

· 论 著 ·

## 体外冲击波对膝骨关节炎患者血清及关节液中 Chemerin 含量的影响

赵爱琴, 谢玮莉, 王 焱

**[摘要]** **目的** 探讨体外冲击波(extracorporeal shock wave, ESW)对膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)的疗效及对患者血清及关节液趋化素(Chemerin)的影响。**方法** 60 例 KOA 患者随机分为 ESW 组( $n=30$ )和对照组( $n=30$ ), ESW 组以体外冲击波治疗, 对照组以常规治疗。在干预前和 8 周后, 采用活动时疼痛视觉模拟评分(VAS)、膝关节炎病人疼痛指数(Lequesne index)评分和美国西部 Ontario 与 McMaster 大学骨关节炎指数(western Ontario and McMaster osteoarthritis index, WOMAC)评分进行评定, 以及血清及关节液中 Chemerin 水平的变化。**结果** 治疗后, ESW 组 VAS、Lequesne 指数评分和 WOMAC 骨关节炎指数评分均明显好于对照组( $P<0.05$ )。治疗后患者血清和关节液中 Chemerin 含量均比治疗前显著下降( $P<0.05$ 或 $0.01$ ); 治疗后 ESW 组血清和关节液中 Chemerin 含量显著低于对照组(均 $P<0.05$ )。**结论** 膝关节液和血清中 Chemerin 含量反映了关节炎症的严重程度, ESW 治疗有效的降低了血清和关节液中 Chemerin 含量, ESW 对 KOA 患者治疗有效, Chemerin 可作为 OA 早期诊断及判断严重程度的参考指标。

**[关键词]** 体外冲击波; 膝骨关节炎; 趋化素

**[中图分类号]** R681.3 **[文献标志码]** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-271X.2016.05.015

### Effect of extracorporeal shock wave on the level of Chemerin in serum and synovia in patients with knee osteoarthritis

ZHAO Ai-qin, XIE Wei-li, WANG Yan. Outpatient Department of Zhantanshi, 309 Hospital of PLA, Beijing 100091, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the therapeutic effect of extracorporeal shock wave (ESW) on patients with knee osteoarthritis (KOA), and observe the effect of ESW on the level of Chemerin in serum and synovia. **Methods** 60 patients were randomly assigned to ESW group ( $n=30$ ) and control group ( $n=30$ ). The ESW group was received ESW treatment on unilateral knee, while there was routine treatment in the control group. They were evaluated with Visual Analog Scale (VAS) on movement, Lequesne index and Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) index before intervention and 8 weeks after the intervention. The level of Chemerin in serum and synovia were measured before intervention and 8 weeks after the intervention. **Results** The scores of VAS, Lequesne index and WOMAC index improved in ESW group than that in the control group after intervention ( $P<0.05$ ). The level of Chemerin in serum and synovia in two groups after intervention were significantly lower than those before intervention ( $P<0.05$  or  $0.01$ ); The level of Chemerin in serum and synovia in ESW group after intervention was significantly lower than those in control group (all  $P<0.05$ ). **Conclusion** The level of Chemerin in serum and synovia reflects the degree of synovitis. ESW therapy can effectively reduce the level of Chemerin in serum and synovia. ESW is effective on patients with KOA. Chemerin level can be used as a reference biomarker of diagnosis and severity of OA.

**[Key words]** extracorporeal shock wave; knee osteoarthritis; Chemerin

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是老年人常见疾患,主要表现为关节疼痛、关节功能障碍等,严重影响了患者的生活质量。近年来,体外冲击波(extracorporeal shock wave, ESW)治疗 KOA 疗效满意<sup>[1]</sup>。研究发现趋化素(Chemerin)与 KOA 炎症严

重程度相关<sup>[2]</sup>,但有关 ESW 对 KOA 患者血清及关节液中 Chemerin 的影响尚未见报道。本研究应用 ESW 治疗 KOA 患者,并通过检测患者治疗前后血清及关节液中 Chemerin 水平的变化,进一步探讨 ESW 治疗 KOA 的抗炎机制。

### 1 对象与方法

**1.1 对象** 2014 年 1 月-2015 年 10 月在本院就诊 KOA 患者 60 例,男 38 例,女 22 例,年龄 45~68 岁,平均 52.4 岁,病程 4 个月-6 年,平均 2.4 年。所有患者符合骨关节炎诊治指南 KOA 标准。纳入标准:

作者单位: 100091 北京,解放军 309 医院旃坛寺门诊部

通讯作者: 王 焱, E-mail: 772916367@qq.com

引用格式: 赵爱琴, 谢玮莉, 王 焱. 体外冲击波对膝骨关节炎患者血清及关节液中 Chemerin 含量的影响 [J]. 东南国防医药, 2016, 18(5): 498-500.

