

本研究由于受患者住院日及经济等方面的影响,未能进行更全面的观察,较多次数(如超过 30 次)的高压氧干预对脑损伤患者语言功能的恢复是否具有更佳疗效仍有待进一步探讨。

对治疗组患者 11 项语言功能评分结果分析后发现,该组患者复杂指令、表达语音及表达语义 3 项在高压氧治疗 1 个疗程和 2 个疗程后改善明显($P < 0.05$),听读字项目经高压氧治疗 3 个疗程后仍无显著改善($P > 0.05$),提示患者各项语言功能与其各自语言交流任务中的神经功能传递途径有关,如对复杂指令的听理解需要大脑完成对复杂指令的解释、语句记忆、相关的知识背景、完成指令等诸多环节;而表达语音及表达语义需要大脑完成指令解释、表达词句的组织、实现语音和语义的表达等;上述部分脑神经功能区域可能对高压氧敏感,其具体作用机制有待进一步探讨。本研究患者听读字项目结果经 3 个疗程治疗后仍改善不显著,可能与患者原有阅读水平有关,推测这种非病灶因素对高压氧治疗不敏感;另外颅内损伤导致的失语症常受多种因素制约,所以针对该类患者的康复治疗不仅仅只局限于高压氧干预,同时还要结合语言功能康复训练、心理治疗、针灸及药物等诸多干预措施,需要注意的是,在高压氧治疗时还要充分考虑其介入的合理时间及疗程;只有这样,才能使脑卒中及轻中型颅脑损伤失语症患者疗效进一步提高。

参 考 文 献

- [1] 曹朝阳,刘鸣,谈颂. 高压氧治疗急性缺血性脑卒中随机对照试验的系统评价. 中国神经精神疾病杂志, 2003, 29: 282-284.
- [2] 李温仁,倪国坛,主编. 高压氧医学. 上海:上海科学技术出版社, 1998: 298-329, 346-355.
- [3] 陈卓铭. 计算机辅助语言障碍评定的现状与展望. 中华物理医学与康复杂志, 2005, 27: 124-126.
- [4] 陈卓铭,凌卫新,黄伟新,等. 语言障碍诊治仪 ZM2.1 的诊断设计. 中华物理医学与康复杂志, 2005, 27: 566-570.
- [5] Knecht SA. Degree of language lateralization determines susceptibility to unilateral brain lesions. Nature Neurosci, 2002, 5: 695-699.
- [6] 王红,陈卓铭,林玉萍,等. 语言障碍诊治仪 ZM2.1 对失语症患者语言功能评定的效度和灵敏度. 暨南大学学报, 2005, 26: 552-554.
- [7] Zhang JH, Lo T, Mychaskiw G, et al. Mechanisms of hyperbaric oxygen and neuroprotection in stroke. Pathophysiology, 2005, 12: 63-77.
- [8] Veltkamp R, Siebing D, Heiland S, et al. Hyperbaric oxygen induces rapid protection against focal cerebral ischemia. Brain Res, 2005, 1037: 134-138.
- [9] 包长顺,夏佐中,王强,等. 高压氧治疗对大鼠重度脑创伤后炎症反应的影响. 中华物理医学与康复杂志, 2005, 27: 266-268.
- [10] 彭慧平,卢晓欣,汤永建,等. 高压氧对脑缺血再灌注小鼠脑源性神经营养因子及神经细胞结构的影响. 中华物理医学与康复杂志, 2005, 27: 263-265.

