

·循证医学·

膝骨关节炎合并抑郁的发生发展规律及相关危险因素研究*

胡天城¹ 安丙辰^{1,2} 郑洁皎¹ 潘毓健¹ 李 勇¹ 陈秀恩¹

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是最为常见的骨骼肌肉疾病,以关节软骨退变、骨赘形成和关节间隙狭窄为特征^[1]。其中,膝关节是骨关节炎最常见的发生部位,膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)的主要症状是关节疼痛、僵硬、功能受限,导致残疾、疲劳、情绪低落和睡眠障碍,是膝关节置换术的主要适应证。

抑郁是KOA患者的常见合并症,KOA患者的抑郁症状患病率尚无确切数据,据Stubbs B等^[2]报道约为18.5%,这是普通人群的约2倍。在老年人群中,抑郁患者的主诉可能不是抑郁,而是疲劳、体重减轻、疼痛、记忆力减退等,导致当前医生对KOA患者抑郁症状的识别率较低^[3]。抑郁症状会加重KOA患者的躯体症状,研究发现,合并抑郁症状的KOA患者往往疼痛程度更高^[4]。不仅如此,抑郁症状会导致KOA患者的就诊次数增多,术后疼痛加重,并导致更高的医疗费用,使得KOA的管理更加复杂化^[5]。

本文旨在探究膝骨关节炎患者合并抑郁症状是否存在不同的发生发展模式,探究膝骨关节炎患者抑郁症状加重的危险因素,分析抑郁症状加重与药物使用率之间的关系,未来可以根据膝骨关节炎患者抑郁症状的亚型定制治疗方案,以获得更好的治疗效果,降低个人和社会的负担。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本文所分析数据来自骨关节炎倡议(the osteoarthritis initiative, OAI)数据库(<https://nda.nih.gov/oai>)。OAI是一项关于KOA发病和进展的观察性纵向队列研究^[6]。OAI包括4796例年龄在45—79岁之间的患有KOA或有KOA高危因素的社区人群的数据。这些参与者招募自美国的4个临床中心:宾夕法尼亚匹兹堡大学医学院、俄亥俄州立大学、罗德岛州波塔克特纪念医院、马里兰大学和约翰斯霍普金斯贝尤医疗中心。OAI研究经过了4个站点机构审查委员会(Institutional Review Board, IRB)的批准,且所有参与者均签署了知情同意书。2004—2006年间,通过邮寄、广告和社区

推广方式招募到志愿者17457例,随后通过电话初步面试和门诊二次筛查确定了最终的参与者4796例,基线访问和为期8年的随访在4个站点的门诊进行。

OAI主要包括3个亚组。对照组纳入了健康人122例。进展组包括在基线检查时患有症状性KOA的参与者1390例,需要满足2个条件:其一是过去12个月内,至少在1个月内大多数日子都有膝关节的疼痛或僵硬,其二是X线检查发现明确的骨赘,即Kellgren-Lawrence分级 ≥ 2 ^[6]。发病组包括在基线检查时没有症状性KOA的参与者3285例,但由于存在与症状性KOA相关的高危因素而处于高风险中。高危因素包括:过去12个月内的膝关节症状、频繁使用药物治疗膝关节症状、超重、膝关节损伤导致行走困难至少1周、任何膝关节手术史、全膝关节置换家族史、Heberden结节或重复性屈膝活动^[7-11]。

OAI排除标准:①患有类风湿性或炎性关节炎者;②患有双膝关节间隙严重变窄的终末期骨关节炎者;③双侧全膝关节置换术后者;④磁共振等相关检查禁忌者;⑤患有可能影响随访的疾病者;⑥妊娠试验阳性者;⑦正在参与其他双盲随机对照试验者;⑧未签署知情同意书者;⑨使用手杖以外的辅具者^[5]。

1.2 抑郁症状的评估

本研究使用流行病学研究中心抑郁量表(center for epidemiological studies depression scale, CES-D)来量化抑郁症状。CES-D是对抑郁症状的自我报告量表,评估过去一周的抑郁症状^[12]。分数越高提示抑郁症状越严重,16分或以上被认为存在临床抑郁症状^[12]。CES-D已被证明对一般人群以及老年人抑郁症状的测量具有良好的信度和效度,广泛应用于社区和临床^[13-17]。OAI研究人员通过询问参与者过去一周的感受,得到CES-D评分,在基线和随后每年的随访都将进行该评估。

本研究采用了OAI来自基线和随访至第八年每年的数据,以提供充足的时间观察KOA患者抑郁症状的发生发展变化。为探究KOA患者抑郁症状的进展模式,我们选取

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2024.02.014

*基金项目:上海市科委项目(21Y11903100,16411964000,21MC1930200)

1 复旦大学附属华东医院康复医学科,上海市,200040; 2 通讯作者

第一作者简介:胡天城,男,住院医师; 收稿日期:2022-07-29

OAI数据库进展组中基线无抑郁症状的参与者。为轨迹亚组分析提供更多的数据点,将排除基线抑郁症状缺失或者随访期间数据少于2次的参与者数据^[18]。

1.3 主要协变量信息

根据国际功能、残疾和健康分类(international classification of functioning, disability and health, ICF)框架和先前对于KOA的研究,我们确定了KOA患者抑郁症状加重、恶化的潜在基线危险因素^[19]。我们将从个人因素、环境因素、结构与功能因素和活动与参与因素4个方面探讨KOA患者抑郁症状发生发展的潜在基线危险因素。

