

透明质酸钠在关节疾病中的应用

凌沛学 梁虹 贺艳丽 张天民

【摘要】 目的 综述透明质酸钠在关节内的生理功能以及在关节疾病中的临床应用。方法 广泛查阅相关文献资料,分析透明质酸钠治疗关节疾病的机制及应用前景。结果 外源性透明质酸钠通过参与改善关节滑液、保护关节软骨、抑制炎症发生等,在膝骨关节炎、类风湿性关节炎、颞下颌关节炎等疾病中均可发挥作用。结论 透明质酸钠对关节疾病具有很好的治疗作用,应用前景广阔。

【关键词】 透明质酸钠 关节疾病 临床应用

THE APPLICATION OF SODIUM HYALURONATE IN JOINT DISEASES/LIN Pei-xue, LIANG Hong, HE Yan-li, et al Shandong Institute of Biopharmaceutical Jinan Shandong, P. R. China 250014

【Abstract】 Objective To review the physiological function of sodium hyaluronate in joints and its clinical applications **Methods** Many literatures were reviewed and analysed on therapeutic mechanism and the application foreground of sodium hyaluronate **Results** Extrinsic sodium hyaluronate plays an important role in improving synovial fluid and protecting cartilages as well as suppressing inflammation, so it is used in the treatment of joint diseases such as knee osteoarthritis, rheumatoid arthritis or temporomandibular osteoarthritis **Conclusion** Sodium hyaluronate possesses a good applied prospect in joint diseases

【Key words】 Sodium hyaluronate Joint disease Clinical application

透明质酸及其盐是广泛存在于人体内的生理活性物质,系由葡糖醛酸和乙酰氨基葡糖组成的双糖单位连接而成的一种高分子黏多糖。其中透明质酸钠临床应用较多。大量的临床应用结果表明,透明质酸钠对治疗骨性关节炎(osteoarthritis, OA)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)等关节疾病效果明显、安全^[1-3]。现就透明质酸钠在关节内的生理功能及其对关节疾病的治疗机制和临床应用等综述如下。

1 透明质酸钠在关节中的分布及其生理功能

1.1 分布

透明质酸是构成关节软骨和滑液的主要成分,关节中的透明质酸主要由滑膜细胞及单核吞噬细胞合成。合成的透明质酸首先进入并填充于滑膜细胞基质内,受关节运动挤压进入滑液,分布于软骨和韧带表面,部分渗透至软骨层,与蛋白多糖和连接蛋白共同构成蛋白多糖聚合物。

1.2 生理功能

1.2.1 润滑及缓冲应力作用 滑液中的透明质酸和糖蛋白使滑液具有润滑性和黏弹性。可降低软组

织间及软骨间的摩擦。Radin 等(1970)认为,关节的运动阻力主要是由软组织间的摩擦产生,而摩擦阻力的升高是造成关节僵硬的主要原因,因此滑液中的透明质酸对关节生理功能的发挥起着重要作用。当关节处于低撞击频率时,含有透明质酸的滑液呈黏性溶液,润滑关节内的滑膜、各组织平面、韧带和胶原结构而减少摩擦;当关节处于高撞击频率时,滑液呈现凝胶样的弹性特征,在关节间隙充当缓冲垫,缓冲应力对关节的撞击,保护关节软骨^[4]。

1.2.2 充当填充剂和扩散屏障 正常情况下,关节腔的运动需透明质酸的流动来维持。关节腔体积的大小受腔体和周围组织中流体的静力压和渗透压控制。透明质酸在关节内可调节其它高分子物质的转运,从而调控流体的静力压和流速,因此对关节腔的体积大小的调节起重要作用。

透明质酸在滑液中的浓度足以形成高分子网状结构,在关节内充当扩散屏障,调控水分及其它营养成分进出软骨基质。

1.2.3 清除功能 研究发现,自由基尤其是羟自由基能导致透明质酸分子链产生断裂。透明质酸可通过此反应而清除体内的自由基。还有研究者认为,透明质酸在关节内的快速代谢可能有助于清除细胞碎片^[5],细胞碎片可嵌入其高分子网状结构中,随同其

