

· 综述 ·

骨性关节炎所致慢性持续性疼痛的发病机制

张希 刘萍^{2*}

1. 山东大学附属省立医院乳腺甲状腺外科, 山东 济南 250021

2. 山东大学附属省立医院药剂科, 山东 济南 250021

中图分类号: R684 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 02-0248-08

摘要: 在世界范围内, 骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 已成为引起肌肉骨骼疼痛和功能残疾的主要病因。尽管临床上已使用多种保守或介入治疗方法, 但是仍不能有效控制 OA 所致的疼痛。各种原因引起的慢性疼痛特别是神经病理性疼痛是最具挑战的临床医疗和公众健康问题, 给患者及其家庭乃至社会带来沉重的精神和经济负担。慢性疼痛治疗手段繁多但疗效却并不满意, 究其原因主要是对慢性疼痛的发生发展机制认识尚不足, 且已知的科研成果尚未转化为临床治疗手段。本文旨在综述 OA 所致慢性疼痛的潜在病理生理机制, 以期探讨新的有效控制 OA 痛的作用靶点, 对新药研发及新的治疗策略提供思路。

关键词: 骨性关节炎; 慢性神经病理性疼痛; 炎症性疼痛

The pathogenesis of osteoarthritis-induced chronic persistent pain

ZHANG Xi¹, LIU Ping^{2*}

1. Department of Breast and Thyroid Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan, Shandong Province, 250021, China

2. Department of Pharmacy, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan, Shandong Province 250021, China

Corresponding author: LIU Ping, Email: liupingmedicine@163.com

Abstract: Osteoarthritis (OA) is the leading cause of musculoskeletal pain and functional disability worldwide, affecting a growing number of individuals in the society. Despite various conservative and interventional treatment approaches, the overall management of the condition is still problematic, and pain, the major clinical problem of the disease, remains sub-optimally controlled. Due to a variety of causes, chronic neuropathic pain is the most challenging clinical medicine and public health problem for patients and their families, which at the same time brings the society a heavy psychological and economic burden. There are various treatments for chronic pain but none has satisfying curative effects, which is primarily due to the inadequate understanding towards the development mechanism of chronic pain, and findings of scientific research are yet to be translated into clinical treatment. The objectives of this review are to present the pathophysiologic mechanisms underlying the complexity of pain in OA and to discuss the challenges for new treatment strategies aimed to translate experimental findings into daily clinical practice.

Key words: Osteoarthritis; Chronic neuropathic pain; Inflammatory pain

骨性关节炎 (Osteoarthritis, OA) 是慢性疼痛的最常见的病因之一^[1,2]。目前, OA 内科传统治疗无法治愈。因此, 对 OA 所致的慢性疼痛的缓解和控制变得尤为重要。然而, 关于 OA 所致的疼痛的研究仍存在众多疑问。首先, 在 OA 所致的疼痛发生

及发展进程中, 哪个环节是最重要的病理因素。其次, 有关于 OA 疼痛的起源和本质的讨论。最后, 目前还不确切哪些实验模型最适合研究人类 OA 疼痛的机制。很长一段时间, OA 研究的重点主要是在透明关节软骨。然而, 骨重建和骨重塑往往发生在 OA 疾病的早期^[2]。哪些因素驱动了 OA 疾病的病理进展是我们讨论和研究的重点。虽然异常加载是 OA 病理进程的主要驱动因素^[2], 但是许多学者把研究重点放在了炎症和酶致软骨退化的病理进程中^[3]。从病理进程上, OA 的特征性改变是二型胶

*基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81300964), 中国博士后科学基金资助项目 (2014T70648), 中国博士后科学基金面上资助项目 (2013M531611), 山东省中医药科技发展计划项目 (2013-190)。

* 通讯作者: 刘萍, Email: liupingmedicine@163.com

原蛋白和软骨破坏,其中 OA 的标志性病变^[4]:滑膜炎^[2,5],和骨病变^[2,6],在 OA 疾病的晚期,所有的关节和相关的组织结构均会受累^[2,7]。OA 关节的滑膜层显示炎症细胞的浸润,其中主要以巨噬细胞和淋巴细胞为主,但巨噬细胞、T 细胞和 B 细胞所占的比例远低于这些细胞在类风湿性关节炎所占的比例^[3,5]。在 OA 的滑液中并未发现中性粒细胞,而且并没有系统性炎症的表现^[4]。目前,出现滑膜炎的病因并不清楚^[3]。虽然慢性神经病理性疼痛的神经机制和炎症机制在 OA 的病理进展中都发挥了一定的作用,但是这两种机制谁占主导地位至今仍有许多的争议。本文旨在从外周和中枢神经。

