

# 双膦酸盐治疗骨关节炎的作用机制及应用前景

邵威捷<sup>1</sup>, 吴聪<sup>1</sup>, 何帮剑<sup>2</sup>, 童培建<sup>2</sup>, 肖鲁伟<sup>2</sup>

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006)

**摘要** 骨关节炎(osteoarthritis, OA)是临床常见的慢性退行性疾病,该病常累及膝关节、髋关节、脊柱等部位,是导致中老年人活动能力下降和运动功能障碍的主要原因之一。双膦酸盐(bisphosphonates, BPs)是治疗骨质疏松症的常用药物,具有抑制破骨细胞活性等特点,近年来诸多学者认为 BPs 有治疗 OA 的潜力。本文概述了 BPs 对 OA 相关细胞的作用,对 BPs 治疗 OA 的抗炎和镇痛作用机制、BPs 在 OA 治疗中的应用前景进行了综述。

**关键词** 二膦酸盐(酯)类;骨关节炎;综述

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是以关节软骨破坏、软骨下骨硬化或囊性变、骨质或滑膜增生为主要病理特点的骨科常见病。近年来,我国 OA 的患病率呈逐渐上升趋势,且患病群体呈逐渐年轻化趋势<sup>[1]</sup>。目前治疗 OA 的常用药物包括非甾体类抗炎药、氨基葡萄糖、玻璃酸钠等,然而这些药物对于伴有软骨下骨损伤的 OA 患者治疗效果并不理想。部分 OA 患者,尤其是膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)患者,常伴有软骨下骨骨髓水肿,膝部疼痛症状较为明显,但是目前并无针对此类患者的特效药物<sup>[2]</sup>。此外,对于合并骨质疏松症(osteoporosis, OP)的 OA 患者,也面临无特效药的困境。因此在 OA 的个体化治疗方面,应用更具针对性的药物显得尤为重要。双膦酸盐(bisphosphonates, BPs)是治疗 OP 的常用药物,近年来诸多学者认为该药在 OA 的个体化治疗方面有良好的应用前景。本文对 BPs 治疗 OA 的作用机制及应用前景综述如下。

## 1 BPs 对 OA 相关细胞的作用

BPs 是治疗各种骨代谢性疾病尤其是 OP 和转移性骨病的常用药物。目前 BPs 共有 3 代,第 1 代 BPs 呈 P-C-P 结构,代表性药物是依替膦酸二钠和氯膦酸二钠;第 2 代 BPs 的结构特点是侧链含有氨基,代表性药物是帕米膦酸二钠和阿仑膦酸钠;第 3 代 BPs 是具有杂环结构的含氮 BPs,代表性药物是利塞膦酸钠和唑来膦酸钠。目前 OA 的具体发生机制尚未完全明确,可能与转化生长因子- $\beta$  通路、Wnt/ $\beta$ -catenin

通路、雷帕霉素靶蛋白信号通路等有关<sup>[3]</sup>。与 OA 有关的细胞主要包括成骨细胞、破骨细胞、软骨细胞及骨髓间质干细胞等,而 BPs 可在一定条件下抑制破骨细胞活性,促进成骨细胞增殖,保护软骨细胞,并促进骨髓间质干细胞向成骨细胞分化。由于 BPs 的主要靶向细胞为破骨细胞<sup>[4]</sup>,BPs 对破骨细胞的作用也被认为是其治疗 OA 的主要依据。由此推断,BPs 可能通过调控与 OA 有关的细胞而发挥治疗作用。

