

131-134.

8 Rommen RM. Operation of open reduction of fractures and dislocation of ankle. *Unfallchirurg*, 1994, 97(1) :39-46.

9 Babis GC, Vauanos ED, Papaioamou NP, et al. Result of surgical treatment of tibial plafond fracture. *Clin Orthop*, 1997, 341 :99-105.

10 Bourne RB. Pilon fracture of the distal tibia. *Clin Orthop*, 1989, 240 :42.

11 Teeny SM, Wiss DA. Open reduction and lateral fixation of tibial plafond fracture : variables contributing to poor results and complications. *Clin Orthop*, 1993, 292 :108-117.

12 罗从风, 于晓雯, 蒋建. 有限内固定结合外固定支架治疗高能量 Pilon 骨折. *中华骨科杂志*, 1998, 18(10) :584-586.

13 Joseph B, Erik E. Pilon fractures assessment and treatment. *Orthop Clin of North Am*, 2002, 33(1) :231-245.

14 鞠道平, 韩建平. 粉碎性 Pilon 骨折的关节处理. *临床骨科杂志*, 2000, 3(2) :133-134.

15 胡剑秋, 来进杰, 张玉柱. 用有限手术固定合杉树皮小夹板外固定治疗 Pilon 骨折. *中医正骨*, 1999, 11(8) :26.

16 Mario M, Stefano M, Giuseppe R, et al. Combined percutaneous internal and external fixation of type-C tibial plafond fractures. *J Bone Joint Surg*, 2002, 84(Supp2) :109-115.

17 季滢瑶, 胡广, 林昌孝. 手术治疗 Pilon 骨折 82 例分析. *中国矫形外科杂志*, 2002, 10(3) :243-244.

18 Patterson MG, Cole JD. Two stage delay open reduction and internal fixation of severe Pilon fracture. *J Orthop Trauma*, 1999, 13 :85-91.

19 Mast JN, Spiegel PG, Poppos JN. Fracture of the tibia. *Clin Orthop*, 1998, 230 :68.

20 邓昌, 林圣洲. Pilon 骨折的诊断与治疗 (附 45 例报告). *骨关节损伤杂志*, 1997, 12(2) :119-120.

21 谭俊铭, 冯水云, 梁再跃, 等. Pilon 骨折的踝关节融合探讨 (附 45 例报告). *中国矫形外科杂志*, 2000, 8(5) :427-430.

22 Thordarson DB. Complication after treatment of tibial Pilon fracture : prevention and management strategies. *J Orthop Surg*, 2000, 8 :253-256.

23 皮佑辉, 卓小为, 代维立. Pilon 骨折 65 例. *中国骨伤*, 1998, 11(6) :5-6.

24 Kellem JF, Waddell JP. Fracture of the distal metaphysis with intra-articular extension : the distal explosion fracture. *J Trauma*, 1979, 19 :593-601.

(收稿日期:2003-09-15 本文编辑:连智华)

氨基葡聚糖和硫酸软骨素在治疗骨性关节炎中的应用

Application of amino-glucosamine and Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis

郭亭, 赵建宁

GUO Ting, ZHAO Jianning

关键词 骨关节炎; 药物治疗 **Key words** Osteoarthritis; Drug therapy

氨基葡聚糖及硫酸软骨素是天然的含氨基多糖类化合物,易溶于水,90%~98%的成分易被肠黏膜吸收,较小的分子形状允许其可以通过血液-滑膜屏障,覆盖并分散至关节软骨内,能够被软骨细胞吸收。单独或联合应用这两种药物治疗均在临床及实验中取得较好治疗效果,且毒副作用小^[1]。

1 骨性关节炎的药物治疗现状

对于骨性关节炎的药物治疗应该是系统和策略的,从小剂量的对乙酰氨基酚到大剂量运用非甾体类抗炎药(NSAID)类药物,药物的选择应根据病人的症状、病史以及身体状况综合考虑^[2]。对于临床炎症表现轻,仅以疼痛为主的患者,先考虑定时或必要时口服镇痛剂,国外首选对乙酰氨基酚,止痛效果明显,但长期大量应用后有对肝、肾损害的报道;对于关节的炎症较重患者,NSAID仍是传统的首选用药,常用药物有双氯芬酸、布洛芬、萘普生以及昔布类药物,但不良反应较多,尤其是胃肠道的反应限制了其长期应用。