作者单位:山东省生物药物研究院(济南,250014)

代谢而清除,并协助排出软骨细胞的代谢物和排泄物。由此可见透明质酸对软组织的营养和代谢发挥着重要作用。

2 透明质酸钠对关节疾病的治疗机制

OA 一般是指关节内软骨的退化,以及损害后关节内骨质的增生、变形,导致关节功能的改变甚至丧失,并伴有关节的肿胀疼痛^[6]。RA 是一种以慢性进行性关节病变为主的自身免疫性疾病。当发生 OA、RA 以及其他感染性和非感染性关节疾病时,透明质酸钠在关节内的产生和代谢发生异常^[7],其浓度和分子量明显降低,软骨被降解和破坏,导致其生理功能障碍。黏弹性补充疗法(visco supplementation)通过补充外源性透明质酸钠,恢复滑液的润滑功能,可促进软骨的修复,改善关节功能。

补充外源性透明质酸钠具有以下作用: 提高滑液中透明质酸钠含量,使其在软骨和滑膜表面聚积,修复已被破坏的屏障,防止骨基质进一步破坏流失。Rydell 等(1970)通过动物实验,发现透明质酸钠在关节软骨面形成一层黏弹性的保护膜,并见膜下受损的软骨逐渐恢复。改善病理情况下滑液的生理功能,使其发挥润滑作用,减少关节运动及组织滑动产生的摩擦,增大关节的活动范围。对位于滑膜以及滑膜下的痛觉感受器与感觉纤维的兴奋性具有较强的抑制作用^[8],可缓解关节疼痛。一方面透明质酸钠本身的黏弹性对痛觉感受器具有物理防护作用;另一方面透明质酸钠作为分子屏障能有效地阻止炎性介质的释放与扩散。同时由于关节疼痛缓解,关节活动度增加,促进了滑液的回流,使局部堆积的炎性介质、组织代谢产物得以清除而改善关节内环境,缓解和阻断了关节局部病变的恶性循环。透明质酸钠黏附于关节软骨及滑膜组织表面,对细菌、毒素及免疫复合物等的侵入起保护性屏障作用,保护软骨和滑膜免受破坏。Nonaka 等^[1]观察到透明质酸钠抑制从 OA 和 RA 患者体内分离的滑膜纤维母细胞产生尿激酶型纤溶酶原激活剂、I 型纤溶酶原激活剂抑制因子、尿激酶型纤溶酶原激活剂受体等物质,从而可抑制局部炎症的发生。

3 临床研究

3.1 透明质酸钠对 OA 的治疗

Peyron 和 Balazs (1974) 首次用透明质酸钠治疗 26 例 OA 患者(36 个膝关节、4 个髋关节和 1 个肘关节),有 2/3 的患者症状明显减轻,无明显不良

反应。患者滑液的蛋白质检测及白细胞计数结果表明无局部炎症反应,滑液的黏度增大,症状缓解作用维持了数周甚至数月。大量的临床研究表明,透明质酸钠可显著改善膝 OA 患者的运动障碍、关节疼痛、关节积液及晨间僵硬等症状。透明质酸钠对其他部位如颞下颌关节、髋关节 OA 患者的治疗也有很好的疗效^[2]。

透明质酸钠对 OA 的疗效与病情严重程度有关。Namiki 等(1982)对 43 例 OA 患者的治疗结果表明,对中度以上的患者疗效较差,但 Shibata^[9]对 532 例中度以上的 OA 患者的治疗结果显示 96% 的患者得到改善。

对透明质酸钠远期疗效的观察也有报道。Suzuki 等^[10]观察了透明质酸钠对 15 例 OA 患者治疗后 12 6 个月的疗效,尽管结果令人满意,但样本较少。张鸿逵等^[11]也观察了透明质酸钠对 OA 症状缓解的远期疗效,30 例 OA 患者用透明质酸钠治疗 5 周后,临床症状获得缓解。停止治疗继续观察,发现停药 16 个月后,有 70% 的患者临床症状未复发,表明透明质酸钠有一定的远期疗效。

