

膝骨关节炎疼痛机制及治疗研究进展*

章晓云¹ 曾浩¹ 孟林^{2△}

(¹ 广西中医药大学附属瑞康医院创伤骨科与手外科, 南宁 530011; ² 广西骨伤医院关节运动医学科, 南宁 530011)

摘要 膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 以膝关节疼痛、活动受限、功能障碍及关节畸形为主要表现, 疼痛是病人就医的主要因素。现代医学认为其与年龄、肥胖、急、慢性关节损伤、代谢性骨病等因素密切相关, 具有易诊断、难治疗、复发率高的特点, 严重影响病人的生活质量及心理健康。但目前 KOA 发生疼痛的具体机制仍不明确, 导致针对 KOA 疼痛的治疗效果不尽如人意。由于国内外对 KOA 疼痛机制及治疗研究进行整体综述的报道较少, 因此本文系统查阅相关文献, 从膝关节解剖、生理病理等方面出发, 总结出关节软骨、软骨下骨、滑膜、髌下脂肪垫、半月板及前交叉韧带等组织病变均可能导致促炎细胞因子产生, 诱发炎症反应; 病变也可导致关节内机械应力改变, 刺激痛觉感受器产生疼痛; 疼痛信号的持续输入使神经功能发生改变, 诱导痛觉敏化发生, 贯穿于 KOA 整个病程。本文从基础治疗、药物治疗及手术治疗三个方面对 KOA 疼痛治疗研究进行归纳分析, 为今后临床防治 KOA 疼痛提供一定的理论参考与治疗思路。

关键词 膝骨关节炎; 疼痛机制; 痛觉敏化; 研究进展

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是临床中常见的一种慢性、退行性疾病, 其发生发展与急、慢性关节损伤、年龄、肥胖及代谢性骨病等多种因素有关, 临床上以膝关节疼痛、活动受限、功能障碍、关节畸形甚至残疾为常见症状, 其中膝关节疼痛严重影响病人的生活质量和心理健康, 是病人就医的主要因素。研究表明, 中老年人是 KOA 发病的高危群体, 其中 65 岁及以上的人群接近 1/3 患有 KOA。随着我国老龄化逐年加剧, KOA 患病人数也在逐年上升^[1]。KOA 主要表现为关节软骨、软骨下骨、滑膜、髌骨下脂肪垫、半月板和前交叉韧带等关节组织病变, 导致促炎细胞因子产生, 诱发的炎症反应是 KOA 疼痛产生的主要原因之一; 另外, 关节组织病变可引起关节内生物力学负荷变化, 刺激痛觉感受器产生疼痛; 刺激信号的长期输入使神经功能发生改变, 导致痛觉感受器对疼痛刺激产生强反应、疼痛区域放大等协同效应, 这种痛觉敏化反应可贯穿于 KOA 整个病程。

临床上针对 KOA 疼痛, 有基础治疗、药物治疗、手术治疗等多种治疗方法, 但由于其疼痛机制复杂, 尚无有效方法能彻底根治 KOA 疼痛。目前临床上针对 KOA 病人镇痛药物的选择主要有非甾体抗炎药、阿片类药物等, 但在缓解 KOA 疼痛效果方面仍不尽如人意, 长期服用非甾体抗炎药易引发严重

的胃肠道并发症和心血管不良事件发生, 服用阿片类药物易受到依赖性和频繁不良反应的影响。经药物治疗后, 疼痛症状仍未明显缓解是进行膝关节置换术的主要原因, 为延缓 KOA 病人进行膝关节置换术进程, 有效的镇痛治疗尤为重要。为此需明确 KOA 疼痛的来源和机制, 以及各种镇痛治疗原理, 但目前国内外对 KOA 疼痛机制及治疗研究进行整体综述的报道较少。基于此, 本文系统查阅近年来相关文献, 对诱发 KOA 疼痛发生的病变组织、痛觉敏化的产生和相对应治疗对策的研究进行梳理与综述, 以期进一步探讨 KOA 的疼痛来源及发生机制, 为防治 KOA 疼痛进行“靶向”治疗, 为临床应用提供理论参考及科学依据, 从而更有效地缓解 KOA 病人的疼痛, 改善病人生活质量和心理健康。

一、KOA 的疼痛机制

1. 诱发 KOA 疼痛发生的病变组织

诱发 KOA 疼痛的病变组织有关节软骨、软骨下骨、滑膜、髌骨下脂肪垫、半月板和前交叉韧带, 病变组织诱发疼痛的作用机制主要集中在炎症反应、血管和神经生成、力学负荷增加和骨重塑等方面 (见图 1)。

(1) 关节软骨的退化与损伤: 关节软骨被认为是 KOA 最早发生病变的部位之一, 正常关节软骨在结构上无血管和神经的, 故正常情况下不会产

* 基金项目: 广西自然科学基金青年基金 (2020GXNSFBA159053); 广西青年岐黄学者培养项目 (桂中医药科教发 [2022] 13 号); 桂派中西医结合骨伤疾病防治传承创新团队项目 (2022A004); 广西临床重点专科 (创伤外科) 建设项目 (桂卫医发 [2021] 17 号); 黄有荣桂派中医大师培养项目 (桂中医药科教发 [2021] 6 号)

△ 通信作者 孟林 14262618@qq.com

生疼痛,但血管的生成和相关的感觉神经生长是诱导疼痛出现的主要原因。目前存在生物学与生物力学两种机制使关节软骨损伤:①软骨细胞外基质合成与降解过程之间的持续失衡引起软骨被侵蚀,如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs),酶活性的增加促进了软骨细胞外基质的分解^[2],并刺激周围组织继发炎症反应。②生物力学因素,关节软骨作为一种高度专门化的负重组织,能够承受密集的循环载荷和机械应力,但胫股关节承重接触面移动从不频繁承重的关节软骨区域时,异常的生物力学负荷导致局部软骨缺损,随之增加膝关节在该区域的应力,进一步导致关节软骨的丢失。关节软骨损伤后,在关节软骨与滑膜、软骨下骨、半月板交界处形成可供血管生长的通道,损伤的软骨细胞诱导促血管生成因子(如血管内皮生长因子)生成加速了血管生长,促神经生长因子和神经肽的释放刺激和诱导相关的感觉神经生长,使原不受血管、神经支配的关节软骨出现痛觉感受器。此外,在软骨修复过程中释放促分解代谢介质(如MMPs)和促炎细胞因子诱导痛觉敏化,促炎细胞因子包括白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、前列腺素、缓激肽、P物质及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)

