

管剑龙 韩星海 编著

中国骨关节炎

ZHONGGUO GUGUANJIEYAN SHINIAN



第二军医大学出版社

中国骨关节炎十年

编 著 管剑龙 韩星海

第二军医大学出版社

内 容 提 要

《中国骨关节炎十年》是在“骨关节十年:2000—2010(The Bone and Joint Decade 2000—2010)”活动的启示下,以近十年来在我国公开发表的有关骨关节炎的科研论文、成果3 000余篇为资料,进行全面收集、分类、整理。本书共分九章。第一章总结了骨关节炎在中国的流行情况;第二章从物理因素、激素代谢异常、一氧化氮、细胞因子、蛋白酶、基因与细胞凋亡、微量元素失衡和喹诺酮类药物的影响等方面,阐述了骨关节炎关节软骨的破坏机制;第三章分别介绍了骨关节炎关节软骨细胞外基质的病理生理和病理形态学;第四章专论骨关节炎动物模型的建立;第五章详细总结了关节软骨组织工程技术、关节软骨缺损的修复方法和基因治疗;第六章从临床和影像学检查两方面分析骨关节炎的诊断;第七章叙述了非甾体消炎药的选择、硫酸葡萄糖胺的应用、玻璃酸钠黏弹性补充治疗和人工滑液的研制;第八章为骨关节炎的中医疗法,包括中药治疗骨关节炎的药理机制、临床应用经验,以及推拿疗法、针刺疗法、康复疗法、中西医结合、综合治疗;第九章论述骨关节炎的关节镜检查、关节腔冲洗术和外科治疗等手术操作。

本书抓住了“骨关节十年”活动的机遇,总结了我国对骨关节炎的临床和基础研究进展,以及具有中国特色的骨关节炎防治经验。每个章节的著者还对今后骨关节炎有关方面的研究进行了展望。本书适应于风湿科、骨科、中医科、药剂科以及相关学科的医师、药师和研究生参考。

图书在版编目(CIP)数据

中国骨关节炎十年/管剑龙,韩星海 编著. —上海:第二军医大学出版社,2006

ISBN 7-81060-583-6

I. 中… II. ①管…②韩… III. 关节炎-诊疗-文集. IV. R 684.3-53

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 008179 号

中国骨关节炎十年

编著 管剑龙 韩星海

第二军医大学出版社出版发行

(上海市翔殷路 800 号 邮政编码:200433)

全国各地新华书店经销

江苏句容排印厂印刷

开本:787×1092 1/16 印张:14 字数:343 千字

2006 年 4 月第 1 版 2006 年 4 月第 1 次印刷

ISBN 7-81060-583-6/R·444

定价:35.00 元

编写人员名单

编著 管剑龙 韩星海

编者（按姓氏笔画为序排列）

许 倬 许维亚 李景怡 李德华

宋书林 张兰玲 黄火高 程 昉

韩星海 管剑龙

序 一

骨关节炎在全人类是最常见的骨关节疾病。骨关节炎对患者本人、家庭,以及社会和医疗保健机构都具有重要的影响。2000年1月13日“骨与关节十年”活动在瑞士日内瓦世界卫生组织总部正式启动。目前,该项活动进程的一半时间已经过去了。我们不能仅仅是予以宣传,更重要的是要为达到“骨与关节十年”的具体目标做些实际工作。管博士就是一位出色的中国临床风湿病学者。他与其同事对骨关节炎颇有研究和防治经验。他们编著的《中国骨关节炎十年》一书即将出版。该书分为九章,近五十万字。以中国近十年(1994—2004)来公开发表的有关骨关节炎的科研论文3 000余篇为资料,通读全部文献,进行分类、整理,总结了我国骨关节炎基础研究的新进展,阐明了具有中国特色的骨关节炎临床防治经验。此外,著者还明确了骨关节炎将来研究的重心和临床工作目标。



