

關節內注射玻尿酸 治療膝部退化性關節炎

台大醫院 復健部 葉天忻 梁蕙雯

前言

退化性關節炎是最常見的慢性關節病變，其中又以膝部退化性關節炎最為普遍¹。退化性關節炎的治療選擇包括：一、非藥物性治療：如運動、物理治療、穿著護膝等；二、藥物治療：包括口服與關節內注射藥物；三、手術^{2,3}。關節內注射藥物，較常使用的有類固醇與玻尿酸。類固醇雖有價格便宜，能快速發揮療效，可用於急性期減輕疼痛及降低發炎反應的優點，但持續效果短，其副作用也不適於長期使用。至於近年來廣泛應用於醫療及美容的玻尿酸，最初的臨床應用之一，就是用來治療退化性關節炎。本文簡介玻尿酸在膝部退化性關節炎之應用，並引用最新回顧文獻，比較不同分子量玻尿酸之間與其他療法之療效。

生物特性

玻尿酸是一種葡萄糖胺聚醣(Glycosaminoglycans, GAGs)，廣泛存在於人體結締組織之細胞外基質⁴，如眼睛玻璃體、關節液、皮膚、淋巴液、血清、尿液等，其中單一最大存量就在動關節的關節液(synovial fluid)，濃度可達 0.5-4 mg/ml。玻尿酸是由D-葡萄糖醛酸及N-乙醯葡萄糖胺連結成糖苷鍵的(glycosidic bonds)雙醣分子為單位，組成的直鏈長分子(圖1)⁴。玻尿酸會與眾多吸水性強的蛋白醣(proteoglycan)結合，形成分子量介於10萬到1000萬Dalton的巨大分子，因此被喻為「分子海綿」。上述特性造就了玻尿酸的粘性與彈性。

近年來，研究發現了玻尿酸更多的生理功能，如：引導細胞分化、增生，調控細胞外

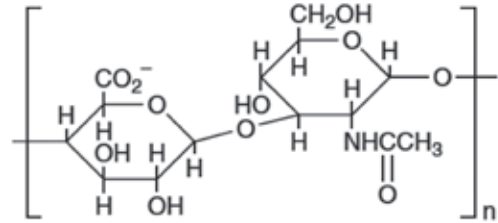


圖1. 玻尿酸是由D-葡萄糖醛酸及N-乙醯葡萄糖胺的雙糖分子為單位所組成之直鏈長分子⁴。

基質的結構與代謝，胚胎發育，及癌細胞擴散與轉移等，因著不同分子量的玻尿酸與不同受體之間的作用，而有不同功能⁴。在關節液中，玻尿酸除了傳統上認知的潤滑（水平剪力）及避震（垂直力）效果之外，愈來愈多研究證實，在細胞層面，存在於關節腔滑膜(synovium)與軟骨表層的玻尿酸，可做為保護屏障，避免自由基與疼痛介質(pain mediators)直接接觸並傷害這些構造⁴。隨著老化、過度使用或機械性損傷，關節內正常正常玻尿酸的生成與代謝失衡，使其含量日益減少，導致正常關節構造暴露於含自由基、細胞激素(cytokines)與其他發炎物質的環境中，逐漸遭到破壞，因而產生滑液囊炎(synovitis)、關節軟骨破壞與喪失、骨刺(osteophyte)增生、軟骨下骨硬化(sclerotic bone)及軟骨下囊腫(subchondral cyst)等等變化，並引發疼痛¹。玻尿酸能補充關節中流失的玻尿酸，提供潤滑、吸震，保護軟骨細胞(chondrocyte)，並能抑制分解酵素(Matrix metalloproteinases, MMPs)、發炎反應與疼痛物質，故被應用於治療膝部退化性關節炎，減緩症狀⁴。

