二磷酸盐联合活性维生素 D 治疗膝骨关节炎合并骨质疏松的临床研究

段敬瑞[1]，蔡雨卫[2]，薛　艳[3]，张　健[2,3]，顾新丰[2,3]，曹月龙[2,3]，郑昱新[2,3]*
（1. 平顶山市第一人民医院骨科二病区，河南平顶山 467000；2. 上海中医药大学附属曙光医院骨关节科，上海 201203；
3. 上海市中医药研究院骨伤科研究所，上海 201203）

摘要：目的 观察二磷酸盐联合活性维生素 D 治疗膝骨关节炎（knee osteoarthritis，KOA）合并骨质疏松（osteoporosis，OP）的临床效果。**方法** 选取 2015 年 3 月至 2017 年 2 月上海中医药大学附属曙光医院骨关节科门诊患 KOA 合并 OP 患者 98 例，随机分为观察组及对照组，每组 49 例。观察组采用二磷酸盐联合活性维生素 D 口服治疗，对照组采用硫酸氨基葡萄糖胶囊联合活性维生素 D 口服治疗，疗程均为 3 个月。测定入组患者右侧股骨颈骨密度（bone mineral density，BMD）、视觉模拟评分法（visual analogue scale，VAS）评分、西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数（Western Ontario and McMaster university of orthopedic index，WOMAC），评价治疗前后 OP 和膝关节疼痛程度。**结果** 治疗 3 个月后，两组 BMD 均升高，且组间比较差异有统计学意义（$P < 0.05$）。治疗 2 个月后，两组组间 VAS 评分、WOMAC 降低，WOMAC 组间差异有统计学意义（$P < 0.05$）；治疗 3 个月后，两组膝关节 VAS 评分和 WOMAC 较治疗前均降低，且组间比较差异均有统计学意义（$P < 0.05$）。**结论** 二磷酸盐联合活性维生素 D 对于改善 KOA 合并 OP 疗效良好，值得临床进一步推广。

关键词：二磷酸盐；活性维生素 D；膝骨关节炎；骨质疏松
中图分类号：R979.9；R580；R684.3　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188（2022）09-1138-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.09.010

A clinic study on diphosphate combined with active vitamin D in the treatment of knee osteoarthritis with osteoporosis

DUAN Jingrui[1], CAI Yuwei[2], XUE Yan[3], ZHANG Jian[2,3], GU Xinfeng[2,3], CAO Yuelong[2,3], ZHENG Yuxin[2,3]*
（*1. Department of Orthopedics, the First People's Hospital of Pingdingshan, Pingdingshan 467000, Henan Province, China;*
2. Department of Orthopedics, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China;
3. Institute of Traumatology&Orthopedics, Shanghai Academy of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China）

Abstract: ***Objective*** To observe the clinical effects of diphosphate combined with active vitamin D in the treatment of knee osteoarthritis（KOA） with osteoporosis（OP）. ***Methods*** A total of 98 patients with KOA and OP in the department of osteoarthritis, Shuguang hospital affiliated to Shanghai university of traditional Chinese medicine from March 2015 to February 2017 were selected, and randomly divided into observation group and control group, with 49 cases in each group. The observation group was treated with diphosphate combined with active vitamin D orally, and the control group was treated with glucosamine sulfate capsules combined with active vitamin D orally. The course of treatment was 3 months. The bone mineral density（BMD）, visual analog scale（VAS） scores, Western Ontario and McMaster University of Orthopedic Index（WOMAC） of the femoral neck were measured to evaluate the degree of OP and knee pain before and after treatment. ***Results*** After 3 months of treatment, BMD increased in both groups, and the difference between the two groups was statistically significant（$P<0.05$）. After 2 months of treatment, the VAS and WOMAC scores decreased between the two groups, and the difference in WOMAC scores between the two groups were statistically significant（$P<0.05$）. After

