

主编 张文贤

副主编 李卫平 杨维建 谢兴文

骨性关节炎

膝关节骨性关节炎的病理研究与临床诊治



甘肃科学技术出版社



骨性关节炎

GUXINGGUANJIEYAN

膝关节骨性关节炎的病理研究与临床诊治

XIGUANJIE GUXINGGUANJIEYAN DE
BINGLIYANJIU YU LINCHUANGZHENZHI

主 编 张文贤

副主编 李卫平 杨维建 谢兴文

编 委 蒋宜伟 冯康虎 吕江宏 杨冀歌

甘肃科学技术出版社

兰 州

图书在版编目(CIP)数据

骨性关节炎:膝关节骨性关节炎的病理研究与临床诊治 / 张文贤主编. —兰州:甘肃科学技术出版社, 2008.9

ISBN 978-7-5424-1229-4

I. 骨… II. 张… III. 膝关节 - 关节炎 - 诊疗 IV. R684.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 138432 号

责任编辑 毕伟 (0931-8773274)

封面设计 毕伟 (0931-8773274)

出版发行 甘肃科学技术出版社 (兰州市南滨河东路520号 0931-8773237)

印刷 甘肃三合印刷机械有限责任公司

开本 787mm × 1092mm 1/16

印张 23.5 插页 1

字数 530

版次 2008年9月第1版 2008年9月第1次印刷

印数 1~500

书号 ISBN 978-7-5424-1229-4

定价 48.00元

前言

骨性关节炎(Osteoarthritis OA),又称退行性关节炎、骨关节病、创伤性关节炎、增生性关节炎、老年性关节炎、肥大性关节炎等。骨性关节炎名称由 John K. Spender(1886)提出,用以取代过去称为的类风湿关节炎,但当时设定的情况并非现在所指的骨性关节炎。骨性关节炎的现在用法即它与类风湿关节炎的临床区别,是由 Archibald E. Garrod(1907)倡导的除了骨性关节炎的发病年龄较大,Garrod 还发现骨性关节炎在女性发病的优势比在类风湿关节炎更明显,而且有遗传倾向。不过,他还不能做出确切的区别。Garrod 将赫伯登结节和骨性关节炎联系起来。William Heberden(1802)确定 Heberden(赫伯登)结节不同于痛风石。Charles J. Bouchard(1884)描述了靠近近端指间关节的结节,它们和 Heberden 提出的发生在近端指间关节的赫伯登结节相似,故前者又称为布夏尔结节。但早期由于科学技术水平的限制和对 OA 重视程度的相对不足,在这一领域的研究进展缓慢,成果不丰。

近些年来,国内外有关 OA 发病机制的研究其水平已从最初的形态学观察 OA 病变深入到分子生物学水平,现在学术界对 OA 发病机制的研究正努力从某个学说方面进行分子水平上的横向扩展延伸。我们认为,OA 发病机制的本质还在于关节软骨细胞、细胞外基质方面发生了更微观的改变,宏观上的损伤是微观改变的一个外因。在某种程度上讲,这种损害的微观改变是可逆的,所以我们想探求微观层次上软骨改变的分子内部联系是什么?是如何进行联系的?当前随着科技的迅猛发展,诸多科研方法和手段在医学领域的应用,学术界对 OA 的研究如火如荼,呈现出方兴未艾的局面。与此同时,新的理论、学说大量涌现,各国骨科学界对 OA 的研究可谓“百花齐放,百家争鸣”,表明人们对 OA 本质的认识在某种程度上得到了深入。宏观上,OA 的发生与年龄、损伤、肥胖、遗传等因素相关;微观上,在 OA 的损害过程中发挥重要作用的因素很多,如细胞因子、氧自由基、关节软骨酶、软骨细胞凋亡等,且相互作用与反作用。

到目前为止,对 OA 发病机制的研究仍然不甚清楚,甚至自相矛盾,顾此失彼,没能形成系统、全面、科学的理论体系。近年来随着世界人口老龄化,骨性关节炎的发病率在全球范围内呈现出逐年增高的趋