个人因素包括基线性别、年龄、种族、学历、吸烟、饮酒、身体质量指数(body mass index, BMI)、跌倒史。性别、年龄、种族、学历、吸烟、饮酒通过患者自我报告的形式评估。BMI通过体格检查得到,BMI ≥ 25 提示超重,BMI ≥ 30 提示肥胖^[20]。跌倒史基于过去12个月是否跌倒在地面上。

环境因素包括婚姻和居住情况,通过患者自我报告的形式评估。

结构与功能因素包括Kellgren-Lawrence分级(Kellgren-Lawrence grading scale, KL分级)、膝关节疼痛程度、膝关节受伤史、膝关节手术史、膝关节对齐情况、共病。KL分级把骨关节炎分为5个等级,等级越高表明结构恶化越严重^[6]。本文分析双膝的较大KL分级。膝关节疼痛程度基于过去7天的膝关节疼痛严重程度,使用11点(0—10)数字评分量表(numerical rating scales, NRS)进行评估。参与者左膝和右膝的最大疼痛评分将用于本文分析。膝关节受伤史即既往曾有膝受伤,以致难以行走至少2天。膝关节手术史指任何膝关节手术,包括半月板和韧带修复以及单侧全膝关节置换术。膝关节对齐情况通过测角仪在X线片上测量髌-膝-踝角度,判断膝关节是否存在内翻或外翻。共病(有、无)基于查尔森合并症指数(Charlson comorbidity index, CCI),CCI根据每种合并症(心肌梗死、心力衰竭、周围性血管疾病、脑血管疾病、痴呆、慢性肺部疾病、结缔组织疾病、消化性溃疡、糖尿病、中重度慢性肾病、偏瘫、白血病、恶性淋巴瘤、实体瘤、肝病、艾滋病)相关的死亡风险,分配相应权重,所有权重总和得出评分,零分表示未发现合并症,而分数越高,预测更高的死亡率^[21-22]。

活动与参与因素包括20m步行速度、400m步行时间、西安大略和麦克马斯特大学关节炎指数(the western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index, WOMAC)功能评分、老年人体力活动量表(physical activity scale for the elderly, PASE)、就业。20m步行速度(m/s)是以受试者日常步行速度测量的,1.2m/s为穿过人行横道所需要的最低速度^[23]。400m步行时间(s)是以受试者日常步行速度测量的。WOMAC被广泛用于评估髌关节和膝关节骨关节炎。

WOMAC功能子量表得分(范围:0—68分)越高表示功能受限越严重^[24-25]。体力活动基于PASE评分,PASE评估了老年人通常选择的类型、活动频率和持续时间,涉及休闲活动、家庭活动和工作相关活动,总分在0—793,分数越高表示体力活动越多^[26-27]。就业基于自我报告。

1.4 统计学分析

使用IBM SPSS 20.0版本和Stata 16.0版本(Stata公司,美国)进行数据分析。统计显著性水平假设为 $P < 0.05$ 。连续变量符合正态分布时,以均数(标准差)描述,否则采用中位数(四分位间距)描述;分类变量以频数(构成比)描述。使用基组轨迹模型(group-based trajectory model, GBTM)来确定遵循类似抑郁症状纵向轨迹的亚组。GBTM是优先混合模型的一种应用,用以识别一个或多个随时间推移遵循近似轨迹的个体集群^[18]。该模型产生成员各自的后验概率,该后验概率度量了个体在CES-D评分纵向变化的情况下,归属于该轨迹组的可能性。平均后验概率高于70%表示模型拟合良好。采用 χ^2 检验进行组间比较(若存在最小单元格的期望频数 < 5 ,则使用Fisher精确检验)。随后采用多因素无序多分类logistic回归模型进行KOA患者抑郁症状加重危险因素分析。在输入多因素logistic回归模型前需要检验自变量之间是否存在多重共线性,如果容忍度(tolerance) < 0.1 或方差膨胀因子(VIF) ≥ 10 ,则表示有共线性存在,若存在多重共线性,需要剔除该自变量。用优势比和其95%置信区间估计危险因素的作用大小。采用广义估计方程(generalized estimating equation, GEE)分析止痛药使用随时间变化的组间差异(从随访第2年开始)。本研究涉及止痛药包括处方或非处方非甾体抗炎药(如布洛芬、双氯芬酸钠、西乐葆)、对乙酰氨基酚(泰诺)、强效处方止痛药。调整了性别、年龄和基线止痛药的使用,以免存在混杂偏倚。

