

膝关节骨关节炎的基础研究进展

翟云¹, 高根德¹, 徐守宇^{1,2}

(1. 浙江中医药大学附属第三医院康复科, 浙江 杭州 310005; 2. 日本顺天堂大学医学部, 日本 东京 113-8421)

【摘要】 膝关节骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)的确切病因和发病机制仍不太清楚, 尚无法从根本上阻止和治疗骨性关节炎。随着治疗新方法、新技术的不断出现, 有望在不久的将来可改变治疗膝关节骨性关节炎的现状。而膝关节骨性关节炎的基础研究将有助于发病机制的阐明和治疗方法的深入探索。本文广泛查阅近年来关于膝关节骨性关节炎基础研究的文献, 并对其进行总结与分析。

【关键词】 膝关节; 骨关节炎; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2012.01.024

Basic research progress of knee osteoarthritis ZHAI Yun, GAO Gen-de, XU Shou-yu*. *Department of Rehabilitation, the 3rd Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310005, Zhejiang, China

ABSTRACT The exact etiology and pathogenesis of knee osteoarthritis (KOA) are still unknown and it is hard to treat the disease fundamentally. With new therapeutic methods and techniques appearing, the present situation of treating the disease will be changed in the near future. Basic research of knee osteoarthritis will contribute to clarifying the pathogenesis and exploring the therapeutic methods. This article makes a brief review on the up-to-date basic researches of knee osteoarthritis by reviewing literature concerned in recent years.

KEYWORDS Knee joint; Osteoarthritis; Review literature

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2012, 25(1): 83-87 www.zgsgzz.com

膝关节骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是在活动关节上发生的一种慢性、进行性疾病, 以关节基质崩解、软骨细胞的明显减少为主要特性。20 世纪 60、70 年代, 先进国家曾一度兴起对骨性关节炎的基础研究, 在一定程度上认识了其病理变化。但由于其发病机制复杂, 具有遗传倾向, 病变涉及到滑膜、软骨及软骨下骨质等各部位, 研究工作曾一度陷入困境。近年来, 鉴于临床上的迫切要求和分子生物学等相应学科技术的进步, 再次掀起了骨性关节炎基础研究的热潮。本文对膝关节骨性关节炎的基础研究进展作一综述。

1 动物模型

膝关节骨性关节炎的发病机制还未完全阐明, 临床也缺乏有效的治疗措施。因此, 通过建立相关的动物模型来探索骨性关节炎的发病机制及防治措施具有重要意义。动物模型的建立方法主要包括人工诱发动物和自发 2 种方法。

1.1 人工诱发动物模型 Quasnicka 等^[1]在豚鼠的膝关节前交叉韧带上制造不同宽度的切口, 但并不切断, 同时以交叉韧带中的 I 型胶原蛋白等为生物标记物测定交叉韧带的新陈代谢情况, 将切口与交叉韧带的新陈代谢情况进行对比分析, 发现切口越大, 交叉韧带的新陈代谢越紊乱, 其力学稳定性也越差, 导致关节炎的加重, 从而得到动物模型。Tochigi 等^[2]将新西兰白兔的左侧膝关节前交叉韧带完全离断, 造成膝关节

的不稳定, 随着时间的延长, 关节软骨的磨损加重, 形成一个膝关节不稳定性关节炎模型, 该模型为临床治疗不稳定性关节、关节重建术以及预防创伤后关节炎均提供了极好的研究基础。Liu 等^[3]将碘醋酸酯钠盐(MIA)注入大鼠的膝关节腔内, 造成大鼠膝关节周围皮温明显升高, 局部红肿, 同时有明显的步态及负重模式改变, 形成膝骨性关节炎模型。Okazaki 等^[4]将家兔的膝关节伸直位制动 1~2 周后, 关节软骨即发生退行性改变, 1 个月后关节软骨的退变已很严重。国内有学者通过刮除兔胫骨平台内侧的软骨下骨, 置入复合材料, 从而诱发膝关节骨性关节炎的发生, 提示软骨下骨硬化可能引起软骨退变^[5]。

