

透明質酸療法(Hyaluronic Acid Therapy)

組成軟骨底質的最主要物質為聚合蛋白醣，由單聚合體所組成。早期骨關節炎因為會減少製造軟骨細胞及增加基質金屬蛋白酶對軟骨的腐蝕，令蛋白醣流失。蛋白醣單體有一主軸蛋白質、聚合體，然後延伸出由軟骨素和角蛋白硫酸鹽造成之葡萄糖胺鏈。它的靜電可以為軟骨提供水份和為軟骨底質提供抗壓力作用。骨底質中的單體通過和聚合體、連結蛋白質的的連繫形成多長的透明質酸纖維。葡萄糖胺的其中一種底質叫葡萄糖胺會影響旁鏈的製造，而軟骨素硫酸鹽則會影響完整聚合體分子的製造。再者，透明質酸是由葡萄糖醛酸脂(glucuronate)和 N-乙葡萄糖胺組成的雙醣的聚合物，而它的製造需要有足夠的葡萄糖胺。所以，以「軟骨保護」治療軟骨退化的原理是透過提升蛋白醣水平，將化學平衡趨向製造聚合體及透明質酸。透明質酸又稱 hyaluronate 或 hyluronan，當中 hylan 為形成透明質酸鏈的單體前身。透明質酸是滑液中的成份，它能夠減少軟骨間之摩擦及壓力，並提供潤滑作用。透明質酸的結構及及分子重量對滑液的黏性及彈性有決定性影響，足以令關節是否能正常活動。再者，透明質酸對減輕關節負重及避震亦有一定作用。當骨關節炎或發炎性關節炎(例如類風濕關節炎)病發時，滑液中的透明質酸水平會下降。



透明質酸的作用

注射透明質酸於膝關節炎患處治療方法近來漸趨流行。透明質酸療法(或稱為「黏性補充療法」)在於為關節提供潤滑作用，提高滑液黏稠度及減少軟骨底質的分解和侵蝕。另外透明質酸對軟骨基質及軟骨細胞有正面作用，亦經科學研究證實可減少基質分解及刺激蛋白醣製造。透明質酸亦被證明可刺激金屬蛋白酶組織抑制劑，減少基質分解。更甚的是，透明質酸可抑制由白細胞素及纖維結合素所引

發的軟骨基質退化。一般正常的關節會有透明質酸保護層防止纖維結合素的侵蝕。透明質酸亦會和細胞表面的 CD44 感受器群產生交流，影響細胞運作。軟骨細胞和關節纖維細胞被證實表面有 CD44 感受器，亦即表示透明質酸會產生如先前所述之作用。另外亦有報告指出關節內的透明質酸可減少腫瘤壞死 α 因子 (TNF- α)、p55 及 p75 腫瘤壞死因子感受器，抑制金屬蛋白基質分解素 (metalloproteinase stromelysin)。腫瘤壞死因子是發炎反應中的主要成份，而基質分解素則會使軟骨基質分解。透明質酸對以上物質的抑制作用對骨關節炎有所益處。注射透明質酸於關節抑制發炎細胞運作及痛楚的效用亦曾被提及，亦反映其有實際臨床作用。因為透明質酸是 p 蛋白醣聚合體的一部份，它會將化學平衡趨向底質 α 聚合體。再者，透明質酸會結合生長因子，如纖維細胞成長因子，亦被假設可以為軟骨提供營養。它亦會結合發炎介質如前列腺素(prostaglandin)及細胞激素，形成消炎作用。血清中的胰蛋白酶抑制劑會和透明質酸結合，形成抗分解蛋白作用。

