

## · 综述 ·

## 膝骨关节炎与骨质疏松症的相关性研究进展

张程<sup>1,2</sup> 吴忠书<sup>1,2</sup> 李子祺<sup>1,3</sup> 沈莹珊<sup>1,2</sup> 庄至坤<sup>2,4</sup> 袁颖嘉<sup>3</sup> 何伟<sup>1</sup> 魏秋实<sup>1,3\*</sup>

1. 广州中医药大学骨伤科研究所, 广东 广州 510378

2. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405

3. 广州中医药大学第三附属医院关节科, 广东 广州 510378

4. 福建中医药大学附属泉州市正骨医院关节科, 福建 泉州 362000

中图分类号: R684 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 04-0618-07

**摘要:** 膝骨关节炎 (osteoarthritis of the knee, KOA) 与骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是骨科领域两大常见疾病, 且临床上两者常常同时出现。通过回顾文献, 我们发现两种疾病在流行病学、病理机制及治疗等方面具有一定的关联性。认识到 OP 与软骨下骨吸收在 KOA 的病理进程中发挥着重要作用, 在 KOA 的早期, 尤其是合并有 OP 的 KOA 患者, 进行抗 OP 治疗可能对延缓 KOA 的进展有一定的帮助, 但目前尚需要更多的多中心大样本随机对照试验加以证明。

**关键词:** 膝骨关节炎; 骨质疏松症; 相关性

## Research progress on the correlation between knee osteoarthritis and osteoporosis

ZHANG Cheng<sup>1,2</sup>, WU Zhongshu<sup>1,2</sup>, LI Ziqi<sup>1,3</sup>, SHEN Yingshan<sup>1,2</sup>, ZHUANG Zhikun<sup>2,4</sup>, YUAN Yingjia<sup>3</sup>, HE Wei<sup>1</sup>, WEI Qiushi<sup>1,3\*</sup>

1. Traumatology &amp; Orthopedics Institute of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510378, China

2. First Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

3. Department of Joint Diseases, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510378, China

4. Department of Orthopedics, Quanzhou Orthopedic Traumatological Hospital, Fujian Traditional Chinese Medicine University, Quanzhou 362000, China

\* Corresponding author: WEI Qiushi, Email: weiqshi@126.com

**Abstract:** Knee osteoarthritis (Osteoarthritis of the knee, KOA) and osteoporosis (OP) are two common diseases in orthopaedic field, and they often occur simultaneously in clinic. Through reviewing the literature, we found that the two diseases have a certain correlation in terms of epidemiology, pathological mechanism and treatment. It is recognized that OP and subchondral bone resorption play an important role in the pathological process of KOA. In the early stage of KOA, especially in KOA patients with combined OP, anti-op therapy may be helpful to delay the progress of KOA, but more multicentre large sample randomized controlled trials are still needed to prove it at present.

**Key words:** knee osteoarthritis; osteoporosis; correlation

膝骨关节炎 (osteoarthritis of the knee, KOA) 与骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 均属于老年退行性病变。OP 以骨吸收异常活跃, 骨代谢平衡失调, 导致骨微结构改变, 骨脆性增加, 骨折危险性增加为特点<sup>[1]</sup>。随着对 KOA 的深入理解, KOA 不再被认为

是单纯的软骨退变, 还包括软骨下骨改变、骨赘形成、滑膜炎以及韧带和肌肉的改变, 从而引起关节僵硬、疼痛及功能障碍<sup>[2]</sup>。不当的力学刺激、肥胖、年龄、炎症、雌激素缺乏等均是 KOA 的病因, 这些病因可通过多种方式作用于不同的关节组织, 例如, 直接作用于关节软骨, 引起软骨基质的降解, 亦或是间接的作用于软骨下骨、滑膜, 韧带的组织从而进一步导致软骨的退变。由于病因的多样性, 以及在疾病的不同阶段主要受累的组织不同, KOA 往往表现为

基金项目: 国家自然科学基金面上项目资助 (81573996, 81873327); 泉州市卫生计生科研资助项目计划 (2015-37)

\* 通信作者: 魏秋实, Email: weiqshi@126.com

多种表型。而其中常见的表型主要有生物力学型、骨质疏松型、代谢型以及炎症型 KOA, 其中骨质疏松型 KOA 引起越来越多研究者的兴趣<sup>[3]</sup>。

以往的很多文献多认为 KOA 与 OP 无明显相关性, 或成负相关, 通过回顾近期的文献, 我们发现 KOA 与 OP 在流行病学、病理机制及治疗方面具有紧密的相关性。OP 可能是 KOA 早期的病理特点, 即在 KOA 早期, 软骨下骨吸收增强、软骨下骨骨髓改变、骨强度减弱, 进而引起或加重软骨的退变。因此, 本文就 OP 与 KOA 在流行病学、病理机制以及治疗上的相关性做一综述, 以期更好的理解 OP 在 KOA 病理过程中的作用, 并针对这一机制研究出更有效的靶向治疗方案。