近年来由于选择性COX-2抑制剂的应用,保留了COX-1酶对于胃黏膜层的保护作用,通过促进某些蛋白多糖(PG)的生物合成,抑制胃酸分泌,调节肾血流动力和水电质的平衡,从而最大限度地避免出现胃肠道副反

应;对于滑膜炎症重,关节有急性炎症表现的患者还可考虑局部应用皮质类激素。

关节腔内注射药物可包括:透明质酸钠(HA)、超氧化物歧化酶(SOD)以及软骨保护剂如氨基葡聚糖(GAG)等,针对骨性关节炎的发病机制,还可选用基质降解酶抑制剂、金属蛋白酶抑制剂以及抑制白介素-1(IL-1)产生和活性的药物,如双醋瑞因为大黄提取物,活性成分为二乙酰大黄酸,通过抑制IL-1和氧自由基的产生和释放,抑制金属蛋白酶的活性及稳定溶酶体膜而达到抗炎及保护关节软骨的作用,同时多种细胞因子在软骨损伤修复过程中起到重要作用,如转化生长因子(TGF β)具有促进软骨细胞增殖和分化、抑制多种炎症介质(IL-1、IL-6、TNF、MMP5、NO等)活性及免疫反应等多重生物学功能,局部应用能够延缓或阻断关节软骨基质的降解,促进缺损处关节软骨的修复,选用基因治疗的手段或组织工程学的方法可有效利用外源性生长因子。

维生素A、C、D和E是食物中的主要抗氧化剂,可以通过预防软骨的氧化损伤,调节关节腔内炎症反应,以及参与胶原的合成过程来发挥治疗OA的作用,临床单独运用较少,多为辅助性治疗。对于骨性关节炎药物治疗的策略应是早诊断、早治疗、预防关节软骨的进一步损伤,同时使用长疗程的方案。

2 软骨保护剂的应用

氨基葡聚糖是来源于甲壳素的一种天然糖类,为软骨基质中的主要成分,通过改变其侧链结构,在关节软骨中更易与水结合,保持关节腔润滑和缓冲压力的作用,对受损的软骨细胞具有一定的保护作用,可以人工合成应用。抗炎类药物仅可以改善 OA 的症状,而合成的硫酸氨基葡聚糖还可控制症状发展,有利于软骨的修复。在美国氨基葡聚糖和硫酸软骨素的合成制剂已添加至食品中,具有非常高的安全信度。口服该类药物即可达到治疗目的,对于一些伴有循环系统疾病、肝肾功能差、肺部疾病、糖尿病的患者,同样具有安全性,对于服用添加镁、锌、硒等金属元素的制剂,应注意这些金属电解后产生的对心血管的抑制作用。每日口服剂量达到 1 500 mg 即可达到治疗效果,对于肥胖或长期口服利尿剂的患者还要追加剂量至 2 000~2 500 mg,实验中证实服用 4~6 周后才可达到治疗效果,因此应坚持服用至少 1 个月^[3]。长期服用后的副反应较小,也较温和,具体不良反应包括^[4]:胃肠道功能紊乱,恶心呕吐,消化不良,便秘腹痛以及心悸,皮肤感觉过敏等症状。硫酸氨基葡聚糖是氨基葡聚糖最易吸收的一种形式,经过肝脏第一次代谢后,口服药物生物活性仍保留 30%,经肌肉注射可达到 96% 的活性,静脉给药可高至 100%,Baici 等^[5]指出口服药物后,血清中可以出现黏多糖的聚集,但并没有发现硫酸软骨素聚合体或单体;但 Conte 等^[6]将同位素标记后的硫酸软骨素用于狗,关节腔内可出现 8.5% 的标记后的硫酸盐分子,说明硫酸软骨素具有的吸收形式仍不清楚,同样有学者在人体服用药物后,发现在血浆中出现外源性硫酸软骨素的聚集,滑膜液中透明质酸、硫酸黏多糖的含量均增加。

氨基葡聚糖及硫酸软骨素的软骨保护作用还体现在能够提高滑膜产生透明质酸的能力,关节腔内正常透明质酸水平可以降低软骨面的退变,减轻骨性关节炎的症状。这类软骨保护剂运用于体外培养的软骨细胞时,蛋白多糖的合成与聚集均升高,胶原酶的活性降低,氨基葡聚糖和硫酸软骨素是蛋白多糖合成的基本物质,同时硫酸基团是保持软骨细胞外基质稳定的重要网络结构。在动物模型中,氨基葡聚糖还具有抗炎的潜能,尽管对炎症反应中的环氧化酶或蛋白水解酶的活性影响不大,但由于增加了蛋白多糖的合成,发挥了稳定细胞膜的作用并可填充细胞外基质,间接起到抗炎的作用,这同 NSAIDs 类药物作用机制不同,但这两类药物合用,可以起到协同作用,降低 NSAIDs 类药物的用量,减轻副反应;硫酸软骨素也可能具有一定的抗炎特性,在抑制炎性介质的趋向性、吞噬细胞以及溶菌酶的活性等方面发挥作用,但抗炎能力较消炎痛、布洛芬等药物低。

