

步促进关节置换术后感染的诊断和治疗^[23]。对于关节置换术后感染的发病机制(如微生物间和假体间的相互作用和假体表面粘附的致病菌的耐药机制)的进一步理解能够使抗菌治疗的方法更为合理。在过去的十几年中,关节置换术后感染的诊断和治疗已取得了很大的发展,但如何进一步提高诊断的敏感性和特异性,寻找诊断的“金标准”,如何选择治疗方法,进一步提高治疗成功率,以及如何避免关节置换术后感染,都是需要解决的课题。相信不久的将来,关节置换一定会为患者带来更大的福音。

参考文献

1 Darouiche RO. N Engl J Med. 2004; 350(14): 1422~1429
 2 Johnson JA, Christie MJ, Sandler MP, et al. J Nud Med. 1988; 29(8): 1347~1353
 3 Meehan AM, Osmon DR, Duffy MC, et al. Clin Infect Dis. 2003; 36(7): 845~849
 4 Giulieri SG, Graber P, Ochsner PE, et al. Infection. 2004; 32(4): 222~228
 5 Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, et al. Am J Med. 2004; 117(8): 556~562
 6 Trampuz A, Steckelberg JM, Osmon DR, et al. Rev Med Microbiol. 2003; 14(1): 1~14
 7 Spanghel MJ, Masri BA, O'Connell JX, et al. J Bone Joint Surg Am. 1999; 81(5): 672~683

8 Smith SL, Wastie ML, Forster I. Clin Radiol. 2001; 56(3): 221~224
 9 Hain SF, O'Doherty MJ, Smith MA. J Bone Joint Surg Br. 2002; 84(3): 315~321
 10 Ivancevic V, Perka G, Hasart O, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002; 29(4): 547~551
 11 Rubello D, Casara D, Maran A, et al. Nud Med Commun. 2004; 25(1): 39~47
 12 Segura AB, Munoz A, Brulles YR, et al. Nud Med Commun. 2004; 25(5): 527~532
 13 Love G, Pugliese PV, Afriyie MO, et al. Clin Positron Imaging. 2000; 3(4): 159
 14 Langlais F. J Bone Joint Surg Br. 2003; 85(5): 637~640
 15 Anderl JN, Zahller J, Roe F, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47(4): 1251~1256
 16 Schwank S, Rajacic Z, Zimmerli W, et al. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42(4): 895~898
 17 Kadungamuwa JL, Sin LV, Yu J, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48(6): 2283~2287
 18 Osmon DR, Berhari EF. Clin Orthop. 2002; 403: 80~86
 19 Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, et al. JAMA. 1998; 279(19): 1537~1541
 20 Deimengian C, Greenbaum J, Lotke PA, et al. J Arthroplasty. 2003; 18(7 suppl 1): 22~26
 21 Callaghan JJ, Katz RP, Johnston RC. Clin Orthop. 1999; 369: 139~143
 22 Fisman DN, Reilly DT, Karchmer AW, et al. Clin Infect Dis. 2001; 32(3): 419~430
 23 Trampuz A, Osmon DR, Hanssen AD, et al. Clin Orthop. 2003; 414: 69~88

(收稿: 2004-12-15)
 (本文编辑: 边 倩)

·综述·

硫酸氨基葡萄糖治疗骨关节炎新进展

吴文坚 曾炳芳

提 要 硫酸氨基葡萄糖可以抑制白介素-1 β 活性,减少促炎性细胞因子和其他参与骨关节炎的因子,具有抗炎的作用;通过抑制核因子- κ B的激活而减少对关节软骨的损害。临床研究资料提示,硫酸氨基葡萄糖能够缓解症状,减少关节结构破坏,减缓疾病的发展,长期服用很安全。

关键词 骨关节炎 硫酸氨基葡萄糖 核因子- κ B

骨关节炎是由于关节软骨的慢性退行性改变导致的关节疼痛和活动障碍。目前,治疗骨关节炎的药物分为两类,一类是可以缓解症状的药物,如非甾体类消炎镇痛药(NSAID);另一类药物可缓解症状,也可缓解关节结构破坏,硫酸氨基葡萄糖可能是这一类药物中最引人瞩目的一种。