势,尤其以发达和多数发展中国家为重,且女性多于男性,加之周围环境因素的影响,有年轻化的迹象。为了提高人们的生活质量,进一步确证 OA 发病机制的关键所在,为临床开发防治 OA 的新药奠定理论基础,增加市场效益,本书抓住了 OA 发病中关节软骨细胞、细胞外基质、软骨下骨这一根本性病变核心所在,在充分理解 OA 关节软骨的组成及生物、化学、力学特性,准确把握 OA 病因、病理、临床症状、体征的前提下,在继承了前人研究成果的基础上,吸取各家学说的精髓,本着实事求是的学术态度,力求在分子水平上纵向联系阐述,使其线面结合,对骨性关节炎发病机制的研究形成一个立体概念,试图澄清在 OA 发生过程中最为基础、确切、关键的本质因素及其相互作用的因果关系。结合文献研究与实验结果,我们认为骨性关节炎发病机制的根本不仅是多个平面上的点集合,更存在有立体的纵向轴心系统。同时我们尽可能地从解剖学、病理学、诊断学及内科治疗学的角度诠释了膝骨性关节炎,为今后防治 OA 奠定了较为完善的理论基础。

序 言

骨性关节炎是最常见、最具有挑战性的骨病,大多数中老年人群都有不同程度的骨性关节炎症状,尤其是膝骨性关节炎最为多见。虽然临床上天天都在诊疗此病症,但是,或多或少都有遗憾的地方,能够针对不同类型、不同程度的骨性关节炎,做出恰当的诊疗处置并非易事。

近年来,在世界卫生组织倡导的“骨关节十年”主题的影响下,骨科学科有了突飞猛进的发展,许多国内外学者对骨性关节炎的病因、病理机制等方面做了很多研究,临床上也有了新的治疗理念和新的治疗方法出现。张文贤医师长期从事膝骨性关节炎基础、临床工作,对膝骨性关节炎颇有独到的见解和体会,他将近年来膝骨性关节炎的研究方法如:造模、发病机制、诊断、骨代谢标志物的选择以及临床不同阶段的治疗方法,逐一进行了全面分析和介绍,使关注此病症研究的医生和学者,能够集中了解学科发展的现状和进展情况,掌握相对比较合理的诊断和治疗方法,相信此书能成为骨伤科同仁案头一本有价值的参考书。

古贤者云:“闻道有先后,术业有专攻”,随着科学技术的进步与发展,学科间的渗透与交叉以及学科的细化是必然的趋势,人的生命有限精力更有限,要想博而精但往往是博而不精,如果能在一个专业领域,重点钻研某一个专题,坚持数十年,必然成就一位专家。殷切希望作者继续努力,成就自我,造福大众。

张晓刚

2008年5月29日

目 录

第一部分 基础研究	1
第一章 膝骨关节炎的流行病学	3
一、骨关节炎的历史回顾	3
二、定义和术语	3
三、发病率	9
四、流行情况	9
五、诱发骨关节炎的致病因素	9
六、骨关节炎的病情进展	16
七、骨关节炎疼痛和病废的危险因素	17
第二章 骨关节炎的关节器官	26
一、关节的分类	26
二、胚胎学	27
三、滑膜	28
四、关节软骨	32
五、滑液	37
六、其他关节结构	40
七、血液和淋巴	40
八、神经	41
九、小结	41
第三章 膝骨关节炎的病理学	46
一、正常关节解剖的显微解剖学	46
二、关于骨关节炎病理性损害的现代假说	46
三、小结	55
第四章 膝骨关节炎关节功能的生物力学	62
一、韧带	63
二、韧带损伤	70
三、半月板	75
四、结论	79
第五章 膝骨关节炎的动物实验模型	89
一、诱发模型	89

二、自由模型	91
第六章 膝骨关节炎的发病机理	92
一、细胞凋亡学说	92
二、细胞因子学说	100
三、酶学说	109
四、自由基学说	122
五、激素学说	141
六、负荷传导紊乱学说	142
七、骨内高压学说	143
八、遗传免疫学说	143
第二部分 临床诊断	163
第一章 骨关节炎的临床表现	165
一、临床表现	165
二、关节炎的病史采集	170
三、骨关节炎的体格检查	172
四、临床特点	176
五、鉴别诊断	177
第二章 骨关节炎的影像学诊断	179
一、概述	179
二、放射 - 病理相关性	179
三、退行性膝关节病	182
四、影像学改变的定量	184
五、关节病的影像学检查方法及其临床用途	184
六、关节病的基本影像学征象	186
七、关节病变的读片方法	188
八、小结	190
第三章 骨关节炎的实验室检查	193
一、血液检查	193
二、尿液检查	196
三、滑液检查	197
四、滑膜组织学检查	204
五、骨与关节扫描	207
六、关节镜检查	208
七、骨内研究	215
第四章 骨关节炎的无创标记物	223
一、代谢标记物的定义	233
二、体液标记物量化免疫测定法的发展与应用	225
三、用做分析的体液选择	225