**1.1 BPs 对破骨细胞的作用** BPs 具有与骨骼中羟基磷灰石骨矿物高亲和力的特点,因此在体内选择性地靶向骨骼而非软组织<sup>[5]</sup>。BPs 与骨矿物质结合后,破骨细胞可在微环境中通过骨吸收过程释放并内化大量 BPs。虽然成骨细胞、树突状细胞和内皮细胞也会受 BPs 的影响,但这些细胞无法通过酸化骨表面以释放 BPs,且内化 BPs 的能力低于破骨细胞,因此破骨细胞是受 BPs 影响最大的骨细胞。不同类型 BPs 对破骨细胞的作用机制也不同。按照 BPs 的侧链结构可将其大致分为 2 种类型:①侧链不含氮的 BPs。主要为第 1 代 BPs,具有细胞毒性。该类 BPs 被破骨细胞吸收后,其 P-C-P 基团会在氨酰 tRNA 合成酶的催化下取代三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的  $\beta$  和  $\gamma$ -磷酸基团,由此产生不可水解的 ATP 类似物,而具有潜在细胞毒性的 ATP 类似物会在细胞质中逐渐累积,从而通过抑制 ATP 依赖性细胞酶(如线粒体腺嘌呤核苷酸转位酶)的活性调控破骨细胞的凋亡<sup>[6]</sup>。②侧链含氮的 BPs。主要为第 2 代和第 3 代 BPs。该类 BPs 主要通过抑制蛋白质的异戊二烯化过程引起破骨细胞凋亡。该类 BPs 的空间位阻较大,无

法进入细胞质内,需要以甲羟戊酸途径中的法尼基焦磷酸合酶为靶点发挥作用<sup>[6-7]</sup>。小乌苷三磷酸(guanosine triphosphate, GTP)酶是破骨细胞内的重要信号蛋白,可调节骨吸收所必需的多种细胞过程<sup>[8]</sup>,而且小 GTP 酶翻译后修饰可干扰破骨细胞的细胞骨架<sup>[9]</sup>。此外,该类 BPs 也可通过抑制 ATP 依赖性细胞内酶的活性而调控破骨细胞的凋亡<sup>[7,10]</sup>。

**1.2 BPs 对成骨细胞的作用** BPs 对成骨细胞的作用主要体现在其低浓度下促进成骨细胞的增殖,而这与钙通道的开放和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)的激活有关<sup>[11]</sup>。BPs 通过打开连接蛋白 43 半通道激活 ERK, ERK 被激活后可作用于 p90 核糖体 S6 激酶,最终造成促凋亡蛋白 Bad 被磷酸化而失活<sup>[7]</sup>。Baba 等<sup>[12]</sup>研究发现,唑来膦酸钠可抑制成骨细胞的分化和活力,而依替膦酸钠的作用与之相反。Plotkin 等<sup>[13]</sup>研究发现,高浓度的 BPs 具有降低成骨细胞功能和存活率的作用。Lotz 等<sup>[14]</sup>研究发现,阿仑膦酸钠在最高浓度时对成骨细胞的抑制作用最强,在最低浓度时可通过增加骨钙素和前列腺素 E2 诱发促成骨作用。目前多数观点认为 BPs 对成骨细胞有抑制作用,这可能是因为大部分高浓度的 BPs 可减缓骨整合速度。虽然不同浓度、不同类型的 BPs 对成骨细胞的作用不同,但骨吸收和骨形成的耦合才是决定 BPs 疗效的主要因素<sup>[15]</sup>。

**1.3 BPs 对软骨细胞的作用** BPs 具有保护软骨细胞的作用,但并非所有类型的 BPs 均被证实具有上述作用,目前已有明确证据表明具有保护软骨细胞作用的 BPs 为阿仑膦酸钠和氯膦酸二钠。Wang 等<sup>[16]</sup>研究发现,阿仑膦酸钠可通过增加细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的调节因子 Sox-9 的表达提高 ECM 相关基因的表达水平。由于 ECM 是软骨细胞发挥生理功能的部位,也是软骨细胞吸收营养和传递信号的载体,文献<sup>[16]</sup>的研究结果可间接证明阿仑膦酸钠具有保护软骨细胞的作用。韩芸等<sup>[17]</sup>研究发现,阿仑膦酸钠可抑制软骨细胞凋亡,同时调节软骨组织中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-1 的表达。Rosa 等<sup>[18]</sup>研究发现,氯膦酸二钠可通过嘌呤能受体诱导 ECM 合成增加,从而起到保护软骨细胞的作用。

