

·综述·

老年人膝骨关节炎与交叉韧带退行性改变相关性的基础研究进展

薛静 刘玉杰

随着人口老龄化的进程,众多国家进入了老龄社会,我国现有60岁以上人口数量超过1.3亿,预计到2015年我国60岁以上人口总数将突破2亿,北京市60岁以上人口现在已经超过190万人,到2050年将超过500万人。因此,老年退行性疾病已成为当今医学最重要的研究课题之一。骨关节炎(osteoarthritis, OA)是中老年人最常见的疾病之一^[1-3],是65岁以上患者的主要致残原因^[4],是严重影响病人生活质量和社会生产力的慢性疾病。根据WHO的估计,全世界60岁以上的人口中有10%患有OA,OA患者中80%有行动障碍,25%不能从事日常活动^[5]。因此,深入研究老年性骨关节疾病,对改善老年人生活质量,促进经济和社会发展,提高民族健康水平等方面具有重要的意义。

1995年国际OA专题研讨会提出OA是力学和生物学因素共同作用下导致软骨细胞、细胞外基质、软骨下骨质三者降解合成失衡的结果^[6]。因此对于OA的基础研究国内外也都集中在对以上几方面的研究^[7,8]。对于膝关节交叉韧带〔前交叉韧带(anterior cruciate ligament, ACL)和后交叉韧带(posterior cruciate ligament, PCL)〕与OA的关系,研究较多的是交叉韧带损伤后膝关节不稳,导致OA或加速OA的进程,长期的随访研究发现ACL损伤后,在20~35年里患者中大多数需行半月板切除,超过50%的患者需行全膝关节置换^[9]。对损伤的ACL进行重建后,短期内患者软骨仍然退变明显^[10],但长期的随访观察认为对ACL修复后可以明显延缓OA的进程^[11]。而且在OA动物模型的制备上,也是采取切断ACL以造成关节不稳来制备OA动物模

型。在过去的25年里,膝关节交叉韧带,特别是ACL成为运动系统研究较多的结构之一。对膝关节交叉韧带的大体和显微解剖、生物力学、功能失常的机制以及治疗都有大量的研究^[12],虽然已知ACL损伤会导致膝关节OA,但对于老年膝OA的自然病程中交叉韧带退变的研究,与关节退变之间的相关性研究,没有得到足够的重视,有必要进一步深入地研究^[13]。

1 膝关节交叉韧带的功能解剖

交叉韧带是膝关节的重要稳定结构和旋转运动轴心,具有限制胫骨在股骨上的前后活动,并协助胫骨在股骨上内外旋转的功能。在膝关节屈伸过程中,ACL和PCL之间的交叉点所形成的运动轨迹相当于膝关节的瞬时运动中心。

前交叉韧带分为后外及前内两束,前内束在膝关节屈曲90°时较为紧张,膝关节在做外翻动作的时候容易发生断裂。后外束当膝关节屈曲30°时较为紧张,膝关节在过度内翻的情况下容易发生断裂。PCL有防止膝关节过伸的作用。ACL和PCL与内、外侧副韧带共同构成膝关节的稳定性^[14]。

2 膝骨关节炎并交叉韧带退变的相关研究

2.1 骨关节炎中ACL与PCL退变的关系

有关文献描述膝关节ACL和PCL被折叠的滑膜相互分开,1998年有学者对30例从尸体或截肢获得的膝关节十字韧带进行研究,发现前后交叉韧带之间有由胶原纤维组成的互连带,其中有血管通过,86%有神经纤维通过。因此,认为不应该把ACL和PCL相互独立起来,而应该综合考虑,称为“十字复合体”^[15]。

Allain等^[16]对52例全膝关节置换术中采集的ACL和PCL的变性情况进行了组织学和形态学评价。结果发现当ACL异常或断裂时,PCL仅有1/4为正常,术中对ACL进行大体评估可以间接地估计

收稿日期:2005-03-30

作者单位:100853 北京市,解放军总医院骨科

作者简介:薛静,男,1977年8月生,山西省稷山县人,在读硕士研究生,住院医师, Tel:13811996232, E-mail: woodxue@tom.com

通讯作者:刘玉杰, Tel:010-66939218, E-mail: liuyj301yy@yahoo.com.cn

PCL的病理变化程度,认为如果PCL结构正常,保留PCL的全膝关节置换术远期效果更好。但也有一些研究认为保留PCL与不保留PCL的全膝关节置换术其术后膝关节评分无明显差别^[17]。因此需要综合全面地研究PCL退变在OA进程中的作用,以及与ACL退变的关系。