## 1 流行病学相关性

KOA 与 OP 具有共同的致病因素, 如年龄、性别、遗传及炎症等<sup>[4-5]</sup>。最近的流行病学调查显示我国 60 岁以上 KOA 患病率约为 8.1%, 其中女性高于男性, 农村地区高于城市<sup>[6]</sup>; 同样的, 我国 50 岁以上人群 OP 患病率为 19.2%, 65 岁以上高达 32%, 均为女性高于男性, 农村地区高于城市。可见两病患病人群具有相似分布规律, 即好发于中老年女性, 这也与临床上两种疾病常并发于同一患者相吻合。且 KOA 与骨质疏松性骨折均具有较高的致残率, 导致劳动力下降, 为社会经济造成巨大负担<sup>[7]</sup>。早年的研究多认为 KOA 与 OP 有着相互对立的关系, 或者不相关<sup>[8]</sup>, 近些年随着对软骨下骨研究的深入, 逐步认识到软骨下骨重建与 OP 在 KOA 发病过程中起着重要作用<sup>[9-10]</sup>。这些相互矛盾的文献报道充分说明, 并不是所有 KOA 患者都合并有 OP, 但 KOA 与 OP 确有可能同时出现在同一个患者身上。

## 2 病理机制的相关性

### 2.1 雌激素在 OP 与 KOA 病理机制的作用

尽管 OP 的发病机制尚未完全明确, 但雌激素缺乏在 OP 的发病中具有重要作用。生理状态下, 成骨细胞可产生核因子- $\kappa$ B 受体活化体配体 [(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) ligand, RANKL)], 与破骨细胞前体细胞上的 RANK 结合, 促进破骨细胞分化, 雌激素可通过作用于成骨细胞上的雌激素受体, 促进骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 的表达, OPG 可与 RANKL 竞争性结合 RANK, 抑制破骨细胞生成, 维持 OPG-

RANKL-RANK 轴的平衡, 绝经后雌激素水平下降, 导致破骨细胞的异常活跃, 骨吸收增强, 造成骨量减少<sup>[11]</sup>。也有研究认为, 雌激素具有抗氧化作用, 当绝经后雌激素水平下降时, 体内活性氧过量产生, 而活性氧可促进破骨细胞生成, 抑制成骨细胞成骨作用, 同时促进成骨细胞与骨细胞凋亡, 造成骨量减少<sup>[12]</sup>。据统计, 在 50 岁之前, KOA 在男性中的发病率高于女性, 50 岁以后, 女性 KOA 患病率迅速增加, 高于男性<sup>[13]</sup>。这提示 KOA 的发病与雌激素的水平相关。事实上, 早在 95 年之前, Cecil 便最早提出 KOA 与女性绝经相关。关节软骨中存在雌激素受体  $\alpha$ 、 $\beta$  (estrogen receptor, ER- $\alpha$  和 ER- $\beta$ ), 雌激素通过与受体结合, 调节软骨细胞基质合成与分解, 保护关节软骨<sup>[14]</sup>。此外雌激素还可抑制软骨细胞合成白细胞介素 (interleukin, IL) 1, 6 (IL-1、IL-6)、基质金属蛋白酶 (MMP-1、MMP-13) 等软骨细胞损伤因子来延缓软骨退变。体外研究显示, 在一定剂量范围内, 雌二醇可促进软骨细胞基质蛋白合成, 当超过正常范围后, 便会转为抑制作用<sup>[15]</sup>。

另一方面, 雌激素下降, 抑制破骨细胞的作用减弱, 软骨下骨吸收增强, 而软骨下骨改变已被证实是引起 KOA 发病与进展的关键因素<sup>[16]</sup>。Sniers 等<sup>[17]</sup>对小鼠切除卵巢后, 分别用雌激素与双磷酸钠进行干预, 发现小鼠关节软骨破坏, 软骨下骨变薄, 而雌激素与双磷酸盐均可增加软骨下骨厚度, 延缓软骨退变。Bellido 等<sup>[18]</sup>将新西兰兔分为 KOA 组、OP 组、KOA+OP 组与对照组, 结果发现 KOA+OP 组软骨下骨骨小梁厚度低于其他 3 组, 而骨组织内 MMP9 与 RANKL/OPG 值高于其他 3 组, 且软骨退变程度与软骨下骨骨质疏松呈正相关。实际上, 软骨下骨为关节软骨提供了结构支撑, 发挥减震作用, 软骨下骨力学结构改变与软骨退变密切相关。研究发现, 软骨下骨高转换与持续应力可致软骨下骨骨髓损伤, 这一结构改变可通过改变关节生物力学应力分布来加重关节软骨破坏<sup>[10, 19]</sup>, 此外软骨下骨损伤后可释放一些可溶性炎症介质, 这些介质可在软骨下骨与软骨间迁移, 引起深层软骨的退变<sup>[20]</sup>。临床上运用抗骨吸收剂与减重治疗可减少骨髓损伤范围<sup>[21-22]</sup>。除了对软骨、软骨下骨作用外, 韧带、滑膜等其他关节组织中也含有 ER, 雌激素可减少滑膜炎因子的分泌来阻止关节的退变<sup>[23]</sup>。由此可见, 雌激素水平不足时可通过多种方式 (破坏软骨、软骨下骨吸收、滑膜炎) 导致 KOA, 而软骨下骨改变在 KOA 的发病与进展中起着至关重要的作用, 甚至早

