

外翻支具辅助下行细胞因子关节腔注射治疗膝关节炎 50 例

鞠昌军¹ 严伟¹ 姜红江^{1△} 高广凌¹ 宋修刚¹ 秦立武¹

[摘要] **目的:**观察膝关节炎患者在体外人工膝外翻支具辅助下行自体细胞生长因子关节腔注射疗法的治疗效果。**方法:**选取 50 例单膝内侧间室骨性关节炎患者,给予细胞生长因子关节腔序贯注射治疗,并同时佩戴体外人工膝外翻支具。本组患者男 12 例,女 38 例;年龄 45~71 岁,平均(55.2±7.8)岁;病程 3~24 个月,平均(14.8±5.8)个月。细胞生长因子每周注射 2 次,每次 5 mL,连续 5 次为 1 疗程,每个患者注射 1 个疗程。体外人工膝外翻支具每天佩戴时间 1~4 h,根据患者耐受程度进行调整,至少连续佩戴 6 个月。治疗前及治疗后 1 天、1 个月、3 个月及 6 个月进行 WOMAC 骨关节炎指数评分,并在治疗前及治疗后 6 个月时拍摄患膝站立位 X 线片,比较内侧胫股关节间隙宽度。**结果:**所有患者均得到 6~12 个月的随访,平均随访时间(8.2±1.9)个月,治疗前、治疗后 1 天、1 个月、3 个月及 6 个月的 WOMAC 评分分别为(46.5±7.3),(40.4±6.5),(32.2±4.7),(30.5±5.1)和(27.8±4.6)分。治疗后 1 天,WOMAC 评分较治疗前显著减少,差异有统计学意义($t=3.74, P<0.001$);治疗后 1 个月时 WOMAC 评分继续明显下降,差异有统计学意义($t=6.13, P<0.01$);治疗后 3 个月评分无明显变化,差异无统计学意义($t=1.47, P=0.15$);6 个月后 WOMAC 评分再次明显下降,差异有统计学意义($t=2.36, P=0.02$)。内侧胫股关节间隙治疗前(2.1±0.7)mm,治疗后 6 个月随访时(3.2±0.6)mm,差异有统计学意义($t=8.45, P<0.01$)。**结论:**细胞生长因子关节腔序贯注射联合体外人工膝外翻支具治疗膝内侧单间室骨性关节炎疗效明显。

[关键词] 骨关节炎;膝;细胞生长因子;体外人工膝;外翻支具;关节腔注射

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1005-0205(2017)12-0059-03

随着人口老龄化和肥胖人群的增多,膝骨性关节炎(Osteoarthritis, KOA)已经成为 60 岁以上的老年人的常见病^[1]。其中又以膝内侧间室受累为主,通常认为膝关节内收力矩较大,内侧关节软骨及半月板磨损重,特别是中年以后外侧韧带、关节囊等软组织松弛是导致膝关节内翻畸形和内侧间隙变窄的两个主要原因^[2]。临床上常见的膝 OA 的治疗方法主要有保守治疗和手术治疗两大方面,具体治疗方法很多。物理治疗及药物治疗的目的主要是控制改善患者症状,但不能很好的控制膝关节退变进程;手术治疗费用高昂且创伤大、需要二次手术等问题难以被患者普遍接受,而细胞生物学治疗作为一种新型的治疗模式,因其花费较低,无创或微创,且能有效地减轻疼痛,目前正被越来越广泛地运用于膝关节炎的治疗中^[3]。本院采用自体细胞生长因子(Growth Factor, GF)膝关节腔内

序贯注射联合佩戴体外人工膝外翻支具治疗膝关节内侧间室骨性关节炎,尝试在改善患者临床症状的同时纠正患者下肢力线,延缓膝关节骨性关节炎进展,取得较满意的短期临床疗效,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取 2014 年 6 月至 2015 年 12 月在山东省文登整骨医院骨关节科就诊并符合上述标准的单膝内侧间室骨关节炎患者 50 例。其中男 12 例,女 38 例;年龄 45~71 岁,平均(55.2±7.8)岁;病程 4~24 个月,平均(14.8±5.8)个月。