1.2 自发动物模型 Yamamoto 等^[6]对 C57 黑鼠的关节软骨进行组织学评估, 发现其骨关节炎的严重程度随年龄逐渐增加。而其软骨的退化过程虽然与人类骨关节炎的退化过程类似, 却存在一定的差别, 如几乎没有关节软骨的纤维化, 无明显骨棘形成, 退化过程中不伴有软骨细胞 DNA 合成的增加等。Kapadia 等^[7]选择 6 月龄和 24 月龄 2 组豚鼠对照研究, 发现 2 个年龄组的内、外侧半月板均出现骨化现象, 而内侧更明显, 24 月龄豚鼠半月板软骨破坏明显更为严重。Ross 等^[8]将犬的胫骨平台软骨取出后做体外培养, 4 周后发现软骨的改变情况与骨关节炎的自然发病过程相似, 因此将软骨取出后进行体外培养, 为研究骨关节炎体外模型提供了一种有效方法。汪青春等^[9]对 C57 黑鼠进行研究后发现, 随着年龄的增长, 关节软骨会自发退变, 这与国外学者的研究结果相同。

2 发病机制研究

目前该病的发病机制并不明确, 因此弄清膝关节骨性关

基金项目: 浙江省教育厅高校科研项目(编号: Y200907379)
Fund programs: Supported by the Department of Education of Zhejiang
(No. Y200907379)

通讯作者: 徐守宇 E-mail: overnightjo@msn.com

关节炎的病机成为重要的课题之一。现回顾文献,从基因、细胞因子、免疫因素、基质蛋白酶等方面阐述如下。

2.1 基因 膝关节骨关节炎不是一种单纯的老化过程,而是遗传度较高的疾病^[10]。目前,已有较多候选基因被视作骨关节炎的易感基因。研究骨关节炎的易感基因不仅有助于阐明其发病机制,也可为制定防治策略提供科学依据。

2011 年, Nakajima 等^[11]发现了 1 个位于染色体 3p24.3 上的骨关节炎易感基因,将其命名为 DVWA,其中编码氨基酸长链的为 L-DVWA,编码短链的为 S-DVWA。但这种基因与骨关节炎的具体相关性还需进一步研究。Li 等^[12]从骨关节炎小鼠的脊髓前角细胞中提取出 RNA-146a,认为该 RNA 的表达产物与骨关节炎小鼠的步态平衡能力相关。Amiable 等^[13]在切除部分半月板的小鼠模型上研究一种蛋白水解酶激活受体基因 (proteinase activated receptor-2, PAR-2) 的作用,将敲除该基因的小鼠和未敲除该基因的小鼠对照,4 周后发现敲除该基因的小鼠半月板软骨的损坏面积小于对照组,而 8 周后,敲除该基因小鼠半月板软骨表达反而有所增加,据此认为该基因的表达产物对关节软骨可能有破坏作用。朱锦宇等^[14]应用基因芯片技术筛选骨关节炎滑膜组织和正常滑膜组织的差异表达基因,结果发现所有筛选的差异基因中,668 种基因表达水平上调,735 种基因表达水平下调,故认为骨关节炎的发病是多基因共同作用的结果。

2.2 细胞因子 细胞因子 (cytokine, CK) 是指能调节细胞生理功能、参与免疫应答、介导炎症反应等多种生物学效应的小分子糖蛋白或多肽。

Wang 等^[15]探讨了 β -1,4-半乳糖转移酶在大鼠膝关节软骨细胞中的表达和作用,发现该因子随着骨关节炎的加重表达数量大幅度增加。Santangelo 等^[16]通过测定白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 在豚鼠半月板软骨的表达情况,发现其表达数量随骨关节炎的加重而增多。由于 2 月龄豚鼠模型的 IL-1 β 已经有相当数量的表达,故认为 IL-1 β 很可能在骨关节炎发病的早期就已经出现,从而提出了该细胞因子可作为临床早期诊断膝关节骨关节炎的一项指标。Legendre 等^[17]研究发现 IL-6 和水溶性 IL-6a 的受体 (SIL-6R) 结合可明显增加牛软骨细胞间质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 的表达,抑制金属蛋白酶组织抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP) 在软骨细胞中的表达, MMP/TIMP 的失衡可以引起关节软骨基质的退变。Kubo 等^[18]发现血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 也参与了大鼠骨关节炎的发生发展过程。Ekenstedt 等^[19]的实验研究证明,胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 的长期缺乏可加重骨关节炎大鼠的关节软骨损坏。周建林等^[20]研究发现,骨关节滑膜组织中的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达上调有助于滑膜的修复,并认为这一机制为临床治疗提供了一个方向。

