

· 综 述 ·

膝关节骨关节炎的治疗进展

包德明

(郑州大学第一附属医院, 河南 郑州 450052)

摘 要 膝关节骨关节炎是一种因关节软骨进行性破坏和继发性滑膜与骨质增生所导致的慢性非感染性炎症疾病,在中老年人群中发病率较高。随着我国人口老龄化的发展,该病的发病率呈逐年上升的趋势,严重影响到人们的工作和生活质量。目前治疗该病的方法较多,总体来说主要分为手术和非手术治疗两大类。目前尚未有一种有效的方法能够根治该病,因此探索出一种行之有效的疗法或治疗理念将成为今后新的研究方向。本文从非手术疗法、手术疗法和新兴疗法几个方面对膝关节骨关节炎的治疗进展进行综述,旨在为临床上治疗膝关节骨关节炎提供参考。

关键词 骨关节炎,膝 综述

膝关节骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种因关节软骨进行性破坏和继发性滑膜与骨质增生所导致的慢性非感染性炎症疾病,在中老年人群中发病率较高。随着我国人口老龄化的发展,该病的发病率呈逐年上升的趋势,严重影响人们的工作和生活质量。目前治疗该病的方法较多,总体来说主要分为手术和非手术治疗两大类。目前尚未有一种有效的方法能够根治该病,因此探索出一种行之有效的疗法或治疗理念将成为今后新的研究方向。现就近 10 年国内外治疗 KOA 的文献作一综述。

1 非手术疗法

1.1 口服非甾体类抗炎药物 前列腺素(prostaglandin, PG)除其本身有镇痛作用外,还能提高痛觉感受器对缓激肽等致痛物质的敏感性。因此,在炎症过程中,PG 的释放对炎症疼痛起到了放大作用。非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)是目前临床上治疗骨关节炎应用较多的药物,能够抑制合成 PG 所必需的环加氧酶(cyclooxygenase, COX),干扰 PG 合成。COX 有两种同工酶——COX-1 和 COX-2。NSAIDs 对 COX-2 的抑制作用为其治疗作用的基础,而对 COX-1 的抑制作用则成为其不良反应的原因。临床上常应用选择性 COX-2 抑制剂治疗 KOA。Bjorndal 等^[1]认为,NSAIDs 可以在短期内减轻 KOA 患者的疼痛,但是其对于胃肠道和心血管方面的不良反应也是不可忽视的;应用选择性 COX-2 抑制剂可以更有效地减小其不良反应,增加其临床疗效。胡萍^[2]研究认为,选择性 COX-2 抑制剂塞来昔布对消化系统的不良反应明显低于传统 NSAIDs,而

保留了 NSAIDs 对关节的治疗功效。在膝关节表面皮肤上涂擦 NSAIDs 类药物也可以达到缓解疼痛的目的。Simon 等^[3]研究表明,在膝关节局部涂抹双氯芬酸乳膏不仅没有胃肠道和心血管方面的不良反应,而且可以取得与口服双氯芬酸相同的治疗效果。Varadi 等^[4]认为,通过在患处敷贴布洛芬透皮贴不仅可以缓解疼痛,还有利于改善患者的生活质量。甚至还有学者认为,口服阿片类止痛药能够更有效地减轻 KOA 患者的疼痛症状,并且不良反应相对于 NSAIDs 类药物更小^[5]。笔者认为,淘汰不良反应大的消炎止痛类药物,采用安全有效的止痛类药物,变全身用药为局部用药将成为治疗 KOA 的新趋势。

1.2 膝关节腔内注射药物 膝关节腔内注射皮质激素、透明质酸、中药甚至臭氧也可以起到减轻症状的作用。透明质酸可以保护和润滑关节,减少摩擦,增强软骨细胞透明质酸和黏多糖的合成,降低促炎性介质和基质金属蛋白酶的活性,对免疫细胞也有调节的作用^[6]。膝关节腔内注射透明质酸在缓解膝关节疼痛方面与口服 NSAIDs 类药物相同,但在安全性方面,膝关节腔内注射透明质酸所引发的全身不良反应更小^[7]。皮质激素有抑制炎症反应的作用,可以起到止痛的作用,但不能阻止疾病的进展,而且膝关节腔注射大量的皮质激素可以引起骨关节病的发生。膝关节腔内注射激素应结合患者的具体情况,制定个性化的给药方案,如给予不同种类的激素、不同的剂量、不同的注射频次等^[8]。李勇光等^[9]研究发现,关节腔内注射臭氧能显著降低 KOA 实验兔软骨细胞中一氧化氮合酶及基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinase,

