

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.04.007
文章编号: 1005-8982 (2019) 04-0033-06

综述

透明质酸对膝关节骨性关节炎相关细胞因子 及生物标志物的影响*

廖瑛¹, 张兴², 周君¹, 曾亚华¹, 成果¹, 王甜甜¹, 邓程远¹, 黎洲²

(南华大学附属第一医院 1. 康复科, 2. 骨科, 湖南 衡阳 421001)

摘要: 骨性关节炎(OA)是一种由不同病因引起的综合征最终聚集在同一致病途径上,产生软骨、软骨下骨和滑膜的特征性变化。OA由于软骨破坏及其代谢改变,可在其体液中寻找反映软骨结构变化的相关细胞因子和特异性生物标志物,这对于OA的诊疗及预后评估起到积极的指导作用。关节腔注射透明质酸(HA)是治疗膝关节OA最常用的有效方法,其可刺激内生HA分泌,润滑关节组织,也可有效防止软骨降解。此外,关节腔注射HA可以降低金属蛋白酶含量,减少促炎介质的产生,从而减少参与OA发病机制的因素,改善关节炎症状和关节软骨的损伤。

关键词: 骨关节炎, 膝; 透明质酸; 细胞因子类

中图分类号: R684.3

文献标识码: A

Research progress of osteoarthritis-related cytokines and biomarkers in the treatment of knee osteoarthritis with hyaluronic acid*

Ying Liao¹, Xing Zhang², Jun Zhou¹, Ya-hua Zeng¹, Guo Cheng¹, Tian-tian Wang¹, Cheng-yuan Deng¹, Zhou Li²
(1. Department of Rehabilitation, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Department of Orthopaedics, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: Osteoarthritis (OA) is a syndrome caused by different causes, which finally converge on the same pathogenic pathway producing characteristic changes in cartilage, subchondral bone, and synovial membrane. As a result of cartilage breakdown and its metabolic changes, osteoarthritis-related cytokines and specific biomarkers reflecting changes in cartilage structure can be found in their body fluids, which will play a positive role in the diagnosis, treatment and prognosis evaluation of osteoarthritis. Intra-articular injection of hyaluronic acid (HA) is the most common and effective method for the treatment of knee osteoarthritis. It can stimulate endogenous hyaluronic acid secretion to lubricate joint tissue and prevent cartilage degradation. In addition, intra-articular injection of hyaluronic acid can reduce the content of metalloproteinases and the production of pro-inflammatory mediators, thereby reducing the factors involved in the pathogenesis of osteoarthritis and improving the symptoms of arthritis and the damage of articular cartilage.

Keywords: osteoarthritis, knee; hyaluronic acid; cytokines

收稿日期: 2018-08-15

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81674045)

骨性关节炎 (Osteoarthritis, OA) 是一种由不同病因引起的综合征最终聚集在同一致病途径上, 产生软骨、软骨下骨和滑膜的特征性变化^[1], 其已成为世界范围内日益严重的健康问题。OA 好发于膝、髋及手等关节, 其中以膝关节受累最为常见。关节腔注射透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 在缓解膝关节 OA 疼痛、改善关节功能方面应用广泛。软骨保护是 HA 治疗膝关节 OA 的最常见机制, 本文将阐述 HA 治疗膝关节 OA 的相关细胞因子及生物标志物的研究进展, 为膝关节 OA 的治疗和预防提供新思路。

1 HA 治疗膝关节 OA 的相关细胞因子变化

1.1 白细胞介素

白细胞介素 (Interleukin, IL) 是一种低分子多肽, 作为一种重要的先天免疫调节剂, 参与免疫、炎症、造血、致癌及生育等多种生物学活动。在人体中软骨细胞、滑膜及成骨细胞上都存在各类 IL 受体, 与其他组织一样存在免疫应答反应。随着对 IL 研究和 OA 发病机制认识的不断深入, 笔者发现 OA 发病跟 IL 家族相关因子的表达关系密切, 可作为 OA 的疗效判断及预后评价指标之一。