在膝关节骨关节炎发病过程中,各细胞因子间是相互作用、相互调节的,细胞因子对骨关节炎的影响是一个非常复杂的过程,因此还需要深入研究。

2.3 免疫因素 Yuan 等^[21]认为关节软骨成分暴露后能够诱导自身免疫性反应,因此会产生各种细胞因子、趋化因子以及其他具有损伤机体作用的酶,这些酶、趋化因子和细胞因子会进一步破坏关节软骨基质。Ley 等^[22]在鼠的模型中发现关节

软骨碎骨 (osteochondral fragments, OCF) 是导致其发生骨关节炎的重要原因,并且在碎片中可检测到 IL-6 的表达。有学者在犬的骨关节炎模型中发现交叉韧带由于滑膜层的保护可逃避免疫反应,但其一旦因为骨关节炎而受到破坏后,抗原暴露,也能发生自身免疫^[23]。Shen 等^[24]研究骨关节炎鼠类模型,发现关节腔内有大量的辅助 T 细胞浸润,而这种 T 细胞又激活了单核细胞炎性蛋白 (monocyte inflammatory protein-1 γ , MIP-1 γ) 的表达,该蛋白可促进破骨细胞的生长,加快了软骨的破坏。笔者认为如果可以敲除表达辅助 T 细胞的基因,就可以减少 MIP-1 γ 的表达,从而抑制破骨细胞激活,达到保护软骨细胞的目的。文秀英等^[25]用威灵仙脂质体治疗兔的膝关节骨关节炎时发现,当关节液中免疫细胞的活性受抑制,其分泌的 IL-1 含量减少,有利于兔膝关节软骨的修复。

2.4 基质蛋白酶 目前骨性关节炎关于基质蛋白酶的研究以丝氨酸蛋白酶和金属蛋白酶为主。其中属于丝氨酸蛋白酶家族成员的尿激酶型纤溶酶原激活物 (urokinase-type plasminogen activator, uPA) 在骨关节炎的发生发展中发挥着重要作用。

Lavigne 等^[26]研究表明, uPA 介导的细胞外基质蛋白裂解程度与骨关节炎的关节软骨破坏程度密切相关。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 是另一类广泛存在于结缔组织的结构相似、酶活性依赖于 Zn²⁺ 的蛋白酶超家族。Huebner 等^[27]在豚鼠骨关节炎模型中研究胶原酶 1 (collagenases-1, MMP-1) 和胶原酶 3 (collagenases-3, MMP-3) 的作用,发现这两种酶的表达量与软骨破坏的进程一致,而且在不同的软骨组织区域这两种酶的表达存在交叉现象。有学者发现 II 型胶原蛋白的分解片段可以促进软骨细胞中 MMPs 和细胞因子的表达增高,正反馈促进了 II 型胶原蛋白的降解^[28]。王维山等^[29]将尿激酶型纤溶酶原激活物注入白兔的膝关节内,通过组织学观察和电镜检查,发现兔的关节软骨出现明显的病理损伤。笔者认为尿激酶型纤溶酶原激活物可能是关节软骨降解的始动因子,对软骨的降解起着重要的病理作用,并促使软骨降解病变逐步加重。

2.5 其他 血管病理变化、激素等对该病也有重要影响。最近有用大鼠模型研究高脂血症对自发性骨关节炎的影响,当大鼠患上高脂血症后,其免疫系统、内分泌系统等多系统发生变化,认为多系统病变带来的综合效应是导致发病的重要因素^[30]。Li 等^[31]研究去卵巢的 SD 雌性大鼠模型,发现补充雌激素的大鼠,其软骨细胞破坏程度明显减轻。因此,笔者认为雌激素的不足也可能是膝关节骨关节炎的发病机制之一。

3 治疗方法

迄今还没有一种治疗方法能完全阻断膝关节骨关节炎病理进展过程,因此,目前的治疗主要是止痛和改善功能。但由于多学科的不断发展和交叉渗透,各种新的治疗方法也不断涌现,以动物实验为主的基础研究更是走在了新方法、新技术开发研究的前沿。

