

骨关节炎治疗药物的研究进展^Δ

肖 壮^{1*},唐 涛^{2,3#},孙先润⁴,刘 颖³,李亚国³,李连娥³,李晓云²(1.云南省第一人民医院药学部,昆明 650032;2.云南省第一人民医院康复医学科,昆明 650032;3.昆明理工大学医学院康复医学教研室,昆明 650500;4.云南省第一人民医院骨科,昆明 650032)

中图分类号 R453.9;R684.3;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)35-5037-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.35.47

摘要 目的:为骨关节炎(OA)的临床治疗提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对OA的治疗药物进行归纳和总结。结果与结论:OA的外用制剂副作用小,可用于轻度、浅表OA的治疗;对乙酰氨基酚无抗炎作用但镇痛效果好,是轻症OA短期镇痛的首选药物;非甾体类抗炎药(NSAIDs)抗炎和镇痛作用强,是OA治疗最常使用的药物,但易引起胃肠道反应、肝肾损伤等,使用时应遵循其使用原则;糖皮质激素和医用臭氧关节腔注射后具有良好的抗炎、镇痛作用;玻璃酸钠除抗炎、止痛作用外,还具有增强关节液黏稠性和润滑功能,增加关节活动度的优点,是目前临床使用较多、患者认可度高的关节腔注射药物;阿片类药物镇痛效果强但具有成瘾性,在其他药物治疗效果不佳或重度疼痛的患者中才考虑使用。双醋瑞因、氨基葡萄糖和硫酸软骨素有抗炎和保护关节软骨、促进软骨修复的作用,该类药物起效慢、疗程长,治疗初期常联用控制症状的药物,其疗效存在争议。磷酸盐类药物、维生素类药物和云克等也被用于OA的治疗。在治疗OA的药物研究中,具有抗炎、镇痛作用或对OA疾病因子具有抑制作用的药物处于研究中;基于关节及关节软骨的生理特点,传统药物改变给药途径也是值得研究的方向。

关键词 骨关节炎;非甾体抗炎药;玻璃酸钠;氨基葡萄糖;云克;关节腔注射

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是以关节软骨进行性损伤为特征的一种慢性关节退行性病变,好发于负重、活动频繁的关节。据统计,60岁以上人群OA的发病率可达50%,75岁以上人群高达80%,且女性的发病率(2.59%)大于男性(1.71%),其致残率达53%,严重威胁居民健康^[1]。随着我国人口的老齡化趋势,预计到2050年,我国60岁以上老年人将达4.8亿,占总人口的34.1%,将成为全球老齡化最严重的国家^[2]。OA手术治疗存在费用高、疼痛、假体松动导致二次手术等问题,不易被患者接受。OA的临床治疗以药物治疗为主,患者依从性较高。笔者查阅近年来国内外相关文献,就OA的药物治疗的研究进行归纳和总结,以期为其临床治疗提供参考。

1 OA

1.1 病理机制

OA的主要病理特点为关节软骨变性破坏、软骨细胞凋亡、软骨下骨硬化或囊性改变、关节间隙变窄等,临床表现为关节疼痛、晨僵和活动障碍等。OA的病理机制尚不清楚,主要的风险因素包括年龄、肥胖、过度运动和外伤等。

1.2 治疗目标和方案

OA的治疗目标是减轻和消除疼痛,矫正畸形,改善或恢复关节功能,提高患者生活质量。OA的治疗方案应个体化,总体治疗原则是非药物(现代康复治疗)与药物治疗相结合,必要时手术治疗(关节置换等)。

2012,11(3):173.

- [23] 商建华,蒋林哲.夏枯草口服液三联疗法治疗中老年亚急性甲状腺炎的疗效[J].中国老年学杂志,2011,31(18):1864.
- [24] 潘定举,程雪翔,葛文波.夏枯草口服液治疗肝郁化火证高血压病197例[J].中国新药杂志,2007,16(12):971.
- [25] 胡卫波,姜娟霞.夏枯草口服液治疗乳腺增生症的临床及超声观察[J].中国初级卫生保健,2014,28(6):55.
- [26] 马丽芬,苏振丽,闫丽娟,等.夏枯草口服液联合泼尼松治疗亚急性甲状腺炎的疗效观察[J].陕西中医,2015,36(8):1004.
- [27] 安艳芳,韩海红.夏枯草口服液治疗气郁痰阻型结节性甲状腺肿临床观察[J].上海中医药杂志,2015,49(6):45.
- [28] 张艳丽.夏枯草口服液配伍VS-1理疗仪用于治疗乳汁淤

积240例临床观察[J].中国民间疗法,2015,23(9):61.

