

骨性关节炎发病机制研究进展

袁普卫^{1,2*} 杨威¹ 康武林² 李珣¹ 刘德玉²

1. 陕西中医药大学, 咸阳 712000

2. 陕西中医药大学附属医院, 咸阳 712000

中图分类号: R684.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 07-0902-05

摘要: 骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种慢性全身性进展性关节疾病, 临床上最常表现为受累关节的慢性疼痛, 伴活动受限, 严重者关节肿大僵硬甚至畸形, 主要病理改变为关节软骨退行性改变及其局部骨质硬化增生, 但其具体发病机制不明。过去普遍认为骨内压增高在 OA 的病机中发挥重要作用, 然而随着临床的迫切需求和分子生物学、免疫学等相关学科的飞速发展, 对其发病机制的研究有了新的认识, 逐渐认为基质金属蛋白酶降解、细胞凋亡、细胞因子、水通道蛋白等也参与到 OA 的发生发展全过程中, 尤其是后两者值得关注。细胞因子是由多种细胞产生的具有调控免疫应答反应的多肽分子, 其中以白细胞介素 1 和胰岛素样生长因子在 OA 中作用显著, 前者抑制软骨聚糖蛋白和胶原的合成并促进其水解, 后者促进软骨细胞增殖及软骨基质合成; 水通道蛋白 (aquaporins, AQP) 通过调控关节软骨细胞中水的进出而调节其内环境, 维持软骨细胞渗透压稳定并调节细胞外基质的合成及降解平衡, 目前研究发现表达于软骨细胞的 AQP 亚型为 AQP1 和 AQP3, 它们与关节软骨退变密切相关, 而具体作用机制需要进一步研究。

关键词: 骨性关节炎; 基础研究; 发病机制; 水通道蛋白; 细胞因子

The research progress of the pathogenesis of osteoarthritis

YUAN Puwei^{1,2}, YANG Wei¹, KANG Wulin², LI Xun¹, LIU Deyu²

1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, China

2. The Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, China

Corresponding author: YUAN Puwei, Email: spine_surgeon@163.com

Abstract: Osteoarthritis (OA) is a chronic progressive disease. The most common clinical manifestation is chronic joint pain, with limited activity, severe joint swelling and stiffness, even deformity. The main pathological changes are articular cartilage degeneration and its local bone sclerosis, but its specific pathogenesis is unknown. It is widely believed that the increase in bone internal pressure plays an important role in the pathogenesis of OA. However, with the urgent need in the clinic and the rapid development of molecular biology, immunology and other related disciplines, the pathogenesis research has new progress. It is gradually believed that the degradation of matrix metalloproteinases, cell apoptosis, cytokines (CK), and aquaporins (AQPs) are also involved in the development of OA, especially the latter two. Cytokines are polypeptide molecules that are produced by a variety of cells, which have the function of regulating immune response. Among others, interleukin 1 (IL-1) and insulin like growth factors (IGFs) play a significant role in OA. IL-1 inhibits the synthesis of glucosamine and collagen and promotes their hydrolysis. IGFs promote the proliferation of chondrocytes and synthesis of cartilage matrix. AQP regulates micro environment by regulation of water flow of the chondrocytes, and maintains the stability of cellular osmolarity and the balance of synthesis and degradation of the extracellular matrix. The subtypes of AQP in cartilage are AQP1 and AQP3, which are closely related to articular cartilage degeneration. However, further research is needed for the specific pathological mechanism.

Key words: Osteoarthritis; Basic research; Pathogenesis; Aquaporins; Cytokines

基金项目: 陕西省重点科技创新团队项目 (2013KCT-26); 陕西省中医药管理局课题 (13-LC054); 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2010JM4002); 陕西省科学技术研究发展计划项目 (2011kjxx33); 咸阳市科学技术研究项目 (2010K15-02(9)); 陕西省教育厅重点学科及卫生部国家临床重点专科建设专项基金资助; 全国名老中医药专家李堪印传承工作室建设项目资助; 咸阳市科技计划项目 (2013K12-01)