3.1 细胞移植与组织工程 有学者从海藻中提取出藻酸盐,作为一种重要的软骨组织工程支架材料,这种生物支架材料有利于移植细胞的生长发育,促进成纤维细胞、淋巴细胞的聚集和肉芽组织的形成,在组织工程的应用中具有广阔前景^[32]。2011 年, Kuroda 等^[33]在小鼠模型上第 1 次采用自体软骨细胞植入方法治疗膝关节骨关节炎,通过聚合酶链式反应 (PCR) 分析

软骨中的 II 型胶原蛋白含量,肯定了细胞植入后软骨组织增加。Orth 等^[34]将人类胰岛素样生长因子(IGF)和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor,FGF)的基因导入软骨细胞中,再将这一转染过的软骨细胞植入兔的关节软骨缺损处,发现组织的修复更快更好。有学者专门对半月板组织工程进行了研究,从细胞黏附、增殖、基因表达谱和基质合成进行了评估,肯定了半月板仿生材料的应用价值^[35]。Murphy 等^[36]用骨髓间充质干细胞(BMSCs)植入山羊骨关节炎模型中来了解 BMSCs 对软骨再生的影响,治疗组将山羊自体的 BMSCs 加入到透明质酸中,然后注射到关节腔,对照组中不加 BMSCs,只注射透明质酸,结果显示对照组病情继续发展,治疗组内侧半月板再生显著,软骨缺损面积减小,但在关节软骨处没有观察到标记的骨髓间充质干细胞,其主要出现在没有半月板的地方。这些研究表明,BMSCs 可能不是直接作用于关节软骨,而是由注入的干细胞诱导了内源性祖细胞的再生,从而促进了半月板的再生,进而延缓了关节软骨的退变。国内有学者将大鼠骨髓间充质干细胞(BMSCs)进行体外培养,发现经过体外成骨诱导的 BMSCs 表现出增殖、聚集、结节和矿化期的阶段性形态特征,并肯定 BMSCs 可作为骨组织工程的种子细胞^[37]。

3.2 基因治疗 基因治疗膝关节炎性骨关节炎已日受关注,它可以针对其发病机制,从分子水平上进行治疗。但目前可以用作基因治疗的靶向药物仍然很少,研究的重点主要是通过基因转染技术来补充一些骨性关节炎中缺乏或者不足的蛋白质分子。Frisbie 等^[38]用腺病毒将马的 IL-1Ra 基因转入马的骨关节炎模型中,使关节腔内的 IL-1Ra 基因表达增加,并可持续 1 个月左右,这段时间里起到了保护软骨的作用。应用 RNA 干扰(RNA interference, RNAi)技术^[39],可以从转录水平上干扰纤溶酶原激活系统各组分的表达,进而减轻骨关节炎的关节软骨破坏程度。

基因治疗具有良好的发展前景,但仍然有一些技术上及其他方面的问题待解决,目前国内尚未见有采用基因治疗膝关节炎性骨关节炎的相关报道。

3.3 注射疗法 随着分子生物学、细胞生物学等基础学科的发展,各种新型生物制剂相应开发并开始应用于膝关节炎的治疗。

Plaas 等^[40]给实验组的小鼠膝关节内注射转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$),对照组则注射生理盐水,2 周后,实验组的软骨退化和组织纤维化程度都明显好于对照组($P < 0.01$)。有学者根据骨关节炎的免疫学发病原理,直接在小鼠的关节腔内注入阿片黑皮质素前体(pro-opiomelanocortin, POMC)的免疫抑制剂,发现不但降低了炎症反应,而且有利于关节周围新生血管的生长^[41]。李健等^[42]在患有膝关节炎的新西兰白兔关节腔中注射生长抑素,发现软骨破坏明显减轻,滑膜炎也明显受到抑制。

3.4 物理因子疗法 物理因子疗法是随着康复医学的发展而开始运用于膝关节炎的治疗,其主要采用各种医疗仪器设备,因此也是一门跨学科的治疗方法。如 Guo 等^[43]在兔骨关节炎模型上运用脉冲电磁场、毫米电波、超声波、激光、超短波红外线等多种物理疗法进行研究以观察疗效,通过测定血清肿瘤坏死因子(TNF- α)的表达水平,免疫组织化学方法观察软骨细胞的凋亡情况,认为这些治疗方法对骨关节炎均有疗效,其中脉冲电磁场和超声波的疗效最为显著。国内

