

# 膝骨关节炎软骨下炎症面积与关节液中 白细胞介素 - 1 含量的相关性研究

陈俊杰<sup>1</sup>, 庄汝杰<sup>2</sup>, 范续<sup>1</sup>, 张娅<sup>1</sup>

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006)

**摘要** **目的:**探讨膝骨关节炎软骨下炎症面积与关节液中白细胞介素 - 1 含量的相关性。**方法:**2014 年 6—12 月, 对 30 例膝骨关节炎患者行患肢膝关节矢状面超短回波时间 (ultrashort echo time, UTE) 脉冲序列 MRI 检查, 测量膝关节软骨下炎症面积, 并对其与关节液中白细胞介素 - 1 含量的相关性进行分析。**结果:**本组 30 例, 患肢膝关节 MRI 检查 UTE 序列上均可见软骨下高信号区, 其中髌骨软骨下高信号区 16 例, 股骨软骨下高信号区 8 例, 胫骨软骨下高信号区 6 例。软骨下炎症面积 ( $140.61 \pm 61.65$ )  $\text{mm}^2$ , 关节液中白细胞介素 - 1 含量 ( $0.170 \pm 0.102$ )  $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 两者呈正相关 ( $r=0.472, P=0.008$ )。**结论:**膝骨关节炎患者膝关节软骨下炎症面积和关节液中白细胞介素 - 1 含量呈正相关; 膝关节软骨下炎症面积越大, 关节液中白细胞介素 - 1 含量越高。

**关键词** 骨关节炎; 膝; 白细胞介素 - 1; 滑液; 软骨下炎症面积; 相关分析; 磁共振成像

## Study on the correlations between subchondral inflammation areas and interleukin - 1 contents in joint fluid in patients with knee osteoarthritis

CHEN Junjie<sup>1</sup>, ZHUANG Rujie<sup>2</sup>, FAN Xu<sup>1</sup>, ZHANG Ya<sup>1</sup>

1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China

2. Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou 310006, Zhejiang, China

**ABSTRACT** **Objective:** To explore the correlations between subchondral inflammation areas and interleukin - 1 (IL - 1) contents in joint fluid in patients with knee osteoarthritis (KOA). **Methods:** The ultrashort echo time (UTE) pulse train MRI examination in sagittal plane were performed upon the affected limbs of 30 patients with KOA from June 2014 to December 2014, then the subchondral inflammation areas of knee joint were measured and the correlations between subchondral inflammation areas and IL - 1 contents in joint fluid were analyzed. **Results:** The subchondral high - intensity zones were found in UTE pulse train MRI images of knee joints in all of the 30 patients, 16 cases in patella, 8 in femur and 6 in tibia. The subchondral inflammation areas ( $140.61 \pm 61.65 \text{ mm}^2$ ) were positively correlated with IL - 1 contents ( $0.170 \pm 0.102 \text{ pg/ml}$ ) in joint fluid ( $r=0.472, P=0.008$ ). **Conclusion:** The knee - joint subchondral inflammation areas are positively correlated with IL - 1 contents in joint fluid in patients with KOA. The greater the knee - joint subchondral inflammation areas are, the higher the IL - 1 contents in joint fluid are.

**Key words** osteoarthritis, knee; interleukin - 1; synovial fluid; subchondral inflammation area; correlation analysis; magnetic resonance imaging

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是中老年人多发的以软骨退行性改变和继发骨质增生为主要病理特征的一种慢性骨关节病, 65 岁以上人群的发病率超过 12%, 75 岁以上人群的发病率达 27%<sup>[1-2]</sup>。因组织缺氧或其他炎症反应导致的软骨损伤, 是由软

骨下骨向上侵蚀, 最终可形成髓腔样病变, 这种关节软骨经炎症反应而形成的退化面积即软骨下炎症面积, 在 MRI 上可见软骨下高信号区。2014 年 6—12 月, 笔者对 30 例 KOA 患者进行了患肢膝关节 MRI 检查, 测量了膝关节软骨下炎症面积, 并对其与关节液中白细胞介素 - 1 (interleukin - 1, IL - 1) 含量的相关性进行分析, 现报告如下。

