

· 综述 ·

关节腔内用药治疗膝关节骨关节炎的探讨

刘成龙, 郭亭, 赵建宁

(南京大学医学院临床学院 南京军区南京总医院骨科, 江苏 南京 210000)

【摘要】 骨性关节炎是中老年常见的一种慢性进行性骨关节炎。目前药物治疗膝关节骨性关节炎的方法很多, 其中关节腔内注射属于局部用药, 能直接作用于关节炎, 是骨关节炎治疗中使用最多且最有效的方法之一。在单一用药的情况下可能存在发挥抗炎作用的同时诱发关节软骨的损伤, 或者在促进关节软骨修复的同时抗炎作用不甚理想。因此最理想的治疗方法应该是综合分析患者的关节结构、功能及可能的致病因子, 了解患者期望关节恢复和使用程度等, 来设计个体化的治疗计划。

【关键词】 骨关节炎, 膝; 软骨, 关节; 注射, 关节内; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2012.10.024

Investigation of articular cavity medicating for treatment of knee osteoarthritis LIU Cheng-long, GUO Ting, ZHAO Jian-ning. Department of Orthopaedics, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command of PLA, Nanjing 210000, Jiangsu, China

ABSTRACT Osteoarthritis (OA) is a common chronic progressing disease in the elderly. In current there are many methods of drug treatment for knee osteoarthritis, the intra-articular injection belongs to local application, can direct effect on arthritis, is the most used and most effective methods in osteoarthritis treatment. A single medication may exist that anti-inflammatory effects produce a marked effect but articular cartilage injury is induced, or articular cartilage repairing are promoted but anti-inflammatory effects is not ideal. Therefore, the best method of treatment should be a comprehensive analysis of articular structure, function and possible pathogenic factor to understand the expectations of level of recovery and use in patients to design an individualized treatment plan.

KEYWORDS Osteoarthritis, knee; Cartilage, articular; Injections, intro-articular; Review literatures

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2012, 25(10): 877-879 www.zggszz.com

骨性关节炎又名退行性关节病, 增生性骨关节炎, 不同名称来源于关节病理表现即有软骨退行性变的同时伴有新骨的形成。骨性关节炎^[1]是一种慢性关节疾病, 它的主要改变是关节软骨面的退行性变和继发性的骨质增生^[2]。临床主要表现是关节疼痛和活动不灵活, X 线表现^[3]关节间隙变窄, 软骨下骨质致密, 骨小梁断裂, 有硬化和囊性变。关节边缘有唇样增生。后期骨端变形, 关节面凹凸不平。关节内软骨剥落, 骨质碎裂进入关节, 形成关节内游离体。

1 关节腔内应用透明质酸

透明质酸钠作为改善膝关节功能的经典药物之一, 采用关节腔内注射透明质酸钠的黏弹性补充疗法已被临床广泛应用。透明质酸^[4]是一种大分子酸性黏多糖, 广泛存在于人体结缔组织细胞基质中。HA 盐溶液最独特的生物学活性是其具有高度的黏弹性, 同时还有很强的分子屏障作用, 以限制关节腔内炎性介质扩散, 对淋巴细胞游走有明显的抑制作用, 对

滑膜下的痛觉器与感觉纤维的兴奋性具有较强的抑制作用对关节的结构及内环境起保护的稳定作用。玻璃酸钠可以在关节腔内起着润滑及缓冲应力作用^[5]。当发生膝骨关节炎时, 在病理状态下的关节滑液中玻璃酸钠分子量减少, 浓度及有效成分明显降低, 使关节功能发生障碍^[6]。

通过膝关节腔内注射玻璃酸钠^[7], 一方面膝关节腔的生理环境得到改善, 可促进患者自身体内合成玻璃酸, 发挥应有的生理功能; 另一方面保护膝关节软骨, 有利于膝关节软骨的愈合与再生, 缓解疼痛, 增加膝关节活动度。玻璃酸钠缓解膝关节疼痛的作用来自其高度粘弹性对膝关节痛觉感受器膜的稳定作用, 减少了化学物质对痛觉感受器的刺激, 抑制了局部炎症反应, 还可以直接抑制疼痛物质如缓激肽释放而达到镇痛的目的。由于疼痛缓解, 膝关节活动增加, 促进了关节液治疗的回流与更新, 使堆积的炎症递质, 代谢产物及碎屑等得以清除, 改善了膝关节内环境^[8], 从而发挥其治疗作用。