1.1.1 白细胞介素 1 (Interleukin-1, IL-1) IL-1 是与天然免疫和炎症密切相关的大细胞因子家族。随着国内外 OA 的深入研究, IL-1 发病机制和病理变化过程逐渐被人们所认识。近年来, 已有证据表明白细胞介素 1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 在膝关节 OA 关节软骨基质退行性病变和软骨破坏中起重要作用, 是膝 OA 临床疗效的判断标准之一^[2]。张蕾等^[3] 研究结果显示, 经过关节腔注射 HA 治疗后, 膝关节 OA 患者 IL-1 β 含量降低且关节活动功能得到改善, 进一步提示 IL-1 β 水平变化可作为 HA 治疗膝关节 OA 疗效判断的辅助指标之一。YANG 等^[4] 探讨 HA 对膝关节 OA 患者滑液 IL-1 β 的影响并分析其临床机制时, 将 40 例膝关节 OA 患者随机分为 HA 治疗组和生理盐水注射组, 予以 1 次/周, 共 5 周的关节腔等量注射治疗; 另外, 还选取 20 例健康志愿者作为正常对照组, 不做任何处理。分别收集 3 组治疗前、治疗后 5 周的膝关节滑液, 检测 3 组膝关节滑液中 IL-1 β 含量, 结果表明: 膝关节 OA 患者关节滑液中 IL-1 β 含量高于正常人, HA 组可降低滑膜关节 IL-1 β 含量, 同时 HA 治疗组治疗后膝关节 OA 严重程度指数评分降低。研究提示 IL-1 β 含量变化可能是 HA 治疗膝关节 OA

的疗效判断及预后评价的重要指标之一^[4]。

1.1.2 白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6) IL-6 被认为可促进 2 型辅助性 T 细胞免疫反应, 在多细胞生物体细胞间的通讯中起重要作用。其参与调节复杂的细胞过程, 如增殖、分化, 并在炎症和免疫反应中起关键作用。GREGORY 等^[5] 在对膝关节 OA 患者不同发展时期血清中 IL-6 水平的测定时发现, IL-6 与膝关节 OA 严重程度呈正相关, 结果提示膝关节 OA 的发生或加重极有可能与 IL-6 水平变化有不可分割的关联。临床研究表明, 关节腔注射 HA 可改善膝关节 OA 患者关节腔内环境, 减少炎症介质的产生, 减轻膝关节 OA 患者炎症症状, 延缓病程进行性加重, 其机制可能与 IL-6 含量降低有着密切关系^[6]。韦卓等^[7] 探讨对关节腔注射 HA 治疗兔膝关节 OA 软骨退行性病变模型时, 发现 HA 可能通过抑制炎症因子 NO-iNOS 而发挥抵抗炎症反应, 保护关节软骨作用, 其作用机制与抑制 IL-6 等促炎因子的高表达有着密切关系。

1.1.3 白细胞介素 17 (Interleukin-17, IL-17) IL-17 是一类炎症细胞因子成员, 主要是由 CD4⁺、CD45RO⁺ 记忆 T 细胞分泌的一种促炎细胞因子。有国外学者在探讨某些炎症介质和软骨降解分子作为大鼠 OA 模型关节损伤的可能标志物时, 发现 IL-17 在大鼠膝关节 OA 模型中明显升高, 提示 IL-17 是 OA 关节中主要的促炎细胞因子, 其表达水平与滑膜炎、软骨退变的表现呈正相关^[8]。白玉明等^[9] 通过对 56 例膝关节 OA 患者每周行关节腔注射 HA 后, 分别在第 1 次前和每间隔 4 周注射前及治疗后留取静脉血及患侧膝关节滑液, 检测其留取液的 IL-17 含量, 发现治疗后 8 周 IL-17 的浓度较治疗前降低, 同时缓解膝关节疼痛症状。结果表明, 膝关节 OA 患者关节腔注射 HA 后可缓解膝关节疼痛症状, 其机制可能与改善机体内环境病理过程发生或发展有关, 尤其与体内 IL-17 含量变化有一定关联, IL-17 可作为一种膝关节 OA 疗效评估的细胞炎症因子。

1.2 肿瘤坏死因子

肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 是 OA 发病过程中的重要介导因子, 也是炎症反应的重要调节因子, 对滑膜炎的发生和软骨基质的破坏起重要作用。OA 患者血清和关节液中的 TNF- α 含量随病情恶化而升高, 提示 TNF- α 水平对反映 OA 的严重程度有一定意义^[10]。许鹏等^[11] 发现轻、中度膝关节 OA 患者关节腔注射 HA 治疗时, 关节功能、炎症