- [29] 贾晓青.小剂量米非司酮联合夏枯草片与单纯用小剂量米非司酮治疗子宫肌瘤疗效对比[J].实用妇科内分泌杂志,2015,2(1):168.
- [30] 胡燕,戴迅毅,韩燕燕.夏枯草片联合阿达帕林凝胶治疗寻常痤疮疗效观察[J].亚太传统医药,2014,10(21):108.
- [31] 赵晓巍,屈媛怡,仲华.夏枯草片联合头孢拉定治疗急性慢性咽喉炎随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2014,28(11):86.
- [32] 王晓静,谢江平,仲华.夏枯草片联合抗菌药物治疗急性乳腺炎临床观察[J].亚太传统医药,2014,10(16):59.
- [33] 董霖.夏枯草片联合三苯氧胺治疗乳腺增生症临床观察[J].亚太传统医药,2014,10(21):127.
- [34] 屈媛怡,仲华.夏枯草片联合左氧氟沙星治疗急性结膜炎疗效观察[J].临床医药文献电子杂志,2014,1(5):45.
- [35] 莫钧婷,刘鹏.夏枯草片联合糖皮质激素治疗亚急性甲状腺炎临床研究[J].亚太传统医药,2015,11(14):119.

Δ基金项目:云南省应用基础研究自筹经费项目(No.2013FZ182)

*主管药师,硕士研究生。研究方向:骨关节炎的药物治疗。电话:0871-63623495。E-mail:khyyxz@163.com

#通信作者:讲师,硕士生导师,博士。研究方向:运动医学、康复医学、骨关节炎。电话:0871-65936267。E-mail:tao201409knhua@kmust.edu.cn

(收稿日期:2016-01-23 修回日期:2016-06-30)

(编辑:陶婷婷)

2 现有治疗药物

2.1 控制症状类药物

2.1.1 外用制剂 膝关节、踝关节等浅表关节轻、中度疼痛的治疗可选用外用制剂,其具有有效缓解疼痛、不良反应小等优点,但不可用于皮肤破损部位,如非甾体类抗炎药(NSAIDs)双氯芬酸钠凝胶、中药制剂青鹏膏剂和云南白药膏等。

2.1.2 对乙酰氨基酚 对乙酰氨基酚为乙酰苯胺类解热镇痛药,无明显的抗炎作用,其镇痛机制尚不完全清楚。《骨关节炎诊断及治疗指南》^[1]推荐对乙酰氨基酚为轻症OA短期镇痛的首选药物。施文等^[4]的研究比较口服对乙酰氨基酚(1 300 mg, bid)、双氯芬酸钠(25 mg, bid)、美洛昔康(7.5 mg, qd)和布洛芬(300 mg, bid)对OA的疗效和安全性。结果显示,治疗后4组患者的症状和生活质量均改善,但对乙酰氨基酚对患者肝功能的影响较其他3种药品小。但王宏伟等^[5]的研究纳入34例对乙酰氨基酚致药品不良反应,分析显示过敏反应15例(占44.12%)、肝肾功能损害7例(占20.59%)。因此,临床应避免长期、大剂量使用对乙酰氨基酚,且酒精可诱发对乙酰氨基酚的不良反应,故服药期间应避免饮酒和饮用含酒精的饮料。

除对乙酰氨基酚外,其他镇痛药包括非阿片类中枢镇痛药(如盐酸曲马多缓释片)和阿片类镇痛药(如硫酸吗啡缓释片、盐酸羟考酮缓释片等),虽然镇痛效果好,每日服药次数少,但具有成瘾性,只有在其他药物对OA疼痛症状无实质性缓解的情况下,才可使用。