等,促炎细胞因子释放形成自循环,对病变软骨感觉神经产生刺激并对已损伤的脆弱关节结构造成破坏,使软骨周围组织发生炎症反应而导致疼痛^[3]。

(2) 软骨下骨的损伤:软骨下骨损伤是诱发KOA疼痛的重要因素之一,其主要包括软骨下骨重塑、骨髓水肿(bone marrow edema, BME)和骨赘生成等。关节软骨与软骨下骨之间有着密切的关系,关节软骨损伤导致局部软骨缺损,整个关节在软骨缺损部位的应力不断增加,导致周围软骨下骨的骨小梁断裂,软骨下骨和骨髓内的痛觉感受器受到刺激而诱发疼痛。骨小梁断裂后,活跃的软骨下骨进行重建或修复,破骨细胞分泌的轴突导向因子使软骨下骨中感觉神经轴突生长异常增多,对已受损的软骨下骨产生刺激,更易出现疼痛且疼痛程度更甚^[4]。研究表明KOA病人的疼痛程度与BME严重程度呈正比^[5],BME是引起KOA疼痛的重要原因之一。BME疼痛的产生是由于骨小梁断裂后的间隙较前增大,局部出血、水肿导致骨小梁间隙内部充满大量体液,骨髓腔内或骨质间隙内的压力持续增高,称骨内高压,同时伴有纤维血管和新骨加速增生,释放的促炎细胞因子会直接刺激髓内神经与血管结构,导致疼痛症状出现。随着关节软骨的破坏,软

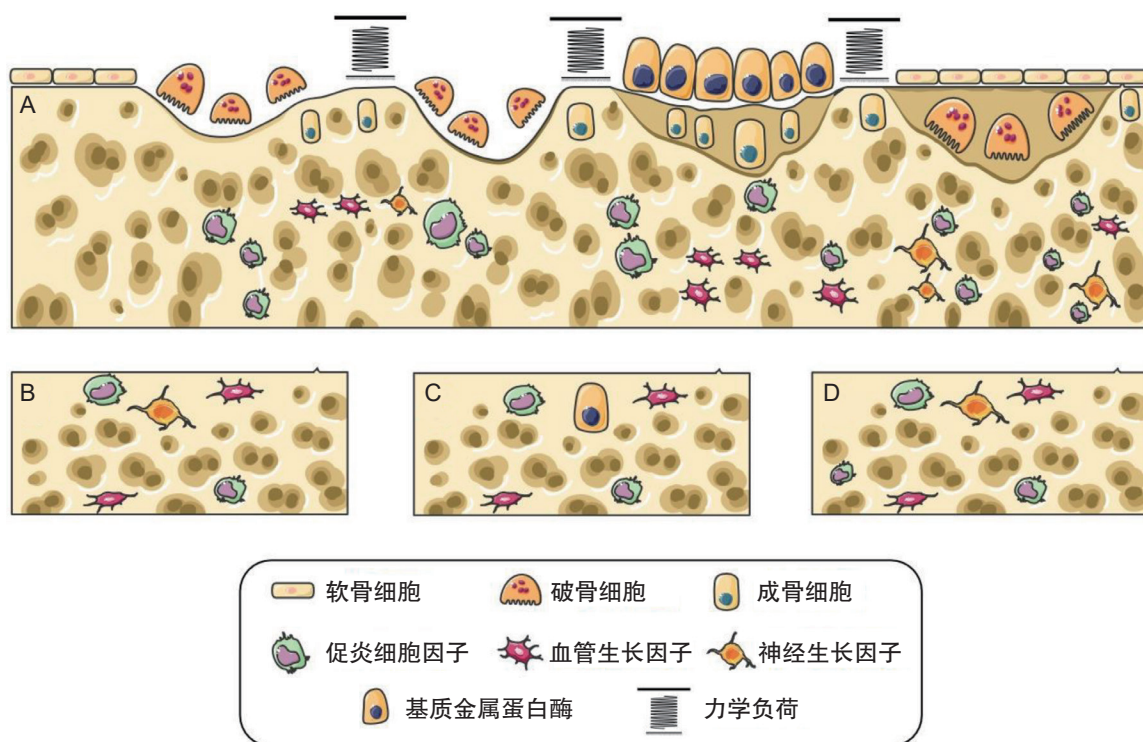


图1 KOA病变组织诱发疼痛的作用机制

(A) 关节软骨与软骨下骨病变诱发的疼痛机制; (B) 滑膜病变诱发的疼痛机制; (C) 软骨下脂肪垫病变诱发的疼痛机制; (D) 半月板和前交叉韧带病变诱发的疼痛机制



骨下骨板开始暴露,骨面下的骨髓内血管和纤维组织不断增生,沉积于裸露骨面下形成致密的硬化层,最终在软骨边缘处逐渐形成骨赘。骨赘形成通常被认为是由成骨细胞活性增加介导的。Junker 等^[5]对脂肪因子和骨形成之间的相互作用进行研究后发现脂肪细胞因子广泛存在于 KOA 骨赘中,脂联素和内脂素刺激成骨细胞和软骨细胞对促炎细胞因子的释放增加,促炎细胞因子的释放可能是诱导 KOA 疼痛的原因之一。