症状好转,其机制可能是使 TNF- α 等炎症介质含量降低而实现的。张丽娜等^[12]动物实验发现在兔膝关节 OA 模型中,膝关节腔注射 HA 能降低关节滑液中 TNF- α 含量,减轻滑膜炎介质对软骨组织的损伤,加速软骨细胞的新陈代谢,对软骨的重建及修复有促进作用。

1.3 基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是主要的蛋白酶家族,负责切割细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白质组中与 ECM 无关的蛋白质,产生生物活性分子。人体关节软骨基质的破坏是由多种 MMPs 引起的。QIU 等^[13]研究证实, MMPs 在膝关节 OA 软骨和滑膜中明显增加,尤其在软骨破坏中的作用越来越明显,同时发现在实验性兔膝关节 OA 关节腔注射 HA 可抑制早期滑膜基质金属蛋白酶 3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)的表达,其可能是关节腔注射 HA 对创伤性膝关节 OA 早期治疗作用的机制之一。HAN 等^[14]在采用兔膝关节 OA 模型实验研究时,发现兔膝关节 OA 早期 MMP-3 在软骨和滑膜 mRNA 中过度表达,可能是致使软骨降解因素之一。与此同时,关节腔注射 HA 可以抑制兔膝关节 OA 模型产生 MMP-3,总蛋白多糖合成水平升高,抑制软骨分解,加速软骨合成代谢,这对阻止早期膝关节 OA 的发生、发展具有重要意义^[14]。另一方面,基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)是一种降解胶原蛋白和弹性蛋白的 IV 型胶原酶,SHIMIZU 等^[15]研究发现,膝关节 OA 患者关节腔注射 HA 可降低 MMP-9 的浓度,增加关节软骨中 HA 含量,降低蛋白酶含量,从而抑制关节软骨的分解代谢,延缓膝关节 OA 的发展。麻圣达等^[16]将 68 例膝关节 OA 患者随机分为 HA 组和对照组,治疗后 HA 组关节液中 MMP-3、MMP-9 含量较对照组下降,且关节功能疗效评估优于对照组,结果提示,关节腔注射 HA 能有效防止膝关节 OA 软骨组织分解代谢,阻碍关节软骨进行性退变,其与减少关节液中 MMP-3、MMP-9 含量有着紧密的联系。李彦林等^[17]研究发现,膝关节 OA 患者关节腔内注射 HA 可能通过干扰关节液中基质细胞衍生因子 1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)与软骨细胞表面的 CXCR4 受体结合,阻断细胞外信号调节酶(Erk)及相关激酶(p38MAP kinase)的信号通路,从而抑制软骨细胞释放 MMP-3、MMP-9 及 MMP-13,阻止软骨基质降解酶与软骨的接触,防止软骨基质进一步破坏。

1.4 骨桥骨蛋白

骨桥骨蛋白(Osteopontin, OPN)是一种磷酸化糖蛋白,在骨组织中广泛存在,可由软骨细胞和滑膜细胞等多种细胞分泌。研究发现,OA 患者软骨细胞中 OPN mRNA 的表达量较正常软骨增加^[18]。此外,OPN 在滑液、血浆和关节软骨中的表达与进展性关节损伤有关,可作为判断 OA 病情和病情进展的一个生物因子^[19]。张德清等^[20]发现,膝关节 OA 病情越重,关节液中 OPN 含量越高,当膝关节 OA 患者关节腔注射 HA 后,膝关节 OA 关节液中 OPN 含量降低,且 OPN 含量越低,关节功能及疼痛改善越明显,说明关节液中 OPN 含量变化可及时反映膝关节 OA 患者病情的发展和疗效。孔晖^[21]研究发现,关节腔内注射 HA 治疗膝关节 OA 是安全有效的,其作用机制与降低膝关节液中 OPN 含量有密切关系。