也有学者采用低强度脉冲超声波治疗骨关节炎,证实了这一方法的确有显著疗效^[44]。

总之,各种治疗方法在动物实验上都有尝试,一些疗法也显示出明显的疗效和优越性,但由于膝关节炎性骨关节炎的确切病因和发病机制仍不太清楚,因此对其治疗仍难以达到理想的效果,尚无法从根本上阻止和治疗骨性关节炎。随着治疗新方法、新技术的不断出现,特别是基因治疗和细胞移植等方法的引入,有望在不久的将来可改变治疗膝关节炎的现状,而有关的基础研究将为发病机制的阐明和治疗方法的深入探索提供新的亮点。

参考文献

- [1] Quasnicka HL, Anderson-MacKenzie JM, Tarlton JF, et al. Cruciate ligament laxity and femoral intercondylar notch narrowing in early-stage knee osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(10): 3100-3109.
- [2] Tochigi Y, Vaseenon T, Heiner AD, et al. Instability dependency of osteoarthritis development in a rabbit model of graded anterior cruciate ligament transection[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2011, 93(7): 640-647.
- [3] Liu P, Okun A, Ren J, et al. Ongoing pain in the MIA model of osteoarthritis[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 493(3): 72-75.
- [4] Okazaki R, Sakai A, Ootsuyama A, et al. Apoptosis and p53 expression in chondrocytes relate to degeneration in articular cartilage of immobilized knee joints[J]. *J Rheumatol*, 2003, 30(3): 559-566.
- [5] 陆继鹏, 舒钧, 柏涛, 等. 复合材料植入软骨下骨诱发兔膝关节炎的实验研究[J]. *中国矫形外科杂志*, 2010, 18(3): 250-254. Lu JP, Shu J, Bai T, et al. An experimental osteoarthritis induced by implanting composite material into subchondral bone of rabbit knee [J]. *Zhongguo Jiao Xing Wai Ke Za Zhi*, 2010, 18(3): 250-254. Chinese.
- [6] Yamamoto K, Shishido T, Masaoka T, et al. Morphological studies on the ageing and osteoarthritis of the articular cartilage in C57 black mice[J]. *J Orthop Surg(Hong Kong)*, 2005, 13(1): 8-18.
- [7] Kapadia RD, Badger AM, Levin JM, et al. Meniscal ossification in spontaneous osteoarthritis in the guinea-pig[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2000, 8(5): 374-377.
- [8] Ross JM, Sherwin AF, Poole CA. In vitro culture of enzymatically isolated chondrons: a possible model for the initiation of osteoarthritis[J]. *J Anat*, 2006, 209(6): 793-806.
- [9] 汪青春, 石印玉, 沈培芝, 等. 增龄及运动负荷对 C57 黑鼠关节软骨影响的组织病理学观察[J]. *中国骨伤*, 2000, 13(9): 517-518. Wang QC, Shi YY, Shen PZ, et al. Effect of aging and sports loading on articular cartilage of C57 black mice - an histopathological study [J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2000, 13(9): 517-518. Chinese with abstract in English.
- [10] Weiss E, J urmain R. Osteoarthritis revisited: a contemporary review of aetiology[J]. *Int J Osteoarchaeol*, 2007, 17(5): 4372-4450.
- [11] Nakajima M, Miyamoto Y, Ikegawa S. Cloning and characterization of the osteoarthritis-associated gene DVWA[J]. *J Bone Miner Metab*, 2011, 29(3): 300-308.
- [12] Li X, Gibson G, Kim JS, et al. MicroRNA-146a is linked to pain-related pathophysiology of osteoarthritis [J]. *Gene*, 2011, 3(21): 250-265.
- [13] Amiable N, Martel-Pelletier J, Lussier B, et al. Proteinase-activated

