

论 著

玻璃酸钠膝关节内注射治疗膝关节骨性关节炎疗效评价与1.5T磁共振扩散加权成像ADC值关系分析*

1.上海市嘉定区安亭医院骨科 (上海 201805)

2.上海市同济大学附属同济医院骨与关节外科 (上海 200065)

杨传军¹ 孙业青² 赵梓汝¹
王丹峰¹ 韩 爽^{1,*}

【摘要】目的 探讨玻璃酸钠膝关节内注射治疗膝关节骨性关节炎疗效评价与1.5T磁共振扩散加权成像表观扩散系数(ADC)值关系。**方法** 回顾性分析2016年10月至2017年4月本院52例膝关节骨性关节炎患者,所有患者均通过玻璃酸钠膝关节内注射治疗,依据Shah-aree关节软骨的病理分级原理进行分级,比较不同病理分级患者ADC值差异,分析患者治疗前与治疗后三个月ISOA评分与ADC值的相关性。**结果** 患者治疗前后关节软骨病理分级情况比较($P>0.05$);治疗前与治疗后病理分级Ⅰ级患者股骨髁面、内侧踝ADC值高于Ⅱ级、Ⅲ级,Ⅱ级患者股骨髁面、内侧踝ADC值高于Ⅲ级($P<0.05$);不同病理分级患者治疗前后外侧踝ADC值比较($P>0.05$);患者治疗后ISOA评分较治疗前降低,股骨髁面、内侧踝ADC值较治疗前升高($P<0.05$);Person相关性分析显示ISOA评分与股骨髁面ADC值呈现负相关($r=-0.721$, $P=0.000$);与内侧踝ADC值呈现负相关($r=-0.692$, $P=0.000$)。**结论** 软骨ADC值变化可体现软骨细微结构及功能变化,对软骨病损量化评估具有重要价值。

【关键词】 膝关节骨性关节炎;玻璃酸钠;磁共振扩散加权成像;表观扩散系数

【中图分类号】 R684.3; R445.2

【文献标识码】 A

【基金项目】 嘉定区卫计委课题(2016-KY-13)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2021.10.057

Curative Effect of Knee Intra-articular Injection of Sodium Hyaluronate on Knee Osteoarthritis and Its Relationship with ADC of 1.5T Diffusion-weighted Imaging*

YANG Chuan-jun¹, SUN Ye-qing², ZHAO Zi-ru¹, WANG Dan-feng¹, HAN Shuang^{1,*}.

1.Department of Orthopedics, Anting Hospital of Shanghai Jiading District, Shanghai 201805, China

2.Department of Surgery, Tongji Hospital affiliated to Shanghai Tongji University, Shanghai 200065, China

ABSTRACT

Objective To explore curative effect of knee intra-articular injection of sodium hyaluronate (SH) on knee osteoarthritis (KOA) and its relationship with apparent diffusion coefficient (ADC) of 1.5T diffusion-weighted imaging (DWI). **Methods** A retrospective analysis was performed on 52 KOA patients in the hospital from October 2016 to April 2017. All patients were treated with knee intra-articular injection of SH. According to pathological grading principle of Shah-aree articular cartilage, grading was conducted. The differences in ADC values were compared among patients with different pathological grades. The correlation between ISOA scores and ADC values before and at 3 months after treatment was analyzed. **Results** There was no significant difference in pathological grade of articular cartilage before and after treatment ($P>0.05$). Before and after treatment, ADC values of femoral patellar surface and medial malleolus in patients with pathological staging at grade I were higher than those at grade II and III. The above indexes in patients with pathological staging at grade II were higher than those at grade III ($P<0.05$). Before and after treatment, there was no significant difference in ADC values of lateral malleolus among patients with different pathological grades ($P>0.05$). After treatment, ISOA scores were decreased, while ADC values of femoral patellar surface and medial malleolus were increased ($P<0.05$). Person correlation analysis showed that ISOA score was negatively correlated with ADC value of femoral patellar surface ($r=-0.721$, $P=0.000$), and negatively correlated with ADC value of medial malleolus ($r=-0.692$, $P=0.000$). **Conclusion** The changes of cartilage ADC value can reflect changes in fine structure and function of cartilage, which are of great value for quantitative evaluation of cartilage lesions.