四、软骨代谢变化的标记物	277
五、体现滑膜代谢变化的标记物	229
六、体现骨代谢变化的标记物	229
七、影响标记物水平的多种因素和过程	230
八、体液标记物对骨关节炎的潜在用途	232
第三部分 临床治疗	241
第一章 基本诊疗计划	243
一、治疗目的	243
二、骨关节炎发病过程中的疼痛	245
三、物理检查	247
四、预防性治疗	247
五、骨关节炎的物理治疗	248
六、患者教育	249
七、骨关节炎患者的抑郁症和心理健康	250
八、社会支持	250
九、骨关节炎的有效治疗	250
第二章 药物治疗	254
一、单纯性止痛药	254
二、表面用镇痛药	255
三、非类固醇类抗炎药	256
四、曲马多	268
五、阿片类止痛剂	268
六、黏性补充或透明质酸的替代疗法	269
七、关节内给药的糖皮质激素	269
八、骨关节炎缓解药物	269
九、营养性和其他研究中的药物	269
十、概括和指导	270
第三章 关节内治疗	279
一、关节内应用类固醇治疗骨关节炎	279
二、原则	279
三、适应症	280
四、临床效果	281
五、禁忌症和并发症	281
六、可供选择的药物剂型	283
七、剂量和给药方式	284
八、注射部位的准备	285
九、注射技术	285
十、非类固醇类关节内治疗药物	287

第四章 骨关节炎非手术治疗的研究进展	294
一、对治疗 OA 症状的研究	295
二、对骨关节炎的结构和疾病改善治疗	299
三、结论	301
第五章 骨关节炎的手术策略	306
一、总则、适应证及结果	306
二、手术种类	307
三、结论	310
第六章 膝关节炎的治疗	314
一、膝关节的骨关节炎	314
二、髌股关节紊乱	331
三、小结	336
第七章 关节炎的康复治疗	341
一、骨关节炎及其影响	344
二、康复	344
三、康复中病人的评价	345
四、康复治疗	346
五、具体的教育领域	358
六、膝关节骨关节炎的具体康复问题	360

第一部分 基础研究

2000

10

1000

1000

1000

第一章 骨关节炎的流行病学

一、骨关节炎的历史回顾

医学科学在某种程度上与其古代起源所谓的自然哲学分不开。认为疾病本身是犯罪降临的疾病报应,通常为特殊的失职和犯罪所致。因此,疾病命名采取的语义根据反映了人们对疾病病因和症状的认识。有些命名方法,疾病最初的命名与人们所理解的灾难不幸的命名相似,例如在邪魔驱除(exorcism)之前疾病命名为恶魔(demons)。换句话说,疾病的名称必然在疾病治愈之前命名。因而,拉丁语名词“rheuma”(稀黏液)一词,意味液体渗出,成为风湿病(rheumatism)这个词语的来源。这既说明了关节疾病的外部体征(肿胀),又体现了来自盖伦(galenic)体液疾病理论的液体(黏液,phlegm)失衡的理论根据。

直到启蒙运动时期(1600~1760),才对我们目前已知的各种形式关节炎做了准确的分类。在19世纪,继科学和临床资料的积累,产生了特殊关节疾患的描述^[1],例如痛风(gout)与类风湿性关节炎(Alfred B. Garrod, circa 1858~1876年)和强直性脊柱炎(Adolph Strömper, 1897; Pierre Marie, 1898)。在这些新发现里,疾病的解剖学起到了重要作用。大概由于在大多数病例中都没有全身性症状,所以称为骨关节炎(osteoarthritis)的这种关节疾病,近来形成了完全不同的一种关节疾患。尽管有特殊的表现,例如 Heberden (1802年)和 Bouchard (1884年)结节,但在认识这种疾病之前,这些结节被报告为伴有一种特殊的疾病状态。虽然以前曾观察到关节软骨的局限性侵蚀,特别是与髌关节有关的畸形性关节软骨损害,但 Archibald E. Garrod (1907年)应首推为明确类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis)与骨关节炎(osteoarthritis)区别的人。Sokoloff 详细观察了这种疾病,为骨关节炎的单一概念打下了基础。对分子病理学意义认识上的提高,再一次说明这种疾患的复杂性以及定义其界限的困难。