(修回日期:2006-12-29)

(本文编辑:易 浩)

透明质酸钠关节内注射治疗膝关节骨性关节炎的不良反应

刘克敏 赵利 韩小强 刘四海 王飞 崔志刚 王安庆 崔寿昌

【摘要】目的 探讨外源性透明质酸钠关节内注射治疗膝关节骨性关节炎(KOA)的不良反应及其发生机制。**方法** 对自 2004 年 1 月到 2006 年 1 月门诊行透明质酸钠关节内注射治疗的 124 例 KOA 患者的不良反应进行回顾性分析。**结果** 124 例 KOA 患者接受了治疗,大部分疼痛明显缓解,5 例出现关节局部肿痛加重,按病例数计算不良反应率为 4.03%。**结论** 透明质酸钠关节内注射治疗 KOA 临床效果确实,但可发生局部不良反应,应予以注意。

【关键词】 透明质酸钠; 骨性关节炎; 治疗; 不良反应; 膝

20 世纪 70 年代国外开始研究向关节内注射外源性透明质酸钠治疗膝关节骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA),大量的临床研究证明该疗法能有效地缓解关节疼痛。国内于 20 世纪 80 年代开始这方面的实验和临床研究,刘克敏、陈维钧等^[1,2]较早地做了报道,近 10 年来该疗法在国内被逐渐普及。然而,该疗法存在不良反应,主要表现为关节局部肿胀、疼痛加重,甚至皮温增高,国外学者较系统地研究了这些现象^[3-6],并称之为类感染样反应,国内则尚鲜见这方面的详细报道。

资料与方法

对自 2004 年 1 月至 2006 年 1 月期间,在本院骨科门诊按就诊顺序接受透明质酸钠关节内注射治疗的 124 例 KOA 患者进行了回顾性分析,男 19 例,女 105 例;年龄 55 ~ 81 岁,平均 63.6 岁。

诊断标准及治疗适应证:年龄 > 50 岁,膝关节疼痛 > 半年, X 线平片证实有骨质增生或关节间隙轻、中度狭窄;排除外伤或类风湿等引起的关节疼痛和关节变形显著、肿胀严重的 KOA;关节周围无疖肿和皮肤外伤。

透明质酸钠由上海建化精细生物制品有限公司生产,规格

为 2.5 ml (25 mg)。注射点选择在膝关节前方下外、下内或上外、上内,常规碘酒、酒精消毒,铺无菌洞巾,2%利多卡因局部麻醉后行关节穿刺。如能抽出关节液,可确认穿刺在滑膜腔内;如无法抽出积液,则要凭经验判断。注射完毕后用创可贴覆盖针孔,嘱患者 3 d 内避免患膝过度负重活动。

结 果

绝大部分患者疼痛缓解,没有 1 例发生关节感染,5 例患者出现不良反应,均为女性,其中 3 例注射当晚关节出现剧烈疼痛,急到医院就诊,经对症止痛(杜冷丁肌注)处理,次日疼痛减轻,第 3 天基本缓解;1 例出现关节肿胀加重,减少活动 3 周后,肿胀逐渐消退;最严重的 1 例 65 岁患者,注射翌日出现膝关节明显肿胀、疼痛和皮温升高的类感染样反应,皮肤颜色正常,予 NASIDs 消炎镇痛、局部冷敷、膏药外敷、注意休息、减少活动、拄拐减轻关节负重等处置,3 周后症状减轻,6 周基本恢复到治疗前状态。按病例数计,124 例患者治疗的不良反应率为 4.03%,未发现相关的全身性不良反应。

讨 论

透明质酸钠关节内注射治疗 KOA 的不良反应主要为关节局部表现,全身性反应极少见。Brandt 等^[6]和 Altman 等^[7]进行了前瞻性的临床研究,分析了治疗组与对照组的全身反应,包括胃肠反应、头痛、皮肤瘙痒、肺炎、哮喘、肿瘤、深静脉血栓等。结果发现治疗组和对照组上述反应的发生率的差异,并无统计学意义,这些全身症状的发生与透明质酸钠膝关节内注射无关。