* 通讯作者: 袁普卫, Email: spine_surgeon@163.com

OA 是最流行的关节疾病和致残的主因,它是一种慢性进行性关节疾病,基本病理改变以软骨变性和丢失以及关节边缘和软骨下骨质再生为特征,多发于膝关节。OA 影响了美国 65 岁以上人群中大约 34%^[1]。随着我国社会的发展进步,国民生活水平的提高,预期寿命的延长,OA 的发病率逐年增高,患者以间断性的慢性关节疼痛、僵硬、肿大伴有功能障碍为主要表现,严重者关节畸形甚至瘫痪,患者的生活质量大幅度下降,特别对于老年患者甚至生活无法自理,成为社会和家庭的负担。目前临床缺乏有效的治疗手段,因为该病的病因病机尚未明确。现回顾近年大量文献,从水通道蛋白、细胞因子学说、细胞凋亡、基质金属蛋白酶降解学说、骨内压增高学说等方面,以它们与 OA 发生、发展变化过程的相关性为视角,将 OA 的发病机制综述如下。

1 水通道蛋白与 OA

1.1 水通道蛋白的一般生物学特性

水通道蛋白(aquaporins, AQP)为存在于动物、植物和微生物的一组小分子疏水性跨膜蛋白,主要介导自由水被动跨膜转运,维持细胞内外环境的平衡,使机体处于正常运转的健康状态。细胞质膜通过 AQP 渗透水的能力为脂质双层对水渗透能力的 5 ~ 50 倍。各种 AQP 广泛分布于机体内,多数选择性地分布于与体液吸收或分泌有关的上皮细胞以及可能协同跨细胞转运的内皮细胞中,同一脏器可同时存在多种 AQP,同一种 AQP 也可分布于多种组织细胞中,以满足不同组织和细胞的代谢需要^[2-5]。

1.2 水通道蛋白对关节软骨的作用

关节软骨没有内在的血管系统或淋巴系统支持,因此它依赖邻近组织(软骨下骨和滑膜)来提供营养,这些营养为维持软骨细胞和关节软骨的健康是必不可少的^[6]。软骨细胞存在于细胞外基质中,其大部分是水,水占了软骨容量的 65% ~ 80%。关节软骨水分的 1/3 在细胞内,其余的水分与细胞外基质结合^[7]。细胞外基质是一种高度可变的离子和渗透压环境。对关节软骨的离子和渗透环境的改变可以影响到细胞的体积和离子浓度,同时也可调整细胞外基质的合成和降解速度。关节软骨细胞对环境中的离子及渗透压非常敏感,当离子和渗透压改变时,软骨细胞会通过体积的调节,来应答这种改变。在细胞体积调节的过程中,水是重要的因素之一。A. Mobasher 和 D. Marples^[8]利用半定量分析

的方法测试人的关节软骨细胞及滑膜细胞的 AQP1 的表达,结果发现关节软骨细胞有 AQP1 的表达;Trujillo E, Gonzalez T 等^[9]的研究结果显示 AQP1 也存在于人的关节软骨中,尤其是深层的软骨细胞和滑膜细胞。

1.3 水通道蛋白与 OA 的关系

关节软骨是由细胞外基质和软骨细胞组成。细胞外基质主要是由胶原和蛋白聚糖构成,使关节面具有刚性和抗变形能力,软骨细胞负责合成细胞外基质并维持其含量^[10]。关节软骨上的水通道蛋白分布异常,软骨细胞生存的内环境被打乱,引起软骨细胞功能紊乱,软骨胶原和蛋白聚糖合成减少,导致关节软骨退变,进而诱发 OA。研究显示,水的异常转运会导致蛋白多糖的肿胀^[11],从而增加了胶原蛋白网罗自身的张力,同时降低了细胞外基质抵抗张力和剪切力的能力^[7]。目前发现表达于软骨细胞的 AQP 亚型为 AQP1 和 AQP3,这两种亚型在 OA 的发病机制中起着重要作用^[9,12-15],尤其 AQP3 与关节软骨退变密切相关^[14-15]。秦彦国等^[16]的研究结果表明 AQP3 在正常关节软骨与退变关节软骨中均有表达,且随着退变程度的增加,其表达量逐渐增加。高航飞等^[17]动物实验证明 AQP-1 的表达上调可能与软骨细胞凋亡相关,在 OA 的发病过程中 AQP-1 表达的变化可能参与了 OA 的发生、发展。