1.2 纳入标准

1)符合中华医学会风湿病学分会的膝骨性关节炎诊断标准^[4];2)病程≥3 个月;3)前期的常规物理和药物治疗效果不理想;4)X 线片 David 区分法Ⅱ级和Ⅲ级;5)X 线片内侧关节间隙较外侧窄。

1.3 排除标准

1)X 线 David 区分法 0 级、Ⅰ级和Ⅳ级;2)关节内翻角大于 30°;3)膝关节开放手术史;4)年龄≥80 岁;

基金项目:山东威海市科技发展计划项目(2015GNS048)

¹ 山东文登整骨医院关节科(山东 威海,264400)

[△]通信作者 E-mail:cjcj82006@163.com

5)严重骨质疏松;6)下肢动脉闭塞症、血管闭塞性脉管炎、动脉粥样硬化患者;7)类风湿性关节炎、痛风或自身免疫异常;8)关节明显肿胀;9)3个月内接受玻璃酸钠或皮质激素治疗;10)全身性疾病:糖尿病、严重的心血管疾病、传染病、肿瘤患者、免疫抑制治疗、抗凝血治疗、5 d内服用过非甾体类抗炎药物(NSAIDs)。

1.4 脱落标准

1)未能完成随访者;2)对治疗不能够耐受者。

本研究通过了山东省文登整骨医院伦理委员会的审核,并在治疗前与患者签署知情同意书。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗前常规行患膝站立位 X 线检查。为保证测量数据的一致性,患者拍片时要求采用统一投照体位、角度及方法:直立,双足并拢向前,膝关节尽量伸直,下肢位于旋转中立位,髌骨垂直指向正前方,以膝关节为中心,胶片距 150 cm,一次曝光成像;X 线片可见内侧关节间隙变窄,边缘骨质增生(图 1)。所采用自体细胞生长因子均取自患者自体外周静脉血,经过我院骨伤研究实验室制备提取所得,无免疫排斥反应,制备简

便快捷^[5]。

细胞生长因子关节腔内注射:严格无菌消毒皮肤,7 号针采用膝关节内外膝眼注射方法。细胞生长因子注射每周 2 次,每次 5 mL,连续 5 次为 1 个疗程,共注射 1 个疗程。治疗期间指导患者进行股四头肌力量训练。具体训练方法:1)直腿抬高训练:仰卧位,膝关节伸直,抬高下肢至 $30^{\circ}\sim 45^{\circ}$,维持 10 s 后放下,10 次为 1 组,10 组/d。2)膝关节伸屈活动度训练:坐位,位置高度以患者小腿自然下垂、脚不触地为宜,腘窝紧贴座位边缘,缓慢抬起小腿,至膝关节完全伸直后背伸踝关节,维持 10 s 之后再缓慢放下。同样 10 次为 1 组,每天 10~30 组。以上训练每组之间需要至少间隔 1 min,开始为空腿训练,在肌力增强后可以在踝部绑缚重物进行,直至能在踝部绑 3 kg 重物。第 1 针注射后即开始佩戴体外人工膝外翻支具,该支具为龙福骨外固定器械研究所研制与生产。佩戴方法严格参照说明书执行,每天佩戴时间 1~4 h,具体时间要根据个人身体状况和承受度来确定。佩戴 3 个月为 1 个疗程,平均 (2.3 ± 0.8) 个疗程。根据患者实际耐受力调节外翻的角度,见图 1。