①年龄 $\geq 45$ 岁;②Kellgren-Lawrence 分期Ⅱ和Ⅲ期;③至少 1 个月内未服用过非甾体类抗炎药、激素及其他治疗方法;④医从性好,自愿签署知情同意书。排除标准:①患有严重多脏器疾病者,对膝关节有影响;②有关节创伤、手术史;③患有肿瘤及免疫系统疾病;④有膝关节注射药物史。所有患者依据随机数字表将分为两组,ESW 组和对照组,每组 30 例,干预 8 周,收集两组患者相关数据资料。两组患者年龄、性别、Kellgren-Lawrence 分期、BMI 均无显著性差异,具有可比性( $P>0.05$ )。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 对照组给予常规护理及药物治疗(包括服用盐酸氨基葡萄糖胶囊 0.75 g, 2 次/d, 症状严重时临时服用非甾体类抗炎药(Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs. NSAIDs)类药物及膏药外敷等,ESW 组患者在常规护理及药物治疗基础上加用 ESW 治疗。ESW 组预先在患膝伸直和屈曲位确定并标记痛点,然后以冲击频率 6~10 Hz,能流密度 0.2~0.3 mJ/mm<sup>2</sup>,以痛点为中心,冲击 4000~6000 次,每周治疗 1 次,根据患者疼痛及耐受程度,酌情调节参数。对照组操作过程同 ESW 组,但能流密度设置为 0。

**1.2.2 评定方法** 两组患者分别采用视觉模拟评分法评分(VAS)、骨关节炎严重程度评分法指数(Lequesne)和美国西部 Ontario 与 McMaster 大学骨关节炎指数(WOMAC 骨关节炎指数)评定患膝疼痛和功能情况。

**1.2.3 标本采集** ①关节液的采集:患者在麻醉后,严格遵循无菌原则,取髌上外侧入路行膝关节穿刺,抽出关节液 0.5~5 mL,离心半径 8 cm, 3000 r/min,离心 20 min,分装于 EP 管,置于-80℃冰箱保存集中待测;②血清的采集:患者早晨空腹抽静脉血 5mL,离心半径 8 cm, 3000 r/min,离心 20 min,分装于 EP 管,置于-80℃冰箱保存集中待测。

**1.2.4 Chemerin 检测** 采用酶联免疫吸附法(ELISA)对患者血清和关节液中 Chemerin 含量进行检测<sup>[3]</sup>,人 Chemerin 试剂盒购自美国 RayBiotech 公司,操作严格按照说明书进行。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS18.0 进行统计分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间比较采用 *t* 检验, $P<0.05$  多差异有统计学差异。

## 2 结果

**2.1 各组评分情况** 两组治疗前,VAS、Lequesne 和 WOMAC 骨关节炎指数评分无显著性差异

( $P>0.05$ );治疗 8 周后,VAS、Lequesne 评分和 WOMAC 骨关节炎指数评分较治疗前均有明显改善(均  $P<0.01$ );ESW 组各项指标改善情况优于对照组( $P<0.05$  或 0.01)。见表 1。

表 1 两组治疗前后 VAS、Lequesne、WOMAC 指数评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	时间	VAS 评分	Lequesne 指数评分	WOMAC 指数评分
ESW 组	30	治疗前	8.08 $\pm$ 1.69	11.23 $\pm$ 2.35	37.45 $\pm$ 6.34
		治疗后	4.11 $\pm$ 1.24 <sup>*</sup>	6.13 $\pm$ 1.04 <sup>*</sup>	16.27 $\pm$ 4.22 <sup>*</sup>
对照组	30	治疗前	7.87 $\pm$ 1.58	11.12 $\pm$ 2.42	36.81 $\pm$ 6.52
		治疗后	6.54 $\pm$ 1.37 <sup>**</sup>	8.04 $\pm$ 1.35 <sup>*Δ</sup>	24.52 $\pm$ 5.33 <sup>*#</sup>