MMP-1)表达,这可能是关节腔内注射臭氧治疗骨性关节炎的重要机制之一。中药川芎嗪注射液可以改善膝关节局部血液循环,降低脂质过氧化物含量,提高超氧化物歧化酶活性,降低 KOA 患者疼痛程度,改善膝关节功能^[10]。

1.3 康复锻炼 KOA 患者由于关节疼痛活动受限,不仅易导致肌肉废用性萎缩,还可以通过神经反射使肌肉产生保护性抑制作用,最终导致 KOA 患者的肌力下降,屈膝、伸膝活动受限。科学的康复锻炼可以增强腿部肌肉的力量,增强膝关节的稳定性,防止大腿肌肉的萎缩,减缓骨关节炎的进展,减轻膝关节疼痛。黄岚峰等^[11]研究发现,KOA 患者进行等长性肌肉收缩股四头肌功能练习,能够明显缓解疼痛,改善膝关节活动度。蒋春国等^[12]研究发现,神经肌肉电刺激结合康复疗法能增强患侧肢体肌肉组织的耐力和肌力,治疗 KOA 具有显著的临床疗效。

1.4 中医药疗法 中医药疗法主要包括口服中药、推拿、针灸、中药熏洗、针刀疗法等。卢敏等^[13]采用藤黄健骨片(方含熟地黄、鹿衔草、骨碎补、肉苁蓉、淫羊藿等)治疗肾虚血瘀型 KOA,可以缓解膝关节疼痛,显著减少膝关节僵硬程度和改善膝关节生理功能。石瑛等^[14]采用口服抗骨增生合剂(方含黄芪、当归、牛膝、骨碎补、枸杞、土茯苓、忍冬藤、玉竹等)治疗肝肾不足、筋脉痹阻型 KOA,总体疗效和安全性与口服抗骨增生胶囊相当;但在缓解关节疼痛和改善患者日常活动能力方面,疗效优于口服抗骨增生胶囊。除口服中药治疗 KOA 外,采用滚法、点、揉、一指禅推法、拔伸、牵引等手法治疗 KOA,在临床上也取得了满意的疗效。谢培钧^[15]采用手法治疗 KOA 患者 28 例,总有效率 89%。对阳陵泉、阴陵泉、足三里、犊鼻穴、膝眼、昆仑、悬钟、三阴交、太溪等穴位进行针灸,也能取得较好的临床疗效。董翠华^[16]将 89 例 KOA 患者随机分为实验组和对照组,实验组采用针灸治疗,对照组采用口服双氯芬酸片治疗;治疗 1 个月后,实验组总有效率 93.48%,对照组总有效率 53.49%,实验组的临床疗效优于对照组。采用艾灸治疗 KOA 能够明显缓解疼痛,改善患者膝关节功能^[17]。针刀可以直接松解膝关节周围紧张、黏连、挛缩的软组织,解除血管、神经压迫,恢复膝关节及其周围的正常结构和毗邻关系,从而达到治疗膝关节肿痛和功能受限的目的。Lin 等^[18]研究表明,小针刀治疗 KOA 能够

抑制患者体内一系列炎症因子的表达,从而起到缓解症状的作用。此外,治疗 KOA 常用的中医药疗法还有中药熏洗、中药外敷等。孙勤^[19]采用中药熏洗和中药外敷治疗 KOA 患者 44 例,总有效率 96.5%。

1.5 综合疗法 综合疗法主要是指将上述 2 种或 2 种以上治疗方法相结合,以期较大幅度地提高治愈率,提高患者的生活质量。郑广程等^[20]研究表明,玻璃酸钠关节腔注射配合小针刀松解能明显改善 KOA 患者的膝关节功能,疗效优于口服芬必得胶囊配合外涂扶他林乳胶剂疗法,是治疗 KOA 的有效方法。原涛等^[21]研究认为,采用关节腔内注射透明质酸钠联合口服补肾活血药治疗 KOA,能够显著改善患者的生活质量和膝关节功能。苏泉等^[22]研究发现,采用针刺配合膝关节注射透明质酸钠及口服加减祛活寄生汤治疗 KOA,能有效消除膝关节疼痛,改善血液循环和关节内部环境,促进受损软骨修复或防止关节软骨进一步损坏;还能补益肝肾,强健筋骨,护元固本,标本兼治。