2 关节腔内激素应用

糖皮质激素是非常有效的消炎药^[9]。用于治疗膝关节骨关节炎近 50 年, 其在快速减轻关节炎症方面可起到较好疗效。早期研究显示, 糖皮质激素注射可以抑制软骨蛋白多糖的合成^[10], 使软骨病变恶化, 甚至导致正常软骨的退行性病变。

在一项研究^[11]中使用狗骨关节炎模型, 关节内注射低剂量的曲安奈德(5 mg)^[12], 减少骨赘形成和软骨病变。在最近的

基金项目: 自组装纳米基因转运体系的构建及其对战时关节软骨损伤后修复的促进作用(编号:0902062C)

Fund program: Self-assembled Nano-Construction and Gene Transfer System was Articular Cartilage in Wartime Role in Promoting Repair After Injury(No.0902062C)

通讯作者: 赵建宁 E-mail: zhaojianning.0207@163.com

研究^[13]中,还用狗骨关节炎实验模型,关节腔内注射甲泼尼龙醋酸酯(MPA),大大降低了发病率以及软骨病变的严重程度,这可能由于相关的软骨基质分解酶合成减少。糖皮质激素对软骨的有益作用,可归咎于多种可能机制:在体内抑制金属蛋白酶的合成(可能是通过抑制基因表达),减少如纤溶酶原激活物,纤溶酶或组织金属蛋白酶抑制剂水平的提高,可能产生的生理激活的合成^[14]。激素能够抑制巨噬细胞对抗原的吞噬和处理^[15];抑制 B 细胞转化为浆细胞,干扰体液免疫;稳定溶酶体膜,减少溶酶体内水解酶的释放,抑制白细胞和吞噬细胞移行至血管外,减少炎症的反应;增加肥大细胞颗粒的稳定性减少组织胺释放,从而减轻血管舒张及降低毛细血管通透性^[16],使血管敏感性增高,收缩性加强,减少局部充血及体液外渗。关节内注射激素可促进无菌性炎症更进一步吸收,起到消炎镇痛、改善血液循环、减轻局部肿胀的作用^[17]。

有报道^[18]指出,在应用激素时联用透明质酸可以发挥抗炎作用的同时,避免激素对关节软骨的损伤。醋酸泼尼松龙作为皮质醇激素^[19],能产生强大的抗炎作用^[20]。关节腔注射后能较快去除炎症反应,减少渗出,减轻关节肿痛。同时,醋酸泼尼松龙能对关节软骨产生影响。软骨细胞内存在皮质醇激素受体,当皮质醇激素与受体结合后将产生对细胞各种结构产生影响^[21]。而玻璃酸钠作为外源性的关节黏弹性补充剂其具有以下作用:①提高滑液中玻璃酸钠的含量,在软骨和滑膜表面聚集,修复以破坏的屏障,防止骨基质的进一步破坏消失。②改善病理情况下滑膜的生理功能,使其发生润滑作用,减少关节运动及组织滑动产生的摩擦,增加关节的活动范围。③对位于滑膜及滑膜下的痛觉感受器与感觉纤维的兴奋性有较强的抑制性,可以缓解关节疼痛^[22]。④玻璃酸钠能黏附于关节软骨及滑膜表面,对细菌,免疫复合物等的侵入起保护作用。据文献报道^[23],临床观察及动物实验结果所示,两者联用均可取得较好疗效。

3 其他关节腔内治疗膝骨性关节炎

还有一些其他应用于关节腔内注射的物质,如超氧化物歧化酶,有机硅,生理盐水灌洗,镇痛剂,非甾体抗炎药,葡萄糖胺,生长抑素,戊聚氯喹,乳酸溶液,5 氟尿嘧啶,臭氧,刺五加注射液^[24]等。