### 1 临床资料

**1.1 一般资料** KOA 患者 30 例, 男 12 例、女 18 例; 年龄 32 ~ 75 岁, 中位数 48 岁; 左侧 13 例, 右侧 17

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (2013KYB184), 浙江省重点科技创新团队项目 (2011R50022 - 04), 浙江省重大科技专项计划项目 (2014C03038)

通讯作者: 庄汝杰 E-mail: rujiezhuang@163.com

例。病程 1~16 个月,中位数 4 个月。

**1.2 诊断标准** 依据美国风湿病协会 1995 年修订的 KOA 诊断标准:①就诊前 1 个月内膝关节疼痛时间 > 14 d;②关节活动时有关节摩擦音;③膝关节晨僵时间 < 30 min;④年龄 > 38 岁;⑤膝关节骨性膨大。符合①②③④或①②⑤或①④⑤者即可诊断为 KOA。

**1.3 分级标准** 依据 Recht 软骨损伤 MRI 分级标准:0 级,正常关节软骨,软骨弥漫性均匀变薄但表面光滑;Ⅰ级,软骨分层结构消失,软骨内出现局限性低信号区,软骨表面光滑;Ⅱ级,软骨表面轮廓轻至中度不规则,软骨缺损深度 < 全层厚度的 50%;Ⅲ级,软骨表面轮廓重度不规则,软骨缺损深度 ≥ 全层厚度的 50%,未见完全剥脱;Ⅳ级,软骨全层剥脱、缺损,软骨下骨暴露,有或无软骨下骨质信号改变。

**1.4 纳入标准** ①符合上述诊断标准;②软骨损伤符合上述分级标准Ⅰ、Ⅱ级;③年龄 30~80 岁。

**1.5 排除标准** ①有明确膝关节外伤史者;②膝关节局部有急性化脓性炎症表现或有全身发热症状者;③膝关节周围骨畸形或韧带功能不全者;④影像检查可见软骨下骨囊性变或硬化、骨赘形成及关节间隙狭窄等表现者;⑤合并肝、肾、脑及造血系统疾病者;⑥神志不清、痴呆,或有精神疾病病史者。

## 2 方法

**2.1 膝关节软骨下炎症面积测量方法** 采用 GESigna3.0T 磁共振成像仪,行患肢膝关节矢状面超短回

波时间 (ultrashort echo time, UTE) 脉冲序列 (回波时间 0.07 ms) 扫描。扫描参数:层厚 0.8 mm,视野 320 mm × 320 mm,矩阵 160 mm × 160 mm,层面内分辨力 0.6 mm × 0.6 mm,激励 2 次。扫描软件:No Phase Wrap, Variable Bandwidth, Tailored RF。均由同一位高年资影像科医师读片,选取炎症面积最大、最清晰的矢状位扫描层,通过磁共振成像仪自带软件成像系统测量软骨下炎症面积,每个区域测量 3 次,取平均值。

**2.2 膝关节液中 IL-1 含量检测方法** 采用髌下入路穿刺,针尖进入关节腔回抽无血后抽取 2 mL 关节液,6000 r · min<sup>-1</sup> 离心 10 min (离心半径 10 cm) 后,取上清液置试管中,编号后保存于 -80℃ 冰箱。采用 IL-1 ELISA 检测试剂盒检测关节液中的 IL-1 含量。

**2.3 数据统计学方法** 采用 SPSS 19.0 统计软件处理数据,膝关节软骨下炎症面积与关节液中 IL-1 含量的相关性分析采用直线相关分析,检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 3 结果

本组 30 例,患肢膝关节 MRI 检查 UTE 序列上均可见软骨下高信号区,其中髌骨软骨下高信号区 16 例 [图 1(1)],股骨软骨下高信号区 8 例 [图 1(2)],胫骨软骨下高信号区 6 例 [图 1(3)]。软骨下炎症面积 ( $140.61 \pm 61.65$ ) mm<sup>2</sup>, 关节液中 IL-1 含量 ( $0.170 \pm 0.102$ ) pg · mL<sup>-1</sup>, 两者呈正相关 ( $r = 0.472$ ,  $P = 0.008$ ), 见图 2。