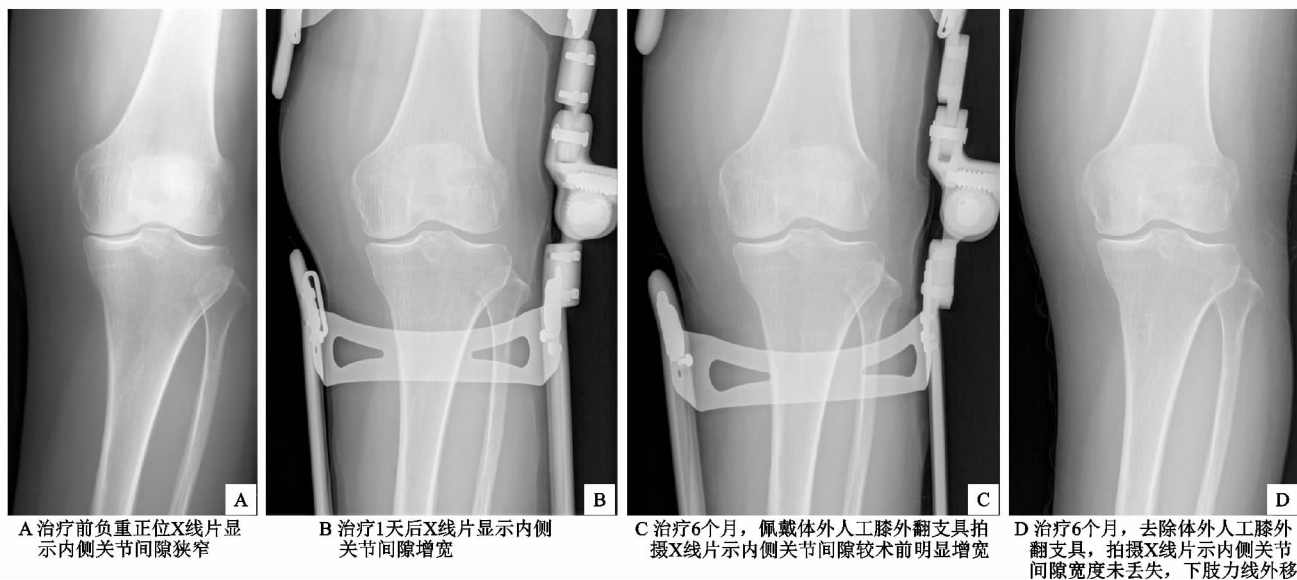


图 1 患者,女,54 岁

2.2 疗效评定标准

分别在治疗前、治疗后 1 天、1 个月、3 个月、6 个月时采用西安大略麦马斯特大学骨关节炎指数可视化量表(WOMAC)进行关节功能评定^[6]。此评分量表能够全面的对膝关节进行评估,评分越低,表示膝关节功能越好。治疗前及 6 个月随访时拍摄患膝负重正侧位 X 线片。测量治疗前及治疗后 6 个月正位 X 线片内侧胫股关节间隙宽度。以内侧胫股关节间隙最窄处的宽度为标准,可以间接反映内侧间室软骨修复情况^[7]。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 12.0 版统计学软件进行数据分析,计

量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,各时间点之间两两比较采用 t 检验,治疗前后的整体分析采用单因素重复测量方差分析, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

3 结果

所有 50 例患者均得到 6~12 个月的随访,平均随访时间 (8.2 ± 1.9) 个月,关节腔内注射未发生不良反应。治疗后 1 d,WOMAC 评分较治疗前显著减少,差异有统计学意义($t=3.74, P<0.001$);治疗后 1 个月时 WOMAC 评分继续明显下降,差异有统计学意义($t=6.13, P<0.01$);治疗后 3 个月评分无明显变化,差异无统计学意义($t=1.47, P=0.15$);6

个月后 WOMAC 评分再次明显下降,差异有统计学意义($t=2.36,P=0.02$)。标准正位 X 线片显示内侧胫股关节间隙由治疗前(2.1 ± 0.7)mm,增加至 6