2.1.3 NSAIDs NSAIDs是一类不含有甾体结构的抗炎药,通过抑制环氧合酶(COX),阻滞花生四烯酸合成前列腺素;抑制缓激肽的释放,改变淋巴细胞反应,减少粒细胞和单核细胞的迁移和吞噬作用,产生抗炎、镇痛、解热和抗凝血等作用,是最常用的一类控制OA症状的药物^[3]。COX有COX-1和COX-2两种同工酶,NSAIDs的抗炎活性与抑制COX-2有关,胃肠道不良反应与抑制COX-1有关。COX-2选择性抑制剂(如塞来昔布、罗非昔布、尼美舒利)因抑制作用强、胃肠道副作用小而作为NSAIDs类药物使用时的首选;非选择性NSAIDs通常在对乙酰氨基酚和COX-2等药物无应答或无NSAIDs引发胃肠道副作用风险的情况下,才考虑使用。

NSAIDs的药品不良反应主要为胃肠道反应、肝肾功能损害和心血管不良事件等。据美国食品与药物管理局(FDA)统计,服用NSAIDs达3个月的患者,胃肠道溃疡、出血和穿孔的发生率为1%~2%,服用1年的患者则增加至2%~5%,故NSAIDs的使用应遵循以下原则:(1)剂量个体化,老年人宜用半衰期短的药物(如布洛芬、双氯芬酸);(2)使用最低有效剂量,并缩短疗程;(3)不推荐同时使用2种及以上的NSAIDs;(4)存在消化道溃疡病史者,应加用质子泵抑制剂或COX-2选择性抑制剂;(5)肾功能不全者慎用;(6)注意药物相互作用,如β受体阻滞剂可降低NSAIDs药效,阿司匹林可增强抗凝药物的作用,与洋地黄联用可防止洋地黄中毒等。

2.1.4 糖皮质激素 糖皮质激素对各种原因引起的炎症有极强的消炎、镇痛和消除肿胀作用,关节腔注射后可使前列腺素E水平明显降低,发挥缓解OA患者疼痛的作用,且疗效可持续数周至数月。在同一关节不应反复注射糖皮质激素,且注射间隔时间不应短于4个月。Wei AS等^[6]的研究显示,长期应用糖皮质激素会造成骨关节软骨表面的磨损和软骨硬度的降低,诱导软骨细胞发生变性改变并抑制其功能。

2.1.5 医用臭氧(O₃) O₃是一种强氧化剂,通过强氧化作用

降解和破坏关节液内的炎性致痛因子、抑制前列腺素的合成和缓激肽的释放,还可通过与滑膜和软骨组织的接触,氧化组织内的蛋白多糖致水分子脱水,减轻滑膜水肿和炎症反应,达到抗炎、镇痛作用。沈长青等^[7]的研究纳入48例患者(56膝),给予病变关节腔内注射60 mg/L的O₃ 8~10 ml,术后运动关节,使O₃在关节腔内充分弥散,同时给予补钙、保暖、适当功能锻炼等。随访1~4个月的结果显示,治愈15膝(占26.8%)、有效55膝(占98.2%)、无效1膝(占1.8%),未出现并发症,可见O₃是一种微创、安全、有效的治疗膝OA的方法。

2.1.6 玻璃酸钠(HA) HA是关节滑液的主要成分,与蛋白亚糖亚单位结合,构成蛋白多糖聚合物组成软骨基质。关节腔注入HA后,能明显改善滑液组织的炎症反应,提高滑液中HA的含量,增强关节液的黏稠性和润滑功能,缓解疼痛,增加关节活动度,保护关节软骨,促进关节软骨的愈合和再生,适用于轻、中度膝、髋、肩等大关节OA以及关节镜下关节清理术后的患者,是目前临床使用较多、患者认可度高的关节腔注射药物。闫立等^[8]的研究纳入120例(181膝)HA患者,关节腔注射HA 2 ml,每周1次,连续5周为1个疗程,分别于治疗前及治疗后1、12、24个月进行疗效评估。结果显示,关节腔注射HA对轻、中度膝OA具有良好的远期疗效,对重度OA近期疗效可,远期疗效较差。张华等^[9]的研究采用关节镜下清理术联合关节腔内注射HA治疗膝OA患者68例,随访6~24个月,结果显示该方案能改善患者膝关节疼痛症状,有利于膝关节功能的恢复,且并发症少。