收稿日期：2020-05-28；**修回日期**：2021-11-12
作者简介：段敬瑞，主治医师，研究方向：骨伤科关节疾病。
通信作者：郑昱新，主任医师，研究方向：骨伤科关节疾病。
基金项目：上海中医药大学高峰高原建设中医骨伤团队、上海市重中之重临床重点学科建设项目（2017ZZ02024）

3 months of treatment, the knee VAS scores and WOMAC of the two groups were lower than those before treatment, and the differences between the groups were statistically significant ($P<0.05$). ***Conclusion*** Diphosphate combined with active vitamin D has a good effect on improving KOA combined with OP, which is worthy of further clinical promotion.

Key words: diphosphate; active vitamin D; knee osteoarthritis; osteoporosis

骨质疏松症（osteoporosis，OP）是以骨量低下、骨微结构破坏为主要病理特征，导致骨骼脆性增加，引发骨折的一种全身性骨病。膝骨关节炎（knee osteoarthritis，KOA）是一种较常见的骨骼退行性病变，与年龄、肥胖、劳损、创伤后并发症引起的关节软骨退化损伤、软骨下骨反应性增生有关，二者发生机制均与软骨下骨的骨代谢异常有关[1-2]。中华医学会骨科分会发布的《骨关节炎诊治指南》[3]对我国 OA 的诊治起到指导及规范作用。较多学者将 OA 和 OP 进行独立治疗，然而随着对两种疾病认识的加深，发现二者有大量特异性共病标志物[4]。既往研究使用抗 OP 药物治疗 OA，亦取得良好的效果[5]。

笔者在临床实践中发现，较多 KOA 患者合并 OP，且放射学表现符合诊断。二磷酸盐、活性维生素 D 能及时补充患者骨质内钙的缺失，但单一用药的效果有限。目前，临床对二磷酸盐联合活性维生素 D 使用的研究较少。本文将对二磷酸盐联合活性维生素 D 治疗 KOA 合并 OP 效果进行分析，旨在为临床诊治提供一定依据，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取 2015 年 3 月至 2017 年 2 月上海中医药大学附属曙光医院骨关节病专科门诊患 KOA 合并 OP 的患者 98 例，随机分为观察组及对照组，每组 49 例。样本量估算公式[6]：$n=2\delta^2/(\mu_2-\mu_1)^2\times f(\alpha,\beta)$，$\alpha=0.05$，$\beta=0.2$，$\delta=0.6$，$\mu_2=2.62$，$\mu_1=2.28$，$n_1=n_2=49.2$，取 $n_1=n_2=49$，故每组 49 例，共 98 例。所有患者自愿参与并签署知情同意书，本研究经上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会批准（2013-296-65-01）。

纳入标准：①同时符合《骨关节炎诊治指南（2007 年版）》[7]中的 KOA 诊断标准和《原发性骨质疏松症诊治指南（2011 年）》[8]中的 OP 诊断标准。②要求膝痛和放射学改变至少符合下列条件之一：a. 年龄＞ 50 岁；b. 晨僵时间＜ 30 min；c. 确诊后病程不超过 5 年；d. 未出现关节畸形；e. 视觉模拟评分法（visual analogue scale，VAS）评分＜ 7 分。

排除标准：①合并心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者。②过敏体质者或对本研究药物过敏者。③精神疾病或阿尔茨海默病患者。④不配合治疗、不按规定用药者。⑤正在参加其他药物临床研究或 3 个月内参加过其他临床研究者。

1.2 方法

给予观察组骨化三醇胶丸（0.25 μg/ 粒，J20150011，上海罗氏制药有限公司），每次 1 粒，每日 1 次，口服；阿仑膦酸钠片（70 mg/ 片，H20158996，北京万生药业有限责任公司），每次 1 粒，每周 1 次，口服。给予对照组骨化三醇胶丸，用法用量同观察组，硫酸氨基葡萄糖胶囊（0.314 g/ 粒，H20141316，浙江海正药业股份有限公司），每次 2 粒，每日 3 次，口服。所有患者疗程均为 3 个月。