2 结果

2.1 基线特征

总共有1058例基线无抑郁症状的症状性膝骨关节炎患者符合本研究条件,基线特征见表1。研究队列55.3%的参与者是女性,平均年龄是61.7(标准差:9.1)岁,其中,41.2%的参与者年龄 > 65 岁;75.1%是白人;56.1%的参与者具有本科学历;5.6%的参与者目前抽烟,40.4%的参与者以前抽烟;81.1%的参与者曾饮酒;参与者的平均BMI是29.9(4.7),其中,86.2%的参与者超重,46.4%的参与者肥胖;32.8%的参与者有跌倒史;31.4%的参与者未在婚(包括未婚、离异、丧偶);20.9%的参与者独居。研究队列27.0%的参与者有一种或多种共病。

2.2 抑郁症状的发生发展特点

通过GBTM分析KOA患者抑郁症状的发生发展规律,

我们确定了3个亚组,分为稳定组($n=514, 48.7\%$)、缓慢加重组($n=427, 40.3\%$)、快速恶化组($n=117, 11.0\%$),各组抑郁症状发生发展情况见图1,各组基线特征见表1。各组的平均成员后验概率从0.906—0.941,表示模型拟合良好。

采用单因素重复测量方差分析方法,对不同亚组CES-D评分变化情况进行组内比较(表2)。在稳定组中,平均基线CES-D评分为2.90(2.91),随访的第8年为2.90(3.05)。校正后 $F=1.301, P=0.241$,CES-D评分各时间点差异无显著性意义,表明抑郁症状随时间保持稳定。在缓慢加重组中,平均基线CES-D评分为6.78(3.94),提示CES-D中约有6—7个问题偶尔发生(1周内1—2天),随访的第8年达到9.43(5.11),提示CES-D中约有9—10个问题偶尔发生(1周内1—2天)或者4—5个问题常有发生(1周内3—4天),校正后 $F=9.093, P=0.034$,CES-D评分各时间点差异有显著性意义,结合图3,表明抑郁症状随时间变化缓慢加重。在快速恶化组中,平均基线CES-D评分为9.44(3.93),提示CES-D中约有9—10个问题偶尔发生或者4—5个问题常有发生,随访的第8年达到17.97(8.96),提示CES-D中约有18个问题偶尔发生或者9个问题常有发生,校正后 $F=8.269, P<0.001$,CES-D评分各时间点差异有显著性意义(图1),表明抑郁症状随时间变化快速恶化。

2.3 危险因素多因素分析

将单因素分析中具有显著性意义的变量纳入多因素分析,包括性别、学历、吸烟、BMI、跌倒史、婚姻、居住情况、共病、膝疼痛程度、20m步行速度、400m步行时间、WOMAC功能评分、PASE、就业;并根据专业领域的研究进展纳入年龄、KL分级。

经过多因素Logistic回归,发现个人因素、结构与功能因素与CES-D评分快速增加相关,低学历、吸烟、跌倒、膝疼痛程度高是CES-D评分快速增加的独立危险因素($P<0.05$)。个人因素、活动与参与因素与CES-D评分缓慢增加相关,其中,低学历、功能受限(WOMAC功能评分高)是CES-D评分缓慢增加的独立危险因素($P<0.05$)。性别、婚姻、居住情况、共病、20m步行速度、400m步行时间、PASE、就业与CES-D评分增加无关。多因素Logistic回归结果见表3。

2.4 抑郁症状加重、恶化与止痛药使用的相关性

图2和表4描述了随访期间各亚组止痛药使用的变化。基线到96个月的随访期间,各亚组的变化分别为:稳定组(43.4%—32.6%)、缓慢加重组(48.2%—44.2%)、快速恶化组(56.4%—58.8%)。使用广义估计方程(GEE)分析比较不同亚组止痛药使用随时间变化的差异,在调整了性别、年龄、基线止痛药使用之后,与稳定组相比,缓慢加重组($OR=1.45, 95\%CI: 1.20—1.75$)和快速恶化组($OR=2.15, 95\%CI: 1.56—2.97$)的止痛药使用率更高,具有显著性意义($P<0.05$)。

3 讨论

本研究旨在探讨膝骨关节炎患者抑郁症状的发生发展规律及其危险因素。先前已发现KOA存在不同的疼痛和功能受限进展模式^[28-29],本研究发现KOA患者的抑郁症状同样存在不同的进展模式。

先前的研究表明,抑郁症状由骨关节炎患者疼痛的严重程度决定^[30-31]。本研究结果同样表明,疼痛是KOA患者抑郁症状快速恶化的独立危险因素。2021年,Fonseca-Rodrigues D等^[32]的meta分析发现,OA患者疼痛的严重程度与抑郁症状严重程度存在显著正相关性。一项纵向队列研究显示,KOA患者的疼痛导致一系列变化,尤其是疲劳和残疾,从而导致抑郁^[33]。疼痛是KOA患者治疗的重点,2019年国际骨关节炎研究协会(Osteoarthritis Research Society International, OARSI)发表的膝关节、髋关节和多关节骨关节炎指南^[34]指出,通过非甾体抗炎药、糖皮质激素或透明质酸钠关节腔内注射、运动疗法、饮食体重管理等非手术疗法可改善KOA患者的疼痛症状。

