

· 综述与讲座 ·

骨性关节炎的诊治新进展

杨惠琴 陈礼荣

[中图分类号] R684.3 [文献标识码] A [文章编号] 1001-9057(2006)10-0659-03

[关键词] 骨性关节炎/诊断; 骨性关节炎/治疗; 骨性关节炎/预后

骨性关节炎(OA)是临床上常见的疾病,是以关节软骨的软化、破溃和局部剥脱及关节边缘骨与软骨的赘生物的形成,而继发关节滑膜炎及关节功能障碍的一种慢性疾病。我国患有OA的人数占总人口的3%,其中大部分为膝OA,55岁人群以上X线上有膝OA表现者约60%。骨性关节炎主要累及手的小关节,主要症状为局部疼痛、变形、晨僵和活动受限。OA分原发性和继发性两大类,继发性OA常因机械性解剖学异常、炎症性关节病、代谢异常等因素所致。原发性OA则可能与高龄、性别、肥胖、职业及遗传因素有关。以下讨论的是原发性OA。

骨性关节炎的诊断

一、骨性关节炎的诊断标准:1995年ACR的标准如下。

1.膝OA的诊断标准:(1)临床标准:前1个月大多数时间有膝痛;有骨摩擦音,关节活动时有骨响声;晨僵<30分钟;年龄>38岁;膝检查有骨性膨大(骨性肥大)。满足++项,或++项或++项者可确诊。(2)临床+实验室+放射学标准:前1个月大多数时间有膝痛;X线检查显示有骨赘形成;滑液检查符合骨关节炎;年龄>40岁;晨僵<30分钟;有骨摩擦音,关节活动时

有骨响声。满足++项或++项,或++项可确诊。

2.手OA的诊断标准:前1个月大多数时间有手痛、发酸或发僵;10个指定的指间关节中有硬性膨大的2个;掌指关节肿胀2个;远端指间关节硬性组织肥大>1个;10个指定的关节中有畸形的1个。满足++项或++项可确诊。

3.髌OA的诊断标准:(1)临床标准:前1个月大多数时间髌痛;髌内旋<15度;ESR<45mm/h;屈曲<115度;内旋>15度;晨僵<60分钟;年龄>50岁;内旋时疼痛。满足++项或++项或++项可诊断髌骨关节炎。(2)临床、实验室和放射学标准:前1个月大多数时间髌痛;ESR<20mm/h;X线片有骨赘形成;X线片髌关节间隙狭窄。满足++项或++项或++项可诊断髌骨关节炎。

二、骨关节的标记物:目前一些相关研究证实硫酸软骨素新表位(3B₃, 7D4, 846)、C-型原胶原前肽、葡糖胺聚糖、硫酸角质素、6硫酸软骨素/4硫酸软骨素比值、聚合素核心蛋白新表位(BC₃, BC₁₄)、胶原吡啶啉交联物、骨钙素、胶原脱氧吡啶啉交联物、n-型原胶原前肽、CRP等标记物与骨关节的病情活动相关。

作者单位:430022 武汉,武汉市第一医院风湿免疫科

- [2] Kawashima M, Yamamura M, Tani M, et al Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult onset Still's disease. Arthritis Rheum, 2001, 44: 550-560.
- [3] Masson C, Le Loet X, Liote F, et al Adult Still's disease: part I Manifestations and complications in sixty five cases in France. Rev Rhum Engl Ed, 1995, 62: 748-757.
- [4] Min JK, Cho CS, Kim HY, Oh EJ. Bone marrow findings in patients with adult Still's disease. Scand J Rheumatol, 2003, 32: 119-121.
- [5] Fautrel B. Ferritin levels in adult Still's disease: any sugar? Joint Bone Spine, 2002, 69: 355-357.
- [6] Fautrel B, Le Moel G, Saint-Marcoux B, et al Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. J Rheumatol, 2001, 28: 322-329.
- [7] Padeh S. Periodic fever syndromes. Pediatr Clin North Am, 2005, 52: 577-609.
- [8] Masson C, Le Loet X, Liote F, et al Comparative study of 6 type of criterion

- in adult Still's disease. J Rheumatol, 1996, 23: 495-497.
- [9] Crispin JC, Martinez-Banos D, Alcocer-Varela J. Adult onset Still disease as the cause of fever of unknown origin. Medicine (Baltimore), 2005, 84: 331-337.
- [10] Iwamoto M, Nara H, Hirata D, et al Humanized monoclonal anti interleukin-6 receptor antibody for treatment of intractable adult-onset Still's disease. Arthritis Rheum, 2002, 46: 3388-3389.
- [11] Godinho F, Santos MJ, Canas Da Silva J. Refractory adult onset Still's disease successfully treated with anakinra. Ann Rheum Dis, 2005, 64: 647-648.