Keywords: Knee Osteoarthritis; Sodium Hyaluronate; Diffusion-weighted Imaging; Apparent Diffusion Coefficient

膝关节骨性关节炎多发于中老年患者,是一种慢性进行性的关节疾病,主要由于老年或其他因素导致关节软骨非炎症退行性变化所引起,主要临床表现为关节疼痛、弹响、活动受限、畸形,或伴有肿胀、积液,是行动障碍产生的常见病因之一,对患者生活质量产生严重影响,发病率较高^[1]。目前临床上膝关节骨性关节炎的治疗方式较为多样,其中玻璃酸钠注射液是其治疗的主要方式之一^[2]。目前大多数报道均从临床角度出发,以各种治疗评价标准来评估疗效,较少通过客观的影像学方法依据来判断和评估疗效,尤其是磁共振上关节软骨的修复的变化情况^[3]。磁共振成像技术是一种非损伤检测方法,可用于早期诊断关节软骨病变^[4]。本研究探讨玻璃酸钠膝关节内注射治疗膝关节骨性关节炎疗效评价与1.5T磁共振扩散加权成像表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)关系,旨在指导临床上如何更加合理使用膝关节内注射玻璃酸钠注射液的治疗方法,并为之提供客观理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2016年10月至2017年4月本院52例膝关节骨性关节炎患者临床资料,其中男31例,女21例;年龄42~64岁,平均年龄(56.94±5.61)岁;

【第一作者】杨传军,男,副主任医师,主要研究方向:骨关节创伤、疾病。E-mail: 13817714202@163.com

【通讯作者】韩 爽,男,主治医师,主要研究方向:骨关节创伤、疾病。E-mail: 45211063@qq.com

左膝患病24例，右膝患病28例；病程0.5~2年，平均病程(1.01±0.25)年。

纳入标准：符合中华医学会风湿病学分会颁布膝关节骨性关节炎诊断标准^[5]：(1)近1个月内大多数情况下都有关节疼痛症状；(2)存在骨摩擦音；(3)晨僵时间≤30min；(4)年龄≥38岁；(5)骨性膨大。符合上述(1)+(2)+(3)+(4)条、(1)+(2)+(5)条或(1)+(4)+5条的患者均可诊断为膝关节骨性关节炎。

排除标准：合并造血系统与神经系统功能障碍者；合并严重心脑血管、肝、肾等严重躯体器质性疾病者；从事体育运动职业或体力劳动者；不能耐受本研究治疗方法者；严禁进行MRI检查患者，如带心脏起搏器、颅内术后附金属夹、体内附金属异物。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者坐位或仰卧位，保持膝关节曲屈70°~90°，严格消毒、铺巾，无菌操作，以髌骨下外侧或内侧作为常规穿刺点，通过5mL注射器穿刺入患者膝关节腔，若存在关节积液，则将关节积液抽净后再注入玻璃酸钠25mg(上海景峰制药有限公司，2.5mL/支)；若无关节积液，则可直接在关节腔内注射玻璃酸钠25mg，注射完毕，协助患者活动膝关节，使玻璃酸钠均匀涂布在关节内表面，1次/周，5次为1疗程。

1.2.2 扫描方法 通过GE公司1.5T超导磁共振扫描，采用膝关节线圈，线圈中心对准髌骨下缘部位，膝关节处于自然伸直状态，软垫进行固定。序列与参数设置：矢状和冠状面快速梯度回波序列(TR 3600ms，TE 110ms，层厚6mm，视野17cm，矩阵310×190，激励次数3次)；冠状面自旋回波序列(TR 350ms，TE 10ms，层厚6mm，视野17cm，矩阵320×190，激励次数3次)。