最近有报道^[25]指出,兔关节腔内注射帕瑞昔布钠对于兔骨关节炎的模型能在短期内取得缓解疼痛的效果。帕瑞昔布钠能有效抑制关节软骨的变性及其滑膜的炎症。由于炎症因子细胞是骨关节炎病理进程中的主要因子,所以针对炎症因子或细胞内与炎症相关的信号分子的生物治疗手段为骨关节炎的治疗开辟了新的研究方向。其他如关节腔注射 5 氟尿嘧啶能减轻骨性关节炎的病理过程,保护软骨基质,减轻滑膜基质,减轻缓慢增生。

有实验结果显示^[26],关节腔内应用医用臭氧对治疗骨性关节炎亦可取得较好效果,25 $\mu\text{g/ml}$ 医用臭氧能改善 OA 的模型兔关节的活动度,其对减轻 OA 的关节软骨损伤也有一定作用,关节液治疗腔内 NO 含量低,其机制可能是臭氧通过刺激氧化酶过度表达,抗炎和抑制免疫性反应,扩张血管,改善回流,促步进炎症因子和 NO 的吸收^[27]。臭氧还可直接作用于神经末梢,刺激抑制性中间神经元释放脑啡肽等物质,达到镇痛效果。但臭氧对兔膝关节软骨的远期作用及临床疗效的评价,还需要进行更加深入的研究。

在中药方面,青藤碱在减轻膝关节炎方面取得较好疗效。青藤碱为青藤的提取物,现代药理研究认为,青藤碱具有镇痛、抗炎、调节免疫功能等作用^[28-29]。青藤碱对关节炎原发性病变和继发性病变均具有显著治疗作用,且青藤碱对急、慢性炎症均有明显改善作用。相关研究发现^[30]青藤碱可下调单核-巨噬细胞核转录因子活性,干预 NF-KB 信号传导通路中的某些环节,抑制细胞因子 TNF- α , IL-1 及 IL-10 mRNA 的表达及合成,从而发挥抗炎效应。再次证实关节腔内注射青藤碱后,其关节腔滑液及血清中 TNF- α 含量均明显降低,表明青藤碱可减轻关节炎性反应,能在一定程度上抑制 TNF- α 表达,推测青藤碱可能是通过减少 TNF- α 分泌,从而延缓及减轻软骨老化,并对膝 OA 的发挥治疗作用,但其确切的药理作用机制还有待进一步研究。

4 结论

经关节腔内药物治疗可在短期内迅速改变症状,近年来通过关节腔内注射药物治疗骨性关节炎取得了较大步进展,手段日益丰富。激素及臭氧等一些药物治疗的作用机制也日趋明朗,治疗前景光明。中药治疗的效果通过实验研究得到了进一步证实。可是目前关节内药物治疗膝骨性关节炎争论的焦点是没有一种关节腔内治疗手段能完全治愈骨性关节炎,各种关节腔内药物治疗膝骨性关节炎还不能完全阻止骨关节炎的进展,尤其是在单一用药的情况下可能存在发挥抗炎作用的同时诱发关节软骨的损伤,或者在促进关节软骨修复的同时抗炎作用不甚理想。故作者认为最理想的治疗方法应该是综合的,通过分析患者的关节结构、功能及可能的致病因子,了解患者期望关节恢复和使用程度等,来设计个体化的治疗计划。例如可以通过联合用药发挥药物互补作用,一方面发挥抗炎作用,另一方面促进软骨修复,从而影响骨性关节炎的进展。如何最大限度地恢复患者的关节功能,提高生活质量,需要科学地评估患者的状况,采取合理的治疗方案。同时,一些新治疗方法正在临床研究之中,这些可能对 OA 的治疗产生重大的影响。

