意并愿意坚持整个治疗过程者。

1.1.3 排除标准:①不符合上述诊断标准者;②年龄小于45岁或大于75岁者;③4周内使用糖皮质激素及其他口服药物治疗者;④合并严重心脑血管、肝、肾、造血系统疾病者;⑤膝关节骨性关节炎的严重程度为4级;⑥合并类风湿关节炎、痛风、关节结核、化脓性关节炎、大骨节病者;⑦中途退出者。

1.2 治疗方法

所有病例入组后常规给予膝关节腔内注射玻璃酸钠(商品名:施沛特,山东正大福瑞达制药有限公司生产)2ml。注射后被动活动关节,每周1次,连用5周;每位患者根据病情进行单侧或双侧膝关节注射,治疗前、治疗后1周、5周抽取关节滑液。患者取仰卧位,常规消毒、铺巾。关节伸直位,2%利多卡因2—3ml局部麻醉,从髌骨上极外上方或内上方斜向髌骨下关节中心进入关节腔,或关节稍屈曲位,从髌骨下方的髌韧带内侧或外侧关节间隙穿刺进入关节腔。先抽净关节内积液,然后注入玻璃酸钠2ml。抽取的关节液3—5ml,置无菌离心管中,4℃ 2000r/min离心10min,取上清液置-70℃保存待测。

A组采用股四头肌训练椅(常州钱璟医疗器械公司)进行多点等长抗阻训练法进行治疗,训练前测定股四头肌最大收缩力量(10RM)患者坐于股四头肌训练椅上,阻力加在踝关节处,在屈膝10°—40°—70°—100°分别训练,利用生理溢流原理进行股四头肌等长收缩^[2],每次收缩10s,放松10s,各角度10次,阻力采用1RM。B组采用下肢阻力可调式功率车(德国Comsmed公司)运动训练。阻力根据患者运动能力进行设定,运动后第二天肌肉应无明显疲劳感。A、B组每周训练3—5次,每日30min。C组进

行日常步行活动,保证每日连续步行30min以上。

观察指标:所有入组患者在治疗前、治疗后第1周、第5周,进行疼痛(VAS评分)、Lysholm膝关节功能评分量表(Lysholm knee score, LKSS)等评定以及关节液NO、MMPs-9测定。

1.3 功能评定

由2名康复医师进行一般资料记录和相关功能评估。包括肢体围度、肌力、关节活动范围、VAS、LKSS量表等评定,取二者均值,记录。VAS评定:0—10分,没有疼痛0分,剧痛为10分。LKSS评定:满分100分,包括跛行5分,需要支持5分,交锁15分,不稳定感25分,疼痛25分,肿胀10分,上下楼能力10分,下蹲5分,分值越小,表示功能障碍越严重。

1.4 血清NO、MMPs-9测定

按设计时间采集标本。抽取患者关节液3—5ml,标本在采集后2h内离心,取上清液,-70℃深低温保存待测。血清NO表达采用硝酸还原酶法测定。MMPs-9的水平采用双抗夹心酶联免疫吸附法(ELISA法)测定,试剂购自上海沪尚生物科技有限公司,操作按试剂盒说明进行。

1.5 统计学分析

采用SPSS 16.0统计软件,计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 有显著性意义。

2 结果

3组治疗前VAS、LKSS评分、NO、MMPs-9比较无显著性意义($P>0.05$),见表1。3组患者分别于治疗后第1周及第5周进行VAS、LKSS、NO、MMPs-9测定,结果见表2—3。

如表2所示,3组治疗后第1周VAS、LKSS水平均较治疗前改善($P<0.05$),第一周3组间比较无差异性 $P>0.05$ 。第5周3组VAS、LKSS水平均较治疗前改善($P<0.05$),A、B组LKSS较治疗1周及对照组显著下降($P<0.05$),VAS仅B组下降明显($P<0.05$),3组间VAS、LKSS差异有显著性意义($P<0.05$)。

表1 3组治疗前VAS、LKSS评分、NO、MMPs-9测定的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	VAS	LKSS	NO	MMPs-9
A组	33	7.1±2.2	43.8±3.1	152.78±22.66	511.33±112.12
B组	28	6.9±2.1	45.4±4.2	156.33±21.45	509.84±117.03
C组	35	7.3±2.4	43.3±5.4	150.43±26.05	520.89±121.08