张鸿逵等^[12]对 112 例膝 OA 患者使用国产透明质酸钠注射液(产品名:施沛特)治疗 5 周,同时以日本产品 Artz 为对照。结果表明,施沛特可明显改善关节疼痛(包括静息痛、运动痛和压痛)、日常活动障碍、关节活动度以及关节积液等指标,无明显不良反应,治疗效果和安全性与 Artz 相比无显著差异。施沛特组和 Artz 组与安慰剂组相比,具有明显差异。

3.2 透明质酸钠对 RA 的治疗

Goto 等^[3]对 25 例 RA 患者进行关节腔注射透明质酸钠,规格 25mg/2.5ml,每周注射 1 次,连续 5 周。并对关节疼痛、炎症、活动时疼痛情况、滑液体积以及几种化学物质水平(包括前列腺素 E₂、β 转移生长因子-1、α 肿瘤坏死因子、白介素-1 受体抑制剂及硫酸软骨素等)临床症状和参数进行跟踪测定。结果表明各项指标均有显著改善,患者病情好转。其中滑液中前列腺素 E₂ 的含量下降,表明透明质酸钠能抑制炎症。

Matsuno 等^[13]对 26 例 RA 患者进行治疗,采用双盲法,平均分治疗组和对照组,治疗组为关节腔内注射 1% 透明质酸钠,对照组注射等体积 0.1% 透明质酸钠,每周 1 次,共 5 次,两组透明质酸钠均为磷酸缓冲溶液。结果治疗组较对照组临床症状显著改善,滑液黏度和透明质酸浓度明显升高,而蛋白质

和硫酸软骨素水平降低。

3.3 透明质酸钠对其它关节疾病的治疗

Sato 等^[14]对颞下颌关节不可复性盘前移位的患者进行泵注射透明质酸钠,治疗组 60 例,对照组 76 例,未进行任何治疗。在其后 2 年的随访中对每组患者的临床体征和症状进行周期性的观察,包括年龄、最大张口范围、关节结节的后斜面角及骨髁退化程度进行记录。结果治疗组较对照组疗效好。提示,泵注射透明质酸钠对颞下颌关节不可复性盘前移位患者可能是有效的。

Apaslan 等^[15]在颞下颌关节穿刺术治疗功能紊乱症时,治疗组行颞下颌关节穿刺术的同时关节腔内注射透明质酸钠,对照组只行颞下颌关节穿刺术,随访 24 个月。临床评价结果表明在最大张口范围、侧向运动、疼痛和摩擦音等方面两组均有改善,但使用透明质酸钠组比未用药组疗效更好。

透明质酸钠还能抑制椎板切除术和椎间盘切除术后硬膜外纤维变性, Songer 等^[16]用三种物质作比较,透明质酸钠(1.9%的溶液)、明胶和脂肪移植术对狗进行实验,并在第 2、4、12 及 24 周观察纤维变性情况。结果表明透明质酸钠组对其有显著的抑制作用,无论是肉眼观察纤维化面积和解剖面粘连程度,还是从组织学观察胶原厚度和纤维细胞的数量,透明质酸钠组明显优于另两组。

3.4 联合用药

目前,临床用药的趋势是透明质酸钠与其它活性物质联合治疗 OA,此方面的报道较多^[17,18],主要是与甾体激素、非甾体解热镇痛药联合应用。Grecomoro 等^[19]在使用透明质酸钠治疗膝 OA 患者时,首次给药将地塞米松磷酸钠 0.4 mg 混合于透明质酸钠 20 mg 中,随后仅给予透明质酸钠 20 mg 治疗,每周 1 次,共 5 次。止痛效果及关节活动度的改善情况比单纯应用透明质酸钠疗效快且更显著,可能是激素使炎性细胞产生的超氧阴离子去极化而失活。Kopp 等(1985, 1987)采用关节腔内注射透明质酸钠治疗颞下颌 OA 导致的关节疼痛和功能障碍,分别观察了近期和远期疗效。结果表明,近期疗效透明质酸钠与倍他米松无显著性差异。虽然两者均具有明显的远期疗效,但由于透明质酸钠毒副作用低,而成为更好的治疗方法。因此,许多研究者认为透明质酸钠与甾体激素或非甾体消炎镇痛药的复方制剂的应用前景更广阔。