(3) 滑膜炎:膝关节滑膜组织分泌的滑液能为软骨细胞提供营养并维持其活性,减少膝关节活动过程中的磨损。Philpott 等^[6]对 248 名 KOA 病人进行疼痛和滑膜炎关联度测试后发现滑膜炎的严重程度与疼痛评分呈正比,中度至重度滑膜炎对 KOA 病人持续疼痛的相对风险增加 4.73 倍。滑膜炎的病变特征表现为滑膜内膜增生、血管化增加、巨噬细胞和淋巴细胞浸润。在早期 KOA 中,滑膜炎往往发生在软骨退化或损伤后,大量促炎细胞因子和促分解代谢介质在关节腔中释放,巨噬细胞和淋巴细胞的侵袭与活化刺激促血管生成因子的释放,导致滑膜血管的分布局部增加,诱导了痛觉的产生。一项评估生物标志物、滑膜炎和疼痛之间关系的研究发现在滑膜炎发生发展过程中,主要通过生物标志物 CIM、促炎细胞因子(尤其是 IL-1 β 、IL-6)、神经肽和前列腺素的释放对滑膜感觉神经刺激诱发疼痛^[7]。

(4) 髌骨下脂肪垫 (infrapatellar fat pad, IFP) 损伤:髌下脂肪垫是一种神经支配丰富的囊内、滑膜外脂肪组织,是丰富的脂肪细胞因子、促炎细胞因子和促分解代谢细胞因子的重要来源部位之一。Belluzzi 等^[8]认为 IFP 可能是易发生炎症反应的重要部位,IFP 中血管化增加和炎症浸润的存在诱导了痛觉敏化。Macchi 等^[9]认为白介素 (IL-1 β 、IL-6、IL-8)、生长因子(成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子)和 TNF- α 在此部位的释放异常增加影响了软骨和滑膜的新陈代谢,诱发软骨退行性变和滑膜炎,并改变 IFP 的结构。生物力学上,关节软骨损伤后的机械载荷异常使 IFP 的生物力学特性发生变化,局部应力的增加可能会刺激痛觉感受器而诱发疼痛。虽然 IFP 在 KOA 中疼痛机制作用的临床资料较少,但 IFP 是一种对 KOA 发生发展有很大作用的组织。另外,在全膝关节置换术中,IFP 切除还是保留是一个持续争论的主题,切除组和保留组在术后半年疼痛的发生率上差异并无统计学意义^[10],考虑到 IFP 切除或保留在实践中有很大差异,研究存

在假阴性可能。目前支持 IFP 损伤与 KOA 疼痛关联性高的研究仍较少,需更多的对临床试验来证实 IFP 损伤与 KOA 疼痛的关系。

(5) 半月板和前交叉韧带 (anterior cruciate ligament, ACL) 损伤:半月板和 ACL 损伤与 KOA 的发生发展有密切联系,一项评估半月板、ACL 或两者联合损伤后发生 KOA 风险的研究表明,伴有 ACL 损伤的膝关节较正常膝关节患 KOA 的概率高 4 倍,单独的半月板损伤或两者联合损伤较正常膝关节患 KOA 的概率高 6 倍^[11]。另外,有研究发现在诊断半月板或 ACL 损伤的病人中,在诊断 10~20 年后有一半的病人患有 KOA,并表现出明显的疼痛症状^[12]。半月板在膝关节功能中主要发挥负荷分散和关节稳定作用,半月板退化或损伤后造成异常负荷分散和关节稳定性的丧失,纤维软骨细胞和细胞外基质对促分解代谢介质表达的变化加重关节软骨的缺损情况,加快了 KOA 的发展。有研究对动物 KOA 模型的半月板进行观察后发现其无髓鞘神经生成和血管化增加,像软骨下骨损伤后神经生长和血管化增加一样,也可能是诱发疼痛的原因之一^[13]。ACL 在膝关节旋转和平移活动中具有关键稳定作用,其损伤通常合并半月板、其他韧带、关节软骨和软骨下骨的损伤,是膝关节韧带损伤中最常见的损伤情况之一。Bigoni 等^[14]对 17 名 ACL 撕裂的青少年病人滑液中细胞因子浓度进行测量后发现包括 IL-1 β 、IL-8 和 TNF- α 等促炎细胞因子水平显著升高,结果表明 ACL 撕裂促进了青少年病人的关节内分解代谢反应,这些炎性细胞因子或生物标志物表达的上调和持续作用被认为是诱导疼痛产生的重要原因之一,但该研究缺乏与成人 ACL 损伤后滑液样本的比较,需进一步研究证明其观点。目前针对 ACL 断裂的治疗通常是采用 ACL 重建术,ACL 重建主要是恢复 ACL 断裂后的稳定性,该过程的一个长期目标是降低 KOA 发生的风险,ACL 损伤后如果不能及时得到合理诊治,会引起膝关节稳定性变差,逐渐造成关节软骨的退变,在生物学和生物力学上都可诱发 KOA 病人的疼痛产生。

2. 痛觉敏化

KOA 疼痛情况会随时间变化而变化,KOA 的早期阶段以间歇性疼痛为特征,中期阶段频繁出现间歇性疼痛,并随时间推移逐渐变成持续性钝痛,晚期阶段表现为持续的隐痛伴有强烈的间歇性剧痛,这些疼痛的发生可能与痛觉敏化有关,痛觉敏化包括外周敏化和中枢敏化。膝关节内,除了关节软骨不受神经支配而不会成为轻至中度 KOA 疼

痛的直接来源, 其余组织均分布痛觉感受器和交感神经纤维, 痛觉敏化大多发生在除了关节软骨之外的膝关节组织, 如软骨下骨、滑膜、IFP、半月板、ACL 等。这些组织产生的慢性疼痛反复发生会导致痛觉感受器和交感神经纤维改变, 造成疼痛刺激阈值降低且对疼痛的感受时间延长, 此现象被称作敏化, 痛觉感受器持续受到刺激会对无害疼痛刺激做出反应或对有害疼痛做出强反应, 这种现象被称作痛觉敏化^[15]。当这些组织发生外周炎症时, 神经与血管受到刺激后释放的炎症细胞因子和其他分子产物使痛觉感受器不断受到刺激, 导致机体出现正常活动时不会出现痛感, 称为外周敏化。另外, KOA 疼痛并不纯粹是外周敏化引起, 由于中枢神经系统具有可塑性, 外周疼痛刺激信号的持续输入使痛觉感受系统不断敏化, 脊髓背角神经元发生功能性改变, 引起中枢神经系统改变, 即中枢敏化^[16]。中枢敏化可使慢性疼痛更加难以控制, 如全膝关节置换术后虽然不再有外周刺激信号的输入, 但仍有部分 KOA 病人存在慢性疼痛, 这可能与中枢敏化有关 (见图 2)。

