

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.33.020

文章编号: 1005-8982 (2018) 33-0107-05

关节镜清理术联合艾瑞昔布对膝骨性关节炎的疗效及对 MMP-2、MMP-13 水平的影响

柏小金¹, 何颖异¹, 王知¹, 郑强¹, 王昭¹, 张雁¹, 杨灿², 刘福英³

(贵州省遵义市第一人民医院 1. 骨科一病区, 2. 检验科, 3. 神经内科, 贵州 遵义 563000)

摘要:目的 分析关节镜清理治疗膝骨性关节炎 (KOA) 术后联合艾瑞昔布的疗效及对基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、基质金属蛋白酶 13 (MMP-13) 水平的影响。**方法** 选取 2014 年 12 月-2016 年 12 月遵义市第一人民医院收治的 65 例 KOA 患者, 根据术后用药不同将其分为对照组和观察组。两组均采用关节镜下有限清理术治疗; 对照组术后服用安慰剂治疗, 观察组术后服用艾瑞昔布治疗。观察两组治疗前后关节功能改善情况、生活质量评分情况、关节液中 MMP-2、MMP-13、基质金属蛋白酶抑制剂 1 (TIMP-1) 水平和血清中一氧化氮 (NO)、白细胞介素 1 β (IL-1 β) 及白细胞介素 1 (IL-1) 水平变化情况。**结果** 两组治疗后疼痛评分、日常活动评分、关节僵硬评分及综合评分均较治疗前下降, 观察组治疗后疼痛评分、日常活动评分、关节僵硬评分及综合评分均低于对照组 ($P < 0.05$); 两组治疗后关节液中 MMP-2、MMP-13 及 TIMP-1 水平均较治疗前下降, 观察组治疗后关节液中 MMP-2、MMP-13 及 TIMP-1 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗后血清 NO 和 IL-1 水平均较治疗前下降, 而 IL-1 β 水平较治疗前上升 ($P < 0.05$); 观察组治疗后血清 NO 和 IL-1 水平均低于对照组, 而 IL-1 β 水平高于对照组 ($P < 0.05$); 两组治疗后生活质量评分较治疗前改善, 观察组治疗后生活质量评分优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 关节镜清理术后联合艾瑞昔布治疗 KOA 可有效改善患者关节功能, 降低患者关节液中 MMP-2、MMP-13 水平, 提高患者生活质量。

关键词: 关节镜; 膝骨性关节炎; 艾瑞昔布; 关节功能; 基质金属蛋白酶 2; 基质金属蛋白酶 13

中图分类号: R816.8

文献标识码: A

Effect of arthroscopic debridement combined with Imrecoxib on levels of MMP-2 and MMP-13 for knee osteoarthritis

Xiao-jin Bo¹, Ying-yi He¹, Zhi Wang¹, Qiang Zheng¹, Zhao Wang¹,
Yan Zhang¹, Can Yang², Fu-ying Liu³

(1. Department of Orthopedics, 2. Department of Clinical Laboratory, 3. Department of Neurology,
the First People's Hospital of Zunyi, Zunyi, Guizhou 563000, China)

Abstract: Objective To analyze the effect of arthroscopic treatment on knee osteoarthritis (KOA) and the effect of Imrecoxib on matrix metalloproteinase -2 (MMP-2) and matrix metalloproteinase -13 (MMP-13) after knee joint surgery. **Methods** A total of 65 cases of KOA from December 2014 to December 2016 in our hospital were divided into control group and observation group according to the postoperative medication. Two groups of patients were treated with limited debridement under arthroscopy. The control group received placebo after operation, while the observation group received postoperative treatment with Imrecoxib. The joint function improvement, quality of life score, levels of MMP-2 and MMP-13 in synovial fluid, matrix metalloproteinase inhibitor -1 (TIMP-1), nitric oxide (NO) level, interleukin 1 beta (IL-1 β) and of interleukin 1 (IL-1) were observed between the two groups before

and after treatment. **Results** The pain score, daily activity score, joint stiffness score and comprehensive score were lower after treatment in both groups, and all scores above were significantly lower in observation group than control group ($P < 0.05$). Levels of synovial fluid MMP-2, MMP-13 and TIMP-1 were lower after treatment in both groups, all above were significantly lower in observation group than in control group ($P < 0.05$). Levels of serum NO and IL-1 were lower while IL-1 β level was higher after treatment ($P < 0.05$). Level of serum NO and IL-1 were lower while IL-1 β level was higher in observation group than the control group ($P < 0.05$). Score of quality of life was higher after treatment in both groups, and the score was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Arthroscopic debridement combined with Imrecoxib for KOA can effectively improve joint function, reduce the levels of synovial fluid MMP-2 and MMP-13, and improve quality of life of the patients.