透明質酸注射後需要兩小時進入關節，進入軟骨則需要六小時。透明質酸穿透軟骨或需要將大的分子打散，當質酸進入基質可間接對軟骨細胞造成如先前所述之影響。當透明質酸進入關節後會被迅速地於四日內被完全吸收。然後，它會分解再沿淋巴管被排出關節外。在臨床實驗中，就算透明質酸排出關節外，療效仍然可以維持，箇中原因可能多於先前提及的提高黏性及潤滑作用。高分子透明質酸雖然可停留於關節內一段長時間，但亦不足以解釋其臨床發現之功效。在滑液細胞中的透明質酸會通過正面反饋自行刺激生長，或許能解釋臨床上的發現。有研究發現高分子透明質酸比低分子的好，但現時還未有證實此現象在人類身上出現。

動物測試

注射透明質酸於動物骨關節炎患處可停止或減少軟骨退化。Bruisic 等證明了注射透明質酸於馬的毒性關節炎模型可停止軟骨中的葡萄糖胺流失、發炎、及組織結晶形成。有趣地，系統性透明質酸靜脈注射可改善馬匹軟骨模型拐分數及滑液中的前列腺素 E^2 水平。

有兩項研究則採用了羊的骨關節炎模型，並接受內側半月板切除術。術後模型會每星期注射一次透明質酸，維持 4-5 星期，然後再於四個月後作評估。透明質酸組於兩次研究內都顯示 Mankin score 有上升，而其中一項研究更顯示透明質酸組模型滑液中的角蛋白硫酸鹽上升。另有三項研究於兔子前十字韌帶修補及骨關節炎內側半月板切除術處注射透明質酸，發現於軟骨厚度、滑膜及組織結構上有明顯改善。在另一兔子進行半月板切除術模型中，透明質酸相對於生理鹽水有更強第一類骨膠原基因表徵、減少骨膠原內部聯繫、減少半月板腫脹或水份。作者總結時指出透明質酸可幫助修補半月板及減慢骨關節炎退化現象。

有一個關於狗隻接前十字韌帶接駁的骨關節炎模型中，血清內的透明質酸和滑液水平都在術後上升。動物骨關節炎患處滑膜會增製造透明質酸，情況和軟骨受傷後會增加製造蛋白醣差不多。在另一個狗隻接受前十字韌帶接駁後，軟骨尿素上升了 30-60% 不等，但經過透明質酸治療的一組則反而下降了 10-30% 不等。再者透明質酸對軟骨於形態上並沒有任何有益處，而蛋白醣的聚集在透明質酸治療組及生理鹽水組也只是差不多。研究人員關注縱然透明質酸可減少尿酸水平，減慢關節炎退化，它可能有破壞軟骨組織的潛力。另一個較早前由 Albatangelo 等研究狗的關節炎，發現發病後尿酸及可溶性葡萄糖胺的水平都有上升，但經過無論是早期或期的透明質酸治療後，兩者的水平都有減少趨勢，但並不代表它們可回復到未病發時之水平。

透明質酸的臨床劑量

美國食物及藥物管理局最近批准了透明質酸關節注射為用於膝關節炎的生物性工具。現時有好幾種商業配方已經上市作臨床使用，分別在於它們的分子重量及分子內部聯繫。現時 Hyaluronan(Hyalgan)及 Hylan G-F20(Synvisc)已於美國上市。它們分別的分子重量為 500,000-730,000 及 6,000,000。正常的關節滑液的透明質酸分子重量為 7,000,000，並於關節炎發病後略為減至 5,000,000。Synvisc 擁有分子內在聯繫，吸收後難以從關節中流失，和關節本身的透明質酸的融合也如先前所述般快。Synvisc 是由 Hylan A(液體)和 Hylan B(啫喱)以 4:1 比例混和，所以稱為 G-F20 也就說明了當中擁有 20%成份為啫喱。暫時仍未有兩種產品的比較測試，但已有實驗肯定了個別產品的可靠性。這類產品是由雞冠中的透明質酸提煉出來並經化學分離出來，所以缺乏對人的抗原性。Artz，一種分子重量由 700,000 到 800,000 的透明質酸已經自 1987 年開始於日本上市。第四種於瑞典製造，稱為 Artzal 的透明質酸補充劑的分子重量有 1,000,000，亦是一種治療骨關節炎的補充劑。另外有一種分子重量為 2,000,000 名叫 Hylartil-Vet 的補充劑已於 1975 年為獸醫所採用。較高分子重量的透明質酸會有較高療效，但產品間之療效比較則暫時未有於人類身上之測試。