图 1 KOA 患者膝关节 MRI

## 4 讨论

KOA 的病因和发病机制目前尚不清楚,病理表现主要为关节软骨纤维化、劈裂、剥落,软骨下骨硬化或囊性变,关节缘骨赘形成,滑膜增生,关节囊挛缩

等,膝关节逐渐破坏、畸形,导致功能障碍,严重影响患者的工作和生活<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4-5]</sup>认为关节局部免疫炎症反应可能是 KOA 发生发展的主要机制,滑膜细胞和炎性细胞分泌的炎性细胞因子,如 IL-18、IL-

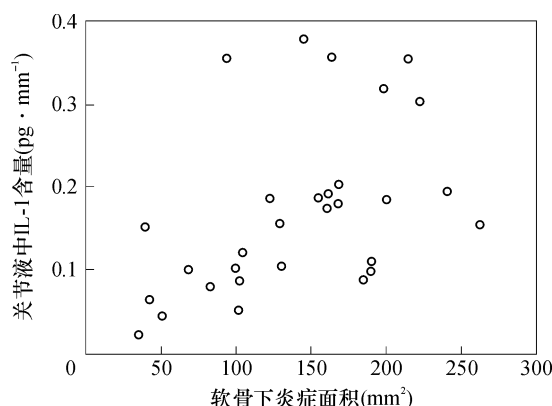


图 2 KOA 患者膝关节软骨下炎症面积与关节液中 IL-1 含量相关关系散点图

$1\beta$ 、IL-6 等参与了 KOA 的病理过程。炎症因子刺激和毛细血管新生均可导致软骨细胞死亡、软骨下骨破骨性吸收等损伤<sup>[6-7]</sup>。骨髓结构破坏,形成水肿、梗死、出血等在 MRI 上也可表现为高信号区,但和关节软骨经炎症反应而形成的退化区两者有本质区别。

MRI 是最常用的关节软骨检查方法,能清楚显示软骨的细微变化,具有极佳的软组织对比度<sup>[8]</sup>。但由于人体许多组织的 T2 值较低,如软骨为 5~10 ms<sup>[9]</sup>,传统的 MR 成像序列进入信号接收模式前,其横向弛豫时间已恢复至 0,使这些组织常表现为低或无信号。而 UTE 序列的回波时间介于 0.008~0.500 ms,可在 T2 值较低组织的横向弛豫时间衰减到 0 之前采集到其信号<sup>[10]</sup>。UTE 序列上关节软骨可显示为深层的高信号层和表面的低信号层,软骨缺损亦可清晰显示<sup>[11-12]</sup>,且应用长 T2 抑制技术的 UTE 序列可抑制关节软骨表面层和中间层及软骨下骨骨髓的高信号,仅突出显示关节软骨深层和钙化层的线状高信号,使 UTE 序列在评价软骨深层和钙化层损伤方面起着重要作用<sup>[13]</sup>。本研究采用 MRIUTE 序列图像上检测膝关节软骨下炎症面积,较真实可靠。

近年来,随着医学分子生物学的发展,人们发现在生理情况下,关节软骨的完整依赖细胞因子驱动的合成与分解过程的平衡来维持<sup>[14]</sup>。在已知的细胞因子中,IL-1 是参与 KOA 发病进程的重要介质。IL-1 对关节软骨细胞代谢的干扰作用主要表现为抑制透明软骨特征性 II、IX 型胶原蛋白的合成,促进 I、III 型胶原蛋白的合成,使软骨细胞变性,抑制软骨细胞增殖和合成蛋白多糖。IL-1 还通过促进软骨细胞合成与分泌金属蛋白酶,加快软骨基质的溶解,导致软骨细胞坏死<sup>[15]</sup>。一方面 IL-1 可促进滑膜细胞及炎