注:与治疗前比较,<sup>\*</sup>  $P<0.01$ ;与 ESW 组治疗后比较,<sup>Δ</sup>  $P<0.05$ ,<sup>#</sup>  $P<0.01$

**2.2 治疗前后患者血清和关节液中 Chemerin 含量变化** 治疗后患者血清和关节液中 Chemerin 含量均比治疗前显著下降( $P<0.05$  或 0.01);且治疗后 ESW 组血清和关节液中 Chemerin 含量显著低于对照组(均  $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组治疗前后血清、关节液中 Chemerin 含量变化情况( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	Chemerin(μg/L)	
		血清	关节液
ESW 组	30	治疗前	88.32 $\pm$ 4.54
		治疗后	46.56 $\pm$ 3.78 <sup>*</sup>
对照组	30	治疗前	86.36 $\pm$ 3.66
		治疗后	67.51 $\pm$ 2.17 <sup>#Δ</sup>

注:与治疗前相比,<sup>\*</sup>  $P<0.01$ ,<sup>#</sup>  $P<0.05$ ;与 ESW 组治疗后比较,<sup>Δ</sup>  $P<0.05$

## 3 讨论

**3.1 ESW 对 KOA 的疗效评价** 随着人口老龄化的来临,越来越多的老年人受到膝关节炎的困扰,严重影响了老年人的生活质量。目前膝关节炎的治疗主要是止痛和改善肢体功能。ESW 是一种应用体外冲击波治疗机发出的冲击波,通过体外聚焦作用于治疗部位,改善微循环、促进炎症吸收、降低神经敏感性,从而有效缓解疼痛。近年来,研究报道,ESW 治疗骨关节炎疾病安全有效<sup>[4]</sup>。王宏伟等<sup>[5]</sup>利用 ESW 治疗老年 KOA,有效率为 81.6% (62/76),疗效确切。一项单盲平行模拟对照临床研究,利用 ESW 治疗 KOA,治疗后 1、2 和 3 个月后,ESW 组 VAS 评分和 Lequesne 指数明显下降,ESW

缓解了疼痛,改善了功能<sup>[6]</sup>。赵喆等<sup>[7]</sup>在 ESW 治疗早中期 KOA 的研究发现,ESWT 组 VAS、Lequesne 和 WOMAC 骨关节炎指数评分均明显优于对照组,患者疼痛和肢体功能得到明显的改善。吴玮等<sup>[8]</sup>研究发现,药物治疗(依托考昔、硫酸氨基葡萄糖)和 ESW 均能缓解 KOA 疼痛和改善膝关节功能,且 ESW 疗效更为突出,无明显不良反应。ESW 与氨浴联合治疗骨关节炎,可有效缓解膝关节疼痛,增加膝关节活动范围,改善整体生活质量,值得临床推广使用<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,KOA 患者予以 ESW 治疗后,VAS、Lequesne 和 WOMAC 骨关节炎指数评分较治疗前均有明显改善,且 ESW 组疗效显著优于对照组。说明,ESW 有效的改善了患者的疼痛症状和肢体功能障碍。

**3.2 ESW 对 KOA 炎症介质 Chemerin 的影响** 有关 ESW 治疗 KOA 的机制尚不清楚,可能与炎症介质的减少,周围感觉神经末梢疼痛阈值提高有关<sup>[10]</sup>。段国庆等<sup>[2]</sup>研究发现,骨关节炎患者关节液和血清中 Chemerin 水平与影像学 Kellgren-Lawrence 分级严重程度正相关,Chemerin 水平可作为骨关节炎诊断及判断严重程度的参考指标。马军等<sup>[11]</sup>在骨关节炎患者血清、关节液及滑膜中均检测到 Chemerin 表达,而且其浓度与 KOA 严重程度呈正相关。炎症促使多种蛋白酶释放,导致前体 Chemerin 活化,并与 ChemR23 特异性结合,诱导巨噬细胞和未成熟的树突状细胞到达炎症部位<sup>[12]</sup>。Chemerin 受刺激后可进一步刺激其他炎症介质的释放<sup>[13]</sup>。Eisinger 等<sup>[14]</sup>研究发现,人类滑膜成纤维细胞中表达 Chemerin 及其受体,促进关节内免疫炎症蛋白质的释放。Huang 等<sup>[15]</sup>研究发现,在滑膜成纤维细胞代谢中,Chemerin 起到趋化胰岛素样反应及释放炎症因子的作用,促进滑膜成纤维细胞中炎症因子如 IL-1 $\beta$ 、MMP-1 等表达增加,血清 Chemerin 水平明显高于关节液,KOA 患者关节液 Chemerin 水平与疾病的严重程度密切相关。说明,Chemerin 参与了骨关节炎的病理生理学进展。本研究发现,经 ESW 治疗后,KOA 患者血清和关节液中 Chemerin 含量均比治疗前显著下降,且治疗后 ESW 组血清和关节液中 Chemerin 含量显著低于对照组,说明,ESW 通过有效降低 Chemerin 水平,从而抑制免疫炎症反应。

