

唑来膦酸在骨性关节炎治疗中的研究进展

刘保成, 杨清锐, 麻贞贞, 刘东霞*

山东第一医科大学附属省立医院风湿免疫科, 山东 济南

收稿日期: 2024年1月7日; 录用日期: 2024年2月1日; 发布日期: 2024年2月9日

摘要

OA (Osteoarthritis, OA)是临床上常见的一种逐渐进展的慢性退行性疾病, 易导致关节疼痛、活动受限等, 病程相对较长, 且进展缓慢, 临床无法治愈。随着OA病情的逐渐进展, 关节破坏程度加重、活动受限导致肌肉萎缩, 最后关节变形, 严重影响日常生活。唑来膦酸是一种二膦酸盐, 具有缓解疼痛、抑制骨重吸收的作用, 常用于治疗骨质疏松、膝OA、变形性关节炎、高钙血症等疾病, 疗效显著。基于此, 本研究对唑来膦酸在OA治疗中的研究进展进行综述。

关键词

唑来膦酸, OA, 研究进展

Research Progress of Zoledronic Acid in the Treatment of Osteoarthritis

Baocheng Liu, Qingrui Yang, Zhenzhen Ma, Dongxia Liu*

Department of Rheumatology and Immunology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: Jan. 7th, 2024; accepted: Feb. 1st, 2024; published: Feb. 9th, 2024

Abstract

Osteoarthritis (OA) is a clinically common chronic autoimmune disease that progresses gradually. OA is not an autoimmune disease, but a degenerative disease, which can easily lead to joint pain, limited movement, etc., with a relatively long course of disease and slow progress, and cannot be cured clinically. With the gradual progress of OA, the degree of joint damage is aggravated, and the movement is limited, leading to muscle atrophy, and finally joint deformation, which seriously af-

*通讯作者。

fects daily life. Zoledronic acid is a diphosphonate, which has the effect of relieving pain and inhibiting bone resorption. It is often used in the treatment of osteoporosis, knee OA, osteitis deformans, hypercalcemia and other diseases, and the effect is significant. Based on this, this study reviews the research progress of zoledronic acid in the treatment of OA.

Keywords

Zoledronic Acid, OA, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

中国健康与养老追踪调查数据库(China Health and Retirement Longitudinal Survey database, CHARLS)的相关研究结果显示,我国有症状的OA的患病率为8.1%,女性高于男性,呈现明显的地域差异,即西南地区(13.7%)和西北地区(10.8%)较高,华北地区(5.4%)和东部沿海地区(5.5%)相对较低。有症状的髋关节OA的男性患病率为1.1%,女性患病率为0.9% [1]。近年来,随着我国人口老龄化的进展,骨关节的发病率逐渐上升,对人们身体健康以及社会发展造成严重影响[2]。OA早期主要是关节反复出现局部红、肿、热、痛等非特异性症状,易被误诊为痛风、感染性关节炎、急性风湿热、强直性脊柱炎等疾病[3]。OA的病理特点以关节软骨的退化和骨性改变为主,这会导致关节表面的不规则改变,引起患者疼痛、僵硬和功能丧失等症状。关节功能的丧失不仅影响到患者的生活质量,还可能导致其日常生活自理能力的下降,常常需要依赖他人的帮助[4]。临床上目前OA的主要治疗原则是根据患者的具体病情进行梯度化、个性化的治疗,以达到缓解疼痛,延缓病情进展,矫正骨畸形,最大限度地改善或者恢复关节功能,提高患者生活质量。目前治疗OA的首选药物,如非甾体抗炎药、镇痛药物、关节腔注射药物等,可缓解疼痛、恢复关节功能[5]。有研究发现,唑来膦酸联合盐酸氨基葡萄糖能有效改善膝OA患者的关节功能,抑制机体的炎症反应,其中唑来膦酸主要对软骨组织发挥作用,增强骨密度,改善治疗效果[6]。因此,本文主要综述唑来膦酸在OA治疗中的应用。