1 硫酸氨基葡萄糖作用机制研究

骨关节炎虽然不是一种全身的炎症性疾病,但在发展的过程中促炎性基因及其产物在关节软骨中的超诱导(superinduction),可导致软骨基质降解,促使骨关节的结构破坏^[1]。白介素(IL)-1 β 就是其中很重要的一种促炎

症细胞因子,它可以通过一系列级联反应引起关节的破坏和炎症反应。关节的滑膜细胞、软骨细胞和侵入炎性关节的巨噬细胞分泌 IL-1 β ^[2],骨关节炎病人关节液中 IL-1 β 的水平明显增高。有研究表明,硫酸氨基葡萄糖可以抑制 IL-1 β 的活性,其作用机制有两个:①促进非活性的 IL-1 受体 II(IL-1RII)的表达,让 IL-1RII 与 IL-1 结合,使之不能触发信号传导产生炎症效应,从而竞争性地抑制 IL-1 β ^[3];②抑制 IL-1 在软骨细胞内的信号途径,特别是抑制核因子- κ B (NF- κ B)活性^[4]。

NF- κ B 含有抑制性亚基(I- κ B 家族成员之一),是组织炎症的重要调节因子,在胞浆中以非活性的形式存在。各种因素促使 NF- κ B 分子中的抑制性亚基磷酸化,降解后 NF- κ B 激活,进入细胞核,与促炎性细胞因子之基因上游启动子特定位点结合,激活促炎性细胞因子的转录,调节环氧酶(COX)-2、诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)、基质金属蛋白酶(MMP)等的合成,促进关节的炎症反应。

作者单位: 200025 上海第二医科大学附属瑞金医院骨科 上海市伤骨科研究所
 作者简介: 吴文坚(1975—)男 医学硕士 主治医师 研究方向: 脊柱外科

硫酸氨基葡萄糖可以阻止胞浆中 I- κ B α 的降解,从而抑制 NF- κ B 的激活;它还通过抑制 NF- κ B 的亚基 p50 和 p65 进入细胞核,减少促炎性细胞因子和其他参与骨关节炎的因子,如 COX-2 的合成,具有抗炎的作用^[4]。有研究^[5]发现 N-乙酰氨基葡萄糖并没有抑制 NF- κ B 的作用,可见硫酸基团对于氨基葡萄糖的治疗作用是非常重要的^[6]。

除了抗炎作用以外,硫酸氨基葡萄糖还通过其他机制来缓解骨关节结构的破坏。骨关节炎的基质蛋白降解严重,这是由于金属蛋白酶激活,蛋白多糖降解增加所致。硫酸氨基葡萄糖可以调节胶原酶的活性^[7],还可以通过减少降解,促进合成而恢复葡萄糖胺聚糖的代谢失衡^[8,9]。尽管作用机制尚不明确,但有研究表明,NF- κ B 的活性对 MMP-1 和 MMP-3 的增量调节是必须的^[10],硫酸氨基葡萄糖可能通过抑制 NF- κ B 的激活而减少对关节软骨的损害^[4]。

此外,氨基葡萄糖还可以作为底物参与蛋白多糖的合成。正常时,在谷氨酰胺的参与下,软骨细胞利用葡萄糖合成氨基葡萄糖,进一步合成蛋白多糖。骨关节炎时,软骨细胞得到的葡萄糖减少;给予氨基葡萄糖就可以作为软骨细胞的底物,通过另外一个代谢途径合成蛋白多糖^[11],组成关节软骨基质的一部分。硫酸氨基葡萄糖产生的无机硫酸基团还可以控制软骨葡萄糖胺聚糖和蛋白多糖合成的速度,服用硫酸氨基葡萄糖可以使它们的血浆浓度升高^[9]。