阅读了本书文稿之后,坚信该书对促进中国乃至亚洲骨关节炎的防治工作将起重要作用。因此,我欣然为《中国骨关节炎十年》一书作序,并予以简评。

Jean-Yves Reginster 博士,教授
比利时列日大学公共卫生学、流行病学和卫生经济学部 主任
世界卫生组织风湿病公共卫生学协作中心 主任

Preface

Osteoarthritis is the most common musculoskeletal disorder throughout the world and has an enormous impact on individuals on societies, and on healthcare services utilization. On January 13, 2000, the Bone and Joint Decade was formally launched at the headquarters of the World Health Organization in Geneva, Switzerland. Just at this year, half of the decade has gone. We should not only cheer the slogan, but also do the practical work corresponding to the aim of the BJD. Dr. Guan is an outstanding Chinese rheumatologist. He and his colleagues who have a vast experience in osteoarthritis have compiled. *A Decade of Osteoarthritis in China* that will be soon published. This book is composed of nine chapters, about half million words, 300 pages. The materials of the book consist of more than 3 000 articles from the journals issued formally in China from 1994 to 2004. The editors classified and reviewed all papers, summarized the new progress of clinical and basic study, and elucidated Chinese idiomatical experience of prevention and treatment of osteoarthritis. In addition, the editors have also defined the future mainstays for osteoarthritic study and work.



After having read the content of the book, I am convinced that it undoubtedly will appear to be a major contribution for improvement of osteoarthritic prevention and treatment in Asia. I am certainly more than happy to include an inscription and a short comment for *A Decade of Osteoarthritis in China*.

Jean-Yves Reginster MD, Ph. D,
Professor and Head
Department of Public Health, Epidemiology
and Health Economics, University of Liege, Belgium.
Director, World Health Organization Collaborating Center
for Public Health Aspects of Rheumatic Diseases, Liege,
Belgium.



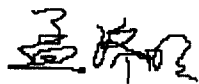
序 二

骨关节炎是几乎会折磨和困扰每一个人的慢性骨关节疾病,除非不幸早逝。因而受到世界卫生组织高度重视,并倡导 2000—2010 年作为防治“骨关节炎十年”。2002 年我国卫生部、中华医学会、医药卫生科技发展研究中心联合在人民大会堂宣布 2002—2012 年为“中国骨骼与关节健康十年”。

2005 年 5 月,管剑龙副教授把“中国骨关节炎十年”送审稿给我。我是第一次见到介绍中国骨关节炎研究成果的一本全集,心情非常激动。管博士是我国著名学者施桂英教授的弟子,就读博士期间攻读的课题就是骨关节炎,毕业后近十年来从未间断这个课题的研究,锲而不舍,发表了不少相关文章,如今又与几位青年学者继续攻关,经过一年多的潜心研究和业余创作终于完成此稿,这份心气,这份勇气着实令人钦佩。中国风湿病学界又涌出了一股生力军。

本书收集整理了 1994—2004 年间我国学术书刊公开发表的骨关节炎研究论文 3 000 余篇,内容包括流行病学、分子生物学、组织与细胞工程学、动物实验、发病机制、临床诊断与内外科治疗等。进行了全面系统细致的梳理与总结;对中西医结合研究成果作了详细介绍;对软骨保护剂、软骨修复和基因治疗等前沿课题也进行了简要概括;并提出了骨关节炎研究方向。为今后深入研究提供了翔实的资料,可供基础和临床工作者参考。

祝管博士在未来的十年中,再接再厉,取得更大成绩。



2005 年 5 月 18 日

前 言

骨关节炎在全球范围内是最常见的一种关节病变,其发病率随年龄增加而增高,病人除表现为关节疼痛外,严重者有功能障碍甚至残疾,对于家庭和社会都是一个沉重的负担。

近二十年来,中国风湿病学的发展迅速。风湿病学会在美国建立于1937年,而我国始建于1985年,从相距近半个世纪看,我国在基础研究方面与国外的差距已显著缩小,临床诊治水平日益接近,整个发展形势喜人。近十年,全国20多个省市成立了风湿病学会,几十个城市的大医院设有风湿科,大批中青年医师通过多种方式接受风湿病学继续教育,在国外深造的一些年轻医师陆续回国,加上《中华风湿病学杂志》的创刊,这些在学术、职能和人才力量上的汇集,促进了我国风湿病学的进一步发展。中华医学会风湿病学会于1997年9月在青岛召开了首届全国骨关节炎学术会议,来自全国23个省市和自治区的会议代表共211人,其中有老一辈风湿病学家张乃峥教授、施桂英教授和董怡教授,更可喜的是,还有一大批中青年和少数民族代表出席。作为一次专题学术会议,其代表之广泛和人数之多超过本学会历次专题学术会议的记录。赢得2000年在北京召开亚太地区风湿病学学术大会主办权一事,又充分显示了我国风湿病学取得的成绩受到国际赞赏。2000年5月25日,在北京第九届亚太地区风湿病学学会联盟(APLAR)大会期间由中国风湿科专家、骨科专家以及美国芝加哥西北大学骨关节炎专家Schnitzer教授共同参加了中国骨关节炎治疗现状研讨会。专家们认为,骨关节炎治疗的目的是缓解关节疼痛、改善功能并重建受损之软骨及骨的结构,但目前能够达到后一目的的可靠药物尚不多。在国际上,日益增加的骨和关节疾病对病人以及卫生系统的影响,促使2000年1月13日“骨与关节十年:2000—2010(The Bone and Joint Decade 2000—2010)”活动在日内瓦正式启动,同时还举行了2天的教育会议。目前,世界上已有80个国家成立了相关的联络组织。我国已经将2002—2012年确定为中国的骨与关节十年,即“中国骨骼与关节健康十年”,制定了行动的目标和计划。