抑郁对于疼痛感知的恶化起着重要作用,而慢性疼痛通常导致抑郁,对于抑郁和疼痛之间的双向联系学界仍有很多争议^[35-36]。慢性疼痛是KOA患者的最突出症状,与抑郁有相似的神经生理机制。先前的研究表明,疼痛和抑郁之间可能存在一种相互强化的神经生物学机制,情绪和疼痛的神经网络在额叶皮质区域重叠,这可以解释疼痛与抑郁之间的联系^[36-37]。疼痛和情绪的神经通路共用一些神经递质,为疼痛和抑郁之间的神经生物学联系提供了进一步的基础理论支持^[38]。国际疼痛研究协会(International Association for the Study of Pain, IASP)将疼痛定义为“与实际或潜在的组织损伤相关或者类似的不愉快的感觉和情绪体验”,也强调了情绪对疼痛感知的重要作用^[39]。

许多研究探讨了老年人群抑郁症状相关的人口统计学因素,女性、低教育水平、代谢综合征是老年人抑郁症状的潜在危险因素^[40-42]。然而很少有研究在KOA患者中进行,且大多没有评估纵向关系。在我们的研究中,低学历、吸烟是KOA患者抑郁症状快速恶化的独立危险因素。Fluharty M等^[43]对吸烟和抑郁症状之间关系的纵向研究进行了系统综述,结果显示基线时吸烟的暴露与后来的抑郁症状相关;同时,基线抑郁症状与后来的吸烟行为(开始吸烟、吸烟量增加、吸烟依赖)相关。这与我们的研究结论并不矛盾,因为他们的因果途径可能是双向的。吸烟者通过吸烟以短暂缓解他们的抑郁情绪,同时,吸烟会增加抑郁的易感性^[44-46]。目前尚无针对KOA患者吸烟与抑郁症状之间关系的研究,我们的发现提示KOA可能存在一个共同的途径导致吸烟和抑郁症状的易感性。

我们的研究表明,有跌倒史的KOA患者与抑郁症状快

表1 研究对象的基线特征 [n(%)]

基线特征		总队列	稳定组	缓慢加重组	快速恶化组	χ ² 值	P值
性别	男	473(44.7%)	250(48.6%)	180(42.2%)	43(36.8%)	7.334	0.026
	女	585(55.3%)	264(51.4%)	247(57.8%)	74(63.2%)		
年龄(岁)						7.583	0.108
	65—79	436(41.2%)	194(37.7%)	194(45.4%)	48(41.0%)		
	55—64	339(32.0%)	181(35.2%)	125(29.3%)	33(28.2%)		
	45—54	283(26.7%)	139(27.0%)	108(25.3%)	36(30.8%)		
种族						2.829	0.243
	白人	795(75.1%)	398(77.4%)	311(72.8%)	86(73.5%)		
学历	非白人	263(24.9%)	116(22.6%)	116(27.2%)	31(26.5%)	34.656	<0.001
	大学及以上	594(56.1%)	336(65.4%)	204(47.8%)	54(46.2%)		
吸烟	大学以下	464(43.9%)	178(34.6%)	223(52.2%)	63(53.8%)	14.049	0.007
	目前吸烟	59(5.6%)	22(4.3%)	22(5.2%)	15(12.9%)		
	以前吸烟	424(40.4%)	203(39.8%)	176(41.5%)	45(38.8%)		
饮酒	从不吸烟	567(54.0%)	285(55.9%)	226(53.3%)	56(48.3%)	1.350	0.509
	饮酒	857(81.1%)	415(80.7%)	351(82.4%)	91(77.8%)		
	从不饮酒	200(18.9%)	99(19.3%)	75(17.6%)	26(22.2%)		
BMI						15.656	0.004
	≥30	490(46.4%)	218(42.5%)	208(48.8%)	64(54.7%)		
	≥25	420(39.8%)	227(44.2%)	148(34.7%)	45(38.5%)		
	<25	146(13.8%)	68(13.3%)	70(16.4%)	8(6.8%)		
跌倒史						10.382	0.006
	有	346(32.8%)	147(28.7%)	149(35.0%)	50(43.1%)		
婚姻	无	708(67.2%)	365(71.3%)	277(65.0%)	66(56.9%)	6.822	0.033
	已婚	726(68.6%)	370(72.0%)	285(66.7%)	71(60.7%)		
居住情况	未在婚	332(31.4%)	144(28.0%)	142(33.3%)	46(39.3%)	6.875	0.032
	独居	221(20.9%)	99(19.3%)	87(20.4%)	35(30.2%)		
	非独居	834(79.1%)	414(80.7%)	339(79.6%)	81(69.8%)		
共病						6.987	0.030
	有	283(27.0%)	119(23.2%)	129(30.5%)	35(30.4%)		
KL分级	无	767(73.0%)	393(76.8%)	294(69.5%)	80(69.6%)	3.092	0.543
	4	174(16.8%)	90(17.8%)	68(16.2%)	16(14.2%)		
	3	393(37.9%)	181(35.8%)	170(40.6%)	42(37.2%)		
	0—2	471(45.4%)	235(46.4%)	181(43.2%)	55(48.7%)		
膝受伤史						3.600	0.165
	有	539(51.1%)	246(48.1%)	229(53.8%)	64(54.7%)		
膝手术史	无	515(48.9%)	265(51.9%)	197(46.2%)	53(45.3%)	0.499	0.779
	有	381(36.0%)	189(36.8%)	153(35.8%)	39(33.3%)		
膝疼痛程度(0—10)	无	677(64.0%)	325(63.2%)	274(64.2%)	78(66.7%)	20.926	<0.001
	7—10	303(28.6%)	125(24.3%)	130(30.4%)	48(41.0%)		
	4—6	406(38.4%)	196(38.1%)	163(38.2%)	47(40.2%)		
	0—3	349(33.0%)	193(37.5%)	134(31.4%)	22(18.8%)		
膝对齐						1.359	0.507
	对齐	189(17.9%)	99(19.3%)	70(16.4%)	20(17.1%)		
20m步行速度(m/s)	外翻或内翻	867(82.1%)	414(80.7%)	356(83.6%)	97(82.9%)	12.877	0.002
	≥1.2	718(68.0%)	375(73.1%)	274(64.2%)	69(59.5%)		
	<1.2	338(32.0%)	138(26.9%)	153(35.8%)	47(40.5%)		