2 手术疗法

2.1 膝关节腔持续冲洗与清理术 膝关节腔持续冲洗术可以清除膝关节液中大量的炎性因子,改善膝关节内环境,使滑膜炎症迅速消退,从而改善临床症状。膝关节清理术可以切除增生的滑膜和骨赘、修整关节面、摘除游离体并对损坏的半月板予以修整,从而达到治疗的目的。王予彬等^[23]提出,关节镜下膝关节腔清理术虽然能够清除大量的炎性因子,但是由于 KOA 患者存在膝关节动力稳定结构的损害、肌力不平衡、膝关节本体感觉功能减退等问题,单纯采用关节镜下膝关节腔清理术并不能解决这些问题,且术后往往效果不佳;并认为应在行关节镜下膝关节腔清理术后同时进行康复训练,才能达到理想的效果。

2.2 胫骨高位截骨术 KOA 患者常伴有膝内翻或膝外翻,这将增加膝关节面的压力,导致关节软骨进一步磨损和韧带松弛。胫骨高位截骨术通过改变下肢不正常的力线,纠正内侧胫股关节的过度负荷,促进内侧关节软骨修复,同时截骨可以使骨内压降低,血液循环改善,从而消除或减轻膝关节疼痛,减缓膝关节退行性改变。李瑞等^[24]采用胫骨高位截骨 Giebel 钢板内固定治疗 KOA 并膝内翻患者 38 例,总有效率 85.1%。然而截骨术只是一种姑息治疗 KOA 的方法,并不能彻底根治该病,而且很多患者在行截

骨术后病情依然会继续进展,最终结果往往需要行全膝关节置换术^[25]。

2.3 膝关节单髁置换术 膝关节单髁置换术主要适用于膝关节单间室的骨关节炎或骨坏死患者以及放射学检查提示对侧间隔可以保留且髌股关节未受累或只是轻度退变者。膝关节单髁置换术具有手术损伤小、可较好地保留骨量、手术时间短、康复快、住院时间短、失血量少、费用低及并发症少的优点,但手术较复杂,失败率较高。患者的选择和假体的设计是决定膝关节单髁置换术成功的关键因素。若术者能够把握好膝关节单髁置换术的适应证,在临床上仍能取得满意的疗效。康凯等^[26]采用膝关节单髁置换术治疗中年膝关节内侧间室骨关节炎患者 19 例,其中中期疗程满意,术后随访 5 年假体生存率达 91.7%。

2.4 髌股关节置换术 髌股关节置换术主要适用于年轻或活动量较大的单纯髌股关节骨关节炎患者。髌股关节置换术不累及胫股关节,截骨量少,不仅能改善髌前疼痛症状,而且基本上不会影响日后再行全膝关节置换术;但是该手术尚有一些问题值得深入研究和进一步完善,如如何完善假体设计使之更加接近生理状态下的髌股关节活动轨迹等;该手术技术难度较高,对手术适应证和患者的选择要求较严格^[27]。髌股关节置换术后髌股关节的不稳定往往是造成手术失败的主要原因,因此术前应对患者进行全面的评估,术中应精细操作。Lonner 等^[28]认为,髌股关节置换术后出现胫骨与股骨关节面的磨损是导致手术失败需行二次手术的最主要原因。

2.5 全膝关节置换术 全膝关节置换术对于重度 KOA 患者具有较好的疗效,其假体 10 年生存率能够达到 95% 以上^[29]。此类手术的疗效主要取决于手术的技术,尤其以截骨术和软组织松解术最为重要。

3 新兴疗法

3.1 基因治疗 有研究表明人类膝、髋关节骨关节炎的易感基因有 GDF-5、7q22 locus、MCF2L、DOT1L、NCOA3 等,但是需要进一步的实验验证它们之间的相关性,并确定准确的基因位点,这将为基因治疗 KOA 打开一片新的天地^[30]。