二、KOA 疼痛的治疗

膝关节疼痛作为 KOA 病人就医的主要因素, 严重影响病人的生活质量和心理健康, 有效的疼痛管理显得至关重要。目前对于 KOA 疼痛的治疗可分为基础治疗、药物治疗和手术治疗, 其作用机制

主要集中在减少机体力学负荷、调节炎症细胞因子水平、调节软骨细胞凋亡与增殖、调控痛觉感受器敏感性以及减少疼痛信息传输等方面 (见表 1)。

1. 基础治疗

基础治疗包括健康宣教、体重管理、运动疗法、物理疗法。健康宣教包括对 KOA 病人进行疼痛医学知识普及和自我管理。虽然健康宣教不能直接缓解 KOA 疼痛, 但疼痛相关医学知识的普及和自我管理可以让 KOA 病人正确了解疼痛, 建立正确的防治思维, 提高自我管理意识和治疗依从性, 对缓解疼痛、延缓膝关节置换术进程、改善生活质量和心理健康发挥积极作用^[17]。

肥胖被公认为是诱发 KOA 的重要危险因素之一, 在生物力学上可提高膝关节软骨缺损的患病率, 即脂肪重量越高, 膝关节承受力学负荷越大, 软骨损失越多。另外, 脂肪组织可增加促炎细胞因子的合成 (如 IL-1、IL-6、IL-8、IL-18、TNF- α), 脂肪细胞产生的特殊细胞因子 (即脂肪因子), 能够促进 MMPs 表达增加, 诱发软骨降解、骨重塑、滑膜和 IFP 炎症, 导致 KOA 疼痛的发生^[18]。体重管理对关节软骨、软骨下骨、半月板等关节组织可在力学上减少一定负荷, 延缓其退化并降低损伤概率。因此, 将减重作为防治措施纳入 KOA 疼痛管理战略可能有利于避免全膝关节置换术, 以减轻医疗负担和改善生活质量。

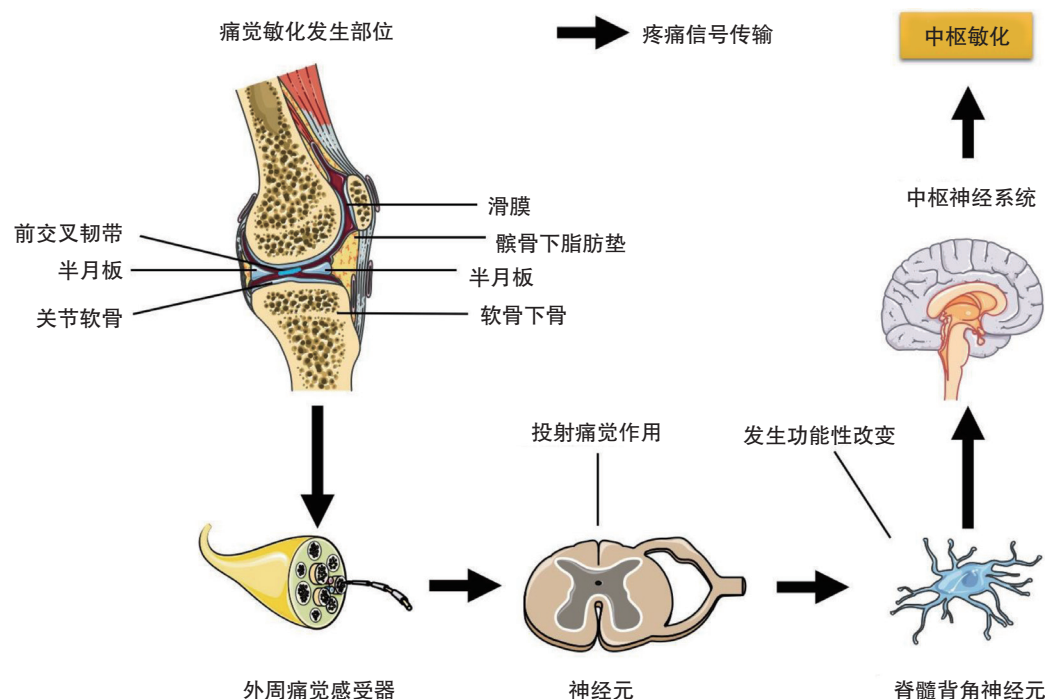


图 2 痛觉敏化诱发 KOA 疼痛的发病机制图

表 1 KOA 疼痛的治疗措施及作用机制

治疗方法	治疗措施	治疗目的	治疗作用	
基础治疗	健康宣教	普及疼痛医学知识 自我管理 ^[17]	建立正确的防治思维 提高自我管理意识 提高治疗依从性	正确了解疼痛 改善生活质量 延缓全膝关节置换术进程
	体重管理	减重 ^[18]	减少力学负荷 抑制促炎细胞因子合成	预防软骨退化与损伤 降低炎症反应发生率
	运动疗法	有氧运动 力量训练 ^[19-21]	减少力学负荷	预防软骨退化与损伤 增强身体机能
	物理疗法	低强度脉冲超声 ^[22]	抑制促炎细胞因子释放 促进软骨细胞增殖分化	延缓软骨退化 抑制炎症反应
		经皮电刺激 ^[23-25]	抑制脊髓背角神经元 降低伤害性信号的强度	减少疼痛信息传输
药物治疗	口服或外用 药物治疗	非甾体抗炎药 ^[26,27]	抑制前列腺素合成酶	抑制炎症反应
		阿片类药物 ^[28,29]	阻断神经冲动的传递	中枢镇痛
	关节腔内药物 注射治疗	透明质酸 ^[30,31]	刺激透明质酸生成 抑制 MMPs 活性 抑制促炎细胞因子释放 调控痛觉感受器敏感性	延缓软骨退化 抑制炎症反应 镇痛
		糖皮质激素 ^[32]	抑制促炎细胞因子释放 减少神经节的异常放电	抑制炎症反应 阻滞疼痛神经纤维传递
血液细胞 制剂治疗	关节腔内注射	富血小板血浆 ^[33] 间充质干细胞 ^[34-36]	抑制软骨细胞凋亡 促进软骨细胞增殖修复 维持软骨稳态 抑制促炎细胞因子释放	延缓软骨退化 抑制炎症反应
手术治疗		单髁膝关节置换术 ^[37] 全膝关节置换术 ^[38] 机器人辅助全膝关节置换术 ^[39]	重建膝关节功能	抑制炎症反应 恢复病人下肢力线 阻断疼痛信号的传导

