

原发性骨性关节炎治疗进展

王佳宁 阮祥燕

骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 又称退行性骨关节病、骨质增生, 是一个以关节软骨退行性改变为核心, 累及骨质并包括滑膜、关节囊及关节其他结构的全方位、多层次、不同程度的慢性炎症; 是一种无菌性、慢性、进行性侵犯关节, 特别是负重关节的疾病。OA 是临床常见病、多发病。国内的统计资料表明, 我国患有 OA 的人数占总人口的 3%, 其中大部分为膝 OA, 55 岁以上人群 X 线有膝 OA 表现者约 60%, 65 岁以上老年人 OA 的发病率可达 85%, 75 岁以上的老年人中每人都有至少一个关节有 OA 变化^[1]。在美国总人口中的 15% 患关节炎, 其中 43% 为 OA, 达 1600 万; 每年因 OA 而退休的人数占退休总人数的 5% 以上, 与因心脏病退休的人数相仿^[2]。据统计全世界大约有 1.9 亿骨性关节炎患者, 而且人数还在不断增加。OA 且使患者生活能力和劳动能力下降, 医疗费用较高, 会给家庭和社会带来沉重的经济负担。因此, 为增加对此类疾病的认识程度, 提高对此类疾病的诊疗技术, 世界卫生组织 (WHO) 将 2000 ~ 2010 年定为骨与关节十年 (Bone and joint Decade)。

OA 的术语是在 1890 年由 Garrod 首先提出。它包含一个炎症的过程, 因此不太能说明疾病的本质, 但 OA 术语仍然在国际上广泛流行。1909 年 Nichols 和 Richardson 提出的退行性变关节病 (degenerative joint disease) 比较能说明该病的病理特征^[3], 但未能广泛地应用。OA 主要的病理特征是关节软骨的进行性缺失、软骨下骨的坏死, 以及由此而引起的软骨与骨的修复反应。OA 的主要临床特点是, 病变进展到出现临床症状后就很难逆转, 治疗困难。疼痛、肿胀、畸形、功能受限是 OA 的典型症状。临床表现为关节疼痛、晨僵、肿胀和畸形及关节交锁; 受累部位不同, 症状也不同; 常受累的关节有远端指间关节、近端指间关节、第一腕掌关节、髌、膝、

第一趾跖关节, 颈椎及腰椎等; 以手远端指间关节和膝关节受累最常见; 也可多个关节同时受累; 但不象类风湿性关节炎有全身性对称性多关节炎。

根据患者的临床表现、体征和影像学等辅助检查, 骨性关节炎的诊断并不困难。目前, 国内多采用美国风湿病学会 1995 年的诊断标准^[4]: ①膝关节疼在就诊的前一个月内 ≥ 14 d; ②膝关节活动时有关节摩擦响声; ③X 线片示膝关节骨端边缘有骨赘形成; ④膝关节周围有肿胀; ⑤膝关节晨僵 ≤ 30 min; ⑥年龄 ≥ 40 岁。具备 ①③或 ①②④⑤⑥即可诊断为 OA。

原发性骨性关节炎多见于体力劳动者、血压高者、50 岁以上、妇女、体型肥胖的患者, 其病因尚未明确。随着近年来对 OA 研究的不断深入, 认为其病因是多因素造成的。除了年龄增长、过度使用和损伤、肥胖外, 生化、遗传、饮食、气候因素和生活习惯等因素均可抑制软骨基质蛋白多糖合成, 促进蛋白多糖、透明质酸和胶原的降解。另外细胞因子、生长因子、免疫因素等都可能与 OA 的发病有关。随着对 OA 发病机制的深入研究, 中西医治疗手段也逐渐增多。治疗目的都在于缓解疼痛、阻止和延缓疾病的发展及保护关节功能, 提高患者生活质量。

美国风湿病学会 (ACR) 2000 年发表的髌、膝 OA 资料指南^[5], 将 OA 的治疗分为非药物和药物治疗 2 部分。

1 非药物治疗

非药物治疗是 OA 的基本治疗手段。ACR 2000 年推荐的 OA 非药物治疗手段有: ①患者教育; ②自我调理; ③通过电话联系以得到社会支持; ④减轻体重; ⑤户外锻炼; ⑥物理治疗; ⑦增加关节活动范围的锻炼; ⑧增加肌力的锻炼; ⑨行走的辅助装置; ⑩穿刺抽液; ⑪选择合适的鞋袜; ⑫鞋底外侧加垫 (对膝内翻者); ⑬使用支架; ⑭职业疗法; ⑮保护关节和保存能量; ⑯使用日常生活活动的辅助装置。这些措施有助于减轻疼痛和减少就诊次数, 提高活动能力, 改善生活质量, 应鼓励和指导患者实行。体育锻炼可改善骨四头肌力量及关节位置觉; 而许多 OA

基金项目: 首都医学发展科研基金资助项目 (2002-2038)