尽管 AQP 在软骨的分布与生物学功能的研究在近几年取得了一些进展,但认识还只是基本的和推测性的。对于 AQP 在软骨内分布、调节、生理和病理状态下的作用都还有待进一步研究,水通道快速转运水的功能亦为临床治疗 OA 提供了一条思路,是否可通过改变水通道以预防 OA 的发生或减轻患者症状,都有待深入研究。

2 细胞因子(CK)学说

CK 是由多种细胞产生的,通过结合相应受体调节细胞生长、分化和调控免疫应答,具有广泛调节细胞功能作用的多肽分子。研究认为:CK 是 OA 发生的重要致病因子,目前已知的相关 CK 种类繁多,下面重点就 IL-1 和 IGF 这两个方面分别做一总述。

2.1 白细胞介素 1(IL-1 β)与 OA

自从将 IL-1 的识别作为一种滑膜因子在体外诱导软骨破坏^[18]以来,关于它在驱使软骨分解反应方面已经取得很大的进展。IL-1 是由巨噬细胞、软骨细胞、滑膜细胞等多种细胞产生,有 IL-1 α 和 IL-1 β 两种亚型。早在 70 年代就有研究发现体外培养

巨噬细胞时其上清液能促进软骨的降解,并促进软骨细胞分泌金属蛋白酶。而其上清液 IL-1 主要以 IL-1 β 为主,它能抑制软骨中的聚糖蛋白^[19]和胶原合成^[20],也能上调蛋白水解酶 ADAMTS-4^[21]和基质金属蛋白酶-13 (MMP-13)^[22],而 MMP-13 在 OA 软骨破坏过程中的作用尤为重要,因为软骨细胞外基质中 90% ~ 95% 的成分是 II 型胶原,MMPS 中 MMP-13 对裂解 II 型胶原活性最强^[23];IL-1 β 可促进滑膜细胞的软骨合成并释放前列腺素 E2 (PGE2) 和促进胶原酶产生强大的促炎症作用,引起滑膜炎和骨的吸收,而形成的 PGE2 反过来又进一步加强 IL-1 对软骨的分解作用^[24]。因此证实 IL-1 在 OA 的发生中起重要作用。

2.2 胰岛素样生长因子(IGF)与 OA

胰岛素生长因子是调节软骨蛋白聚糖合成最重要的因子之一,它能与软骨细胞膜上的 IGF-1 受体结合,以旁分泌和自分泌的方式起作用,增加软骨蛋白多糖的合成,促进软骨细胞增殖及软骨基质合成代谢,抑制软骨基质降解,维持软骨内环境稳定^[25]。在此之前,蓝旭等^[26]通过实验便证明 IGF- I 的代谢可能与原发性 OA 的发病机制有关。IGF- I 促进软骨增殖分化,刺激软骨基质合成,抑制软骨细胞介导的基质分解。IGF、IGFBP(IGF 结合蛋白)、IGF 受体及相关蛋白酶在功能上有协同性^[27],因此可以把它称为 IGF 系统。OA 发生的基本原因之一可认为是与 IGF- I 水平的升高及 IGF 系统的紊乱有关。

笔者认为,在 OA 的发生发展演变的过程中,人体免疫系统中的各种细胞因子是相互作用,相互调节的,CK 对 OA 的作用是一个不断变化的复杂的过程,找出启动因子和主要致病因子还需要进一步研究。

3 细胞凋亡学说

细胞凋亡是一定生理和病理情况下,机体通过基因调控使细胞自动消亡的过程,是细胞死亡的重要形式之一。关节软骨细胞增殖和凋亡正常情况下处于动态平衡,使关节软骨在总体上保障其细胞数量及形态和功能的稳定。研究表明多种因素可引起关节软骨细胞的凋亡,关节软骨细胞的异常凋亡可引起关节软骨破坏导致 OA 等关节软骨疾病^[28]。最新的一项研究发现,在 OA 不同发病阶段和不同软骨退化区域,软骨细胞死亡可能同时包含细胞凋亡和自噬的破坏机制,自噬不同于凋亡和坏死,自噬早期,软骨细胞中可见染色质杂乱无序地凝结,细胞

质中高尔基体和内质网增多,晚期可见自体吞噬泡和细胞外基质囊泡集聚^[29]。笔者以为,随着 OA 的病理变化,我们需要进一步弄清细胞凋亡与自噬这两种机制在软骨细胞死亡中的作用与联系,即何者是主导。