于软骨的退变<sup>[24]</sup>。

## 2.2 炎症因子在 KOA 与 OP 病理机制中的作用

炎症因子如 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumour necrosis factor, TNF- $\alpha$ ) 等可通过影响骨代谢与软骨代谢而在 KOA 与 OP 的病理进程发挥作用。OP 可分为原发型和继发型,各型 OP 患者体内炎症因子水平均会有所升高,尤其是继发性 OP,如类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、强直性脊柱炎、狼疮性肾炎等炎症性疾病,往往具有较高的脆性骨折风险<sup>[25]</sup>。体外实验表明,炎症因子可直接与破骨细胞上受体结合刺激破骨细胞活性,也可通过激活 RANKL-RANK-OPG 系统诱导破骨细胞生成,提高骨转换水平,引起骨量丢失<sup>[26]</sup>。

OA 早年被认为是非炎症性关节疾病,仅涉及关节软骨的结构破坏,近些年人们发现 KOA 是一种区别于 RA 的低水平炎症关节疾病<sup>[27]</sup>。研究显示, KOA 患者体内炎症因子水平略高于正常人,但远低于 RA 患者<sup>[28]</sup>。一般来说,机械刺激、高龄、性激素水平下降、肥胖等多种因素均可诱导炎症因子(如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ )的产生,这些因子又进一步促进 MMPs 等关节软骨降解酶的产生<sup>[29]</sup>。其中尤其是 MMP-13,它不仅可降解胶原蛋白,还可降解蛋白聚糖分子蛋白,从而在软骨基质的破坏中发挥双重作用<sup>[30]</sup>。而软骨基质降解产物反过来又可刺激炎症因子的释放,形成恶性循环,进一步破坏关节软骨<sup>[31]</sup>。日前关于 MMP 抑制剂靶向治疗 KOA 已开始进行,但似乎缺乏有效的证据<sup>[32]</sup>。炎症因子除直接影响软骨代谢外,还可通过影响软骨下骨骨代谢加重 KOA 进程。炎症因子诱导破骨细胞的生成,是软骨下骨骨吸收大于骨生成、骨强度改变,进而加速软骨的退变。尽管炎症因子在 KOA 发病与进展中的作用已被证实,但是由于涉及 KOA 的炎症因子种类繁多,各种因子间通路的复杂性,以及同一因子在生理、病理状态下可能发挥多方面作用,所以需要进一步研究来明确各种因子在软骨破坏与修复中的具体机制<sup>[27]</sup>。可以明确的是,炎症反应往往发生在 KOA 影像学结构改变之前,炎症因子及其受体的靶向抑制可能为阻止 KOA 软骨退变提供新的希望。

## 3 治疗上相关性

目前治疗 KOA 常用的药物可分为缓解症状类与软骨保护类,前者主要有非甾体类抗炎药、阿片类镇痛药等,但是这些药物仅能缓解症状,长期服用会出现胃肠道反应及成瘾性。后者主要有透明质酸

钠、硫酸软骨素、硫酸氨基葡萄糖等,但疗效尚存争议。尽管软骨下骨改变是否发生于软骨退变之前尚存在争议,但可以肯定的是干预软骨下骨可能会间接影响软骨退变<sup>[9,16]</sup>。根据这一病理机制,抗骨吸收剂可能对延缓 KOA 的病理进程具有潜在的疗效,针对这一类药物治疗 KOA 的实验也正在进行中。

### 3.1 双膦酸盐类

双膦酸盐类药物主要作用是抑制破骨细胞活性,是治疗骨质疏松的常用药物,考虑到其可降低 KOA 早期软骨下骨异常高转换,常被用于 KOA 的治疗中,特别是本身合并有骨质疏松的患者,其疗效可能更明显。此外,也有研究<sup>[33]</sup>显示,双膦酸盐亦可通过潜在的抗炎作用保护 KOA 患者软骨退变。有大量动物实验<sup>[34-36]</sup>显示,多种双膦酸盐类药物(如阿仑膦酸钠、唑来膦酸、利赛膦酸钠等)均可延缓 KOA 的进展。一项木瓜蛋白酶联合跑步诱导的大鼠 KOA 模型实验中,早期进行阿仑膦酸钠干预,12 周后,相比于安慰剂组,阿仑膦酸钠组软骨下骨孔隙率、骨赘减少,相应的软骨退变也更少,同时研究者还观察到,阿仑膦酸钠有效地降低了 KOA 关节中滑膜巨噬细胞的活化水平<sup>[37]</sup>。