续表 1

基线特征	总队列	稳定组	缓慢加重组	快速恶化组	χ^2 值	P值
400m 步行时间(s)					13.982	0.001
≥ 310	511(49.5%)	220(43.7%)	224(53.7%)	67(59.3%)		
<310	522(50.5%)	283(56.3%)	193(46.3%)	46(40.7%)		
WOMAC 功能评分					31.728	<0.001
21—57	372(35.3%)	141(27.4%)	176(41.6%)	55(47.0%)		
10—20	362(34.3%)	186(36.2%)	141(33.3%)	35(29.9%)		
0—9	320(30.4%)	187(36.4%)	106(25.1%)	27(23.1%)		
PASE					6.347	0.175
188—445	354(33.6%)	188(36.7%)	127(30.0%)	39(33.3%)		
120—187	350(33.2%)	163(31.8%)	153(36.1%)	34(29.1%)		
0—119	349(33.1%)	161(31.4%)	144(34.0%)	44(37.6%)		
就业					5.977	0.050
是	667(63.5%)	342(66.9%)	251(59.2%)	74(63.8%)		
否	384(36.5%)	169(33.1%)	173(40.8%)	42(36.2%)		

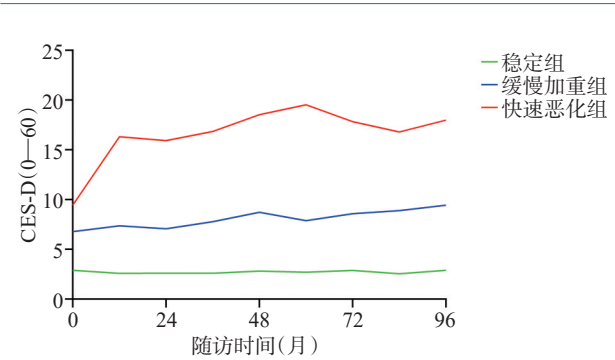
注:①分类变量采用频数(构成比)描述;②采用 χ^2 检验进行组间比较。

速恶化相关。老年人跌倒往往后果严重,代价高昂,每年有1/3以上的老年人跌倒,跌倒治疗的费用在美国每年接近300亿美元,其中,许多患者患有KOA^[47-48]。骨关节炎患者相比无骨关节炎的患者,跌倒风险增加2倍以上^[48]。老年人跌倒的后果主要包括髌骨骨折、脑损伤、功能受限以及社交活动减少等,严重影响生活质量^[48]。Vennu V等^[49]研究发现,相比既无跌倒史又无KOA的患者,有跌倒史的KOA患者的生活质量显著降低。运动疗法在减轻疼痛和改善功能方面尤其有用,被视为KOA的一线治疗方法^[50-51]。然而,不适当的锻炼可能增加跌倒的风险,因此,我们需要做好KOA患者的跌倒风险评估。

表 2 GBTM 统计学数据

亚组	参与者数量	占队列的百分比	平均组成员后验概率
稳定组	514	48.7%	0.937
缓慢加重组	427	40.3%	0.906
快速恶化组	117	11.0%	0.941

图 1 各亚组 CES-D 评分的发生发展状况



本研究发现,缓慢加重组和快速恶化组的止痛药使用率较稳定组更高,提示抑郁症状加重、恶化的患者对医疗的需求更多。Sharma A 等^[4]研究发现,抑郁症状增加了骨关节炎患者的就诊次数和药物处方,对手术结果产生不利影响,并增加了术后疼痛。先前的研究也发现,疼痛最严重的KOA患者的止痛药使用更加频繁^[29]。Liu 等^[31]评估了疼痛合并失眠和抑郁症状对老年KOA患者医疗保健使用(HCU)的影响,发现抑郁症状增加了就诊次数、住院天数、门诊和住院费用,并且,随着抑郁程度的增加而显著增加,该研究表明,抑郁症状会明显增加医疗保健使用。这类研究通常只调查了基线止痛药的使用,而我们的研究涵盖了随访期间止痛药的使用变化。这提示我们预防KOA患者合并抑郁症状的重要性,不仅可以减少医疗费用,而且有更好的预后。