1.3 观察标准

主要观察指标为右侧股骨颈骨密度（bone mineral density，BMD），次要观察指标是 VAS 评分[9]。记录并分析所有患者治疗前后第 1、2、3 个月的 VAS 评分[10]、西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数（Western Ontario and McMaster University of Orthopedic Index，WOMAC）[10]评分。WOMAC 评分内容包括疼痛（5 项），为 0 ～ 3 分，分值越高表示关节炎症情况越严重，所有患者 WOMAC 均由同一位医生填写。VAS 评分由患者对自身疼痛程度进行评分，为 0 ～ 10 分，分值越高表示疼痛程度越严重。采用双能 X 线吸收测定法（dualenergy X-ray absorptiometry，DXA）（DXA-800E，徐州品源电子科

技有限公司）采集 BMD[11-12]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS25.0 处理数据，计量资料若符合正态分布，以（$\bar{x}\pm s$）表示，采用独立样本 t 检验进行组间比较，若不符合正态分布使用非参数 MannWhitney 检验进行分析；计数资料以 n(%) 表示，采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入 98 例患者，其中男性 42 例，女性 56 例，年龄 50 ～ 66 岁，平均（58.38±8.65）岁，病程 6 个月至 3 年，平均（14±6）个月，膝关节 VAS 评分 4.0 ～ 7.0 分，平均膝关节 VAS 评分（5.80±1.21）分，BMD（T 值）为 -3.0 ～ -2.5，平均 BMD（T 值）（-2.54±-0.29）。两组患者在性别、年龄、病程、膝关节 VAS 评分、BMD 等一般资料方面差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 治疗前与治疗 1、2、3 个月后两组 BMD 比较

治疗 1 个月后，两组 BMD（T 值）均升高，但较前差异均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗 2 个月后，两组 BMD 均升高，但组间差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗 3 个月后，两组 BMD 均升高，且组间比较差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

2.3 两组膝关节 VAS 评分和 WOMAC 比较

治疗 1 个月后，两组组间 VAS、WOMAC 评分降低，但组间差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗 2 个月后，两组组间 VAS、WOMAC 评分降低，VAS 评分组间差异无统计学意义（$P>0.05$），WOMAC 评分组间差异有统计学意义（$P<0.05$）；治疗 3 个月后，两组膝关节 VAS 评分、WOMAC 较治疗前均降低，且组间比较差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 3。

表 2 治疗前与治疗 1、2、3 个月后两组 BMD 比较

Table 2 Comparison of BMD between the two groups before treatment and 1, 2 and 3 months after treatment

组别	治疗前	第 1 个月	第 2 个月	第 3 个月
观察组（n=49）	-2.62±0.29	-2.50±0.32	-2.41±0.55	-2.28±0.46
对照组（n=49）	-2.71±0.21	-2.64±0.44	-2.52±0.53	-2.40±0.23
t值	1.76	1.80	1.01	2.42
P值	0.09	0.08	0.32	0.02

3 讨论

KOA 和 OP 均为骨科的常见疾病，随着社会老龄化趋势加重，给患者带来沉重的负担，日益成为降低老年患者生活质量的重要原因。临床上较多 KOA 患者的膝部疼痛由于合并 OP 而加重。祖国传统医学认为，OA 属“痹证”，OP 属“痿证”。OA 早期表现以关节疼痛为主，应从“痹”治；OP 早期表现为全身骨量减少、骨强度降低，日久而致血瘀，痰浊痹阻气机，导致麻木，属“痿证”表现。两者均属本虚标实之证，病机特点以肾虚为本，是全身退行性改变，治疗应以壮骨强筋、补益肝肾为主[13-14]。

