

骨关节炎的药物治疗

Medical treatment of osteoarthritis

张洪斌¹ 郑淑梅²

ZHANG Hong-bin, ZHENG Shu-mei

【关键词】 骨关节炎; 药物疗法 【Key words】 Osteoarthritis; Drug therapy

随着人们对于骨关节炎本质和各种相关药物认识的不断深入,其用药方法、观点不断更新,新的药物逐渐被发现和使用,给传统的药物疗法带来了新的内涵。

1 非甾体抗炎药(NSAIDs)

非甾体抗炎药作用机理主要是抑制环氧酶(cyclooxygenase, COX)活性,从而阻止参与炎症的主要介质前列腺素的产生,发挥止痛、抗炎、解热作用。传统的非甾体类抗炎药对 COX-1 和 COX-2 的抑制作用缺乏选择性,因此在发挥治疗作用的同时会产生许多毒副作用^[1,2]。有报道非甾体类抗炎药引起的消化性溃疡的发病率为 15%~20%^[3],且在常规用药剂量下,不同的非甾体类抗炎药对胃肠道并发症发生的危险性有很大的差别^[4]。药物性肾损害主要表现为急性肾功能不全、间质性肾炎、肾乳头坏死、水钠潴留、高血钾等^[5]。肝损害从轻度转氨酶升高到严重的肝细胞坏死,可涉及到几乎所有的非甾体类抗炎药,其发病率为未服药人群的 2.3 倍^[6]。其它不良反应主要有抑制血小板聚集、再生障碍性贫血、粒细胞减少和药物性变态反应疾病。老年病人需要长期服用者,其胃肠道和肝、肾等方面的毒副反应往往难以避免。有人建议那些必须使用非甾体抗炎药物的老年病人,用量减半并只在急性期连续服用 7~10 天,也可加入米索前列醇以减轻胃肠反应。也有人提倡使用选择性环氧酶-2(COX-2)抑制剂,以提高疗效和胃肠安全性^[7]。

近年来人们认识到,非甾体抗炎药的抗炎作用的发挥是通过抑制 COX-2 来实现的,而不良反应的产生则是由于药物同时抑制了 COX-1 的活性^[8]。为减少非甾体类抗炎药的毒副反应,化学家们相继合成了各种选择性 COX-2 抑制剂,试图在保留抗炎作用的同时尽可能地减少胃肠道和肾脏的毒副作用。最近有人将 COX 抑制剂划分为 4 大类,即 COX-1 特异性抑制剂、COX-2 倾向性抑制剂、COX-2 特异性抑制剂和 COX 非特异性抑制剂^[9]。传统的大多数非甾体类抗炎药都属于非特异性 COX 抑制剂,尼美舒利和美罗西康为倾向性 COX-2 抑制剂,赛来昔布和罗非西布为特异性 COX-2 抑制剂^[10]。

非甾体抗炎药物能够改善骨关节炎的临床症状。但近年来人们发现长期服用某些药物可抑制软骨基质成分蛋白多糖

的合成,加速关节软骨的病变,影响其远期疗效。动物实验对比研究显示,双氯芬酸钠可促进关节软骨表层细胞合成蛋白多糖,而消炎痛则抑制这一过程,病理改变亦表现显著差别。根据非甾体抗炎药物对关节软骨代谢的影响,可将其分为三类:对关节软骨合成具有抑制作用的主要有水杨酸、阿司匹林、保太松、消炎痛和萘普生等;对关节软骨合成有促进作用的有双氯芬酸钠、舒林酸、Benoxaprofen 和 Tenidap 等;对软骨合成无明显影响的有炎痛喜康等。

皮质类固醇激素对骨关节炎病人的使用应严格限制,因其不仅抑制软骨细胞合成蛋白多糖,加速关节软骨退变,而且还诱发糖尿病、痛风等多种疾病,全身应用应列为禁忌。局部关节内注射可有效缓解症状,但应十分慎重,任何一个关节皮质醇激素骨关节内注射在 1 年内不能超过四次。

2 粘弹性补充治疗

粘弹性补充治疗是通过向病变关节内注射透明质酸(hyaluronic, HA)以恢复关节内滑液的弹性和粘滞度,从而缓解滑膜炎,减轻软骨破坏,改善临床症状和关节功能的一种治疗方法。