本研究的危险因素分析以国际功能、残疾和健康分类为框架,考虑到KOA被视为一种综合征,我们基于生物-心理-社会模式(biopsychosocial model)全面地采纳人口统计学因素、生活方式、KOA 症状等危险因素。对于临床医生评估KOA 患者的风险具有重要参考意义。我们的研究结果表

图 2 随访期间各亚组止痛药使用的变化

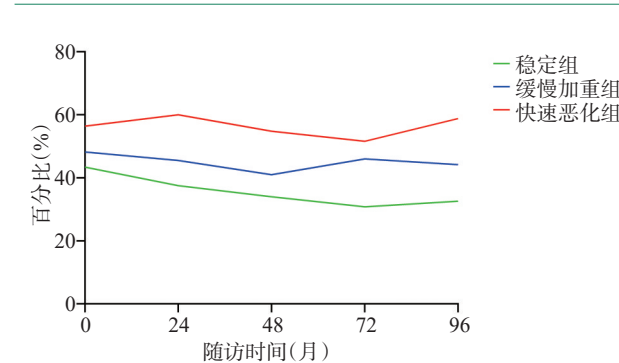


表3 多因素无序多分类Logistic回归结果

基线变量	缓慢加重组对比稳定组		快速恶化组对比稳定组	
	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值
性别				
女	0.95(0.70—1.30)	0.766	1.49(0.9—2.46)	0.119
男	对照组		对照组	
年龄(岁)				
65—79	1.06(0.71—1.60)	0.768	0.89(0.47—1.67)	0.708
55—64	0.83(0.57—1.20)	0.310	0.70(0.39—1.26)	0.234
45—54	对照组		对照组	
学历				
大学以下	1.73(1.28—2.34)	<0.001	1.70(1.06—2.72)	0.029
大学及以上	对照组		对照组	
吸烟				
目前吸烟	1.34(0.67—2.67)	0.408	3.73(1.61—8.66)	0.002
以前吸烟	1.03(0.77—1.37)	0.853	1.26(0.78—2.01)	0.345
从不吸烟	对照组		对照组	
BMI				
≥30	0.66(0.43—1.01)	0.056	1.90(0.82—4.42)	0.134
25—30	0.55(0.36—0.84)	0.006	1.43(0.62—3.32)	0.404
<25	对照组		对照组	
跌倒史				
有	1.27(0.94—1.71)	0.119	1.90(1.20—3.00)	0.006
无	对照组		对照组	
婚姻				
未在婚	1.36(0.84—2.20)	0.217	0.82(0.37—1.80)	0.622
已婚	对照组		对照组	
居住情况				
独居	0.73(0.42—1.25)	0.253	1.73(0.74—4.02)	0.207
非独居	对照组		对照组	
共病				
有	1.27(0.91—1.76)	0.156	0.93(0.55—1.57)	0.789
无	对照组		对照组	
KL分级				
4	0.92(0.61—1.39)	0.702	0.62(0.30—1.25)	0.182
3	1.10(0.80—1.50)	0.566	0.87(0.53—1.42)	0.573
0—2	对照组		对照组	
膝疼痛程度(0—10)				
7—10	0.92(0.59—1.42)	0.699	2.07(1.02—4.2)	0.045
4—6	0.90(0.63—1.28)	0.545	1.57(0.84—2.92)	0.154
0—3	对照组		对照组	
20m步行速度(m/s)				
<1.2	1.07(0.75—1.52)	0.714	1.20(0.70—2.05)	0.508
≥1.2	对照组		对照组	
400m步行时间(s)				
≥310	1.05(0.75—1.48)	0.763	1.13(0.65—1.94)	0.667
<310	对照组		对照组	
WOMAC功能评分				
21—57	1.77(1.15—2.73)	0.009	1.18(0.59—2.35)	0.639
10—20	1.20(0.83—1.73)	0.323	1.00(0.54—1.84)	0.996
0—9	对照组		对照组	
PASE				
0—119	1.14(0.78—1.68)	0.492	1.15(0.63—2.1)	0.657
120—187	1.34(0.93—1.91)	0.113	1.08(0.61—1.93)	0.793
188—445	对照组		对照组	
就业				
否	1.04(0.73—1.47)	0.843	1.07(0.62—1.86)	0.805
是	对照组		对照组	

表4 止痛药使用的广义估计方程分析结果 [n(%)]

随访月份	稳定组 (n=514)	缓慢加重组 (n=427)	快速恶化组 (n=117)
0	222(43.4%)	205(48.2%)	66(56.4%)
24	185(37.5%)	187(45.5%)	66(60.0%)
48	168(34.0%)	162(41.0%)	57(54.8%)
72	140(30.8%)	165(46.0%)	48(51.6%)
96	141(32.6%)	150(44.2%)	50(58.8%)
Wald χ^2	29.28 ^②		
OR(95%CI)	对照组	1.45 ^② (1.20—1.75)	2.15 ^② (1.56—2.97)