- receptor-2 gene disruption limits the effect of osteoarthritis on cartilage in mice; a novel target in joint degradation[J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(5):911-920.
- [14] 朱锦宇, 史曼, 张伟, 等. 基因芯片法筛选膝关节炎滑膜相关差异表达基因[J]. *国际骨科学杂志*, 2010, 31(6):384-386.
Zhu JY, Shi M, Zhang W, et al. Screening of differentially expressed genes associated with synovium in knee osteoarthritis by high density cDNA microarrays[J]. *Guo Ji Gu Ke Xue Za Zhi*, 2010, 31(6):384-386. Chinese.
- [15] Wang YH, Ni XH, Xu DW, et al. Expression of β -1,4-galactosyltransferase I in a surgically-induced rat model of knee osteoarthritic synovitis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(21):3067-3073.
- [16] Santangelo KS, Pieczarka EM, Nuovo GJ, et al. Temporal expression and tissue distribution of interleukin-1 β in two strains of guinea pigs with varying propensity for spontaneous knee osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19(4):439-448.
- [17] Legendre F, Bogdanowicz P, Boumediene K, et al. Role of interleukin 6(IL-6)/IL-6R-induced signal transducers and activators of transcription and mitogen-activated protein kinase[J]. *J Rheumatol*, 2005, 32(7):1307-1316.
- [18] Kubo S, Cooper GM, Matsumoto T, et al. Blocking vascular endothelial growth factor with soluble Flt-1 improves the chondrogenic potential of mouse skeletal muscle-derived stem cells[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(1):155-165.
- [19] Ekenstedt KJ, Sonntag WE, Loeser RF, et al. Effects of chronic growth hormone and insulin-like growth factor 1 deficiency on osteoarthritis severity in rat knee joints[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(12):3850-3858.
- [20] 周建林, 刘世清, 邱波. 兔膝关节滑膜组织血管内皮生长因子 mRNA 表达及透明质酸钠的影响[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(11):1983-1986.
Zhou JL, Liu SQ, Qiu B. Effect of sodium hyaluronate on vascular endothelial growth factor mRNA expression of the synovium in rabbits with osteoarthritis[J]. *Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu Yu Lin Chuang Kang Fu*, 2010, 14(11):1983-1986. Chinese.
- [21] Yuan GH, Masuko-Hongo K, Kato T, et al. Immunologic intervention in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(3):602-611.
- [22] Ley C, Ekman S, Ronés B, et al. Interleukin-6 and high mobility group box protein-1 in synovial membranes and osteochondral fragments in equine osteoarthritis[J]. *Res Vet Sci*, 2009, 86(3):490-497.
- [23] Kobayashi S, Baba H, Uchida K, et al. Microvascular system of anterior cruciate ligament in dogs[J]. *J Orthop Res*, 2006, 24(7):1509-1520.
- [24] Shen PC, Wu CL, Jou IM, et al. T helper cells promote disease progression of osteoarthritis by inducing macrophage inflammatory protein-1 γ [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19(6):728-736.
- [25] 文秀英, 鲁敏, 许明望, 等. 威灵仙脂质体对兔膝关节炎的治疗作用及机制[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2008, 16(10):19-21.
Wen XY, Lu M, Xu MW, et al. The effects of radix clematidis liposome on knee joints in osteoarthritis rabbits[J]. *Zhongguo Zhong Yi Gu Shang Ke Za Zhi*, 2008, 16(10):19-21. Chinese.
- [26] Lavigne P, Benderdour M, Lajeunesse D, et al. Subchondral and trabecular bone metabolism regulation in canine experimental knee osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2005, 13(4):310-317.
- [27] Huebner JL, Otterness IG, Freund EM, et al. Collagenase 1 and collagenase 3 expression in a guinea pig model of osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1998, 41(5):877-890.
- [28] Tchétina EV, Kobayashi M, Yasuda T, et al. Chondrocyte hypertrophy can be induced by a cryptic sequence of type II collagen and is accompanied by the induction of MMP-13 and collagenase activity: implications for development and arthritis[J]. *Matrix Biol*, 2007, 26(4):247-258.
- [29] 王维山, 史晨辉, 周卓浩, 等. 一侧兔膝关节注射外源性尿激酶型纤溶酶原激活物引起双侧膝关节软骨降解的实验[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(19):3738-3741.
Wang WS, Shi CH, Zhou ZH, et al. Cartilage degeneration of bilateral knee joint induced by unilateral articular injection of exogenous urokinase-type plasminogen activator in rabbits[J]. *Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu Yu Lin Chuang Kang Fu*, 2007, 11(19):3738-3741. Chinese.
- [30] Uchida K, Urabe K, Naruse K, et al. Hyperlipidemia and hyperinsulinemia in the spontaneous osteoarthritis mouse model, STR/Ort[J]. *Exp Anim*, 2009, 58(2):181-187.
- [31] Li S, Luo Q, Huang L, et al. Effects of pulsed electromagnetic fields on cartilage apoptosis signalling pathways in ovariectomised rats[J]. *Int Orthop*, 2011, 15.
- [32] Heiligenstein S, Cucchiari M, Laschke MW, et al. In vitro and in vivo characterization of non-biomedical and biomedical grade alginate for articular chondrocyte transplantation[J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2011, 4(2):743-752.
- [33] Kuroda T, Matsumoto T, Mifune Y, et al. Therapeutic strategy of third-generation autologous chondrocyte implantation for osteoarthritis[J]. *Ups J Med Sci*, 2011, 116(2):107-114.
- [34] Orth P, Kaul G, Cucchiari M, et al. Transplanted articular chondrocytes co-overexpressing IGF-I and FGF-2 stimulate cartilage repair in vivo[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2011, (25):226-234.
- [35] Tan GK, Cooper-White JJ. Interactions of meniscal cells with extracellular matrix molecules: towards the generation of tissue engineered menisci[J]. *Cell Adh Migr*, 2011, 5(3):220-226.
- [36] Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EB, et al. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(12):3464-3474.
- [37] 刘斌钰, 李宁毅, 樊功为, 等. 大鼠骨髓间充质干细胞的培养鉴定及向成骨细胞诱导分化研究[J]. *齐鲁医学杂志*, 2007, 22(3):215-220.
Li BY, Li NY, Fan GW, et al. Experimental study of cultivation, identification and induced differentiation of bone marrow stromal stem cells into osteoblasts in rats [J]. *Qi Lu Yi Xue Za Zhi*, 2007, 22(3):215-220. Chinese.
- [38] Frisbie DD, McIlwraith CW. Evaluation of gene therapy as a treatment for equine traumatic arthritis and osteoarthritis[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2000, (379 Suppl):273-287.
- [39] Downward J. RNA interference[J]. *BMJ*, 2004, 328 (7450):1245-1248.
- [40] Plaas A, Li J, Riesco J, et al. Intraarticular injection of hyaluronan prevents cartilage erosion, periarticular fibrosis and mechanical allodynia and normalizes stance time in murine knee osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(2):46.