2.2 股骨髁间窝异常与ACL损伤 股骨髁间窝发育性狭窄或骨赘形成造成的狭窄均可造成髁间窝对ACL的撞击。长期撞击、摩擦可以导致ACL的松弛和变性,而ACL的松弛和变性同样可以加速OA进程。关节镜检查可见ACL表面无光泽,滑膜、血管缺失,纤维松散或部分断裂。国内外许多学者都曾在这方面进行过深入研究。

Wada等^[18]通过对32个原发性严重OA患者和54个防腐保存的膝关节的股骨髁间窝进行了研究(56个膝ACL形态正常,11个膝ACL松弛或部分断裂,19个膝ACL缺如)。发现ACL松弛或缺如的髁间窝较正常者狭窄。Shepstone等^[19]从2000例古墓出土的人股骨中抽取96例作为样本,通过标准的方法确定年龄和性别,以关节面骨象牙化来区分OA与非OA,对髁间窝的照片进行数字化处理后,对OA和非OA髁间窝形态进行客观评价。结果认为髁间窝的某种特定的形态是OA的易感因素,也是容易导致ACL损伤的因素。Hemigou等^[20]对30例膝关节OA患者拍摄站立位膝关节屈曲30°后前位X线片,以测量股骨髁间窝,发现股骨髁间窝的宽度如果<12mm,则容易发生ACL缺如。

2.3 ACL损伤后本体觉及神经纤维的改变 临床上发现部分ACL损伤的患者虽经手术或保守治疗恢复了膝关节的力学稳定性,但仍存在膝关节不稳的症状,使运动水平难以恢复正常。有研究认为这可能与损伤后膝关节的本体觉改变有关^[21, 22]。本体觉在关节活动过程中提供关节的位置和运动信息,其反馈机制在维持关节功能和稳定性中起重要作用。Beard等^[23]研究发现ACL损伤后,其机械感受器可以于损伤后3个月内保持正常的形态,随着时间的推移其数量逐渐减少;9个月时,只有少量的残留感受器;1年后完全消失。另有研究发现,在ACL损伤处,含P物质神经纤维在损伤后1~4个月增加,损伤后5~12个月又逐渐减少,因此,认为

ACL断裂后1~4个月,断裂部位有神经源性炎症,可能影响韧带的愈合过程^[24]。

2.4 组织学改变 对ACL石蜡包埋后,进行显微镜下观察,ACL的纤维由波浪状和束状胶原纤维以不同的方向排列。电镜显示由两种不同直径的胶原纤维组成。众多的成纤维细胞呈纺锤形,并且有分支和短细胞浆突。弹力系统由弹力纤维和耐酸纤维组成。ACL有众多不同走行方向的纤维束,复杂的超微组织结构,以及丰富的弹力结构,使ACL可以承受多轴向的应力和拉伸力^[25]。

Cushner等^[26]对骨关节炎患者和正常人的ACL进行了组织学研究,对韧带松弛度、纤维结缔组织变性、黏液样变及软骨样化生和磷酸钙结晶等参数进行评估与分级,发现OA组的患者的ACL有47%有中等到重度变性;对照组72%正常,OA组只有26%正常,两组之间的差异有统计学意义。还发现组间及组内均无性别差异。对照组65岁以上与以下者之间无统计学差异。OA组65岁以下者70%的病人发生中、重度变性,65岁以上者只有22%的病人发生中、重度变性,差别有统计学意义。ACL不同部位的切片之间的退变程度无统计学差异。这项研究发现OA患者ACL有不同程度的损伤和退变,但并非与年龄呈正相关。

2.5 化学元素的改变 Tohno等^[27]采用诱导配对血浆原子发射光谱研究了ACL中化学元素的变化,结果发现,随着年龄的增长,ACL硫的含量逐渐降低,而钙、磷、镁的含量逐渐增高。特别是磷的含量随年龄增长其增长速度加快。研究还发现女性ACL的磷含量高于男性。而新的研究发现,ACL中钙、磷、硫、镁、钠、锌和铁的含量随年龄改变总体上并不明显,韧带组织与肌腱组织中的钙、磷含量比例不同^[28]。因此对于交叉韧带中化学元素的改变还没有一致的结论,对于膝关节OA中退变的ACL微量元素的变化,还需进一步研究。

2.6 交叉韧带的胶原沉积与OA Young等^[29]采用免疫荧光显微技术,共聚焦显微镜或生物化学测定显微镜对荷兰猪自发膝关节OA模型的交叉韧带进行研究,发现其在OA前期,交叉韧带特别是PCL有II型胶原沉积。这项研究提示,无损历史的老年膝关节OA可能也有类似的改变,需要进行相关的研

