

膝关节牵伸术修复膝关节软骨的研究进展

彭翼,许超,张彬,俞益康,刘铮,涂冬鹏

(浙江中医药大学附属第二医院骨伤科,浙江 杭州 310005)

【摘要】 膝关节牵伸术是近年来治疗膝骨关节炎的新技术,它能减轻膝关节疼痛和改善膝关节功能,这与其修复软骨的作用密不可分。膝关节牵伸术修复软骨的作用机制和影响因素作为当前研究的热点,本文通过回顾文献发现,膝关节牵伸术能减轻膝关节负荷为软骨修复提供适宜的力学环境,引起的膝关节流体静水压波动不仅能帮助软骨吸收营养,还能促进软骨形成基因和抑制软骨基质降解酶基因表达。此外,膝关节牵伸术为滑液间充质干细胞募集到软骨损伤处创造了条件,并提升了滑液间充质干细胞增殖、分化为成软骨谱系的能力。膝关节牵伸术还能通过减少膝关节内部炎症因子含量和抑制炎症基因表达,减轻膝关节炎症反应和软骨损伤。目前已知的影响膝关节牵伸术修复软骨的因素包括适当增加膝关节负重活动、牵伸高度和牵伸时间有助于软骨修复,男性患者、膝关节炎严重程度更高的患者膝关节牵伸术后软骨修复效果更好。而膝关节牵伸术后第 1 年软骨修复疗效越好,预示着膝关节牵伸术保留膝关节的远期生存率越高。但目前对上述热点的研究只停留在初期阶段,仍需进行更深入的探索,才能对膝关节牵伸术的临床应用起到更好的指导。

【关键词】 膝关节; 软骨,关节; 骨关节炎,膝; 综述

中图分类号:R684.3

DOI:10.12200/j.issn.1003-0034.2022.12.018

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Progress on knee cartilage repair by knee joint distraction PENG Yi, XU Chao, ZHANG Bin, YU Yi-kang, LIU Zheng, and TU Dong-peng. Department of Traumatology and Orthopaedics, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang Traditional Chinese Medical University, Hangzhou 310005, Zhejiang, China

ABSTRACT Knee joint distraction is a new technology for the treatment of knee osteoarthritis in recent years. It could reduce knee pain and improve knee function, which is inseparable from the role of cartilage repair. The mechanism and influencing factors of knee joint distraction in repairing cartilage are the focus of current research. In this paper, the author reviewed literature and found that knee joint distraction could reduce knee joint load and provide an appropriate mechanical environment for cartilage repair, and it is resulting hydrostatic pressure fluctuation in the knee joint not only helps cartilage to absorb nutrients, but also promotes cartilage formation genes and inhibits cartilage matrix degrading enzyme gene expression. In addition, knee joint distraction creates conditions for synovial mesenchymal stem cells to be collected to cartilage injury, and improves ability of synovial mesenchymal stem cells to proliferate and differentiate into a chondrogenic lineage. Knee joint distraction could reduce inflammatory reaction and cartilage injury of knee joint by reducing content of inflammatory factors and inhibiting expression of inflammatory genes. At present, it is known that the factors affect repair of cartilage by knee joint distraction include, increasing weight-bearing activity and height and time of distraction is helpful for cartilage repair, male patients and patients with higher severity of knee osteoarthritis have better cartilage repair effect after knee joint distraction. The better efficacy of cartilage repair on the first year after knee joint distraction predicts a higher long-term survival rate of knee joint distraction with knee preservation. However, the research on the above hot spots is only at the initial stage and further exploration is still needed, in order to better guide clinical application of knee joint distraction.

KEYWORDS Knee joint; Cartilage, articular; Osteoarthritis, knee; Review

目前膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)的手术治疗主要有截骨术、膝关节镜、膝关节置换和膝关节融合^[1]。膝关节置换作为治疗终末期 KOA 的有效方式,但关节假体寿命随着时间和磨损而减少,年轻(年龄<65 岁)活跃的 KOA 患者膝关节置换后会

早面临翻修^[2],这类翻修手术不但费用高昂且疗效不佳^[3-4]。随着人们预期寿命提高, KOA 患病率攀升,年轻 KOA 患者将越来越多,膝关节假体翻修率增加造成的医疗负担也会日益突出。

膝关节牵伸术作为近年来治疗 KOA 的新兴技术,为解决上述问题提供了新思路,它能帮助修复受损膝关节软骨,缓解膝关节疼痛,改善膝关节功能^[5],而膝关节疼痛和功能的改善与膝关节软骨修

通讯作者:许超 E-mail: docxuchao@126.com

Corresponding author: XU Chao E-mail: docxuchao@126.com

复密切相关^[3,6]。所以全面了解膝关节牵伸术修复膝关节软骨的作用机制和影响其修复软骨的因素,可以对膝关节牵伸术治疗 KOA 的临床应用起到更好的指导作用。本文通过介绍膝关节牵伸术的发展,分析探讨了膝关节牵伸术修复膝关节软骨的作用机制以及影响膝关节牵伸术修复膝关节软骨的因素,旨在为治疗 KOA 提供新的参考。