Keywords: arthroscopy; osteoarthritis of the knee; erixime; joint function; matrix metalloproteinase-2; matrix metalloproteinase-13

膝骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是临床常见的关节退行性病变, 其发病率与年龄有关, 以关节软骨的退行性变、完整性破坏及骨质增生等为主要病理改变。我国已步入老龄化社会, KOA 成为严重影响中老年人身心健康和生活质量的疾病, 给社会医疗资源带来沉重的负担^[1]。关节镜下有限清理术是治疗该病的常用方法。有研究证实, 关节软骨细胞外基质的均衡性是维持关节软骨结构和功能完整性的前提。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 参与关节软骨的破坏过程, 其中基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、基质金属蛋白酶 13 (matrix metalloproteinase-13, MMP-13) 是参与关节软骨基质降解重要的酶^[2]。本研究分析关节镜清理治疗 KOA 术后联合艾瑞昔布的疗效及对 MMP-2、MMP-13 水平影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 12 月 -2016 年 12 月遵义市第一人民医院收治的 65 例 KOA 患者, 根据术后用药的不同将其分为对照组和观察组。对照组: 男性 18 例, 女性 13 例; 年龄 44 ~ 65 岁, 平均 (56.36 \pm 8.54) 岁; 平均病程 (12.43 \pm 2.09) 个月; 发病部位: 右膝 12 例, 左膝 14 例, 双膝 5 例。观察组: 男性 19 例, 女性 15 例; 年龄 45 ~ 66 岁, 平均 (56.72 \pm 8.62) 岁; 平均病程 (12.40 \pm 2.12) 个月; 发病部位: 右膝 13 例, 左膝 14 例, 双膝 7 例。纳入标准: ①所有患者均符合 2007 年中华医学会骨科学分会制定的 KOA 分类诊断标准^[3]; ②均经 X 射线检查、物理检查及病史确诊为膝骨性关节炎; ③根据 Kellgren-Lawrence 分级^[4]系统分级为 I ~ III 级; ④临床表现为膝关节积液、关

节活动受限及关节畸形等。排除标准: ①膝关节结核、因其他风湿免疫性疾病导致关节炎; ②合并严重肾、肝、心脑血管疾病及消化道溃疡; ③膝关节有外伤史; ④关节镜手术禁忌证; ⑤过敏体质。所有患者自愿并签署知情同意书。两组病程、发病部位等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

两组均采用关节镜下有限清理术治疗, 行硬脊膜外阻滞麻醉。患者取仰卧位, 膝关节屈曲 90°, 经髌骨下内外侧置入关节镜、灌注吸引系统。常规探查髌上囊、髌股关节、内侧沟、内侧胫股间隙、髁间窝、外侧胫股间隙、半月板及脂肪垫等。关节镜下磨削分离的软骨面, 切除突入软骨关节面中的滑膜, 以保证滑膜周围光滑。部分切除受损的半月板。术后加压包扎患膝关节, 抬高患肢、冷敷膝关节周围, 并指导患者进行康复训练。观察组术后服用艾瑞昔布治疗, 0.1 g/次, 2 次/d, 连续用药 8 周; 对照组在术后服用安慰剂治疗, 安慰剂外形、用药量及疗程同观察组, 安慰剂由该院制剂室制作。

1.3 检测方法

1.3.1 关节液 分别于治疗前、治疗 8 周后抽取关节液, 2 500 r/min 离心 10 min, 取上清液于 -80°C 冰箱冷冻保存, 统一检测 MMP-2、MMP-13 及基质金属蛋白酶抑制剂 1 (TIMP-1) 水平。检测方法为酶联免疫吸附法, 检测仪器为美国 Bio-rad 公司全自动酶标仪, 试剂盒均购自南京建成生物工程研究所, 严格按照说明书完成操作。