2 相关生物标志物的变化

2.1 生物标志物

随着分子生物学的发展,不断发现新的关节软骨破坏标志物,OA 的生物标志物被限定为来源于关节组织的大分子物质,即可让 OA 患者关节液或血液等体液中特异性生物标志物和蛋白酶等作为诊断 OA 的辅助指标。其不仅对 OA 的诊断有指导意义,而且是骨关节炎类药物的临床疗效和安全评估指标之一。

2.2 II 型胶原 C-端肽

II 型胶原蛋白由三段螺旋链状交替构成。当 OA 患者发生病变时,在各类蛋白酶的降解下,II 型胶原最先裂解生成 II 型胶原 C-端肽(C-terminal telopeptides of type II collagen, CTX-II),CTX-II 在 MMPs 等的降解下,三螺旋结构分裂,以小肽成分存在于体液中,可同时在血液、滑液和尿液中测到生物标志物。CHRISTGAU 等^[22]首先描述一种将尿 CTX-II 作为软骨退化指标的免疫测定法,这项研究表明 OA 患者尿 CTX-II 增加,因此 CTX-II 可被认为是监测膝关节 OA 发生或进展的生物标志物。CONROZIER 等^[23]对 51 例单侧症状性膝关节 OA 患者每周注射 HA,连续注射 3 个月后,检测到膝关节 OA 患者尿 CTX-II 水平与基线相比下降,II 型胶原降解速度减慢,从而起到对软骨的保护作用。

2.3 软骨寡聚基质蛋白

软骨寡聚基质蛋白(cartilage oligomeric matrix protein, COMP)是软骨的原始分子标志物,是一种非

胶原糖蛋白。其能激活补体系统,与其他蛋白质相互作用,维持软骨完整性,调节软骨细胞功能和细胞死亡。ANDERSSON 等^[24]称 COMP 是监测软骨损伤和预后情况的重要因子,也是确定是疗效的可靠因素。有研究者发现,COMP 浓度的增加反映 OA 持续发展的过程,是一个比放射性变化更加敏感的测量工具^[25]。GIARRATANA 等^[26]对 72 例膝关节 OA 患者每周关节腔注射 HA 时发现,在最初注射前第 1、6 和 26 周 COMP 的浓度与膝关节 OA 症状呈负相关,结果表明 COMP 含量的变化是评价关节腔注射 HA 治疗膝关节 OA 的重要指标之一。

2.4 硫酸软骨素

硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS)是一种天然的糖胺聚糖,广泛存在于软骨和细胞外基质中,其中 4-硫酸软骨素(chondroitin 4-sulfate, C4S)和 6-硫酸软骨素(chondroitin 6-sulfate, C6S)是关节软骨中 CS 的主要组成成分。关节软骨变性和破坏会引起 CS 释放进入滑液,继发性导致滑液的黏度降低,使软骨进一步破坏。杜国辉等^[27]对兔膝关节 OA 模型关节腔注射 HA 后,发现可减少兔关节滑液中 C4S、C6S 含量,从而调节软骨蛋白聚糖的降解及合成,对维持关节软骨正常的新陈代谢起重要作用。KUSAYAMA 等^[28]对 73 例膝关节 OA 患者进行 5 周(1 次/周)内关节腔注射 HA 治疗,并对 55 例(55 膝)进行分析;分别于第 1 和 5 次注射前测定 C4S、C6S 含量,结果显示注射后 C4S、C6S 浓度降低。研究表明,关节腔注射 HA 可调节关节内 CS 的水平,其中 C4S、C6S 含量降低可能对关节软骨和滑膜有保护作用^[28]。

2.5 HA

HA 是一种由 D-葡萄糖醛酸与 N-乙酰-氨基葡萄糖反复交替组成的大型糖胺多糖,存在于滑膜液和许多其他细胞外基质中,是软骨基质成分之一,在关节软骨的柔韧性和弹性,以及维持滑膜液的粘弹性和润滑性方面起着重要作用。其也可以在关节软骨表面形成一层保护膜,防止软骨降解或变性。JIAO 等^[29]在对膝关节镜或全膝关节置换患者进行软骨损伤评分时,发现血清中 HA 可用于预测膝关节早期软骨损伤。而在临床上,当将高分子 HA 注入关节腔后,可以在痛觉感受器表面形成覆盖,即能刺激滑膜内 HA 的合成,又能介导软骨细胞的增殖功能。WU 等^[30]通过兔膝关节前交叉韧带离断复制膝关节 OA 后,行关节腔注射 HA,发现软骨面组织修复,胶原合成增加,炎

