

·综述·

骨关节炎诊治方法新进展

黄静 袁卫红

【摘要】 骨关节炎又称退行性骨关节炎,是中老年人常见多发病。目前,国内外针对骨关节炎的治疗方法分为非药物治疗、药物治疗、手术治疗3种。但是,至今还未发现比较有效的方法可以完全改变和阻止该疾病,近年来对骨关节炎的病因、发病机制和病理生理有了新的认识,尤其是细胞因子在骨关节炎发生、发展、诊断进程中的研究越来越受重视,新的治疗方法也陆续出现。该文就目前骨关节炎的诊断、治疗及其研究进展进行综述。

【关键词】 骨关节炎; 诊断; 发病机理; 进展

The new progress of osteoarthritis treatment Huang Jing, Yuan Weihong. Department of Nuclear Medicine, the 2nd Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming 650000, China

Corresponding author: Yuan Weihong, Email: yuantianhe@163.com

【Abstract】 Osteoarthritis (OA) is also called degenerative osteoarthritis, which is often occurring in the elderly. Presently, three kinds of treatments for OA at home and abroad are non-druggery treatment, medication and surgical therapy. But, currently there is no known cure for OA, nor are there effective interventions to change or slow this disease progression. In recent years, there is new recognition about pathogeny, pathogenesis and pathophysiology of OA. Especially it plays more and more important role of the effect of cytokine in the pathogenic process and the diagnosis of OA, and new therapies are coming in succession. This article sums up the therapy and the new progress of the treatment for OA.

【Key words】 Osteoarthritis; Diagnosis; Pathogenesis; Progress

骨关节炎(osteoarthritis, OA)又称增生性OA或退行性OA,是最常见的关节炎形式。OA主要累及膝和髋关节,其患病率随着年龄的增长而增高。随着我国人口老龄化发展,OA逐渐成为引起慢性残疾的首要因素^[1-2]。OA的病因是多样化的,但总的来说,是在机械性和生物性因素作用下,使关节软骨细胞、细胞外基质、软骨下骨质之间的合成与分解代谢失衡而导致的结果,在病理上表现为关节软骨软化、软骨下骨质硬化、骨赘形成、软骨下囊变、游离体形成、关节内渗液等,越来越多的研究发现在OA的发生发展过程中,细胞炎症因子,如:TNF- α 、IL-1、IL-6等,与滑膜、关节软骨、软骨下骨的功能改变密切相关,对关节滑膜有破坏作用,其软骨的损伤和修复贯穿于OA的全过程。临床上表现为关节疼痛、活动障碍等症状,常见体征为关节肿胀、压痛、活动响声,晚期出现畸

形。目前,尚没有有效的方法来完全改变和阻止该疾病,仅仅是症状及体征上的减轻,治疗一段时间后可能才表现出相关滑膜、关节软骨和软骨下骨的修复等相关病理学变化。本文针对目前所收集到的近年来的OA治疗进展做以下综述。

1 OA非药物治疗

薛静等^[3]在其研究中指出,随着替代医学的兴起,综合分析国际国内的研究后,根据循证医学指导,国际上对于OA的治疗焦点放到了非药物和非手术治疗上,以患者教育、运动疗法、控制体重三大核心作为干预措施,并认为其经济效益较好且具有较明显的远期疗效。

1.1 运动疗法

Felson^[4]和任硕^[5]在其研究中提到,基于OA所致的疼痛常导致功能障碍,而功能障碍又可造成关节周围肌肉的废用性萎缩,使关节稳定性下降、关节面应力分布异常,恶性循环,导致病情进一步恶化,因此建议通过运动来调节身心、提高活动能

力、改善关节活动度、增强关节周围肌力进而改善症状。美国风湿学会推荐 OA 患者可选择以下 3 种运动方式：①保持关节最大活动度练习，努力使关节展开达到最大活动范围；②增强肌力运动，如等张训练、等长训练、关节屈曲训练、股四头肌舒缩训练、蹲起训练等；③增加耐力运动，如散步、游泳、深水跑步等低能量有氧运动^[6]。此外，太极拳因其具有可锻炼身体平衡性机能、补充肌肉能量、提高心血管适应性等特点，近年来也得到了广泛认可和推广，但有的学者并不提倡髋关节 OA 者练习太极拳^[3,9]。

1.2 控制体重

2010 年中华医学会风湿病学分会关于 OA 诊断及治疗指南^[7]中明确提出：肥胖者应减轻体重，以减轻受累关节负担，国内外多项大样本研究均显示体重指数>30 时，发生膝关节炎的风险即高出 7 倍^[8]。

1.3 健康教育与自我管理

2010 年中华医学会风湿病学分会关于 OA 诊断及治疗指南^[7]指出，多种途径进行健康教育知识的宣传和讲解，使患者及其家庭了解该疾病的预后，指导患者本人及其家庭帮助其改变生活习惯、了解治疗途径、规范用药、配合治疗，将对患者的治疗和预后起到积极的作用。