软骨下骨髓损伤 (bone marrow lesion, BML) 是 KOA 患者常见的病理改变,尽管其具体病理机制尚未完全阐明,有研究认为它可能代表软骨下骨高转换引起的微骨折,且与疼痛及软骨的丢失密切相关<sup>[10]</sup>。Varena 等<sup>[38]</sup> 64 名急性疼痛的 KOA 患者随机分为奈立酸盐组和安慰剂组,前 10 d 每 4 天静脉注射一次奈立酸盐 (100 mg/次) 或安慰剂,随访 60 d,结果显示奈立酸盐组第 10 天时疼痛视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS) 便显著减少,60 d 时减少更加明显,BML 的 MRI 评分也显著减少,而安慰剂组无明显变化。另一项有关唑来膦酸的多中心 RCT 研究,经过 24 个月的随访,与对照组相比,静脉注射唑来膦酸 (5 mg/年) 可以延缓软骨的丢失,减少疼痛评分与 BML 面积<sup>[39]</sup>。

事实上,双膦酸盐干预的时机对于其疗效也是至关重要的。Mohan 等<sup>[40]</sup> 分别在超早期 (0~2 周)、早期 (2~6 周)、中晚期 (6~10 周) 不同时间点用阿仑膦酸钠干预大鼠 KOA 模型,结果显示超早期干预不仅能减少软骨下骨丢失,还可以对抗软骨降解。最近的一项 Meta 分析,纳入 7 篇 RCT 研究,最终得出结论为双膦酸盐对改善疼痛与结构退变没有明显帮助,但作者分析这与疾病所处的阶段不断变化有关,软骨下骨高转换是 KOA 初期的典型特征,这些

RCT 所纳入的 KOA 患者多处于早期或中期,软骨下骨重建趋于平缓,此时已过了双膦酸盐干预的最佳时期,因此可能会影响其疗效<sup>[41]</sup>。

除了可缓解疼痛及延缓结构性退变外,也有证据表明双膦酸盐可以降低关节置换的风险。有研究者利用台湾地区保险数据库数据进行回顾性的队列研究,研究对象为合并骨质疏松的 KOA 患者,其中双膦酸盐使用者 16 276 例,非使用者 123 791 例,经过平均 902 d 的随访,发现双膦酸盐组膝关节置换风险显著降低 (adjusted HR: 0.76; 95% CI: 0.69 ~ 0.83,  $P < 0.001$ ),且双膦酸盐使用时间越长,使用率越高,风险越低。而且,在超过 5 年的随访后,长期坚持使用双膦酸盐还可显著降低止痛药物的使用量<sup>[42]</sup>。同样的,来自英国健康促进网络数据库的数据,共纳入 2 006 名双膦酸盐使用者,采用倾向分数匹配法匹配 2 006 名非使用者,随访 3 年,双膦酸盐使用者膝关节置换风险降低约 25%,针对潜在的混杂因素进行敏感性分析后,仍然支持这一结论<sup>[43]</sup>。

### 3.2 雌激素相关药物

雌激素相关药物可通过直接作用于关节软骨,或间接作用于软骨下骨、滑膜、韧带等其他组织来治疗 KOA。体外实验与不同动物模型中均显示了雌激素对软骨等关节组织的保护作用<sup>[44-46]</sup>。而且,Andersson 等<sup>[47]</sup>发现,选择性雌激素受体调节剂 (estrogen receptor modulators, SERMs) 拉索昔芬与巴多昔芬具有抑制关节炎症和保护骨量丢失的双重作用。在一项大样本量的观察性研究中,相比于未使用抗骨吸收药物,雷洛昔芬可以显著减少 KOA 患者软骨下骨损伤程度<sup>[48]</sup>。然而并非所有研究结果都支持雌激素的有效性,一项纳入雌激素治疗 KOA 动物模型实验的系统综述中,有一半的实验表明雌激素对关节软骨没有保护作用,但所有的实验均证实 SERMs 对 KOA 有效<sup>[49]</sup>。由于雌激素具有增加乳腺癌、子宫内膜癌以及心血管事件的风险,以及其疗效的不确定性,限制了其在临床上使用,相比之下, SERMs 可选择性作用于相应组织,可能表现得更加安全与有效<sup>[50]</sup>。

### 3.3 降钙素类

降钙素类是一类抗 OP 治疗的成熟的药物。它可通过直接与破骨细胞上降钙素受体结合发挥抗骨吸收作用。传统降钙素类有鼻吸入剂和注射剂两种剂型,近年来,口服剂型也在进行临床前期研究<sup>[51]</sup>。降钙素被认为可能成为治疗早期 KOA 的潜在的修饰性药物,研究发现,除了可影响软骨下骨骨