症细胞反应增强;另一方面软骨炎症反应或损伤产生的“磨削颗粒”可使软骨细胞内环境紊乱,加快单核细胞、巨噬细胞等的炎性浸润,促进 IL-1 的释放,刺激软骨细胞分泌更多的金属蛋白酶,引起更大的软骨破坏,从而形成恶性循环。Shinmei 等<sup>[16]</sup>的研究也发现骨关节炎关节软骨损伤可用 IL-1 的选择性抗体、细胞因子受体拮抗蛋白、可溶性或转移性细胞因子受体修复,这进一步说明了细胞因子与软骨损伤之间的相关性。本研究采用 MRIUTE 序列对 KOA 患者膝关节软骨下炎症面积进行测量,并对膝关节液中 IL-1 含量进行检测,分析两者间的相关性可进一步可发现二者之间的联系,有利于对 KOA 患者的病情进行综合评估、分析,也有利于对 KOA 病因病机的进一步研究。而通过关节液中 IL-1 含量对 KOA 进行分级,以进一步提高临床诊断的精准度将是下一步研究的重点。

本研究结果表明,KOA 患者膝关节软骨下炎症面积和关节液中 IL-1 含量呈正相关;膝关节软骨下炎症面积越大,关节液中 IL-1 含量越高。

## 5 参考文献

- [1] Felson DT. An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis[J]. Radiol Clin North Am, 2004, 42(1): 1-9.
- [2] Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention[J]. Arthritis Rheum, 1998, 41(8): 1343-1355.
- [3] 邱贵兴. 骨关节炎流行病学和病因学新进展[J]. 继续医学教育, 2005, 19(7): 68-69.
- [4] 李敏, 梁翼, 吴晓惠, 等. 伴骨髓水肿的膝骨关节炎患者白细胞介素-1 $\beta$  白细胞介素-6 肿瘤坏死因子- $\alpha$  的相关性研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2012, 16(2): 107-111.
- [5] 王洪, 张青松, 杨述华, 等. IL-1R I IL-1R II IL-1RAcP 在骨关节炎滑膜中的表达及其生物学意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2006, 10(8): 470-473.
- [6] Amir G, Goldfarb AW, Nyska M, et al. 2-Butoxyethanol model of haemolysis and disseminated thrombosis in female rats: a preliminary study of the vascular mechanism of osteoarthritis in the temporomandibular joint[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2011, 49(1): 21-25.
- [7] Pfander D, Körtje D, Zimmermann R, et al. Vascular endothelial growth factor in articular cartilage of healthy and osteoarthritic human knee joints[J]. Ann Rheum Dis, 2001, 60(11): 1070-1073.

(下转第 15 页)

干品,主要含有多肽类骨代谢因子、甜瓜籽提取物、多种游离氨基酸、无机盐及多种微量元素,可有效促进机体内影响骨形成和吸收的骨源性生长因子的合成,能调节钙、磷代谢,增加骨钙沉积,防治骨质疏松,还能降低局部毛细血管通透性,减少炎性渗出,并能抑制前列腺素的释放,达到止痛的效果<sup>[10-11]</sup>。穴位注射将针刺与药物注射相结合,可同时发挥穴位刺激和药物的双重功效,既可疏通局部经络,又可发挥药物抗炎镇痛的效果。临床中骨瓜提取物的不良反应多发生在静脉滴注时<sup>[12]</sup>,本研究中进行穴位注射,未发生严重不良反应。

本研究的结果提示,玻璃酸钠膝关节腔注射联合骨瓜提取物穴位注射可有效减轻 Kellgren - Lawrence III、IV 级 KOA 患者的膝关节肿胀和日常活动时的疼痛程度,改善日常活动能力,具有较高的安全性,但对于患者的膝关节活动度改善无明显作用,在减轻患者日常活动时疼痛方面的疗效优于单纯玻璃酸钠膝关节腔注射治疗。本研究的局限性在于临床选穴时主要依靠医生的临床经验,后期将针对穴位注射治疗的规范化和标准化操作进行研究,以进一步提高临床疗效和可操作性。另外,该疗法改善膝关节活动度的疗效并不理想,临床治疗中可考虑增加功能锻炼、按摩理疗等治疗方法。