究。

2.7 交叉韧带损伤后的基因水平改变 Kim 等^[30]

对体外培养的 ACL 细胞施加 10 个循环/min 的拉伸,24 h 后胶原蛋白 I 和 III 的基因表达增强,细胞培养表层的转化生长因子 β_1 含量增加,加入转化生长因子 β_1 抗体后胶原蛋白 I 和 III 的 mRNA 表达明显被抑制。认为拉伸诱导的胶原蛋白 I、III mRNA 表达是通过韧带细胞自身分泌转化生长因子 β_1 介导的。Lo 等^[31]对因膝关节不稳行 ACL 重建术的患者 ACL 中 mRNA 水平进行测量,发现断裂后有疤痕连接 ACL 较无疤痕连接 ACL 的胶原蛋白 I 的 mRNA 水平、胶原蛋白 I 与 III mRNA 水平的比值高。ACL 损伤后内源的细胞活性增高,可能有利于损伤后修复。针对老年 OA 患者交叉韧带退变进行基因水平的研究,寻找相关细胞因子和基因水平的变化,将有助于揭示其发病机制。

3 需进一步深入研究的问题

3.1 膝关节 OA 的治疗中,ACL 损伤是一个广泛被忽略的因素

美国学者最近进行的一项调查研究中对 360 例有严重疼痛症状的 OA 患者采用 MRI 检查交叉韧带的损伤情况,发现只有不到 1% 的患者有 PCL 损伤,而 1/4 的患者有 ACL 损伤,而且 52% 的 ACL 完全断裂者没有明确的 ACL 损伤史,这些 ACL 损伤的患者 X 线片上关节退变较没有 ACL 损伤者严重,关节间隙也更窄^[13]。笔者认为在膝关节 OA 的研究中,ACL 损伤是一个广泛被忽略的因素。

3.2 膝关节 OA 和交叉韧带的退变仍有许多机制不明

膝关节 OA 和交叉韧带的退变与年龄之间的关系虽然有一些相关的研究^[26, 32],但其机制仍不明确,关节退变并不是随年龄呈正向相关;膝关节退变者交叉韧带中各种胶原蛋白的基因表达及变化和影响因素,有待深入研究;交叉韧带中微量元素的变化除了与年龄因素相关外,OA 患者有何特殊的变化也需要进一步研究;交叉韧带退变后生物力学必然发生改变,但此方面的研究较少;膝关节退变时 ACL 与 PCL 退变的关系,以及 OA 患者人工关节置换对 PCL 的影响均需深入研究。

万方数据

参考文献

- 1 Reginster JY. The prevalence and burden of arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2002,41(Supp 1):3-6.
- 2 Leigh JP, Seavey W, Leistikow B. Estimating the costs of job related arthritis. *J Rheumatol*, 2001,28:1647-1654.
- 3 Brooks PM. Impact of osteoarthritis on individuals and society: how much disability? Social consequences and health economic implications. *Curr Opin Rheumatol*, 2002,14:573-577.
- 4 Praemer AP, Furner S, Rice DP. *Musculoskeletal Conditions in the United States*, 1999. 182.
- 5 Lidgren L. The bone and joint decade and the global economic and healthcare burden of musculoskeletal disease. *J Rheumatol Suppl*, 2003,67:4-5.
- 6 陈百成,张静. 骨关节炎. 北京:人民卫生出版社,2004. 2.
- 7 Lavigne P, Benderdour M, Lajeunesse D, et al. Subchondral and trabecular bone metabolism regulation in canine experimental knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2005, 13:310-317.
- 8 Joseph AB, Charles S, Thomas B. The impact of osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*, 2004,427S:S6-S15.
- 9 Nebelung W, Wuschech H. Thirty-five years of follow-up of anterior cruciate ligament-deficient knees in high-level athletes. *Arthroscopy*, 2005,21:696-702.
- 10 Asano H, Muneta T, Ikeda H, et al. Arthroscopic evaluation of the articular cartilage after anterior cruciate ligament reconstruction: a short-term prospective study of 105 patients. *Arthroscopy*, 2004,20:474-481.
- 11 Strand T, Molster A, Hordvik M, et al. Long-term follow-up after primary repair of the anterior cruciate ligament: clinical and radiological evaluation 15-23 years postoperatively. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2005,125:217-221.
- 12 Dienst M, Burks RT, Greis PE. Anatomy and biomechanics of the anterior cruciate ligament. *Orthop Clin North Am*, 2002, 33:605-620.
- 13 Hill CL, Seo GS, Gale D, et al. Cruciate ligament integrity in osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*, 2005,52:794-799.
- 14 王亦璁. 膝关节外科的基础和临床. 北京:人民卫生出版社,1999. 240-244.
- 15 Morgan-Jones RL, Cross MJ. The intercruciate band of the human knee: an anatomical and histological study. *J Bone Joint Surg*, 1999,81-B:991-994.