“骨与关节十年”活动对骨关节炎的临床工作和基础研究是一个很好的机遇，也是一个严峻的考验。本书编者就是借助“骨与关节十年”的东风，以近十年来在中国公开发表的科研论文、成果为资料，进行全面收集、分类、整理，组织具有相关特长的年轻专家编写，以总结具有中国特色的骨关节炎防治经验，为骨关节炎今后的临床工作和基础研究提供参考。《中国骨关节炎十年》一书既往无类似样板，本书编者属初次尝试，参考文献数量大，时间紧张，加之编者水平所限，不当之处难免，望同道及广大读者批评指正。

第二军医大学长海医院风湿免疫科 管剑龙

2004年10月21日

目 录

第一章 骨关节炎的流行病学	管剑龙 (1)
第二章 骨关节炎关节软骨破坏的机制	许 倬 (4)
第一节 物理因素的影响	许 倬, 等 (4)
第二节 激素代谢异常	许 倬 (7)
第三节 一氧化氮的作用	许 倬 (9)
第四节 细胞因子的作用	许 倬 (13)
第五节 蛋白酶的降解作用	管剑龙 (24)
第六节 细胞凋亡与基因研究	许 倬 (28)
第七节 微量元素失衡	管剑龙 (32)
第八节 喹诺酮类药物的影响	管剑龙 (34)
第三章 骨关节炎关节软骨的病理学改变	管剑龙, 等 (37)
第一节 关节软骨的细胞外基质异常	管剑龙 许 倬 (37)
第二节 关节软骨的病理形态学	管剑龙 (42)
第四章 骨关节炎动物模型	许 倬 (47)
第五章 关节软骨组织与细胞生物工程	张兰玲 (52)
第一节 关节软骨组织工程技术	张兰玲 (52)
第二节 关节软骨缺损的修复方法	张兰玲 (99)
第三节 关节软骨缺损的基因治疗	张兰玲 (116)
第六章 骨关节炎的诊断	程 昉, 等 (123)
第一节 骨关节炎的临床诊断	程 昉 (123)
第二节 骨关节炎的影像学检查	黄火高 (128)
第七章 骨关节炎的西药治疗	管剑龙, 等 (139)
第一节 非甾体消炎药的选择	管剑龙 (139)
第二节 硫酸氨基葡萄糖的应用	管剑龙 (146)
第三节 玻璃酸钠黏弹性补充治疗	程 昉 (147)
第四节 人工滑液的研制	管剑龙 (157)
第八章 骨关节炎的中医疗法	李景怡, 等 (160)
第一节 中药治疗骨关节炎的药理机制	李景怡 (160)
第二节 中药治疗骨关节炎的临床应用	李景怡 (165)
第三节 骨关节炎的推拿疗法	李德华 宋书林 (176)
第四节 骨关节炎的针刺疗法	宋书林 (178)
第五节 骨关节炎的康复疗法	程 昉 (180)
第六节 骨关节炎的中西医结合治疗	程 昉 (186)
第七节 骨关节炎的综合治疗	程 昉 (189)

第九章 骨关节炎的手术操作	黄火高, 等 (193)
第一节 骨关节炎的关节镜检查与治疗	黄火高 (193)
第二节 骨关节炎关节腔冲洗术	宋书林 (202)
第三节 骨关节炎的手术治疗	许维亚 宋书林 (207)

第一章 骨关节炎的流行病学

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是最常见的一类关节疾病,曾用名还有退行性关节炎、退行性关节炎、骨关节病、肥大性或增生性关节炎。1995年,国际OA专题会议定义:OA是在力学因素和生物学因素的共同作用下,软骨细胞、细胞外基质及软骨下骨三者间分解和合成代谢失衡的结果。OA的分类按病因可分为“原发性OA”和“继发性OA”。按部位可分为“局灶性OA”和“全身性OA”等。按有无症状可分为“无症状性(放射学)OA”和“症状性OA”。OA发病呈世界性分布。膝OA常见,多为双膝受累,女性和老年多见,常伴手OA,与外伤史、肥胖有关。