**1.4 BPs 对骨髓间质干细胞的作用** BPs 对骨髓间质干细胞的作用主要体现在 BPs 可促进骨髓间质干

细胞向软骨细胞分化。骨髓间质干细胞具有自我更新及多向分化的功能,促使骨髓间质干细胞向软骨细胞分化是治疗 OA 的潜在途径<sup>[19-20]</sup>。Valenti 等<sup>[21]</sup>研究发现,氯膦酸二钠可上调 Sox-9 和 COL2A1 基因的表达。由于 Sox-9 是诱导骨髓间质干细胞向软骨细胞分化的重要转录基因<sup>[22-23]</sup>,文献<sup>[21]</sup>的研究结果可证明氯膦酸二钠能促进骨髓间质干细胞向软骨细胞分化。

## 2 BPs 治疗 OA 的抗炎作用机制

**2.1 抑制促炎细胞因子释放** 炎症在 OA 进程中起着重要作用<sup>[24-25]</sup>。在 OA 患者的滑膜、滑液及外周血中存在许多与炎症严重程度相关的细胞因子,如白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  等, BPs 可以通过抑制这些细胞因子的活性发挥抗炎作用<sup>[26-27]</sup>。王哲彦等<sup>[28]</sup>研究发现,阿仑膦酸钠可降低 IL-1 $\beta$  体外诱导的大鼠膝关节软骨细胞内 MMP-13 水平。Peris 等<sup>[29]</sup>研究发现, BPs 可以抑制单核细胞的迁移、增殖与分化,还可抑制促炎性细胞因子(如 IL-1 $\beta$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$ )的分泌。Baroja-Mazo 等<sup>[30]</sup>研究发现, BPs 可通过拮抗 P2X7 受体发挥抗炎作用,从而缓解炎症。

**2.2 介导滑膜巨噬细胞凋亡** BPs 可通过介导滑膜巨噬细胞的凋亡延缓 OA 进程。滑膜巨噬细胞属于免疫细胞,可被多种因素激活,对 OA 的症状和病情进展有重要影响<sup>[31]</sup>。被激活的滑膜巨噬细胞受 mTOR 等信号通路调控,在 OA 患者的滑膜组织和外周血中分化为 M1 或 M2 亚型。M1 亚型主要参与炎症的启动,而 M2 亚型则主要参与炎症的消除<sup>[32]</sup>。滑膜巨噬细胞和软骨细胞之间除了分泌相互作用外,还可通过旁分泌相互作用分泌炎症细胞因子、生长因子和 MMPs,从而影响 OA 的病情。而 BPs 可诱导滑膜巨噬细胞凋亡。Patntirapong 等<sup>[33-34]</sup>研究发现, BPs 可影响滑膜巨噬细胞前体的增殖,使滑膜巨噬细胞迁移并诱导其功能改变和/或凋亡。Makkonen 等<sup>[35]</sup>研究发现, BPs 可抑制滑膜巨噬细胞中不同促炎介质的产生和黏附分子的表达。

## 3 BPs 治疗 OA 的镇痛作用机制

目前虽然有研究证明 BPs 具有镇痛作用,但其具体的镇痛作用机制尚不明确<sup>[36-37]</sup>。Frediani 等<sup>[38]</sup>研究发现,氯膦酸二钠对以手部疼痛为主要表现的 OA 有良好的疗效。Frediani 等<sup>[39]</sup>的另一项研究发现,肌

肉注射氯膦酸二钠可以减轻 KOA 患者的膝部疼痛程度,并且与较短的疗程相比,延长疗程可提高氯膦酸二钠的长期疗效。由于不同类型 BPs 的作用机制不同,且 BPs 的镇痛作用机制尚未完全明确,目前 BPs 并非 OA 的首选镇痛药物。临床可将 BPs 作为 OA 的辅助用药,通过制定合理的给药方案发挥 BPs 的镇痛作用。BPs 治疗 OA 的镇痛作用机制,大致分为主要镇痛机制和其他镇痛机制。

**3.1 主要镇痛机制** 目前多数学者推测 BPs 的主要镇痛机制为,BPs 可通过降低破骨细胞活性使酸诱导的初级传入痛觉感受器的激活减少而缓解疼痛。Tzschentke 等<sup>[40]</sup>研究发现,破骨细胞可分泌质子降解和吸收骨矿物质,使细胞微环境呈酸性,这将导致酸敏感受体被激活,从而产生痛觉刺激。BPs 对破骨细胞活性的抑制会降低细胞外酸化程度,从而减少酸敏感受体介导的位于骨中的痛觉初级传入神经的激活,最终使疼痛得到缓解。