二、定义和术语

1. 定义

骨关节炎的定义和术语,曾是一个长期推测、讨论和时而存在一些争论的问题。甚至分子生物学对医学产生影响之前,Tarnopolsky 曾发现这种疾患有54个不同的名称,延用长达半个多世纪。术语骨关节炎(osteoarthritis),开始主要通过英语医学界的长期使用得到,但由于涵义隐含炎症(inflammation)是该病的病因根源而不令人满意。有意思的是,骨关节炎(osteoarthritis),最初是由 John Spender 于1886年讲到类风湿性关节炎的更适合名





称时提出的术语。术语骨关节炎(osteoarthrosis)和退变性关节病(degenerativedisease)都有一定的吸引力,但没有特异性。而且,没有提供关于这个疾病病理过程特点的启示。关节炎畸形(arthritis deformans),这个术语于1926年由Heine提出^[4],多年来被欧洲医学界认为是骨关节炎(osteoarthritis)的同义词。虽然关节炎畸形的使用,主要反映了原发性骨关节炎进行性病例的增生性改变,特别是髋关节,但忽略了在关节软骨或在关节软骨下骨的使关节不稳定因素的作用;Bennett、Waine和Bauer于1942年的研究中把关节软骨放在了最重要的位置。

在20世纪期间,OA定义由“肥大性关节炎(hypertrophic arthritis)”演变成现在普遍承认的定义:现行骨关节炎的定义,是采用美国骨科学院(American Academy of Orthopaedic Surgeons)和美国国家卫生研究所(National Institutes of Health)主办的国际会议正式通过的定义,该定义注意到“形态学、生物学、分子生物学和生物力学的软骨细胞与基质改变所导致的关节软骨软化、纤维化、溃疡形成和关节软骨丧失,以及软骨下骨的硬化、象牙化、骨赘形成与软骨下骨囊肿”。

OA疾病是机械性和生物性因素相互作用,使关节软骨细胞、细胞外基质和软骨下骨合成与降解的正常进行失去平衡的结果。不过,OA可由多种因素引发,包括遗传、发育、代谢和创伤因素,OA疾病可累及可动关节的全部组织。OA疾病的最终表现是:由于软骨细胞与基质形态学、生物化学、分子生物学和生物力学的改变,从而导致关节软骨的软化、纤维化、溃疡、减少,软骨下骨的硬化与象牙化,骨赘形成和软骨下骨囊肿。当OA临床表现明显时,OA疾病具有关节疼痛、压痛、运动受限、捻发音(crepitus),偶有关节渗出液和无全身反应的不同程度关节炎症^[5]。

2. 骨关节炎分类

通常把OA分为原发性(特发性)和继发于代谢性疾病、解剖畸形、创伤及炎症性关节炎的两类关节OA(表1-1-1)。

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)传统上被分为原发性(特发性)和继发性两种类型。原发性OA被认为是一种没有其他任何已知异常的关节退变过程,而继发性OA被认为是由原已存在的疾病产生的关节退变。这种分类有误导性,因为对许多“原发性”OA病例进行详细的评价会发现,受累关节中有些力学的偏差又会导致关节的继发性退变。假如这些疾病包含婴幼儿和儿童的异常,如先天性髋臼发育不良和股骨头的骨骺滑脱,程度较轻就容易被忽视,而晚期则会导致髋关节OA。因此,这似乎意味着原发性OA并不真正存在,而这一命名的使用好像仅仅由于现代诊断方法存在局限性。

关节退变的发生可以由下列两种情况导致:作用于具有正常关节软骨基质关节面的力量分布异常,或者正常的力量分布作用于异常关节。通常情况下,力量分布和关节结构的异常同时存在(表1-1-2)。这一分类强调,有许多潜在的因素会导致继发性OA。这些因素通过增加在软骨和骨结构上的应力,或自身直接影响软骨和软骨下骨,从而可能导致关节退变。这些情况均与关节退变的影像学表现相关联。