2. OA 概述

OA是一种以关节软骨损害为主,并累及整个关节组织的最常见的关节疾病,最终发生关节软骨退变、纤维化、断裂、缺损以及整个关节面的损害[7]。OA主要表现为关节疼痛、关节僵硬、肥大以及活动受限,严重的可出现关节乏力、活动障碍、肌肉萎缩等,部分患者伴有后背痛、肢体麻木、感觉异常等症状,严重影响日常生活和社交活动,降低患者的生活质量[8]。OA好发于膝、髋、颈椎和腰椎等负重关节以及远端指关节、近端指间关节、第一腕掌关节和第一跖趾关节。OA好发于中老年人,是老年人致残的主要原因。OA主要分为原发性OA、继发性OA两种,其中原发性OA的病因目前尚未完全清楚,表现为缓慢渐进的病理过程,其病因并非单一因素所致,而是多种因素共同作用的结果,一般认为其与遗传、年龄、肥胖、损伤有一定的联系,且该类型多常见于50岁以上的中老年人[9]。在原发性OA的多个致病因素中,高龄和超重是已经明确的两个主要致病因素。一般认为,原发性OA主要是由全身或者局部综合因素所致,如软骨营养、应力不平衡、累积的微小创伤或者关节负荷过重等。继发性OA多是在原有病变基础上发生的OA病变,如感染、创伤、关节不稳、代谢性疾病、先天性关节畸形、关节面不

平整、损伤、机械磨损等，继发性 OA 可发生于青壮年人群。因此，目前临床上普遍认为，OA 的发生与患者的年龄、肥胖、炎症、创伤以及遗传因素等密切相关，是由多种因素共同作用的结果[10]。此外，天气变化、受凉、劳累常会引起关节酸胀不适，诱发关节疼痛；当关节受到外伤或者活动量大时，关节疼痛以及活动障碍症状会明显加重[11]。

3. OA 的发病机制

近年来，随着医疗技术、科学技术以及科研设备的快速发展和革新，人们在分子水平的探索越来越深入，对 OA 的研究也越来越多[12]。通过对 OA 发病机制的探索，了解并认识 OA 发病的本质原因，同时结合医学技术不断地更新临床治疗方法，以更好地缓解 OA 患者的病痛，改善生活质量[13]。回顾现代分子生物学有关 OA 发病机制的大量研究发现，国内外关于其发病机制的学说不胜枚举，关注度较高的如自由基学说、软骨酶降解学说、隐蔽抗原学说、软骨下骨内高压学说、细胞因子学说等，每个理论学说都对 OA 的发病机制进行了阐述和说明，均有各自的特点[14]。但是上述这些学说理论并不是相互独立存在的，而是相互交叉、不断更新完善的，他们均指出：OA 的病变过程主要是由免疫因素 - 细胞因子构成的核心理论共同主导的，细胞外基质进行性降解、软骨细胞异常凋亡引发 OA。机体正常情况下的合成与分解代谢动态平衡主要依靠机体中软骨基质保持正常的结构和功能，而人体中此动态平衡主要是通过细胞因子进行调控的，例如白细胞介素家族中的诸多炎症因子-白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-7 (IL-7)、白细胞介素-6 (IL-6)，肿瘤坏死因子- α (TNF- α)，一氧化氮(NO)、前列腺素 E2 (PGE2)、氧自由基等“有害”细胞因子在 OA 病程中发挥着重大作用[15]，即促进炎症反应的响应，损害机体骨关节的健康和功能[16]。这些细胞因子主要是通过启动机体的免疫级联反应，导致人体软骨细胞功能受损、机体代谢活动调节能力失衡，引发细胞外基质成分发生进行性丢失，最终反向促进机体骨关节部位细胞凋亡的发生；以上过程多次反复发生，形成恶性循环，推动 OA 病程的发生与发展。但是，在 OA 的发病过程中，机体中也存在许多其他类型(促进合成修复的细胞因子、抑制细胞外基质分解的细胞因子)的细胞因子，诸如转化生长因子(FGF)、胰岛素样生长因子(IGF)等，上述具有合成功效的细胞因子与分解功效的细胞因子之间是否处于平衡状态，对维持机体软骨基质分解代谢、合成代谢的平衡发挥着非常重要的作用，而二者之间的平衡紊乱则是导致 OA 软骨基质降解破坏的最根本的也是最主要的原因之一[17]。