作者单位: 100026 首都医科大学附属北京妇产医院内分泌科

通讯作者: 王佳宁, Email: bluewindcong@163.com

患者多为老年人,经常久坐少动,心血管疾病危险性增加,医疗体育尤为重要。

2 药物治疗

可分为控制症状的药物、改善病情的药物及软骨保护剂控制症状的药物。

2.1 控制症状的药物

镇痛剂:乙酰氨基酚(扑热息痛)和非甾体抗炎药(NSAIDs),如阿司匹林、水杨酸、保泰松、吲哚美辛和萘普生等;可有效地缓解疼痛等症状,暂时改善关节功能,但不能阻断 OA 的进展,也不能改善关节软骨等组织的病理状态;加之这些药物可能引起一些不良反应,因而一般不建议长期持续使用。环氧合酶-2 选择性抑制药是 20 世纪 90 年代后期开发的新药,可减少胃肠道和肾脏不良反应。

2.2 改善病情的药物及软骨保护剂

此类药物具有降低基质金属蛋白酶、胶原酶等的活性作用,既可以抗炎、止痛,又可以保护关节软骨,有延缓骨关节炎发展的作用;一般起效较慢。主要的药物包括硫酸氨基葡萄糖、葡糖胺聚糖、S-腺苷蛋氨酸及多西环素等。理论上:①它可直接补给软骨基质;②对软骨细胞成反馈作用;③有抑制降解酶的作用。临床上此类药物还不能作为基本药物,还有很多方面需要研究。雌激素替代疗法有促进软骨修复的作用,但对于如何解决用药后发生的毒副作用、不良反应,以及如何从宏观上控制和改善骨关节炎病程发展,合理选择和适当应用等问题则尚缺乏具体原则。另外,由于对骨关节炎的发病机理和影响药物本身作用的复杂性了解尚少,因此目前虽然治疗骨关节炎的药物很多,但均有待不断研究和改进。

2.3 注射疗法

包括痛点注射和关节腔内注射。本疗法可起到明显的镇痛,阻断病理反射的发生发展,消除炎症渗出,缓解肌肉紧张或痉挛,改善局部血液循环,防止肌肉萎缩的作用。其作用机理为:①补充内源性透明质酸的不足;②保护关节组织且消除致痛物质;③改善关节活动度;④抑制蛋白多糖从软骨基质中析出;⑤可反馈自身高分子透明质酸的生物合成^[6]。临床证明关节内注射透明质酸钠对于疼痛严重而畸形不明显的早期患者疗效较佳,但对于有大量渗液及显著肥胖的患者疗效欠佳且远期疗效不肯定。国内已有的制品如玻璃酸钠注射液,进口制剂如欣维可等。

2.4 外科治疗

对于后期的骨性关节炎患者,尤其是伴有明显机械性能异常者,手术治疗占有重要的地位。骨性关节炎手术包括关节清理术、骨内减压术、截骨术、关节融合术及关节成形术等。骨膜、软骨膜移植以及带软骨下骨的转移在临床上已应用,但形成的透明软骨机械耐受性差。自体软骨细胞的移植较有前途,在自体其他部位(髌髌关节处)获取软骨前细胞,在体外与生长因子及人工合成的基质系统相混合,进行人工无菌培养。但此方法的困难是技术复杂、价格昂贵,远期疗效还需进一步研究。

2.5 中医治疗

中药内服一方面可改善微循环、降低血黏度,从而降低骨内压,同时可清除体内特别是膝关节内部组织中过多的氧自由基,提高抗氧自由基系统的功能,使自由基代谢恢复正常,有效阻止自由基对软骨细胞及基质的损害^[7];另一方面能促进关节软骨创伤部位周围软骨细胞增生,并改善创伤状态下的成骨功能。

中药外治(包括熏、洗、敷贴、中药离子导入)可迅速有效地消除关节囊及滑膜炎症,松解关节黏连,解除肌肉痉挛,改善骨内微循环,降低骨内压。中药外用消除关节积液方面有很好的疗效,尤其对于关节积液较多者疗效明显。

手法治疗能促进血液循环,松解黏连,解除痉挛,促进关节液的吸收,有良好的止痛作用,能够改善症状,恢复功能,延缓病情发展,并且还能促进软骨的修复^[8]。

3 振动治疗

机械振动疗法是一种新兴的治疗方法。振动疗法(mechanical vibration)系利用一种机械振动源,作用于人体,以达到治疗疾病的目的。它是一种古老的物理疗法,在高科技日益发达的今天,随着高科技的介入,该疗法重新受到重视,为治疗原发性骨性关节炎增添了新的亮点。但是迄今为止,对这一方法的研究仅限于星星点点的应用。