个月随访时的(3.1 ± 0.6)mm,下肢力线向外侧偏移,差异有统计学意义($t=8.45 P<0.01$),见表 1 及图 2。

表 1 治疗前后 WOMAC 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

项目	治疗前	治疗后				F	P
		1 d	1 个月	3 个月	6 个月		
WOMAC 评分	46.5 \pm 7.3	40.4 \pm 6.5	32.2 \pm 4.7	30.5 \pm 5.1	27.8 \pm 4.6	265.255	<0.01
t		3.74	6.13	1.47	2.36		
P		0.000 3	<0.01	0.15	0.02		

注:t 检验用于与前一个时间点两两比较, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

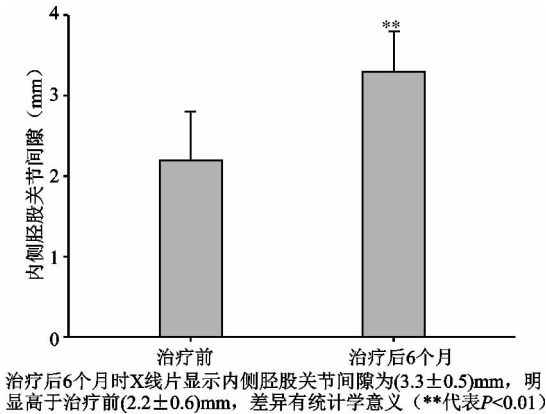


图 2 治疗前后内侧胫股关节间隙比较

4 讨论

膝骨关节炎是累及整个膝关节组织的慢性疾病,关节软骨的降解和破坏是其病理基础。生理学认为软骨细胞无血液循环,其在损伤后的修复能力很差,目前国内关于关节软骨损伤修复的研究热点主要集中在软骨再生和重建方面。其中软骨再生主要就是指细胞生长因子促进软骨再生。在软骨再生过程中起作用的生长因子主要有转化生长因子- β (TGF- β),骨形态发生蛋白(BMP),胰岛素样生长因子(IGF),成纤维细胞生长因子(FGF)和血管内皮细胞生长因子(VEGF)^[8]。

本院采用自体细胞生长因子关节腔序贯注射促进软骨再生,治疗膝关节关节炎取得一定的治疗效果,并且形成了一套完善的细胞生长因子制备方案^[6]。但在治疗的过程中发现单纯细胞因子注射对于单间室膝关节炎患者效果不够理想,很难纠正患膝畸形及功能障碍,为此引进了体外人工膝外翻支具。体外人工膝外翻支具的设计理念源自于 Ilizarov 技术和其“慢性牵拉生物学原理”^[9]。体外人工膝外翻支具属于框架结构,采用弹性钢板、不锈钢和铝合金组成的调节机构,结合拉环、拉力带、连接件进行固定,调节螺杆可实现关节间隙的调整。研究表明设计合理的膝关节支具可缩短患肢内收力矩,减轻患侧间室的负重,因此能明显减轻患者疼痛,改善患膝功能^[10]。同时,根据 Ilizarov 生物学原理“任何组织在慢性牵拉应力作用下均表现为极强的再生能力”^[11],膝内侧间隙的张力性

