

· 短篇论著 ·

膝关节腔注射透明质酸钠对成人大骨节病血清透明质酸、CD44、硫酸角质素含量的影响

何昌谋 郭雄

【摘要】 目的 探讨透明质酸钠治疗对大骨节病(KBD)患者血清中透明质酸(HA)、CD44、硫酸角质素(KS)含量的影响。**方法** 分别检测关节腔注射透明质酸钠的成人KBD患者治疗前、治疗4周后,以及健康成人血清中的HA、CD44、KS含量。**结果** KBD患者血清HA、CD44、KS含量明显高于健康成人,且不同性别HA、CD44、KS含量无差异。在经过关节腔注射透明质酸钠治疗后,血清中三指标含量均明显下降,其中HA含量男性高于女性。**结论** 膝关节腔注射透明质酸钠可明显降低KBD患者血清中的HA、CD44、KS含量。血清HA、CD44、KS含量可作为KBD疗效评价指标之一。

【关键词】 大骨节病; 透明质酸; 抗原,CD44; 硫酸角质素

大骨节病(Kashin-Beck disease, KBD)是一种原因未明的地方性、畸形性骨关节病,是软骨疾患的一种特殊类型。其最显著的特征就是在炎症因子和基质金属酶、聚集蛋白聚糖酶的作用下,软骨胶原破坏、蛋白多糖分解。蛋白聚糖的组成成分透明质酸(hyaluronic acid, HA)和硫酸角质素(keratan sulfate, KS)以及软骨细胞表面的CD44是保持软骨功能、结构以及参与软骨细胞外基质代谢的重要物质^[1]。多种治疗措施治疗可对进入血清中的HA、CD44和KS等细胞因子产生影响^[2]。而KBD患者关节腔注射透明质酸钠是否引起KBD患者血清中HA、CD44和KS含量变化缺乏实验研究。

一、对象与方法

1. 研究对象:选择成人大骨节病患病率较高的陕西省永寿县和麟游县作为研究病区,同时将陕西省宝鸡扶风县作为对照。研究对象均处农村,三地区气候、地理环境等自然条件有一定的相似性。依据我国《大骨节病诊断标准》(GB16003-1995)和大骨节病病例纳入与排除标准,在病区和非病区随机选择KBD患者和健康人员各106,85例,因患者失访、服用其他治疗药物、标本溶血、经费等原因,实际纳入统计结果各为63例,男27例,女36例,平均年龄分别为(55.05 ± 7.39)岁、(54.49 ± 7.02)岁。

2. 治疗和调查方法:对每位患者选取其相对病情较重的一个膝关节每周关节腔内注射透明质酸钠1支(上海其胜生物制剂有限公司生产),每次2.0 ml,连续治疗4周。对患者治疗前后进行关节疼痛、晨僵、关节压痛等项目调查。

3. 采样和检测:在知情同意的前提下,分别采取了KBD患者治疗前、治疗后(第4次注射透明质酸钠后)以及健康组血液。采用竞争放射免疫分析法检测血清中的HA,酶联免疫吸附实验检测血清中CD44和KS含量。

4. 统计学分析:用SPSS 13.0进行分析,对同时满足正态性和方差齐性数据进行F检验或t检验,不满足的数据之间比较采用秩和检验。

二、结果

KBD患者血清HA、CD44和KS含量明显高于健康成人($P < 0.01$),在经过关节腔注射透明质酸钠治疗后,患者关节疼痛、晨僵、关节压痛明显减轻,其中疼痛减轻率为94.6%,屈膝和晨僵改善率为62.8%~71.4%。血清中三指标含量均明显下降($P < 0.01$),其中CD44含量降至健康组水平($P > 0.05$)。见表1。

表1 KBD组治疗前后与非病区健康组HA、CD44、KS含量比较(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HA	CD44	KS	
KBD组	治疗前	63	485.07 ± 272.53 ^a	594.93 ± 199.53 ^a	713.73 ± 250.02 ^a
	治疗后	63	357.73 ± 274.90 ^b	349.69 ± 100.73 ^b	416.56 ± 161.09 ^b
非病区健康组	63	56.53 ± 60.22 ^c	299.88 ± 92.04	274.81 ± 84.80 ^c	