症发生减少,受软骨病变抑制。GUIDOLIN 等^[31]研究认为,在关节腔内注射 HA 可重建表面软骨细胞,改善软骨细胞密度和代谢,从而达到治疗膝关节 OA 的目的。综上所述,笔者发现关节腔注射 HA 可以使其在膝关节 OA 患者关节腔内保持稳定,其不仅可以防止软骨的损伤和变性,而且可促进软骨组织修复,减轻炎症反应,从而阻止膝关节 OA 的发病进程。

2.6 II 型胶原-1

II 型胶原-1(type II collagen-1, Coll2-1)是 II 型胶原在胶原酶和明胶酶 B 共同解聚后形成的松弛螺旋暴露新表位的代谢物,属于二型胶原的衍生物。DEBERG 等^[32]在测定 OA 患者的血清或滑液中 Coll2-1 浓度时,发现其浓度高于年龄匹配的正常人,进一步阐述其在诊断、预后、疾病负担及监测疗效方面有潜在的应用价值。HENROTIN 等^[33]通过膝关节 OA 患者关节腔注射 HA 治疗后软骨标记物的敏感性分析显示,HA 治疗组患者血清 Coll2-1 水平降幅高于对照组,研究发现关节腔内注射 HA 可以显著降低软骨分解代谢产物—Coll2-1,表明其对软骨退化有一定好处,并且在临床试验中可用于评估膝关节 OA 单个关节内治疗。特别在重症膝关节 OA 患者中,关节腔注射 HA 可使血 Coll2-1、硝基化 Coll2-1 水平明显下降,从而抑制 II 型胶原降解,改善关节炎症表现,这反映血清中 Coll2-1 水平似乎是治疗反应的预测因子^[34]。

3 展望

虽然迄今膝关节 OA 发病原因仍不明确,但已有大量证据显示膝关节 OA 的发生与体重、性别、年龄、外伤及遗传等密切相关;而就膝关节 OA 患者个体而言,其发生可能跟关节局部生物力学异常改变有关,如关节创伤、关节紊乱、半月板损伤、韧带损伤及肌肉无力等因素有关。同时,膝关节 OA 的发展也伴随着滑膜炎症的产生、软骨损伤和骨赘的形成等病理过程呈进行性的病变。

HA 是一种天然存在关节中,具有流体动力学特征的糖胺多糖类物质。而关节腔注射 HA 治疗膝关节 OA 的有效性及安全性已得到普遍认同,其可刺激内生性 HA 进一步分泌,也可覆盖和保护关节内组织,钝化疼痛感受器,抑制炎症因子释放及蛋白多糖物质从软骨基质中游离,间接或直接抑制软骨变性。在膝关节 OA 的病理过程中,笔者不仅可以发现多种细胞因子及生物标志物与膝关节 OA 的发生、发展存在密

切联系,而且当关节腔注射HA时,其含量变化似乎是治疗反应的一个预测因素。本文说明生物标志物及相关细胞因子不但在诊断膝关节OA方面有重要意义,同时也对关节腔注射HA的预后和疗效评估有重要指导意义。膝关节OA作为一种晚期致残率较高的疾病,其治疗应该是个体化、综合性的多种学科结合方式。就当前而言,HA关节腔注射治疗膝关节OA仍是非手术治疗的重要组成部分,这对于进一步研究HA治疗膝关节OA的疗效提供了可靠的科学依据。

综上所述,笔者发现膝关节OA的发展可能不仅与关节过度负重导致生物力学改变有关,而且与多种细胞因子和生物标志物协同参与相互作用的病理过程也有着重要的关系。

参 考 文 献:

- [1] HERRERO-BEAUMONT G, GUERRERO R, SÁNCHEZ-PERNAUTE O, et al. Cartilage and bone biological markers in the synovial fluid of osteoarthritic patients after hyaluronan injections in the knee[J]. *Clin Chim Acta*, 2001, 308(1/2): 107-115.
- [2] LI Z M, LI M. Improvement in orthopedic outcome score and reduction in IL-1 β , CXCL13, and TNF- α in synovial fluid of osteoarthritic patients following arthroscopic knee surgery[J]. *Genet Mol Res*, 2017, 16(3): DOI: 10.4238/gmr16039487.
- [3] 张蕾,程江,史晨辉.玻璃酸钠对骨性关节炎患者关节液中TNF- α 与IL- β 含量的影响[J].*医学与哲学*, 2010, 31(14): 42.
- [4] YANG L B, ZHANG J, WANG G D. The effect of sodium hyaluronate treating knee osteoarthritis on synovial fluid interleukin -1 β and clinical treatment mechanism[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2015, 28(1): 407-410.
- [5] GREGORY L, ZHAI G J, DEBORAH J H, et al. Interleukin-6 is a significant predictor of radiographic knee osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(7): 2037-2045.
- [6] 廖浩,吕晨,胡懿郃.玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎的疗效观察及分析[J].*中国现代医学杂志*, 2014, 24(27): 34-37.
- [7] 韦卓,袁冰,马琴,等.玻璃酸钠对兔骨关节炎早期iNOS炎症途径及炎性细胞因子表达影响的实验研究[J].*生物骨科材料与临床研究*, 2017, 14(4): 15-19.
- [8] BRAZA-BOÏLS A, ALCARAZ M J, FERRÁNDIZ M L. Regulation of the inflammatory response by tin protoporphyrin IX in the rat anterior cruciate ligament transection model of osteoarthritis[J]. *J Orthop Res*, 2011, 29(9): 1375-1382.
- [9] 白玉明,张海森,刘畅,等.玻璃酸钠关节腔注射对膝骨关节炎患者关节液及血浆中白介素-17的影响[J].*中国医药导报*, 2017, 14(19): 118-121.
- [10] 管兴发,董金波,王维山,等.骨关节炎患者血清及关节液中TNF- α 与MMP-3含量及临床意义[J].*青岛医药卫生*, 2008(1): 9-12.
- [11] 许鹏,张银刚,姚建锋,等.透明质酸钠治疗膝骨性关节炎的临床效果及分析[J].*中国修复重建外科杂志*, 2005(3): 210-214.
- [12] 张丽娜,凌沛学,娄红祥.关节腔注射玻璃酸钠治疗兔膝关节炎的研究[J].*中国生化药物杂志*, 2007(6): 391-394.
- [13] QIU B, LIU S Q, PENG H, et al. The effects of sodium hyaluronate on mRNA expressions of matrix metalloproteinase-1, -3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in cartilage and synovium of traumatic osteoarthritis model[J]. *Chin. J. Traumatol*, 2005, 8(1): 8-12.
- [14] HAN F, ISHIGURO N, ITO T, et al. Effects of sodium hyaluronate on experimental osteoarthritis in rabbit knee joints[J]. *Nagoya J Med Sci*, 1999, 62(3/4): 115-126.
- [15] SHIMIZU M, HIGUCHI H, TAKAGISHI K, et al. Clinical and biochemical characteristics after intra-articular injection for the treatment of osteoarthritis of the knee: prospective randomized study of sodium hyaluronate and corticosteroid[J]. *J Orthop Sci*, 2010, 15(1): 51-56.
- [16] 麻圣达,卢雄,罗利飞.玻璃酸钠对膝骨性关节炎患者关节液中基质金属蛋白酶-3、9水平的影响及疗效观察[J].*中国现代医生*, 2014, 52(1): 42-44.
- [17] 李彦林,王国梁,曹斌,等.玻璃酸钠与膝骨关节炎患者关节液中基质细胞衍生因子1和基质金属蛋白酶3, 9, 13水平的相关性[J].*中国组织工程研究*, 2012, 16(7): 1323-1326.
- [18] PULLIG O, WESELOH G, GAUER S, et al. Osteopontin is expressed by adult human osteoarthritic chondrocytes: protein and mRNA analysis of normal and osteoarthritic cartilage[J]. *Matrix Biol*, 2000, 19(3): 245-255.
- [19] GAO S G, LI K H, ZENG K B, et al. Elevated osteopontin level of synovial fluid and articular cartilage is associated with disease severity in knee osteoarthritis patients[J]. *Osteoarthr, Cartil*, 2010, 18(1): 82-87.
- [20] 张德清,张灵鹏,张雪斐,等.透明质酸钠对膝骨性关节炎关节滑液中骨桥蛋白和血管内皮生长因子水平的影响及其意义[J].*中国卫生检验杂志*, 2016, 26(02): 222-224.
- [21] 孔晖.膝骨关节炎滑液中骨桥蛋白及肿瘤坏死因子- α 的表达及透明质酸的干预作用[J].*中国药物与临床*, 2009, 9(12): 1197-1198.
- [22] CHRISTGAU S, GARNERO P, FLEDELIUS C, et al. Collagen type II C-telopeptide fragments as an index of cartilage degradation[J]. *Bone*, 2001, 29(3): 209-215.
- [23] CONROZIER T, BALBLANC J C, RICHETTE P, et al. Early effect of hyaluronic acid intra-articular injections on serum and urine biomarkers in patients with knee osteoarthritis: an open-label observational prospective study[J]. *J Orthop Res*, 2012, 30(5): 679-685.
- [24] ANDERSSON M L, SVENSSON B, PETERSSON I F, et al. Early increase in serum-COMP is associated with joint damage progression over the first five years in patients with rheumatoid arthritis[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2013, 14: 229.
- [25] MCALINDON T E, BANNURU R R, SULLIVAN M C, et al. OARSJ guidelines for the non-surgical management of knee