1 外周神经机制

炎症或损伤导致组织内炎症介质释放,同时伴有伤害性感受器阈值的降低,这一现象称为外周敏化(Peripheral Sensitization)^[8]。外周敏化反应了信号传导通道的阈值、动力学以及膜兴奋性的改变。这些改变反应了外周伤害性感受器传导通道的直接激活,自体敏化的产生,以及对刺激物如炎症介质的敏感化。比如,在膝关节关节炎急性炎症期,膝关节的痛觉感受器对机械刺激源的敏感性大幅度上升^[9]。在骨关节炎动物模型中,机械刺激的敏感性同样被提升。在碘乙酸(Monoiodoacetic Acid, MIA)动物模型中,机械刺激的敏感性与 MIA 注射的剂量有关^[10]。但总的来说,没有研究显示骨关节炎所致的机械刺激的敏感性增加与关节软骨的损伤有关^[11]。

关节外周感受器对机械痛阈敏感性的增加是由经典的炎症因子,比如:前列腺素、细胞因子和其他调节因子^[12]有关。以下为近几年研究新近报道的与骨关节炎痛阈敏感相关的因子:

1.1 神经生长因子(Nerve Growth Factor, NGF)

针对 NGF 作为有效缓解骨关节炎所致的疼痛已经成为了新药研发的热门靶点。临床研究显示,NGF 抗体对中重度骨关节炎病人表现出了很明显的疼痛缓解作用^[13-15]。NGF 作为热门靶点有以下几个原因^[16]:(1)NGF 是疼痛感受器发育生长过程中十分重要的生长因子。在成人中,大部分痛觉受体仍然依赖于 NGF 的作用来维持它们的结构和功能的完整性。这些神经元表达 TrkA 受体(特定的 NGF 受体)。(2)在炎症区域,几个不同类型的细胞会产生大量的 NGF,NGF 可直接作用于神经元。它能增强通过瞬时感受器电位香草酸受体 1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1, TRPV1)通

道的电流(阳离子通道通过热量和辣椒素刺激激活),从而减少了热激发阈值。在体内,应用 NGF 产生痛觉过敏,并与 NGF 或抗体融合蛋白预处理已达到有效缓解酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TrkA)受体弱化所致的炎症性痛觉过敏。(3)神经元持续暴露在 NGF 的环境中,可使 TRPV1、血管舒缓激肽受体、P2X 受体和 Na⁺通道和痛觉协调因子,如 P 物质和降钙素基因相关肽(Calcitonin gene related peptide, CGRP)的表达增加。(4)NGF 刺激炎症细胞释放炎症性化合物。因此,NGF 被认为是伤害感受器的关键分子生物学因子。

研究发现一种可溶性 NGF 受体,TrkAd5,可有效抑制 NGF 阳性阶段的疼痛,而降低肿瘤坏死因子(NGF)的表达并缓解疼痛只发生在第一阶段,提示:与 OA 相关的 NGF 上调可能不是由传统的炎症介质所导致^[17]。同样的,另一项研究发现:在 MIA 模型的最初阶段,TNF 和 IL-6 表达升高而 NGF 的表达后上调^[8]。

最近,一项双盲、对照 II 期临床试验表明:单独应用 NGF 抗体组的 OA 受试者可明显缓解关节的疼痛^[18]。但是最近有个案报道 NGF 抗体因其有严重的不良反应可能会导致其在临床应用受限^[19]。近期,有多项动物实验证实:在 OA 老鼠模型中,应用 NGF 抗体可产生持久的镇痛作用疼痛^[20-25]。