- [41] Shen PC, Shiau AL, Jou IM, et al. Inhibition of cartilage damage by pro-opiomelanocortin prohormone overexpression in a rat model of osteoarthritis [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2011, 236(3): 334-340.
- [42] 李健, 谢振钧, 孟鑫, 等. 关节腔内注射生长抑素治疗兔膝关节骨性关节炎的实验研究 [J]. *大连医科大学学报*, 2010, 32(1): 14-17.
- Li J, Xie ZJ, Meng X, et al. Experimental treatment for osteoarthritis of rabbits with somatostatin in intra-articular injection [J]. *Da Lian Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2010, 32(1): 14-17. Chinese.
- [43] Guo H, Luo Q, Zhang J, et al. Comparing different physical factors on serum TNF- α levels, chondrocyte apoptosis, caspase-3 and caspase-8 expression in osteoarthritis of the knee in rabbits [J]. *Joint Bone Spine*, 2011, 3(10): 199-206.
- [44] 乔鸿飞, 雷建林, 杨峰. 超短波对家兔膝关节骨性关节炎自由基代谢影响的实验研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2010, 39(5): 536-546.
- Qiao HF, Lei JL, Yang F. Effects of ultrashort-wave diathermy on free radicals mechanism in rabbits with knee osteoarthritis [J]. *Shan Xi Yi Xue Za Zhi*, 2010, 39(5): 536-546. Chinese.
- (收稿日期: 2011-09-01 本文编辑: 连智华)

· 手法介绍 ·

仰卧位按压复位法治疗胸椎小关节紊乱

胡建锋, 徐颖, 潘庆辉, 姜方琦

(温州市第三人民医院物理康复科, 浙江 温州 325000)