代谢外,降钙素还有直接的软骨保护作用<sup>[52]</sup>。Nielsen 等<sup>[53]</sup>在大鼠动物实验中发现,与单纯半月板切除诱导 KOA 模型相比,用半月板切除联合去卵巢术诱导的 KOA+OP 模型软骨及软骨下骨损伤更严重,表明 OP 会加重 KOA 的病理变化,而使用降钙素干预后可显著改善这一病理变化。同样的,另一项大鼠前交叉韧带切除+去卵巢模型中,降钙素可通过促进蛋白聚糖与黏多糖的合成,抑制 MMPs 等胶原溶解酶的产生而发挥软骨保护作用,这可能与可上调软骨细胞中 TGF- $\beta$  的表达有关<sup>[54]</sup>。

尽管大量研究显示了降钙素治疗 KOA 的有效性,但大多仅仅是展示了这一有利治疗结果,其中具体的作用机制尚不清楚。体外细胞实验显示,降钙素可减少软骨合成 NO 来抑制软骨细胞的凋亡,同时抑制炎症因子 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  的产生防止软骨降解,而其抗凋亡与抗炎作用的发挥可能得益于对 MAPK/Wnt/NF- $\kappa$ B 通路的抑制<sup>[55]</sup>。

降钙素治疗 KOA 的有效性在临床研究中也有所显现。一项回顾性研究中,相较于治疗前,治疗 6 个月后降钙素除了可改善 KOA 患者的疼痛与功能外,还显著降低血液 NO 与尿液 II 型胶原 C-末端肽交联 (C-terminal telopeptide type II collagen, CTX-II) 水平<sup>[56]</sup>。另外多项 RCT 研究也展现了降钙素对软骨代谢指标的影响,与对照组相比,口服降钙素治疗 3 个月后,患者尿液中 CTX-II 水平显著降低<sup>[57-58]</sup>。然而,并非所有研究都支持上述结论,也有不少研究表明降钙素对 KOA 结构改变无明显改善<sup>[59]</sup>。部分原因可能是 KOA 是多因素导致的整个关节的退变,不同阶段的主要矛盾有所不同,单一机制的药物不太可能适用于所有 KOA 表型,因此要针对具体的表型选择最合适的药物进行干预<sup>[60]</sup>。

综上所述,随着对 KOA 病理机制研究的深入,大量的证据已经表明抗骨质疏松治疗对延缓 KOA 的进展有益。但前提是选择合适的 KOA 表型,即骨质疏松性 KOA,以及在 KOA 的早期的及时干预。目前还需要更多的多中心大样本 RCT 研究来阐明骨质疏松与 KOA 的具体关系,以及开发新的特效药物来从根本上逆转 KOA 结构上的改变。

## 4 结论

KOA 与 OP 存在相同的危险因素,具体到个人时,共同的危险因素越多,同时发病的可能性便越高,且两病可互为因果,加重彼此。由于目前对早期 KOA 缺乏有效的诊断方法,以及疾病所处的阶段不

同,使得研究者们对 KOA 和 OP 的关系的认识存在分歧,但越来越多的研究已经证实 KOA 早期软骨下骨吸收增强,故临床上我们在治疗 KOA 时,应认清疾病所处的阶段,是否伴有 OP,对患者进行分层。当 KOA 早期患者同时伴有 OP 时,运用抗骨吸收药物可能对阻止 KOA 的进展有不错的效果。

