

膝关节骨性关节炎的治疗进展

郑鹏 佟智慧 金日龙 王奇 史广强 董重 葛茂锁

膝骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是临床上最常见的一种关节疾患, 老年发病率达 80% 以上。OA 是致中老年人群功能残疾、造成经济损失和影响社会发展的主要疾病之一。目前 OA 尚无根治疗法, 治疗主要是通过非药物治疗、药物治疗、外科手术治疗、基因及生物治疗等措施减轻疼痛和改善关节功能。

1 骨关节炎的非药物治疗

非药物治疗措施包括患者的教育、有氧锻炼、支具、物理治疗等。医生需要向骨关节炎患者解释: 有时单纯非药物治疗就可以帮助患者改善目前的生活质量。患者应该对 OA 疾病有所了解, 提高患者对危险因素的认识, 提倡健康的生活方式。行走及游泳等运动不但对轻中度 OA 患者有利, 而且对重度患者也有利。股四头肌肌力下降可致膝关节稳定性降低是膝骨关节炎形成的一个危险因素, 因此加强股四头肌力可明显改善主观症状和功能受限的程度^[1]。

物理治疗在 OA 治疗中占有重要地位^[2]。物理疗法通常用透热疗法如短波、微波等增加或保持各关节的活动范围和肌力, 减轻疼痛。因为水中人体的重量只有陆地的 1/8, 所以水疗可能是通过减轻关节疼痛、放松肌肉来改善关节功能的。

2 药物治疗

阿司匹林上市已一个多世纪, 至今乙酰氨基酚仍是骨关节炎的首选治疗药物^[3], 它无明显的抗炎作用, 但有良好的解热和镇痛作用。对于很多伴轻到中度疼痛的骨关节炎患者来说, 乙酰氨基酚缓解疼痛的效果与非甾体类抗炎药 (NSAIDs) 相当。乙酰氨基酚的每天剂量不得超过 4 g, 低于此剂量肝脏毒性是很低的, 但酒精成瘾或肝脏疾病的患者应谨慎使用。

NSAIDs 约有百余个品种是目前全球最畅销的药物之一。临床上常用的药物有异丁苯丙酸 (布洛芬)、甲氧奈丙酸 (奈普生)、双氯芬酸等。NSAIDs 至少存在两种 COX 同工酶: COX-1 和 COX-2^[4], NSAIDs 的抗炎作用与抑制 COX-2 有关^[5]。NSAIDs 适用于中到重度的骨性关节炎, 效果优于乙酰氨基酚^[6]。NSAIDs 的并发症包括消化道出血、穿孔、高血压和充血性心力衰竭等。流行病学显示, 在大于 65 岁的人群中, 20% ~ 30% 因为消化道溃疡而住院的患者应用了 NSAIDs 药物, 而且在服用 NSAIDs 的老年人中, 发生严重胃肠道事件的危险性与用药剂量呈相关性^[7]。塞来昔布 (celecoxib) 和罗非昔布 (rofecoxib) 是选择性 COX-2 抑制剂。罗非昔布在人体以剂量依赖的方式选择性抑制 COX-2, 其作用较塞来昔布强约 1.2 倍^[8]。胃镜研究发现, 选择性 COX-2 抑制剂与其他 NSAIDs 相比较, 胃和十二指肠溃疡的发生明显降低, 而与安慰剂相类似^[9]。1995 年美国风湿病学院推荐非选择性 NSAIDs 和胃肠道保护剂用于老年和高危患者^[10]。常用的胃肠道保护剂有米索前列醇高剂量的法莫替丁或奥美拉唑。2004 年 10 月美国默沙东公司宣布在全球范围内主动撤回万络 (罗非昔布), 万络治疗的患者中发生确定的心血管事件 (例如心肌梗塞和中风) 的相对危险性升高。2005 年 4 月美国食品药品监督管理局发出公告, 警示 21 种非甾体类抗炎药, 如常见的芬必得、扶他林、西乐葆等均有潜在的心血管风险, 此事件提示我们更加关注 NSAIDs 的相关副作用^[11]。