(收稿日期:2006-09-26)

(本文编辑:李庆宪)

三、OA的影像学检查

(1) X线平片检查: OA 在多个征象出现后, X线平片结合临床资料多能确诊, 不必再行其它影像检查。但在典型征象出现前, 特别是病变尚处于软骨退变阶段而骨质增生轻微或尚未出现, 平片往往无能为力。

(2) CT检查: 能更早更精确发现平片所能见到的全部征象, 且易于观察关节腔及滑囊内是否有较多积液, 以便排除其它关节疾病, 但 CT检查难以直接观察关节软骨的变性坏死, 关节间隙的轻微变窄及关节的半脱位。因此 CT检查的主要目的在于排除其它关节病而非诊断该病。

(3) 核磁共振显像 (MRI) 检查: MRI技术可以提高 OA的早期诊断率, 随意观察关节内及其周围微细结构, 包括关节软骨、韧带及半月板等。具有 X线平片无法比拟的优越性, 是观察膝关节骨关节炎的最好方法之一。

(4) 关节镜检查: 早期软骨的损害在 X线片上常不能表现出来。关节镜检查可直接发现关节各种病变及对关节功能障碍的影响, 是在直视下直接观察膝关节内各种组织变化, 非常直观, 可真实地反映病变程度, 并能准确地反映病变部位, 同时可以取组织活检, 进行病理学检查, 明确诊断, 对指导骨关节炎的治疗及预后具有重要的价值, 是目前其他间接检查如 X线及核磁共振所不能比拟的。

(5) 超声仪 (US) 检查: 高频 (10MHz) 超声能反映膝关节 OA最早的病理改变, 能反映出软骨局灶性变薄和缺损, 声像图表现为软骨低回声带部分变薄和消失, 在这些病灶区域还可见到软骨下骨的回声增强可能提示软骨下骨的象牙样硬化和软骨缺损。

骨性关节炎的治疗

目前治疗 OA的策略是控制临床症状, 减轻免疫炎症反应, 预防、延迟或者逆转关节软骨崩解, 减少关节功能的损害。治疗 OA常用的药物有非甾体抗炎药 (NSAIDs)、改善症状的慢作用药 (SYSADOA) 和关节腔注射剂三大类。此外尚有生物制剂、基因治疗和外科手术治疗等方法。

一、非甾体抗炎药: NSAIDs治疗 OA的机制是抗炎和止痛作用。近年来有证据显示 NSAIDs的抗炎和止痛作用是由于 COX-2受抑制的结果, 而 COX-1则与胃肠道副作用有关, 而 COX-2选择性药物 (如美洛昔康、蔡丁美酮、尼美舒利、依托度酸) 和 COX-2特异性药物 (如罗非昔布、塞来昔布) 对胃肠道耐受性显著提高, 对关节炎疼痛明显优于传统的 NSAIDs, 已广泛用于治疗骨关节炎^[1]。在 OA 抗炎治疗期间, 软骨细胞

会暴露在相对高浓度的 NSAIDs中, 长期应用可能引起或加重关节损伤。因此治疗 OA时应避免选用对关节软骨合成具有抑制作用的药物 (如阿司匹林、保太松等), 而选择对关节软骨合成有促进作用的药物 (如双氯芬酸、舒林酸等)。NSAIDs重叠使用时, 疗效不加强而副作用增加。若单用 NSAIDs疗效不明显时, 可联合应用镇痛剂和肌肉松弛剂。

二、改善症状的慢作用药 (SYSADOA): 硫酸氨基葡萄糖被认为是第一个改变 OA病情的药物, 即能抗炎止痛, 又能延缓 OA的发展。外源性硫酸氨基葡萄糖具有明显的软骨趋向性, 是人为的给予软骨基质成分, 直接补充软骨基质, 减缓软骨降解, 并通过反馈机制刺激软骨细胞的蛋白多糖的合成, 恢复软骨细胞基质分泌功能。另外, 还能够通过抑制金属蛋白酶和胶原酶等软骨降解酶的活性, 阻止氧化氮的生成, 抑制软骨的破坏, 从而发挥抗炎和促进软骨再生修复的作用^[2]。其它同类的药物还有多硫酸聚氨基葡萄糖、戊聚糖多硫酸钠和聚氨基葡萄糖多肽复合物等。