在各种生物因子作用下，OA 与 OP 间存在一定相关性。白介素 -6、白蛋白、磷酸脱氢酶、血管内皮生长因子 A 等核心靶点，通过多条特异性信号通路共同影响 OA 及 OP 的发生发展[15]，而 OA 往往合并原发性或继发性 OP[16]。部分学者认为两者呈正相关[17]，OP 患者更易发生 OA，OP 可加速 OA 进程，OA 程度亦会随 OP 恶化而加重[18]。现代医学对二

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	性别（男/女）/n(%)	年龄/岁	病程/个月	膝关节 VAS 评分 / 分	BMD（T 值）
观察组（n=49）	29（59.18）/20（40.82）	57.63±9.06	13.63±5.83	5.61±1.30	-2.62±0.29
对照组（n=49）	28（57.14）/21（42.86）	57.83±9.07	13.58±5.66	5.80±1.21	-2.71±0.21
χ^2/t值	0.04	-1.11	0.04	-0.75	1.76
P值	0.99	0.92	0.97	0.46	0.09

表 3 两组膝关节 VAS 评分和 WOMAC 比较

Table 3 Comparison of knee VAS scores and WOMAC between the two groups

组别	VAS 评分 / 分				WOMAC 疼痛指数			
	治疗前	第 1 个月	第 2 个月	第 3 个月	治疗前	第 1 个月	第 2 个月	第 3 个月
观察组（n=49）	5.61±1.30	5.23±0.73	4.56±0.44	4.31±0.50	2.50±0.30	2.08±0.49	1.94±0.11	1.73±0.13
对照组（n=49）	5.80±1.21	5.56±1.29	4.95±1.44	4.62±84	2.54±0.19	2.26±0.44	2.01±0.14	1.83±0.14
t值	−0.75	−1.56	−1.81	−2.22	−0.79	−1.91	−2.75	−3.66
P值	0.46	0.13	0.78	0.03	0.44	0.06	0.01	＜0.00

者的治疗强调增强关节功能、抑制滑膜炎性反应及缓解疼痛，以提高 BMD 为主要手段 [19]。α-D_3 的重要靶器官是成骨细胞，可促使成骨细胞合成基质和蛋白质，对骨矿化、代谢功能至关重要 [20]。盐酸氨基葡萄糖联合钙、维生素 D 治疗 KOA 的疗程须充足，在治疗 6 个月时可出现较明显的效果 [21]。越来越多的学者开始从理论层面和临床实际情况关注 OA 合并 OP 的治疗，得出抗 OP 药物亦可改善 OA 患者的病情 [22]，且抗 OP 药物和抗 OA 药物联用可显著改善膝关节功能，提高 BMD，缓解疼痛 [23-24]。

本文对比分析了二磷酸盐联合活性维生素 D 治疗 KOA 合并 OP 的临床效果。结果表明，二磷酸盐联合活性维生素 D 治疗 KOA 合并 OP 患者 3 个月，可观察到较佳的临床效果，两组 BMD 均有升高，且组间比较差异有统计学意义；治疗第 1、2、3 个月，两组膝关节 VAS 评分、WOMAC 较治疗前均降低，治疗 3 个月后两组组间比较差异存在统计学意义。证实二磷酸盐联合活性维生素 D 方案可增加 KOA 合并 OP 患者的临床疗效，降低疼痛程度，改善生活质量。

4 结论

二磷酸盐联合活性维生素 D 为 KOA 合并 OP 患者提供了一种有效治疗手段，联用的方案较单用效果良好，可进一步缓解疼痛，提高 BMD，亦为临床诊治相关疾病提供一定的思路，值得在临床中推广使用。但本研究对比的指标尚有限，期待未来开展更多的指标研究，对联合用药患者的身体状况及相关指标需进行综合性分析，全面评估疗效。

参考文献：

[1] 苏钊. 壮骨汤、钙剂与活性维生素D联合治疗老年骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(24): 157-158.