在临床上亦有很多实验证实氨基葡聚糖和硫酸软骨素的安全性和有效性,Rovati^[7]在一项随机双盲实验中,252 例膝关节骨性关节炎的患者,分别服用氨基葡聚糖(每次 500 mg,每日 3 次)和对照服用安慰剂治疗 4 周时间,55% 的患者膝关节疼痛、肿胀、活动受限症状明显减轻,而对照组仅为 38%。Reichelt 等^[8]在一组病人中,肌肉注射硫酸氨基葡聚糖 400 mg,每周 2 次,治疗 6 周时给药组(55%)与安慰剂组

(33%) 在缓解症状上差异有显著性意义。Buesi^[9]在观察硫酸软骨素治疗骨性关节炎的研究中发现:每次口服 800 mg,每日 2 次,连续服用 6 个月后,43% 的患者症状明显改善,而服用安慰剂组仅有 3% 改善,并能够显著延长患肢行走时间,症状的减轻也是持续的(分别在服用后 1、3、6 个月内达到 15%、24% 和 37%)。联合服用这两种药物(氨基葡聚糖 1 500 mg/d,硫酸软骨素 1 200 mg/d)同样可达到明显的治疗效果。在同 NSAIDs 类药物的对比研究中发现服用软骨保护类药物 2 周后可达到服用布洛芬 1 周时的止痛及抗炎效果,在服用布洛芬 2 周后症状似乎稳定,而继续服用硫酸软骨素后症状仍有进一步改善的趋势,最终的治疗效果为:布洛芬组达到 52%,硫酸软骨素组 48%,但副反应的发生率布洛芬组为 35%,而硫酸软骨素组仅为 6%。因此 NSAIDs 类药物缓解症状较迅速,而软骨保护类药物虽然在治疗效果上稍低,但起效温和,长期服用后副反应较小^[10]。

氨基葡聚糖及硫酸软骨素作为关节软骨基质中的重要成分,在体外及体内实验中均具有保护关节软骨的特性,临床应用中也能够减轻骨性关节炎的症状,给骨性关节炎的药物治疗提供了不同的方法,但远期效果仍待进一步证实,剂型的改进以及剂量的安全性还需深入研究。

参考文献

- Cohen M, Wolfe R, Mai TE, et al. A randomized, double blind, placebo controlled trial of a topical cream containing glucosamine sulfate, Chondroitin sulfate, and camphor for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*, 2003, 30(3): 523-528.
- Morelli V, Naquin C, Weaver V. Alternative therapies for traditional disease states: osteoarthritis. *J Am Fam Physician*, 2003, 67(2): 339-344.
- Bijlsma JW. Glucosamine and chondroitin sulfate as a possible treatment for osteoarthritis. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2002, 146(39): 1819-1823.
- Brief AA, Maurer SG, Di Cesare PE. Use of glucosamine and chondroitin sulfate in the management of osteoarthritis. *J Am Acad Orthop Surg*, 2001, 9(2): 71-78.
- Baici A, Horler D, Moser B, et al. Analysis of glycosaminoglycans in human serum after oral administration of chondroitin sulfate. *Rheumatol Int*, 1992, 12: 81-88.
- Conte A, Volpi N, Palmier L, et al. Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneimittelforschung*, 1995, 45: 918-925.
- Rovati LC. Clinical research in osteoarthritis: design and results of short-term and long-term trials with disease-modifying drugs. *Int J Tissue React*, 1992, 14: 243-251.
- Reichelt A, Forster KK, Fischer M, et al. Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arzneimittelforschung*, 1994, 44: 75-80.
- Buesi L. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 1998, 6(Suppl A): 31-36.
- Goldberg SH, Von Feldt JM, Lonner JH. Pharmacologic therapy for osteoarthritis. *Am J Orthop*, 2002, 31(12): 673-680.

(收稿日期: 2003-05-09 本文编辑: 李为农)