一、北京地区

对北京市城区人群进行抽样调查,对象为60岁以上的北京老年男女居民,知情同意后均进行入户调查及关节放射学检查。入户调查内容包括病史、职业史、关节病史、关节症状史、骨折史、药物史、体力劳动情况、手指动作、生活质量、生活方式、女性生育史及一般人口学资料。关节放射学检查包括双膝关节X线骨盆片及双手平片。共有1 012名男性和1 507名女性接受了检查。北京老年妇女膝关节放射学OA的患病率高达46.6%,临床OA的患病率为15.4%,高于同年龄的美国妇女。北京男性老人膝关节放射学OA和临床OA的患病率分别为27.6%和7.1%,与美国男性近似。北京男女老人髌关节放射学OA的患病率仅为0.4%~0.8%,明显低于美国人。北京老年男女手关节放射学OA的患病率分别为44.5%和47.0%。和美国资料比较,北京老人手关节OA的患病率较低。张乃崢等对北京郊区2 063农民进行调查,答有膝痛者799人,占38.7%,随机取有膝痛者311人及无膝痛者212人都作了膝X线摄片检查,前组可确诊为膝OA者79人,占有膝痛者的24.7%。后组膝X线片示有OA改变者54人,占25.5%,两组有膝X线片改变者皆随年龄增加而增多,但在各年龄组中亦不少见。对退休干部100人进行如上调查皆拍摄了膝关节X线片,有X线OA改变者91人(91%),其中有膝痛者51人,可确诊OA者49人,占有膝痛者的95.9%。以此100人代表城市老年人群,膝OA患病率为49%。

二、江苏省南京地区

江苏省南京市郊区农民初查有症状者2 236人,其中女性1 253人。2 236人有症状者经复查发现1 888人关节症状与OA无关,348人可疑OA进行关节摄片,最后确诊为OA者211人,受累关节区233个,OA患病率2.1%。OA者中男性占29.4%,女性占70.6%;男性患病率1.2%,女性患病率2.96%。系统性OA中X线改变2级者占80.6%,3级者占14.2%,4级者占5.2%。3、4级改变者60岁以上的老年病人27人,占65.9%。SOA患病率各年龄组所占的百分比中,年龄 ≤ 35 岁占32%;36~55岁占41.5%;年龄 ≥ 56 岁者占55.6%,SOA在不同年龄组中患病率年龄 ≤ 35 岁组为0.2%,36~55岁组为26.5%,年龄 ≥ 56 岁组为35.4%,随着年龄的增加患病率升高。SOA患病率高低关节分布依次为腰椎47.1%、膝关节33.8%、颈椎17.7%,其他包括髌、手、肘关节共占14%。

三、广东地区

记录病史、症状、体征,受累部位除常规 X 线摄片外,腰椎行 CT 检查、膝关节磁共振成像(MRI)检查,对资料进行综合分析发现,汕头地区 OA 以腰、颈、膝受累频率最高,手、腕少见;男、女患病率比例 1:2,CT 椎间盘病变发现率高于 X 线平片,MRI 有助膝 OA 的早期诊断并提供更多信息,表明膝 OA 存在不同类型。