4 金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)学说

金属蛋白酶是软骨基质降解最重要的酶。它是一组由细胞分泌的含有锌金属离子催化中心的肽链内切酶,近年的一些研究表明其几乎能降解除多糖以外的所有 ECM (extracellular matrix),在正常情况下,其与金属蛋白酶组织抑制因子(tissueinhibitor of metalloproteinases, TIMPs)以 1:1 不可逆结合,使 ECM 始终处于降解速度不快于更新速度的平衡过程^[30]。金属蛋白酶主要有三类:胶原酶(Collagenase)、间质溶素(Stromelysin)和明胶酶。所有这些蛋白酶都可被 TIMPs 抑制, TIMPs 分为 TIMP-1 和 TIMP-2 两种形式,由软骨细胞和其他细胞合成。TIMPs 和 MMPs 之间的平衡作用将决定蛋白酶被激活后能否起作用。OA 时, MMPs 的增加大于 TIMPs 的增加,使软骨降解超过合成,出现软骨蛋白分解,导致软骨层改变,进而引发 OA^[31]。但是 MMPs 作为一种在人体内广泛发挥作用的炎症介质,在各种炎症性病变及一些肿瘤病变中都会发生含量的异常变化,它与 OA 的相关性有待于进一步深入研究。

5 骨内压(Intraosseous pressure, IOP)增高学说

IOP 又称髓内压、骨髓压,是指髓腔内动静脉血流动力学所产生的压力,是反映骨内循环状态的重要指标。由于骨血液动力学的改变,在骨髓腔容积不变的前提下增加内容物引起压力增高,就表现为骨内压力增高。骨内压增高与 OA 疼痛密切相关, IOP 是引起膝痛的原因之一^[32,33]。Arnoldi 等^[33]研究指出,骨内压在 40mmHg 以上者有膝关节休息痛, 35mmHg 以下者不出现休息痛,骨内压高于 3.7kPa 时有膝痛发生,若低于 3.7kPa 则不会发生膝痛。骨内压增高的主要机制与静脉瘀滞学说有关^[34],以骨内静脉瘀滞为特征的骨血流动力学异常及其所致的骨内高压,可能是导致骨性关节炎的发生、发展的重要因素之一。骨内压增高并持续存在,一方面可使软骨下骨发生坏死,坏死的骨小梁在吸

收重建过程中使软骨下骨硬化梯度增加,吸收震荡能力下降,使软骨受力不均,局部压力变大,进而导致或加重软骨的损伤^[35];另一方面,许多学者认为,骨内压增高可影响到关节滑液,使滑液的 pH 值下降、成分改变,干扰并破坏软骨细胞的正常代谢,导致细胞变性坏死、胶原纤维解聚、蛋白多糖分解、软骨下骨断裂破坏和增生修复,最终产生骨性关节炎。

6 其他

血管病理变化、激素水平、基因、免疫因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 OA 的影响,当大鼠患上高脂血症后,其免疫系统、内分泌系统和血液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^[36]。Li 等^[37]研究去卵巢的 Sprague Dawley 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,认为雌激素的不足也可能是 OA 的发病机制之一。Amiable 等^[38]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(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,敲除该基因的小鼠半月板软骨的表达反而有所增加,据此认为该基因的表达产物对关节软骨可能有破坏作用,有助于 OA 的发生。Shen 等^[39]研究 OA 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(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。除此以外,OA 的发病机制还和年龄、性别因素、环境、肥胖、微量元素、内分泌紊乱等因素密切相关。

7 展望

综上所述,本文从多方面总结了 OA 的发病机理,尤其突出细胞因子和水通道蛋白。OA 的发生是由多种因素和各类因子在关节不同部位在 OA 不同阶段共同作用的结果。多种因子之间存在一定的交互性作用机制。某些因子可能还存在双向调节作用,在研究 OA 时,要将其看作是一个既独立又相互联系的整体,全面把握各类诱发因素及致病因子,从复杂的相互作用中找出规律,抓住各种因子间的主要矛盾,这将可能是 OA 基础研究的战略突破口。当今,中国是一个人口大国,现在正逐步进入老龄化时代,OA 是对中老年人危害较大的慢性疾病,目