1.2 致炎细胞因子

致炎细胞因子包括白介素 IL-1、IL-17、IL-18、TNF- α 等。IL-1 包括 IL-1 α 和 IL-1 β 两种亚型。其中 IL-1 β 在骨关节炎发病机制中具有重要的作用^[26]。体外研究发现,骨关节炎滑膜组织细胞和软骨细胞培养基上清液中 IL-1 β 明显升高^[27]。IL-1 与其受体结合后,通过第二信使将信息传递至细胞内可干扰细胞的正常生理功能。而且 IL-1 可活化单核巨噬细胞,并促进 NO、前列腺素、胶原酶、基质金属蛋白酶等的产生,促进炎症的发生,导致关节破坏。IL-17,是由 CD4⁺记忆 T 淋巴细胞和单核细胞分泌的一种炎性细胞因子,与骨关节炎的发生有密切关联^[28]。IL-17 可刺激滑膜细胞炎症因子(IL-26、IL-28 等)的表达,并促进 NO 的产生,而且与肿瘤坏死因子、IL-10 具有协同作用,增加前列腺素 E2 的合成,进而促进环氧合酶 COX-2 的表达。IL-18 属于 IL-1 家属成员。其可诱导 T 淋巴细胞产生干扰素和粒细胞集落刺激因子,促进 T 细胞增值和 NK 细胞的作用,加强 FAS-L 介导的细胞毒作用,同 IL-1 类似,IL-8 同样也可以诱导基质金属蛋白酶产

生,导致关节破坏。 $\text{TNF-}\alpha$ 主要来源于单核巨噬细胞,其作用与及在机体内分布部位与 IL-1 相似,在骨关节炎患者的软骨及滑膜中均能检测出高表达的 $\text{TNF-}\alpha$ 。此外,IL-6、IL-7、IL-8、IL-16 等致炎因子也与关节炎的滑膜炎、软骨破坏有关。

2011 年, Lee YC 等人^[29] 对 26 例 OA 患者进行了相关研究。在此研究中所有受试者接受了疼痛评分实验包括:对热、冷和机械刺激的敏感性测试并留取了四个时间点的血液样本用来检测 c 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α 的水平。研究结果显示:与对照组相比,OA 患者的 IL-6 水平的上调与疼痛出现的时间点正相关。同样, Takeshita M^[30] 等人对 50 例 OA 疼痛患者的研究表明:在 OA 所致的滑膜增生组织中,感觉神经分布和炎性细胞因子的分泌与痛觉过敏密切相关。另外,一项随机、双盲、大样本临床试验^[31] 证实:使用糖皮质激素通过抑制炎症因子的表达而达到有效控制和缓解 OA 所致的慢性疼痛。应用 MIA 制造的 OA 大鼠模型所引发的关节疼痛,其最初的来源是与炎症因子分泌相关的关节炎病变组织,但随着病情的发展随之出现了神经元的损伤是引起 OA 慢性持续性疼痛的最终原因^[32]。

2 中枢神经生理学机制

2.1 中枢敏化

除了外周末梢伤害性感受器敏化外,脊髓背角伤害性突触信息传递增强也直接导致了痛觉敏感,这种现象称为中枢敏化(Central Sensitization)。强刺激从感受器传入到脊髓会立刻引起痛感觉,这种痛感觉会随伤害性刺激的存在而持续存在,且强刺激的传入可以对脊髓背角感觉形成过程进行活性依赖的功能性调节,导致疼痛的长时间持续增强,甚至在外周的伤害性刺激已经不存在的情况下,脊髓中枢仍然对来自外周的刺激产生过度反应,这就是因为发生了中枢敏化。外周伤害性感受器的传入激发神经元兴奋性增加,释放兴奋性氨基酸和神经肽类神经递质,作用于脊髓神经元突触后受体,突触后受体的激活引起细胞膜特性改变和细胞内信号传导级联反应。这一过程包括蛋白激酶(PKA 和 PKC)、钙/钙调依赖蛋白激酶(CaMK)、以及丝裂原激活蛋白激酶(MAPKs)的激活等。通过磷酸化的 NMDA 和 AMPA/红藻氨酸受体,丝氨酸/苏氨酸和酪氨酸激酶可以通过改变通道的动力学和突触后膜上受体的插入增加膜的兴奋性。细胞兴奋性和突触可塑性

