

膝关节的治疗进展

张杰¹, 王人彦², 张玉柱²

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江省杭州市富阳中医骨伤医院, 浙江 杭州 311400)

摘要 膝关节炎临床较为常见, 严重时可引起膝关节疼痛及运动功能障碍, 其发病机制目前尚不明确。主要治疗方法包括健康教育、针灸、针刀、推拿、理疗等非药物疗法, 中药内服和外用、西药内服和注射等药物治疗, 关节冲洗及关节镜术、截骨矫形术、关节置换术、关节软骨修复术、组织工程技术、骨髓间充质干细胞移植术等手术疗法, 基因治疗等新型疗法。本文就膝关节炎的治疗方法进行了综述。

关键词 骨关节炎; 膝; 综述

膝关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 临床较为常见, 严重时可引起关节疼痛及运动功能障碍, 其发病机制目前尚不明确, 一般认为是力学和生物学因素共同作用导致软骨细胞、细胞外基质及软骨下骨三者降解和合成正常耦联失衡的结果^[1]。KOA 的发生与患者的年龄、性别等因素有关, 65 岁以上男性的发病率为 60%、女性为 70%, 而肥胖患者更易出现该病^[2-3]。目前 KOA 的治疗原则是非药物疗法与药物治疗相结合, 必要时采用手术疗法, 现将其近年来的治疗方法综述如下。

1 非药物疗法

1.1 健康教育 向患者普及与 KOA 有关的知识, 使其了解各项注意事项, 以正确的态度对待疾病, 保持良好的生活习惯, 积极进行功能锻炼。

1.2 针灸、针刀及推拿 针灸可通过对特定穴位的刺激, 起到改善微循环的作用; 小针刀可以松解膝关节周围软组织, 起到松解黏连、剥离瘢痕的作用; 推拿能够促进局部血液循环, 可以起到解除肌肉痉挛、滑利关节的作用。丁方平等^[4]采用小针刀配合手法松解治疗 KOA 患者 100 例, 效果良好; 认为该法操作简单、疗效确切、无不良反应, 容易被患者接受。

1.3 理疗 常用方法包括电疗、磁疗、红外线照射、超声波及离子导入法等, 具有操作简单、效果明显等优点。

2 药物疗法

2.1 中药治疗 KOA 属于中医“痹症”范畴。《素

问·痹论》曰:“风寒湿三气杂至, 合而为痹也”;《素问·长刺节论》曰:“病在骨, 骨重不可举, 骨髓酸痛, 寒气至, 名曰骨痹。”中医学认为肝肾不足、正气亏虚是本病发生的根本原因, 风寒湿邪入侵, 痰浊内蕴, 瘀血阻滞经络为标, 即“本虚标实”。目前本病的中医药治疗尚无统一标准, 临床辨证分型及治疗方法各异, 但均取得较好疗效^[5-9]。孟春等^[10]采用加味四妙散配合张氏百草膏治疗 KOA 患者 356 例, 结果疼痛缓解明显、关节功能恢复良好。KOA 的中药外用包括熏洗、熏蒸、敷贴、热熨及中药离子导入等。王庆甫等^[11]采用超声电导透射通络止痛中药治疗 KOA, 镇痛效果良好, 认为该法疗效好、不良反应少, 可以促进膝关节功能恢复。

2.2 西药治疗

2.2.1 镇痛药 疼痛症状较轻时首选对乙酰氨基酚, 中、重度疼痛首选环氧化酶-2 抑制剂, 阿片类镇痛药由于潜在成瘾性因此最后选择^[3]。非甾体类抗炎药目前应用范围最为广泛, 可以明显缓解 KOA 疼痛症状, 但不良反应较多, 容易出现胃肠道损伤^[12]。昔布类镇痛药虽然胃肠道损伤少于传统非甾体类抗炎药, 但却容易引起心血管疾病^[13-15]。