1.3.2 空腹静脉血 分别于治疗前、治疗 8 周后清晨抽取患者空腹静脉血, 3 000 r/min 离心 10 min, 取上层血清于 -80°C 冰箱冷冻保存, 统一检测血清中一氧

化氮 (NO)、白细胞介素 1 β (IL-1 β) 及白细胞介素 1 (IL-1) 水平。检测方法为酶联免疫吸附法, 检测仪器为美国 Bio-rad 公司全自动酶标仪, 试剂盒均购自南京建成生物工程研究所, 严格按照说明书完成操作。

1.4 观察指标

观察两组治疗前后关节功能改善情况、生活质量评分情况、关节液中 MMP-2、MMP-13 及 TIMP-1 水平和血清 NO、IL-1 β 及 IL-1 水平变化情况。采用 WOMAC 评分量表对关节功能评分进行评分 (包括疼痛评分、日常活动评分、关节僵硬评分及综合评分), 分数越高表明关节功能越差。生活质量评分标准: 总分范围 0 ~ 100 分, 分数越高, 生活质量越高。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用两独立样本 t 检验,

组内比较用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗 6 个月后关节功能改善情况比较

两组治疗后各指标评分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组治疗后各指标评分均较治疗前下降, 观察组治疗后各指标评分均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后关节液中 MMP-2、MMP-13 及 TIMP-1 水平比较

两组治疗后关节液中 MMP-2、MMP-13 及 TIMP-1 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组治疗后关节液中 MMP-2、MMP-13 及 TIMP-1 水平均较治疗前下降。观察组治疗后关节液中 MMP-2、MMP-13 及 TIMP-1 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组治疗 6 个月关节功能改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	疼痛评分		日常活动评分		关节僵硬评分		综合评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 ($n=31$)	15.36 \pm 2.54	11.02 \pm 1.68 [†]	58.51 \pm 5.21	35.69 \pm 3.22 [†]	7.86 \pm 0.75	5.12 \pm 0.63 [†]	87.96 \pm 2.54	35.95 \pm 3.22 [†]
观察组 ($n=34$)	15.40 \pm 2.51	6.71 \pm 1.02 [†]	58.60 \pm 5.14	22.58 \pm 2.98 [†]	7.88 \pm 0.73	3.41 \pm 0.40 [†]	88.01 \pm 2.60	25.49 \pm 2.98 [†]
t 值	0.064	12.628	0.070	17.048	0.109	13.183	0.078	13.602
P 值	0.949	0.000	0.944	0.000	0.914	0.000	0.938	0.000

注: [†] 与组内比较, $P < 0.05$

表 2 两组治疗前后关节液 MMP-2、MMP-13 及 TIMP-1 水平比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	MMP-2		MMP-13		TIMP-1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 ($n=31$)	283.69 \pm 8.57	210.36 \pm 6.38 [†]	1 175.21 \pm 86.91	554.36 \pm 52.01 [†]	486.98 \pm 38.26	367.01 \pm 29.36 [†]
观察组 ($n=34$)	285.22 \pm 8.62	170.25 \pm 6.59 [†]	1 170.25 \pm 89.61	310.25 \pm 46.57 [†]	487.21 \pm 37.96	287.55 \pm 25.33 [†]
t 值	-0.717	24.884	0.226	19.965	-0.024	11.710
P 值	0.476	0.000	0.822	0.000	0.981	0.000

注: [†] 与组内比较, $P < 0.05$

2.3 两组治疗前后血清 NO、IL-1 β 及 IL-1 水平比较

两组治疗前后血清 NO、IL-1 β 及 IL-1 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组治疗后血清 NO 和 IL-1 水平均较治疗前下降, 而 IL-1 β 水平较治疗前上升 ($P < 0.05$)。观察组治疗后血清 NO 和 IL-1 水平均低于对照组, 而 IL-1 β 水平高于对照组