的增强使得传入脊髓背根神经节的阈下刺激信号增强,从而对伤害和非伤害性刺激的反应增强,而且这一改变并不仅限于激活的突触局部,可延伸至突触周围,当发生外周损伤之后,低阈值的传入刺激作用于损伤区或超出损伤组织以外的“正常区域”均可导致疼痛的发生,分别称作诱发痛和继发性痛觉过敏。中枢敏化是炎性痛和神经病理性疼痛中痛觉过敏的主要病理基础。伤害感受信息传入后离子通道磷酸化以及受体的激活和内在化等,可即刻启动调节突触传递。但是中枢敏化的长期存在主要是由于脊髓背角神经元的转录发生持续性的改变。比如:发生外周炎症后支配炎性组织的被敏化的传入纤维首先启动中枢可塑性的改变。数小时后,脊髓背角神经元可诱导产生环氧化酶 2(COX-2),导致脊髓 PGE₂ 的合成, PGE₂ 可改变突触前后膜的兴奋性。来源于外周炎症的体液信号介导中枢 COX-2 的产生,并通过中枢神经系统(CNS)局部产生的白介素如 IL-1、13 等发挥作用。外周神经损伤后,由于损伤纤维的电压门控离子通道的表达、分布以及活性发生改变所致异位活性增加导致中枢敏化的发生。初级感觉神经元表型的改变或转换导致突触传递的中枢功能改变。背根神经节细胞除了在结构水平表达的神经递质改变以外,背根神经节细胞的亚群也会发生新的表达,这些新的表达不同于正常表达的神经递质,比如 P 物质或脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)。P 物质正常情况下只在伤害感受器才有表达,当发生炎症或神经损伤后 P 物质同样会在低阈值神经元中表达,这意味着正常情况下只有伤害感受器才会激发的中枢敏化,当发生神经损伤/炎症后,粗纤维 A β 纤维的传入也会导致中枢敏化的发生。

中枢敏化的机制非常复杂,尤其在 OA 所致的疼痛疾病中,中枢敏化机制并未研究清楚。在 OA 动物模型(MIA 化学成模和手术成模)的脊髓中, P 物质、降钙素相关基因肽含量表达均增加^[32]。从 OA 关节发出的刺激信号除了能够诱导脊髓过度兴奋外,还能使神经节中的神经病理性疼痛标志物(ATF3)表达上调。事实上,在 MIA 所致的疼痛中,小胶质细胞被激活,这就是神经病理性疼痛最经典的特征标志^[33]。

脊髓敏感往往被下行性抑制机制所削弱。应用 MIA 造模诱导的 OA 大鼠模型其体内内源性阿片肽水平升高。脊髓内注射 CB1 和 CB2 受体抑制剂可以提升脊髓神经元对机械刺激的敏感性,这预示着:

内源性阿片肽可以发挥抑制 OA 脊髓神经元过度敏感的功能^[34]。

因为,在 OA 所致的疼痛中,整个疼痛接收系统都处于敏感状态,这使我们不得不考虑中枢神经系统是否还需要作为一个治疗疼痛的药物靶点。阿片类药物抑制中枢痛觉,但这类药物通常不用于治疗 OA 所致的疼痛。传统的非甾体抗炎药非选择性抑制环氧化酶的亚型,这样前列腺素就能够被抑制,但是这种抑制作用能带来严重的副作用,诸如出血和肾毒性。自从 1999 年选择性 COX-2 药物塞来昔布上市应用后,由于它良好的抗痛敏效能而被广泛应用于临床。迄今为止,科学家们依然将抑制 COX-2 的活性作为镇痛药物研究开发的筛选指标之一。