- osteoarthritis[J]. *Osteoarthr Cartil*, 2014, 22(3): 363-388.
- [26] GIARRATANA L S, MARELLI B M, CRAPANZANO C, et al. A randomized double-blind clinical trial on the treatment of knee osteoarthritis: the efficacy of polynucleotides compared to standard hyaluronan viscosupplementation[J]. *Knee*, 2014, 21(3): 661-668.
- [27] 杜国辉, 屈爱存, 陈建英, 等. 透明质酸对关节软骨蛋白聚糖 aggrecan 的影响 [J]. *中国生化药物杂志*, 2011, 32(2): 125-127.
- [28] KUSAYAMA Y, AKAMATSU Y, KUMAGAI K, et al. Changes in synovial fluid biomarkers and clinical efficacy of intra-articular injections of hyaluronic acid for patients with knee osteoarthritis[J]. *J Exp Orthop*, 2014, 1(1): 16.
- [29] JIAO Q, WEI L, CHEN C W, et al. Cartilage oligomeric matrix protein and hyaluronic acid are sensitive serum biomarkers for early cartilage lesions in the knee joint[J]. *Biomarkers*, 2016, 21(2): 146-151.
- [30] WIIG M E, AMIEL D, VANDEBERG J, et al. The early effect of high molecular weight hyaluronan (hyaluronic acid) on anterior cruciate ligament healing: an experimental study in rabbits[J]. *J Orthop Res*, 1990, 8(3): 425-434.
- [31] GUIDOLIN D D, RONCHETTI I P, LINI E, et al. Morphological analysis of articular cartilage biopsies from a randomized, clinical study comparing the effects of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate on primary osteoarthritis of the knee[J]. *Osteoarthr Cartil*, 2001, 9(4): 371-381.
- [32] DEBERG M, LABASSE A, CHRISTGAU S, et al. New serum biochemical markers (Coll 2-1 and Coll 2-1 NO₂) for studying oxidative-related type II collagen network degradation in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis[J]. *Osteoarthr Cartil*, 2005, 13(3): 258-265.
- [33] HENROTIN Y, BERENBAUM F, CHEVALIER X, et al. Reduction of the serum levels of a specific biomarker of cartilage degradation (Coll2-1) by hyaluronic acid (KARTILAGE® CROSS) compared to placebo in painful knee osteoarthritis patients: the EPIKART study, a pilot prospective comparative randomized double blind trial[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2017, 18(1): 222.
- [34] HENROTIN Y, CHEVALIER X, DEBERG M, et al. Early decrease of serum biomarkers of type II collagen degradation (Coll2-1) and joint inflammation (Coll2-1 NO₂) by hyaluronic acid intra-articular injections in patients with knee osteoarthritis: a research study part of the Biovisco study[J]. *J. Orthop, Res*, 2013, 31(6): 901-907.

(李科 编辑)