2.2.2 软骨保护剂 此类药物起效缓慢, 又称为慢作用药物, 可以防止软骨的降解或促进软骨的合成, 常用药物包括硫酸氨基葡萄糖、硫酸软骨素、双醋瑞因、他汀类药物、降钙素及维生素等^[16]。欧洲国家把硫酸氨基葡萄糖作为治疗 KOA 的首选处方药物, 认为其能延迟或逆转骨关节炎的病理改变^[17]。硫酸软骨素可以减轻关节疼痛、改善关节功能, 在发达国家应用较为普遍^[18]。双醋瑞因是一种大黄提取物, 通过抑制金属蛋白酶活性及稳定溶酶体膜发挥抗炎及

基金项目: 浙江省重点科技创新团队计划资助项目 (2011R50022 - 15)

通讯作者: 王人彦 E-mail: zjfygsyy@aliyun.com

保护关节软骨作用。他汀类药物可以降低 KOA 的发病率,延缓其病情发展^[19]。降钙素也可以延缓关节软骨退变^[20]。维生素辅助治疗 KOA,有助于缓解疼痛症状。

2.2.3 基质金属蛋白酶抑制剂 在骨关节炎的发病过程中,基质金属蛋白酶的活性增强,在骨损伤中起关键作用^[21]。组织金属蛋白酶抑制剂是基质金属蛋白酶的天然抑制物,可有效防止 KOA 的病情发展^[22]。

2.2.4 西药注射 关节腔内注射可以使药物直达病灶局部,能快速消除炎症刺激、阻断病理反射的发生和发展,临床常用药物包括玻璃酸钠、糖皮质激素和生长抑素等。玻璃酸钠应用较为普遍,糖皮质激素抗炎作用明显,两者均能有效缓解关节疼痛和肿胀,但注射本身可损害软骨,因此不宜反复使用。

3 手术疗法

3.1 关节冲洗及关节镜术 关节冲洗可以清除膝关节内病变组织、减轻关节内压力、改善关节功能,适用于早中期 KOA 的治疗。关节镜术治疗 KOA 虽然有一定疗效,但效果不一。

3.2 截骨矫形术 截骨矫形术可以恢复下肢关节的正常力线,能够减轻关节解剖间室的负荷,适用于 60 岁以下及膝关节单间室骨关节炎的患者,随着关节置换术的日益成熟,该术式已经较少使用。

3.3 关节置换术 膝关节置换是治疗严重 KOA 的主要手术方法,可以有效缓解疼痛、改善关节功能^[23]。单髁置换适用于单间室的骨关节炎患者,全膝关节置换适用于 60 岁以上、全膝关节严重病变的患者。由于关节假体有一定的使用寿命,磨损后需要再次更换,因此术前应明确告知患者相关注意事项。全膝关节置换术后应早期进行锻炼,防止组织黏连及关节僵硬,促进膝关节功能恢复。

3.4 关节软骨修复术

3.4.1 骨髓刺激术及微骨折术 骨髓刺激术是软骨修复技术中的一种,通过在软骨下骨上钻孔产生的修复组织覆盖软骨缺损,手术并发症较多,且远期疗效并不明显^[24]。微骨折术是骨髓刺激术的改良手术,通过关节镜移除受损软骨,然后在软骨下骨上钻孔使骨髓干细胞通过血液到达软骨缺损处,最终形成纤维软骨充填软骨缺损,虽然效果良好,但受患者的年龄和软骨缺损面积等因素限制^[25]。

3.4.2 软骨细胞移植术及软骨移植术 软骨细胞移

植术及软骨移植术均包括自体移植和异体移植。自体软骨细胞移植采用关节镜由自体健康软骨细胞取样后进行组织培养,然后将培养的软骨细胞注入关节软骨缺损部位,并以骨膜瓣覆盖缝紧;自体软骨移植指将非负重区软骨转移到负重区修复软骨缺损^[26]。异体软骨移植术虽然来源广泛,但排斥反应较大;自体软骨移植来源有限,容易造成供区缺损^[27]。

3.5 组织工程技术 组织工程技术是指从组织中分离出种子细胞并在体外进行培养扩增,然后将其种植于可降解的生物支架材料上,形成细胞—生物材料复合物,最后移植到软骨缺损部位。基质诱导自体软骨细胞移植术为退变的膝关节软骨再生修复提供了可能,但不适用于较大面积的软骨缺损^[28]。

