

骨质疏松伴膝骨性关节炎临床治疗的研究

林华 韩祖斌 陈新 张咏梅 李卫国

摘要: **目的** 研究探讨骨化三醇、非甾类药物及钙剂对骨质疏松伴膝骨性关节炎的骨量,骨超声,骨痛及骨质增生的治疗作用。**方法** 200 例女性骨质疏松伴膝骨性关节炎患者随机分成两组,A 组,瑞力芬(中美史克)1.0 g,每晚 1 次,连续服用 20 d;罗钙全(上海罗氏)0.25 μg ,每天 1 次,连续服用 1 年。B 组:瑞力芬 1.0 g,每晚 1 次,连续服用 20 d;钙尔奇 D(惠氏白宫)600 mg,每天 1 次,连续服用 1 年。比较关节疼痛强度、腰椎骨密度(L_{1-4})、跟骨超声骨强度及关节骨质增生的变化。**结果** 两组患者治疗后患膝疼痛和全身情况均有明显改善,但缓解持续时间有显著不同,A 组明显优于 B 组;A 组患者经治疗后,腰椎骨密度和跟骨骨强度(SOS, BUA)均有提高;B 组患者治疗后腰椎骨密度和跟骨骨强度仍有下降。**结论** 骨化三醇联合非甾类药物对骨质疏松伴膝骨性关节炎有较好的治疗作用,骨化三醇不仅可促进成骨细胞的功能,提高骨质量,而且能加强肌肉力量,提高关节的稳定性。

关键词: 骨质疏松; 骨性关节炎; 骨化三醇; 非甾类药物; 骨密度; 骨超声

Clinical study of treatment on osteoporosis with osteoarthritis on knee LIN Hua, HAN Zubin, CHEN Xin, et al. Department of Orthopaedics, the Affiliated Drum Tower Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, China

Abstract: **Objective** To study the treatment effect of $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$, NSAID and calcium on osteoporosis with knee osteoarthritis. **Methods** Two hundred female patients diagnosed osteoporosis with osteoarthritis on knee were randomly divided into two groups. Group A were treated with Nabumetone(GSK)1.0 g, once per night for 20 days and Rocaltrol(Roche)0.25 μg , once daily for one year. Group B received the same Nabumetone as group A and Caltrate(Wyeth Pharm)600 mg, once daily for one year. The different changes of arthralgic intensity, lumbar BMD (L_{1-4}) and calcaneus QUS between these two groups were compared. **Results** Both groups had significant improvement in knee arthralgia and medical condition after treatments. However, the duration of alleviation in group A was longer than that of group B. Lumbar BMD and calcaneus QUS(SOS, BUA) increased in Group A, while decreased in Group B after treatment. **Conclusions** Calcitriol in combination with NSAID has good effect on osteoporosis with osteoarthritis on knee. $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$, as a bone metabolic regulator, not only promotes the function of osteoblast, but also increases bone quality, as well as strength of bone, muscle force and articular stability.

Key words: Osteoporosis; Osteoarthritis; Calcitriol; NSAID; BMD; QUS

WHO“骨与关节十年”的确立,提示了骨与关节疾病对现代社会的严重危害,而骨质疏松和骨关节炎又是当今发病率最高、危害性最大的现代骨骼疾病,如何早期诊治是目前急需解决的问题。本课题的目的是研究探讨骨化三醇、非甾类药物及钙剂对骨质疏松伴膝骨性关节炎的治疗作用。

1 材料和方法

1.1 对象

选择门诊骨质疏松伴膝骨性关节炎患者 200 人,均为女性。随机分成两组,A 组,100 人,最终随访 97 人,年龄 51~76 岁,平均年龄 67.4 岁,B 组,100 人,最终随访 94 人,年龄 49~78 岁,平均年龄 65.9 岁。所有患者均有骨质疏松(腰椎骨密度 T 值 < -2.5)且膝关节疼痛病史 1 年以上,X 线拍片提示膝关节退变,骨性关节炎 I-II 度(kellgren 和 Lawrence 标准)。