目前临床上的诸多研究普遍认为，OA 的发病主要是多种致病因素共同作用导致的结果，以软骨下骨增生和关节软骨进行性损害为主要特征的慢性关节结构紊乱综合征；有细胞因子介导的非特异性炎症反应导致的软骨细胞、细胞基质、关节周围血管神经等诸多与关节组成结构同时或者先后发生明显的病理学变化。常见的病理学变化有软骨细胞发生凋亡；由炎症因子介导的关节内血管增生，形成促分解、破坏性炎症因子，以及促合成、营养类修复因子等物质转运的基础；渗出、肥厚、增殖、纤维化等滑膜无菌性炎症反应；软骨下增生、骨赘形成、微骨折、骨髓水肿等动态演变；由疼痛导致的关节周围神经肌肉反射功能失调以及由肌肉萎缩导致的肌力下降、失衡两个方面引起的关节结构和功能不稳定；以 II 型胶原螺旋结构网络解离为主的细胞基质进行性降解[18]。OA 是一个病程漫长且复杂的免疫反应病导致的结果，机体软骨组织分解、合成代谢的失衡诱发软骨细胞、细胞基质、软骨下骨三者的降解合成水平失衡，最终引发 OA [19]。目前，OA 发病机制学说尚未完全统一，其中细胞因子致炎以及抑制炎症作用的具体机制仍是当今医学者关注的热点和重点。OA 的治疗方案包括药物治疗、组织工程和细胞移植等方法，各自具有其优劣性。药物治疗可以迅速减轻症状，但不治愈病因且可能伴随不良反应。组织工程有望恢复受损组织，但需要更多的研究和验证。细胞移植可能提供更为持久的治疗效果，但也需要深入的研究[20] [21]。

4. 唑来膦酸在 OA 中的临床应用

唑来膦酸属于含氮双磷酸化合物, 主要作用于人体骨骼, 通过对破骨细胞的抑制作用, 从而有效抑制骨重吸收[22]。双磷酸化合物对矿化骨具有较高的亲和力, 能够选择性地作用于骨骼。唑来膦酸通过静脉注射后能够迅速地分布在骨骼中, 且优先选择聚集在机体高骨转化部位, 以弥补机体的需求, 而唑来膦酸的主要分子靶点是破骨细胞中法尼基焦磷酸合成酶[23] [24]。目前, 临床上普遍认为, 唑来膦酸的主要药理作用是抑制骨吸收, 而其作用机制尚不完全清楚, 可能与多方面因素有关。唑来膦酸在体外能够有效抑制破骨细胞的活动, 诱导其凋亡, 还可以通过与骨的相互结合阻断破骨细胞对矿化骨以及软骨的吸收[25]。唑来膦酸还可以有效抑制因肿瘤产生的多种刺激因子诱发的破骨细胞活性增加和骨钙的释放。丁一等[26]的研究指出, 唑来膦酸能够有效抑制 Wnt5a 信号介导的软骨下骨吸收, 进而延缓 OA 的进展。唑来膦酸主要是通过抑制 OA 患者早期破骨细胞的活性, 进而降低骨吸收, 在一定程度上有效延缓 OA 的病程, 缓解机体软骨的退行性病变。新近的一项研究[26]中指出, 唑来膦酸能够有效抑制 Wnt5a/NF-KB 介导的软骨下异常骨吸收情况, 进而降低小鼠膝 OA 退行性病变的严重程度, 最终有效抑制或者延缓 OA 的进展。研究中通过 micro-CT 结果发现, OA 软骨下骨的骨小梁厚度(Tb.Th)、连接密度(CD)、骨小梁数(Tb.N)水平均明显下降, 抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)染色操作发现软骨下骨的破骨细胞数量明显上升, 由此可知软骨下骨的吸收明显增强, 而唑来膦酸缓解了软骨下骨量的遗失, 有效抑制机体破骨细胞的形成以及骨的吸收, 这点能够通过血清中骨吸收标志物 I 型胶原 C-末端肽交联(CTX-I)的上升得到证明。近期研究[27]发现, 唑来膦酸 + 盐酸氨基葡萄糖联合干预, 能够有效抑制膝 OA 的炎症反应, 改善关节功能, 其安全性相对较高, 不易引发严重的不良反应。近期另一项研究[28]发现, 合并 OA 的绝经后骨质疏松患者经过唑来膦酸治疗, 其疼痛程度得到明显的缓解, 骨密度明显增加, 膝关节功能以及生活质量明显改善。在胡小刚等[29]的研究中发现, 唑来膦酸作为常用的骨吸收抑制药物, 能够显著调节老年患者骨代谢水平, 相比于 OA 患者, 唑来膦酸抑制骨质疏松性骨折患者的骨吸收作用更显著[30]。