四、其他地区

一项涉及黑龙江、辽宁、河北、山东、河南、江苏、浙江、湖北、湖南、福建、广东、广西、海南、山西、陕西、甘肃、青海、四川、新疆等 19 个省(区)的流行病学现场调查,每个省(区)选出 2~3 个自然村落,每个村随机抽取 40 岁以上人群 70~100 人拍摄右手 X 线片,共拍摄了 2 698 张 X 线片,以 Ridit 指数及其 95%可信限表示检出水平及其可靠程度。尚志、吉县、永寿、麟游、若尔盖等原大骨节病重病流行区成人骨关节炎最重,指数及其 95%可信限分别为 0.83 和 0.81~0.86,为全国 OA 患病程度最严重的地区;贵德、张家川等原大骨节病较轻流行区,相应数值为 0.55,0.50~0.60;哈尔滨及其郊区、吉县雷家、宝鸡金台、青海湟中、哈密等北方地区的非流行区再次之,为 0.47,0.45~0.50;苏家屯、淄博、张掖、酒泉、保定、黄骅、新郑、咸宁、会同、桂林、三亚、惠东、漳州等广大地区又次之,为 0.41,0.39~0.42,此项流行病学现场调查代表了中国成人骨关节炎患病程度的基本水平;扬州、绍兴、郫县等以大米为主食绝大部分的水田区病情最低,为 0.36,0.39~0.40。差别明显,呈规律性梯度。该项研究显示,中国中老年骨关节炎的右手 X 线检出水平有明显的地理分布差异,在不同的地理环境中与疾病相关的原因、因素、条件的质和量可能均有不同。为探讨 OA 早期诊断及相关因素,对 41 例 OA 病人进行了综合分析,男:女=1:2.7,平均年龄 51 岁。关节痛占 82.93%,关节肿胀 70.73%,关节腔积液 19.51%,晨僵 29.27%,关节摩擦音 53.66%,Heberden 结节 17.07%。肥胖 70.73%,长期吸烟 58.54%,高血压病 65.85%,高黏滞血症 77.78%。本研究显示,OA 临床特征为关节肿痛、摩擦音,可有晨僵和关节腔积液,与年龄、性别、肥胖、不良生活习惯、高血压、高脂血症、代谢紊乱及遗传因素等有一定相关性。对 110 名无膝关节症状正常人调查研究显示,年龄<30 岁,31~40 岁,41~50 岁,51~64 岁,年龄>60 岁的无症状膝 OA,X 线检出率分别为 18%,38%,57%,63%和 61%,28% X 线有骨质疏松(OP)表现,女性高于男性(32%对 25%)。本组人群 X 线摄片 OA 检出率高于北京地区(53%对 25%),但 60 岁以上年龄组 X 线摄片 OA 检出率低于北京地区(54%对 67%)。本组和北京 30 岁以下无症状膝 OA 检出提示 OA 的发生,可能在青年时期已经开始。原发性 OA 是一种多累及负重关节、受累关节数少,而在临床检验上又无太多异常的一种退行性关节炎,这给临床工作在今后的膝 OA 诊断或许提供一定的参考。青年症状性 OA 并非罕见。为探讨青年发病的 OA,调查 43 例病人发现病人本病发病与职业有关,颈椎 OA 主要见于长期低头、伏案工作的手工、缝纫工、教师及医务人员,3 例农民颈椎 OA 为长期高枕者。腰椎 OA 多见于从事体力劳动者,且大部分有腰椎外伤史,13 例合并腰椎椎间盘突出。在有高枕习惯的 13 例病人中,8 例罹患颈椎 OA。对澄海市 1 722 名成人的调查结果示,OA 患病率为 8.3%,且其男女差异不大。OA 的患病率 40 岁以后明显升高,50~55 岁达高峰。流行病学发现,503 例就诊 OA 病人所见,骨质疏松的发生率为 30%左右,以女性多见,尤以绝经后妇女明显升高。66 例腰椎 OA 的 CT 检查结果示,89.4%(59 例)伴有椎间盘膨出、突出或脱出,以腰_{4/5}(L_{4/5})发生率最高。对 10 例 20 个膝关节行磁共振成像检查发现,所有 X 线摄片有改变的 OA 病人均伴有软骨变性、半月板变性/损伤、滑膜炎、滑

膜炎以及韧带病变等之一项以上或同时存在多种病变,提示 OA 是一种异质性疾病。青年症状性颈椎 OA 主要症状为头晕、眩晕、颈项不适、肩及上肢酸痛;腰椎 OA 重要症状为腰腿痛;外周关节 OA 重要症状为局部肿痛,与中、老年 OA 对比并无特殊之外,有较多病人误诊,其原因可能与认为 OA 多发于中老年而忽视青年发病有关。对于不明原因的头晕、颈项不适、肢体及关节麻木疼痛的青年病人,应考虑到 OA 的可能,尤其是从事长期固定某一姿势的职工、重体力劳动者及有外伤史者。

(管剑龙)