1 膝关节牵伸术的发展

早在 20 世纪 70 年代,关节牵伸被用于治疗关节畸形、挛缩的患者,一些骨关节炎患者经关节牵伸治疗后,临床症状得到了改善^[5]。此后关节牵伸在治疗踝关节炎上取得不错疗效,但一直没有关节牵伸治疗 KOA 的报道。2007 年,Deie 等^[7]首次报道了患者经膝关节牵伸术联合关节镜下骨髓刺激术治疗后,膝关节疼痛和功能得到了改善。2011 年,Intema 等^[5]报道了带内置弹簧的双边牵伸装置治疗 KOA 患者。2013 年,Kamei 等^[8]介绍了一种用于治疗外侧胫股关节炎的磁力装置,该装置在牵伸过程中允许膝关节有几乎全范围的活动。2017 年,Struik 等^[9]在 Intema 的装置基础上,设计出能在牵伸过程中与膝关节同步活动的铰链装置。但 Kamei 等^[8]和 Struik 等^[9]的研究只在尸体上得到了验证,并无后续临床研究报道。国内董佩龙等^[10]2017 年报道了使用 Ilizarov 环形铰链外架行膝关节牵伸术联合关节镜清理和微骨折治疗 KOA 患者,取得一定疗效。

膝关节牵伸术通过牵伸外固定架将膝关节牵开至一定高度,在持续的一段时间内防止膝关节软骨磨损,达到促进膝关节软骨修复,改善膝关节疼痛和功能,推迟年轻 KOA 患者首次膝关节置换的目的^[5,10]。目前采用的牵伸装置主要有两种,一种是国外学者使用的双边外架,另一种是国内学者使用的 Ilizarov 环形铰链外架。双边外架存在一定缺陷,这种无铰链外架限制了膝关节屈伸活动,患者需要每 2 周临时拆除牵伸架,活动膝关节防止关节挛缩,即便如此牵伸结束后患者仍表现出膝关节运动范围下降^[11-12]。而 Ilizarov 环形铰链外架更加灵活方便,可与膝关节保持同步活动,并且在活动过程中提供持续牵伸效果,避免了定时活动膝关节、膝关节运动范围下降等问题^[10]。但膝关节活动增加会引起克氏针与周围皮肤摩擦,导致针眼周围渗液和炎症,可通过剪去多余针头,加用保护套筒进行预防^[13],以及将关节肌肉丰厚处的 Ilizarov 全环改为“C”形环或半环^[14]。此外,在外固定架稳定性方面,Ilizarov 环形铰链外架更加稳定,克氏针不容易松动和断裂^[15]。

2 膝关节牵伸术修复膝关节软骨的证据

膝关节牵伸术能明显改善患者膝关节疼痛程度

和 KOA 严重程度,减少软骨下骨硬化和裸露,增加膝关节软骨厚度,延缓 KOA 进展速度^[5-6,16-17]。膝关节牵伸术治疗结束后患者血液、尿液中软骨 II 型胶原合成代谢物 II A 型前胶原氨基端肽 (procollagen type II A N terminal propeptide, P II ANP) 与分解代谢物 II 型胶原羧基端端肽 (Carboxyl-terminal telopeptide of type II collagen, CTX-II) 比值增加^[5], II 型胶原合成标志物 P II ANP 增多^[18],而 P II ANP 增多与膝关节软骨厚度增加呈正相关 ($r=0.57, P<0.01$)^[5],为膝关节软骨修复提供了可靠依据。但最近一项研究表明膝关节牵伸术在中期主要引起的是软骨和软骨下骨分解代谢反应,与过去认为的膝关节牵伸术结束时软骨合成代谢大于分解代谢相矛盾^[19]。Besselink 等^[3]采用 MRI 延迟增强软骨成像检测新生软骨的质量发现,膝关节牵伸术治疗 2 年后的新生软骨组织质量与治疗前的软骨组织无明显差异。

上述研究表明膝关节牵伸术能帮助膝关节软骨再生并维持软骨质量,但影像学、实验室检查只能间接证明软骨发生了修复。由于软骨活检涉及医学伦理问题,目前仍不清楚再生软骨组织的成分是什么,也不清楚去除外架后再生软骨组织承受长时间负荷是否会引起其成分改变。此外,在膝关节牵伸术治疗过程中是否会持续引起软骨合成代谢活动取代分解代谢活动以促进软骨修复^[3],还是存在软骨分解代谢为主向软骨合成代谢为主的转变过程,需通过研究不同牵伸时间段加以明确^[19]。如今越来越认识到软骨与软骨下骨联系紧密,两者之间存在物质分子的串扰,软骨下骨硬化可能是受损软骨所致,反过来软骨下骨的病理改变会加重软骨损伤^[20]。事实上在 KOA 进展过程中软骨损伤与软骨下骨硬化可同时出现,而膝关节牵伸术在修复受损软骨的同时伴随着软骨下骨硬化的重塑^[5],间接证明了软骨和软骨下骨间的相互影响,但目前的研究并未考虑到两者间的联系。