2 硫酸氨基葡萄糖治疗骨关节炎的临床研究

若干系统的回顾性研究和荟萃分析(meta-analysis),阐述了硫酸氨基葡萄糖治疗骨关节炎的有效性和安全性。McAlindon 等^[12]在国家卫生研究院(NIH)的资助下回顾性研究 6 项氨基葡萄糖试验,并评估氨基葡萄糖和硫酸软骨素治疗骨关节炎的安全性和有效性,结果发现氨基葡萄糖对骨关节炎的症状有中等程度的缓解效应,治疗 4 周以上者效果更加明显。另外有一项更加详细而准确的综合分析于 2001 年初以循证医学的形式发表^[13],这个报告涵盖了 16 项随机对照研究,包括 4 项以 NSAID 为对照的临床试验,所有的试验都是随机双盲的,2 029 例病人平均治疗 6.25 周,用标准化平均差(SMD)评估治疗结果,用 Lequesne 指数评估关节功能;4 项对照试验中有 2 项试验结果显示硫酸氨基葡萄糖的疗效与 NSAID 相当,另外 2 项试验显示前者优于后者;报告的结论是,氨基葡萄糖治疗骨关节炎是安全而有效的;报告特别指出,有一项试验使用盐酸氨基葡萄糖而不像其他试验那样使用原始的硫酸氨基葡萄糖,治疗的结果就没有其他试验的好,表明原始的硫酸氨基葡萄糖配方和其中的硫酸基团是非常重要的。第三项荟萃研究^[14]分析 1 020 例进行硫酸氨基葡萄糖临床试验的病人数据,分别评估了硫酸氨基葡萄糖和硫酸软骨素的有效性和安全性。入选的临床试验限于口服硫酸氨基葡萄糖治疗膝关节骨关节炎的随机、双盲和安慰剂对照的研究,其中有 2 项为期 3

年的硫酸氨基葡萄糖临床试验,以放射学的关节间隙宽度作为评定的指标^[15,16],结果都表明硫酸氨基葡萄糖有明显的缓解关节结构破坏的作用,但没有足够的证据能表明软骨素可以缓解关节结构的破坏。

近期有 2 项有关硫酸氨基葡萄糖治疗的长期随访报告。Reginster 等^[17]对使用硫酸氨基葡萄糖治疗 3 年的病人进行长期随访,发现病人在治疗结束 5 年之后,与骨关节炎相关的手术发生率比对照组明显减少,膝关节结构破坏明显缓解,膝关节骨关节炎症状明显改善,生活质量提高,医疗费用下降;结果表明,硫酸氨基葡萄糖缓解关节结构破坏的效应可以维持较长的时间。另一项长期随访研究^[18]也显示,经硫酸氨基葡萄糖治疗的病人,关节置换的发生率明显减少。

3 硫酸氨基葡萄糖的安全性

所有的综述和综合研究均肯定硫酸氨基葡萄糖的安全性良好。在短期临床试验中,病人报告的不良反应发生率为 6%~12%,因为不良反应而失用的病人少于 4%。硫酸氨基葡萄糖和安慰剂的不良反应发生率和安全性相关的脱落,从来都没有差别。相反,在以其他药物为对照的研究中,传统 NSAID 不良反应的发生率和失用都明显高于硫酸氨基葡萄糖,特别是胃肠道不良反应。在所有的试验中,氨基葡萄糖不良反应的特征都和安慰剂相似,而且程度都很轻,或者是一过性的。和传统的 NSAID 不同,氨基葡萄糖不会抑制 COX-1 的活性,所以它不会有明显的胃肠道不良反应。