**3.2 其他镇痛机制** Tzschentke 等<sup>[40]</sup>对 BPs 的镇痛机制进行了推测,在 OA 的病理进程中软骨神经、血管侵犯会不断增加,其中感觉神经侵犯会使疼痛加剧,而 BPs 可通过抗血管生成减少软骨神经、血管侵犯,进而缓解疼痛。Hayami 等<sup>[41]</sup>研究发现,阿仑膦酸钠可能通过抑制钙化软骨的血管侵袭和骨赘形成达到减轻疼痛的目的。Strassle 等<sup>[42]</sup>研究发现,在纳摩尔浓度范围内的唑来膦酸钠可以激活成骨细胞的瞬时受体电位香草素受体(transient receptor potential vanilloid, TRPV)-1 通道,由此推断低浓度的唑来膦酸钠可以激活神经元上的 TRPV-1,造成 TRPV-1 快速和持续地脱敏,从而抑制 TRPV-1 介导的伤害感受器的激活,进而缓解疼痛。

#### 4 BPs 在 OA 治疗中的应用前景

BPs 在 OA 的治疗领域有广泛的应用前景。对于合并 OP 的 OA 患者,BPs 不仅可以缓解 OP 症状,还可缓解 OA 症状。陈建超<sup>[43]</sup>研究发现,阿仑膦酸钠治疗绝经后 OP 合并 KOA 的效果良好。BPs 可在一定程度上延缓 OA 进程,降低关节置换的手术率。Neogi 等<sup>[44]</sup>研究发现,接受 BPs 治疗的老年女性 KOA 患者的膝关节置换率低于未接受 BPs 治疗者,而且 BPs 不会对骨骼的力学性能造成负面影响。

BPs 还可减少因 OA 行关节置换的并发症,降低术后假体翻修率。Vertesich 等<sup>[45]</sup>研究发现,短期应

用阿仑膦酸钠可增加胫骨近端植入钛植入物小鼠的胫骨远端的骨体积分数、骨小梁数量、骨小梁厚度,并减小植入物周围的骨小梁间距。Wang 等<sup>[46]</sup>对植入钛棒假体的家兔进行了相关研究,发现注射唑来膦酸钠后,家兔的骨保护素蛋白含量增高、核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体蛋白含量降低,而且假体周围的骨吸收受到抑制。Ro 等<sup>[47]</sup>研究发现,在膝关节置换术后使用 BPs 可减少关节的机械松动和无菌性松动,有助于降低假体翻修率。Prieto-Alhambra 等<sup>[48]</sup>研究发现,在关节置换术后使用 BPs 可延长假体的使用寿命,降低假体翻修手术的风险。Namba 等<sup>[49]</sup>研究发现,对于合并或不合并 OP 的膝关节置换患者,BPs 均可降低其关节翻修风险。Shi 等<sup>[50]</sup>研究发现,BPs 有助于维持膝关节置换患者的假体周围骨密度,而且第 2 代和第 3 代 BPs 对假体周围骨密度的影响大于第 1 代 BPs;该研究还发现,BPs 对假体近端骨密度的影响大于假体远端。

对于存在软骨下骨损伤的 OA 患者,BPs 也有良好的治疗效果<sup>[51]</sup>。Yuan 等<sup>[52]</sup>研究发现,阿仑膦酸钠治疗伴软骨下骨损伤的 OA,可能是通过下调 MMPs、IL-1 $\beta$ 、血管内皮生长因子等的表达而发挥治疗作用。Laslett 等<sup>[53]</sup>研究发现,KOA 患者单次静脉输注唑来膦酸钠后,膝部疼痛视觉模拟量表评分较治疗前下降,并且软骨下骨髓病变面积较治疗前减少。Agarwala 等<sup>[54]</sup>采用唑来膦酸钠联合阿仑膦酸钠治疗伴骨髓水肿的 KOA,结果发现治疗后软骨下骨髓水肿程度降低;该研究还发现,与单纯注射唑来膦酸钠或伊班膦酸钠相比,注射唑来膦酸钠联合口服阿仑膦酸钠在改善 KOA 的临床症状和影像学表现方面更具优势。