注:与非病区健康组比较,^a $P < 0.01$;与KBD组治疗前比较,^b $P < 0.01$;与KBD组治疗后比较,^c $P < 0.01$

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.16.052

基金项目:国家自然科学基金(30972556);国家“十五”科技重点科技攻关项目(2006AA711A08-27、2007BAI07A12);科技部国际合作专项(2006DFA33610);陕西省“十一五”地方病防治计划、陕西省“13115”科技创新工程重大科技专项(2009ZDKG-79)

作者单位:710061 陕西省,西安交通大学医学院[(何昌谋(原单位西安体院)、郭雄]

通讯作者:郭雄,Email:guox@mail.xjtu.edu.cn

表2 KBD组治疗前后与非病区健康组不同性别 HA、CD44、KS 含量比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	性别	例数	HA	CD44	KS
KBD 组	治疗前	男	511.308 ± 270.233	581.389 ± 209.893	608.629 ± 243.982
		女	465.393 ± 276.382	608.471 ± 195.536	746.829 ± 260.656
	治疗后	男	444.263 ± 56.789 ^a	357.269 ± 23.937	445.376 ± 44.253
		女	292.834 ± 40.509	342.110 ± 30.389	387.749 ± 41.997
非病区健康组	男	27	81.160 ± 71.986 ^b	317.246 ± 97.676	308.069 ± 88.039 ^b
	女	36	38.060 ± 41.910	282.513 ± 86.345	241.546 ± 69.516

注:与 KBD 组治疗后女性比较,^a $P < 0.05$;与非病区健康组女性比较,^b $P < 0.05$

KBD 患者男女血清中 HA、CD44 和 KS 含量无差异 ($P > 0.05$)。在经过透明质酸钠治疗后,HA 含量男性高于女性,而 CD44 和 KS 无差异。非病区健康组男性血清中 HA 和 KS 含量均高于女性,有显著性差异 ($P < 0.05$),而不同性别 CD44 含量无差异。见表 2。

三、讨论

KBD 临床表现为受累关节的粗大变形、疼痛、活动受限等。近年来,大量动物实验、临床实践表明,透明质酸钠是治疗 KBD 的一种安全、理想和有效的药物。本调查显示,在经过关节腔注射透明质酸钠治疗后,患者关节疼痛、晨僵、关节压痛明显减轻,这与李小迎等^[3]研究结果基本相同。

关节腔注射透明质酸钠可促进内源性透明质酸的合成,刺激蛋白多糖合成和分泌,降低软骨降解酶的合成,减弱纤溶酶活性,抑制软骨细胞的凋亡,以及延缓免疫损害进程,促进关节功能的恢复^[4],降低血清中细胞因子的含量。

HA 代谢直接影响蛋白聚糖聚合体和软骨的正常结构与功能。研究证明 KBD 可疑有害因素(如雪腐镰刀菌烯醇毒素)和炎症过程中白细胞产生的氧自由基干扰软骨细胞的 HA 代谢,导致 HA 和细胞外基质的过度降解,最终导致关节软骨受损,其变化程度与病情严重性正相关^[5-6]。对骨关节炎患者血清中 HA 含量有增高、降低和不变的多种不同报道^[7-9]。本调查显示 KBD 血清中 HA 含量较健康组明显增高,分析原因可能有:(1)关节软骨及周围组织的炎性介质(如白细胞介素 1、肿瘤坏死因子、一氧化氮等),使滑膜 B 型细胞产生大量低分子量 HA,而低分子量 HA 活动度相对较高,其通过淋巴管道较易进入体液。(2)软骨基质受各种分解酶的影响,蛋白聚糖降解加快,HA 增多并进入血液。KBD 患者治疗前 HA 含量无性别差异,提示软骨和滑膜损伤高于性别对血清 HA 含量影响。在患者治疗后血清 HA 又呈现男大于女的情况,但并没有达到健康组水平,可能说明透明质酸钠治疗对软骨基质蛋白聚糖代谢具有影响作用,但治疗效果有限。