[2] 余洋溢, 李广恒, 等. 膝关节骨关节炎细胞治疗的基础与临床研究现状[J]. 中华骨科杂志, 2018, 36(19): 1268-1276.

[3] 曹彭凯, 王晓猛, 白伟侠, 等. 2018年版《骨关节炎诊疗指南》解读[J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(11): 1241-1243.

[4] 王丽萍, 荆淑华, 孙丽萍. 双能X线骨密度测定腰椎和股骨颈对诊断骨质疏松检出率的比较[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 23(12): 1556-1559.

[5] 黄庆铭. 老年骨质疏松性髋部骨折的研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 4(91): 18007-18008.

[6] 时景璞. 临床研究中样本量的估计方法[J]. 中国临床康复, 2003, 7(10): 1569-1571.

[7] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007年版)[J]. 中国临床医生, 2008, 1: 28-30.

[8] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011年)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2021, 4(1): 2-17.

[9] Samma L, Rasjad C, Prihantono, *et al*. Correlation between body mass index(BMI), visual analogue scale(VAS) score and knee osteoarthritis grading[J]. Med Clín Práctica, 2021, 4: 100228.

[10] Fujita K, Makimoto K. The reliability and validity of the Japanese version of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index(WOMAC) for patients with total hip arthroplasty[J]. Jpn J Nurs Sci, 2017, 27(1): 53-60.

[11] 顾新丰, 郑昱新, 庞坚, 等. 膝关节骨矿物质密度测定研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2019, 35(3): 167-169.

[12] 刘军, 卢靖雯. 藤黄健骨胶囊治疗膝骨关节炎合并骨质疏松症临床分析[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(6): 105-107.

[13] 王文胜, 李飞, 邵航, 等. 张俐教授专方治疗骨质疏松症合并

骨关节炎临证经验[J]. 中华中医药杂志, 2018, 30(8): 2799-2801.

[14] 张佳慧, 陈赛楠, 陈文列, 等. 骨关节炎合并骨质疏松症及其药物干预的研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(4): 69-72.

[15] 王江静, 刘国强, 季文辉. 基于生物信息学探讨膝骨关节炎与骨质疏松间的作用机制[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(2): 60-65.

[16] Castañeda S, Roman-Blas JA, Largo R, *et al*. Subchondral bone as a key target for osteoarthritiss treatment[J]. Biochem Pharmacol, 2012, 83(3): 315-323.

[17] Bultink IE, Lems WF. Osteoarthritis and osteoporosis: what is the overlap[J]. Curr Rheumatol Rep, 2013, 15(5): 328.

[18] Pan J, Zhou XZ, Li W, *et al*. In situ measurement of transport between subchondral bone and reticular cartilage[J]. J Orthopa Res, 2009, 27(10): 1347-1352.

[19] 夏秦, 汪红兵, 刘晓晴. 运动与活性维生素D联合作用对老年骨质疏松症患者骨量的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2004, 26(5): 291-293.

[20] 王文志, 徐健, 王露, 等. 盐酸氨基葡萄糖联合钙、维生素D治疗膝骨关节炎的疗效观察[J]. 华西医学, 2016, 31(7): 1178-1180.

[21] 王燕. 老年膝骨关节炎合并骨质疏松患者生活质量状况及影响因素分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(2): 209-213.

[22] 陈建超. 抗骨质疏松联合用药对骨质疏松症伴膝骨关节炎患者骨量分布的影响[D]. 唐山: 华北理工大学, 2021.

[23] 陈贤毅, 庄至坤, 郭金花, 等. 温肾补阳法联合抗骨质疏松治疗绝经妇女早期膝骨关节炎疗效观察[J]. 云南中医中药杂志, 2022, 43(7): 31-35.

[24] 宋宏伟. 盐酸氨基葡萄糖联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松合并膝骨关节炎的疗效[J]. 慢性病学杂志, 2020, 21(7): 1101-1102.

（编辑：虞　瑛）