运动疗法是常见的体重管理方法之一，主要包括有氧运动（如跑步、游泳、太极拳、瑜伽等）和力量训练等方式。韩伟等^[19]通过运动疗法治疗 KOA 的疗效分析中发现：在进行为期 6 周的运动疗法后，试验组的疼痛视觉模拟评分较前有明显改善。Tognolo 等^[20]通过临床随机对照试验对运动疗法治疗 KOA 超重或肥胖病人的研究发现：治疗性运动可使关节组织在力学上减少一定负荷，有效预防软骨退化与损伤，降低炎症反应发生率，在缓解疼痛、增强身体机能和改善 KOA 病人生活质量方面也具有积极作用。另外，有中等质量的证据表明长期运动疗法与其他保守治疗方案相比，长期运动疗法不会加速疾病进展^[21]。

物理治疗对于缓解 KOA 疼痛症状有显著效果，如低强度脉冲超声疗法和经皮电刺激疗法，均被认为是减轻疼痛和改善膝关节功能有效且安全的方法，现被广泛应用于 KOA 疼痛治疗。许多临床研究已经验证了低强度脉冲超声对 KOA 疼痛治疗的有效性，Sang 等^[22]对其潜在的分子机制进行研究，发现低强度脉冲超声通过抑制促炎细胞因子 IL-6、IL-8 和 TNF- α 的释放以缓解疼痛症状，并通过激活粘着斑激酶信号促进软骨细胞增殖与分化来

延缓 KOA 的发病进展，在未来研究中此信号可作为 KOA 治疗的干预靶点之一。经皮电刺激疗法产生的各种刺激（如电流和压力）对脊髓背角神经元产生抑制效果，通过降低伤害性传入神经纤维信号的强度，减少疼痛信息的传输^[23]。经皮电刺激疗法对 KOA 疼痛治疗同样有效，Kadochnikova 等^[24]使用低频脉冲电流的经皮电刺激对 132 名 KOA 病人进行 1 个月的治疗后，经皮电刺激组病人的疼痛视觉模拟评分较前有明显改善。Shi 等^[25]在比较电针、经皮神经电刺激、药物和安慰剂对照治疗 KOA 疼痛效果的对比研究表明，在四种治疗方法中，高频经皮神经电刺激是短期内治疗 KOA 疼痛的最佳治疗选择。经皮电刺激疗法作为核心治疗手段的补充疗法对缓解 KOA 疼痛是一个不错的选择。

2. 药物治疗

（1）口服或外用药物治疗：在临床 KOA 治疗中，用于缓解疼痛的药物主要是非甾体抗炎药（non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs）和阿片类镇痛药。

NSAIDs 作为临床治疗 KOA 疼痛的首选用药，主要通过抑制前列腺素合成酶从而抑制炎症反应达到镇痛的目的。口服 NSAIDs 可作为 KOA 疼痛症



状持续存在或中重度疼痛的推荐用药,得到了大量的临床验证,但此类药物易引起严重的胃肠道并发症(如上消化道溃疡、穿孔、出血等)和心血管不良事件发生(尤其是心肌梗死和卒中),应尽可能避免长期使用。对于胃肠道高风险病人,可考虑使用选择性环氧化酶抑制剂(如罗非昔布、塞来昔布等),或联合应用非选择性 NSAIDs 与具有胃肠道保护作用的质子泵抑制剂(PPI)或米索前列醇。口服双醋瑞因作为 IL-1 抑制剂,可有效抑制炎症反应,适用于需要长期给药的 KOA 慢性疼痛病人。有研究发现双醋瑞因与口服 NSAIDs 镇痛效果相差不多,服用后 2~4 周开始显效,4~6 周表现明显,双醋瑞因虽然起效慢,但可减少 IL-1 诱导的动脉粥样硬化的可能性,并具有良好的胃肠道耐受性和心血管保护作用,为达到更好缓解疼痛效果可与外用 NSAIDs 或其他镇痛药联合应用^[26]。另外,考虑到不良反应的频繁发生对临床应用有一定限制,外用 NSAIDs 可作为 KOA 缓解疼痛的另一选择。Derry 等^[27]对外用 NSAIDs 与口服 NSAIDs 进行了疗效对比,发现局部外用 NSAIDs 与口服 NSAIDs 有相近的缓解疼痛效果,并大幅度降低了不良反应的发生率,另外在降低关节僵硬、改善膝关节功能方面也有较好效果。

对于阿片类药物,阿片通过激动中枢神经系统中与疼痛相关的阿片受体,引起膜电位超极化,使神经递质释放减少,从而阻断神经冲动的传递,产生中枢镇痛效果。其镇痛效果在临床也得到了验证,但受到依赖性和频繁不良反应的影响,如恶心、便秘、头晕、嗜睡和呕吐等,临床使用仍有一定限制。Stewart 等^[28]进行随机对照试验发现阿片类药物与口服 NSAIDs 的镇痛效果相差不多;但 Krebs 等^[29]发现在药物治疗 1 年后,阿片类药物治疗并不优于 NSAIDs 药物治疗,不支持对中重度 KOA 疼痛开始进行阿片类药物治疗。因此,在 KOA 出现难治性疼痛或经药物治疗无效时,可考虑应用弱阿片类药物或麻醉性镇痛药,强阿片类药物只在特殊情况下应用,以缓解顽固性、剧烈性疼痛。

(2) 关节腔内药物注射治疗

在口服镇痛或抗炎药效果不佳且已出现中度或重度疼痛时,关节腔内药物注射可有效延缓软骨退化进展和抑制炎症反应,如透明质酸(hyaluronic acid, HA)、糖皮质激素等,可有效缓解疼痛和改善功能。