参 考 文 献

- [1] 张乃峥,曾庆馥,张凤山,等. 中国风湿性疾病流行情况的调查研究[J]. 中华风湿病学杂志,1997,1(1):31-35.
- [2] 徐苓, Nevitt M C, Zhang Y Q, 等. 北京城区老年人膝、髋和手骨关节炎的患病率及其与美国白人患病率的比较研究[J]. 中华医学杂志,2003,83(14):1206-1209.
- [3] 钱颐,孙凌云,王祝新,等. 南京郊区农民症状性骨关节炎的流行病学调查[J]. 江苏医药杂志,2000,26(12):967-968.
- [4] 曾庆馥,许杰洲,林秋强,等. 原发性症状性骨关节炎 805 例临床分析[J]. 中华风湿病学杂志,1998,2(1):40-43.
- [5] 曾庆馥,许敬才. 骨关节炎的分类诊断和流行病学[J]. 中国实用内科杂志,1998,18(2):108-109.
- [6] 杨建伯,李群伟,唐晓波,等. 中国成人骨关节炎手骨 X 线检出水平的地理分布[J]. 中国地方病学杂志,2002,21(6):459-463.
- [7] 杨建伯,高本,王志武,等. 成人骨关节炎手骨 X 线检出水平的地理分布[J]. 中国地方病学杂志,2002,21(1):27-30.
- [8] 李洪军,毕黎琦,周广宇,等. 骨关节炎临床特征及其相关因素分析(附 41 例报告)[J]. 白求恩医科大学学报,1998,24(5):521-522.
- [9] 林秋强,陈显恩,刘源,等. 无症状膝骨关节炎(附 110 例调查报告)[J]. 风湿病学杂志,1997,2(4):33-35.
- [10] 武丽君,袁国华. 原发性与继发性膝骨关节炎的比较[J]. 实用医技杂志,1998,5(7):518-519.
- [11] 王玲. 青年症状性骨关节炎 43 例病因探讨[J]. 广东医学,2000,2(9):759.
- [12] 曾庆馥,黄少弼,肖征宇,等. 症状性骨关节炎的临床和流行病学探讨[J]. 中华内科杂志,1995,34(2):88-90.
- [13] 陈韧,许敬才,林文杰. 青年症状性骨关节炎 32 例临床分析[J]. 风湿病学杂志,1997,2(4):73-74.

第二章 骨关节炎关节软骨破坏的机制

第一节 物理因素的影响

关节软骨为覆盖关节表面的一层光亮结缔组织,富有弹性,摩擦系数小,能够通过变形扩大关节负重面,传递载荷,缓冲振荡,是机体重要的力学器官之一,与体内力学环境有密切关系。虽然关节软骨在组成及形态结构上有良好的力学适应性,但超生理限度的异常机械应力仍可导致关节软骨形态及功能异常,诱发关节软骨退变。

一、关节软骨的生物力学特性及其组织结构基础

关节软骨的生物力学特性取决于组成成分及构成方式,并与关节的功能活动相适应。关节软骨是一种由固相和液相组成的二相性材料,有很好的黏弹性。在恒定载荷轴向压缩条件下,表现出典型的蠕变性质,即其应变是时间的函数。研究发现,加载后1 s内关节软骨产生较大的瞬间形变,并随时间推移而加大,但蠕变率却逐渐减少,30 min左右蠕变趋于平衡,此时卸载样品立即出现较大的瞬时恢复,1 h左右样品在生理盐水中可完全恢复。当快速加载后又快速解除时,软骨表现为弹性单相样物质特性,即负载时立即变形,负载解除后又立即复原,这主要是网状胶原支架及蛋白多糖(蛋白聚糖,proteoglycan)区域的形状改变所致,组织内液体并未溢出,而在持续性压应力作用时,组织先产生瞬时形变,继而组织内液体外流,蠕变形变增加,直到组织内的膨胀压与外界应力达到平衡时,变形趋于平衡,此时迅速去载,形变恢复,同时软骨吸入液体,直至完全恢复形状。通过软骨的压力试验,测定关节软骨硬度及其与时间的关系,结果亦表明,正常关节软骨瞬时应力-应变曲线呈非线性关系,应力越大,弹性模量值越高。关节软骨在恒定应力作用下,应变随时间的延长而增大,最终达到一个恒定值。关节软骨在保持一定应变所需要的应力,将随着时间的延长而不断减小,最终达到一个恒定值。进一步证明关节软骨是一种很好的黏弹性材料,具有良好的弹性和瞬时抗压特性。因此,即使作用于关节软骨的力很小,但只要作用时间足够大就有可能因为蠕变作用而引起软骨的较大变形,进而可能使软骨细胞损伤,或者是胶原纤维断裂。另一方面,只要时间足够长,较小的应力同样可以产生较大的变形。从生物力学方面论证了关节软骨在遭受慢性应力作用时,因蠕变可引起软骨内部结构破坏,最终导致骨关节炎(OA)的改变。