基金项目:南京市医学科技重点发展基金(ZKG9913)

作者单位:210008 南京,南京大学医学院附属鼓楼医院骨病中心

通讯作者:林华,Email:lh2116@hotmail.com

1.2 方法

A 组,瑞力芬(中美史克)1.0 g,每晚 1 次,连续服用 20 d;罗钙全(上海罗氏)0.25 μ g,每天 1 次,连续服用 1 年。B 组:瑞力芬 1.0 g,每晚 1 次,连续服用 20 d;钙尔奇 D(惠氏白宫)600 mg,每天 1 次,连续服用 1 年。

1.3 随访

分别于治疗前、治疗半月、1 个月、6 个月和 1 年时,比较关节疼痛强度。分别于治疗前、治疗 6 个月和 1 年后,比较腰椎骨密度(L_{1-4})和跟骨超声骨强度(BUA,SOS)。分别于治疗前和治疗 1 年后拍患膝关节 X 片比较。

1.4 检测项目

1. 关节疼痛测定^[1]:疼痛强度(PI):采用 0~10 疼痛强度分级法记录:0 为无痛,10 为剧烈疼痛,1~3 为轻度,4~6 为中度,7~10 为重度疼痛。由患者自己将其疼痛程度在相应数字上划圈。

2. 骨密度测定(DEXA):Lunar,DPX-IQ,美国 GE 公司。

3. 超声骨强度测定(QUS):跟骨:UBS-5000,美国 Sunnico 深圳海天公司提供。

4. 患膝关节 X 片。

5. 不良反应。

1.5 统计学方法

数据行 SPSS 软件包处理,采用均数加减标准差表示,组内比较采用 *t* 检验, $P < 0.01$ 为差异有显著性。

表 3 两组患者治疗前后跟骨 QUS 的变化

组别	病例数	治疗前		治疗 6 个月		治疗 1 年	
		SOS	BUA	SOS	BUA	SOS	BUA
A 组	97	1506 $\pm$ 24.7	55.2 $\pm$ 3.4	1516 $\pm$ 27.8	59.3 $\pm$ 3.7	1581 $\pm$ 26.7 [△]	67.1 $\pm$ 4.0 [△]
B 组	94	1541 $\pm$ 31.9	61.0 $\pm$ 3.9	1543 $\pm$ 30.1	62.1 $\pm$ 3.7	1504 $\pm$ 25.6 [△]	51.9 $\pm$ 3.6 [△]

注:与治疗前比较,[△] $P < 0.01$,SOS:m/s, BUA:dB/MHz

2.4 患膝关节 X 片比较

两组患者治疗前后无明显变化。

2.5 不良反应

两组患者接受治疗时无明显药物不良反应主诉。

3 讨论

3.1 骨质疏松与骨关节炎

骨质疏松与骨性关节炎(又称退行性骨关节炎)是现代中老年人常见的运动系统疾病,他们的

2 结果

2.1 随访结果

A 组最终随访 97 人,平均年龄 67.4 $\pm$ 5.3 岁;B 组最终随访 94 人,平均年龄 65.9 $\pm$ 6.2 岁。

2.2 关节疼痛评价

两组患者经治疗后患膝疼痛和全身情况均有明显改善,但缓解持续时间有显著不同。A 组:用药 1 w 内关节疼痛明显缓解,关节活动范围明显增加,在治疗后的 1 个月、6 个月和 1 年的随访时疗效满意,无疼痛的明显反复。B 组:治疗 7 d 后症状缓解,关节活动范围增加,在治疗后的 1 个月、6 个月和 1 年的随访时,疼痛时有反复。疼痛强度变化见表 1。

表 1 两组患者治疗前后疼痛强度的变化

组别	病例数	治疗前	治疗 1 个月	治疗 6 个月	治疗 1 年
A 组	97	5.72 $\pm$ 1.1	1.56 $\pm$ 1.1 [△]	1.53 $\pm$ 1.1 [△]	1.56 $\pm$ 1.1 [△]
B 组	94	5.67 $\pm$ 1.3	1.54 $\pm$ 1.2 [△]	3.89 $\pm$ 1.7 [△]	5.45 $\pm$ 1.8