2020 版《中国骨关节炎疼痛管理临床实践指南》推荐轻、中度治疗无缓解甚至持续加重的 KOA 病人可以进行关节腔内注射 HA,在对 KOA 病人缓

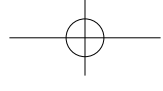
解疼痛、改善膝关节功能方面有较好效果^[30]。关节腔内注射 HA 可刺激内源性 HA 的生成,通过抑制 MMPs 活性、促进蛋白多糖和糖胺聚糖合成来保护关节软骨;通过抑制 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 等多种促炎细胞因子的释放发挥抗炎作用,调控关节内痛觉感受器的敏感性和降低牵张离子通道机械敏感性产生镇痛作用,并延缓 KOA 进展^[31]。目前临床治疗 KOA 疼痛中,逐渐从 HA 单一用药转向与口服药、其他关节内注射药物、中药、针灸、推拿等多种治疗方式联合治疗,疗效较单一用药有显著提升。治疗 KOA 疼痛的临床获益是由多种机制共同作用而成,因此在未来的研究中应更加关注与其他治疗方式的联合应用。

糖皮质激素是由肾上腺皮质合成和释放的类固醇激素,通过减少促炎细胞因子的释放和抑制前列腺素的合成,减少炎症反应;通过减少受损神经纤维或痛觉敏化神经节的异常放电,阻滞疼痛神经纤维传递,起到缓解疼痛的作用。关节腔内注射糖皮质激素适用于重度疼痛或经治疗后疼痛无缓解且持续加重的 KOA 病人,以达到短期缓解疼痛、改善功能的效果。2020 版《中国骨关节炎疼痛管理临床实践指南》认为在同一侧膝关节不宜频繁注射,至少间隔半年注射 1 次;另外一项随机对照试验发现关节腔内反复注射糖皮质激素会加速 KOA 病人关节软骨量丢失,可能会对关节软骨和软骨下骨产生不良影响^[32]。因此,在进行糖皮质激素治疗时应注意把控注射间隔时间。

3. 血液、细胞制剂治疗

目前,利用血液、细胞制剂进行 KOA 疼痛管理是一个热点方向,如富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)和间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)疗法。两种疗法均可通过抑制软骨细胞凋亡,促进软骨细胞增殖,抑制炎症细胞因子分泌,维持软骨稳态等作用缓解疼痛,并延缓 KOA 进展。

PRP 是一种富含血管内皮生长因子、表皮生长因子、血小板衍生生长因子、转化生长因子-2 β 的血小板浓缩物质。这些生长因子可明显改善病人的临床症状。有研究对单独关节腔内注射 PRP 和关节腔内、软骨下骨联合注射 PRP 对治疗 KOA 疼痛疗效进行对比,发现两组在注射 PRP 后均表现出显著症状改善,与单独关节腔内 PRP 注射相比,联合注射治疗 KOA 的缓解疼痛效果明显优于单独 PRP 关节腔内注射,并且可延长药效持续时间,但在缓解疼痛和功能改善方面直到半年后才表现出更为显著的益处^[33]。因此,为了更长远的镇痛和改善功能效



果,更推荐关节腔内、软骨下骨联合注射 PRP。

MSCs 主要来源于软骨、骨膜、骨髓、滑膜、脂肪、关节液、胎盘和脐带等组织,它们可以从自身机体中获取,并且易于制备。近年来,多项动物实验、临床试验已证明关节腔内注射 MSCs 在治疗 KOA 疼痛中可取得较好疗效。一项关节腔内注射 MSCs 并进行 5 年随访的研究认为:在 KOA 的早期阶段进行 MSCs 植入会使治疗效果更加显著^[34]。Pattappa 等^[35]发现在关节腔内注射 MSCs 后,关节软骨和半月板生长速度明显加快,同时还可以发挥抑制炎症反应和免疫调节的作用,在受损软骨修复过程中,膝关节功能得到明显改善。Shetty 等^[36]利用骨髓间充质干细胞与软骨细胞治疗软骨损伤的随机对照试验发现:使用骨髓间充质干细胞在关节软骨修复方面与软骨细胞同样有效,在缓解疼痛和功能改善方面均有明显效果。近年来,PRP 和 MSCs 疗法进行 KOA 疼痛管理的研究取得一定进展,但仍处于基础研究阶段,尚未广泛应用于临床,在未来可作为 KOA 疼痛管理的新向标进行深入研究。

4. 手术治疗

随着保膝观念在临床 KOA 疼痛管理意识上的不断深入,以及手术治疗 KOA 疼痛表现出较好地临床疗效,使其得到了迅速发展。单髁膝关节置换术 (unicompartmental knee arthroplasty, UKA)、全膝关节置换术 (total knee arthroplasty, TKA) 主要通过阻断疼痛信号的传导和抑制炎症反应以减少疼痛发生,是中晚期 KOA 病人进行疼痛管理更为彻底、效果更佳的治疗选择。

UKA 的受众群体是终末期单髁 KOA 病人,相较 TKA 而言,UKA 的手术时间、住院时间更短,术中失血量、术后输血更少,术后满意度也较高,可作为 TKA 的替代方案之一。Tille 等^[37]通过 UKA 和 TKA 对比研究,发现 UKA 术后具有更好地疼痛缓解、功能恢复、更为自然的膝关节运动和短期内较低翻修率等方面优势。Mahure 等^[38]对 UKA 和 TKA 术后的疼痛管理进行对比与研究,发现术后 UKA 组病人即刻需要的阿片类药物比 TKA 组病人低 45%。因此,对于符合 UKA 选择标准的 KOA 病人,可将 UKA 作为一种优先选择。

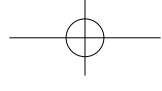
对于非手术治疗疼痛无效,或在 UKA 失败后,疼痛管理失效伴进行性加重时,TKA 是目前临床有效管理疼痛、重建膝关节功能较好地解决方法。TKA 能精确恢复下肢力线,对于术后恢复膝关节功能和延长假体使用寿命具有重要意义。但传统 TKA 仍有缺陷,如术中造成骨骼和软组织创伤,术