通过对骨关节炎病人的滑液研究,人们发现其透明质酸含量明显减少。而透明质酸含量的减少会造成关节的机械性滑润作用减弱,加速关节磨损,并使关节软骨失去对炎症物质的屏蔽作用,加重滑膜炎反应和软骨的破坏。从而认为滑液中透明质酸浓度的降低是骨关节炎发生、发展的重要因素之一。

透明质酸分子量或浓度越大,溶液的粘度就越大,其分子量几倍的差别,就可造成粘度上百倍的差别,这与分子间的缠绕有关^[11]。在饱和溶液中,透明质酸分子相互连接形成网状结构,在骨关节炎病人的关节内,对炎症介质发挥独特的屏障作用。而其粘弹特性则表现为关节快速运动时的弹性作用,可有效地减轻关节震荡;而在缓慢运动时,则起润滑作用。

透明质酸关节内注射多用于膝关节骨关节炎的治疗,具有恢复滑液和关节组织基质流变学内环境稳定、增加关节润滑、减轻滑膜炎和增强自身透明质酸分泌能力的作用,从而减轻关节软骨的破坏,减轻临床症状和改善功能。为达到治疗目的常需要进行多次注射,这可能与透明质酸制剂的粘弹性不足或其体内的代谢速度过快有关,其性能可通过提高透明质酸制剂的分子量来实现。交联的透明质酸具有良好的

1. 唐山市第二医院,河北 唐山 063000; 2. 唐山市工人医院,河北唐山

粘弹性和较长的滞留时间,以其良好的疗效和安全性能广泛应用于临床^[12,13],成为治疗各种骨关节炎的重要手段之一,其疗效多可维持 3~6 个月,部分可达 1 年以上。对比研究显示,病人的症状缓解时间明显长于类固醇激素治疗组。

透明质酸制剂无毒、无抗原性,其安全性、生物相容性良好,偶有皮疹等过敏反应。适合于治疗早期、轻型的骨关节炎患者。而对于年龄在 50 岁以上、病程 1 年以上、肥胖体质、严重滑膜炎大量关节积液及 X 线显示关节呈增生、退变晚期者疗效差。

3 补充软骨基质成分药物

人为给予外源性软骨基质成分药物聚氨基葡萄糖,直接补充软骨基质,减缓软骨降解,并通过反馈机制促进软骨细胞代谢活性,恢复软骨细胞基质分泌功能。另外,还能够通过抑制关节内多种降解酶的活性,对软骨起保护作用。这类药物有:硫酸葡糖胺(gluco samine sulfate)、多硫酸聚氨基葡萄糖(glycosamino glycans polysulfated, GA G PS)、戊聚糖多硫酸钠(sodium pentosanpolysulfate, NaPPS)、聚氨基葡萄糖多肽复合物(glycosamino glycam peptide complex, GPC)等。

4 治疗代谢性骨病的药物

双磷酸盐常被用来治疗代谢性骨病。这些药物进入体内后,能够与骨表面的羟基磷灰石紧密结合,从而阻止骨矿物的外流,减少骨丢失。此外,双磷酸盐还可抑制胶原酶和前列腺素 E₂ 的活性,减轻炎症反应,保护软骨。常用的制剂有 etidronate、tiludronate、risedronate 等。

5 其它

抗氧化剂(antioxidant micronutrients)基于正常新陈代谢和病理状态下所产生的反应性氧化代谢产物(reactive oxygen species, ROS)对于透明质酸、蛋白多糖和胶原可造成损害而影响关节软骨的机械特性,是骨关节炎发生、发展的重要因素^[14]。而一些抗氧化剂如维生素 C、胡萝卜素和维生素 E 等具有广泛的抗氧化活性,不仅能够消除细胞代谢过程中所产生的自由基和 ROS^[15],而且在软骨的修复过程中还可能发挥着特殊的作用。对于坏血病豚鼠的研究发现,当维生素 C 缺乏时,软骨中胶原纤维的转换率降低,蛋白多糖的合成减缓,软骨弹性下降^[16];而在培养的软骨细胞中加入维生素 C,则能够明显提高胶原和蛋白多糖的合成能力^[17]。大量研究表明,每天坚持服用一定量的抗氧化剂,特别是维生素 C,可有效地降低原发性骨关节炎的发生,而对于继发性骨关节炎则无明显作用^[18~20]。

过氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)能够消除组织代谢过程中所产生的过氧化物和氢氧根,研究证实,这些代谢产物的堆积可引起组织损伤、软骨破坏和纤维化改变。用牛肝提取的 SOD 商品名 Orgotein,关节内注射能有效地缓解骨关节炎疼痛,其疗效与皮质类固醇激素相当,但作用出现较慢。

四环素(minocycline, doxycycline)在骨关节炎的发病过程中,基质金属蛋白酶(MMP)的活性增强对于软骨基质的降解起着关键性作用。而四环素可通过抑制金属蛋白酶活性,从而阻止胶原的分解和骨、软骨的破坏,而对于关节的炎症性改变无作用。动物实验证实,四环素能有效地预防骨关节炎的

生,而对于已经存在的骨关节炎是否有作用尚不清楚。

参考文献

- Xarier R. Nimesulide :a elective cyclooxygenase-2 inhibitor antiinflammatory drug. *Drugs Today*, 1996, 32(Suppl) D :S1-S23.
- Simon LS. Role and regulation of cyclooxygenase-2 during inflammation. *Am J Med*, 1999, 106 :37S-42S.
- Lefkowitz JB. Cyclooxygenase-2 specificity and its clinical implication. *Am J Med*, 1999, 106 :43S-49S.
- Henry D, Lim L YL, Rodriguez LAG, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual nonsteroidal antiinflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*, 1996, 312 : 1563-1566.
- Van J, Botting J. selective COX-2 inhibitors: pharmacology, clinical effects and therapeutic potential. London: Dordrecht/ Boton, 1997. 87-98.
- Carrson JL, Wille L. Toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Drugs*, 1993, 46 :243-248.
- Churchill L, Graham AG, Shih C-K, et al. Selective inhibition of human cyclooxygenase-2 by meloxicam. *Inflammopharmacology*, 1996, 4 :125-135.
- Famaey JP. In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: an overview. *Inflamm Res*, 1997, 46 :437-442.
- Lipsky LP, Abramson SB, Grofford L, et al. The classification of cyclooxygenase inhibitors. *J Rheumatol*, 1998, 25 :2298-2303.
- Hawkey CJ. COX-2 inhibitor. *Lancet*, 1999, 353 :307-314.
- Bothner WH, Wik O. Rheology of hyaluronan and its derivatives. In: Laurent TC. *The Chemistry, Biology and Medical Applications of Hyaluronan and Its Derivatives*. London: Portland Press, 1998. 25-32.
- Adams ME. An analysis of clinical studies of the use of crosslinked hyaluronan, hylan, in the treatment of osteoarthritis. *The Journal of Rheumatology*, 1998, 20 :39-45.
- Adams ME, Atkinson MH, Lussier AS, et al. The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (synsise) on the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and cartilage*, 1995, 3 :213-224.
- Henrotin Y, Deby-Dupont G, Deby C, et al. Active oxygen species, articular inflammation, and cartilage damage. *EXS*, 1992, 62 :308-322.
- Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. *Am J Med*, 1994, 97 :5-13.
- Peterkofsky B. Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy. *Am J Clin Nutr*, 1991, 54 :1135-1140.
- Schwartz ER, Adsm L. Effect of ascorbic acid on arylsulfatase activity and sulfated proteoglycan metabolism in chondrocyte cultures. *J Clin Invest*, 1977, 60 :96-106.
- Schwartz ER, Leveile C, Oh WH. Experimentally induced osteoarthritis in guinea pigs: effect of surgical procedure and dietary intake of vitamin C. *Lab Anim Sci*, 1981, 31 :683-687.
- Meacock SCR, Bodmer JL, Billingham MEJ. Experimental OA in guinea pigs. *J Exp Pathol*, 1990, 71 :279-293.
- Timothy E, Paul JA, Yuqing Z, et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 1996, 39 :648-656.