二、异常应力与OA

大量流行病学及实验研究资料表明,关节软骨退变性疾病的发生与异常应力载荷密切相关。其中低加载速率的应力负荷广泛出现在体育运动及军事训练中,如举重、炮兵训练、武装越野等。为确切了解异常力学载荷造成关节软骨即时损伤的机制,在恒定应力速率下,对离体牛肩关节软骨施加单次低应变速率的应力负荷,结果发现,低加载速率的应力负荷对关节软骨细胞的损伤作用非常明显,自应力峰值5 MPa开始,死亡软骨细胞的比例升高,与应力峰值呈正比,且分布比较广泛;当应力峰值>9 MPa时,死亡细胞几乎分布于软骨全层,但胶原结构未发现明显破坏。提示低加载速率的高应力负荷对软骨细胞的即时损伤作用要高于对基质胶原结构的损伤作用。当受累关节持续处于这类力学环境中并且超过一定阈值时,软骨细胞的

损伤将超过其修复能力,软骨细胞大量减少,从而引起基质结构的破坏,整个进展过程表现为“软骨细胞始动”的关节软骨退变模式。动物实验亦证明,关节内应力异常增高与关节软骨退变有关,切除大鼠一侧跟腱制备动物模型,使对侧后肢的负重代偿性增加,通过透射电镜、扫描电镜和光镜观察发现,术后2周,对侧膝关节软骨表面出现凹陷与裂隙;术后1个月,出现软骨细胞簇,软骨细胞显示旺盛的合成与分泌功能。继而,关节软骨进行性退变。高应力首先导致软骨基质破坏,使胶原纤维网架断裂,蛋白多糖丧失,正常的微环境发生变化,导致软骨细胞退变。软骨退变又可加重基质损害,形成恶性循环,最终导致软骨进行性、不可逆性退变。高应力造成软骨基质损害的早期可引起部分软骨细胞增生,并具有活跃的合成、分泌功能,但随后大部分细胞退变。这是最初的基质损害激发了软骨细胞的修复功能,但随着基质损害的加重,正常微环境遭到破坏,又使这些细胞也迅速退变。因此,异常高应力是导致关节软骨退变的重要因素之一。

三、半月板损伤与 OA

半月板作为膝关节内的缓冲装置,具有重要的生理功能。对271例半月板损伤手术治疗的病人进行总结分析后发现,对运动员来说,半月板损伤后6个月内,继发对应股骨髁软骨面损伤的仅3%,病史超过6个月,损伤率上升至60%,两者具有显著性差异;而对普通人群,半月板损伤后2年内,继发对应股骨髁软骨面损伤的为5%,病史超过2年者,损伤率则上升至75%,两者差异也有高度显著性。由此可见,破碎半月板长期留在关节腔内,可导致关节软骨的进一步损伤。半月板区关节软骨损伤发生率与关节损伤后病程的长短呈正相关,与关节运动强度亦有关。另一方面,半月板切除后可引起膝关节的不合槽运动,最终亦可导致关节软骨的损伤。动物实验证实,兔膝关节内侧半月板切除后,早至5d即可发现关节软骨细胞的蛋白多糖改变,并随时间的延长而进行性加重。最终在术后20d左右演变为典型的骨关节病,出现软骨表面的破溃,胶原网架的断裂。因此,半月板切除可导致骨关节病的发生,而软骨细胞的改变是导致骨关节病发生和发展的关键因素。

四、实验性创伤与 OA

关节损伤后,OA的发生几乎不可避免。研究发现,分离培养关节内损伤和晚期OA滑膜细胞,其中成纤维样细胞具成骨作用,这可能是关节内游离体及关节缘骨赘形成的一种原因。因创伤引起的滑膜细胞变性进而所表现出的成骨作用,并进一步导致关节内游离体及关节周缘骨赘的形成,可提前于或伴随OA发生,与关节动度的改变和因滑膜B型滑膜细胞分泌胶原蛋白的功能增强、滑膜组织纤维化程度的进行性加重等因素一起,构成促进关节软骨的退变的直接因素。OA滑膜细胞的成骨作用,则可参与OA的进一步发展。采用实验性创伤动物模型,透射电镜下观察发现,创伤组3个月后家兔颞下颌关节的髁突软骨和滑膜组织发生明确的退行性改变,与对照组5个月家兔变化类似。主要表现为颞下颌关节的髁突软骨表层结构破损,软骨层不同程度的软骨细胞变性、坏死。滑膜内层滑膜细胞变性,胞质内可见大量的空泡和近胞膜处的小泡,微丝增多、密集,细胞膜上可见微绒毛突起,内膜下层出现类“蝌蚪状小体”结构,滑膜内层细胞之间存在点黏连接方式。以上改变与骨关节病相似,提示创伤确实可以促进关节组织退行性改变的发生。