3 膝关节牵伸术修复膝骨关节软骨的作用机制

3.1 减轻膝关节负荷和增加膝关节间隙

膝关节软骨变性程度与异常负荷显著相关^[21],膝关节牵伸术能通过减轻负荷达到修复膝骨关节软骨的效果^[22]。但人体膝关节软骨负荷很难通过仪器测量,Kamei 等^[8]在尸体上检测牵伸前后膝关节内压力变化,发现牵伸后膝关节间隙内压力显著降低。此外,外固定架提供的应力遮挡能使部分作用于膝关节软骨的负荷通过外固定架向下传导^[5],减轻膝关节软骨损伤。一项动物实验^[23]验证了上述观点,该研究发现仅佩戴外固定架而不进行牵伸治疗也能减轻 KOA 模型犬的膝关节软骨损伤。动物实验表明膝关

节牵伸术治疗后 KOA 模型大鼠的膝关节间隙明显增大, 膝关节牵伸术减弱软骨变性的同时延缓了 KOA 进展^[24]。多项临床研究^[5-6,16-17]表明膝关节牵伸术能增加 KOA 患者负重位 X 线片上膝关节间隙, 减少膝关节软骨的接触与磨损, 减少膝关节软骨下骨硬化程度和裸露面积。

总之, 膝关节牵伸术通过将膝关节牵开至一定高度, 能在持续的一段时间内降低膝关节软骨负荷, 防止受损软骨进一步磨损^[24-25], 为软骨修复提供合适的力学环境。这种力学环境的改变会导致膝关节内部细胞基因表达差异和某些分子数量变化^[26-27], 而目前缺少从细胞、蛋白、基因等层面进一步探究膝关节牵伸术减轻膝关节负荷对软骨修复的深层次机制。

3.2 产生周期性膝关节流体静水压变化

膝关节负重与非负重活动时, 间歇性作用在软骨的负荷使关节内部产生周期性流体静水压变化^[28], 这种周期性力学波动能帮助润滑软骨, 促进软骨吸收营养^[29]。Li 等^[30]模仿人体行走时膝关节运动的频率, 将 5 MPa, 0.5 Hz (4 h/d) 周期性变化的压力通过液体传导至软骨形成培养基上, 促进了软骨形成 SOX-9 基因表达, 诱导蛋白多糖和 II 型胶原合成。与 Li 等^[30]采用相似的方式, 姚旺祥等^[29]体外细胞培养研究结果表明流体静水压变化能抑制与 KOA 发病机制紧密相关的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK) 通路^[31], 使 p38MAPK、c-Jun 氨基末端激酶、细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 激活减少, 从而促进有成软骨作用的软骨祖细胞 (chondrocyte progenitor cells, CPC) 增殖, 抑制 CPC 中基质金属蛋白酶-13 (matrix metallo proteinases-13, MMP-13) 基因、含血小板凝血酶敏感蛋白结构域的解聚素与金属蛋白酶-5 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif -5, ADAMTS-5) 基因表达, 减少软骨基质退变。Dai 等^[32]在施加周期性变化压力的体外细胞培养流体静水压模型, 牵伸大鼠膝关节产生的体内流体静水压模型中, 都检测到了蛋白多糖和 II 型胶原合成增加。

膝关节牵伸术治疗过程中鼓励患者尽早负重, 负重活动产生的周期性膝关节流体静水压变化^[5,27], 不仅能帮助膝关节软骨吸收营养物质, 还能促进软骨形成基因表达, 增加蛋白多糖和 II 型胶原合成, 抑制软骨基质降解酶基因表达, 减少软骨基质退变, 有助于膝关节软骨修复。但目前有关膝关节流体静水压变化影响软骨修复的研究只停留在初步阶段, 要完全揭示其机制还需通过体内、体外流体静水压模

型进行更深入的探索^[29]。

3.3 为滑液间质干细胞修复膝关节软骨创造条件

Baboolal 等^[33]研究显示, KOA 炎性微环境使滑液中的透明质酸与间质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 形成包膜, 限制了滑液 MSC 向膝关节软骨黏附, 而膝关节牵伸术能有效降低 KOA 模型犬膝关节滑液中透明质酸浓度, 为滑液 MSC 黏附创造条件。通过向犬膝关节内注射 MSC, 他们观察到在膝关节牵伸术过程中进入滑液的 MSC 向受损膝关节软骨处黏附。尽管 Baboolal 等^[33]并未研究滑液 MSC 与膝关节软骨修复的相关性, 但 MSC 向受损软骨黏附是软骨修复的先决条件之一^[34]。且有文献^[35-36]指出膝关节内注射 MSC 能有效修复受损膝关节软骨。Sanjurjo-Rodríguez 等^[26]的研究表明膝关节牵伸术治疗后患者膝关节内滑液 MSC 增殖能力增加, 滑液 MSC 中与成骨相关的肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B (tumor necrosis factor receptor superfamily member 11B, TNFRSF11B) 基因, 整合素结合涎蛋白 (integrin-binding sialoprotein, IBSP) 基因, 成脂相关的脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid binding protein 4, FABP4) 基因表达明显下调, 而与成软骨相关的蛋白多糖 (aggrecan, ACAN) 基因, 生长分化因子 5 (growth differentiation factor 5, GDF5) 表达明显上调。