注:①调整了性别、年龄、基线止痛药使用;② $P<0.001$ 。

明,个人因素和结构与功能因素是KOA患者抑郁症状快速恶化的重要危险因素。当前KOA的管理主要强调减轻疼痛和改善功能,然而基于生物-心理-社会模式,这些措施不能充分缓解患者的症状,抑郁症状越来越被视为解释患者症状差异的重要一环^[52—53]。我们应重视KOA患者的心理状况,及时干预患者的抑郁症状,个性化治疗以达到更好治疗效果。

综上所述,随病程进展相当一部分KOA患者合并抑郁症状,且程度逐渐加重。低学历、吸烟、跌倒、膝疼痛程度高、功能受限是KOA患者抑郁症状加重的独立危险因素。抑郁症状加重的KOA患者止痛药使用率更高,这表明抑郁症状加重的患者对医疗的需求更多。

参考文献

[1] Sebbag E, Felten R, Sagez F, et al. The world-wide burden of musculoskeletal diseases: a systematic analysis of the World Health Organization Burden of Diseases Database [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2019, 78(6): 844—848.

[2] Stubbs B, Aluko Y, Myint PK, et al. Prevalence of depressive symptoms and anxiety in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. Age and Ageing, 2016, 45(2): 228—235.

[3] Kok RM, Reynolds CF. Management of depression in older adults: a review[J]. JAMA, 2017, 317(20): 2114—2122.

[4] Sharma A, Kudesia P, Shi Q, et al. Anxiety and depression in patients with osteoarthritis: impact and management challenges[J]. Open Access Rheumatology: Research and Reviews, 2016, 8: 103—113.

[5] Nevitt MC, Felson DT, Lester G. The osteoarthritis initiative protocol for the cohort study[EB/OL].[2021-03-03].https://nda.nih.gov/oai/study_documentation.html.

[6] Kohn MD, Sassoon AA, Fernando ND. Classifications in brief: Kellgren-Lawrence classification of osteoarthritis[J]. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2016, 474(8): 1886—1893.

[7] Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, et al. Risk factors for

- onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2010, 18(1): 24—33.
- [8] Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, et al. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2015, 23(4): 507—515.
- [9] Dahaghin S, Bierma-Zeinstra S, Reijman M, et al. Does hand osteoarthritis predict future hip or knee osteoarthritis? [J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2005, 52(11): 3520—3527.
- [10] Muthuri SG, McWilliams DF, Doherty M, et al. History of knee injuries and knee osteoarthritis: a meta-analysis of observational studies[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2011, 19(11): 1286—1293.
- [11] Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update[J]. *Current Opinion in Rheumatology*, 2018, 30(2): 160—167.
- [12] Vilagut G, Forero CG, Barbaglia G, et al. Screening for depression in the general population with the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D): a systematic review with meta-analysis[J]. *PloS One*, 2016, 11(5): e0155431.
- [13] Smarr KL, Keefer AL. Measures of depression and depressive symptoms[J]. *Arthritis Care & Research*, 2011, 63(S11): S454—S466.
- [14] Clark CH, Mahoney JS, Clark DJ, et al. Screening for depression in a hepatitis C population: the reliability and validity of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) [J]. *Journal of Advanced Nursing*, 2002, 40(3): 361—369.
- [15] Shafer AB. Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung[J]. *J Clin Psychol*, 2006, 62(1): 123—146.
- [16] Adams LM, Wilson TE, Merenstein D, et al. Using the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale to assess depression in women with HIV and women at risk for HIV: Are somatic items invariant? [J]. *Psychological Assessment*, 2018, 30(1): 97—105.
- [17] Ma LN, Tang Z, Sun F, et al. Risk factors for depression among elderly subjects with hypertension living at home in China[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2015, 8(2): 2923—2928.
- [18] Nagin D. Group-based modeling of development [M]. Harvard University Press, 2009: 32—24.
- [19] World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF [M]. Geneva: WHO, 2001: 10—11.
- [20] World Health Organization. BMI classification. Global Database on body mass index[EB/OL].[2021-03-02].<https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
- [21] Quan HD, Li B, Couris C M, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries [J]. *American Journal of Epidemiology*, 2011, 173(6): 676—682.
- [22] Gagne JJ, Glynn RJ, Avorn J, et al. A combined comorbidity score predicted mortality in elderly patients better than existing scores [J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011, 64(7): 749—759.
- [23] White DK, Neogi T, Zhang YQ, et al. Association of slow gait speed with trajectories of worsening depressive symptoms in knee osteoarthritis: an observational study[J]. *Arthritis Care & Research*, 2017, 69(2): 209—215.
- [24] Collins NJ, Misra D, Felson DT, et al. Measures of knee function[J]. *Arthritis Care & Research*, 2011, 63(11): S208—S228.
- [25] Gandek B. Measurement properties of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index: a systematic review[J]. *Arthritis Care & Research*, 2015, 67(2): 216—229.
- [26] Logan SL, Gottlieb BH, Maitland SB, et al. The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) questionnaire; does it predict physical health? [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2013, 10(9): 3967—3986.
- [27] Smith GL, Banting L, Eime R, et al. The association between social support and physical activity in older adults: a systematic review[J]. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 2017, 14(1): 1—21.
- [28] Devez LA, Melo L, Yamato TP, et al. Knee osteoarthritis phenotypes and their relevance for outcomes: a systematic review[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2017, 25(12): 1926—1941.
- [29] Collins JE, Katz JN, Dervan EE, et al. Trajectories and risk profiles of pain in persons with radiographic, symptomatic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2014, 22(5): 622—630.
- [30] Rosemann T, Backenstrass M, Joest K, et al. Predictors of depression in a sample of 1,021 primary care patients with osteoarthritis[J]. *Arthritis Care & Research*, 2007, 57(3): 415—422.
- [31] Liu MH, Mccurry SM, Belza B, et al. Effects of osteoar-