双醋瑞因可抑制引起炎症反应和代谢异常的细胞因子 (L-1、L-6、TNF) 发挥抗炎、镇痛作用, 同时刺激转化生长因子 TGF 的生成, 阻遏胶原酶及基质溶解素等金属蛋白酶和过氧化物的生成, 可促进胶原及氨基多糖的合成, 促进软骨修复。抑制白细胞的趋化作用及稳定溶酶体。该制剂不影响磷脂酶 A、环氧合酶及脂氧酶的作用。因此, 非甾体抗炎药常见的不良反应在双醋瑞因较少发生^[3]。

超氧化物歧化酶 (SOD) 能够消除组织代谢过程中所产生的过氧化物和氢氧根, 从而避免这类产物堆积所造成的组织损伤、软骨破坏和纤维化。能够将炎症过程中多形核吞噬细胞产生的花生四烯酸分解产物 - 过氧化物游离基转化为过氧化氢和氧加以清除, 从而有效地减轻或消除 OA产生的疼痛^[4]。

三、关节腔注射: 透明质酸为关节液的主要成分, 有提高滑液质量、保护软骨、减轻疼痛敏感性; 能刺激软骨细胞合成蛋白多糖, 并抑制某些 MMP的合成; 能抑制 OA软骨细胞的凋亡^[5], 能提高关节功能, 重建关节内平衡, 适用于非药物治疗和止痛药反应不佳或 NSAIDs应用存在禁忌、效果不佳或存在副作用的患者。

当膝 OA 存在急性滑膜炎表现以及关节周围滑囊、肌腱有急性炎症积液者, 关节腔内注射长效激素有效, 并能获得满意的止痛作用, 但不易反复使用, 因有引起晶体性关节炎可能, 也不主张全身使用。临床常用 Depoan 和 Linethason, 两种激素均为缓释剂, 注射 1次疗效可维持 2~4周。

其它常用的还有青藤碱和羧甲基壳聚糖等。

四、近年来新的生物制剂有：(1)以细胞因子为基础的治疗药物：目前有多种与细胞因子有关的制剂在临床上应用，包括直接针对细胞因子或相应受体的阻断剂；抑制相关细胞因子（如 L-1、TNF- α ）活性的制剂；竞争性拮抗细胞因子受体的制剂；抑制细胞因子间信号传导通路的制剂。(2)金属蛋白酶抑制剂：在骨关节炎的发病过程中，金属基质蛋白酶活性增强，在骨损伤中起关键作用。组织型基质蛋白酶抑制剂（TIMP）是近年来发现的 MMP 的天然抑制剂，是一组能抑制 MMP 活性的多功能因子，同时调节细胞外基质的代谢，在细胞生长、增殖及刺激血管生成等生理和病理学方面发挥一定的作用，可有效防止结缔组织降解和 OA 病情发展^[6]。其代表药物有 U-24522、B-94 即巴马司他，BB-2516 即马马司他。四环素类^[7]在体外能抑制患者关节软骨匀浆对外源性 I 型胶原的消化，使 I 型胶原裂解减少，软骨破坏减轻，故认为有抑制基质金属蛋白酶的作用。

五、基因治疗：是近几年来出现的新的治疗方法，目前骨关节炎的基因治疗主要应用 L-1Ra^[8]、L-10、L-13 基因，偶有使用 TNF 受体基因^[9]、TGF- β 1^[10]、L-4 基因、L-3 基因和 VCAM-1 的编码基因，以反转录病毒载体^[11]、腺病毒相关病毒载体^[12]和单纯疱疹病毒载体^[13]，HIV2 脂质体复合载体^[14]，非病毒载体^[12]等载体转染，体外培养成体细胞，大量扩增后将其回植体内，使其继续表达。目前基因治疗有 ex vivo 和 in vivo 两种方法。并且由于 OA 主要是影响少数几个负重关节，没有严重的全身症状，局部治疗是基因治疗的首选方式。Frisbie DD^[15]等用腺病毒 in vivo 转移马 L-1Ra 基因至马骨关节炎模型中，可提高关节内 L-1Ra 基因表达大约 28 天，并起到软骨保护作用，减轻了临床症状。