## 5 参考文献

- [1] Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 1957, 16(4): 494 - 502.
- [2] Wilder E, Flanagan R, Strauss E, et al. BMI, age, radiographic severity and ultrasound guidance impact the response to hyaluronic acid injections in knee osteoarthritis[J]. Osteoarthritis & Cartilage, 2015, 23: A405 - A406.
- [3] Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association[J]. Arthritis Rheum, 1986, 29(8): 1039 - 1049.
- [4] 蒋协远, 王大伟. 骨科临床疗效评价标准[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 203 - 204.
- [5] 张董喆. 玻璃酸钠结合功能锻炼对膝关节骨性关节炎的疗效[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(18): 2994 - 2995.
- [6] 陈民, 李腾辉, 李嘉, 等. 鹿瓜多肽注射液穴位注射治疗老年膝关节骨性关节炎临床疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(8): 1291 - 1292.
- [7] 李艺彬, 吴昭克, 朱勇. 针灸治疗膝骨性关节炎临床研究现状[J]. 中医正骨, 2013, 25(2): 74 - 75.
- [8] 苏泉, 鲁光钱. 针刺配合关节腔注射和中药内服治疗膝骨性关节炎 53 例[J]. 中医正骨, 2014, 26(5): 35 - 36.
- [9] 张蓉, 李峰, 李珩, 等. 膝关节骨性关节炎针灸治疗选穴特点及分析[J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22(4): 357 - 358.
- [10] 薛玲. 骨瓜提取物注射液临床疗效观察[J]. 西北药学杂志, 2008, 23(3): 174.
- [11] 陈晓波, 李丽. 骨瓜提取物注射液促进骨折愈合的疗效观察[J]. 中国药业, 2011, 20(3): 73 - 74.
- [12] 蔡志琴, 周福永, 陈晨. 60 例骨瓜提取物注射剂不良反应文献分析[J]. 中国药房, 2014, 25(15): 1419 - 1421.
- (2016-01-09 收稿 2016-03-31 修回)
- [8] 王亮, 陈祁青, 童培建, 等. 膝关节骨性关节炎早期诊断的临床特征分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2015, 30(2): 161 - 163.
- [9] Robson MD, Bydder GM. Clinical ultrashort echo time imaging of bone and other connective tissues[J]. NMR Biomed, 2006, 19(7): 765 - 780.
- [10] 马立恒, 陈应明, 张朝晖, 等. 正常兔膝关节的三维 UTE 动态增强 MRI 实验研究[J]. 放射学实践, 2014, 29(7): 766 - 769.
- [11] Du J, Takahashi AM, Bae WC, et al. Dual inversion recovery, ultrashort echo time (DIR UTE) imaging: creating high contrast for short - T(2) species[J]. Magn Reson Med, 2010, 63(2): 447 - 455.
- [12] Du J, Hamilton G, Takahashi A, et al. Ultrashort echo time spectroscopic imaging(UTESI) of cortical bone[J]. Magn Reson Med, 2007, 58(5): 1001 - 1009.
- [13] Qian Y, Williams AA, Chu CR, et al. Repeatability of ultrashort echo time - based two - component T2 measurements on cartilages in human knee at 3T[J]. Magn Reson Med, 2013, 69(6): 1564 - 1572.
- [14] 马少云, 陈利新, 曹建斌, 等. 膝骨性关节炎中医证型与一氧化氮、白介素 1 $\beta$ 、转化生长因子  $\beta$ 1 的关系研究[J]. 中医正骨, 2008, 20(4): 3 - 4.
- [15] 余丹丹. 骨性关节炎实验研究进展[J]. 中医正骨, 2000, 12(12): 50 - 52.
- [16] Shinmei M, Masuda K, Kikuchi T, et al. Interleukin 1, tumor necrosis factor and interleukin 6 as mediators of cartilage destruction[J]. Semin Arthritis Rheum, 1989, 18(3 Suppl 1): 27 - 32.
- (2015-12-14 收稿 2016-02-05 修回)

(上接第 11 页)