参考文献

- [1] 贺宪,魏春山,蔡智刚.膝骨性关节炎的病机和防治机制探讨[J].山东中医杂志,2005,24(2):73-78.
He X, Wei CS, Cai ZG. Knee osteoarthritis and the control mechanisms of pathogenesis[J]. Shan Dong Zhong Yi Yao, 2005, 24 (2): 73-78. Chinese.
- [2] 施桂英.骨关节炎及其药物治疗的最佳选择[J].中华风湿病学杂志,2003,7(3):129-132.
Shi GY. Osteoarthritis and the best choice for drug treatment[J]. Zhonghua Feng Shi Bing Xue Za Zhi, 2003, 7(3): 129-132. Chinese.
- [3] 金立昆,谢利民,李玉彬,等.膝骨关节炎临床症状与 X 线表现相关性研究[J].中国骨伤,2009,22(3):170-173.
Jin LK, Xie LM, Li YB, et al. Clinical symptoms of knee osteoarthritis associated with X-ray study[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2009, 22(3): 170-173. Chinese with abstract in English.
- [4] 周莉华,梅步云,杨韶明.关节腔注射透明质酸钠联合其他方法治疗膝骨性关节炎近况[J].实用中西医结合临床,2007,7(4):93-96.
Zhou LH, Mei BY, Yang ZM. Intra-articular injection of hyaluronic acid in combination with other methods of treatment of knee os-