按注射次数计算局部不良反应率,Snibbe 等^[8]的报道约为 1%,Peyron 等^[9]的报道为 2%~4%,其余报道亦基本在这一范围;当不良反应率按病例数计算时,则报道的发生率差异较大^[6,7,10,11],从 8%到 36.1%。笔者认为,按注射次数计算则基数很大,可达数千次,结果应更接近总体样本的不良反应发生率,而按患者数计算,则基数相对小,特别是当样本数很少时,得出的结果误差就会比较大。Lussier 等^[12]研究分析了 1 537 次透明质酸钠关节内注射治疗 KOA 的不良反应,发生率按注射次数计算为 2.7%,而按病例数计算则为 8.3%。本研究不良反应发生率较低,可能是与对轻微的、患者不特别主诉的局部不良反应缺乏严格随诊,只关注了较为严重的局部反应有关。

关于透明质酸钠关节内注射治疗 KOA 的局部不良反应,特别是急性反应的发生机制目前尚无定论,有多种推测,包括:快速免疫反应机制^[10]、对炎性介质或白细胞趋向性的直接刺激^[13,14]、诱发假性痛风^[13,15,16]、阻碍了滑膜的通透性(synovial outflow)^[4]、穿刺不当将透明质酸钠注入滑膜腔外关节周围的软组织内造成的刺激^[4,17]、透明质酸钠的纯度等,Adams^[18]则强调多种不同的机制共同作用引起不良反应。

在上述推测中,穿刺不当将透明质酸钠注入滑膜腔外关节周围的软组织内造成的刺激最为强烈,将透明质酸钠误注入髌下脂肪或滑膜下均可引起剧烈的疼痛。根据笔者的临床观察,本组 3 例患者注射当晚出现难以忍受的关节剧痛,最有可能是与注射位置不准确有关。美国学者 Jackson 等^[17]首次对膝关节穿刺的准确性进行了科学的研究,他选择膝前外侧、前内侧和

髌骨外侧中部 3 个入点,对 240 次膝关节穿刺的准确性进行了前瞻性的研究。方法是用带 3 通管的穿刺针,认为穿刺成功后通过一个通道注入造影剂,X 线检查关节腔内是否有造影剂均匀扩散,如有则说明穿刺位于滑膜腔内,即刻注射透明质酸钠,否则就位于关节腔外,重新穿刺直到确认穿刺位于关节滑膜腔内。结果吃惊地发现,即使熟练的骨科大夫,其关节穿刺的准确率也没有想象的那么高。前外侧入点为 71%、前内侧入点为 75%,髌骨外侧中部入点的准确率为 93%,前两个入点的准确率仅有 2/3,因此他推荐选择髌骨外侧中部作为关节穿刺点。Jones 等^[19]也曾用影像学的方法研究了 5 名不同年资的风湿病专科医生膝关节穿刺的准确率,结果发现 59 次穿刺仅有 39 次(66%)确实穿入关节滑膜腔内,约 1/3 位于滑膜腔外,同时还发现如果注射过程中患者主诉疼痛,往往滑膜外软组织内有造影剂成团聚集;在实际操作中他们更体会到,由于透明质酸钠注射液仅有 2~3 ml,注射者靠感觉往往很难判断其是注入软组织还是关节腔,尤其是对于那些肥胖的患者,很不容易确认膝前的体表标志,大量的皮下脂肪还增加了皮肤与关节腔的距离,使准确的关节穿刺更加困难;他们利用 MRI 进一步研究了髌下脂肪垫的厚度,发现脂肪垫的厚度从皮肤到股骨髁的范围是 4.5~5.5 cm,因此建议选择髌骨下内或外作穿刺点时要用足够长的穿刺针。Glattes 等^[20]研究发现,向膝关节腔内注入少量空气,然后活动关节会听到空气被“挤压”的声音,这样可确认穿刺位于滑膜腔内,并认为这种方法操作简便易行。然而笔者认为,这样做,需要带着穿刺针活动膝关节,会增加患者的痛苦,若局麻充分,或许不失为一种可取的确认膝关节穿刺准确性的方法。