1.4 物理疗法

物理疗法包括针灸、按摩、推拿、热疗、水疗等方法，可减轻患者疼痛症状、缓解关节僵直。针灸治疗是中医传统治疗方法，通过针刺腧穴（如足三里、血海、太溪、肝俞、肾俞）来补益气血、滋补肝肾，疗效显著。此外，杨颖^[9]在其研究中指出，用低强度聚焦超声本身具有的机械振动作用、温热效应和空化作用达到治疗效果，其治疗机制可能为抑制炎症反应、减少前列腺素 E₂，从而达到缓解疼痛、促进组织正常修复和增生等作用，为 OA 的治疗开辟了一条新思路。

2 药物治疗

2.1 中药治疗

中医认为骨性膝关节炎属于“痹症”范畴。多与“虚”、“邪”、“淤”密切相关。其发病机理与肝、脾、肾等脏腑虚损和功能失调有关，一般认为是肝肾亏虚、气血不足导致痹症。治疗以补养肝肾为本、化淤治标^[10]。

常用的中药有荣肾丸、蠲痹胶囊、白芥子散等。Yuan 等^[11]通过对服用蠲痹胶囊、盐酸氨基葡萄糖的兔 OA 模型的关节软骨、滑膜和关节液中的 IL-1、IL-6、TNF- α 含量变化进行观察，结果发现，蠲痹胶囊对 OA 具有更加有效的防治作用。中药熏洗、外敷^[12]（如骨痹洗方、活络护膝等）对 OA 也有着较好的防治作用，其可刺激皮肤神经末梢感受器，形成新反射，破坏原有病理反射，进而起到防治效果。

2.2 西药治疗

常用的西药根据其功能可分为缓解疼痛症状、改善病情和软骨保护剂 3 种。

2.2.1 缓解疼痛症状类药物——非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

该类物质在全世界广泛使用，旨在减轻 OA 患者关节疼痛、改善关节活动能力，NSAIDs 是通过抑制环氧化酶(cyclooxygenase, COX)来抑制前列腺素合成进而起到解热镇痛作用的抗炎药，COX 分为 COX-1、COX-2 两种，其中 COX-1 主要用于保护胃肠，NSAIDs 对 COX-1 的抑制作用导致该类药物会带来胃肠道不适；COX-2 对前列腺素合成起促进作用，选择性抑制 COX-2 会影响前列腺素酶的合成，从而减轻因前列腺素酶介导的炎症和疼痛。2012 年发布的 OA 治疗指南^[6]中指出：对于 75 岁以上的老人建议使用 NSAIDs 外用制剂或关节腔内注射透明质酸，对于必须口服者，建议使用选择性 COX-2 抑制剂或非选择性 NSAIDs+质子泵抑制剂的组合来降低消化道出血的风险。薛红霞等^[13]对依托考昔（选择性 COX-2 抑制剂）的疗效和安全性进行了阐述，进一步证明选择性 COX-2 抑制剂是治疗 OA 的较好选择之一。但 NSAIDs 不能阻止 OA 最主要的病理发展，有文献显示 NSAIDs 对关节软骨修复起抑制作用，并有可能加重软骨损伤，长期使用可增加消化道出血及心血管、肾脏功能损伤的风险^[14]。

2.2.2 OA 慢作用药物及软骨保护剂

OA 慢作用药物及软骨保护剂^[7,15-16]在延缓 OA 进程方面有一定的疗效，常用的 OA 慢作用药物和软骨保护剂如下。

透明质酸钠：关节内注射透明质酸钠可润滑关节，减少渗出，控制炎症，刺激软骨细胞合成基质，无明显不良作用^[17]。

氨基葡萄糖:氨基葡萄糖是人体关节软骨基质合成蛋白聚糖的必需成分,可改善软骨代谢,延缓OA病理进程,目前有硫酸氨基葡萄糖和盐酸氨基葡萄糖2种。Reginster等^[18]认为,硫酸氨基葡萄糖在抑制破坏关节软骨的基因表达上的抗异化能力更强,可降低IL-1 β 的表达,在关节软骨的保护方面更具优势。OA诊断及治疗指南^[7]上指出,硫酸氨基葡萄糖每天的使用量不应小于1500 mg,分2~3次服用,持续8周以上显效,使用1年疗效更稳定。

硫酸软骨素:硫酸软骨素为软骨基质的构成成分,它通过促进软骨细胞合成引起细胞外基质组分的降解,刺激蛋白聚糖,抑制多种细胞因子和降解酶(如基质金属蛋白酶3、IL-1 β 、前列腺素E₂等),有效保护关节软骨,减轻OA症状。它与氨基葡萄糖连用,可起到协同作用^[19]。