5. 小结

唑来膦酸作为临床上重要的抑制骨吸收和抑制破骨细胞的药物, 疗效显著, 常被用于治疗实体肿瘤骨转移和多发性骨髓瘤引起的骨骼损害, 治疗恶性肿瘤引起的高钙血症, 绝经后妇女骨质疏松、男性骨质疏松等疾病, 能够有效缓解疼痛, 改善脊柱变形等。唑来膦酸应用于 OA 疗效明显, 可改善关节功能, 延缓 OA 的进展, 改善生活质量。但目前唑来膦酸应用于 OA 的相关研究较少, 后续仍需大量研究深入探讨唑来膦酸应用于 OA 的机制, 为临床使用唑来膦酸治疗 OA 提供客观参考依据。

参考文献

- [1] Tang, X., Wang, S., Zhan, S., *et al.* (2016) The Prevalence of Symptomatic Knee Osteoarthritis in China: Results from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *Arthritis & Rheumatology*, **68**, 648-653. <https://doi.org/10.1002/art.39465>
- [2] Bijlsma, J.W., Berenbaum, F. and Lefeber, F.P. (2011) Osteoarthritis: An Update with Relevance for Clinical Practice. *The Lancet*, **377**, 2115-2126. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60243-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60243-2)
- [3] Van Den Bosch, M. (2021) Osteoarthritis Year in Review 2020: Biology. *Osteoarthritis Cartilage*, **29**, 143-150. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.10.006>
- [4] El Harch, I., Chettahi, N., Benmaamar, S., *et al.* (2023) The Moroccan Knee Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)-Child Scale: Translation, Cultural Adaptation, and Validation. *Cureus*, **15**, e49832. <https://doi.org/10.7759/cureus.49832>
- [5] Abramoff, B. and Caldera, F.E. (2020) Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Medical Clinics of North America*, **104**, 293-311. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007>
- [6] Apostu, D., Lucaci, O., Mester, A., *et al.* (2019) Systemic Drugs with Impact on Osteoarthritis. *Drug Metabolism Reviews*, **51**, 498-523. <https://doi.org/10.1080/03602532.2019.1687511>