- thrititis pain and concurrent insomnia and depression on health care use in a primary care population of older adults [J]. *Arthritis Care & Research*, 2019, 71(6): 748—757.
- [32] Fonseca-Rodrigues D, Rodrigues A, Martins T, et al. Correlation between pain severity and levels of anxiety and depression in osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Rheumatology*, 2021, 61(1): 53—75.
- [33] Hawker GA, Gignac MAM, Badley E, et al. A longitudinal study to explain the pain-depression link in older adults with osteoarthritis [J]. *Arthritis Care & Research*, 2011, 63(10): 1382—1390.
- [34] Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2019, 27(11): 1578—1589.
- [35] Woo AK. Depression and Anxiety in Pain[J]. *Rev Pain*, 2010, 4(1): 8—12.
- [36] Gerrits MMJG, Van Oppen P, Leone SS, et al. Pain, not chronic disease, is associated with the recurrence of depressive and anxiety disorders [J]. *Bmc Psychiatry*, 2014, 14(1): 187.
- [37] Borsook D, Sava S, Becerra L. The pain imaging revolution: advancing pain into the 21st century [J]. *Neuroscientist*, 2010, 16(2): 171—185.
- [38] Goesling J, Clauw DJ, Hassett AL. Pain and depression: an integrative review of neurobiological and psychological factors[J]. *Current Psychiatry Reports*, 2013, 15(12): 1—8.
- [39] Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises[J]. *Pain*, 2020, 161(9): 1976—1982.
- [40] Sozeri-Varma G. Depression in the elderly: clinical features and risk factors[J]. *Aging and Disease*, 2012, 3(6): 465—471.
- [41] Repousi N, Masana MF, Sanchez-Niubo A, et al. Depression and metabolic syndrome in the older population: A review of evidence[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2018, 237: 56—64.
- [42] Kessler RC, Bromet EJ. The Epidemiology of Depression Across Cultures[M]//J. E. Fielding. *Annual Review of Public Health*, 2013,34: 119—138.
- [43] Fluharty M, Taylor AE, Grabski M, et al. The association of cigarette smoking with depression and anxiety: a systematic review[J]. *Nicotine & Tobacco Research*, 2017, 19(1): 3—13.
- [44] Wootton RE, Richmond RC, Stuijzand BG, et al. Evidence for causal effects of lifetime smoking on risk for depression and schizophrenia: a Mendelian randomisation study[J]. *Psychol Med*, 2020, 50(14): 2435—2443.
- [45] Weinberger AH, Kashan RS, Shpigel DM, et al. Depression and cigarette smoking behavior: A critical review of population-based studies[J]. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 2017, 43(4): 416—431.
- [46] Bakhshae J, Zvolensky MJ, Goodwin RD. Cigarette smoking and the onset and persistence of depression among adults in the United States: 1994—2005[J]. *Comprehensive Psychiatry*, 2015, 60: 142—148.
- [47] Riddle DL, Golladay GJ. Preoperative risk factors for post-operative falls in persons undergoing hip or knee arthroplasty: a longitudinal study of data from the osteoarthritis initiative[J]. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2018, 99(5): 967—972.
- [48] Barbour KE, Stevens JA, Helmick CG, et al. Falls and fall injuries among adults with arthritis-United States, 2012 [J]. *MMWR- Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2014, 63(17): 379—383.
- [49] Vennu V, Bindawas SM. Relationship between falls, knee osteoarthritis, and health-related quality of life: data from the Osteoarthritis Initiative study [J]. *Clinical Interventions in Aging*, 2014, 9: 793—800.
- [50] Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis [J]. *Lancet*, 2019, 393(10182): 1745—1759.
- [51] Hawker GA. Osteoarthritis is a serious disease [J]. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2019, 37(5): 3—6.
- [52] Sugai K, Takeda-Imai F, Michikawa T, et al. Association between knee pain, impaired function, and development of depressive symptoms [J]. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2018, 66(3): 570—576.
- [53] Veronese N, Stubbs B, Solmi M, et al. Association between lower limb osteoarthritis and incidence of depressive symptoms: data from the osteoarthritis initiative [J]. *Age and Ageing*, 2017, 46(3): 470—476.