抑制软骨细胞凋亡的药物:含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶抑制剂、亚氨基乙基赖氨酸等可通过抑制软骨细胞凋亡,减轻软骨破坏,进而缓解OA症状^[14]。

双醋瑞因:双醋瑞因是抑制OA发病机制中参与炎症反应的细胞因子(如:IL-1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α)的药物,可抗炎镇痛、抑制软骨降解、促进软骨合成并抑制滑膜炎,对OA有延缓疾病进程的作用,该药不抑制前列腺素的合成,因而不会引起胃、十二指肠毒性反应,国内外临床试验证明,双醋瑞因可明显改善OA临床症状^[20-21]。

多西环素:多西环素为抑制基质金属蛋白酶的抑制剂,其可抑制NO的产生,阻止软骨基质的分解与软骨破坏。

⁹⁹Tc-MDP注射液:⁹⁹Tc-MDP注射液为多靶点改善OA病情的药物,是我国自主研发生产的。通过反应堆的高科技手段制得,其半衰期长,无辐射作用。⁹⁹Tc-MDP具有抗炎镇痛、抑制病理复合物产生、降低炎症细胞因子水平、延缓和修复骨侵蚀、抑制骨质破坏因子、抑制基质金属蛋白酶活性、促进成骨等作用。⁹⁹Tc-MDP还具有清除人体自由基、保护超氧化物歧化酶的活力、调节人体自身免疫功能,同时MDP具有非甾体类药物的镇痛效果,但无非甾体药物对胃肠道的相关不良作用。⁹⁹Tc-MDP对骨关节部位具有显著的靶向性,可明显抑制破骨细胞的活性,进而修复破坏的软骨组织,逆转病理改变,修复关节功能。其在体内的

半衰期长达1~10年,可长期发挥疗效^[22]。

国内多项研究均指出,⁹⁹Tc-MDP治疗OA具有较好的疗效^[23-27],高洁生^[14]在关于OA治疗新视角一文中提到,⁹⁹Tc-MDP较双醋瑞因+赛来昔布治疗OA具有更好的疗效,维持和改善症状的时间更久。目前针对⁹⁹Tc-MDP治疗OA的研究还相对较少,没有充分证据从发病机理和治疗效果等方面来证明其治疗的机制。

2.3 注射治疗

于关节腔内注射药物可促进软骨的愈合与再生,目前广泛应用于注射的药物有皮质类固醇激素和透明质酸钠,国内外多项研究显示,透明质酸钠具有黏弹性及关节软骨和软组织保护作用,与类固醇激素相比,疗效更显著^[17]。但在薛静等^[3]基于循证医学的OA治疗建议中认为,透明质酸钠用于OA治疗的有效性仍有争议,需进一步的临床研究来证明其疗效的确切性。

3 手术治疗

在OA病情较重,传统康复、物理、药物治疗效果不佳时,应选用手术治疗。

3.1 关节镜微创治疗

关节镜微创治疗是通过关节冲洗、游离体摘除、清理术、软骨修复术等来治疗OA,对早期OA具有良好疗效,但不适用于关节强直、畸形等明显症状。

3.2 截骨术与人工关节置换术

截骨术可用于改善关节力线平衡,有效缓解关节疼痛症状,研究显示对于下肢力线异常或关节畸形的OA患者,截骨术可能为最佳选择^[28-29]。

人工关节置换术是治疗OA的最终手段。对于60岁以上、正规用药效果不佳、重度OA、严重关节功能丧失者可进行此项手术以缓解关节疼痛、改善关节功能。但手术创伤性较大,需严格掌握其适应症,避免出现并发症,特别是对老年重度的OA患者来说。

4 小结

综上所述,目前治疗OA的方法较多,但从非药物治疗、药物治疗到手术治疗均各有利弊,这些方法在OA发病与治疗机制的研究和疗效所观察的客观依据方面还没有充分的说服力。近年来,使用