2.2 改善病情类药物及软骨保护剂

2.2.1 双醋瑞因(DAR) DAR又名二乙酰大萘酸,DAR及其代谢产物大萘酸可抑制引起炎症反应和代谢异常的细胞因子[如白细胞介素(IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子α(TNF-α)]而发挥抗炎、镇痛作用;刺激转化生长因子β(TGF-β)的生成,促进软骨基质的形成及软骨的修复^[10]。瞿雷^[11]的研究纳入300例OA患者,观察组患者给予DAR(50 mg, bid)治疗,对照组患者给予双氯芬酸钠(50 mg, tid)治疗,疗程均为84 d。结果显示,观察组患者的疗效显著优于对照组,且仅有12例发生轻、中度的胃肠道不良反应。但是,DAR起效慢,在服药的第2~4周应联用其他止痛药或NSAIDs。

2.2.2 氨基葡萄糖(GlcNH₂) GlcNH₂是一种天然的氨基单糖,是蛋白多糖合成的前体物质,可刺激软骨细胞产生具有正常多聚体结构的蛋白多糖,提高软骨细胞的修复能力,抑制可损害关节软骨的酶(如胶原酶和磷脂酶A₂),防止损伤细胞的超氧化物自由基的产生,促进软骨基质的修复和重建,从而缓解关节疼痛,改善关节功能,延缓病程进展^[12]。GlcNH₂的常用剂量为500 mg/次, tid,耐受性良好,不良反应较轻;其可增强NSAIDs作用和减弱抗糖尿病药的作用,联用时应注意调整剂量。GlcNH₂在欧洲为处方药,在北美洲则作为饮食补充剂,学者们对GlcNH₂用于OA患者的疗效存在争议。Rozendaal RM等^[13]的研究给予治疗组222例膝关节OA患者GlcNH₂ 1 500 mg/d, po,治疗2年后发现,GlcNH₂在缓解OA症状和改变疾病进程方面与对照组(止痛药)并无差异。目前,欧洲抗风湿病联盟(EULAR)相关指南推荐GlcNH₂用于膝、髋、手OA治疗^[14],国际OA研究学会(OARSI)相关指南推荐GlcNH₂用于膝和髋OA治疗^[15],但还有很多治疗指南并不推荐GlcNH₂用于OA治疗^[16-17]。戎晓敏等^[18]的研究对比GlcNH₂联合NSAIDs与单独使用对OA的治疗效果,结果显示联用组在2、4、8、12周的

有效率均高于两单药组,尤其在2、4周达到最高($P<0.05$),故推荐GlcNH₂在治疗的2~4周短期服用NSAIDs。

2.2.3 硫酸软骨素(CS) CS是共价连接在蛋白质上形成蛋白聚糖的一类糖胺聚糖,广泛分布于动物软骨中。EULAR推荐CS为治疗OA症状的慢作用药物,且CS为膝OA的首选药物^[14]。CS单独或与GlcNH₂等联用作为OA的食品补充剂。但Clegg DO等^[19]的干预试验显示,GlcNH₂和CS单独或联合使用对膝OA患者均不能有效减轻疼痛。何兆雄等^[20]的研究认为,导致CS在欧美两地疗效评价等临床研究结果不一致的主要原因是研究所采用的CS结构和相对分子质量的差异所导致,建议下一步研究的重点应是明确临床试验用CS样品的原料来源和工艺。