后发生炎症反应诱发疼痛等,面对这些问题,机器人辅助 TKA 已进入临床应用。目前,机器人辅助的 TKA 已被证明可以减少骨骼和软组织创伤,在抑制术后炎症反应发生方面,Fontalis 等^[39]对传统 TKA 和机器人辅助 TKA 术后炎症反应发生情况进行对比,通过收集两组病人术后 28 天的血样,对血清中全身炎症标志物检测,发现机器人辅助 TKA 术后的 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平较传统 TKA 呈较低水平,术后疼痛发生率也更低。在未来 TKA 疼痛管理研究中,机器人辅助 TKA 在更大规模上进一步验证这些发现和长期使用结果,将是开发最佳 TKA 疼痛管理程序的关键。

UKA 是 TKA 有争议的替代方案,虽然两种手术方式在减轻 KOA 病人疼痛、畸形矫正、关节功能恢复、病人术后满意度、生活质量改善等方面疗效确切,但目前对于优先选择哪种手术方式尚无定论。因此在同时符合 UKA 和 TKA 适应证时,医师应该进行系统评估,优先选择让病人获益的术式。另外受到痛觉敏化和多种因素的影响,对于 TKA 术后慢性疼痛仍不缓解的防治,仍是一个充满挑战的研究方向。

三、总结与展望

随着我国老龄化逐年加剧,现今 KOA 的发病率也越来越高,亟需有效的干预手段。目前,KOA 的疼痛机制尚未完全阐明,我们认为其发生与关节软骨、软骨下骨和滑膜等关节组织病变或神经功能改变诱发的炎症反应、机械应力改变、痛觉敏化最为密切相关,对痛觉感受器产生刺激,从而诱导疼痛发生,疼痛刺激信号的持续输入会导致痛觉敏化现象发生,并贯穿整个病程。治疗上,基础治疗对防治早期 KOA 疼痛安全有效,但远期疗效有待进一步验证;口服或外用药物作为首选保守治疗方式之一,为减少不良反应事件的发生,应针对不同受众群体进行不同用药;关节腔内注射、血液和细胞制剂作为目前 KOA 疼痛管理研究的热点,初步显示出较好地治疗效果,但需更多的动物实验及临床试验来证实其安全性和有效性,尽早实现临床推广与普及;手术治疗对中晚期 KOA 疼痛管理更为彻底、有效;机器人辅助 TKA 可更精确的恢复病人下肢力线和抑制炎症反应,但受中枢敏化影响,术后慢性疼痛可能仍不缓解,手术治疗对 KOA 疼痛管理仍充满挑战。但 KOA 疼痛机制由多种病理生理因素共同作用发生,仍需进一步探索不同组织在不同阶段诱发 KOA 疼痛发生的具体机制。治疗上,对不同 KOA 病人,医师应该进行系统评估,优先



选择让病人获益的疼痛管理方式, 提高治疗效果同时减轻病人家庭负担。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Hawker GA. Osteoarthritis is a serious disease[J]. Clin Exp Rheumatol, 2019,120(5):3-6.
- [2] Mieloch AA, Richter M, Trzeciak T, *et al.* Osteoarthritis severely decreases the elasticity and hardness of knee joint cartilage: a nanoindentation study[J]. J Clin Med, 2019, 8(11):1865.
- [3] Fu K, Robbins SR, McDougall JJ. Osteoarthritis: the genesis of pain[J]. Rheumatology (Oxford), 2018, 57(suppl-4):iv43-iv50.
- [4] Zhu S, Zhu J, Zhen G, *et al.* Subchondral bone osteoclasts induce sensory innervation and osteoarthritis pain[J]. J Clin Invest, 2019,129 (3):1076-1093.
- [5] Junker S, Frommer KW, Krumbholz G, *et al.* Expression of adipokines in osteoarthritis osteophytes and their effect on osteoblasts[J]. Matrix Biol, 2016, 62:75-91.
- [6] Philpott HT, Birmingham TB, Pinto R, *et al.* Synovitis is associated with constant pain in knee osteoarthritis: a cross-sectional study of OMERACT knee ultrasound scores[J]. J Rheumatol, 2021, 49(1):89-97.
- [7] Radojčić MR, Thudium CS, Henriksen K, *et al.* Biomarker of extracellular matrix remodelling C1M and proinflammatory cytokine interleukin 6 are related to synovitis and pain in end-stage knee osteoarthritis patients[J]. Pain, 2017, 158(7):1254-1263.
- [8] Belluzzi E, El Hadi H, Granzotto M, *et al.* Systemic and local adipose tissue in knee osteoarthritis[J]. J Cell Physiol, 2017, 232(8):1971-1978.
- [9] Macchi V, Stocco E, Stecco C, *et al.* The infrapatellar fat pad and the synovial membrane: an anatomo-functional unit[J]. J Anat, 2018, 233(2):146-154.
- [10] Sun C, Zhang X, Lee WG, *et al.* Infrapatellar fat pad resection or preservation during total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Orthop Surg Res, 2020, 15 (1):297.
- [11] Poulsen E, Goncalves GH, Bricca A, *et al.* Knee osteoarthritis risk is increased 4-6 fold after knee injury-a systematic review and meta-analysis[J]. Brit J Sport Med, 2019, 53(23):1454-1463.
- [12] Lohmander LS, Englund PM, Dahl LL, *et al.* The long-term consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries: osteoarthritis[J]. Am J Sport Med, 2007, 35(10):1756-69.
- [13] Fu XN, Li HW, Du N, *et al.* Erythropoietin enhances meniscal regeneration and prevents osteoarthritis formation in mice[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(10):6464-6477.
- [14] Bigoni M, Turati M, Zatti G, *et al.* Intra-articular cytokine levels in adolescent patients after anterior cruciate ligament tear[J]. MediatInflamm, 2018, 2018:4210593.
- [15] De Oliveira Silva D, Rathleff MS, Petersen K, *et al.* Manifestations of pain sensitization across different painful knee disorders: a systematic review including meta-analysis and metaregression[J]. Pain Med, 2019, 20(2):335-358.
- [16] Koh IJ, Kang BM, Kim MS, *et al.* How does preoperative central sensitization affect quality of life following total knee arthroplasty?[J]. J Arthroplasty, 2020, 35(8):2044-2049.
- [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):363-388.
- [18] Wang T, He C. Pro-inflammatory cytokines: the link between obesity and osteoarthritis[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2018, 44:38-50.
- [19] 韩伟, 刘强, 林剑浩, 等. 社区医疗中运动疗法治疗膝骨关节炎的疗效分析 [J]. 中华关节外科杂志 (电子版), 2020, 14(6):680-684.
- [20] Tognolo L, Maccarone MC, De Trane S, *et al.* Therapeutic exercise and conservative injection treatment for early knee osteoarthritis in athletes: a scoping review[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(1):69.
- [21] Van Ginckel A, Hall M, Dobson F, *et al.* Effects of long-term exercise therapy on knee joint structure in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Semin Arthritis Rheu, 2018, 48(6):941-949.
- [22] Sang F, Xu J, Chen Z, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound alleviates osteoarthritis condition through focal adhesion kinase-mediated chondrocyte proliferation and differentiation[J]. Cartilage, 2021, 13(2):196-203.
- [23] 褚华清, 郑晖. 经皮神经电刺激在疼痛诊疗中的应用及研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(9):693-697.
- [24] Kadochnikova E, Lesnyak O. Dynamic electroneurostimulation in the treatment of knee osteoarthritis[J]. Rossiiskii Semeinyi Vrach, 2020, 22(4):31-36.
- [25] Shi X, Yu W, Zhang W, *et al.* A comparison of the effects of electroacupuncture versus transcutaneous electrical nerve stimulation for pain control in knee osteoarthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Acupunct Med, 2021, 39(3):163-174.
- [26] Mohan GC, Zhang H, Bao L, *et al.* Diacerein inhibits the pro-atherogenic & pro-inflammatory effects of IL-1 on human keratinocytes & endothelial cells[J]. PLoS One, 2017, 12(3):e0173981.
- [27] Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, *et al.* Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 4(4):CD007400.
- [28] Stewart M, Cibere J, Sayre EC, *et al.* Efficacy of com-