前,对 OA 发生、发展的基础研究进展较快,虽然其发病机制存在各种假说,但近年来对 OA 的研究已深入至基因和蛋白分子水平,基因治疗的运用调控各类细胞因子成为可能,人为同时干预多个细胞因子是今后研究的主要突破口。大胆设想,如果我们明确 OA 发病的主要机制,不仅可为临床早期预测 OA 的危险性提供客观依据和为早期诊断 OA 提供可靠的生物学标志物,而且可为临床医生指导 OA 患者进行“个体化治疗”提供理论支撑,减轻甚至彻底解除患者病痛,同时还将给其家庭和社会带来一定的经济效益和社会效益^[40]。

【参 考 文 献】

- [1] Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: part II [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 1: 26-35.
- [2] Yang Chunzhang, Li Huili, Liu Shuang, et al. Water channel: from structure to function [J]. *Chinese Journal of Medicine*, 2006, 86(25): 1794.
- [3] Verkman AS. Physiological importance of aquaporin water channels [J]. *Ann Med*, 2002, 34(3): 192.
- [4] Yu HM, Sun BM, Bai Q, et al. Influence of acetazolamide on AQP1 gene expression in testis and on sperm count /motility in epididymis of rats [J]. *Arch Androl*, 2002, 48(4): 281.
- [5] Morishita Y, Sakube Y, Sasaki S, et al. Molecular mechanisms and drug development in aquaporin water channel diseases: aquaporin superfamily (superaquaporins): expansion of aquaporins restricted to multicellular organisms [J]. *J Pharmacol Sci*, 2004, 96(3): 276.
- [6] Bresnihan B, Flanagan AM. Synovium. In: Firestein GS, Budd RC, Harris EDJ, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS, editors. *Kelley's textbook of rheumatology I* [M]. Saunders Elsevier, 2009, p. 23-36.
- [7] Wright V, Dowson D, Kerr J. The structure of joints [J]. *Int Rev Connect Tissue Res*. 1973, 6: 105-125.
- [8] Mobasheri A, Marples D. Expression of the AQP-1 water channel innormal human tissues: a semiquantitative study using tissue microarray technology [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004, 286(3): C529-537.
- [9] Trujillo E, Gonzalez T, Marin R, et al. Human articular chondrocytes, synoviocytes and synovial microvessels express aquaporin water channels; upregulation of AQP1 in rheumatoid arthritis [J]. *Histol Histopathol*. 2004, 19(2): 435-444.
- [10] Cohen NP, Foster RJ, Mow VC. Comlocalization and dynamics of articular cartilage: structure, function, and maintaining healthy state [J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 1998, 28(4): 203-215.
- [11] Takata K, Matsuzaki T, Tajika Y. Aquaporins: water channel proteins of the cell membrane [J]. *Prog Histochem Cytochem*, 2004, 39(1): 1-83.
- [12] Mobasheri A, Trujillo E, Bell S, et al. Aquaporin water