1.3 图像处理与数据分析 将扫描图像传递至Philips EWS工作站。选取ROI，测量股骨髁面、内侧踝、外侧踝ADC值，每处软骨从前向后，髌骨自内向外，至少测量6次并取平均值。

1.4 病理分级标准 根据Shah-aree关节软骨的病理分级标准^[6]，将软骨病变的MRI表现分为4级(图1~2)。0级：正常；I级：患者关节软骨内出现局灶性低信号影，软骨表面较为光滑；II级：患者软骨中低信号影导致软骨表面不光滑或软骨变薄，形成溃疡；III级：患者软骨缺损，下骨质裸露。

1.5 统计学方法 利用SPSS 18.0软件，计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，治疗前后计量资料比较采用配对样本t检验；等级资料采用例数表示，行秩和检验，P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后关节软骨病理分级情况比较 治疗前后患者关节软骨病理分级情况比较(P>0.05)，见表1。

表1 治疗前后关节软骨病理分级情况比较(例)

时间	n	0级	I级	II级	III级
治疗前	52	0	13	19	20
治疗后	52	0	14	18	20
Z			0.117		
P			0.914		

2.2 不同病理分级ADC值比较 治疗前与治疗后Shah-aree关节软骨的病理分级 I 级患者股骨髁面、内侧踝ADC值高于II级、III级，II级患者股骨髁面、内侧踝ADC值高于III级(P<0.05)；不同病理分级患者治疗前后外侧踝ADC值比较(P>0.05)。见表2。

表2 不同病理分级ADC值比较($\bar{x} \pm s, \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)

时间	病例分级	股骨髁面	内侧踝	外侧踝
治疗前	I级(n=13)	2.19±0.30	2.17±0.29	1.89±0.20
	II级(n=19)	2.01±0.08	1.94±0.13	1.84±0.25
	III级(n=20)	1.75±0.05	1.82±0.14	1.83±0.18
F		33.808	14.945	0.358
P		<0.01	<0.01	0.721
治疗后	I级(n=14)	2.18±0.28	2.18±0.30	1.88±0.21
	II级(n=18)	2.00±0.11	1.90±0.15	1.87±0.24
	III级(n=20)	1.81±0.14	1.79±0.10	1.84±0.20
F		18.718	18.958	0.168
P		<0.01	<0.01	0.867

2.3 治疗前后ISOA评分与ADC值相关性分析 患者治疗后ISOA评分较治疗前降低，股骨髁面、内侧踝ADC值较治疗前升高(P<0.05)。Person相关性分析显示，ISOA评分与股骨髁面ADC值呈现负相关(r=-0.721，P=0.000)，与内侧踝ADC值呈现负相关(r=-0.692，P=0.000)。见表3。

表3 治疗前后ISOA评分与ADC值相关性分析($\bar{x} \pm s$)

时间	ISOA评分(分)	ADC值($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	
		股骨髁面	内侧踝
治疗前	3.51±0.48	1.93±0.24	1.91±0.28
治疗后	1.43±0.50	2.15±0.19	2.11±0.18
t	30.610	7.379	6.271
P	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

膝关节骨性关节炎累及全膝关节，包括关节透明软骨的丧失、软骨下骨质的改变、骨赘形成、半月板损伤、韧带松弛、关节肌肉活力减低等一系列改变^[7]。磁共振扫描可从多序列、多平面展现这些病理变化，整体评价病变情况^[8]。

DWI扫描主要由SE序列实现，通过在180°射频脉冲两侧加入扩散敏感梯度场，形成DWI信号变化^[9]。DWI是目前唯一可在活体中测定组织中水分子扩散情况的方法。DWI信号强度反映水分子自由扩散程度，在正常软骨中，水分子被大分子基质限制，不能自由地进行扩散，因此水分子扩散速度相对于纯水中慢^[10]。骨性关节炎发生早期，患者关节软骨被破坏，胶原和蛋白多糖发生裂解，关节软骨内基质限制水分子运动的能力减弱，水分子自由扩散速度明显加快，关节软骨ADC值增加，病变区呈现低信号。因此通过观察ADC值的变化可有效评价关节软骨病变程度^[11]。Sonoda等^[12]研究发现，不同阶段病变关节软骨呈现出不同的弥散特点，病变后恢复正常的关节软