^{99}Tc -MDP 治疗 OA 越来越受到关注,它具有明显的抑制破骨细胞的活性、修复破坏的软骨组织、逆转病理改变、修复关节等功能,作用时间长且无辐射作用,同时又具有非甾体类药物的镇痛效果,但无对胃肠道的不良作用。OA 的进行性发展,炎症因子在其软骨损伤与修复中有着重要作用^[30-31],使用 ^{99}Tc -MDP 注射液治疗 OA,检测相关细胞因子,对于早期诊断 OA 以及观察使用药物的疗效,指导进一步临床诊疗方面可能具有较大的潜力,并可进一步揭示 ^{99}Tc -MDP 治疗的重要机制,值得进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] 谢利民. 骨关节炎的诊断与治疗[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 3.
- [2] Laba TL, Brien JA, Franssen M, et al. Patient preferences for adherence to treatment for osteoarthritis: the MEDication Decisions in Osteoarthritis Study (MEDOS) [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2013, 14: 160.
- [3] 薛静, 伍骥, 郑超, 等. 基于循证医学指导下的骨关节炎治疗建议[J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2013, 7(3): 83-86 [2013-11-16]. <http://www.cjojs.com/Magazine/Show.aspx?Id=1305>.
- [4] Felson DT. Osteoarthritis as a disease of mechanics [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(1): 10-15.
- [5] 任硕. 膝关节治疗方案优化选择[D]. 济南: 山东中医药大学, 2010.
- [6] Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(4): 465-474.
- [7] 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.
- [8] Lee R, Kean WF. Obesity and knee osteoarthritis [J]. Inflammopharmacology, 2012, 20(2): 53-58.
- [9] 杨颖. 低强度聚焦超声治疗骨关节炎研究进展[J]. 现代医药卫生, 2013, 29(2): 224-225.
- [10] Wu MX, Li XH, Lin MN, et al. Clinical study on the treatment of knee osteoarthritis of Shen-Sui insufficiency syndrome type by electroacupuncture [J]. Chin J Integr Med, 2010, 16(4): 291-297.
- [11] Yuan PW, Liu DY, Chu XD, et al. Effects of preventive administration of juanbi capsules on TNF-alpha, IL-1 and IL-6 contents of joint fluid in the rabbit with knee osteoarthritis [J]. J Tradit Chin Med, 2010, 30(4): 254-258.
- [12] 辛华. 中西医结合治疗骨关节炎浅识[J]. 中国中医药现代远程教育, 2013, 11(5): 28-29.
- [13] 薛红霞, 孙秀荣, 张宁. 依托考昔治疗骨关节炎的疗效及安全性研究[J]. 实用药物与临床, 2012, 15(3): 132-134.
- [14] 高洁生. 骨关节炎治疗新视角[J]. 中华风湿病学杂志, 2008, 12(12): 801-802.
- [15] 李利. 骨关节炎治疗方法解析[J]. 中国医药指南, 2010, 8(32): 41-42.
- [16] 朱孝芹, 孙大勇. 改善疾病的骨关节炎治疗药物研究进展[J]. 承德医学院学报, 2010, 27(4): 421-424.
- [17] 曹亚虹, 郝红, 韦雄雄, 等. 透明质酸的改性和临床运用[J]. 高分子通报, 2011, 12: 50-55.
- [18] Reginster JY, Neuprez A, Lecart MP, et al. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis [J]. Rheumatol Int, 2012, 32(10): 2959-2967.
- [19] 何兆雄, 金艳, 张天民. 硫酸软骨素的结构及其在骨关节炎治疗中的应用[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(5): 387-391.
- [20] 陶蕾, 薛建峰, 李兴福. 双醋瑞因在骨关节炎治疗中的应用[J]. 医学综述, 2013, 19(4): 700-701, 709.
- [21] Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group [J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(10): 2339-2348.
- [22] 陈洁, 何跃, 何成松. 锝 ^{99}Tc 亚甲基二膦酸盐注射液药理研究进展[J]. 中国药房, 2010, 21(6): 553-555.
- [23] 李芳. ^{99}Tc -亚甲基二膦酸盐注射液联合关节腔注射治疗膝骨关节炎疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2013, 13(1): 117-120.
- [24] 马琼麟, 曾维. 云克治疗骨性关节炎的临床研究[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2010, 12(14): 82.
- [25] 刘宁涛, 何芳. 云克治疗膝骨关节炎疗效分析[J]. 华西医学, 2005, 20(3): 534-535.
- [26] 苏林冲. 云克联合硫酸氨基葡萄糖治疗膝骨关节炎骨髓水肿临床观察[J]. 湖北民族学院学报: 医学版, 2010, 27(3): 14-16.
- [27] 魏敬军, 王育敏, 李益中, 等. 核素治疗骨关节炎的疗效观察[J]. 中国医药导刊, 2010, 12(12): 2074-2076.
- [28] 王小洪. 人工髋关节置换在髋关节创伤性骨关节炎治疗中的临床应用[J]. 医学理论与实践, 2013, 26(8): 1048-1049.
- [29] 新苏雅拉图, 张虎雄, 刘峰, 等. 老年骨关节炎患者全膝关节置换术后关节功能的影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(12): 2915-2916.
- [30] 彭程, 林棉辉, 肖涛. 细胞因子与软骨损伤及修复的研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2006, 27(4): 239-243.
- [31] Rowan AD, Koshy PJ, Shingleton WD, et al. Synergistic effects of glycoprotein 130 binding cytokines in combination with interleukin-1 on cartilage collagen breakdown [J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(7): 1620-1632.

(收稿日期: 2013-11-18)