综上所述,ESW 对 KOA 患者治疗有效,膝关节液和血清中 Chemerin 含量反映了关节炎症的严重

程度,ESW 治疗有效的降低了血清和关节液中 Chemerin 含量,Chemerin 可作为 OA 早期诊断及判断严重程度的参考指标。下一步的研究将对后期患者症状的变化进行随访,加大样本量的同时,对 Chemerin 与其他相关炎症因子之间的作用进行探讨,进一步阐明 ESW 治疗 KOA 的疗效机制。

#### 【参考文献】

- [1] 邢更彦,刘水涛,吴 坤,等.体外冲击波及其关节镜复合疗法治疗骨关节炎及骨坏死的展望[J].中国医学前沿杂志(电子版),2015,7(11):1-4.
- [2] 段国庆,任春风.膝骨关节炎严重程度与关节液和血清中 chemerin 含量的关系[J].中国组织工程研究,2015,19(2):177-181.
- [3] 苏 兰,高 萍.Chemerin 在肥胖和 2 型糖尿病中的作用机制[J].医学研究生学报,2013,26(6):646-649.
- [4] 刘 军,邢更彦.体外冲击波干预骨关节炎的研究进展[J].中国医学前沿杂志(电子版),2014,6(2):107-109.
- [5] 王宏伟,李宏儒,梁丽荣.体外冲击波治疗老年膝关节炎性关节疗效观察[J].中国卫生标准管理,2016,7(1):70-71.
- [6] 于铁成,陈小英,董世娜,等.冲击波治疗膝关节炎性关节的单盲平行模拟对照临床研究[J].中国老年学杂志,2008,28(13):1301-1303.
- [7] 赵 喆,史 展,闫 君,等.体外冲击波治疗早中期膝骨关节炎的效果[J].中国康复理论与实践,2014,20(1):76-78.
- [8] 吴 玮,叶 乐,郑蓓洁,等.体外分散式冲击波治疗膝关节炎性关节的临床疗效和安全性[J].上海医学,2014,37(8):669-672.
- [9] Razumov AN, Puriga AO, Yurova OV. The results of the combined application of extracorporeal shock-wave therapy and radon baths during the rehabilitative treatment of the patients presenting with gonarthrosis[J]. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult, 2015, 92(5):35-39.
- [10] 王江山,何明伟,倪家骧.体外冲击波疼痛治疗的进展[J].中国康复医学杂志,2011,26(8):788-791.
- [11] 马 军,万宁军,李立新,等.脂肪因子 Chemerin 与膝骨性关节炎的相关性研究[J].宁夏医学杂志,2015,37(1):39-43.
- [12] 敖 雪,苏雨江.Chemerin 的研究进展[J].海南医学,2014,25(2):221-224.
- [13] Berg V, Sveinbjörnsson B, Bendiksen S, et al. Human articular chondrocytes express ChemR23 and chemerin; ChemR23 promotes inflammatory signalling upon binding the ligand chemerin (21-157)[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(6):228.
- [15] Eisinger K, Bauer S, Schaffler A, et al. Chemerin induces CCL2 and TLR4 in Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. Exp Mol Pathol, 2012, 92(1):90-96.
- [14] Huang K, Du G, Li L, et al. Association of Chemerin levels in synovial fluid with the severity of knee osteoarthritis[J]. Biomarkers, 2012, 17(1):16-20.

(收稿日期:2016-08-10;修回日期:2016-08-25)

(本文编辑:黄攸生; 英文编辑:王建东)