中枢敏化作用通常由炎症、机械作用和伴随的外周敏化引发,与疼痛刺激和治疗抵抗相关^[35]。中枢敏化的机制是中枢疼痛信号神经元通路反应性增高(超敏反应),主要原因是(1)脊髓背角神经元膜兴奋性和突触传导提高;(2)下行传导系统抑制作用下降;(3)大脑感觉信号处理发生改变^[36,37]。脊髓背角神经元的膜兴奋性增高主要由神经递质谷氨酸和 P 物质的过量释放引起的,它会作用于突触后受体。这些疼痛通路会激活细胞内信号通路,引发膜受体和离子通道磷酸化作用,其中包括 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑-丙酸(AMPA)受体。这些翻译后改变(细胞内)最终会通过使激活阈值降低,而引起突触疼痛传导增强,引发细胞钙离子内流,从而帮助维持中枢敏化^[38]。参与中枢敏化的下行疼痛通路起源于中脑导水管周围灰质(PAG)和髓质。这些通路对脊髓背角神经元的突触疼痛传导具有抑制和刺激作用。下行疼痛通路中疼痛信号的增强受到了谷氨酸和天冬氨酸的介导,疼痛信号的抑制受到了去甲肾上腺素、阿片类药物和 γ -氨基丁酸的介导。5-羟色胺(5-HT)既可以刺激也可以抑制疼痛信号。这些变化的结果是中枢敏化疼痛的改变,高敏感疼痛反应包括阈刺激(痛觉过敏)和非疼痛刺激(‘痛觉超敏’)^[36,37]。除了这些疼痛特征以外,中枢敏化也常常引起对多种外周刺激的普遍反应性增高,包括机械压力、光、声和热/冷^[39,40]。此外,继发性感觉过敏患者的原发性疼痛部位会随着时间而延伸^[40]。这些改变构成了中枢敏化的临床表现,会引发原发性和继发性痛觉过敏及痛觉超敏^[40]。

有证据表明,中枢敏化与部分 OA 患者以及类风湿性关节炎和其它肌肉骨骼疾病有关^[37,41-43]。

这些证据来源于多种研究,包括流行病学研究和文献综述。一项纳入 113 名膝关节 OA 患者的队列研究运用定量感觉检查(QST)来检测中枢敏化。多变量分析结果显示,影像学上缺乏中度-重度 OA 改变表现的患者的疼痛敏感性显著增高^[44]。该作者认为,中枢敏化是造成这些患者膝关节疼痛的重要因素。一项纳入髌关节 OA 患者的病例对照研究分析了牵涉痛和皮肤敏感性改变等临床表现^[45]。该研究中利用疼痛心理学调查问卷、QST 和脑功能成像[磁共振成像(MRI)和/或点状刺激牵涉痛区域],发现 20 名髌关节 OA 患者会表现出牵涉痛。与年龄相匹配的对照组人群相比,OA 患者感觉到点状刺激的阈值显著降低,在牵涉痛区域感觉过敏;脑功能成像显示脑干部位(PAG)感觉活跃^[45]。其它的关于中枢敏化在 OA 中发挥作用的证据来自于一个纳入 36 篇研究的文献回顾[大多数是病例对照研究($n=19$)和队列研究($n=12$)]^[46]。这些研究运用了多种主观和客观参数来评估中枢敏化,包括临床表现、QST、牵涉痛、脊髓反射改变、内源性疼痛抑制功能失调和神经成像。对于约 30% 的 OA 患者,中枢敏化会引起除伤害性疼痛以外的其它临床表现^[46]。

OA 中存在的中枢敏化能够预测一些疾病特征、预后特征和共存病。首先,出现中枢敏化的患者疼痛严重程度明显增高,因此对传统的止痛药反应较差^[47]。第二点,中枢敏化可以被视作持续的外周疼痛刺激的结果^[49,50]。一旦出现中枢敏化,它就会持续存在^[49]。最后,中枢敏化的出现能够预测治疗成功的可能性降低^[49]。中枢敏化患者相比于外周疼痛患者,总体健康相关的生活质量更差,功能残疾程度更严重以及心理并发症(焦虑和抑郁)发生可能性更大^[47]。中枢敏化 OA 患者生活质量的降低与疼痛严重程度有关^[51]。

2.2 大脑机制

对人体的影像学研究发现人类某个特定的大脑区域参与了疼痛的产生。这个“大脑皮质疼痛区域”也参与了关节炎所致的疼痛^[78]。有趣的是,慢性 OA 疼痛患者像其他慢性疼痛患者一样,在丘脑的与疼痛有关的灰色的皮质区域出现了萎缩^[79]。这些变化的功能意义尚不清楚。值得注意的是,关节成形手术可有效逆转此种大脑皮质特定区域的萎缩现象^[80]。