综上, 膝关节牵伸术能通过增加膝关节间隙稀释透明质酸浓度, 减轻对 MSC 向受损软骨粘附的抑制作用, 同时能促进滑液 MSC 增殖, 促使其向成软骨谱系分化, 增强滑液 MSC 修复受损软骨的能力。但 Baboolal 等^[33]忽略了 MSC 能在局部信号因子的影响下向软骨损伤处聚集, 并未设置无牵伸加 MSC 关节腔注射的对照组明确膝关节牵伸术是否有助于滑液 MSC 向受损软骨处黏附。

3.4 减轻膝关节炎症反应

一些学者通过动物实验评估膝关节牵伸术治疗前后膝关节滑膜炎严重程度和软骨损伤程度, 发现膝关节牵伸术能够在宏观上减轻滑膜炎和软骨损伤^[15,23]。微观上白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β), 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 血管内皮生长因子 C (vascular endothelial growth factor C, VEGFC) 等炎症因子与软骨破坏和 KOA 的进展相关^[26,37]。部分研究表明膝关节牵伸术后 KOA 动物模型的膝关节软骨^[15]和血清^[24,32]中 IL-1 β 含量降低。Sun 等^[37]发现膝关节牵伸术能减少兔膝关节滑液中 TNF- α 含量, 抑制滑膜组织中 TNF- α 、IL-1 β 基因表达。Sanjurjo-Rodríguez 等^[26]指出膝关节牵伸术能抑制 KOA 患者膝关节滑液 MSC 中与炎症反应相关的 VEGFC、IL-1 β 基因表达。

基于上述研究, 膝关节牵伸术能通过减少膝关节滑液和软骨中的炎性因子含量和抑制相关炎性基因表达, 达到减轻膝关节炎症和软骨损伤的目的。膝关节炎症反应机制复杂多样, 涉及多种炎性细胞、抗炎因子、抑炎因子和炎性信号通路^[31], 而 Watt 等^[27]研究表明膝关节牵伸术能激活某些炎症途径, 他们发现膝关节牵伸术后患者滑液中白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6), CC 趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2) 等炎性因子含量升高, 但该研究样本量少, 应对其结论谨慎看待。此外, 通过减少 M1 型、增加 M2 型巨噬细胞极化, 能减轻膝关节炎症反应^[38], 但尚未有研究表明膝关节牵伸术能通过此途径对膝关节炎症反应产生影响。

4 影响膝关节牵伸术修复膝关节软骨的因素

4.1 膝关节负重活动

在膝关节牵伸术治疗过程中适当增加膝关节活动, 有助于促进膝关节软骨修复^[7,9]。Sun 等^[37]通过检测兔滑膜与软骨组织中 RNA 表达, 发现与单独膝关节牵伸术治疗相比, 膝关节牵伸术联合运动更能促进与膝关节软骨再生相关的 SOX-9、ACAN 基因和软骨 II 型胶原合成基因表达。Nishino 等^[39]研究表明与单独膝关节牵伸术治疗相比, 膝关节牵伸术过程中逐渐增加兔膝关节负重和运动, 能使膝关节软骨内蛋白多糖和软骨 II 型胶原合成增加, 新生软骨组织面积显著增大。

综上, 适当增加膝关节活动能激活软骨再生基因表达, 促进构成软骨基本成分的蛋白多糖和 II 型胶原合成^[37]。由于膝关节软骨没有血管, 其营养供应只能依靠滑液中溶质的弥散, 而膝关节负重活动增加时对软骨的挤压作用能促进更多营养物质进入软骨^[29], 此外负重活动产生的膝关节流体静水压变化, 也有利于受损软骨修复。但目前对于患者术后何时开始负重活动, 以及进行何种强度的锻炼仍然未知, 术者需根据每个患者具体情况和耐受能力, 制定循序渐进的锻炼计划。

4.2 牵伸高度和牵伸时间

对于牵伸高度, 国外学者采取的措施是术中牵开膝关节 2 mm, 术后 3 d 每天牵开 1 mm^[5]。而国内学者则采取术中不牵开关节, 1 周后每天牵伸 1 mm, 共牵开 4 次, 1 周后复查 X 线片, 根据患者耐受情况将牵伸后膝关节间隙控制在 5~10 mm, 锁定支架停止牵伸^[10], 这相当于牵开至 1~2 倍的正常膝关节间隙。石华南等^[15]评估了牵伸后达到 1、1.5、2 倍正常膝关节间隙对 KOA 模型兔膝关节软骨修复的影响, 发现 1 倍正常膝关节间隙组蛋白多糖合成, 再生软骨的大小、面积显著低于 1.5、2 倍正常膝

关节间隙组, 但 1.5、2 倍组比较, 组间差异不明显。牵伸时间在国内外学者的报道中不完全相同, 为 2~3 个月不等^[5,10]。van der Woude 等^[40]研究发现膝关节牵伸术后 1 年时, 8 周牵伸时间组患者膝关节软骨厚度增加稍优于 6 周组, 但组间比较, 差异无统计学意义。石华南等^[41]通过比较 6、8、10 周牵伸时间对 KOA 模型兔膝关节软骨修复的影响, 发现当牵伸高度一致时, 随着牵伸时间延长软骨修复效果越好, 但 3 组间比较差异无统计学意义。