3.2 一氧化氮 一氧化氮(nitric oxide, NO)在软骨中进行代谢后会激活金属蛋白酶,介导软骨细胞的凋亡,促进软骨细胞的炎症应答,对骨关节炎的进展起到了促进的作用^[31]。但是有研究表明,产生 NO 的供

体如亚硝酸盐,可以抑制前列腺素,增加胶原的合成和抑制凋亡,从而起到对关节的保护作用^[32]。但是产生上述结果的具体机理至今尚不清楚,需进一步研究证实。如何利用好 NO 这把双刃剑,对于 KOA 的治疗有着重要的意义。

3.3 金属蛋白酶抑制剂 关节软骨的主要成分是蛋白聚糖含量较高的 II 型胶原蛋白,而 II 型胶原蛋白在体内大部分是被 MMP 所降解^[33],因此通过抑制 MMP 的功能可以达到保护软骨、治疗 KOA 的效果。Chevalier 等^[34]研究发现,人体血浆内基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloprotease-1, TIMP-1)的水平与 KOA 的进展有着很大的关系, TIMP-1 的含量越低,预示着膝关节腔狭窄进展的越快。这说明 TIMP-1 不仅具有治疗的作用,而且还具有指导预后的效果。因此,采用人工合成 TIMP-1 治疗 KOA 将成为今后的一个主要研究方向。

4 结 语

目前临床上治疗 KOA 的方法较多,主要有非手术和手术治疗两大类方法,但效果不一,尚无一种有效的方法能够彻底治愈该病。虽然有很多学者采用综合疗法或中西医结合治疗该病,在临床上取得了一定的临床疗效,但是由于对 KOA 的病因及其发病机制尚不完全清楚,目前临床上对于该病还缺乏有效的治疗手段。随着分子生物学和基因工程技术的发展,利用基因和生物技术治疗 KOA,将成为新的研究方向,将为 KOA 的治疗带来新的突破。

5 参考文献

- [1] Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials[J]. BMJ, 2004, 329(7478): 1317.
- [2] 胡萍. 塞来昔布治疗膝骨关节炎疗效观察[J]. 中国当代医药, 2011, 18(22): 58-59.
- [3] Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, et al. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis[J]. Pain, 2009, 143(3): 238-245.
- [4] Varadi G, Zhu Z, Blattler T, et al. Randomized clinical trial evaluating transdermal Ibuprofen for moderate to severe knee osteoarthritis[J]. Pain Physician, 2013, 16(6): 749-762.
- [5] Miki K, Hashimoto R, Shi K, et al. Opioid therapy for knee