Luzar^[16]较早地报道了透明质酸钠关节内注射治疗 KOA 可诱发膝关节假性痛风。Disla 等^[13]稍后报道了 1 例 58 岁女性,因透明质酸钠关节内注射治疗 KOA 反复 2 次引起假性痛风。该患者既往曾接受过透明质酸钠关节内注射,疼痛缓解,此次注射透明质酸钠当晚出现关节剧痛伴快速肿胀,急诊治疗时抽出约 60 ml 混浊草黄色的关节液,实验室检查确诊为假性痛风,1 周后假性痛风症状缓解。由于既往治疗有效,患者要求再次注射透明质酸钠,结果注射后的翌日上午又出现假性痛风表现。本研究 1 例 65 岁女性注射透明质酸钠当晚出现关节肿胀、疼痛增加、皮温增高,不排除诱发了假性痛风,遗憾的是未能行关节穿刺和实验室检查,今后在这方面应该进行更加严密的临床研究。Chen 等^[21]2002 年的报道则首次证实了透明质酸钠关节内注射治疗 KOA 可引起滑膜肉芽肿样炎症反应,临床表现是注射后 48 h 内出现关节疼痛、肿胀加重、皮温增高,4~5 d 反应达到高峰,1~2 周后不良反应症状逐渐减轻,无体温增高。

透明质酸钠关节内注射治疗 KOA 出现局部不良反应时,可行局部冷敷,2~3 次/日,每次持续 20 min,同时口服 NSAIDs,减少关节负重和活动,一般均能很快缓解,极少需要手术治疗。不良反应重、持续时间较长者可选择关节穿刺抽液或关节内注射甾体类激素,控制反应,减轻症状。

总之,大量临床研究表明透明质酸钠关节内注射治疗 KOA 可有效缓解疼痛,是治疗早期 KOA 的良好选择之一,但该方法存在不良反应,主要表现为关节肿胀、疼痛加重,有时皮温增高,其发生率按注射次数计算约为 2%~4%。发生不良反应的

机制尚不完全清楚,但注射部位不准确、诱发假性痛风、滑膜吞噬反应这 3 点受到大家关注。准确注射以及注射后 2~3 d 内避免膝关节过量活动可预防不良反应,通过局部冷敷、口服 NSAIDs、关节相对制动等手段可有效控制出现的不良反应,极少情况下需要进行关节穿刺抽液或注射甾体类激素治疗。