3.6 骨髓间充质干细胞移植术 骨髓间充质干细胞是一种具有高度自我更新能力和多向分化潜能的细胞,具有多向分化、低免疫原性和免疫调节功能,常用于免疫调节、减轻炎症反应和损伤修复,但是该技术尚缺乏统一鉴定标准,如种子细胞的保存、产生的软骨组织的生物力学性能等^[29-30]。吕晓霞等^[31]采用自体骨髓间充质干细胞移植治疗 KOA,效果良好,认为该法并发症较少,而且能够提高关节功能,适用于治疗早期 KOA 患者。

4 基因疗法

基因治疗是指将外源正常基因导入靶细胞以纠正或补偿因基因缺陷和异常引起的疾病,KOA 的基因治疗包括控制参与软骨降解的因子合成(抗分解代谢)及提高软骨修复基因的表达(合成代谢)^[32]。细胞因子在 KOA 发病过程中起主要作用的有 IL-1、IL-6 和 TNF- α ,临床常用 IL-1Ra、IL-10、IL-13 进行基因治疗^[33]。基因治疗虽然效果良好,但是存在基因在体内的表达难以控制、载体的选择及安全性、细胞的分离与扩增等问题,目前多处于动物实验研究阶段。

5 小结

KOA 的治疗目前尚无统一标准,内源性激素、细胞因子、自身免疫、氧自由基清除剂、超氧化物歧化酶、聚蛋白多糖酶及软骨下骨和软骨钙化层结构也是治疗 KOA 的研究热点^[34-38]。KOA 早期临床症状不明显,可加强健康教育,并采用中药内服与外用、针灸、针刀、推拿及理疗和西药治疗,延缓病程进展;中期临床症状较为明显,应采用非药物疗法和药物疗法