CD44 是一组分布极为广泛的细胞表面跨膜糖蛋白,参与人体多种生理和病理过程,如细胞迁移、免疫调节、创伤愈合、炎症以及器官移植排斥反应等。CD44 胞浆外段可从细胞表面脱落,成为分泌型 CD44 (sCD44),是血循环内中可溶性的主要来源,其血清中的含量反映 CD44 的破坏和降解水平。CD44 功能的丢失可破坏软骨细胞的稳定性以及引起 HA 和细胞的解链,从而造成胞外基质和软骨的降解。研究认为 KBD 患者 CD44 代谢异常引起的蛋白聚糖丢失可能是 KBD 发病中起关键作用的因素^[10]。现有资料多是对 CD44 影响 HA 的研究,而 HA 对 CD44 是否也能产生影响作用?本调查表明,在采用透明质酸钠治疗后,KBD 患者血清中 CD44 含量下降至正常成人水平,可能提示关节蛋白聚糖降解或关节软骨损伤的减轻抑或软骨修复的增强。CD44 含量在治疗前后没有性别差异,这点与 HA 和 KS 不同,原因有待进一步探讨。

KS 构成软骨蛋白聚糖单体,可抑制细胞内的转录和巨噬细胞分泌的肿瘤坏死因子- α ,有直接清除自由基结构的物质以及抗氧化作用,减缓软骨分解^[11]。KBD 患者血清 KS 含量明显高于正常成人,治疗后下降(但比正常成人仍高)。说明透明质酸钠对软骨修复有治疗作用。正常成人 KS 含量男性高于女性与血清中 HA 情况相似,可能和不同性别活动量大小不同有关。

总之,本调查显示,采用膝关节腔注射透明质酸钠可缓解患者关节疼痛等症状,明显降低 KBD 患者血清中的 HA、CD44、KS 含量,其含量变化可作为 KBD 疗效评价指标之一。

志谢:感谢西安交大医学院卫洁、张永忠及西安交大一附院李文荣老师对本实验现场调查、采样工作的支持和帮助

参 考 文 献

- [1] Wang CT, Lin YT, Chiang BL, et al. High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of associated osteoarthritis cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14: 1237-1247.
- [2] 曾意荣,樊粤光,吴凡,等. 膝关节炎患者血清基质金属蛋白酶 3、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1、透明质酸、脂质过氧化物含量及超氧化物歧化酶活性变化与补肾活血中药的干预. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12: 5436-5439.
- [3] 李小迎,郭雄,王立新,等. 成人骨关节炎血清透明质酸、肿瘤坏死因子 α 、血管内皮生长因子、NO 和硒含量检测. *南方医科大学学报*, 2007, 27: 941-944.
- [4] 吴启跃,黄涛,张钢林. 玻璃酸钠膝关节腔注射结合电针治疗创伤性滑膜炎 280 例. *福建中医药*, 2010, 41: 40-41.

- [5] 郭雄. 大骨节病软骨细胞发生坏死的分子生物学机制. 西安交通大学学报:医学版, 2005, 26:201-204.
- [6] Gossec L, Dougados M. Intra-articular treatments in osteoarthritis: from the symptomatic to the structure modifying. Ann Rheum Dis, 2004, 63:478-482.
- [7] 李卓东, 曹烈虎. 艾灸治疗膝骨性关节炎疗效与血清和关节液中透明质酸含量关系的临床研究. 中国中西医结合杂志, 2009, 10:883-885.
- [8] 麻存柱, 韩树峰, 李正南. 血清和关节液透明质酸含量的测定及其意义. 山西职工医学院学报, 2009, 2:7-10.
- [9] 丁元洪, 张功礼, 禹志宏, 等. 透明质酸对骨关节炎患者血清及关节滑液中细胞因子含量的影响. 中国全科医学研究, 2002, 5:108-110.
- [10] 曹峻岭, 李思远, 师钟丽, 等. 大骨节病(发生在中国的一种地方性骨关节炎)关节软骨代谢. 西安交通大学学报:医学版, 2009, 30:184.
- [11] Niederau C, Niederau M, Berchard F, et al. Effects of antioxidants and free radical scavengers in three different models of acute pancreatitis. Pancreas, 1992, 7:486-496.

(收稿日期:2011-04-02)

(本文编辑:张岚)

何昌谋, 郭雄. 膝关节腔注射透明质酸钠对成人大骨节病血清透明质酸、CD44、硫酸角质素含量的影响[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2011, 5(16):4852-4854.