综上所述, 适当增加牵伸高度和时间有助于膝关节软骨修复, 但当牵伸高度和时间达到一定数值后, 膝关节软骨似乎存在一个修复阈值, 膝关节软骨修复并不会随着上述参数的增加而取得更好的疗效^[41]。牵伸高度和时间能分别从空间、时间上影响膝关节所承受的负荷, 从而影响膝关节软骨修复, 但膝关节应牵开至多少、患者需经历多久的牵伸时间尚未形成具体的标准指导膝关节牵伸术的临床应用。目前的牵伸高度是由静态负重 X 线片测量得到的, 而动态行走时膝关节负荷会发生改变, 较小的牵伸高度可能会使膝关节软骨面仍有接触^[15], 现阶段对于确保膝关节软骨面不发生接触的最小牵伸高度仍不得而知。此外, 不同牵伸高度下引起的膝关节流体静水压变化是否是造成膝关节软骨修复差异的原因也需进一步明确^[15]。

4.3 性别和膝关节炎严重程度

Jansen 等^[17]和 van der Woude 等^[42]的研究表明膝关节牵伸术治疗后, 最小膝关节间隙(用于衡量软骨厚度)增幅存在性别差异, 男性患者的增幅普遍比女性大。在 Jansen 等^[17]随访的 17 例患者中, 增幅 > 0.5 mm 的患者, 男性有 9 例, 女性仅 2 例, 增幅 > 0.5 mm 的患者, 男性只有 1 例, 女性却有 5 例。有研究表明^[5,16,40]受损严重的膝关节软骨也能发生修复, 膝关节牵伸术能增加 Kellgren-Lawrence (K-L) III-IV 级患者膝关节软骨厚度, 减少软骨下骨硬化和裸露。van der Woude 等^[42]研究表明膝关节牵伸术治疗 1 年后 K-L III-IV 级患者最小膝关节间隙增幅显著大于 I-II 级患者。Jansen 等^[43]根据膝关节炎严重程度将 KOA 患者分为轻度组(K-L I-II 级)和重度组(K-L III-IV 级), 膝关节牵伸术治疗 2 年后重度组患者膝关节软骨厚度增幅明显大于轻度组, 而且重度组膝关节软骨下骨裸露区域显著减少。KOA 严重程度越高软骨下骨裸露面积越大, 而软骨下骨的基质中有帮助软骨修复的生长因子^[5]。KOA 会导致软骨下血管进入软骨中, 在软骨下骨裸露的情况下为软骨修复提供营养物质^[42]。此外滑液中具有成软骨作用的 MSC 数量随着 KOA 严重程度增加而增加^[26]。

上述研究支持以下结论:(1)男性患者膝关节牵伸术治疗后膝关节软骨修复比女性更好。(2)K-L 分级越高的患者膝关节修复反而越好。但前一结论是基于最小膝关节间隙增幅得出,研究人员并没有进一步验证膝关节牵伸术治疗后男女之间是否存在膝关节软骨厚度增幅差异。此外得出上述结论的研究样本量小,未来需通过大样本研究再次证实。K-L 分级主要是基于骨赘严重程度,而对于那些骨赘不明显的 KOA 患者,是否需要考虑其他与 KOA 严重程度相关的因素,如高龄、膝关节软骨厚度^[43]、软骨下骨裸露程度等。K-L I-II 级患者可采取 KOA 常规治疗,不建议行膝关节牵伸术,而膝关节牵伸术对 K-L III-IV 级患者软骨修复的远期差异还需通过长期随访加以明确。

5 影响膝关节牵伸保留膝关节生存率的因素

短期内(2年)膝关节牵伸术在缓解膝关节疼痛程度和改善膝关节功能上与胫骨高位截骨术和全膝关节置换术相似^[11-12,18]。但从远期来看,膝关节牵伸术保留膝关节的生存率显著降低,膝关节牵伸术保留膝关节的生存率是指在接受膝关节牵伸术治疗的 KOA 患者中,若干年随访后仍保留膝关节患者的比例。van der Woude 等^[6]的随访显示 5 年生存率为 83%(15/18),而在 Jansen 等^[17]的研究中 9 年生存率仅 47%(8/17)。考虑到上述学者采用的是双边外架进行牵伸治疗,膝关节功能活动、外架稳定性都不如 Ilizarov 环形铰链外架,未来需明确这两种外架保留膝关节生存率是否存在差异。此外,膝关节牵伸术的研究还处于早期起步阶段,存在时间短、样本量小等问题,对于哪些 KOA 患者能从膝关节牵伸术治疗中受益最多、时间最长,尚未完全清楚^[5]。