臨床測試

經過一定數目之有安慰劑組別之臨床測試後，治療一般會每星期注射三至五次透明質酸補充劑於關節炎患處內，結果發現主觀症狀及膝分數(knee rating scores)

都有進步，更減少使用非類固醇消炎藥。Dixon 等及 Grecomoro 等曾做過一個有安慰劑組別的隨機雙盲臨床測試。雖然有報告指安慰劑組別有長期「療效」，但以痛楚程度計算，透明質酸治療組比安慰劑組明顯更能止痛。1993 年，Adams 報告指德國有四個涉及 390 位病人，有安慰劑組別的隨機雙盲臨床測試，治療組採用 G-F20 補充劑。當中有兩項測試是爲了尋找合適劑量，50 位病人分別接受 1 星期、2 星期及 3 星期，每星期一劑用量作治療。另外一安全測試則涉及 144 位病人，當中沒有人產生和治療有關之不良反應。基於病人接三針治療後有最佳療效，另一涉及 118 位病人的有效性測試利用主觀痛楚程度(visual analog scale, 簡稱 VAS)評定痛楚程度及活動程度計算。治療組經三針注射後相對安慰劑組於負重痛楚指數於治療後有明顯及持續改善。390 位病人中，只有 7 位有不良反應，都是一些可自然消腫的局部發炎。1993 年，Dougados 等報告一項有安慰劑組的隨機測試，利用 Hyalgan 於 110 位患關節炎及積液病人。一年後透明質酸治療組毋論在主觀痛楚程度及功能測試分數都比安慰劑病人優勝。1997 年，Wu 等敘述了在中國有 90 位病人(共 116 隻膝關節)以 Artz 治療後，療效在第五次注射後一星期有最大功效，當中並沒有副作用產生。透明質酸治療組比安慰劑組治療更有效。Wobig 等報告了一個於 1998 年進行，爲期 26 星期的隨機雙盲研究，以 hylanG-F20 作治療的試。當中有 57 位病人被編進透明質酸治療組，另外 60 位則被編入安慰劑組。結果將以評估關節控制、負重時膝關節的主觀痛楚指標(VAS)、睡眠質素、活動時痛楚程度及功能性分數爲基準。最後，透明質酸組在以上各項都有明顯改善。26 星期後，治療組有 39-56%的病人表示已經沒有或差不多完全沒有痛楚，相比於安慰劑組則只有 13%。

1996 年 Lohmander 等報告了一項涉及 240 位病人使用 Artzal 有使用生理鹽水作安慰劑的隨機雙盲研究，結果以 Lequesne 膝關節炎分數、VAS 作評估，發現兩組並沒有明顯差距。但若將年齡定於 60 歲以上及嚴重程度多於 10 分的病人，則可顯示出透明質酸比安慰劑更能改善病情。Puhl 和 Scharf 亦將其早前的研究結

果以 60 歲以上病人及較嚴重患者為限，也發現相同結果。

1994 年，Henderson 等報告一項有安慰劑組別的隨機雙盲研究 91 位膝關節炎病人。治療採用 Hyalgan，當中治療組有 47% 病人有注射後痛楚，相對安慰劑組只有 22%。在共 5 星期治療期間，兩者並沒有顯著療效上之差距。在放射診斷上被評為較輕微之病人，經過透明質酸治療後，以 Kaplan Meier 分析量度使用非類固醇消炎藥及其他止痛藥之用量。在次小組中，透明質酸治療組在症狀上之療效相對於安慰劑組能維持更久。可是，由於數據結果並非有效，研究人員只能總結透明質酸並不能治療骨關節炎，更發現他們容易出現和患處有關的副作用。