2.3 其他药物

2.3.1 磷酸盐类药物 磷酸盐与骨内羟基磷灰石结合,可抑制破骨细胞引起的骨吸收,用于预防和治疗骨质疏松。OA患者绝大多数存在骨质疏松症或骨量流失,并相互影响^[21]。曹小燕等^[22]的研究纳入OA合并骨质疏松的100例患者,随机分为3组,A组患者关节腔内注射HA+口服GlcNH₂、碳酸钙D、阿法骨化醇;B组患者在A组基础上给予唑来膦酸5 mg, ivgtt, 每周1次;C组患者在A组基础上给予阿仑膦酸钠70 mg, po, 每周1次。治疗12个月后的结果显示,治疗6个月和12个月后的B、C组患者关节压痛度视觉模拟评分表(VAS)评分和骨性关节炎指数(WOMAC)评分均明显优于A组($P<0.05$),B、C组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。磷酸盐类药物有口服和注射两种剂型,口服制剂禁用于食管动力障碍(如食管狭窄、排空迟缓)者,每日首次进食或服其他药物前 ≥ 30 min,用温开水200 ml送服,不得嚼碎和吮吸,并在服药后30 min内保持直立状态,以减少药品不良反应。

2.3.2 维生素类药物 维生素A、C和E对OA进程有潜在的抗氧化作用。维生素A和D是细胞成熟和分化的基本成分,参与骨发育和维持上皮组织的完整性;维生素C参与胶原产生和葡糖胺聚糖的合成,维生素C的缺乏可能会导致关节软骨细胞外基质的完整性降低并增加基质的转化率。

2.3.3 云克(⁹⁹Tc-MDP) 云克由微量元素锝(⁹⁹Tc)和亚甲基二磷酸(MDP)组成,为类风湿性关节炎治疗药物,具有消炎、镇痛、免疫调节和软骨修复的作用,临床常用于治疗类风湿性关节炎等自身免疫性疾病和骨科疾病。胡炳彦等^[23]的研究纳入106例OA患者,给予对照组患者双氯芬酸钠25 mg, po, tid+骨肽注射液20 ml加至0.9%氯化钠注射液(NS)200 ml, ivgtt, qd;治疗组在对照组基础上应用云克注射液0.1 μ g加至NS 250 ml, ivgtt, qd。治疗21 d后的结果显示,治疗组患者的病情明显改善,细胞炎性因子水平降低,且骨关节面修复更快。

3 在研药物

3.1 四环素类药物(TCs)

TCs是由放线菌产生的一类广谱抗菌药物,具有抗菌、抑制金属蛋白酶(MMPs)、抑制细胞因子、对抗炎症反应和免疫调节等作用^[24]。Brandt KD等^[25]的研究纳入肥胖女性膝OA患者,给予盐酸多西环素100 mg, bid(30个月),结果显示该治疗方案能够减慢患者关节间隙狭窄的进展速度。TCs对OA的疼痛指标没有明显的改善作用。

3.2 生长抑素(SST)

SST是人工合成的环状十四氨基酸肽,与天然的SST在化

学结构和作用机制上相同,均可抑制生长激素、甲状腺刺激素、胰岛素、胰高血糖素和胃酸的分泌。Uthman I等^[26]的研究发现,SST能抑制感觉神经末梢P物质的释放而干扰神经源性炎症的发生,具有免疫调节、全身抗炎、止痛的作用。翁其强等^[27]的研究给予膝关节炎患者关节腔注射SST,与HA进行对照,结果显示两组患者治疗后关节疼痛得到有效缓解,关节功能明显改善,疗效相当,且SST的作用时间更持久,患者耐受性和依从性较好,但远期疗效尚需进一步观察。

3.3 5-氟尿嘧啶(5-FU)

5-FU可通过特异性地作用于增生的滑膜细胞,抑制细胞炎性因子增生来控制炎症;通过减少炎性介质IL-1、IL-6和TNF- α 等分泌,减少基质金属蛋白酶(MMPs)的诱导和生成,从而减轻和缓解对软骨的破坏。董海涛等^[28]的研究采用关节腔内注射5-FU+HA治疗大鼠膝OA,结果显示该治疗方案能保护大鼠软骨基质,减少滑膜增生,延缓软骨退行性改变的进展。由此推测5-FU联合HA可能成为治疗OA的一种新方法。