3.5 透明质酸钠的毒副作用及安全性

OA 及 RA 患者使用透明质酸钠发生不良反应

的报道较少见,几乎无全身不良反应的报道。日本对上市的透明质酸钠制剂进行了全面的临床前及临床安全性试验,结果证明其安全有效^[20]。常见的不良反应多为注射部位发生轻、中度的疼痛或肿胀,极个别患者出现头痛和发烧等症状。

Brandt 等^[21]报道不良反应的发生率在 10% 以内,他对 226 例膝 OA 患者进行随机、双盲关节腔内注射透明质酸钠(治疗组)和生理盐水(对照组),连续注射 3 周,并对其随访 25 周。结果两组在副作用方面无显著差异,治疗组为 8%,对照组为 10%。研究表明,关节腔注射透明质酸钠对膝 OA 轻、中度患者有很好的耐受性,并有良好临床治疗作用。使用经验表明,注射技巧、注射后患者活动以及产品纯度等均均为影响局部不良反应发生的因素。目前已知,内毒素可导致关节红肿、疼痛和积液增多,微量的杂蛋白质及核酸可能会使患者局部出现皮疹和瘙痒等症。不良反应常发生于注射后 1~3 天内,患者一般能够耐受,无需处理,2~3 天可自行消失。

综上所述,透明质酸钠对关节疾病具有很好的治疗作用,应用前景十分广阔。

4 参考文献

- 1 Nonaka T, Kikuchi H, Ikeda T, *et al*. Hyaluronic acid inhibits the expression of u-PA, PAI-1 and u-PAR in human synovial fibroblasts of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2000; 27(4): 997
- 2 Hashimoto Y. Multicenter clinical studies of ARTZ (high molecular weight sodium hyaluronate) in the long term treatment of osteoarthritis of the knee: Including X-ray analysis. *Jpn Pharmacol Ther*, 1992; 20: 347
- 3 Goto M, Hanyu T, Yoshio T, *et al*. Intra-articular injection of hyaluronate (SF660ID) improves joint pain and synovial fluid prostaglandin E2 levels in rheumatoid arthritis: A multicenter clinical trial. *Clin Exp Rheumatol*, 2001; 19(4): 377
- 4 Hlavacek M. The role of synovial fluid filtration by cartilage in lubrication of synovial joints- I. Mixture model of synovial fluid. *J Biomech*, 1993; 26(10): 1145
- 5 Laurent TC, Laurent UB, Fraser JR. Functions of hyaluronan. *Ann Rheum Dis*, 1995; 54(5): 429
- 6 雍宜民主编. 实用骨科临床. 北京: 科学技术文献出版社, 1999: 494~495
- 7 Jahn M, Baynes JW, Spittler G. The reaction of hyaluronic acid and its monomers, glucuronic acid and N-acetylglucosamine, with reactive oxygen species. *Carbohydr Res*, 1999; 321(3-4): 228
- 8 Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: A new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*, 1993; 39: 3

9 Shibata S. Clinical use of sodium hyaluronate (ARTZ) in treatment of osteoarthritis of the knee 新药与临床, 1993; 42: 126

10 Suzu F, Hirasawa Y. Long-term use of ARTZ (high molecular weight sodium hyaluronate) in treatment of osteoarthritis of the knee 新药与治疗, 1990; 18: 225

11 张鸿逵, 王韶进, 王永惕, 等. SH 关节腔内注射治疗膝骨关节炎 中国生化药物杂志, 1998; 19(5): 231

12 张鸿逵, 王韶进, 王永惕, 等. 透明质酸钠治疗膝骨关节炎临床观察 风湿病学杂志, 1992; 2(1): 18

13 Matsuno H, Yudoh K, Kondo M, *et al*. Biochemical effect of intra-articular injections of high molecular weight hyaluronate in rheumatoid arthritis patients Inflamm Res, 1999; 48(3): 154