各组间差异均 $P>0.05$

表2 3组治疗前后VAS、LKSS比较

组别	例数	治疗前		治疗后第1周		治疗后第5周		
		VAS	LKSS	VAS	LKSS	VAS	LKSS	
A组	33	7.1±2.2	43.8±3.1	3.6±1.8 ^①	53.9±3.1 ^①	2.7±1.9 ^①	69.9±8.2 ^{①②③}	$P<0.01$
B组	28	6.9±2.1	45.4±4.2	3.4±1.9 ^①	57.8±3.1 ^①	1.5±2.0 ^{①②③}	77.2±6.1 ^{①②③}	$P<0.01$
C组	35	7.3±2.4	43.3±5.4	4.3±1.4 ^①	51.3±3.1 ^①	3.7±2.2 ^①	53.8±5.7 ^①	$P<0.05$
		$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.01$	

①与治疗前比较 $P<0.05$,②与治疗1周比较 $P<0.05$,③与对照组比较 $P<0.05$

如表3所示,3组治疗后第1周NO水平均较治疗前下降($P<0.05$),MMPs含量仅B组下降明显($P<0.05$),第一周3组间比较无差异性 $P>0.05$ 。第5周3组MMPs均较治疗前及第1周下降($P<0.05$),A、B组MMPs含量较对照组显著下降($P<0.05$),NO含量仅B组下降明显($P<0.05$),NO、MMPs3组间差异有显著性意义($P<0.01$)。

3 讨论

近年来,基质金属蛋白酶MMPs能降解软骨细胞外基质已得到公认,在软骨退变中备受关注。它

表3 3组治疗前后关节液中NO、MMPs-9含量变化的比较 ($\bar{x}\pm s$, ng/ml)

组别	A组	B组	C组
例数	33	28	35
治疗前			
NO	148.78±22.66	86.49±66.44 ^①	50.22±64.23 ^①
MMPs-9	471.33±112.12	402.81±86.91	169.75±48.72 ^{①②③}
治疗后第1周			
NO	156.33±21.45	79.25±81.52 ^①	32.69±74.52 ^{①②③}
MMPs-9	509.84±117.03	394.21±97.63 ^①	117.43±54.66 ^{①②③}
治疗后第5周			
NO	145.43±26.05	84.23±81.52 ^①	69.69±74.52 ^①
MMPs-9	482.89±121.08	440.51±90.18	340.43±79.49 ^{①②}

①与治疗前比较 $P<0.05$,②与治疗1周比较 $P<0.05$,③与对照组比较 $P<0.05$

有很多亚型,MMPs-9是主要成员之一。关节液中NO通过激活基质金属蛋白酶,加重关节的炎症反应,加速软骨细胞凋亡,从而打破抗炎因子与促炎因子之间的平衡,导致胞外基质的降解和软骨的破坏^[3]。

透明质酸是由关节软骨细胞和滑膜细胞合成的一种高分子量多糖,是关节软骨细胞外基质和滑液的主要成分,对延缓关节疾患的进程起重要作用^[4]。OA患者关节腔内注射透明质酸后,关节滑液中MMPs水平均下降,提示透明质酸可能是通过降低MMPs的水平,减轻滑膜炎和关节软骨的破坏,从而发挥对OA的治疗作用^[5]。因此,通过检测MMPs水平来辅助诊断骨性关节炎具有一定的可行性。

膝OA患者的膝周肌力下降、关节失稳、关节运动痛使膝OA的发生发展进入了恶性循环。适当的肌力训练能有效提高肌力,改善关节失稳状态,延缓关节病变,打破这一循环^[6]。目前有研究认为动态的力学刺激促进基质软骨细胞成分的合成,而静态压缩载荷将递减软骨细胞合成活动,利用蛋白组学的方法已经在蛋白水平证实体外软骨受到超过一定范围的力学刺激,可释放出MMPs^[7]。尽管膝骨性关节炎患者的运动治疗取得不错的临床治疗效果,但如何进行客观评价,且究竟何种运动方式最适合膝骨性关节炎患者目前仍存争议。