五、负重力线改变与膝关节 OA

原发性膝关节OA的发生与发展有明显的解剖学及生物力学基础。下肢力学轴线改变与膝关节OA互为因果。膝关节OA后必然会出现下肢力学轴线改变;相反,下肢力学轴线的异

常也会导致膝关节 OA 的发生。正常情况下,双下肢力线呈内翻排列,膝关节面外高内低,躯体重力偏于关节面中心内侧,膝关节退变在此基础上进一步加重内翻排列,长期的内翻负荷使内侧关节软骨磨损、变薄、碎裂、消失,以及骨性关节面的磨损,最终导致膝关节退变的发生与发展。进一步研究发现,初期 OA 人群组关节间隙角增大,颈干角和股骨干倾斜角减少,OA 中后期的改变主要是关节间隙角增大和胫骨倾斜角减少,这就造成了膝关节 OA 发生的生物力学基础。随着年龄的不断增加,关节软骨出现退化,这种趋势更加明显。

六、OA 肌肉力学性质方面的改变

OA 可造成关节附近肌肉的抑制、萎缩、肌力下降,由反射因素造成的肌肉抑制称为关节源性肌肉抑制。从力学角度看,关节源性肌肉抑制或关节源性肌肉软弱可加重关节损伤。等速测定 66 个膝 OA 肢体(33 例病人)的肌肉功能,分析其肌力参数和疼痛程度之间的相互关系。结果发现,疼痛和伸肌爆发力参数——力矩加速能(TAE)有中等程度负线性相关,说明 OA 关节疼痛能导致一些特殊形式的肌肉抑制。

七、运动与 OA

竞技体育运动员在大强度训练后出现关节的疼痛、僵硬、酸软等临床症候。一般认为,长期大强度训练会引起关节软骨剪切模量下降,增加 OA 的危险。已有研究表明,长期小至中等强度的周期性运动对关节软骨的结构和生物力学特性无明显影响。但是非周期性运动,关节软骨将承受冲击、扭转和剪切等载荷。采用电刺激大强度动物跑跳训练模型,通过压凹测试发现,3 周后兔胫骨关节面瞬时和平衡剪切模量下降,提示非周期性大强度训练可造成关节软骨疲劳,长期从事这些运动将增加关节软骨损害的发生。而对于软骨损伤后,持续被动活动和机械性负重则能刺激滑液分泌及关节软骨的生物合成活动,改变软骨的化学环境,促进退变和损伤软骨的修复。动物实验证明了这一点,用伸膝位石膏固定的方法建立 OA 新西兰大白兔动物模型,按运动方式不同随机分组(自由活动、主动活动、被动活动、主动活动加被动活动),从光镜、扫描电镜观察发现,制动 8 周时关节软骨发生 OA 的晚期病理变化,表现为关节间隙模糊,软骨层变薄,表面纤维化,软骨细胞广泛丢失,排列紊乱。电镜下圆形突起消失。虽主被动活动 8 周,关节的 X 线表现和组织形态学特征只能得到部分恢复,扫描电镜下虽突起增多,但仍有胶原纤维网断裂现象。另一动物实验亦证明,制动 4 周时,膝关节软骨即发生退变和功能障碍,施加适当的运动处理后,关节结构功能可以完全恢复。而制动 8 周组退变关节软骨只能部分恢复,但关节功能的改善相对比较理想。说明关节制动可诱发关节软骨退变,但退变关节软骨在运动中有重塑的能力,适宜的运动可促进关节软骨的恢复,使 OA 关节软骨早期病变逆转,对晚期关节软骨退变则只能起减轻和延缓作用。运动可提高退变关节软骨修复能力,促进关节软骨形态学的恢复,使负重关节表面应力重新分布,重建关节稳定性。因此,在临床上,应强调早期实施运动计划的重要性。

总之,物理因素导致关节软骨退变已为大量临床及实验观察证实,但异常力学改变可能只是软骨退变的始动因素之一。软骨细胞对力学信号的感受方式和途径尚不清楚,对其作用机制的深入研究,可能会使关节软骨退变的防治获得新的突破。

(许 倬)