Jansen 等^[17]研究表明男性膝关节牵伸术保留膝关节 9 年生存率显著高于女性(72%>14%, $P=0.035$),第 9 年随访结果表明膝关节牵伸术为 8 例患者保留了膝关节,其余 9 例膝关节牵伸术治疗失败的患者平均 6.4(3.8~9.0)年后接受了全膝关节置换。作者回顾数据发现,保留膝关节组患者术后第 1 年最小膝关节间隙和平均软骨厚度增幅明显大于失败组患者。最小膝关节间隙增幅>0.5 mm 患者行膝关节牵伸术保留膝关节 9 年生存率显著高于增幅<0.5 mm 的患者(73%>0%, $P=0.002$),校正患者性别和其他基线数据后,膝关节牵伸术后第 1 年最小膝关节间隙和平均软骨厚度增幅更高的患者仍然有更高的膝关节牵伸术保留膝关节 9 年生存率。该研究表明男性患者,膝关节牵伸术第 1 年最小膝关节间隙和平均软骨厚度增幅更大的患者,膝关节牵伸术保留膝关节的远期生存率更高。这为寻找适合膝

关节牵伸术治疗的患者提供了参考,也为提升膝关节牵伸术保留膝关节的生存率提供了潜在思路。但目前对于膝关节牵伸联合其他软骨修复技术是否能提升软骨厚度增幅尚不清楚^[10]。未来可通过比较膝关节牵伸术、其他软骨修复技术、膝关节牵伸术加其他软骨修复技术的膝关节软骨修复情况来明确。

6 总结与展望

膝关节牵伸术经历了十多年的发展,已展现出治疗 KOA 的不错疗效,它能减少软骨下骨硬化和裸露,促进膝关节软骨修复。膝关节牵伸术修复膝关节软骨的作用机制和膝关节牵伸术修复软骨的影响因素作为目前研究热点,本研究综合各文献发现膝关节牵伸术能减轻膝关节负荷、引起膝关节流体静水压波动为软骨修复提供适合的力学环境;为 MSC 修复受损软骨创造可能;并能减轻膝关节炎症反应防止软骨损伤进一步加重。此外,本研究论述了不同因素对膝关节牵伸术修复软骨的影响,如适当增加膝关节负重活动、牵伸高度和牵伸时间有助于软骨修复。而女性患者膝关节牵伸术后膝关节软骨修复效果远不如男性,KOA 严重程度越高的患者膝关节修复反而越好,这两个结论还需通过大样本研究证实。

目前有关膝关节牵伸术的研究仍存在以下问题:(1)研究样本量不足、研究时间短,无法为其临床应用提供更多有效的循证学依据。(2)缺少 Ilizarov 环形铰链外架修复膝关节软骨的疗效观察,及其保留膝关节远期生存率的报道,难以评判不同外架对软骨修复和保留膝关节生存率的影响。(3)缺少对再生软骨组织的定性分析;缺少不同时间段膝关节牵伸术对软骨合成代谢和分解代谢影响的评估;并没有考虑到软骨修复与软骨下骨重塑间的联系。(4)缺少从细胞、蛋白、基因层面探究膝关节牵伸术减轻负荷修复软骨的机制。(5)当前考虑较多的是膝关节牵伸术对具有成软骨作用的 MSC 影响,而对软骨祖细胞成软骨潜能的影响^[29]以及对软骨细胞肥大进程的影响同样值得关注。(6)膝关节炎症机制复杂多样,而目前主要研究的是膝关节牵伸术对促炎因子的抑制作用,而对抗炎因子^[19]、巨噬细胞极化、炎性信号通路的研究还存在空白。(7)缺少不同牵伸高度和时间对膝关节软骨修复影响的临床研究,无法明确确保膝关节软骨修复疗效的最佳牵伸高度和时间的组合。(8)未来的研究在纳入患者时,是否要考虑到女性患者膝关节牵伸术修复软骨的疗效不如男性,需进一步明确。(9)虽然膝关节牵伸术后短期内 K-L IV 级患者软骨修复效果优于 K-L III 级患者^[42-43],但还缺少这两类患者保留膝关节远期生存率的比较。(10)缺少膝关节牵伸术辅助疗法的研究,如虽然

KOA 使滑液中 MSC 数量增加,但异常负荷和高透明质酸浓度抑制了 MSC 修复软骨的作用^[32]。软骨祖细胞衰老增加与踝关节牵伸术修复软骨疗效差相关^[33]。通过联合药物改善透明质酸浓度和软骨祖细胞衰老,以及联合其他软骨修复技术能否提升软骨修复疗效,需进一步明确。(11)提升膝关节牵伸术后第 1 年膝关节软骨厚度能否改善其保留膝关节的远期生存率,仍然未知。因此,在未来的研究中解决上述不足将对膝关节牵伸术临床应用起到更好地指导作用。