14 Sato S, Oguri S, Yamaguchi K, *et al*. Pumping injection of sodium hyaluronate for patients with non-reducing disc displacement of the temporomandibular joint: Two year follow-up. J Craniomaxillofac Surg, 2001; 29(2): 89

15 A Ipslan GH, A Ipslan C. Efficacy of temporomandibular joint arthrocentesis with and without injection of sodium hyaluronate in treatment of internal derangements J Oral Maxillofac Surg, 2001; 59(6): 613

16 Songer MN, Ghosh L, Spencer DL. Effects of sodium hyaluronate on peridural fibrosis after lumbar laminotomy and discectomy. Spine, 1990; 15(6): 550

17 Leardini G, Mattara L, Franceschini M, *et al*. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis A comparative study between hyaluronic acid and 6-methyl prednisolone acetate Clin Exp Rheumatol, 1991; 9(4): 375

18 Carrabba M, Paresce E, Angelini M, *et al*. The intra-articular treatment of osteoarthritis of the knee A comparative study between hyaluronic acid (Hyalgan) and orgotein Eur J Rheumatol Inflamm, 1992; 12: 47

19 Grecomoro G, Piccione F, Letizia G. Therapeutic synergism between hyaluronic acid and dexamethasone in the intra-articular treatment of osteoarthritis of the knee: A preliminary open study. Curr Med Res Opin, 1992; 13(1): 49

20 Kawabata M, Igarashi M, Mikama R, *et al*. Clinical evaluation of SLM-10 (sodium hyaluronate injection) in patients with osteoarthritis of the knee Jpn Pharmacol Ther, 1993; 21: 257

21 Brandt KD, Block JA, Michalski JP, *et al*. Efficacy and safety of intra-articular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis ORTHOVISC Study Group. Clin Orthop, 2001; 385: 130

(收稿: 2001-09-31 修回: 2001-11-19)

第三届全国创伤修复(愈合)与组织再生学术交流会征文通知

由中华创伤学会和中华创伤学会组织修复学组主办, 解放军第三四医院、暨南大学医药生物技术开发研究中心和《中华创伤杂志》编辑部承办的第三届全国创伤修复(愈合)与组织再生学术交流会定于2002年10月中下旬在广州或深圳举行。会议除大会交流外, 将邀请包括中国科学院、中国工程院院士在内的国内著名专家教授进行专题学术报告, 介绍国内外该领域的最新进展。

1 征文重点内容: 涉及创伤修复(愈合)与组织再生的基础研究与临床治疗; 创伤修复“失控”, 包括瘢痕发生与溃疡形成的基础与临床治疗研究; 高新技术与创伤修复和组织再生, 包括干细胞技术、组织工程技术、新材料、克隆技术、基因组学与蛋白质组学以及纳米技术等; 传统医药学与创伤修复与组织再生; 内脏损伤发生机制与修复; 机体其它部位的损伤与修复; 与修复相关的护理学问题; 与修复相关的其它医药产业化等。

2 征文要求: 未曾发表过的论文摘要1份, 限500字以内; 结构按文题、作者单位及邮编、城市、作者姓名、目的、方法、结果、结论; 请邮寄打印稿并加盖公章, 同时附该文的软盘(word格式); 优秀论文评选: 拟参加优秀论文评选者(45岁以下), 除摘要外, 另纸注明第一作者年龄、职务与职称; 符合发表要求的论文将优先发表在《中华创伤杂志》和《感染、炎症、修复》等学术杂志; 证书颁发: 参加会议者将颁发中华医学会学术会务部论文证书和中华医学会继续教育学分证书。

3 收稿地址: 北京市阜成路51号解放军第三四医院创伤外科研究室晋桦收, 邮政编码: 100037, 信封上注明会议征文。

4 截稿日期: 2002年6月30日。

中华创伤学会
中华创伤学会组织修复学组
《中华创伤杂志》编辑部
2001-12-12