### 【参 考 文 献】

- [1] Collis KG, Cifu AS. Treatment of osteoporosis[J]. JAMA, 2018, 319(10): 1040-1041.
- [2] Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2020, 72(2): 149-162.
- [3] Herrero-Beaumont G, Roman-Blas JA, Bruyere O, et al. Clinical settings in knee osteoarthritis: Pathophysiology guides treatment[J]. Maturitas, 2017, 96: 54-57.
- [4] Bultink IE, Lems WF. Osteoarthritis and osteoporosis: what is the overlap? [J]. Curr Rheumatol Rep, 2013, 15(5): 328.
- [5] Geusens PP, van den Bergh JP. Osteoporosis and osteoarthritis: shared mechanisms and epidemiology[J]. Curr Opin Rheumatol, 2016, 28(2): 97-103.
- [6] Tang X, Wang S, Zhan S, et al. The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in china; results from the China health and retirement longitudinal study[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(3): 648-653.
- [7] Liu Q, Wang S, Lin J, et al. The burden for knee osteoarthritis among Chinese elderly: estimates from a nationally representative study[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2018, 26(12): 1636-1642.
- [8] Hannan MT, Anderson JJ, Zhang Y, et al. Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women. The Framingham Study [J]. Arthritis Rheum, 1993, 36(12): 1671-1680.
- [9] Roman-Blas JA, Herrero-Beaumont G. Targeting subchondral bone in osteoporotic osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2014, 16(6): 494.
- [10] Barr AJ, Campbell TM, Hopkinson D, et al. A systematic review of the relationship between subchondral bone features, pain and structural pathology in peripheral joint osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17: 228.
- [11] Trouvin AP, Goeb V. Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss[J]. Clin Interv Aging, 2010, 5: 345-354.
- [12] Cervellati C, Bonaccorsi G, Cremonini E, et al. Bone mass density selectively correlates with serum markers of oxidative damage in post-menopausal women[J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 51(2): 333-338.
- [13] Wluka AE, Cicuttini FM, Spector TD. Menopause, oestrogens and arthritis[J]. Maturitas, 2000, 35(3): 183-199.
- [14] 卢敏强,钟庆,贾兆锋,等. 雌激素与骨关节炎[J]. 国际骨科学杂志, 2018, 39(1): 41-44.
- [15] Richmond RS, Carlson CS, Register TC, et al. Functional estrogen receptors in adult articular cartilage: estrogen replacement therapy increases chondrocyte synthesis of proteoglycans and insulin-like growth factor binding protein 2[J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(9): 2081-2090.
- [16] Bellido M, Lugo L, Roman-Blas JA, et al. Improving subchondral bone integrity reduces progression of cartilage damage in experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2011, 19(10): 1228-1236.
- [17] Snickers YH, Weinans H, van Osch GJ, et al. Oestrogen is important for maintenance of cartilage and subchondral bone in a murine model of knee osteoarthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(5): R182.
- [18] Bellido M, Lugo L, Roman-Blas JA, et al. Subchondral bone microstructural damage by increased remodelling aggravates experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(4): R152.
- [19] Suri S, Walsh DA. Osteochondral alterations in osteoarthritis[J]. Bone, 2012, 51(2): 204-211.
- [20] Hulejova H, Baresova V, Klezl Z, et al. Increased level of cytokines and matrix metalloproteinases in osteoarthritic subchondral bone[J]. Cytokine, 2007, 38(3): 151-156.
- [21] Pelletier JP, Roubille C, Raynaud JP, et al. Disease-modifying effect of strontium ranelate in a subset of patients from the Phase III knee osteoarthritis study SEKOIA using quantitative MRI: reduction in bone marrow lesions protects against cartilage loss [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(2): 422-429.
- [22] Henriksen M, Christensen R, Hunter DJ, et al. Structural changes in the knee during weight loss maintenance after a significant weight loss in obese patients with osteoarthritis: a report of secondary outcome analyses from a randomized controlled trial [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2014, 22(5): 639-646.
- [23] Roman-Blas JA, Castaneda S, Largo R, et al. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency [J]. Arthritis Res Ther, 2009, 11(5): 241.
- [24] Bijlsma JWJ, Berenbaum F, Lfeber FPIG. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice[J]. Lancet, 2011, 377(9783): 2115-2126.
- [25] 孙怡宁,冯秀媛,曾令霞,等. 炎症、骨重建和类风湿关节炎全身骨量丢失的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(5): 660-664.
- [26] Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, et al. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2004, 15(6): 457-475.
- [27] Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(10): 580-592.
- [28] Pozgan U, Caglic D, Rozman B, et al. Expression and activity profiling of selected cysteine cathepsins and matrix metalloproteinases in synovial fluids from patients with

- rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. *Biol Chem*, 2010, 391(5): 571-579.
- [29] Francisco V, Ruiz-Fernandez C, Pino J, et al. Adipokines: Linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 165: 196-206.
- [30] Mehana EE, Khafaga AF, El-Blehi SS. The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: An updated review[J]. *Life Sci*, 2019, 234: 116786.
- [31] Woodell-May JE, Sommerfeld SD. Role of Inflammation and the Immune System in the Progression of Osteoarthritis[J]. *J Orthop Res*, 2020, 38(2): 253-257.
- [32] Li NG, Shi ZH, Tang YP, et al. New hope for the treatment of osteoarthritis through selective inhibition of MMP-13[J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(7): 977-1001.
- [33] Roelofs AJ, Thompson K, Ebetino FH, et al. Bisphosphonates: molecular mechanisms of action and effects on bone cells, monocytes and macrophages[J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(27): 2950-2960.
- [34] Zhang L, Hu H, Tian F, et al. Enhancement of subchondral bone quality by alendronate administration for the reduction of cartilage degeneration in the early phase of experimental osteoarthritis[J]. *Clin Exp Med*, 2011, 11(4): 235-243.
- [35] Lampropoulou-Adamidou K, Dontas I, Stathopoulos IP, et al. Chondroprotective effect of high-dose zoledronic acid: An experimental study in a rabbit model of osteoarthritis[J]. *J Orthop Res*, 2014, 32(12): 1646-1651.
- [36] Iwamoto J, Takeda T, Sato Y, et al. Effects of risedronate on osteoarthritis of the knee[J]. *Yonsei Med J*, 2010, 51(2): 164-170.
- [37] Siebelt M, Waarsing JH, Groen HC, et al. Inhibited osteoclastic bone resorption through alendronate treatment in rats reduces severe osteoarthritis progression[J]. *Bone*, 2014, 66: 163-170.
- [38] Varenna M, Zucchi F, Failoni S, et al. Intravenous neridronate in the treatment of acute painful knee osteoarthritis: a randomized controlled study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(10): 1826-1832.
- [39] Aitken D, Laslett LL, Cai G, et al. A protocol for a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial to compare the effect of annual infusions of zoledronic acid to placebo on knee structural change and knee pain over 24 months in knee osteoarthritis patients - ZAP2[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2018, 19(1): 217.
- [40] Mohan G, Perilli E, Parkinson IH, et al. Pre-emptive, early, and delayed alendronate treatment in a rat model of knee osteoarthritis: effect on subchondral trabecular bone microarchitecture and cartilage degradation of the tibia, bone/cartilage turnover, and joint discomfort[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(10): 1595-1604.
- [41] Vaysbrot EE, Osani MC, Musetti MC, et al. Are bisphosphonates efficacious in knee osteoarthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(2): 154-164.
- [42] Fu SH, Wang CY, Yang RS, et al. Bisphosphonate Use and the Risk of Undergoing Total Knee Arthroplasty in Osteoporotic Patients with Osteoarthritis: A Nationwide Cohort Study in Taiwan[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2017, 99(11): 938-946.
- [43] Neogi T, Li S, Peloquin C, et al. Effect of bisphosphonates on knee replacement surgery[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(1): 92-97.
- [44] Yang JH, Kim JH, Lim DS, et al. Effect of combined sex hormone replacement on bone/cartilage turnover in a murine model of osteoarthritis[J]. *Clin Orthop Surg*, 2012, 4(3): 234-241.
- [45] Imgenberg J, Rolaufts B, Grodzinsky AJ, et al. Estrogen reduces mechanical injury-related cell death and proteoglycan degradation in mature articular cartilage independent of the presence of the superficial zone tissue[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(11): 1738-1745.
- [46] Xu X, Li X, Liang Y, et al. Estrogen modulates cartilage and subchondral bone remodeling in an ovariectomized rat model of postmenopausal osteoarthritis[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 3146-3153.
- [47] Andersson A, Bernardi AI, Stubelius A, et al. Selective oestrogen receptor modulators lasofoxifene and bazedoxifene inhibit joint inflammation and osteoporosis in ovariectomised mice with collagen-induced arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(3): 553-563.
- [48] Carbone LD, Nevitt MC, Wildy K, et al. The relationship of antiresorptive drug use to structural findings and symptoms of knee osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(11): 3516-3525.
- [49] Sniekers YH, Weinans H, Bierma-Zeinstra SM, et al. Animal models for osteoarthritis: the effect of ovariectomy and estrogen treatment - a systematic approach[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16(5): 533-541.
- [50] Xiao YP, Tian FM, Dai MW, et al. Are estrogen-related drugs new alternatives for the management of osteoarthritis? [J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18: 151.
- [51] Maricic MJ. Oral calcitonin[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2012, 10(1): 80-85.
- [52] Segovia-Silvestre T, Bonnefond C, Sondergaard BC, et al. Identification of the calcitonin receptor in osteoarthritic chondrocytes[J]. *BMC Res Notes*, 2011, 4: 407.
- [53] Nielsen RH, Bay-Jensen AC, Byrjalsen I, et al. Oral salmon calcitonin reduces cartilage and bone pathology in an osteoarthritis rat model with increased subchondral bone turnover[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19(4): 466-473.
- [54] Wen ZH, Tang CC, Chang YC, et al. Calcitonin attenuates cartilage degeneration and nociception in an experimental rat model of osteoarthritis: role of TGF-beta in chondrocytes[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28862.
- [55] Zhang LB, Man ZT, Li W, et al. Calcitonin protects chondrocytes from lipopolysaccharide-induced apoptosis and inflammatory response through MAPK/Wnt/NF-kappaB pathways

- [J]. *Mol Immunol*, 2017, 87: 249-257.
- [56] Armagan O, Serin DK, Calisir C, et al. Inhalation therapy of calcitonin relieves osteoarthritis of the knee[J]. *J Korean Med Sci*, 2012, 27(11): 1405-1410.
- [57] Karsdal MA, Byrjalsen I, Henriksen K, et al. The effect of oral salmon calcitonin delivered with 5-CNAC on bone and cartilage degradation in osteoarthritic patients: a 14-day randomized study [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(2): 150-159.
- [58] Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, et al. Oral salmon calcitonin induced suppression of urinary collagen type II degradation in postmenopausal women: a new potential treatment of osteoarthritis[J]. *Bone*, 2005, 37(3): 425-430.
- [59] Karsdal MA, Byrjalsen I, Alexandersen P, et al. Treatment of symptomatic knee osteoarthritis with oral salmon calcitonin: results from two phase 3 trials [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(4): 532-543.
- [60] Karsdal MA, Bihlet A, Byrjalsen I, et al. OA phenotypes, rather than disease stage, drive structural progression--identification of structural progressors from 2 phase III randomized clinical studies with symptomatic knee OA [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(4): 550-558.