综合治疗,必要时采用膝关节冲洗及关节镜术治疗;晚期膝关节严重退变,各项临床症状加重,在正规非手术治疗无效的情况下可采用手术治疗,必要时进行膝关节置换。

6 参考文献

- [1] Berenbaum F. New horizons and perspectives in the treatment of osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2008, 10 Suppl 2: S1.
- [2] Sarzi - Puttini P, Cimmino MA, Scarpa R, et al. Osteoarthritis: an overview of the disease and its treatment strategies [J]. Semin Arthritis Rheum, 2005, 35(1 Suppl 1): 1 - 10.
- [3] 谢进, 韩晋, 王伊文, 等. 膝关节骨性关节炎药物治疗 [J]. 中国医药指南, 2010, 8(10): 38 - 40.
- [4] 丁方平, 王人彦, 张玉柱, 等. 小针刀配合手法松解治疗膝骨关节炎的临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(4): 1275 - 1277.
- [5] 涂杨茂, 张朝驹. 中医辨证治疗膝关节骨性关节炎 [J]. 中国医药导报, 2006, 3(26): 113.
- [6] 莫少庸. 内外合治结合辨证用药治疗膝关节骨性关节炎 89 例 [J]. 新中医, 2000, 32(6): 28.
- [7] 王少山, 张世华, 邱红明, 等. 骨病中西医诊疗学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2001: 347.
- [8] 曹向阳, 李无阴, 郭艳锦, 等. 壮筋活血汤治疗膝骨性关节炎 152 例 [J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(6): 30 - 31.
- [9] 许书亮, 苏友新, 林俊仁. 骨炎汤治疗膝骨性关节炎 158 例临床研究 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2001, 9(1): 45 - 46.
- [10] 孟春, 陈金洪. 加味四妙散合张氏百草膏治疗退行性膝关节炎 [J]. 中医正骨, 2002, 14(4): 49.
- [11] 王庆甫, 祁印泽, 陈兆军, 等. 超声电导透射通络止痛中药外治膝骨性关节炎的临床观察 [J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(4): 283 - 285.
- [12] 陈玺. 非甾体类消炎药不良反应的相关研究 [J]. 中国实用医药, 2010, 5(2): 11 - 13.
- [13] Singh G, Fort JG, Goldstein JL, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS - I Study [J]. Am J Med, 2006, 119(3): 255 - 266.
- [14] Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Cyclo - oxygenase - 2 selective inhibitors and nonsteroidal anti - inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2007, 8: 73.
- [15] Bijlsma JW. Withdrawal of rofecoxib: a sign to be careful with coxibs in patients with increased cardiovascular risk [J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2004, 148(44): 2162 - 2164.
- [16] Krzeski P, Buckland - Wright C, Bálint G, et al. Development of musculoskeletal toxicity without clear benefit after administration of PG - 116800, a matrix metalloproteinase inhibitor, to patients with knee osteoarthritis: a randomized, 12 - month, double - blind, placebo - controlled study [J]. Arthritis Res Ther, 2007, 9(5): R109.
- [17] Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) [J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62(12): 1145 - 1155.
- [18] Monfort J, Martel - Pelletier J, Pelletier JP. Chondroitin sulphate for symptomatic osteoarthritis: critical appraisal of meta-analyses [J]. Curr Med Res Opin, 2008, 24(5): 1303 - 1308.
- [19] Riddle DL, Moxley G, Dumenci L. Response to comments in: Statin use is associated with reduced incidence and progression of knee osteoarthritis in the Rotterdam study by Clockaerts et al [J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(6): e12.
- [20] 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.
- [21] 蒋明, AVID YU, 林孝义, 等. 中华风湿病学 [M]. 北京: 华夏出版社, 2004: 1296 - 1297.
- [22] 吴琼华, 陈正形. 基质金属蛋白酶与腰椎间盘突出变 [J]. 国外医学: 骨科学分册, 2002, 23(2): 93 - 96.
- [23] 喻晶晶, 石晓兵. 膝骨关节炎的诊疗及其进展 [J]. 骨科, 2012, 3(1): 55 - 56.
- [24] Beiser IH, Kanat IO. Subchondral bone drilling: a treatment for cartilage defects [J]. J Foot Surg, 1990, 29(6): 595 - 601.
- [25] Breinan HA, Martin SD, Hsu HP, et al. Healing of canine articular cartilage defects treated with microfracture, a type - II collagen matrix, or cultured autologous chondrocytes [J]. J Orthop Res, 2000, 18(5): 781 - 789.
- [26] 张力, 聂林. 骨关节炎的外科治疗 [J]. 山东医药, 2011, 51(43): 109 - 110.
- [27] Lee CR, Grodzinsky AJ, Hsu HP, et al. Effects of harvest and selected cartilage repair procedures on the physical and biochemical properties of articular cartilage in the canine knee [J]. J Orthop Res, 2000, 18(5): 790 - 799.
- [28] Steinert AF, Ghivizzani SC, Rethwilm A, et al. Major biological obstacles for persistent cell - based regeneration of articular cartilage [J]. Arthritis Res Ther, 2007, 9(3): 213.

(下转第 73 页)

分为内服和外用 2 类。内服散剂一般以温开水冲服,量小者亦可直接吞服。外用散剂一般外敷在创面或患病部位。散剂未进行任何提取,不改变药物的化学性质,且服用方便,适合现代社会的生活节奏^[14-15]。尤其是中老年患者,同时患有数种疾病,往往需要服用大量的药物,散剂更易于让患者接受。

典型病例(石筱山医案):患者,女,40 岁,初诊 1961 年 8 月 20 日。胸胁隐隐掣痛 1 年余,左肋疼痛较甚,有胸胁损伤病史。证属气血不和,治以理气活血之法。方药:黄芪 9 g、川贝母 9 g、川郁金 9 g、白芨片 6 g、炒蒲黄 6 g、降香片 6 g。上药共研极细末,每日 4 g,分 2 次用温开水调服。服药 2 周后,疼痛明显缓解。原方去白芨,加干地黄 9 g,用法同上,服药 2 周后,症状基本消失。

6 小 结

丰富的剂型对中医药的发展起到了重要的作用,石氏伤科在中医整体观的指导下,用药重视方随证变、药随病异,并通过长期的实践积累总结出了多种剂型的验方,丰富了中药治疗骨伤科疾病的内涵。