($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组治疗 6 个月生活质量评分比较

两组治疗 6 个月生活质量评分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组治疗后生活质量评分较治疗前改善。观察组治疗后生活质量评分优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组治疗前后血清 NO、IL-1 β 及 IL-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	NO/ ($\mu\text{mol/L}$)		IL-1 β / (ng/L)		IL-1/ (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 ($n=31$)	129.68 \pm 18.20	98.69 \pm 16.33 [†]	16.36 \pm 3.57	20.58 \pm 3.22 [†]	167.59 \pm 34.26	102.03 \pm 28.66 [†]
观察组 ($n=34$)	130.11 \pm 17.96	82.59 \pm 15.95 [†]	16.40 \pm 3.58	24.09 \pm 3.24 [†]	168.20 \pm 35.22	89.69 \pm 26.99 [†]
<i>t</i> 值	-0.096	4.109	-0.045	4.375	-0.071	1.788
<i>P</i> 值	0.924	0.000	0.964	0.000	0.944	0.039

注: † 与组内比较, $P < 0.05$

表 4 两组治疗 6 个月生活质量评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	生活质量评分	
	治疗前	治疗后
对照组 ($n=31$)	50.25 \pm 7.98	74.98 \pm 7.22 [†]
观察组 ($n=34$)	51.30 \pm 8.01	81.25 \pm 7.30 [†]
<i>t</i> 值	0.529	3.477
<i>P</i> 值	0.599	0.000

注: † 与组内比较, $P < 0.05$

2.5 两组不良反应情况

对照组出现腹痛、恶心各 1 例, 观察组出现恶心 1 例。所有患者均未发现食欲减退、肝功能异常及其他不良反应情况。

3 讨论

KOA 是一种退行性骨关节病变, 随着年龄的增长, 其发病率逐渐增加。KOA 患者临床表现为膝关节疼痛、肿胀及活动受限, 对患者的日常生活和工作产生不利影响, 需要接受积极的治疗以缓解疼痛, 改善活动能力^[5]。关节镜下清理术是保守治疗无效的 KOA 患者首选治疗方案, 可有效清除关节内的病变组织, 减轻股骨-胫骨、髌骨-股骨关节面的异常压力, 恢复关节面平整, 进而抑制炎症介质释放。其具有手术创伤小、恢复快的优点, 对延缓 KOA 进展具有重要的意义^[6]。但关节镜下清理术不能彻底清除病灶, 也不能完全恢复关节结构和功能。手术创伤导致的软骨创面、滑膜渗血会导致大量炎症因子释放, 使关节周围软组织水肿^[7]。因此, 关节镜清理术后需要配合抗炎药物治疗^[8]。

艾瑞昔布是一种非甾体消炎镇痛药物, 用于缓解骨关节炎的疼痛症状效果较好, 是一种理想的 COX-2 选择性抑制剂。环氧化酶是与前列腺素合成相关的酶, 对前列腺素合成具有关键作用^[9]。既往的临床研究多集中于对骨关节炎的保守治疗, 而本研究创新性地将

其与手术相结合, 应用于关节炎的治疗中。本研究术中术后采用艾瑞昔布辅助治疗者治疗后疼痛评分、日常活动评分、关节僵硬评分及综合评分均低于服用安慰剂者。该结果提示, 艾瑞昔布对外周前列腺素合成酶的活性产生抑制作用, 患者治疗后疼痛症状得到较好的缓解, 日常生活活动能力、关节活动能力及生活质量均得到较大的改善。

随着近年来对 KOA 病因、发病机制的研究不断深入, 人们逐渐认识到 KOA 患者的骨关节退变是由蛋白降解酶引发的软骨组织降解所致, 其中 MMPS 在病程进展中的作用尤其重要^[10]。软骨组织受到刺激后分泌无活性 MMP 前体, 在特定条件下被激活为有活性的 MMPS, 参与软骨细胞外基质的降解过程^[11]。在 KOA 病变的初始阶段, 关节液中多种与炎症相关的细胞因子高表达, 通过检测关节液中 MMPS 的表达水平可间接判断软骨组织的病变程度^[12]。TIMP 是抑制 MMPS 的酶分子, 与 MMPS 相互制约, 共同达到平衡关节内环境的目的^[13]。当上述平衡被打破后, MMPS 水平升高而降解软骨组织。本研究中艾瑞昔布对蛋白降解酶的合成产生抑制作用, 患者治疗后关节液中 MMPS、TIMP 的表达水平下降幅度更大, 提示软骨组织的病变改善程度更好。