曲马多 (Tramadol) 为中枢作用型的口服止痛药物, 是一种人工合成的阿片类拮抗剂。FDA 批准该药用于中到重度疼痛的患者, 适合在 NSAIDs 没能充分控制症状情况下的辅助治疗^[12]。曲马多的平均有效剂量为 200 ~ 300 mg/d, 分 4 次应用。耐受性、依赖性和呼吸抑制及便秘是阿片类止痛药物的主要副作用。对于曲马多仍不能控制症状的患者可以使用更强的阿片类镇痛剂如缓释吗啡、经皮吸收的芬太尼、美沙酮等, 但美国疼痛学会对阿片类药物的应用作出了较严格的限定^[13]。

硫酸氨基葡萄糖 (Glucosamine, GS) 被认为是第一个改变 OA 病情的药物。近来多项研究证实该产品既能抗炎止痛, 又能延缓膝 OA 的发展^[14]。GS 是一种氨基多糖, 是软骨基质和滑液中聚氨基葡萄糖的成份, 外源性氨基葡萄糖能够刺激人软骨细胞的蛋白多糖的合成, 补充软骨基质的丢失成份, 并可抑制基质金属蛋白酶 (MMP) 的表达, 从而促进软骨的修复。临床试验证明本品口服易于耐受, 治疗 2 周以后患者症状明显改善, 停药后疗效能持续。氨基葡萄糖与 NSAIDs 联合应用时可减少后者 2~2.7 倍的剂量^[15] 及副作用的发生率。硫酸软骨素 (Chondroitin Sulfate, CS) 属于糖胺聚糖类物质。CS 钠盐与 D 葡萄糖胺及 D 半乳糖联合用于治疗关节炎具有促进骨质增长, 使破坏的软骨恢复正常, 可减轻症状, 起效虽慢但复发率低。

透明质酸钠 (Sodium Hyaluronate, HA) 是人体的一种大分子糖胺多糖, 在滑膜关节的关节软骨和关节滑液中含量较高。透明质酸钠关节内注射可以恢复关节滑液的正常粘弹性, 增加润滑功能, 激活软骨组织的自身修复过程, 抑制软骨基质的分解, 增加蛋白多糖聚集, 诱导内源性透明质酸钠的产生^[16]。临床实验表明, 关节内注射透明质酸制剂对疼痛的缓解与关节内激素注射效果相当, 或与口服 NSAIDs 组效果相当。尽管透明质酸对缓解疼痛的作用出现较激素晚, 但持续时间较长, 达 6 个月以上^[17]。注射部位可能出现一过性的轻到中度疼痛和肿胀, 1%~3% 的患者可能有过敏反应^[18]。

关节内糖皮质激素注射可以缓解急性膝关节疼痛, 并且促进关节积液的消退。当关节疼痛、肿胀时, 其他药物无效者抽吸关节积液并关节腔内注射激素, 能缓解疼痛和改善功能。但糖皮质激素可能抑制软骨糖蛋白合成, 使软骨损伤加重, 甚至可能使正常的软骨退变^[19]。为了避免并发感染和软骨损伤应采用严格的无菌技术, 同一部位 2 次注射间隔一般主张 3 个月以上, 1 年内 2~3 次。

四环素类药品: 主要指多西环素 (doxycycline) 和美满环素 (minocycline)。它们能显著抑制大多数 MMP 的活性及表达, 并能抑制 OA 软骨中 NO 合酶 (NOS) 的合成^[20]。研究者们还新合成了一批经化学修饰过的四环素类药品, 它们保留了抑制 MMP 和 NOS 的能力, 去掉了四环素的抗菌性能, 而且与原四环素类药物相比, 其半衰期更长, 药效更持久, 体外实验还发现能抑制 COX-2 及前列腺素 E₂ (PGE₂) 的合成, 而 COX-2 和 PGE₂ 的升高是 OA 关节疼痛