7 参考文献

- [1] 罗宇,宋芳. 浅谈中药药效的影响因素[J]. 黑龙江医药, 2010,23(2):236.
- [2] 李仁德,宋镇星. 汤剂优势及改革思路之我见[J]. 中国医药学报,2002,17(7):388-389.
- [3] 石印玉、陆品兰、石鉴玉,等. 石筱山、石幼山治伤经验及验方选[M]. 上海:上海中医药大学出版社,1999:8-9.
- [4] 郭国富,陈天朝. 略论中药丸剂战略优势[J]. 中医学报, 2010,27(8):990-992.
- [5] 王娟,狄留庆,单进军. 中药传统丸剂的释药特点与机制分析[J]. 中成药,2012,34(4):723-725.
- [6] 李学林,刘瑞新. 试论“丸者,缓也”[J]. 中国药房,2008, 19(24):1917-1918.
- [7] 石瑛,吴建康,徐震球,等. 补肾活血法在骨质疏松骨折早期运用的临床观察[J]. 上海中医药大学学报,2007, 21(4):23-25.
- [8] 毛水泉. 浅谈膏方“治未病”的临床体会[J]. 中华中医药杂志,2010,25(1):70-71.
- [9] 华浩明. 膏方历史源流及现代进展概要[J]. 江苏中医药,2006,27(11):1-2.
- [10] 石印玉工作室. 石筱山、石幼山医案合集[M]. 上海:上海科学技术出版社,2010:226.
- [11] 刘炜,郝桂荣. 论膏方及其临床运用[J]. 辽宁中医药大学学报,2008,10(12):50-51.
- [12] 厉军. 浅谈酒剂对中药药效的影响[J]. 山东医药工业, 2001,20(2):37-39.
- [13] 孙希峰,王雷. 浅谈酒对中药药效的影响[J]. 河北中医, 2004,26(4):276.
- [14] 石瑛,石印玉. 石印玉运用清热活血法治疗劳损性腰痛验案 1 则[J]. 上海中医药杂志,2009,43(3):11-12.
- [15] 李德敏. 散剂中成药临床运用与新药开发[J]. 四川中医,2006,24(2):47-49.
- (2015-06-24 收稿 2015-08-27 修回)
- (上接第 70 页)
- [29] Ren G, Zhang L, Zhao X, et al. Mesenchymal stem cell - mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide[J]. Cell Stem Cell, 2008, 2 (2):141-150.
- [30] 丁志,杨松林. 间充质干细胞生物学特性及其分化潜能[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2011,15(1):147-150.
- [31] 吕晓霞,黄诚,尹至,等. 自体骨髓间充质干细胞移植对膝骨性关节炎的疗效观察[J]. 中华细胞与干细胞杂志:电子版,2015,5(2):28-32.
- [32] Gelse K, Aigner T, Stove J, et al. Gene therapy approaches for cartilage injury and osteoarthritis[J]. Curr Med Chem, 2005,4(3):265-279.
- [33] Frisbie DD, Ghivizzani SC, Robbins PD, et al. Treatment of experimental equine osteoarthritis by in vivo delivery of the equine interleukin - 1 receptor antagonist gene[J]. Gene Ther, 2002,9(1):12-20.
- [34] 王晶,肖德明. 性激素与骨关节炎[J]. 中华骨科杂志, 2001,21(1):50-52.
- [35] Kinne RW, Liehr T, Beensen V, et al. Mosaic chromosomal aberrations in synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and other inflammatory joint diseases[J]. Arthritis Res, 2001,3(5):319-330.
- [36] Chua KH, Aminuddin BS, Fuzina NH, et al. Insulin - transferrin - selenium prevent human chondrocyte dedifferentiation and promote the formation of high quality tissue engineered human hyaline cartilage[J]. Eur Cell Mater, 2005, 9:58-67.
- [37] Majumdar MK, Askew R, Schelling S, et al. Double-knockout of ADAMTS-4 and ADAMTS-5 in mice results in Physiologically normal animals and prevents the progression of osteoarthritis[J]. Arthritis Rheum, 2007,56(11):3670-3674.
- [38] Goldring MB, Goldring SR. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010,1192:230-237.
- (2015-07-06 收稿 2015-09-14 修回)