- teoarthritis recent developments[J]. Shi Yong Zhong Xi Yi Jie He Lin Chuang, 2007, 7 (4):93-96. Chinese.
- [5] 贾经汉,彭京,李明. 关节内注射透明质酸钠治疗膝骨性关节炎[J]. 中国骨伤, 2006, 19(7):416-417.
- Jia JH, Peng J, Li M. Intra-articular injection of sodium hyaluronate treatment of knee osteoarthritis[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2006, 19 (7): 416-417. Chinese.
- [6] Lohmander LS, Dalén N, Englund G, et al. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee; a randomised, double blind, placebo controlled multicentre trial [J]. Ann Rheum Dis, 1996, 55(7): 424-431.
- [7] 闫立,梁朝,温建明,等. 透明质酸钠黏弹性补充治疗膝骨性关节炎的远期疗效观察[J]. 中国骨伤, 2010, 23(7):547-551.
- Yan L, Liang C, Wen JM, et al. Sodium hyaluronate VSP knee osteoarthritis long-term efficacy[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2010, 23 (7): 547-551. Chinese with abstract in english.
- [8] Hunter DJ. Pharmacologic therapy for osteoarthritis—the era of disease modification[J]. Nat Rev Rheumatol, 2011, 7(1): 13-22.
- [9] Neustadt DH. Intra-articular injections for osteoarthritis of the knee [J]. Cleve Clin J Med, 2006, 73 (10): 897-911.
- [10] Colen S, van den Bekerom MP, Bellemans J, et al. Comparison of intra-articular injections of hyaluronic acid and corticosteroid in the treatment of osteoarthritis of the hip in comparison with intra-articular injections of bupivacaine. Design of a prospective, randomized, controlled study with blinding of the patients and outcome assessors[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2010, 11: 264.
- [11] 杨瑞甫,胡蕴玉,吴银松,等. 兔骨关节炎两种动物模型的比较[J]. 中国矫形外科杂志, 2006, 14(19): 1497-1500.
- Yang RP, Hu YY, Wu YS, et al. Rabbit osteoarthritis comparison of two animal models[J]. Zhongguo Jiao Xing Wai Ke Za Zhi, 2006, 14(19): 1497-1500. Chinese.
- [12] Heybeli N, Doral MN, Atag OA, et al. Intra-articular sodium hyaluronate injections after arthroscopic debridement for osteoarthritis of the knee: a prospective, randomized, controlled study[J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2008, 42(4): 221-227.
- [13] Moseley JB, O'Malley K, Retersen NJ, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee[J]. N Engl J Med, 2002, 347(2): 81-88.
- [14] Crowley DC, Lan FC, Sharma P, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial[J]. Int J Med Sci, 2009, 6(6): 312-321.
- [15] Hardy R, Rabbitt EH, Filer A, et al. Local and systemic glucocorticoid metabolism in inflammatory arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2007, 67(9): 1204-1210.
- [16] 宋杰,李新军. 玻璃酸钠联合曲氨奈德治疗膝骨性关节炎并滑膜炎[J]. 中国老年学杂志, 2010, 5(30): 1434-1435.
- Song J, Li XJ. Ned sodium hyaluronate joint song ammonia treatment of knee osteoarthritis and synovitis[J]. Zhongguo Lao Nian Xue Za Zhi, 2010, 5 (30): 1434-1435. Chinese.
- [17] Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Arthritis Rheum, 2003, 48(2): 370-377.
- [18] 王余山. 透明质酸钠与糖皮质激素治疗膝骨性关节炎的疗效分析[J]. 实用临床医药杂志, 2007, 11(5): 138-140.
- Wang YS. Sodium hyaluronate and glucocorticoid treatment of knee osteoarthritis efficacy analysis[J]. Shi Yong Lin Chuang Yi Yao Za Zhi, 2007, 11(5): 138-140. Chinese.
- [19] Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Arthritis Rheum, 2009, 61(12): 1704-1711.
- [20] Lupien SJ, Buss C, Schramek TE, et al. Hormetic influence of glucocorticoids on human memory[J]. Nonlinearity Biol, Toxicol Med, 2005, 3(1): 23-56.
- [21] Abbott JH, Robertson MC, McKenzie JE, et al. Exercise therapy, manual therapy, or both, for osteoarthritis of the hip or knee: a factorial randomised controlled trial protocol[J]. Trials, 2009, 10: 11.
- [22] Chen A, Lee MS, Lin SS, et al. Augmentation of osteochondral repair with hyperbaric oxygenation: a rabbit study[J]. J Orthop Surg Res, 2010, 5: 91.
- [23] Lo GH, LaValley M, McAlindon T et al. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta analysis[J]. JAMA, 2003, 290(23): 3115-3121.
- [24] 罗国良,郭大双,姚先修,等. 刺五加注射液关节腔注射治疗膝骨性关节炎 30 例临床观察[J]. 新中医, 2006, 38(10): 38-39.
- Luo GL, Guo DS, Yao XX, et al. Acanthopanax injection intra-articular injection treatment of knee osteoarthritis in 30 cases [J]. Xin Zhong Yi, 2006, 38 (10): 38-39. Chinese.
- [25] Jean YH, Wen ZH, Chang YC, et al. Intra-articular injection of the cyclooxygenase-2 inhibitor parecoxib attenuates osteoarthritis progression in anterior cruciate ligament-transected knee in rats: role of excitatory amino acids[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2007, 15 (6): 638-645.
- [26] 吴剑锋,余斌,胡言君,等. 臭氧对膝关节骨性关节炎的近期疗效[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(5): 905-907.
- Wu JF, Yu B, Hu YJ, et al. Ozone for osteoarthritis of the knee-term effect[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2008, 28 (5): 905-907. Chinese.
- [27] Appleton CT, Pitelka V, Henry J, et al. Global analyses of gene expression in early experimental osteoarthritis[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(6): 1854-1868.
- [28] 马川,黄家骏. 膝关节骨性关节炎的治疗进展[J]. 西部医学, 2011, 23(8): 1600-1602.
- Ma C, Huang JJ. The treatment of osteoarthritis of the knee progress[J]. Xi Bu Yi Xue, 2011, 23 (8): 1600-1602. Chinese.
- [29] 杨慧琴,陈礼荣. 青藤碱对膝骨性关节炎实验兔关节液及血清中 TNF- α 水平的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2008, 30 (7): 448-450.
- Yang HQ, Chen LR. Sinomenine on experimental osteoarthritis in rabbit synovial fluid and serum levels of TNF- α [J]. Zhonghua Wu Li Yi Xue Yu Kang Fu Za Zhi, 2008, 30 (7): 448-450. Chinese.
- [30] 班吉鹤,毛广平,郭亭,等. 应用蛋白质芯片检测骨性关节炎患者基质金属蛋白酶-13 的初步研究[J]. 医学研究生学报, 2008, 21(8): 836-841.
- Ban JH, Mao GP, Guo T, et al. Application of protein chip for detection of patients with osteoarthritis of matrix metalloproteinase-13 A preliminary study[J]. Yi Xue Yan Jiu Sheng Bao, 2008, 21(8): 836-841. Chinese.

(收稿日期:2012-04-17 本文编辑:李宜)