氨基葡萄糖是一种氨基单糖,因而与葡萄糖代谢有关的问题也有可能影响安全性。Baron 等^[19]在动物试验中静脉注射超过药理剂量的氨基葡萄糖,发现这种复合物可能会通过一个复杂的氨基己糖的途径(葡萄糖代谢的另外一条途径)而增加胰岛素抵抗。但是 2 项人体试验^[20,21]在静脉注射或关节内注射超大剂量的氨基葡萄糖,发现这种机制并未发生在人身上,胰岛素的分泌、作用和敏感性并没有受到氨基葡萄糖的影响。Rovati 等^[22]研究表明,即使病人的基础血糖比较高,短期摄入氨基葡萄糖不会影响空腹血糖的水平,Reginster 等^[13]进行的长期“决定性试验”则发现,平均空腹血糖水平有下降的趋势。Pavelka 等^[16]进行的长期试验中,有 4 例病人患糖尿病,不过其中 3 例是安慰剂组病人,只有 1 例是治疗组病人。

骨关节炎是一种慢性疾病,有很多老年病人需要同时接受其他疾病的治疗。氨基葡萄糖吸收以后不与血浆蛋白结合,不会和其他药物竞争吸收机制,这种内源性物质的最终代谢结果就是结合成蛋白多糖,或者就是不依赖于细胞色素酶的降解。所以,氨基葡萄糖的生化、药动力学和代谢特性都提示,该药物很少出现药物的相互作用。

4 硫酸氨基葡萄糖在骨关节炎治疗中的地位

骨关节炎的治疗目的在于缓解疼痛和减缓关节结构的破坏。缓解疼痛的药物很多,如镇痛药和 NSAID,它们

在临床的应用广泛,但是没有证据表明它们可以缓解骨关节炎的发展和关节结构的破坏,甚至有学者担心 NSAID 可能对关节软骨有害,加重关节炎的发展^[23],而且长期应用 NSAID 可能导致胃肠道反应、肝肾功能损害等不良反应,虽然最近上市的选择性 COX-2 抑制剂可以减少胃肠道的不良反应,但是并非是绝对安全的^[24]。

氨基葡萄糖在欧洲是作为处方药出售,而在北美,则被当作饮食补充的“营养品”,市场上有硫酸盐、盐酸盐、N-乙酰氨基葡萄糖等多种配方。到目前为止,多数临床研究采用的是硫酸氨基葡萄糖,而盐酸氨基葡萄糖无论在纯度、生物活性等方面都与硫酸氨基葡萄糖不同^[25]。

虽然美国风湿病学会(ACR)2000年骨关节炎治疗指南中并没有建议使用硫酸氨基葡萄糖^[26],但是到目前为止,所有的临床资料都提示硫酸氨基葡萄糖能够长期而安全地服用;它能缓解症状,减少关节结构破坏,减缓疾病的发展,给骨关节炎的治疗带来一片曙光。

参考文献

1 Amin AR, Attur MG, Abramson SB. Regulation of nitric oxide and inflammatory mediators in human osteoarthritis-affected cartilage: implication for pharmacological intervention [A]. In: Rubanyi GM ed. The Pathophysiology and Clinical Application of Nitric Oxide [M]. Newark: Harwood, 1999; 397~413
 2 Vincenti MP, Brinckerhoff CE. Arthritis Res 2001; 3(6): 381~388
 3 Gouze JN, Bianchi A, Beuwe P, et al. FEBS Lett 2002; 510(3): 166~170
 4 Largo R, Alvarez-Soria MA, Diez-Ortego I, et al. Osteoarthritis Cartilage 2003; 11(4): 290~298