- monly prescribed analgesics in the management of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *RheumatolInt*, 2018, 38(11):1985-1997.
- [29] Krebs EE, Gravely A, Nugent S, *et al*. Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain: the space randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 319(9):872-882.
- [30] 中国骨关节炎疼痛管理临床实践指南(2020年版)[J]. *中华骨科杂志*, 2020, (8):469-476.
- [31] 杨俊龙, 王艳娉, 张源, 等. 透明质酸治疗膝骨关节炎相关机制的研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2017, 23(6):451-454.
- [32] McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, *et al*. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 317(19):1967-1975.
- [33] Barman A, Prakash S, Sahoo J, *et al*. Single intra-articular injection with or without intra-osseous injections of platelet-rich plasma in the treatment of osteoarthritis knee: a single-blind, randomized clinical trial[J]. *Injury*, 2022, 53(3):1247-1253.
- [34] Padda J, Khalid K, Zubair U, *et al*. Stem cell therapy and its significance in pain management[J]. *Cureus*, 2021, 13(8):e17258.
- [35] Pattappa G, Krueckel J, Schewior R, *et al*. Physioxia expanded bone marrow derived mesenchymal stem cells have improved cartilage repair in an early osteoarthritic focal defect model[J]. *Biology (Basel)*, 2020, 9(8):230.
- [36] Shetty AA, Kim SJ, Shanmugasundaram S, *et al*. Injectable cultured bone marrow derived mesenchymal cells vs chondrocytes in the treatment of chondral defects of the knee-RCT with 6 years follow-up[J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2022, 28:101845.
- [37] Tille E, Beyer F, Auerbach K, *et al*. Better short-term function after unicompartmental compared to total knee arthroplasty[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22(1):326.
- [38] Mahure SA, Feng JE, Schwarzkopf RM, *et al*. Differences in pain, opioid use, and function following unicompartmental knee arthroplasty compared to total knee arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2020, 35(9):2435-2438.
- [39] Fontalis A, Kayani B, Asokan A, *et al*. Inflammatory response in robotic-arm-assisted versus conventional jig-based tka and the correlation with early functional outcomes: results of a prospective randomized controlled trial[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2022, 104(21):1905-1914.

• 消 息 •

《中国疼痛医学杂志》入选 《科技期刊世界影响力指数 (WJCI) 报告 (2022)》

近日,由中国科学技术信息研究所、《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司、清华大学图书馆、万方数据有限公司、中国高校科技期刊研究会联合研制的期刊评价报告《世界期刊影响力指数 (WJCI) 报告》(2022 科技版)发布(简称:WJCI 报告)。《WJCI 报告》经严格评审,2022 版收录全球科技期刊 15022 种为来源期刊,其中中国科技期刊 1634 种。是一份体现世界期刊同台竞技结果的期刊评价报告。《中国疼痛医学杂志》自第一届《WJCI 报告(2020)》发布起已连续三届入选。

《WJCI 报告》旨在建立新的期刊评价系统,更加全面评价科技期刊在当今社会对全球科技创新活动提供的出版传播服务及其学术影响力。WJCI 报告最终经严格评议,采用“世界期刊影响力指数”(WJCI 指数)对期刊质量、信息量、办刊历史及其对基础研究、应用研究等学术活动的影响力进行全面评价,得到国内外专家学者的普遍认可。入选《WJCI 报告》的期刊均被认为是具有地区代表性和学科代表性的优秀期刊。

《中国疼痛医学杂志》将再接再厉,进一步提高办刊水平,提升学术引领能力,努力打造世界一流、代表疼痛医学学术水平的知名期刊,成为我国学术“走出去”的重要平台。《中国疼痛医学杂志》佳绩的取得,凝结着编委团队和审稿专家的支持与帮助,作者和读者的信任与厚爱、编辑人员的辛勤付出!未来将不忘初心,为打造有质量、有特色的精品期刊而勇往直前!