(收稿日期: 2020-05-13;修回日期: 2020-07-16)

#### (上接第 612 页)

- [7] 陈红霞,李双蕾,陈文辉. “骨肉不相亲”与骨质疏松症关系的探讨[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(6): 781-785.
- [8] 王政月,姚明,时悦,等. 成人骨骼肌减少症与骨质疏松症相关性调查研究[J]. *陕西医学杂志*, 2018, 47(9): 1207-1209.
- [9] 黄宏兴,吴青,李跃华,等. 肌肉、骨骼与骨质疏松专家共识[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(10): 1221-1229.
- [10] 徐帅,徐道明,吴文忠,等. 肌少症和骨质疏松症关联调控的运动干预[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2019, 12(4): 413-420.
- [11] 陈士铎. 辨证录[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016. 242-243.
- [12] 姚荷生等编著. 脏象学说与诊断应用的文献探讨——脾脏、肝脏、肺脏[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014. 34.
- [13] 阳波,杨静,黄茂对绝经后骨质疏松症患者影响的临床研究[J]. *四川医学*, 2007, 28(3): 291-293.
- [14] 戴娟秀,吴铁,崔燎. 人参须水提液对 D-半乳糖致雄性大鼠骨质疏松骨量的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(6): 784-785.
- [15] 贾朝娟,刘红,潘静华,等. 山药对卵巢切除大鼠骨质疏松症的治疗作用及其机理探讨[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2009, 15(4): 268-271.
- [16] 朱晓峰,孙珂焕,莫枢,等. “过咸伤骨”的中医理论基础与现代医学内涵[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(8): 1011-1013.
- [17] Burger EH, Klein-Nulend J. Mechanotransduction in bone--role of the lacuno-canalicular network[J]. *FASEB J*, 1999, 13 Suppl: S101-S112.
- [18] Price C, Zhou X, Li W, et al. Real-time measurement of solute transport within the lacunar-canalicular system of mechanically loaded bone: direct evidence for load-induced fluid flow[J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(2): 277-285.
- [19] Aisha MD, Nor-Ashikin MN, Sharaniza AB, et al. Orbital fluid shear stress promotes osteoblast metabolism, proliferation and alkaline phosphates activity in vitro[J]. *Exp Cell Res*, 2015, 337(1): 87-93.
- [20] 刘功稳,陈斌,高焱,等. 不同年龄髋部、腰部肌肉含量与对应骨密度相关性分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(8): 1045-1051.

(收稿日期: 2020-04-06;修回日期: 2020-07-28)

#### (上接第 617 页)

- [28] 徐林飞,胡侦明,江维,等. 明胶海绵预注射在椎体成形术中预防骨水泥渗漏的体外研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2015, 40(2): 207-211.
- [29] Lee MJ, Dumonski M, Cahill P, et al. Percutaneous treatment of vertebral compression fractures: a meta-analysis of complications [J]. *Spine*, 2009, 34(11): 1228-1232.
- [30] 仇志学,单中书. 28 例椎体后凸成形术后邻近椎体骨折的治疗观察[J]. *创伤外科杂志*, 2017, 19(3): 203-206.
- [31] Kim SH, Kang HS, Choi JA, et al. Risk factors of new compression fractures in adjacent vertebrae after percutaneous vertebroplasty[J]. *Acta Radiol*, 2004, 45(4): 440-445.
- [32] Yang S, Liu Y, Yang H, et al. Risk factors and correlation of secondary adjacent vertebral compression fracture in percutaneous kyphoplasty[J]. *Int J Surg*, 2016, 36(Pt A): 138-142.
- [33] Lin WC, Cheng TT, Lee YC, et al. New vertebral osteoporotic compression fractures after percutaneous vertebroplasty: retrospective analysis of risk factors[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2008, 19(2Pt 1): 225-231.
- [34] Sun HL, Li CD, Zhu JL, et al. Clinical research of percutaneous vertebroplasty or percutaneous kyphoplasty for treating osteoporotic vertebral compression fractures induced by glucocorticosteroid[J]. *J Peking Univers (Health Sci)*, 2015, 47(2): 242-247.
- [35] 贾小林,谭祖键,杨阜滨,等. 椎体后凸成形术与邻近椎体继发骨折的关系[J]. *中国矫形外科杂志*, 2012, 20(2): 101-104.
- [36] 唐政杰,侯宇,张亘媛,等. 椎体后凸成形术后再发骨折的相关危险因素分析[J]. *中国矫形外科杂志*, 2015, 23(2): 124-131.

(收稿日期: 2020-05-03;修回日期: 2020-07-18)