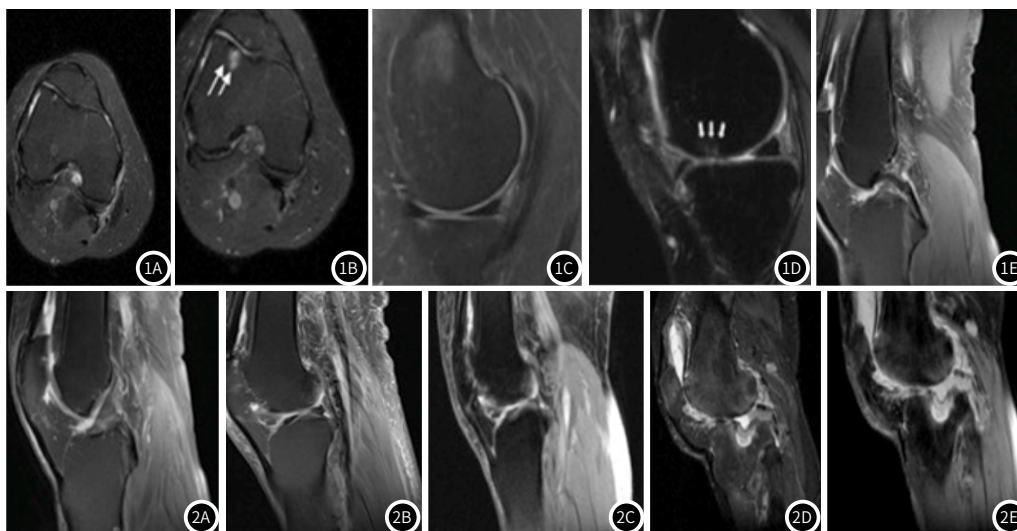


图1~2 治疗前后患膝磁共振图像。1A、1B、1C、1D、1E为治疗前；2A、2B、2C、2D、2E为治疗后；1A、2A、1B、2B、1C、2C示Shah-aree评分I级；1D和2D表示Shah-aree评分II级；1E和2E表示Shah-aree评分III级。

骨中水分子运动情况也有别于正常关节软骨。DWI序列可显示病变关节软骨和组织变化，患者关节软骨ADC值有从表层到深层逐渐增加，测量关节软骨ADC值能够从客观上评价关节软骨损害程度^[13]。

本研究结果表明，患者治疗后ISOA评分较治疗前降低，股骨髁面、内侧踝ADC值较治疗前升高，Person相关性分析显示ISOA评分与股骨髁面ADC值呈现负相关，与内侧踝ADC值呈现负相关，左后东等^[14]的研究结果支持本结论。蛋白多糖中阴离子，如 SO^{3-} 和 COO^- 等，阴离子之间相互排斥，与此同时对阳离子，如 Na^+ 等，具有吸引作用，产生渗透压，使水分子进入软骨中，表层II型胶原退变，关节软骨对水的通透性明显增加，关节表层摩擦作用加强，致使蛋白多糖丢失，胶原网损伤，减轻了关节软骨负重能力^[15]。胶原网断裂后，蛋白多糖分散，关节软骨对水分子的限制作用降低，DWI序列扫描可见ADC值升高。