BPs 治疗 OA 的时机很重要。OA 早期软骨下骨多表现为骨吸收增强、骨重塑速度加快,此时即是采用 BPs 治疗 OA 的良好时机。Hayes 等<sup>[55]</sup>研究发现,BPs 对早期 KOA 患者的治疗效果良好,可以延缓病情进展;但 BPs 对于病情严重或晚期 KOA 患者的治疗效果并不理想,这可能与 KOA 晚期软骨下骨硬化和骨重塑速度减慢等有关。

#### 5 小 结

目前,BPs 并不是治疗 OA 的首选药物,但根据其作用机制可将其作为 OA 的个体化治疗药物。BPs 对破骨细胞的作用是其治疗 OA 的主要依据。BPs 治疗 OA 的抗炎作用机制相对明确,但镇痛作用机制有待

进一步研究证实。BPs 在 OA 的治疗领域有良好的应用前景,不仅可用于治疗合并软骨下骨损伤的 OA 患者,还可用于治疗已接受关节置换手术的 OA 患者。然而,使用何种类型的 BPs 治疗 OA,以及 BPs 的最佳剂量和给药方式目前尚无统一标准,并且关于 BPs 治疗 OA 的长期疗效和安全性尚缺乏相关研究。因此,未来需通过高质量的研究来逐一解决上述问题。

### 参考文献

- [1] 中华医学会骨科学分会关节外科学组,中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组,国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院),等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021 年版)[J]. 中华骨科杂志,2021,41(18):1291-1314.
- [2] 冯媛媛,罗亚萍,师静,等. 膝骨关节炎患者关节疼痛与软骨下骨髓水肿的相关性研究[J]. 现代生物医学进展,2018,18(6):1155-1158.
- [3] 常亮,秦江辉,史冬泉,等. 骨关节炎与软骨下骨研究进展[J]. 中华骨与关节外科杂志,2019,12(10):827-832.
- [4] JAIPRAKASH A, PRASADAM I, FENG J Q, et al. Phenotypic characterization of osteoarthritic osteocytes from the sclerotic zones: a possible pathological role in subchondral bone sclerosis[J]. Int J Biol Sci, 2012, 8(3):406-417.
- [5] VILLATORO-VILLAR M, KWONG C K. Bisphosphonates, bone and joint pain[J]. Curr Osteoporos Rep, 2021, 19(4):417-428.
- [6] PANAGIOTAKOU A, YAVROPOULOU M, NASIRI-ANSARI N, et al. Extra-skeletal effects of bisphosphonates[J/OL]. Metabolism, 2020, 110: 154264 [2022-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445641/>.
- [7] 杨威,鲁艳芹,韩金祥. 双膦酸盐类药物及其应用综述[J]. 罕少疾病杂志,2021,28(6):105-110.
- [8] ITZSTEIN C, COXON F P, ROGERS M J. The regulation of osteoclast function and bone resorption by small GTPases[J]. Small GTPases, 2011, 2(3):117-130.
- [9] HOLSTEIN S A. A patent review of bisphosphonates in treating bone disease[J]. Expert Opin Ther Pat, 2019, 29(5):315-325.
- [10] PARK J, PANDYA V R, EZEKIEL S J, et al. Phosphonate and bisphosphonate inhibitors of farnesyl pyrophosphate synthases: a structure-guided perspective[J/OL]. Front Chem, 2021, 8:612728 [2022-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33490038/>.
- [11] MATHOV I, PLOTKIN L I, SGARLATA C L, et al. Extracellular signal-regulated kinases and calcium channels are involved in the proliferative effect of bisphosphonates on osteoblastic cells in vitro[J]. J Bone Miner Res, 2001, 16(11):2050-2056.
- [12] BABA T T, MIYAZAKI T, OHARA-NEMOTO Y, et al. Suppressive effects of N-bisphosphonate in osteoblastic cells mitigated by non-N-bisphosphonate but not by sodium-dependent phosphate cotransporter inhibitor[J]. Cell Biochem Funct, 2019, 37(6):400-407.
- [13] PLOTKIN L I, BUVINIC S, BALANTA-MELO J. In vitro and in vivo studies using non-traditional bisphosphonates[J/OL]. Bone, 2020, 134: 115301 [2022-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32112989/>.
- [14] LOTZ E M, LOHMANN C H, BOYAN B D, et al. Bisphosphonates inhibit surface-mediated osteogenesis[J]. J Biomed Mater Res A, 2020, 108(8):1774-1786.
- [15] ROELOFS A J, THOMPSON K, EBETINO F H, et al. Bisphosphonates: molecular mechanisms of action and effects on bone cells, monocytes and macrophages[J]. Curr Pharm Des, 2010, 16(27):2950-2960.
- [16] WANG L, MI B, ZHANG Y, et al. Alendronate promotes the gene expression of extracellular matrix mediated by SP-1/SOX-9[J]. Hum Exp Toxicol, 2021, 40(7):1173-1182.
- [17] 韩芸,韩伟,卢琼. 阿仑膦酸钠对膝骨关节炎大鼠软骨细胞的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(20):3321-3323.
- [18] ROSA R G, COLLAVINO K, LAKHANI A, et al. Clodronate exerts an anabolic effect on articular chondrocytes mediated through the purinergic receptor pathway[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2014, 22(9):1327-1336.
- [19] JIN Z H, WANG S F, LIAO W. Zoledronic acid accelerates osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells by attenuating oxidative stress via the SIRT3/SOD2 pathway and thus alleviates osteoporosis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(4):2095-2101.
- [20] DELANOIS R E, SAX O C, CHEN Z, et al. Biologic therapies for the treatment of knee osteoarthritis: an updated systematic review[J]. J Arthroplasty, 2022, 37(12):2480-2506.
- [21] VALENTI M T, MOTTESS M, BIOTTI A, et al. Clodronate as a therapeutic strategy against osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(12):2696.
- [22] 杨爽,闫景龙. 软骨细胞分化过程中 SOX9 的作用[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(14):2279-2284.
- [23] TAKIGAWA Y, HATA K, MURAMATSU S, et al. The transcription factor Znf219 regulates chondrocyte differentiation