本研究拟通过检测治疗前后的关节腔内MMPs、NO水平以及膝关节运动功能评分,评价膝骨性关节炎患者常见的运动方式的治疗效果。研究结果表明膝骨性关节炎患者采用有氧踏车运动方法关节内MMPs、NO水平持续较低,膝关节功能评分较好,而采用股四头肌多点等长训练,虽然膝关节功能评分较好,但关节液内MMPs、NO水平,疼痛评分较有氧踏车方法仍较高,原因可能在于有氧踏车运动能更好地训练下肢屈伸肌群,改善膝屈伸肌群的神经源性抑制^[8],且适宜的动态关节运动可以改善关节内的血液循环,促进慢性炎症的消除^[9],适度动态压力刺激软骨有利于刺激软骨细胞基质合成^[10],而不增加软骨的磨损。而采用日常步行训练组,膝关节功能指数较治疗前增高,但低于有氧踏车与股四头肌等长训练组,关节液内MMPs、NO水平均高于有氧踏车与股四头肌等长训练组。原因考虑为膝骨性关节炎患者胫股关节面及髌股关节面的应力分

布异常,过多步行导致膝关节软骨负荷增加,高应力点或高应力区加重膝关节软骨磨损,诱发软骨细胞释放MMPs、NO^[11-12]。

综上所述,建议膝骨性关节炎患者在非急性期采用有氧踏车运动这类膝关节承重负荷较少,又具有动力性的运动方式作为日常锻炼方式,减少过多的步行,以及登山爬楼等加重膝关节负荷的运动。单纯的股四头肌肌力训练可能在急性期有效^[2],但在恢复期还是建议有氧运动较好,对于改善膝关节功能,延缓病变可以取得更佳效果。另外,本研究提示MMPs、NO能较好的反映膝关节软骨细胞的代谢水平,可以作为评价膝骨性关节炎治疗效果的有效指标。

参考文献

- [1] Malemud CJ. Biologic basis of osteoarthritis: state of the evidence[J]. Curr Opin Rheumatol, 2015, 27(3):289—294.
- [2] 俞晓杰,吴毅.运动疗法在膝关节骨性关节炎中的应用[J].中华物理医学与康复杂志,2005,27(09):559—561.
- [3] Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2011,7(1):33—42.
- [4] 蔡西国,钱宝延,曹留栓,等.本体感觉训练结合透明质酸钠膝关节注射治疗老年患者膝关节骨性关节炎的疗效观察[J].中华物理医学与康复杂志,2014,36(06):445—448.
- [5] 孙莉,王亚军,赵凡,等.血清基质金属蛋白酶-9在膝骨性关节炎治疗前后水平变化的研究[J].中国老年学杂志,2009,29(23):3134—3135.
- [6] Lun V, Marsh A, Bray R, et al. Efficacy of Hip Strengthening Exercises Compared With Leg Strengthening Exercises on Knee Pain, Function, and Quality of Life in Patients With Knee Osteoarthritis[J]. Clin J Sport Med, 2015.
- [7] Zhang SL, Liu HQ, Xu XZ, et al. Effects of exercise therapy on knee joint function and synovial fluid cytokine levels in patients with knee osteoarthritis[J]. Mol Med Rep,2013,7(1):183—186.
- [8] 李放,范振华,屠丹云,等.膝关节骨性关节炎膝屈伸肌训练效果的差异性[J].中华物理医学与康复杂志,2003, 25(8):475—476.
- [9] 周谋望,岳寿伟,何成奇,等.《骨关节炎的康复治疗》专家共识[J].中华物理医学与康复杂志,2012,34(12): 951—953.
- [10] 戴尅戎.力学生物学在骨与软骨研究中的应用[J].中华骨科杂志,2006,26(6): 429—431.
- [11] Mills K, Hunt MA, Leigh R, et al. A systematic review and meta-analysis of lower limb neuromuscular alterations associated with knee osteoarthritis during level walking[J]. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2013,28(7):713—724.
- [12] Woollard JD, Gil AB, Sparto P, et al. Change in knee cartilage volume in individuals completing a therapeutic exercise program for knee osteoarthritis[J]. J Orthop Sports Phys Ther, 2011,41(10):708—722.