3 全身系统对 OA 进展的影响

生理节律随着年龄增长而衰退。老化是一个影

响生理节律稳健性的内在因素^[52],生理节律基因与年龄增长以及年龄相关疾病密切相关。比如,Bmal1基因敲除小鼠会表现出早老化表型,并有广泛存在的组织学病态,包括关节疾患。研究认为这些表型由细胞衰老^[53]以及活性氧水平增高引起,使得Bmal1基因敲除小鼠的细胞更易受到氧化应激和DNA损伤的影响。Clock Δ 19突变小鼠会表现出代谢综合征表型^[54]。

利用行为学和生理学指标,例如睡眠周期、体温波动和血浆激素水平,科学家们发现在衰老过程中,动物和人类的生物周期节律会发生恶化^[55]。全身生物钟的衰退会抑制外周组织的生理节律,例如软骨^[56]和肌腱^[57]组织。该观点得到了老化皮肤研究的证实。比如,Pagani等人发现年老个体的皮肤成纤维细胞在体外拥有与年轻个体相同的生理节律^[58]。但是,将年老个体的血清与年轻或年老个体的细胞相混合培养,在生理节律同步化方面的效应明显低于将年轻个体的血清与细胞相混合^[58],这表明体内生物钟的改变背后存在全身因素的变化。内在因素,例如细胞衰老,也会引起骨骼的老化表型。老化的软骨细胞会表现出应激诱导的细胞衰老,产生白介素(IL-6, IL-1)和蛋白酶(MMPs)降解基质,进而引发OA^[59]。全身节律性的下降会通过多种途径影响OA风险因素。首先,生物钟和代谢活动之间存在密切联系^[60]。生物钟的破坏,不管是遗传引起的还是环境因素引起的,都会使肥胖发生风险增加^[61],这是代谢性OA的主要风险因素^[62]。此外,休息和活动的日循环处于中枢大脑生物钟的密切调控之下。在正常状态下,动物休息和活动周期之下的基因表达和代谢的周期变化对负重组织有益处。因此,生理节律能够确保分离关节的清理期(例如通过MMPs和ADAMTS蛋白酶)和重建期(包括TIMPs),确保这两个相反的过程不会互相干扰^[63]。尽管该假说还没有在关节组织中得到证实,但已经在皮肤组织中得到验证。在24 h中,人体皮肤会经历5个基因表达的周期变化,对增殖、躲避DNA损伤或DNA损伤后修复的反映具有不同的“窗口期”^[64]。

老化过程中生理节律精准度的下降会引起身体活动周期(大脑时钟控制)和关节组织的最佳生理周期(局部时钟控制)发生偏差。因此,局部的关节组织会对节律变化(例如每天运动产生的机械负荷)产生不正确的反应。这会导致对损伤的敏感性增高。目前关于倒班工人是否处于OA发生的高风

险中仍然未知。但是,研究发现具有“长期时差”的小鼠更容易发生OA样软骨退变,这也表明生物节律紊乱在OA发展中发挥着重要的作用^[65]。因为倒班工作和时差是混杂的系统 and 代谢因素,这使得很难区分是首要原因还是次要原因。我们研究小组曾经建立了一个条件性关节生物钟消失的小鼠动物模型(在一个有节律的身体环境中)^[66]。发现软骨细胞中BMAL1的减少会引起基因表达的异常,表明生物节律在软骨健康中发挥着重要的作用^[67]。科学家们已经建立了针对几乎每个生物钟基因的总或条件性生物节律突变动物模型。因此,我们能够检测这些动物模型的OA易感性(BOX 1)。这项研究还能够帮助梳理出OA发病机制中的基因特异性的和生物节律相关的效应。

老化过程是怎样破坏中枢和外周生理节律仍然未知;但是,许多实验性研究表明,SIRT1(一种与老化、应激反应和能量代谢有关的蛋白脱乙酰酶)对于老化有关的中枢和外周生理节律功能的下降来说十分关键。SIRT1 mRNA和蛋白表达水平在老化和OA过程中表达下调^[68,69],SIRT1表达的下降会加剧小鼠OA^[70,71]。有趣的是,年龄相关的SIRT1表达水平的下降也是生理节律紊乱的一个重要原因^[72]。在软骨和肝脏中,控制SIRT1基质NAD⁺合成的限速酶Nampt基因的表达水平也存在生理节律^[56,73]。该生物钟控制的调节作用会引起NAMPT酶活性的节律性动荡^[73-76]。在年老的大脑和关节组织中,SIRT1表达水平的变化和生物钟的破坏会互相影响,从而提高OA易感性;SIRT1活性下降会抑制分子时钟;相反地,NAMPT表达水平的生理节律的破坏会损害SIRT1活性。未来还需要进一步研究评估关节老化和OA进展中的这些因素之间的相互作用(BOX 1)。