- channels AQP1 and AQP3, are expressed in equine articular chondrocytes[J]. Vet J, 2004, 168(2):143-150.
- [13] Wang W, Hart PS, Piesco NP, et al. Aquaporin expression in developing human teeth and selected orofacial tissues [J]. Calcif Tissue Int, 2003, 72(3):222-227.
- [14] Meng JH, Ma XC, Li ZM, et al. Aquaporin-1 and aquaporin-3 expressions in the temporo-mandibular joint condylar cartilage after an experimentally induced osteoarthritis [J]. Chin Med J (Engl), 2007, 120(24):2191-2194.
- [15] Tang Jin, Huang Liangku, Peng Lihua, et al. Effect of low-frequency pulsed ultrasound on expression of articular cartilage and synovial aquaporin 3 in rabbit knee osteoarthritic models[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2011, 15(11):1941-1944.
- [16] Qin Yanguo, Gu Changyue, Jiang Tongwei. The differences and significance of expression and distribution of quaporin in the degenerated articular cartilage [J]. Chin J Lab Diagn, June, 2009, 6(13):802-803.
- [17] Gao Hangfei, Ren Geliang, Xu Yan, et al. Correlation between expression of aquaporins 1 and chondrocyte apoptosis in articular chondrocyte of osteoarthritis[J]. Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery, 2011, 25(3):279-284.
- [18] Dingle JT, Saklatvala J, Hembry R, et al. A cartilage catabolic factor from synovium[J]. Biochem J, 1979, 184:177-80.
- [19] Richardson DW, Dodge GR. Effects of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha on expression of matrix-related genes by cultured equine articular chondrocytes [J]. Am J Vet Res 2000, 61:624-30.
- [20] Goldring MB, Birkhead J, Sandell LJ, et al. Interleukin 1 suppresses expression of cartilage-specific types II and IX collagens and increases types I and III collagens in human chondrocytes[J]. J Clin Invest, 1988, 82:2026-37.
- [21] Tortorella MD, Burn TC, Pratta MA, et al. Purification and cloning of aggrecanase-1: a member of the ADAMTS family of proteins[J]. Science, 1999, 284:1664-6.
- [22] Mengshol JA, Vincenti MP, Coon CI, et al. Interleukin-1 induction of collagenase 3 (matrix metalloproteinase 13) gene expression in chondrocytes requires p38, c-Jun N-terminal kinase, and nuclear factor kappaB; differential regulation of collagenase 1 and collagenase 3 [J]. Arthritis Rheum 2000, 43:801-11.
- [23] Xiao R, Dong Q. Expression of MMP-13 in the Synoviocyte of osteoarthritis in human [J]. Suzhou University Med Sci, 2006, 26(5):815.
- [24] He Yaohua, Weng Xisheng, Qiu Guixing. An Investigation of the Role Played by IL-1 β and TNF- α on the Pathogenesis of Osteoarthritis of the Knee [J]. Chin J Orthop, 1999, 19(5):281.
- [25] Nixon AJ, Brower-Toland BD, Bent SJ, et al. Genetic modification of chondrocytes with insulin-like growth factor-1 enhances cartilage healing in an equine model [J]. Clin Orthop, 2007, 379:201-203.
- [26] Lan Xu, Liu Xuemei, Ge Baofeng, et al. Observation of Serum IGF-I Concentration of Primary Osteoarthritis in Guinea Pigs [J]. Orthop J Chin, 2000, 7(7):667.
- [27] Liu Jincai. Cell factor and repair of bone and cartilage [J]. Chin J Orthop, 1998, 18(4):243.
- [28] Pei Ming, Qu Miancheng, Yu Changlong, et al. Effect of Apoptosis on Pathogenesis of Osteo-arthritis [J]. Chin J Orthop, 1999, 19(3):167.
- [29] Almonte-Becerril M, Navarro-Garcia F, Gonzalez-Robles A, et al. Cell death of chondrocytes is a combination between apoptosis and autophagy during the pathogenesis of osteoarthritis within an experimental model [J]. Apoptosis, 2010, 15(5):631-638.
- [30] Van der Kraan PM, Buma P, Van Kuppevelt T, et al. Interaction of chondrocytes, extracellular matrix and growth factors: relevance for articular cartilage tissue engineering [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2002, 10(8):631-637.
- [31] Li Deda, Wang Yi, Zhang Kai, et al. Serum and synovial fluid levels of matrix metalloproteinases and its tissue inhibitor in patients with osteoarthritis [J]. China J Orthop & Trauma, 2002, 15(10):580-585.
- [32] Arnoldi CC, Linderholm H, Müssbichler H. Venous engorgement and intraosseous hypertension in osteoarthritis of the hip [J]. J Bone Joint Surg Br. 1972, 54(3):409.
- [33] Arnoldi CC, Lemperg K, Linderholm H. Intraosseous hypertension and pain in the knee [J]. J Bone Joint Surg Br, 1975, 57(3):360-363.
- [34] Xu Xuemeng, Wang Yufeng, Deng Jinfeng, et al. An Experimental Study on Change of Intraosseous Pressure of Degenerative Osteoarthritis of Rabbit Knee Joints with Tonify - kidney and Move-blood Capsule [J]. Chinese J Trad Med Traum & Orthop, 2001, 91(4):24.
- [35] Pan Haile. Research progress of osteoarthritis [J]. Japanese medicine introduction, 1999, 20(8):378.
- [36] Uchida K, Urabe K, Naruse K, et al. Hyperlipidemia and hyperinsulinemia in the spontaneous osteoarthritis mouse model, STR/Ort [J]. Exp Anita, 2009, 58(2):181-187.
- [37] 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, 35:1875-1882.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Lv Houshan, Sun Tiezheng, Liu Zhonghou. Progress in diagnosis and treatment of osteoarthritis [J]. Chin J Osteoporos, 2004, 10(1):7-22.

(收稿日期: 2015-10-13)