在生物力学和临床医学交叉科学的研究方面,骨折的多频振动治疗理论,经历了人体振动研究、动物实验研究和临床验证过程。实验发现,不同频率的振动波在肌体中的传输的衰减不同,适当地改变可以使振动刺激到肌体的不同部位;长时间的使用同一种频率可能会使肌体产生记忆效果,产生一种自然的抵抗力。由此得出结论,适当的振动激励人

体可以加速骨折愈合,促进康复;反映在人体振动学方面,不同频率振动可以激发人体不同部位和层次的共振区域,对患者症状、病位具有不同疗效^[9]。有研究表明,肌力的改变在膝关节骨性关节炎病程中有重要意义。由于关节周围肌群肌力的下降,影响关节的稳定性,加上肌腱、韧带等软组织的强度下降,造成关节稳定性进一步下降;随之造成关节面的应力分布变化,促进骨性关节炎的发生。因此,增强肌力,提高膝关节的稳定性是骨性关节炎康复的关键之一。

振动疗法不仅将骨骼应力提高到骨骼快速增长的范围,更重要的是骨应力的分布完全符合骨小梁分布的密度和影响。同时振动的频率避开对体内器官的影响,遵守 Wolff 骨生长定律,增加骨密度同时改善或加强骨结构,提高抗骨折能力。振动疗法治疗骨性关节炎的主要机理包括:①消除和缓解骨骼的应力集中;②改善软骨细胞的代谢环境;③消除疼痛和炎症,逐步恢复软骨结构和功能^[9];④加强关节周围韧带力量和平衡性。

Liu 等^[10]研究了不同频率(200、300、400、800 和 600 Hz)机械振动对培养的关节软骨细胞之 DNA 与蛋白多糖合成的影响,结果发现,300 Hz 的机械振动(加速度 1.4 g)对关节软骨细胞具有调控作用,DNA 合成增加达高峰与其作用时间相关。同样,在振动刺激培养兔关节的软骨细胞合成代谢的实验中,采用了较高频率的振动(200 ~ 1600 Hz),在不同频率的刺激下,软骨细胞的代谢出现了不同的变化。在 200 Hz 和 300 Hz 的振动下,培养的软骨细胞代谢加快,特别是 300 Hz 频率的效果更加明显。在适宜的条件下,DNA 的合成刺激 3 d 后增加 20%,蛋白多糖的合成在刺激 15 d 后增加 26%;但是在 400 Hz 以上的频率刺激下,DNA 的合成能抑制 10% ~ 20%。在细胞形态学的观察下,振动刺激第 12 天,培养的软骨细胞的固有特性显现出来。而且在适宜的刺激下,软骨细胞在对数增殖期中显著增加,与对照组比

较,早期达到饱和状态。在静止期,振动刺激下的软骨细胞蛋白多糖合成亢进,软骨细胞的凝集和软骨结节的形成加快。Rubin^[11]采用低强度振动的方式(频率 30 Hz,加速度 0.3 g,20 min/d,5 d/周)作用于成熟母羊后肢,连续观察 1 年,股骨近端骨密度增加了 34.2%。

总之,骨性关节炎是一种关系到社会和生活质量问题的疾病,应对其有足够的认识,结合临床早期诊断,综合化、个体化治疗。相信随着医学科学技术的进步,对本病研究的不断深入,不久的将来会有更多更有效的治疗方法解除患者的痛苦。

【参 考 文 献】

- [1] 曹建中. 老年骨骼疾病治疗学. 北京:中国医药科技出版社, 1993. 95.
- [2] 施桂英,栗占国. 关节炎概要. 北京:中国医药科技出版社, 2000. 327.
- [3] 姜思权. 骨关节炎的病理与发病因素. 中华骨科杂志, 1996, 16:56-58.
- [4] 曾庆徐,许敬才. 骨关节炎的分类诊断和流行病学. 中国实用内科杂志, 1998, 18:108.
- [5] A American college of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hehipand knee. Arthritis Rheum, 2000, 43:1905-1915.
- [6] 郑显新,石印玉. 透明质酸与骨关节炎. 中国中医骨伤科, 1999, 7 (4):56-57.
- [7] 周尊谦,谢林,孙达武. 丹荣康膝冲剂治疗膝关节退行性骨关节病的临床研究. 中国骨伤, 1999, 12 (2):49-50.
- [8] 唐旭升,杜宇. 手法治疗大鼠膝骨关节炎的超微结构研究. 中国中医骨伤科杂志, 2001, 9 (2):7-10.
- [9] 王玲,刘闰南. 多频振动治疗仪设计与实现. 东南大学学报, 1999, 29:155-158.
- [10] Liu J, Sekiya I, Asai K, et al. Biosynthetic response of cultured articular chondrocytes to mechanical vibration. Res Exp Med (Berl), 2001, 200:183-193.
- [11] Rubin C, Tumer AS, Mallinckrodt C, et al. Low mechanical signals strengthen long bones. Nature, 2001, 412(6847):603-604.

(收稿日期:2004-11-24)