参考文献

- [1] 张洪美. 膝关节关节炎的规范诊治与阶梯治疗[J]. 中国骨伤, 2019, 32(5): 391-395.
ZHANG HM. Standardized diagnosis-therapy and stepwise treatment for knee osteoarthritis[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2019, 32(5): 391-395. Chinese.
- [2] Jansen MP, Boymans TAEJ, Custers RJH, et al. Knee joint distraction as treatment for osteoarthritis results in clinical and structural benefit: a systematic review and Meta-analysis of the limited number of studies and patients available [J]. Cartilage, 2020, 13(1_suppl): 1113S-1123S.
- [3] Besselink NJ, Vincken KL, Bartels LW, et al. Cartilage quality (dGEMRIC Index) following knee joint distraction or high tibial osteotomy [J]. Cartilage, 2020, 11(1): 19-31.
- [4] Jansen MP, Mastbergen SC, van Heerwaarden RJ, et al. Knee joint distraction in regular care for treatment of knee osteoarthritis: a comparison with clinical trial data [J]. PLoS One, 2020, 15(1): e227975.
- [5] Intema F, Van Roermund PM, Marijnissen AC, et al. Tissue structure modification in knee osteoarthritis by use of joint distraction; an open 1-year pilot study [J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(8): 1441-1446.
- [6] van der Woude J, Wiegant K, van Roermund PM, et al. Five-year follow-up of knee joint distraction; clinical benefit and cartilaginous tissue repair in an open uncontrolled prospective study [J]. Cartilage, 2017, 8(3): 263-271.
- [7] Deie M, Ochi M, Adachi N, et al. A new articulated distraction arthroplasty device for treatment of the osteoarthritic knee joint: a preliminary report [J]. Arthroscopy, 2007, 23(8): 833-838.
- [8] Kamei G, Ochi M, Okuhara A, et al. A new distraction arthroplasty device using magnetic force; a cadaveric study [J]. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2013, 28(4): 423-428.
- [9] Struik T, Jaspers J, Besselink NJ, et al. Technical feasibility of personalized articulating knee joint distraction for treatment of tibiofemoral osteoarthritis [J]. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2017, 49: 40-47.
- [10] 董佩龙, 唐晓波, 王健, 等. 关节镜下清理术联合 Ilizarov 牵伸术治疗膝关节骨关节炎近期疗效观察 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2017, 31(7): 794-798.
DONG PL, TANG XB, WANG J, et al. Short-term effectiveness of joint distraction by Ilizarov combined with arthroscopic debridement in treatment of knee osteoarthritis [J]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 2017, 31(7): 794-798. Chinese.
- [11] van der Woude J, Wiegant K, van Heerwaarden RJ, et al. Knee joint distraction compared with high tibial osteotomy: a randomized controlled trial [J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2017, 25(3): 876-886.
- [12] van der Woude JA, Wiegant K, van Heerwaarden RJ, et al. Knee joint distraction compared with total knee arthroplasty: a randomised controlled trial [J]. Bone Joint J, 2017, 99-B(1): 51-58.
- [13] 刘锋卫, 赵园园, 任飞, 等. 穴位穿针联合 Ilizarov 技术矫形治疗中老年膝骨关节炎 [J]. 中国骨伤, 2019, 32(5): 401-406.
LIU FW, ZHAO YY, REN F, et al. Acupoint puncture combined with Ilizarov technique for the treatment of elderly patients with knee osteoarthritis [J]. Zhongguo Gu Shang /China J Orthop Trauma, 2019, 32(5): 401-406. Chinese with abstract in English.
- [14] 郑学建, 秦泗河, 彭爱民, 等. 可调组合式下肢外固定支架的改良及临床应用 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2011, 13(10): 906-910.
ZHENG XJ, QIN SH, PENG AM, et al. Clinical application of the improved Ilizarov's external circular fixator in correction of lower limb deformity [J]. Zhonghua Chuang Shang Gu Ke Za Zhi, 2011, 13(10): 906-910. Chinese.
- [15] 石华南, 张永红, 彭瑞健, 等. 关节牵伸高度对膝骨关节炎模型兔软骨修复的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(19): 2972-2979.
SHI HN, ZHANG YH, PENG RJ, et al. Influence of joint distraction height on cartilage repair in rabbit models of knee osteoarthritis [J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu, 2019, 23(19): 2972-2979. Chinese.
- [16] Wiegant K, van Roermund PM, Intema F, et al. Sustained clinical and structural benefit after joint distraction in the treatment of severe knee osteoarthritis [Z]. 2013: 21, 1660-1667.
- [17] Jansen MP, van der Weiden GS, Van Roermund PM, et al. Initial tissue repair predicts long-term clinical success of knee joint distraction as treatment for knee osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2018, 26(12): 1604-1608.
- [18] Jansen MP, Besselink NJ, van Heerwaarden RJ, et al. Knee joint distraction compared with high tibial osteotomy and total knee arthroplasty: two-year clinical, radiographic, and biochemical marker outcomes of two randomized controlled trials [J]. Cartilage, 2021, 12(2): 181-191.
- [19] Teunissen M, Bedate MA, Coeleveld K, et al. Enhanced extracellular matrix breakdown characterizes the early distraction phase of canine knee joint distraction [J]. Cartilage, 2021, 13(2_suppl): 1654S-1664S.
- [20] Yuan XL, Meng HY, Wang YC, et al. Bone-cartilage interface crosstalk in osteoarthritis: potential pathways and future therapeutic strategies [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2014, 22(8): 1077-1089.
- [21] Zhu J, Zhu Y, Xiao W, et al. Instability and excessive mechanical loading mediate subchondral bone changes to induce osteoarthritis [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(6): 350.
- [22] Waller C, Hayes D, Block JE, et al. Unload it: the key to the treatment of knee osteoarthritis [J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2011, 19(11): 1823-1829.
- [23] Wiegant K, Intema F, van Roermund PM, et al. Evidence of cartilage repair by joint distraction in a canine model of osteoarthritis [J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(2): 465-474.
- [24] Chen Y, Sun Y, Pan X, et al. Joint distraction attenuates os-