- by assembling a transcription factory with Sox9 [J]. J Cell Sci, 2010, 123 (Pt 21): 3780 – 3788.
- [24] WOOD M J, MILLER R E, MALFAIT A M. The genesis of pain in osteoarthritis; inflammation as a mediator of osteoarthritis pain [J]. Clin Geriatr Med, 2022, 38 (2): 221 – 238.
- [25] WOODELL – MAY J E, SOMMERFELD S D. Role of inflammation and the immune system in the progression of osteoarthritis [J]. J Orthop Res, 2020, 38 (2): 253 – 257.
- [26] PAN F, TIAN J, CICUTTINI F, et al. Prospective association between inflammatory markers and knee cartilage volume loss and pain trajectory [J]. Pain Ther, 2022, 11 (1): 107 – 119.
- [27] WANG X Z, LI W X. Changes of serum inflammatory factors and miR-145 expression in patients with osteoarthritis before and after treatment and their clinical value [J]. World J Clin Cases, 2019, 7 (19): 2963 – 2975.
- [28] 王哲彦, 王文雅, 张柳, 等. 阿仑膦酸钠对 IL-1 $\beta$  体外诱导培养的大鼠膝关节软骨细胞影响的实验研究 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2011, 25 (1): 50 – 55.
- [29] PERIS P, MONEGAL A, GUAÑABENS N. Bisphosphonates in inflammatory rheumatic diseases [J/OL]. Bone, 2021, 146: 115887 [2022 – 10 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33592328/>.
- [30] BAROJA-MAZO A, PELEGRÍN P. Modulating P2X7 receptor signaling during rheumatoid arthritis: new therapeutic approaches for bisphosphonates [J/OL]. J Osteoporos, 2012, 2012: 408242 [2022 – 10 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22830074/>.
- [31] ZHANG H, CAI D, BAI X. Macrophages regulate the progression of osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2020, 28 (5): 555 – 561.
- [32] XIE J, HUANG Z, YU X, et al. Clinical implications of macrophage dysfunction in the development of osteoarthritis of the knee [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2019, 46: 36 – 44.
- [33] PATNTIRAPONG S, POOLGESORN M. Alteration of macrophage viability, differentiation, and function by bisphosphonates [J]. Oral dis, 2018, 24 (7): 1294 – 1302.
- [34] PATNTIRAPONG S, PHUPUNPORN P, VANICHTANTIPHONG D, et al. Inhibition of macrophage viability by bound and free bisphosphonates [J]. Acta Histochem, 2019, 121 (4): 400 – 406.
- [35] MAKKONEN N, SALMINEN A, ROGERS M J, et al. Contrasting effects of alendronate and clodronate on RAW 264 macrophages: the role of a bisphosphonate metabolite [J]. Eur J Pharm Sci, 1999, 8 (2): 109 – 118.
- [36] VILLATORO-VILLAR M, KWONG C K. Bisphosphonates, bone and joint pain [J]. Curr Osteoporos Rep, 2021, 19 (4): 417 – 428.
- [37] TAYLOR S S, NOOR N, URITS I, et al. Complex regional pain syndrome: a comprehensive review [J]. Pain Ther, 2021, 10 (2): 875 – 892.
- [38] FREDIANI B, GIUSTI A, BIANCHI G, et al. Clodronate in the management of different musculoskeletal conditions [J]. Minerva Med, 2018, 109 (4): 300 – 325.
- [39] FREDIANI B, TOSCANO C, FALSETTI P, et al. Intramuscular clodronate in long-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a randomized controlled study [J]. Drugs R D, 2020, 20 (1): 39 – 45.
- [40] TZSCHENTKE T M. Pharmacology of bisphosphonates in pain [J]. Br J Pharmacol, 2021, 178 (9): 1973 – 1994.
- [41] HAYAMI T, PICKARSKI M, WESOŁOWSKI G A, et al. The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model [J]. Arthritis Rheum, 2004, 50 (4): 1193 – 1206.
- [42] STRASSLE B W, MARK L, LEVENTHAL L, et al. Inhibition of osteoclasts prevents cartilage loss and pain in a rat model of degenerative joint disease [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18 (10): 1319 – 1328.
- [43] 陈建超. 抗骨质疏松联合用药对骨质疏松症伴膝关节炎患者骨量分布的影响 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2021.
- [44] NEOGI T, LI S, PELOQUIN C, et al. Effect of bisphosphonates on knee replacement surgery [J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77 (1): 92 – 97.
- [45] VERTESICH K, SOSA B R, NIU Y, et al. Alendronate enhances osseointegration in a murine implant model [J]. J Orthop Res, 2021, 39 (4): 719 – 726.
- [46] WANG P, SHANG G Q, XIANG S, et al. Zoledronic acid and teriparatide have a complementary therapeutic effect on aseptic loosening in a rabbit model [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2021, 22 (1): 580.
- [47] RO D H, JIN H, PARK J Y, et al. The use of bisphosphonates after joint arthroplasty is associated with lower implant revision rate [J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2019, 27 (7): 2082 – 2089.