- 16 Allain J, Goutallier D, Voisin MC. Macroscopic and histological assessments of the cruciate ligaments in arthrosis of the knee. *Acta Orthop Scand*, 2001,72:266-269.
- 17 Maruyama S, Yoshiya S, Matsui N, et al. Functional comparison of posterior cruciate-retaining versus posterior stabilized total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*, 2004, 19: 349-353.
- 18 Wada M, Tatsuo H, Baba H, et al. Femoral intercondylar notch measurements in osteoarthritic knees. *Rheumatology (Oxford)*, 1999,38:554-558.
- 19 Shepstone L, Rogers J, Kirwan JR, et al. Shape of the intercondylar notch of the human femur: a comparison of osteoarthritic and non-osteoarthritic bones from a skeletal sample. *Ann Rheum Dis*, 2001,60:968-973.
- 20 Hermigou P, Garabedian JM. Intercondylar notch width and the risk for anterior cruciate ligament rupture in the osteoarthritic knee: evaluation by plain radiography and CT scan. *Knee*, 2002,9:313-316.
- 21 Fremerey RW, Lobenhoffer P, Zeichen J, et al. Proprioception after rehabilitation and reconstruction in knees with deficiency of the anterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg*, 2000,82:801-806.
- 22 马燕红,程安龙,江澜,等. 前交叉韧带损伤后膝关节本体感觉的改变. *中华物理医学与康复杂志*, 2004,26:242-243.
- 23 Beard DJ, Kyberd PJ, Fergusson CM. proprioception after rupture of the anterior cruciate ligament. *Bone Joint Surg(Br)*, 1993,75:311-315.
- 24 Witonski D, Wagrowska-Danilewicz M. Distribution of substance-P nerve fibers in intact and ruptured human anterior cruciate ligament: a semi-quantitative immunohistochemical assessment. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2004,12:497-502.
- 25 Strocchi R, De Pasquale V, Gubellini P, et al. The human anterior cruciate ligament histological and ultrastructural observations. *J Anat*, 1992,180(pt3):515-519.
- 26 Cushner FD, La Rosa DF, Vigorita VJ, et al. A quantitative histologic comparison: ACL degeneration in the osteoarthritic knee. *J Arthroplasty*, 2003,18:687-692.
- 27 Tohno Y, Moriwake Y, Takano Y, et al. Age-related changes of elements in human anterior cruciate ligaments and ligamenta caputem femorum. *Biol Trace Elem Res*, 1999,68:181-192.
- 28 Yamada M, Tohno Y, Tohno S, et al. Age-related changes of elements and relationships among elements in human tendons and ligaments. *Biol Trace Elem Res*, 2004,98:129-142.
- 29 Young RD, Vaughan-Thomas A, Wardale RJ, et al. Type II collagen deposition in cruciate ligament precedes osteoarthritis in the guinea pig knee. *Osteoarthritis Cartilage*, 2002,10:420-428.
- 30 Kim SG, Akaie T, Sasagaw T, et al. Gene expression of type and type III collagen by mechanical stretch in anterior cruciate ligament cells. *Cell Struct Funct*, 2002,27:139-144.
- 31 Lo IK, Marchuk L, Hart DA, et al. Messenger ribonucleic acid levels in disrupted human anterior cruciate ligaments. *Clin Orthop Relat Res*, 2003,(407):249-258.
- 32 DeGroot J, Wenting VN, Van Wijk MJ, et al. Accumulation of advanced glycation end products as a molecular mechanism for aging as a risk factor in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2004, 50:1207-1215.

(上接第73页)

- Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide (DIAMOND) Substudy. *Circulation*, 2001,104:292-296.
- 24 Hsu LF, Jais P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2004,351: 2373-2383.
- 25 Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2002,347:1825-1833.
- 26 Corly SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation*, 2004,109:1509-1513.
- 27 Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial. *Am Heart J*, 2002, 144:597-607.
- 28 Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med*, 1998,158:1316-1320.
- 29 Rogg H, De Gasparo M, Graedel E, et al. Angiotensin II-receptor subtypes in human atrial and evidence for alterations in patients with cardiac dysfunction. *Eur Heart J*, 1996,17:1112-1120.
- 30 Swedberg K, Pfeffer M, Cohen-Solal A, et al. Prevention of atrial fibrillation in symptomatic chronic heart failure by candesartan: results from CHARM. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43:222A.