除此以外，有一些研究則比較透明質酸治療和其他藥物之療效。1991 年，Leardini 等報告了 40 位病人以透明質酸或 depomedrol 治療，兩者止痛效果不相伯仲，但透明質酸的效果較為持久。Grecoromo 等則報告指出當透明質酸混合 dexamethasone 治療會有更佳療效。1995 年，Adams 等比較了透明質酸治療及非類固醇消炎藥治療，評估個別治療及混合治療之效果。12 及 26 星期後，三組都有改善現象，但三組療效並沒有在 12 星期後有明顯分別。26 星期後，兩組使用透明質酸治療於止痛及功能分數都比非類固醇消炎藥治療來得優勝。研究期間有三個副作用報告，都是一些患處局部問題，並且可以自然痊癒，但當中有一人因此決定停止進行研究。1995 年，Jones 等比較透明質酸注射和 triamcinolone 於 63 位患膝關節炎並有滲透的病人反應。6 個月後，只有痛楚程度有顯著進步，其餘項目包括活動幅及滲液程度都有改善，但數據並非有效。Graf 等比較透明質酸及黏多醣多硫酸酯(簡稱 MPA)注射治療於 57 位病人身上的反應。透明質酸組在治療後的 Larson 膝關節分數改善了 22%，相對於 MPA 組則只有 7%；76% 病人經過透明質酸有改善相對 MPA 組則只有 46%。當中沒有任何副作用報告，兩種藥物亦容易被接受。

另外，現時有幾個沒有安慰劑組別的臨床報告。Lussier 等分析了於 1996 年加拿大注射於 336 位病人的 1537 針。當中並沒有副作用報告，而每針有 2.7 %機會、每關節有 7%機會、每病人有 8.3%機會於注射處有發炎現象。病人會感到輕微痛楚及腫脹，但這些症狀會自然消散。336 位病人中，有 77%病人自覺第一針注射後病情比以前改善，第二針後則有 87%病人自覺有改善。Sieliwonczyk 等報告波蘭有 96 位病人經過透明質酸治療並作六個月跟進，肯定其治療效果。Schneider 等為 18 位病人作治療，並評估他們治前後之關節溫度、Lequesne 分數、及滑膜氧氣壓。後者更會比較患者在注射後和另一邊患關節炎但沒有注射透明質酸之膝關節情況。膝關節經治療後功能分數比未治療前有明顯進步



($p=0.002$)。Listrat 等則利用關節內窺鏡評估 36 位經過每三個月一針，共三針治療後之成效，並參考治療前後之痛楚程度、Lequesne 分數及生活質素(QoL)分數。透明質治療組在生活質素和關節內窺鏡分數都有明顯進步。

Itokazu 及 Matsunaga 報告了以透明質酸治療 70 位肩關節炎病人，痛楚分數經治療後有 70-80%進步。日常生活活動(ADL)分數有顯著進步，並無副作用產生。但是次研究並無設立控制組。最後，Bertolami 等則報告利用透明質酸治療顯下頷關節炎及椎間盤移位復位。前者於治療前後並無太大分別，後者則於 6 個月後有明顯療效。

總結所有臨床測試，我們必須留意有些證明透明質酸療效的報告都沒有包括安慰劑。可是 12 份有包括安慰劑的臨床測試都證明了透明質酸的治療效果。一般來說，和葡萄糖胺和軟骨素硫酸鹽一樣，在透明質酸治療以後療效一般都會維持一段多達數個月的時間。可是，一項大型的涉及安慰劑的隨機雙盲研究關於透明質