- [7] Xue, C., Tian, J., Cui, Z., *et al.* (2024) Reactive Oxygen Species (ROS)-Mediated M1 Macrophage-Dependent Nanomedicine Remodels Inflammatory Microenvironment for Osteoarthritis Recession. *Bioactive Materials*, **33**, 545-561. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.10.032>
- [8] Theodore Pincus, I.C., Yusuf Yazici, K.A.G., Martin, J. and Bergman, J.A.B. (2019) Osteoarthritis Is as Severe as Rheumatoid Arthritis Evidence over 40 Years According to the Same Measure in Each Disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **37**, 7-17.
- [9] Campbell, M.K., Skea, Z.C., Sutherland, A.G., *et al.* (2010) Effectiveness and Cost-Effectiveness of Arthroscopic Lavage in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Mixed Methods Study of the Feasibility of Conducting a Surgical Placebo-Controlled Trial (The KORAL Study). *Health Technology Assessment*, **14**, 1-180.
- [10] Geyer, M. and Schönfeld, C. (2018) Novel Insights into the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Current Rheumatology Reviews*, **14**, 98-107. <https://doi.org/10.2174/1573397113666170807122312>
- [11] Vasikaran, S., Thambiah, S.C., Tan, R.Z. and Loh, T.P. (2024) The Use of Bone-Turnover Markers in Asia-Pacific Populations. *Annals of Laboratory Medicine*, **44**, 126-134. <https://doi.org/10.3343/alm.2023.0214>
- [12] Xie, C. and Chen, Q. (2019) Adipokines: New Therapeutic Target for Osteoarthritis. *Current Rheumatology Reports*, **21**, Article No. 71. <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0868-z>
- [13] Salvador Israei Macías-Hernández, J.D.M., Antonio Miranda-Duarte, R.C., María De Los Angeles Soria-Bastida, T.N., Eva Cruz-Medina, A.O. and Laura Verónica Tallabs-Almazan, C.P. (2017) Glenohumeral Osteoarthritis: Overview, Therapy, and Rehabilitation. *Disability and Rehabilitation*, **39**, 1674-1682. <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1207206>
- [14] Xia, B., Chen, D., Zhang, J., Hu, S., Jin, H. and Tong, P. (2014) Osteoarthritis Pathogenesis: A Review of Molecular Mechanisms. *Calcified Tissue International*, **95**, 495-505. <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9917-9>
- [15] Brown, J.P. (2021) Long-Term Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrinology and Metabolism (Seoul)*, **36**, 544-552. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.301>
- [16] 王玉满, 李阳, 杨志新, 张银娟, 李姣莹, 陈星燃. 针刺“相对穴”联合七步推拿法对老年膝关节炎患者活动能力及生物力学参数的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(3): 622-625.
- [17] 徐斌, 周明旺, 李盛华, 王晓萍, 王雷, 吉星, 杨波. JAK/STAT 信号通路在骨关节炎致病机制及治疗靶点的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(2): 125-129.
- [18] Abdel Shaheed, C., Awal, W., Zhang, G., *et al.* (2022) Efficacy, Safety, and Dose-Dependence of the Analgesic Effects of Opioid Therapy for People with Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Medical Journal of Australia*, **216**, 305-311. <https://doi.org/10.5694/mja2.51392>
- [19] Dai, Y., *et al.* (2020) SIRT4 Suppresses the Inflammatory Response and Oxidative Stress in Osteoarthritis. *American Journal of Translational Research*, **15**, 1965-1975.
- [20] Battaglia, M., Guaraldi, F., Vannini, F., *et al.* (2013) Efficacy of Ultrasound-Guided Intra-Articular Injections of Platelet-Rich Plasma versus Hyaluronic Acid for Hip Osteoarthritis. *Orthopedics*, **36**, e1501-e1508. <https://doi.org/10.3928/01477447-20131120-13>
- [21] Berg, B., Roos, E.M., Kise, N.J., Engebretsen, L., Holm, I. and Risberg, M.A. (2022) Muscle Strength and Osteoarthritis Progression after Surgery or Exercise for Degenerative Meniscal Tears: Secondary Analyses of a Randomized Trial. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*, **74**, 70-78. <https://doi.org/10.1002/acr.24736>
- [22] Ouyang, Z.X., *et al.* (2018) Zoledronic Acid: Pleiotropic Anti-Tumor Mechanism and Therapeutic Outlook for Osteosarcoma. *Current Drug Targets*, **19**, 409-421. <https://doi.org/10.2174/1573399811666150615145409>
- [23] Giuliani, C. (2019) The Flavonoid Quercetin Induces AP-1 Activation in FRTL-5 Thyroid Cells. *Antioxidants (Basel)*, **8**, Article No. 112. <https://doi.org/10.3390/antiox8050112>
- [24] Peng, S., Song, C., Li, H., *et al.* (2019) Circular RNA SNX29 Sponges MiR-744 to Regulate Proliferation and Differentiation of Myoblasts by Activating the Wnt5a/Ca(2+) Signaling Pathway. *Molecular Therapy—Nucleic Acids*, **16**, 481-493. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.03.009>
- [25] Zhang, Y. (2022) Effects of the Combination of Loxoprofen Sodium and Sodium Hyaluronate on Osteoarthritis and Knee Function. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **21**, 2025-2030. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v21i9.29>
- [26] Ding, D., Wang, L., Yan, J., *et al.* (2022) Zoledronic Acid Generates a Spatiotemporal Effect to Attenuate Osteoarthritis by Inhibiting Potential Wnt5a-Associated Abnormal Subchondral Bone Resorption. *PLOS ONE*, **17**, e0271485. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271485>
- [27] Laslett, L.L., Doré, D.A., Quinn, S.J., *et al.* (2012) Zoledronic Acid Reduces Knee Pain and Bone Marrow Lesions over 1 Year: A Randomised Controlled Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **71**, 1322-1328. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200970>
- [28] Host, L.V., Keen, H.I., Laslett, L.L., Black, D.M. and Jones, G. (2022) Zoledronic Acid Does Not Slow Spinal Radio-

graphic Progression of Osteoarthritis in Postmenopausal Women with Osteoporosis and Radiographic Osteoarthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, **14**, 1-8. <https://doi.org/10.1177/1759720X221081652>

- [29] 胡小刚, 王红祥, 王巧娥, 朱艳召. TP1NP、OCN 和 β -CTX 在骨质疏松性骨折和骨关节炎老年患者唑来膦酸治疗前后变化[J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(12): 1299-1302.
- [30] Al-Shwilly, A., Al-Shwilly, H. and Kadhim, H.H. (2024) Warfarin and Bisphosphonates Interaction in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty. *Journal of Orthopaedics*, **49**, 33-37. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2023.11.059>