的重要原因。

S 腺甘蛋氨酸 (SAM-e) 可长期服用又能增加关节软骨细胞合成蛋白多糖以修复损伤, 因而疗效得以长期维持, 减少 OA 的复发^[21]。一氧化氮供体型 NSAIDs^[22], 进入体内后立即释放出 NO 和 NSAIDs, 从而达到有效降低胃肠道副作用的目的。抗氧化剂如超氧化物歧化酶 (SOD)、抗氧化维生素、双磷酸盐、降钙素对 OA 有辅助治疗作用。

3 外科治疗

对于非药物治疗和药物治疗效果均不满意的膝骨关节炎患者可行关节冲洗治疗。关节冲洗可以去除炎性介质、变性软骨和小的半月板碎片改变关节的 pH 值, 该方法简单有一定疗效。亦有冲洗后关节内注射 HA 的报道。

关节镜下关节清理术和软骨成形术是在关节镜下将半月板软骨碎片取出, 对骨赘、退变严重的半月板和关节软骨面及滑膜予刨削, 并反复冲洗关节。镜下关节清理术国内外报道的有效率约 50%~70%, 但尚无系统的临床研究和疗效评估, 疗效与年龄、病变程度、手术技巧等诸多因素有关^[23], 有些因素可预示良好的结果: 术前有绞锁症状手术效果好, 正常力线组疗效明显好于膝内翻^[25], 关节镜手术对病程短的疗效优于病程长的慢性关节炎, 关节退变轻, 疗效好。但由于该法没有对照, 有研究指出具有安慰剂效应, 故疗效仍有争议^[25]。在关节清理术的同时行微骨折术 (软骨下骨的钻孔) 使局部形成了纤维血凝块, 来自骨髓的干细胞首先转化为未分化的间充质干细胞, 然后分化为成软骨细胞和软骨细胞, 术后在关节面避免过度负重情况下, 就会在表面形成一软骨样修复组织, 有报道临床近期疗效较好, 中远期效果待观察^[26]。

软骨组织和软骨细胞移植是近些年兴起的治疗骨关节炎非常有前途的方法。自体骨软骨移植的优点在于它能将完整的正常关节软骨移植于软骨缺损处, 提供完整的关节软骨基质和有活力的软骨细胞, 通过内固定、紧压配合、镶嵌等多种方法固定^[27]。目前骨软骨移植能受区良好愈合, 其形态学、生物化学、细胞生物学等变化可以完全达到宿主要求, 其力学性能有待于进一步改善。移植物来自自体非负重软骨, 但因取材来源有限而限制了此方法的临床应用。异体骨软骨移植解决了自体骨软骨移植来源不足的问题, 应用前景广阔, 但它仍存在免疫排斥、软骨下骨塌陷、移植软骨被吸收等并发症, 早、中

期疗效满意,而远期则有不同程度的退变。因此,有一些学者把目光转向了冷冻异体软骨,通过低温保护剂、降温速度及复温速度等各方面的改进,可提高异体骨软骨移植物的成活率^[28]。软骨细胞移植是先用关节镜获取正常软骨,软骨细胞在特殊的试验室中增殖,数周后在软骨缺损处用软骨悬浊液填充并用骨膜覆盖。该方法国外已初步用于临床,是一种有希望的治疗方法^[29]。

七十年代末期,Mark coventry 首先用高位胫骨截骨术和股骨髁上截骨术治疗骨关节炎。基本原理在于恢复下肢关节的正常力线来减轻关节解剖间室的负荷。由于手术截骨角度是术者凭经验判断一些患者效果不佳,进来有学者研究在计算机导航下截骨以提高手术精度^[30]。高位胫骨截骨作为一种有效的治疗方法,可以推迟关节置换时间^[31]。由于关节置换技术的成熟,高位截骨术临床应用逐渐减少,但 Krackow KA^[32] 认为对于中年患者仍是最佳选择。