3.4 传统药物改变给药途径

软骨组织无血管分布,经传统的给药方式到达关节软骨及周围的药物浓度较低,不能达到预期效果,若增加给药剂量则会增加药品不良反应的发生率。关节腔内注射给药可使药物直达病灶,发挥最大的治疗作用。孙先润等^[29]的研究给予OA大鼠模型右膝DAR,左膝二甲亚砜,观察两组(右膝组、左膝组)滑膜单克隆抗体(ED1)细胞数量和软骨II型胶原蛋白(COL₂)含量的变化。结果显示,大鼠右膝组软骨破坏不明显;左膝组的ED1阳性细胞数先升高后逐渐减少并保持稳定,右膝组各时期均明显低于左膝组($P<0.01$),且在第8周时接近正常水平;左膝组COL₂含量减少较明显,至第8周时几乎完全流失,右膝组COL₂含量减少不明显,且在第8周时接近正常水平。由该结果可推测,DAR关节腔注射后通过抑制滑膜ED1阳性炎症细胞数量和提高软骨细胞间质COL₂的含量,控制OA的炎症反应、抑制软骨变性和破坏。唐涛等^[30]的研究通过关节腔注射云南白药治疗OA,显示其可抑制扩血管物质降钙素基因相关肽阳性神经细胞的增生,抑制滑膜组织中ED1阳性炎症细胞数量,可缓解OA疼痛。但是,关节腔注射是一种有创的给药方法,对关节滑膜有损伤,操作不当会损坏软骨组织,增加关节损伤;其次,如何让药物与关节液相溶,如何确定药物剂量,以及注射后多余的药物或代谢产物如何清除等问题仍需进一步研究探讨。

4 结语

OA的非手术治疗中,控制症状的药物可迅速改善症状,但不能延缓病情进展;外用制剂副作用小,可用于轻度、浅表OA的治疗;对乙酰氨基酚无抗炎作用但镇痛效果好,是轻症OA短期镇痛的首选药物;NSAIDs抗炎和镇痛作用强,是OA治疗最常使用的药物,但易引起胃肠道反应、肝肾损伤等,使用时应遵循其使用原则;糖皮质激素和医用O₃关节腔注射后具有良好的抗炎、镇痛作用;HA除抗炎、止痛作用外,还具有增强关节液黏稠性和润滑功能、增加关节活动度的优点,是目前临床使用较多、患者认可度高的关节腔注射药物;阿片类药物镇痛效果强但具有成瘾性,在其他药物治疗效果不佳或重度疼痛的患者中才考虑使用。改善病情的药物可阻止或延缓OA病情的进展,DAR、GlcNH₂、CS有抗炎和保护关节软骨、促进软骨修复的作用,该类药物治疗起效慢、疗程长,治疗初期常联用

控制症状的药物,其疗效存在争议,磷酸盐类药物、维生素药物和云克等也被用于OA的治疗。在治疗OA的药物研究中,具有抗炎、镇痛作用或对OA疾病因子(如MMPs、IL、TNF- α)具有抑制作用的药物处于研究中;基于关节及关节软骨的生理特点,传统药物改变给药途径也是值得研究的方向。

关节软骨再生能力有限,自我修复能力差,如何让缺损的关节软骨进行修复,一直是该学科的难题。DAR、GlcNH₂、CS等改善OA病情的药物让学者们看到了攻克OA的希望,可治疗效果并没有得到一致的认可。随着现代基因组学、细胞分子生物学和组织工程学等学科的发展,动物OA模型的成功建立,通过动物实验可对大量药物进行筛选,改善OA病情甚至逆转病情进展、疗效确切的药物将会被发现或开发。