- teoarthritis by reducing secondary inflammation, cartilage degeneration and subchondral bone aberrant change[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(10): 1728-1735.
- [25] Flouzat-Lachaniette CH, Roubineau F, Heyberger C, et al. Distraction to treat knee osteoarthritis[J]. *Joint Bone Spine*, 2017, 84(2): 141-144.
- [26] Sanjurjo-Rodriguez C, Altaie A, Mastbergen S, et al. Gene expression signatures of synovial fluid multipotent stromal cells in advanced knee osteoarthritis and following knee joint distraction[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 579751.
- [27] Watt F E, Hamid B, Garriga C, et al. The molecular profile of synovial fluid changes upon joint distraction and is associated with clinical response in knee osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(3): 324-333.
- [28] Pattappa G, Zellner J, Johnstone B, et al. Cells under pressure—the relationship between hydrostatic pressure and mesenchymal stem cell chondrogenesis[J]. *Eur Cell Mater*, 2019, 37: 360-381.
- [29] 姚旺祥, 戴哈豪, 桂鉴超, 等. 机械应力促进炎症环境中软骨修复的机制研究[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2019, 48(5): 517-525.
- YAO WX, DAI HH, GUI JC, et al. Mechanical stress promotes cartilage repair in inflammatory environment[J]. *Zhe Jiang Da Xue Xue Bao(Yi Xue Ban)*, 2019, 48(5): 517-525. Chinese.
- [30] Li Y, Zhou J, Yang X, et al. Intermittent hydrostatic pressure maintains and enhances the chondrogenic differentiation of cartilage progenitor cells cultivated in alginate beads[J]. *Dev Growth Differ*, 2016, 58(2): 180-193.
- [31] 王迷娜, 刘璐, 赵洛鹏, 等. 膝关节关节炎炎症因子及信号通路的研究进展[J]. *中国骨伤*, 2020, 33(4): 388-392.
- WANG MN, LIU L, ZHAO LP, et al. Research of inflammatory factors and signaling pathways in knee osteoarthritis[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2020, 33(4): 388-392. Chinese with abstract in English.
- [32] Dai H, Chen R, Gui C, et al. Eliminating senescent chondrogenic progenitor cells enhances chondrogenesis under intermittent hydrostatic pressure for the treatment of OA[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 199.
- [33] Baboolal TG, Mastbergen SC, Jones E, et al. Synovial fluid hyaluronan mediates MSC attachment to cartilage, a potential novel mechanism contributing to cartilage repair in osteoarthritis using knee joint distraction[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(5): 908-915.
- [34] Tian GZ, Jiang SP, Li JQ, et al. Cell-free decellularized cartilage extracellular matrix scaffolds combined with interleukin 4 promote osteochondral repair through immunomodulatory macrophages: In vitro and in vivo preclinical study[J]. *Acta Biomater*, 2021, 127: 131-145.
- [35] Ha CW, Park YB, Kim SH, et al. Intra-articular mesenchymal stem cells in osteoarthritis of the knee: a systematic review of clinical outcomes and evidence of cartilage repair[J]. *Arthroscopy*, 2019, 35(1): 277-288.
- [36] Shariatzadeh M, Song J, Wilson SL. Correction to: the efficacy of different sources of mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis[J]. *Cell Tissue Res*, 2019, 378(3): 559.
- [37] Sun ZB, Peng H. Experimental study on the prevention of post-traumatic osteoarthritis in the rabbit knee using a hinged external fixator in combination with exercises[J]. *J Invest Surg*, 2019, 32(6): 552-559.
- [38] Zhang H, Lin C, Zeng C, et al. Synovial macrophage M1 polarisation exacerbates experimental osteoarthritis partially through R-spondin-2[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(10): 1524-1534.
- [39] Nishino T, Ishii T, Chang F, et al. Effect of gradual weight-bearing on regenerated articular cartilage after joint distraction and motion in a rabbit model[J]. *J Orthop Res*, 2010, 28(5): 600-606.
- [40] van der Woude JA, van Heerwaarden RJ, Spruijt S, et al. Six weeks of continuous joint distraction appears sufficient for clinical benefit and cartilaginous tissue repair in the treatment of knee osteoarthritis[J]. *Knee*, 2016, 23(5): 785-791.
- [41] 石华南. 关节牵伸治疗兔膝关节炎中牵伸高度及时间对软骨修复的影响[D]. 山西医科大学, 2018.
- SHI HN, The Influence on cartilage repair of joint distraction height and distraction time in rabbit knee osteoarthritis models[D]. Shanxi Medical University, 2018. Chinese.
- [42] van der Woude JA, Welsing PM, van Roermund PM, et al. Prediction of cartilaginous tissue repair after knee joint distraction[J]. *Knee*, 2016, 23(5): 792-795.
- [43] Jansen MP, Maschek S, van Heerwaarden RJ, et al. Changes in cartilage thickness and denuded bone area after knee joint distraction and high tibial osteotomy—post-hoc analyses of two randomized controlled trials[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(2): 368.

(收稿日期: 2021-06-03 本文编辑: 李宜)