关键词 胸椎; 脊柱关节紊乱; 正骨手法

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2012.01.025

Treatment of small joint disorder of thoracic vertebrae with press reduction on supine position HU Jian-feng, XU Ying, PAN Qing-hui, JIANG Fang-qi. Department of Physico-rehabilitation, the Third People's Hospital of Wenzhou, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

KEYWORDS Thoracic vertebrae; Spondyloarthropathy; Bone setting manipulation

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2012, 25(1): 87-88 www.zggszz.com

胸椎小关节紊乱是临床常见病, 是由于外伤或长期姿势不良造成胸椎小关节突关节错位甚至滑膜嵌顿而引起明显疼痛, 往往伴有内脏功能紊乱的临床表现。正骨复位对其有独到的治疗效果, 自 2003 年开始采用仰卧位按压复位法治疗胸椎小关节紊乱 43 例, 现将治疗结果报告如下。

1 临床资料

本组 43 例, 男 23 例, 女 20 例; 年龄 21~46 岁, 平均 32.4 岁; 病程 1 周~2 年, 平均 3.2 个月; 均为单节椎体受累, 棘突偏左 15 例, 偏右 28 例。受累部位: T₃ 3 例, T₄ 5 例, T₅ 6 例, T₆ 8 例, T₇ 9 例, T₈ 9 例, T₉ 3 例。症状: 所有的病例均表现出单侧或双侧背肌痉挛、疼痛, 深呼吸时疼痛加剧, 兼有胸闷、胸痛的 37 例, 兼有偶发咳嗽的 12 例, 兼有胃脘不适、胃疼的 21 例, 兼有心悸 11 例。诊断标准: ①胸背部外伤史或慢性姿势不良近期劳累史; ②胸背部疼痛、牵扯样痛, 活动上肢、头部均感疼痛加剧, 可伴有胸闷、心悸、胃疼等自主神经受压的症状; ③体检可见胸椎棘突偏歪, 偏歪棘突附近压痛明显, 可触及周围竖脊肌肿胀、僵硬; ④胸椎正侧位片排除骨关节病理性改变, 但也可观察到相应胸椎棘突没有偏歪。

2 治疗方法

2.1 松解 患者俯卧位, 医者在患者背上膀胱经、督脉循行区域掌揉 2 min; 用滚法在患者胸段脊柱背侧的骶棘肌、菱形

肌处治疗 5 min; 在偏歪棘突附近明显紧张的骶棘肌、菱形肌处作柔和弹拨 1 min; 柔和的掌按揉法在患者背上操作 5 min。使得患者背上脊旁肌肉放松。

2.2 复位 准备姿势: 患者仰卧位, 双上肢前伸交叉互相抱住, 左上肢在上, 右上肢在下(如果患者过于瘦弱, 则胸前垫枕), 医者站立于患者右侧, 用左手勾住患者右肘, 前臂压住患者左肘(图 1)。复位过程: 以 T₅ 胸椎棘突右偏为例, 医者上身前倾, 将重心落在患者胸上部, 医者右手掌指关节伸直, 第一第二指间关节屈曲(图 2), 嘱患者深吸气后, 医者将中指末节指间关节放于患者 T₅ 左侧横突背侧, 嘱患者张嘴慢慢被动呼气, 在患者呼气的同时, 医者利用自己上身的重力, 通过自己的胸廓、前臂向患者胸前瞬间下压(图 3), 下压时, 通过床面的反作用力, 使医生的中指末节背侧产生向患者腹侧的作用力, 推动该椎左侧横突向前移动, 以椎体为支点, 使患椎的棘突左转回到正常的位置(图 4)。同时医生可感觉到右手下弹响声, 提示复位成功。

首次如明确诊断, 则实施本手法, 无效则隔天重复治疗, 所有患者治疗不超过 5 次。

3 结果

疗效标准: 参照《中医病症诊断疗效标准》^[1]进行改良, 痊愈, 疼痛及不适、椎旁压痛完全消失, 棘突偏歪得到完全矫正, 胸椎活动正常; 显效, 疼痛及不适、椎旁压痛明显改善或基本消失, 胸椎活动明显改善; 有效, 疼痛及不适减轻, 胸椎活动功