- [42] FERRONI L, GARDIN C, DOLKART O, et al. Pulsed electromagnetic fields increase osteogenetic commitment of MSCs via the mTOR pathway in TNF- $\alpha$  mediated inflammatory conditions: an in-vitro study[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5108.
- [43] MIYAMOTO H, SAWAJI Y, IWAKI T, et al. Intermittent pulsed electromagnetic field stimulation activates the mTOR pathway and stimulates the proliferation of osteoblast-like cells[J]. *Bioelectromagnetics*, 2019, 40(6): 412–421.
- [44] SCHWARTZ Z, SIMON B J, DURAN M A, et al. Pulsed electromagnetic fields enhance BMP-2 dependent osteoblastic differentiation of human mesenchymal stem cells[J]. *J Orthop Res*, 2008, 26(9): 1250–1245.
- [45] 姜朝阳, 谢兴文, 徐世红, 等. 骨髓间充质干细胞成骨分化相关信号通路[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2020, 13(5): 473–478.
- [46] SHAO X, YANG Y, TAN Z, et al. Amelioration of bone fragility by pulsed electromagnetic fields in type 2 diabetic KK-Ay mice involving Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 320(5): E951–E966.
- [47] 周予婧, 王朴, 陈红英, 等. 脉冲电磁场对大鼠骨髓间充质干细胞增殖、成骨分化和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的影响[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2015, 46(3): 347–353.