酸治療用於關節炎病人身上並無太大功效。在另一個臨床測試中，只有 60 歲以上較嚴重的病人才受惠於透明質酸治療。

進行臨床測試準確評估會遇上一定難題。評定分數指標由病人的主觀決定、正面的安慰劑療效都會影響數據可信性。研究用上不同的治療方案，但當中沒有研究要求病人都進行透明質酸治療及安慰劑，亦出現了透明質酸治療只令部分病人受惠的結果。暫時仍未有關於透明質酸劑量的研究報告，而副作用程度的報告亦出現分歧。

大部分報告建議以關節注射透明質酸有減輕症狀作用，毋論在動物測試及試管測試都對軟骨底質有同化作用，改善及維持軟骨功能。但暫時仍未找出此功能背後之機制，軟骨保護的長期效用，或者這種物質如可改變關節退化仍有待開發。軟骨保護效果已經在試管中及動物上被證實可以在結構上改變軟骨纖維結構，但此等數據暫未曾在人類骨關節炎上被證實過。故此，這治療機制的假設暫時仍在理論階段。

不良反應

有兩篇文章則報告注射後之副作用及不良反應，大多數為持續於注射位置發炎(有兩項研究分別報告有 8.3%及 27%病人有不良反應)。加上一篇由 Henderson 等完成的研究中，更報告有 47%病人有不良反應。可是大部份的研究都只有 1-3%病人有不良反應，而大型至涉及 1500 名病人的研究，亦只有每針有 2.7 %機會、每關節有 7%機會、每病人有 8.3%機會於注射處有發炎現象。可是，當中 69%病人雖然出現不良反應，但都表示治療可以改善關節炎症狀。再者，注射位置亦影響不良反應率。報告指出如果屈膝後於內側注射透明質酸 5.2%機會出現不良反應，伸直膝蓋於內側注射則有 2.4%，而外側注射就有 1.5%。所以，出現不良反

應可能關係於注射位置多於透明質酸本身。最近有 2 宗急性假痛風接受透明質酸治療出現不良反應，最後需要以非類固醇消炎藥解決問題，所以作者認為假痛風病歷會成為透明質酸之禁忌症。最後，有關節敗血病的病人因治療本身需針刺治療及重複進行，是否適合亦有所關注。有一宗膝關節非免疫力受損者治療後感染念珠菌，但有關敗血病是否納入透明質酸治療的併發症則沒有報告提及。

透明質酸其他治療應用

科學家更研究透明質酸治療用於其他病症上。透明質酸已經被證實可以為兩種動物筋腱模型消炎及減少術後組織黏連。再者，一項由多間中心進行有關剖腹手術後情況，比較安慰劑和透明質酸(Sepracoat)的隨機雙盲研究，發現沒有用透明質酸治療患者在術後有黏連情況比有用的高出三倍有多。透明質酸於眼科亦用作白內障或其他病症術後作角膜保護及潤滑作用，亦可促進鼓膜穿孔後的復原。最後亦有提及透明質酸可以促進腳瘡的復原，其啫喱更可作雙氯芬酸(一種醫治關節炎的藥)的媒介。

總結

現時已有一定數目之科學根據證實透明質酸注射於關節可有效治療關節炎症狀。此類治療之有效期有別於消炎藥，藥力可維持多達數個月。再者，已有數項研究證實其止痛程度不遜於消炎藥。有幾個臨床測試不能反映透明質酸的療效，而且我們需要更多測試去找出其治療機制。透明質酸可帶來中等改善症狀程度，但暫時不能證實它和消炎藥之結合療法是否有其他治療效果。注射處之不良反應現時亦有記載。雖然透明質酸為侵略性治療，但一般病人都容易接受此療法，因為相比於注射類固醇，透明質酸不會對軟骨造成損害。關於透明質酸治療如何保護軟骨及改變軟骨退化進程需更多研究證實。透明質酸治療相對於其他治療的成

本效益比較仍需進行大量測試，結果或許影響醫護人員及醫療機構是否廣泛接受此類療法。