六、抗骨质疏松治疗：在 OA 治疗中逐渐受到了重视。OA 多发于中老年患者，常与骨质疏松相关。软骨下骨板质量的改变也可能加速软骨的破坏，进而引起代偿性骨质增生。因此在治疗 OA 应同时进行抗骨质疏松治疗。

七、局部外用药物治疗：主要为甲基水杨酸或含 NSAIDs 类外用药物、辣椒碱和复方七叶皂苷凝胶等药物可以减轻 OA 关节疼痛，可作为 OA 治疗的辅助用药。

八、OA 的外科手术治疗：对于严重的 OA 患者，内科保守治疗无效，而日常活动受限时，则需要行手术治疗。关节镜下行关节清理术和软骨成形术，可以去除炎性介质、变形软骨以及关节内游离体。晚期患者则

需行截骨术或人工关节置换术。近几年来应用的骨软骨和软骨细胞移植技术，有骨软骨移植、异体软骨细胞移植、自体软骨细胞移植以及软骨细胞培养与组织工程技术。这些技术可能是目前外科手术治疗中较有前途的治疗方法之一。

骨性关节炎的预后

OA 主要累及少数几个负重关节，没有严重的全身症状，大多数患者预后良好，少数患者留有严重的关节畸形和功能障碍，预后差。对于 OA 患者应早期、积极、合理化治疗，以改善患者的生活质量，减少致残率。

参考文献

- [1] 张长青. COX-2 抑制剂与心血管疾病. 国外医学. 骨科学分册, 2002, 23: 57-59.
- [2] Linckw TE. Osteoarthritis: new insights. Ann Intern Med, 2002, 136: 86-88.
- [3] Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum, 2000, 43: 2339-2348.
- [4] 金翠英, 芮耀城主编. 现代药理学. 北京: 人民军医出版社, 1999. 438-468.
- [5] Takahashi K, Hashimoto S, Kubo T, et al. Effect of hyaluronan on chondrocyte apoptosis and nitric oxide production in experimentally induced osteoarthritis. J Rheumatol, 2000, 27: 1713-1720.
- [6] 蒋明, DAV D YU, 林孝义等主编. 中华风湿病学. 北京: 华夏出版社, 2004. 1296-1297.
- [7] 吴琼华, 陈正形. 基质金属蛋白酶与腰椎间盘突出病. 国外医学. 骨科学分册, 2002, 23: 93-95.
- [8] DD Frisbie, SC Ghivizzani, PD Robbins, et al. Treatment of experimental equine osteoarthritis by in vivo delivery of the equine interleukin-1 receptor antagonist gene. Gene Ther, 2002, 9: 12-20.
- [9] Chemajovsky Y, Adams G, Podhajcer C, et al. Inhibition of transfer of collagen-induced arthritis into SCID mice by ex vivo infection of spleen cells with retroviruses expressing soluble tumor necrosis factor receptor. Gene Ther, 1995, 2: 731-732.
- [10] Ikeda T, Kubo T, Arai Y, et al. Adenovirus mediated gene delivery to the joints of guinea pigs. J Rheumatol, 1998, 25: 1666-1673.
- [11] Kang R, Marui T, Ghivizzani SC, et al. Ex vivo gene transfer to chondrocytes in full-thickness articular cartilage defects: A feasibility study. Osteoarthritis Cartilage, 1997, 5: 139-143.
- [12] Doherty PJ, Zhang H, Manolopoulos V, et al. Adhesion of transplanted chondrocytes onto cartilage in vitro and in vivo. J Rheumatol, 2000, 27: 1725-1731.
- [13] Oligino T, Ghivizzani S, Wolfe D, et al. Intra-articular delivery of a herpes simplex virus L-1Ra gene vector reduces inflammation in a rabbit model of arthritis. Gene Ther, 1999, 6: 1713-1720.
- [14] Tomita T, Hashimoto H, Tomita H et al. In vivo direct gene transfer into articular cartilage by intraarticular injection mediated by HIV (sendai) virus and liposomes. Arthritis Rheum, 1997, 40: 901-906.
- [15] Frisbie DD, Mc wraith CW. Evaluation of gene therapy as a treatment for equine traumatic arthritis and osteoarthritis. Clin Orthop, 2000, 379 (Suppl): S273-S287.

(收稿日期: 2006-09-18)

(本文编辑: 李庆宪)