發展歷史

醫療用玻尿酸最早於1934年由Karl Meyer

表1 常用的玻尿酸商品之比較⁶

商品名	SYNVISC® (hylan G-F 20)	Hyalgan®	Supartz®	Orthovisc®	Euflexxa
分子量(daltons)	6百萬	50~70萬	60~120萬	100~290萬	240~360萬
用法	3劑 隔週施打	3-5 劑 隔週施打	5劑 隔週施打	3-4劑 隔週施打	3劑 隔週施打
每劑劑量	16 mg	20 mg	25 mg	30 mg	20 mg
注射後止痛效果持續時間	6個月	2月(3劑) 6月(5劑)	6個月	6個月	3個月
來源	雞冠	雞冠	雞冠	生物工程	生物工程

於牛眼中萃取出。1970年代，第一代低分子量玻尿酸NIF-NaHA (non-inflammatory fraction of sodium hyaluronan) 問世，早期的代表產品為Healon (主要用於眼科) 及Hylartil-Vet (為動物用藥，賽馬關節保養)⁴。專為人類關節所使用的玻尿酸關節內注射液則在1980年代研發出來，分子量在50萬到120萬道爾頓 (Dalton) 之間，屬低分子量玻尿酸。之後，因認為理想的關節內玻尿酸應有較高的黏性及較長的半衰期，方能提供更好、更持久的潤滑及吸震效果，在1990年代，利用化學交叉鍵結 (cross linking) 技術研發出第二代高分子量玻尿酸 (Hylan)，分子量為6百萬道爾頓，外觀較黏稠，號稱效果持久，並與人體內生性玻尿酸物理性質最為相似。2000年美國風濕免疫學會(American College of Rheumatology) 的退化性關節炎治療指引，已納入玻尿酸，適用於其他傳統非藥物治療及一般止痛藥等無效、或不適合使用消炎止痛藥物的病人⁵。表一列出經美國食品藥物管理局通過、且較常使用的玻尿酸廠牌與特性。

治療效果

過去已有相當多的研究探討關節內注射玻尿酸對於膝蓋退化性關節炎之療效，而其中一篇近期的系統性回顧發表於2009年的Cochrane review⁷，收集至2006年為止，共76個單盲或雙盲的隨機對照試驗(RCT)，評估玻尿酸相對於安慰劑、非類固醇性消炎藥(non-steroid anti-inflammatory drug, NSAID)、類固醇、及運動之療效、以及不同玻尿酸產品的比較，結論認為玻尿酸能有效減輕疼痛、改善功能，其療效與口服NSAID相當；相較於關節內注射類固醇，在注射後第4周之療效相當，但玻尿酸更為持久，尤以5-13周效果最為顯著⁷。

不同分子量的玻尿酸是否影響療效，也為臨床使用者所關心。根據2007年的一篇統合分析(meta-analysis)研究顯示，不同分子量之產品效果無分軒輊，反而大分子量玻尿酸有較高比例引發異物反應、自體免疫反應，及注射後腫痛等副作用，為一般小分子量產品之兩倍，無法支持大分子量玻尿酸產品所宣稱之療效^{8,9}。作者認為可能受限於其研究樣本數較

少，且為間接比較所致⁸；此外，以分子層面來看，小分子玻尿酸(50萬到73萬道爾頓)能使細胞介質素1(interleukin-1)所誘導之一氧化氮(NO)與前列腺素E2 (prostaglandin E2)的生成分別減少70%及45%，而大分子產品(6百萬道爾頓)則無此作用⁴。但大分子量玻尿酸仍有效果較持久之優點，相較於傳統需注射3-5次，有研究指出，一次注射三倍量(6 ml)的大分子量產品，與單次注射2 ml、注射三次有相同療效¹⁰。

關於玻尿酸之臨床應用，另一常見爭議，則是其高價格與成本效益的高低。文獻中比較玻尿酸注射與運動(如：等長運動、肌力訓練及關節運動)對膝部退化性關節炎之療效^{11,12}，發現兩者皆可改善中早期疾病(Kellgren Lawrence grade II-III)之症狀(腫、痛、關節活動度受限)，並提升整體滿意度。但因運動更為方便、安全、非侵入性，符合成本效益，故仍為疾病早期之首選治療¹¹。