参考文献

- [1] 李宁华.中老年人骨关节炎的流行病学特征[J].中国临床康复,2005,9(38):133.
- [2] 国家统计局.2010年第六次全国人口普查主要数据公报[EB/OL].(2012-04-20)[2016-05-01].http://www.stats.gov.cn/tjsj/pcsj/rkpc/6rp/indexch.htm.
- [3] 中华医学会风湿病学分会.骨关节炎诊断及治疗指南[J].中华风湿病学杂志,2010,14(6):416.
- [4] 施文,王永铭,李端,等.对乙酰氨基酚与非甾体抗炎药治疗骨关节炎的疗效和安全性的观察[J].中国疼痛医学杂志,2004,10(6):327.
- [5] 王宏伟,李彩霞.对乙酰氨基酚致34例不良反应分析[J].疾病监测与控制,2011,5(11):666.
- [6] Wei AS, Callaci JJ, Juknelis D, et al. The effect of corticosteroid on collagen expression in injured rotator cuff tendon[J]. *J Bone Joint Surg Am*,2006,88(6):1331.
- [7] 沈长青,郑小令,林远.臭氧关节腔注射治疗退行性膝关节炎疗效观察[J].海南医学,2010,21(2):75.
- [8] 闫立,梁朝,温建民,等.透明质酸钠黏弹性补充治疗膝骨性关节炎的远期疗效观察[J].中国骨伤,2010,23(7):547.
- [9] 张华,李贵山.关节镜下清理术联合关节腔内注射玻璃酸钠治疗膝骨关节炎[J].中医正骨,2015,27(7):53.
- [10] Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*,2010,2(2):95.
- [11] 瞿雷.双醋瑞因治疗骨关节炎的多中心临床研究[J].中外医学研究,2015,13(35):40.
- [12] 张象麟.药物临床信息参考[M].重庆:重庆出版社,2008:1396-1397.
- [13] Rozendaal RM, Uitterlinden EJ, van Osch GJ, et al. Effect of glucosamine sulphate on joint space narrowing, pain and function in patients with hip osteoarthritis: subgroup analyses of a randomized controlled trial[J]. *Osteoarthritis Cartilage*,2009,17(4):427.
- [14] Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a task force of the eular standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT)[J]. *Ann Rheum Dis*,2007,66(3):377.
- [15] Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines[J]. *Osteoarthritis Cartilage*,2008,16(2):137.
- [16] Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. *Arthritis Care Res: Hoboken*,2012,64(4):465.
- [17] McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*,2014,22(3):363.
- [18] 戎晓敏,李俊.盐酸氨基葡萄糖联合非甾体抗炎药治疗中度膝关节骨关节炎的临床疗效分析[J].北方药学,2016,13(7):55.
- [19] Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis[J]. *N Engl J Med*,2006,354(8):795.
- [20] 何兆雄,金艳,张天民.硫酸软骨素的结构及其在骨关节炎治疗中的应用[J].中国药理学杂志,2012,47(5):387.
- [21] Lingard EA, Mitchell SY, Francis RM, et al. The prevalence of osteoporosis in patients with severe hip and knee osteoarthritis awaiting joint arthroplasty[J]. *Age Ageing*,2010,39(2):234.
- [22] 曹小燕,李凤霞,叶青.唑来膦酸钠抗骨质疏松治疗膝骨关节炎的疗效观察[J].湖北医药学院学报,2014,33(1):56.
- [23] 胡炳彦,孟作龙,何柏林,等.⁹⁹Tc-MDP(云克)治疗骨关节炎的临床研究[J].甘肃医药,2015,34(1):31.
- [24] 李兵,吴志宏,邱贵兴.四环素类抗生素治疗骨关节炎的作用机制及应用前景[J].中国矫形外科杂志,2007,15(3):197.
- [25] Brandt KD, Mazzuca SA, Katz BP, et al. Effects of doxycycline on progression of osteoarthritis: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial[J]. *Arthritis Rheum*,2005,52(7):2015.
- [26] Uthman I, Raynauld JP, Haraoui B. Intra-articular therapy in osteoarthritis[J]. *Postgrad Med J*,2003,79(934):449.
- [27] 翁其强,刘敏,马保新,等.生长抑素关节腔内注射治疗膝关节炎117例疗效观察[J].福建医药杂志,2012,34(4):108.
- [28] 董海涛,杨占君,董乐乐.关节腔注射5-氟尿嘧啶联合玻璃酸钠治疗大鼠膝骨关节炎的实验研究[J].包头医学院学报,2014,30(6):9.
- [29] 孙先润,姚绍平,叶吉云,等.关节腔注射双醋瑞因对SD大鼠骨关节炎形态及ED1和COL₂表达的影响[J].中国矫形外科杂志,2014,22(6):539.
- [30] 唐涛,李跃琼,孙先润,等.关节腔注射云南白药对SD大鼠骨关节炎CGRP和ED1表达的影响[J].中国矫形外科杂志,2014,22(9):843.

(收稿日期:2016-05-08 修回日期:2016-11-03)

(编辑:陶婷婷)