KOA 患者机体处于微炎症状态, 细胞因子在 KOA 的发病中发挥着多方面的作用, 可改变软骨细胞的正常结构和功能、降解软骨细胞基质、促进软骨细胞凋亡、影响骨代谢及参与滑膜炎性病变等^[14]。IL-1 是分解性细胞因子, 而 IL-1 β 是合成性细胞因子, 可拮抗 IL-1 的作用, 刺激软骨细胞合成胶原, 进而参与软骨细胞的增殖、分化^[15]。艾瑞昔布有助于抑制炎症因子的合成和释放, 更好地降低 KOA 患者机体炎症反应程度。NO 是在炎症细胞、TNF- α 、IL-1 及内毒素等刺激下由血管内皮细胞合成的效应分子, 已有临床研究多集中于 NO 与血管性疾病之间的相关性方面, 而关于 NO 与骨

性关节炎的相关研究较少。本研究创新性地探讨 NO 与骨性关节炎的相关性发现, 艾瑞昔布引起 NO 水平下降后血管通透性得到改善, 使患者术后关节部位的炎性渗出减少, 关节疼痛、肿胀症状得到更好的控制。

综上所述, 关节镜清理术后联合艾瑞昔布治疗 KOA 可有效改善患者关节功能, 降低患者关节液中 MMP-2、MMP-13 水平, 提高患者生活质量。

参 考 文 献:

- [1] 毕懿康, 李彦文. 骨关节炎预后生物标志物的研究进展 [J]. 广东医学, 2016, 37(1): 258-261.
- [2] ALGHADIR A, OMAR M T, ALASKAR A B, et al. Effect of low-level laser therapy in patients with chronic knee osteoarthritis: a single-blinded randomized clinical study[J]. Lasers in Medical Science, 2014, 29(2): 749-755.
- [3] 邱贵兴. 骨关节炎诊治指南(2007年版)[J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(10): 7931.
- [4] BRANDON S C, MILLER R H, THELEN D G, et al. Selective lateral muscle activation in moderate medial knee osteoarthritis subjects does not unload medial knee condyle[J]. Journal of Biomechanics, 2014, 47(6): 1409-1415.
- [5] 王伟, 陆兴, 康志刚, 等. 关节镜下关节清理术联合腔内注射玻璃酸钠治疗膝关节炎[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(7): 1606-1608.
- [6] 苏永春, 何峻龙, 汪振宇, 等. 关节镜与关节腔注射玻璃酸钠治疗早期膝骨关节炎疗效对比 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 9(9): 2478-2480.
- [7] 严林, 彭昊. 关节镜下微骨折治疗膝骨性关节炎临床疗效研究 [J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(12): 2911-2913.
- [8] 王维山, 史晨辉, 李长俊, 等. 骨关节炎患者关节镜清理术前关节液中 uPA、MMP-3、MMP-9、MMP-13 和 MMP-14 表达水平的检测及其意义 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2014, 3(3): 650-654.
- [9] 杨玉鹏, 田焯. 塞来昔布治疗骨关节炎患者的有效性和安全性 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(1): 5-7.
- [10] 刘洪彦, 郑毅. 塞来昔布对骨关节炎中 Wnt 信号通路和软骨细胞基质代谢的作用 [J]. 中华风湿病学杂志, 2015, 19(11): 756-760.
- [11] 田晓美, 赵紫砚, 侯丽, 等. 膝关节骨性关节炎中西医结合康复治疗进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(1): 105-108.
- [12] 李盛华, 周明旺, 陈娴, 等. 代谢性骨性关节炎分子机制研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(2): 233-237.
- [13] 黄媛霞, 徐海斌, 郭春, 等. 白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子 α 及基质金属蛋白酶 13 在骨性关节炎中的表达及相关性 [J]. 广东医学, 2017, 38(15): 2301-2304.
- [14] 高龙, 陈英, 刘环, 等. 氯诺昔康、骨肽等药物在治疗骨性关节炎中的临床观察 [J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(9): 308-309.
- [15] 李云泽, 赵序利. 骨性关节炎发病机制研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(10): 728-733.

(唐勇 编辑)