牵拉也有助于关节软骨及周围已经挛缩的韧带、关节囊等组织的生长。

本研究中,患者关节腔内注射细胞生长因子并佩戴体外人工膝外翻支具 1 d 后 WOMAC 评分明显下降,主要是因为佩戴体外人工膝外翻支具时患者膝关节外翻角度增大,内侧胫股关节间隙增宽,减轻了内侧关节软骨的摩擦力,疼痛明显缓解,这与以往的研究相符合^[12];另外体外人工膝外翻支具能够起到外固定支架的作用,增强了膝关节的稳定性^[13]。1 个月后 WOMAC 评分均较前明显下降,主要是由于细胞因子开始促进软骨生长^[14],同时,体外人工膝外翻支具进一步减少了膝关节内收力矩及内侧间室压力。由于软骨的生长是一个缓慢的过程,经过 1 个月的支具应用和 1 个疗程的细胞因子注射,在早期减轻疼痛以后,关节的畸形和功能的改善进入一个缓慢塑形的过程,所以 1~3 个月 WOMAC 评分变化不明显,同时部分患者在这个阶段对我们所采用的治疗方法的可靠性出现了怀疑,甚至由于佩戴不规律而出现佩戴不舒适的情况。6 个月的时候,患者已经基本适应体外人工膝外翻支具的调节力度,佩戴舒适,同时经过两个疗程的细胞因子注射,关节软骨进一步修复,疼痛进一步减轻,关节功能明显改善。

本研究在的不足之处在于:1)很多患者对于佩戴体外人工膝外翻支具依从性差,无法坚持长期佩戴,所以只是做了中短期随访统计(6 个月),随着研究的进一步深入,需要进行长期疗效的随访;2)没有进行治疗前后 MRI 检查,对于关节软骨的改变情况观察不足。

总之,细胞生长因子关节腔序贯注射联合体外人工膝外翻支具治疗膝内侧单间室 OA 患者疗效明显,无毒副作用,作为一种新的治疗模式,为了延缓膝 OA 的发展、减轻患者痛苦,值得进一步研究和推广。

参考文献

[1] Metcalfe AJ, Stewart C, Postans N, et al. The effect of osteoarthritis of the knee on the biomechanics of other joints in the lower limbs[J]. Bone Joint, 2013, 95B(3):348-353.

- [2] Dejour H, Walch G, Deschamps G, et al. Arthrosis of the knee in chronic anterior laxity[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2014, 100(1): 49-58.
- [3] 张长青, 袁霆. 富血小板血浆在临床应用中的争议与研究进展[J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2016, 10(6): 588-591.
- [4] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(6): 416-419.
- [5] 秦立武, 姜红江, 黄相杰, 等. 富血小板血浆联合空心钉治疗股骨颈骨折的疗效观察[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2014, 29(12): 1250-1251.
- [6] Bellamy N. Pain assessment in osteoarthritis: experience with the WOMAC osteoarthritis index[J]. Semin Arthritis Rheum, 1989, 18(4): S14-17.
- [7] 康凯, 高石军, 郑晓佐, 等. 单髁置换术治疗中年膝关节内侧间室骨关节炎的中期疗效[J]. 中华骨科杂志, 2014, 34(6): 638-644.
- [8] Gobbi A, Lad D, Karnatzikos G, et al. The effects of repeated intra-articular PRP injections on clinical outcomes of early osteoarthritis of the knee[J]. Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA, 2015, 23(8): 2170-2177.
- [9] 秦泗河. Ilizarov 技术与骨科自然重建理念[J]. 中国矫形外科杂志, 2007, 15(8): 595-596.
- [10] Rannou F, Poiraudeau S, Beaudreuil J. Role of bracing in the management of knee osteoarthritis[J]. Current Opinion in Rheumatology, 2010, 22(2): 218-222.
- [11] Cribb GL, Cool P, Hill SO, et al. Distal tibial giant cell tumour treated with curettage and stabilisation with an Ilizarov frame[J]. Foot and Ankle Surgery, 2009, 15(1): 28-32.
- [12] 龙雄武, 任乐夫, 彭伟等. 膝关节可调外翻矫形器在膝骨关节炎中的应用[J]. 中国康复, 2014, 29(3): 238-239.
- [13] Van Raaij TM, Reijman M, Brouwer RW, et al. Medial knee osteoarthritis treated by insoles or braces: a randomized trial[J]. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2010, 468(7): 1926-1932.
- [14] 张成宝, 马信龙, 马剑雄, 等. 富血小板血浆与透明质酸治疗膝骨关节炎疗效的 Meta 分析[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(22): 3772-3774.

(收稿日期: 2017-06-04)