(收稿日期: 2022-03-09 本文编辑: 郭毅曼)

(上接第 27 页)

- [10] 罗鹏飞, 李宁, 谢兴文, 等. 基于“筋骨平衡”理论探讨旋转手法治疗颈椎病的生物力学机制研究进展[J]. *中医正骨*, 2020, 32(9): 46–49.
- [11] 黄满玉. 施杞教授论治颈椎病的学术思想[J]. *中医正骨*, 2012, 24(1): 72–74.
- [12] 周琦, 周亚东. 论华佗五禽戏调气养生之道[J]. *中医学报*, 2019, 34(11): 2295–2298.
- [13] BLANPIED P R, GROSS A R, ELLIOTT J M, et al. Neck pain: revision 2017[J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2017, 47(7): A1–A83.
- [14] LIN I H, CHANG K H, LIOU T H, et al. Progressive shoulder-neck exercise on cervical muscle functions in middle-aged and senior patients with chronic neck pain[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2018, 54(1): 13–21.
- [15] 尹鹏程. 健身气功·五禽戏课外体育活动对小学生脊柱发育影响的实证研究[D]. 大连: 辽宁师范大学, 2021.
- [16] MCKEE M, CARMICHAEL S, BROCKMAN D. Cervical spondylopathy[J]. *Vet Rec*, 1991, 128(1): 20.
- [17] 张松江, 史绍蓉. 五禽戏健身的现代医学与道教理念研究[J]. *湖南科技学院学报*, 2005, 26(5): 197–199.
- [18] 江勇, 王敏, 徐磊, 等. 五禽戏对颈型颈椎病患者颈椎曲度的影响[J]. *按摩与康复医学*, 2019, 10(23): 1–2.
- [19] KAHLAEE A H, GHAMKHAR L, ARAB A M. The association between neck pain and pulmonary function: a systematic review[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2017, 96(3): 203–210.
- [20] 孙奇正. 健身气功五禽戏健身原理探析[J]. *中华武术*, 2022, 456(7): 115–117.

(收稿日期: 2022-09-13 本文编辑: 李晓乐)

(上接第 37 页)

- [48] PRIETO-ALHAMBRA D, LALMOHAMED A, ABRAHAMSEN B, et al. Oral bisphosphonate use and total knee/hip implant survival: validation of results in an external population-based cohort[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(11): 3233–3240.
- [49] NAMBA R S, INACIO M C S, CHEETHAM T C, et al. Lower total knee arthroplasty revision risk associated with bisphosphonate use, even in patients with normal bone density[J]. *J Arthroplasty*, 2016, 31(2): 537–541.
- [50] SHI M, CHEN L, XIN Z, et al. Bisphosphonates for the preservation of periprosthetic bone mineral density after total joint arthroplasty: a meta-analysis of 25 randomized controlled trials[J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29(7): 1525–1537.
- [51] LEMS W F. Bisphosphonates: a therapeutic option for knee osteoarthritis? [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(9): 1247–1248.
- [52] YUAN X L, MENG H Y, WANG Y C, et al. Bone-cartilage interface crosstalk in osteoarthritis: potential pathways and future therapeutic strategies [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(8): 1077–1089.
- [53] LASLETT L L, DORÉ D A, QUINN S J, et al. Zoledronic acid reduces knee pain and bone marrow lesions over 1 year: a randomised controlled trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(8): 1322–1328.
- [54] AGARWALA S, SHAROFF L, JAGANI N. Effect of zoledronic acid and alendronate on bone edema and pain in spontaneous osteonecrosis of the knee: a new paradigm in the medical management [J]. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*, 2020, 55(5): 543–550.
- [55] HAYES K N, GIANNAKEAS V, WONG A K O. Bisphosphonate use is protective of radiographic knee osteoarthritis progression among those with low disease severity and being non-overweight: data from the osteoarthritis initiative [J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(12): 2318–2326.

(收稿日期: 2022-10-11 本文编辑: 郭毅曼)