玻尿酸關節內注射注意事項

由於部分玻尿酸產品提煉自雞冠，對於禽鳥類過敏之民眾應避免使用此類商品。其它絕對禁忌症包括：急性局部或全身性感染、急性骨折等。可能之副作用則包括暫時性局部發炎腫痛等。注射後兩天內應避免激烈活動，若有上述不適，可使用口服止痛消炎藥物與冰敷以減輕症狀。上述事項應在注射前先告知病人。

關節內注射位置，最常使用的為前內側(anterolateral)、前外側(anteromedial)(圖2A)和外側髕骨中(lateral midpatellar)(圖2B)三個部位，前二者之注射姿勢為膝蓋屈曲90度，後

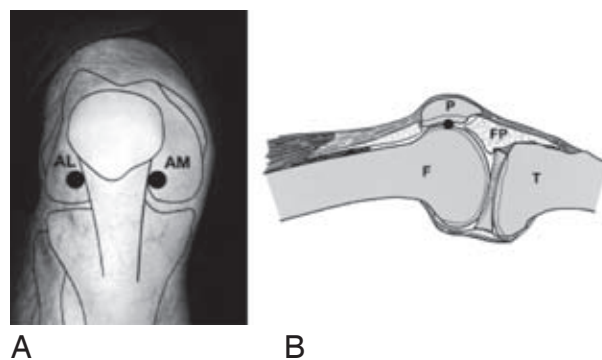


圖2 關節內注射之位置可為：A)前內側(anterolateral)/前外側(anteromedial)或者B)外側髕骨中(lateral midpatellar)等部位注射¹³。

者則為膝蓋完全伸直180度。研究發現，lateral mid patella注射的準確率最高(93%)，前方注射的二種方法僅約七成之注射準確率¹³。

結語

關節內注射玻尿酸應用於膝部退化性關節炎病人，能抗發炎、提供潤滑，避震效果，並減輕疼痛、改善功能，其療效與NSAID及關節內注射類固醇相當，且副作用少，療效更為持久，尤以療程結束後5-13周效果最為顯著。至於不同分子量的產品，目前並無足夠證據顯示何者療效較佳。大分子量玻尿酸效果較為持久，但較可能發生注射後腫痛之副作用。總結之，玻尿酸是其他保守治療(如藥物、運動)無效時的治療選擇。

參考文獻

1. Bijlsma JWJ, Berenbaum F, Palmieri B: Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet 2011; 377: 2115-26.

2. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S: OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis and Cartilage* 2010; 18: 476–99.
3. Ringdahl E, Pandit S: Treatment of knee osteoarthritis. *Am Fam Physician*. 2011; 83(11): 1287-92.
4. Iannitti T, Lodi D: Intra-Articular Injections for the Treatment of Osteoarthritis Focus on the Clinical Use of Hyaluronic Acid. *Drugs R D* 2011; 11 (1): 13-27.
5. Altman RD: Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum*. 2000; 43(9): 1905-15.
6. Arnold W, Fullerton DS, Holder S, May CS: Viscosupplementation: managed care issues for osteoarthritis of the knee. *J Manag Care Pharm*. 2007; 13(suppl): S3-19.
7. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T: Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 19(2):CD005321. Review
8. Reichenbach S, Blank S, Juni P: Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 57(8): 1410–18
9. Marshall DC: A review and meta-analysis of hylan versus hyaluronic acid: Comment on the article by Reichenbach et al. *Arthritis Rheum*. 2008; 15;59(9):1366.
10. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, van Dijk N: Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(1): 113-9.
11. Kawasaki T, Kurosawa H, Ikeda H: Therapeutic home exercise versus intraarticular hyaluronate injection for osteoarthritis of the knee: 6-month prospective randomized open-labeled trial. *J Orthop Sci*. 2009; 14(2): 182-91.
12. Karatosun V, Unver B, Gocen Z: Intra-articular hyaluronic acid compared with progressive knee exercises in osteoarthritis of the knee: a prospective randomized trial with long-term follow-up. *Rheumatol Int* 2006; 26: 277-84.
13. Douglas WJ, Nicholas AE, Bradley MT: Accuracy of needle placement into the intra-articular space of the knee. *J Bone Joint Surg Am*. 2004; 86-A(2): 433-4. 🇹🇼