参 考 文 献

- [1] 刘克敏,陈维钧. 透明质酸钠关节内注射治疗骨关节炎. 中华实验外科杂志, 1993, 10: 164-165.
- [2] 陈维钧,郑维好,赵文志,等. 透明质酸钠关节内注射治疗老年人骨性关节炎临床观察. 中华老年医学杂志, 1999, 18: 173.
- [3] Pagnano M, Westrich G. Successful nonoperative management of chronic osteoarthritis pain of the knee: safety and efficacy of retreatment with intra-articular hyaluronans. Osteoarthritis cartilage, 2005, 13: 751-761.
- [4] Adams ME, Lussier AJ, Peyron JG. A risk-benefit assessment of injections of hyaluronan and its derivatives in the treatment of osteoarthritis of the knee. Drug Safety, 2000, 23: 115-130.
- [5] Espallargues M, Pons JMV. Efficacy and safety of viscosupplementation with hylan G-F 20 for the treatment of knee osteoarthritis. Int J Technol Assess Health Care, 2003, 19: 41-56.
- [6] Brandt KD, Block JA, Michalski JP, et al. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. Clin Orthop, 2001, 385: 130-143.
- [7] Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. J Rheumatol, 1998, 25: 2203-2212.
- [8] Snibbe JC, Gambardella RA. Treatment options for osteoarthritis. Orthopedics, 2005, 28: s215-s220.
- [9] Tanaka S, Hamanishi C, Eds. Advances in osteoarthritis. Tokyo: Springer-Verlag, 1999: 213-236.
- [10] Puttick MP, Wade JP, Chalmers A, et al. Acute local reactions after intraarticular hylan for osteoarthritis of the knee. J Rheumatol, 1995, 22: 1311-1314.
- [11] Jubb RW, Piva A, Beinat L, et al. A one-year, randomised, placebo controlled clinical trial of 500-730kDa sodium hyaluronate on the radiological change in osteoarthritis of the knee. In J Clin Pract, 2003, 57: 467-474.
- [12] Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, et al. Viscosupplementation with hylan for treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada. J Rheumatol, 1996, 23: 1579-1585.
- [13] Disla E, Infante R, Fahmy A, et al. Recurrent acute calcium pyrophosphate dihydrate arthritis following intraarticular hyaluronate injection. Arthritis Rheum, 1999, 42: 1302-1303.
- [14] Bernardeau C, Bucki B, Liote F. Acute arthritis after intra-articular hyaluronate injection: onset of effusions without crystal. Ann Rheum Dis, 2001, 60: 518-520.
- [15] Kroesen S, Schmid W, Theiler R. Induction of an acute attack of calcium pyrophosphate dihydrate arthritis by intra-articular injection of hylan G-F 20. Clin Rheumatol, 2000, 19: 147-149.
- [16] Luzar MJ, Altawil B. Pseudogout following intraarticular injection of sodium hyaluronate. Arthritis Rheum, 1998, 41: 939-940.
- [17] Jackson DW, Evans NA, Thomas BM. Accuracy of needle placement into the intra-articular space of the knee. J Bone Joint Surg, 2002, 84-A: 1522-1527.
- [18] Adams ME. Acute local reactions after intraarticular hylan for osteoarthritis of the knee (correspondence). J Rheumatol, 1996, 23: 944-945.
- [19] Jones A, Regan M, Ledingham J, et al. Importance of placement of intra-articular steroid injections. BMJ, 1993, 307: 1329-1330.
- [20] Glattes RC, Spindler KP, Blanchard GM, et al. A simple, accurate method to confirm placement of intra-articular knee injection. Am J Sport Med, 2004, 32: 1029-1031.
- [21] Chen AL, Desai P, Adler EM, et al. Granulomatous inflammation after hylan G-F 20 viscosupplementation of the knee: a report of six cases. J Bone Joint Surg, 2002, 84-A: 1142-1147.

(修回日期: 2007-02-20)

(本文编辑: 熊芝兰)

椎动脉型颈椎病患者血管性假血友病因子检测的临床意义

蔡雪霞 陈峻 冯烨

【摘要】目的 探讨血管性假血友病因子(VWF)检测在椎动脉型颈椎病中的临床意义。**方法** 选取 109 例椎动脉型颈椎病患者(椎动脉型组)、30 例神经根型颈椎病患者(神经根型组)和 30 例正常者(正常对照组)。采用酶联免疫吸附双抗体夹心法(ELISA)测定血浆 VWF 含量,同时对椎动脉型组中 30 例患者作颅脑 CT 检查分析。**结果** 椎动脉型组患者血浆 VWF 含量显著高于神经根型组($P < 0.01$),亦显著高于正常对照组($P < 0.01$)。而 CT 检查发现,随着病程延长,脑梗死的检出率明显升高。**结论** 血浆 VWF 浓度升高可作为椎动脉型颈椎病的辅助诊断指标之一。在椎动脉型颈椎病患者中,血浆 VWF 浓度升高提示有发生脑梗死的危险。

【关键词】 椎动脉型颈椎病; 血管性假血友病因子

血浆血管性假血友病因子(Von-Willebrand factor, VWF)被

认为是反映血管内皮细胞受损的重要标志物,VWF 在椎动脉型颈椎病(vertebral artery type of cervical spondylosis, CSV)中的改变,目前报道尚不多见,我们对此进行了观察,以探讨 VWF 在 CSV 中的临床意义。

基金项目:浙江省科技技术项目(C33012)

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院康复医学科(蔡雪霞),外科(陈峻),内分泌科(冯烨)