本研究结果表明，Shah-aree关节软骨的病理分级I级患者股骨髁面、内侧踝ADC值高于II级、III级，II级患者股骨髁面、内侧踝ADC值高于III级。早期的膝关节骨性关节炎尚未损伤胶原本质，仅影响到了胶原网络结构。而中晚期骨性关节炎，患者软骨变薄并趋向于纤维化，软骨中大量的蛋白多糖流失，负电荷减少，软骨中水分含量明显降低，各种炎症因子加入导致软骨中蛋白多糖含量进一步降低，虽然更多的水由关节间隙进入到患者软骨中，但这种增加不足以抵消由于蛋白多糖的丢失而造成的水分丧失，这个时期损伤部位出现代偿性纤维修复，软骨的ADC值降低。

综上所述，软骨的ADC值变化趋势能综合体现软骨细微结构与功能变化，其对软骨病损的量化评估具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] 李华, 方志远, 柏立群, 等. 中药外敷法对轻中度膝关节骨性关节炎WOMAC评分和VAS评分的影响[J]. 世界中医药, 2017, 12(4): 803-806.
- [2] Ha C W, Park Y B, Choi C H, et al. Efficacy and safety of single injection of cross-linked sodium hyaluronate vs. three injections of

high molecular weight sodium hyaluronate for osteoarthritis of the knee: A double-blind, randomized, multi-center, non-inferiority study[J]. BMC Musculoskelet Dis, 2017, 18(1): 223.

- [3] 李显, 赵力, 王淑丽, 等. 骨性关节炎患者膝关节软骨损伤的关节镜与MRI诊断分级研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25(1): 29-32.
- [4] Jaremko J L, Jeffery D, Buller M, et al. Preliminary validation of the knee inflammation MRI scoring system (KIMRISS) for grading bone marrow lesions in osteoarthritis of the knee: data from the Osteoarthritis Initiative[J]. Rmd Open, 2017, 3(1): 355-356.
- [5] 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.
- [6] 李霞, 李梦涛, 王迁, 等. 北京医学会风湿病学分会第十五届学术年会会议纪要[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(1): 45-47.
- [7] Guermazi A, Kalsi G, Niu J, et al. Structural effects of intra-articular TGF- β 1 in moderate to advanced knee osteoarthritis: MRI-based assessment in a randomized controlled trial[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2017, 18(1): 461.
- [8] Perry T A, Gait A, O' Neill T W, et al. Measurement of synovial tissue volume in knee osteoarthritis using a semiautomated MRI - based quantitative approach[J]. Magn Reson Med, 2019, 81(5): 3056-3064.
- [9] Bijen C B M, Runhaar J, Oei E H G. Predictive value of early structural changes on radiographs and MRI for incident clinical and radiographic knee osteoarthritis in overweight and obese women[J]. Semin Arthritis Rheum, 2018, 8(2): 51-53.
- [10] 王唯伟, 时克伟, 杨自力, 等. DCE-MRI与DWI对类风湿性关节炎活动性诊断价值的研究[J]. 医学影像学杂志, 2017, 27(9): 1785-1789.
- [11] 钱琦, 励杨晨, 田曼曼, 等. 弥散加权成像ADC值和SPARCC评分在强直性脊柱炎活动期评估中的价值探讨[J]. 浙江医学, 2019, 41(6): 29-32.
- [12] Sonoda K, Motomura G, Kawanami S, et al. Degeneration of articular cartilage in osteonecrosis of the femoral head begins at the necrotic region after collapse: A preliminary study using T1 rho MRI[J]. Skeletal Radiol, 2017, 46(4): 463-467.
- [13] Haraguchi N, Ota K, Nishida N, et al. T1p mapping of articular cartilage grafts after autologous osteochondral transplantation for osteochondral lesions of the talus: A longitudinal evaluation[J]. J Magn Reson Imaging, 2018, 23(2): 19.
- [14] 左后东, 张小明, 敬宗林, 等. 扩散峰度成像在评价强直性脊柱炎骶髂关节病变活动性活动中的价值[J]. 磁共振成像, 2018, 9(6): 15-17.
- [15] 董进, 韩瑞, 宋少辉, 等. 膝关节骨性关节炎软骨损伤的MRI形态评分及T2值变化与临床表现的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 17(4): 35-38.

(收稿日期: 2020-04-25)