注:与治疗前比较,[△] $P < 0.01$

2.3 骨密度和骨强度评估

A 组患者经罗盖全和瑞力芬治疗后腰椎骨密度和跟骨骨强度均有提高;B 组患者经钙尔奇 D 和瑞力芬治疗后腰椎骨密度和跟骨骨强度则继续下降,两组变化均有统计学差异。详见表 2、3。

表 2 两组患者治疗前后 DEXA 的变化(g/cm²)

组别	病例数	治疗前	治疗 6 个月	治疗 1 年
A 组	97	0.832 $\pm$ 0.7	0.836 $\pm$ 0.9	0.867 $\pm$ 1.1 [△]
B 组	94	0.837 $\pm$ 0.9	0.834 $\pm$ 1.0	0.802 $\pm$ 1.0 [△]

注:与治疗前比较,[△] $P < 0.01$

病因不同,病理改变亦有差异,但临床表现近似,均以疼痛为主要表现,并经常相伴,重叠发生,易造成诊治的混淆和遗漏^[2]。骨质疏松是因人体内分泌代谢异常,骨骼的骨量减少、骨微细结构破坏,骨生物力学性能下降,以骨骼内部质和量的病变为表现的全身性骨病,它的发生与激素调控(主要为雌激素、甲状旁腺激素、降钙素和活性维生素 D₃)、营养状态(钙、磷、蛋白质和脂肪等)、物理因素(运动、日光)、免疫机能和遗传等因素的变化密切相关,治疗强调在抑制破骨细胞作用的同时提高成骨细胞的功能,

增强肌力协调平衡是预防骨质疏松骨折的重要手段。

骨性关节炎是由于可运动关节的软骨变性、破坏而导致的关节软骨、软骨下骨、滑膜、关节囊等关节组成成份的一系列损害,骨性关节炎的发生与软骨代谢异常、酶代谢异常、生化学改变、营养学改变、损伤及自身免疫异常等多因素相关,治疗以软骨修复、止痛及关节重建为主要方法^[3]。骨性关节炎的治疗过程中,还应强调肌力的锻炼和关节活动范围的保持^[2]。目前临床上一直在寻找发现一种不仅能抑制破骨促进成骨,而且可促进软骨修复的药物。

3.2 骨化三醇与短期非甾类药物的联合应用的作用环节

骨化三醇,又称活性维生素 D₃,是人体中重要的钙调激素之一,骨化三醇作为促矿化类药物在骨质疏松治疗中有着重要的地位,其作用途径包括直接促进骨形成,增加骨量、间接抑制骨吸收,缓解症状、提高肌力,改善神经肌肉协调性;研究证实,骨化三醇治疗骨质疏松临床疗效稳定,能显著降低骨质疏松脊椎椎体骨折的发生率,适用于各种原发性和继发性骨质疏松的治疗^[4]。活性维生素 D₃ 治疗 OP 时对神经肌肉的调节作用十分重要。Neveu 认为其原理是活性维生素 D₃ 可诱导合成神经生长因子 (NGF)^[5]。活性维生素 D₃ 在女性与雌激素合用和在男性与睾酮合用特别有效,这是由于性激素与活性维生素 D₃ 一样都能激活 NGF 合成。针对骨性关节炎临床尚无十分有效的早期治疗方法,目前主要以止痛,预防关节软骨进一步损害为主,非甾类药物的应用比较广泛,但通常仅对疼痛症状有较好的疗效,本研究发现,骨化三醇与短期非甾类药物的联合应用对骨质疏松合并骨性关节炎的临床治疗在疼痛、骨密度和骨强度方面有明显稳定的疗效,而单纯应用非甾类药物治疗除疼痛有暂时的缓解,患者的骨密度和骨强度与治疗前比较却有显著的下降。目前的研究认为,非甾类药物治疗的主要作用在于控制无菌性炎症,缓解关节疼痛,对软骨的保护和修复无直接作用,为防止不良反应的影响尽可能缩短非甾类药物的应用时间^[3]。