关节置换术,膝关节 OA 晚期,关节软骨严重退变,关节畸形,活动受限,严重疼痛,影响患者日常生活,对一般治疗效果不佳者,可采用人工关节置换术。人工全膝关节表面置换术(TKA)近年来在我国发展较快,尤其是非限制型假体的应用,获得了较好的疗效,10 年优良率可达 90% 以上。随着人工关节材料研究的进步,关节设计的不断改进,手术技术的不断熟练,膝关节置换术已经成为常规手术^[33]。

4 基因及生物治疗

白细胞介素-1(IL-1)几乎参与 OA 病理过程的各个方面,如何在 OA 病程中终止或减弱 IL-1 的生物学效应是生物治疗的研究方向^[34]。

许多学者用基因工程的方法,在关节软骨局部输入一些能促进软骨生长或抑制软骨降解的细胞因子的基因。可以应用基因转染补充一些骨关节炎中缺乏或者不足的蛋白分子。应用病毒载体可以有效转染大量基因^[35],而且持续作用很长时间。在 OA 和实验性动物模型中,目前主要应用 IL-1Ra、IL-10 和 IL-13 等进行基因转染的实验研究。目前 IL-1Ra 基因治疗骨关节炎是研究的热点,这主要因为该受体拮抗剂在体外抑制软骨的降解并且减缓 OA 的实验进程。

由于目前人们对 OA 的机制未完全明了,所以至今无特效治疗,但随着医学的进步,对本病认识的深化,临床上将产生更多更新更有效的技术,解除患者的病痛。

【参 考 文 献】

- [1] Maurer BT, Stern AG, Kinossian B, et al. Osteoarthritis of the knee: isokinetic quadriceps exercise versus an educational intervention. Arch Phys Med Rehabil. 1999; 80(10):1293-1299.
- [2] 陈景藻. 现代物理治疗学. 北京: 人民军医出版社, 2001. 130-620.
- [3] American Pain Society. Guidelines for the Management of Pain in Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, and Juvenile Chronic Arthritis. Glenview, Ill: American Pain Society; 2002.
- [4] Vane J, Botting J. Selective COX-2 inhibitors pharmacology, Clinical effects and therapeutic potential London: Kluwer Academic Publishers and William Haverly Press, 1997, 1-18.
- [5] Ferrai JC, Wallace JL, Mcknighe W, et al. Induction of cyclooxygenase-1 and 2 in threats stomach during end toxemia; role in resistance to damage. Gastroenterol, 1997, 113:195.
- [6] Altman RD, IAP Study Group. buprofen, acetaminophen and placebo in osteoarthritis of the knee: a six-day double-blind study. Abstract. Arthritis Rheum, 1999, 42(suppl 9):S404.
- [7] 陈俊辉, 陈韧, 孙瑛, 等. 非甾体抗炎药的胃肠副作用 4417 例临床分析. 中华风湿病学杂志, 2001, 5(3):194-196.
- [8] 孙忠实, 朱珠. 新一代非甾体类镇痛消炎药-罗非昔布. 世界药品信息, 2001, 2:681.
- [9] 刘雁, 李志军. 非甾体抗炎药物的药理及临床应用进展. 中国医院药学杂志, 2000, 20:7481.
- [10] Lanza FL, and the Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Am J Gastroenterol, 1998, 93:2037-2046.
- [11] Bijlsma JW. Withdrawal of rofecoxib: a sign to be careful with coxibs in patients with increased cardiovascular risk. Ned Tijdschr Geneesk, 2004, 148(44):2162-2164.
- [12] Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum, 1990, 42(7):1370-1377.
- [13] American Pain Society. Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain. 5th ed. Glenview, Ill: American Pain Society; 2003.
- [14] Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Arch Intern Med, 2002, 162(18):2113-2123.
- [15] McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA, 2000, 283(11):1469-1475.
- [16] Hochberg MC. Role of intra-articular hyaluronic acid preparations in medical management of osteoarthritis of the knee. Semin Arthritis Rheum, 2000, 30(2 Suppl 1):2-10.
- [17] Gossec L, Dougados M. Intra-articular treatments in osteoarthritis: from the symptomatic to the structure modifying. Ann Rheum Dis, 2004, 63(5):478-482.