表 1-1-1 骨关节炎的分类

分类
原发性(特发性)
周围关节
脊柱
骨突关节(apophyseal joint)
椎间关节(intervetebral joint)
分支性
全身性骨关节炎(generalized osteoarthritis)
侵蚀性炎症性骨关节炎(erosive inflammatory osteoarthritis)
播散性特发性骨骼肥厚(diffuse idiopathic skeletal hyperostosis)
髌骨软化(chondromalacia patellae)
遗传性(Ⅱ型胶原基因畸变)
继发性
创伤性
急性
慢性(职业性、运动性)
潜在性关节疾患(underlying joint disorder)
局部性(骨折、感染)
播散性(类风湿性关节炎)
全身代谢性或内分泌性疾病
褐黄病(ochronosis, 尿黑酸尿 alcaptonuria)
Wilson 病
血色素沉着症(hemochromatosis)
大骨节病(Kashin-Bek 病)
肢端肥大病(acromegaly)
甲状旁腺功能亢进(hyperparathyroidism)
晶体沉着性疾病
二水焦磷酸钙(calcium pyrophosphate dihydrate, pseudogout 假痛风), 碱性磷酸钙(basic calcium phosphate, 八钙羟磷灰石 hydroxyapatite-Octacalcium phosphate, 磷酸盐-3 钙磷酸盐 phosphate-tricalciumphosphate)
一水单钠尿酸盐(monosodium urate monohydrate, gout 痛风)
神经病性疾患(neuropathic disorders, Charcot joint 夏科关节)
脊髓痨(tabes dorsalis)
糖尿病(diabetes mellitus)
皮质酮关节病(intra-articular corticosteroid overuse)
其他(miscellaneous)
骨发育不全(多骨骺发育不全、软骨发育不良)





表 1-1-2 退行性关节病的分类

分类
冻伤(frostbite)
正常关节的力量分布异常
关节内对线不良
骨骺损伤
骨骺发育不良
神经肌肉失平衡
关节外对线不良
下肢不等长
先天性或后天性内外翻畸形
骨折对位不良
韧带异常
保护性感觉反馈的丧失
神经性关节病
类固醇关节内注射
其他因素
肥胖
职业
异常关节的正常力量分布
正常力量分布于异常软骨
软骨贯穿骨折
半月板撕裂和盘状半月板
游离体
预先存在关节炎
代谢异常(痛风、二氢焦磷酸钙结晶沉积病、肢端肥大症、尿黑酸尿、黏多糖增多症)
正常力量分布于由虚弱的软骨下骨支撑的正常软骨
骨坏死
骨质疏松症
骨质软化症
纤维囊性骨炎(甲状旁腺功能亢进)
肿瘤
正常力量分布于硬化的软骨下骨支撑的正常软骨
骨硬化病
Paget 病

(引自:Resnik D, Niwayama G. Diagnosis of Bone and Joint Disorders. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988, pl366.)

3. 诊断标准

关于膝关节 OA^[6],已经制定出了诊断标准。在制定诊断标准时,对照组是患其他病因的关节痛病人。诊断标准的制定,不仅采用了传统的方法,还运用了递归分类的分类树和规则系统。分类树方法产生的诊断标准系统,比起传统方法有更大的特殊性,概述于表 1-1-3。

表 1-1-3 诊断标准

关节	临床和试验室	临床、试验室、X 线检查
膝	1.膝痛	1.膝痛
	2.a 捻发音	2.骨赘
	b 晨僵≤30 分钟	
	c 年龄≥38 岁	
	3.a 捻发音	3.a 滑液:2/3 澄清,黏稠
	b 晨僵>30 分钟	(年龄≥40 岁可能抽不出滑液)
	c 骨增大	白细胞计数<2000/□3
	4.没有捻发音	b 晨僵≤30 分钟
	B 骨增大	c 捻发音
敏感性	89%	94%
特异性	88%	88%

4. OA 形式

关于典型的关节间和关节内 OA 形式的认识,有助于下属分支分类(subset)的定义。这些下属分支分类,可表现有截然不同的患病因素和疾病过程。

美国第一次国家卫生和营养调查(First National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES I)表明,双侧膝关节 OA 比单侧膝关节 OA 更常见,分别为 5%与 2%,患者年龄为 45~74 岁^[7]。一侧膝关节患 OA,增加了对侧膝关节患 OA 的可能性^[8~9]。单侧膝关节 OA 的 Chingford 人群中,34%的人在 2 年之内,对侧膝关节发生关节 OA^[10]。据一项 63 例患膝关节 OA 病人的临床门诊基础资料研究发现,在 11 年中评估原始资料时,原有单侧膝关节 OA 的 13 例病人中的 12 人发生了对侧膝关节 OA^[11]。单、双侧膝关节 OA,下属分支 OA 分类相同。

通常认为,胫股关节 OA 比髌股关节 OA 更多,不过在女性并不如此。在 Framingham 研究中发现,髌骨关节 OA 占膝关节 OA 的 5%,胫股关节 OA 占 23%,混合存在占 20%^[12]。在另一项研究中,患膝关节疼痛性关节 OA 的男性患者,内侧间隔膝关节 OA 最多(占 21%,髌股关节 OA 占 11%,混合存在占 7%)。在女性,髌股关节 OA 最常见(占 24%,膝关节内侧间隔 OA 占 12%,混合存在占 16%)^[13]。