5 Shikhan AR, Kuhn K, Akaedline N, et al. J Immunol 2001; 166(8): 5155~5160
 6 Hoffer LJ, Kaplan LN, Hamadeh MJ, et al. Metabolism 2001; 50(7): 767~770
 7 Hperno M, Reboul P, Heliou-Le-Graverand MP, et al. Osteoarthritis Cartilage 2000; 8(3): 207~212
 8 Gouze JN, Bordji K, Gulberti S, et al. Arthritis Rheum 2001; 44(2): 351~360
 9 McCarty MF, Russell AL, Seed MP. Med Hypotheses 2000; 54(5): 798~802
 10 Bond M, Baker AH, Newby AC. Biochem Biophys Res Commun 1999; 264(2): 561~567
 11 Rotta Pharmaceuticals. Osteoarthritis: a new therapeutic focus [A]. Italy, 1999
 12 McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, et al. JAMA 2000; 283(11): 1469~1475
 13 Towheed TE, Anastassiades TP, Shea B, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis [A]. The Cochrane Library [M]. Issue 2. Oxford: Update Software, 2001
 14 Richy F, Bruyere O, Ethgen O, et al. Arch Intern Med 2003; 163(13): 1514~1522
 15 Reginster JY, Deroisy R, Rovati LG, et al. Lancet 2001; 357(9252): 251~256
 16 Pavelka K, Gatterova J, Olejrova M, et al. Arch Intern Med 2002; 162(18): 2113~2123
 17 Reginster JY. 5 years follow-up of patients previously receiving a 3-year treatment course of glucosamine sulfate. Presented in EULAR, 2003
 18 Pavelka K, Gatterova J, Giacovelli G, et al. Glucosamine sulfate prevents total joint replacement in the long-term follow-up of knee osteoarthritis patients. Presented in ACR 2004
 19 Baron AD, Zhu JS, Zhu JH, et al. J Clin Invest 1995; 96(6): 2792~2801
 20 Moranni T, Zenti MG, Cretti A, et al. Diabetes 2000; 49(6): 926~935
 21 Pouwels MJ, Jacobs JR, Span PN, et al. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(5): 2099~2103
 22 Rovati LG, Arndfeld M, Giacovelli G, et al. Lancet 1999; 354(9190): 1640~1642
 23 Rainsford KD. Am J Med 1999; 107(6A): 27S~36S
 24 Thompson CA. Am J Health Syst Pharm 2004; 61(21): 2234~2238
 25 Deal CL, Moskowitz RW. Rheum Dis Clin North Am 1999; 25(2): 379~395
 26 American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guideline. Arthritis Rheum 2000; 43(9): 1905~1915

(收稿: 2004-12-15)
(本文编辑: 边 倩)

· 综述 ·

药物预防和治疗关节假体周围骨溶解研究进展

李宏斌 朱振安

提 要 本文从药物抑制细胞因子的产生、抑制破骨细胞骨吸收功能及促进成骨三个方面综述了药物预防和治疗关节假体周围骨溶解的研究进展。

关键词 药物 预防 治疗 人工关节 骨溶解

关节假体晚期无菌性松动是影响人工关节长期稳定,降低人工关节使用寿命的主要原因。引起人工关节无菌性松动的原因,除了力学因素(假体设计、手术技术、假体微动、关节内液压波动等)外,还有生物学因素(假体材料及其产生的磨损颗粒等)。大多数学者认为,假体磨损产生的微小颗粒诱发假体周围组织产生一系列生物学反应并导致假体周围骨溶解,是人工关节晚期松动的主要原因^[1,2]。除翻修手术外,目前对关节假体无菌性松动尚无有效的防治手段,但是翻修手术难度大、费用高且长期疗效尚不肯定。如能应用药物来预防和治疗关节假体

无菌性松动,不仅可延长人工关节的使用寿命,而且可延迟或避免翻修,具有巨大的社会和经济效益。

针对关节假体无菌性松动的发病机制,药物预防和治疗关节假体无菌性松动可从以下几个方面着手:①针对炎症过程,抑制炎症细胞因子;②抑制破骨细胞的骨吸收功能;③促进成骨。本文仅就这三个方面的研究进展作一综述。

1 抑制细胞因子的作用

关节假体微小磨损颗粒在组织内积聚达到一定浓度后刺激假体周围组织产生炎症反应,分泌趋化因子及白介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、骨保护素配体(OPGL)等炎症细胞因子,趋化因子使周围血中单核细胞聚集于假体周围组织,在IL-1 β 、TNF- α 作用下形成表达核因子 κ B受体激动剂

作者单位: 200011, 上海第二医科大学附属第九人民医院骨科
 作者简介: 李宏斌(1970—),男,医学博士在读,研究方向:人工关节与创伤