- osteoarthritis and postoperative persistent pain after knee arthroplasty[J]. *Rheumatology*, 2014, 53(10): 1723 - 1724.
- [6] 李化光, 刘华, 杨新明, 等. 透明质酸对人骨关节炎软骨细胞保护机制的探讨[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(7): 1040 - 1042.
- [7] Ishijima M, Nakamura T, Shimizu K, et al. Intra-articular hyaluronic acid injection versus oral non-steroidal anti-inflammatory drug for the treatment of knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, open-label, non-inferiority trial[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(1): 18.
- [8] Douglas RJ. Corticosteroid injection into the osteoarthritic knee: drug selection, dose, and injection frequency[J]. *Int J Clin Pract*, 2012, 66(7): 699 - 704.
- [9] 李勇光, 郑婧, 高宇, 等. 臭氧对骨性关节炎实验兔软骨细胞 iNOS 及 MMP-1 表达的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2012, 34(6): 472 - 473.
- [10] 江浪清, 胡玉祥. 川芎嗪注射液在膝关节骨性关节炎疼痛急性加重治疗中的应用[J]. *中国中医急症*, 2013, 22(1): 139 - 140.
- [11] 黄岚峰, 赵劲松, 张延哲, 等. 等长性肌肉收缩股四头肌功能练习治疗膝关节骨性关节炎[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6(17): 5030 - 5033.
- [12] 蒋春国, 崔瑞花, 李社玲. 神经肌肉电刺激结合康复疗法治疗膝关节骨性关节炎的疗效观察[J]. *中国康复医学杂志*, 2014, 29(4): 354 - 356.
- [13] 卢敏, 张波, 邹震, 等. 藤黄健骨片治疗膝关节骨性关节炎肾虚血瘀证的多中心临床观察[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2012, 20(7): 14 - 16.
- [14] 石瑛, 庞坚, 王翔, 等. 口服抗骨质增生合剂治疗膝关节性关节炎的临床研究[J]. *中医正骨*, 2014, 26(7): 8 - 12.
- [15] 谢培钧. 手法治疗膝关节骨性关节炎 28 例[J]. *甘肃中医学院学报*, 2005, 22(2): 35 - 36.
- [16] 董翠华. 探讨膝关节骨性关节炎进行针灸治疗的效果[J]. *中外健康文摘*, 2013(44): 97 - 98.
- [17] Zhao L, Cheng K, Wang L, et al. Effectiveness of moxibustion treatment as adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(3): 133.
- [18] Lin M, Li X, Liang W, et al. Needle-knife therapy improves the clinical symptoms of knee osteoarthritis by inhibiting the expression of inflammatory cytokines[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(4): 835 - 842.
- [19] 孙勤. 中药外治膝关节骨性关节炎的体会[J]. *中外健康文摘*, 2013, 10(11): 401 - 402.
- [20] 郑广程, 郑海伟, 张国辉, 等. 玻璃酸钠关节腔注射配合小针刀松解治疗膝关节炎疗效观察[J]. *中医正骨*, 2012, 24(1): 15 - 17.
- [21] 原涛, 章祖林. 透明质酸钠联合补肾活血方药改善膝关节炎患者生活质量的调查研究[J]. *中医正骨*, 2013, 25(5): 25 - 27.
- [22] 苏泉, 鲁光钱. 针刺配合关节腔注射和中药内服治疗膝关节炎 53 例[J]. *中医正骨*, 2014, 26(5): 35 - 36, 38.
- [23] 王予彬, 朱文辉. 膝关节骨性关节炎关节镜下清理术, Yes or No? [J]. *中国微创外科杂志*, 2012, 12(1): 12 - 13.
- [24] 李瑞, 宋德臣, 张有磊, 等. 胫骨高位截骨治疗膝关节骨性关节炎并膝内翻[J]. *实用骨科杂志*, 2013, 19(12): 1081 - 1084.
- [25] Stukenborg - Colsman C, Wirth CJ, Lazovic D, et al. High tibial osteotomy versus unicompartmental joint replacement in unicompartmental knee joint osteoarthritis: 7 - 10 - year follow - up prospective randomised study[J]. *Knee*, 2001, 8(3): 187 - 194.
- [26] 康凯, 高石军, 郑晓佐, 等. 单髁置换术治疗中年膝关节内侧间室骨关节炎的中期疗效[J]. *中华骨科杂志*, 2014, 34(6): 638 - 644.
- [27] 李其一, 林进, 邱贵兴, 等. 髌股关节置换术治疗严重髌股关节炎的中远期疗效[J]. *中华骨科杂志*, 2010, 30(6): 539 - 543.
- [28] Lonner JH, Bloomfield MR. The clinical outcome of patellofemoral arthroplasty[J]. *Orthop Clin North Am*, 2013, 44(3): 271 - 280.
- [29] 徐辉. 全膝关节置换在膝关节重建中的应用及技术要求[J]. *中华损伤与修复杂志: 电子版*, 2013, 8(5): 458 - 460.
- [30] Gonzalez A. Osteoarthritis year 2013 in review: genetics and genomics[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(10): 1443 - 1451.
- [31] 胡金玺, 曾伟, 罗远明, 等. 纤维连接蛋白降解产物对软骨破坏作用机制研究进展[J]. *国际骨科学杂志*, 2008, 29(2): 81 - 82, 85.
- [32] Abramson SB. Osteoarthritis and nitric oxide[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16 suppl 2, 2(2): 15 - 20.
- [33] Sondergaard BC, Henriksen K, Wulf H, et al. Relative contribution of matrix metalloproteinase and cysteine protease activities to cytokine - stimulated articular cartilage degradation[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14(8): 738 - 748.
- [34] Chevalier X, Conrozier T, Gehrman M, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase - 1 (TIMP - 1) serum level May predict progression of hip osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2001, 9(4): 300 - 307.