(下转第 549 页)

- [18] Ascher B, Cerceau M, Baspeyras M. Soft tissue filling with hyaluronic acid. *Ann Chir Plast Esthet*, 2004, 49(5):465-485.
- [19] Fukuda K. Intra-articular injection of hyaluronan for the treatment of knee osteoarthritis. *Clin Calcium*, 2004, 14(7):104-107.
- [20] Patel RN, Attur MG, Dave MN, et al. A novel mechanism of action of chemically modified tetracyclines: inhibition of COX-2-mediated prostaglandin E₂ production. *J Immunol*, 1999, 163(6):3459-3467.
- [21] 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):1905-1915.
- [22] Burgand JL, Benedini F, Robinson EM, et al. HCT-1026. *Drugs Fut*, 1999, 24(8):858-861.
- [23] Jackson RW, Dieterichs C. The results of arthroscopic lavage and debridement of osteoarthritic knees based on the severity of degeneration: a 4- to 6-year symptomatic follow-up. *Arthroscopy*, 2003, 19(1):13-20.
- [24] Baumgaertner MR, Cannon WD JR, Vittori JM, et al. Arthroscopic debridement of the arthritic knee. *Clin Orthop*, 1990, 253:197-202.
- [25] Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*, 2002, 347(2):81-88.
- [26] Thermann H, Becher C. Microfracture technique for treatment of osteochondral and degenerative chondral lesions of the talus. 2-year results of a prospective study. *Unfallchirurg*, 2004, 107(1):27-32.
- [27] Current treatment modalities for cartilage defects at the knee-results of a nation-wide survey of surgical trauma and orthopaedic clinics in Germany. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 2004, 142(5):546-552.
- [28] Gsonge L, Bravo D, Newman-Gage H. Banking of osteochondral allografts, Part II. Preservation of Chondrocyte Viability During Long-Term Storage. *Cell Tissue Bank*, 2002, 3(3):161-168.
- [29] Okabe T, Tensho K, Wakitani S, et al. Articular cartilage repair with cell transplantation. *Clin Calcium*, 2004, 14(7):96-101.
- [30] Keppler P, Gebhard F, Grutzner PA. Computer aided high tibial open wedge osteotomy. *Injury*, 2004, 35 Suppl 1:S-A68-78.
- [31] Dennis MG, Di Cesare PE. Surgical management of the middle age arthritic knee. *Bull Hosp Jt Dis*, 2003, 61(3-4):172-178.
- [32] Proximal tibial osteotomy: where did you go? *J Arthroplasty*, 2004, 19(4 Suppl 1):5-8.
- [33] Petrou G, Petrou H, Tilkeridis C, et al. Medium-term results with a primary cemented rotating-hinge total knee replacement. A 7-to 15-year follow-up. *J Bone Joint Surg Br*, 2004, 86(6):813-817.
- [34] McInnes IB, Liew FY, Gracie JA. Interleukin-18: a therapeutic target in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther*, 2005, 7(1):38-41.
- [35] Kim KN, Watanabe S, Ma Y, et al. Viral IL-10 and soluble TNF receptor act synergistically to inhibit collagen-induced arthritis following adenovirus-mediated gene transfer. *J Immunol*, 2000, 164(3):1576-1581.

(收稿日期: 2005-01-04)