分析骨化三醇对骨质疏松伴骨性关节炎的治疗效果,笔者认为主要来自于其对骨代谢和肌肉代谢的调节作用。活性维生素 D₃ 在肌肉-神经调节中的作用一方面是通过基因途径,因为在肌母细胞培养中已检测到有活性维生素 D₃ 受体,另一方面则是通

过在肌肉细胞膜水平上调节 Ca²⁺ 通道、蛋白激酶 A 及 C 信号转导的非基因途径来影响肌肉的钙代谢^[6]。近来的研究发现,骨化三醇对骨胶原的合成有一定的影响,能促进脯氨酸合成骨胶原,通过对动物生长骺板的软骨细胞培养发现:一定浓度的活性维生素 D₃ 可促进软骨细胞内蛋白聚糖的合成,提示骨化三醇对软骨细胞的修复和代谢有一定的作用^[7]。活性维生素 D₃ 对肌肉-神经调节作用主要包括:增强肌力、缓解骨骼及软组织疼痛、提高神经肌肉协调性、减少负重关节的“错动”倾向。新近的研究证明,骨化三醇能有效地抑制前列腺素的生成,减少其对关节软骨的损伤,防治骨关节病变^[8]。骨化三醇的另一个治疗环节在于其可能对自身免疫的调节作用^[9]。

4 结论

骨质疏松的治疗强调的是骨质量的改善,身体平衡的加强^[10];而骨性关节炎的治疗注意的不仅仅是止痛,肌力的提高和关节稳定性的加强亦是治疗的重要环节。我们的临床研究表明:非甾体类抗炎药可解除骨性关节炎疼痛,而骨化三醇不仅可促进成骨细胞的功能,提高骨质量,调节人体平衡,降低骨质疏松骨折的发生;且能协助关节软骨修复,加强肌肉力量,提高关节的稳定性,是老年性骨关节退行性病变有效的治疗药物。

【参 考 文 献】

- [1] 林华,韩祖斌,朱丽华,等.降钙素治疗骨质疏松疼痛的疗效观察及机理分析.江苏医药,2000,26:628-630.
- [2] 林华.骨关节炎与骨质疏松疼痛.中国临床康复,2001,5:24-25.
- [3] 吕厚山,孙铁铮,刘忠厚.骨关节炎的诊治与研究进展.中国骨质疏松杂志,2004,10(1):7-22.
- [4] 林华.骨质疏松临床治疗的选择与实施.国外医学内分泌分册,2003,23:101-104.
- [5] Neveu I, Naveilhan P, Jehan F, et al. Rat brain glial cells synthesize and respond to 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ by an increased production of nerve growth factor. Ninth Workshop on Vitamin D, Orlando, Florida. Proceedings, 1994, 621-628.
- [6] Simpson RU, Thomas GA, Arnold AS, et al. Identification of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and activities in muscle. J Biol Chem, 1985, 260:8282.
- [7] Prince CW, Butler WT. 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ regulates the biosynthesis of osteopontin, a bone-derived cell attachment protein, in clonal osteoblast-like osteosarcoma cells. Collagen Rel Res, 1987, 7: 305-313.

(上接第 475 页)

- [8] Tetlow LC, Woolley DE. Expression of vitamin D receptors and matrix metalloproteinases in osteoarthritic cartilage and human articular chondrocytes *in vitro*. Osteoarthritis and Cartilage, 2001, 9: 423-431.
- [9] 杨守礼. 维生素 D 研究的新趋势—维生素 D 免疫学. 中国骨

质疏松杂志, 2004, 10(1): 1-6.

- [10] 林华, 包丽华, 韩祖斌, 等. 双膦酸盐类药物治疗骨质疏松症. 中国骨质疏松杂志, 2004, 10(1): 77-79.

(收稿日期: 2005-02-28)