4 展望

OA的发病机制并不是单一的,而是复杂的、多因素的交织结构。机制研究已由宏观的生物力学发展到微观的细胞因子水平,再到目前的基因水平,但仍不十分明确。而骨性关节炎的治疗也是一个棘手问题,一般用药对骨性增生改变的疗效并不明显,而关节置换存在着费用大、风险性高、假体容易出现等问题等。在本文中,我们洞察了OA所致疼痛发生的潜在来源和神经机制。但OA疼痛的确切机制仍不明确。这也意味着定义在不同的阶段OA疼痛的性质定位(炎症性疼痛,神经病理性疼痛,或其他性质

的疼痛),这样可能会为我们提供一个合理的使用不同类型的药物或非药物治疗的治疗方案。

【参 考 文 献】

- [1] Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, 2006, 10(4):287-287.
- [2] Felson D T. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 2009, 11(1):1-11.
- [3] Kontinen Y T, Sillat T, Barreto G, et al. Editorial: Osteoarthritis as an autoinflammatory disease caused by chondrocyte-mediated inflammatory responses. *Arthritis & Rheumatism*, 2012, 64(3):613-616.
- [4] Abramson S B. Inflammation in osteoarthritis. *Journal of Rheumatology Supplement*, 2004, 70(70):70-76.
- [5] Jan B, Blom A B, Shane W, et al. The role of synovial macrophages and macrophage-produced mediators in driving inflammatory and destructive responses in osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 2010, 62(3):647-657.
- [6] Zhang Y, Nevitt M, Niu J, et al. Fluctuation of knee pain and changes in bone marrow lesions, effusions, and synovitis on magnetic resonance imaging. *Arthritis & Rheumatism*, 2011, 63(3):691-699.
- [7] van Weeren P R, de Grauw J C. Pain in osteoarthritis. *Veterinary Clinics of North America Equine Practice*, 2010, 26(3):619-642.
- [8] Orita S, Ishikawa T, Miyagi M, et al. Pain-related sensory innervation in monoiodoacetate-induced osteoarthritis in rat knees that gradually develops neuronal injury in addition to inflammatory pain. *Bmc Musculoskeletal Disorders*, 2011, 12(1):1-12.
- [9] Schaible H G, Richter F, Ebersberger A, et al. Joint pain. *Experimental Brain Research*, 2009, 196(1):153-162.
- [10] Schuelert N, McDougall J J. Grading of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis reveals a concentration-dependent sensitization of nociceptors in the knee joint of the rat. *Neuroscience Letters*, 2009, 465(2):184-188.
- [11] McDougall J J, Andruski B, Schuelert N, et al. Unravelling the relationship between age, nociception and joint destruction in naturally occurring osteoarthritis of Dunkin Hartley guinea pigs. *Pain*, 2009, 141(3):222-232.
- [12] Schaible H G, Ebersberger A, Natura G. Update on peripheral mechanisms of pain: beyond prostaglandins and cytokines. *Arthritis Research & Therapy*, 2011, 13(2):173-174.
- [13] Lane N E, Schnitzer T J, Birbara C A, et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine*, 2010, 363(16):1521-1531.
- [14] Nagashima H, Suzuki M, Araki S, et al. Preliminary assessment of the safety and efficacy of tanezumab in Japanese patients with moderate to severe osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, dose-escalation, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:1405-1412.
- [15] Schnitzer T J, Lane N E, Birbara C, et al. Long-term open-label study of tanezumab for moderate to severe osteoarthritic knee pain. *Osteoarthritis & Cartilage*, 2011, 19(6):639-646.
- [16] Bennett D. NGF, Sensitization of Nociceptors. Springer Berlin Heidelberg, 2007.
- [17] McNamee K E, Burleigh A, Gompels L L, et al. Treatment of murine osteoarthritis with TrkA5 reveals a pivotal role for nerve growth factor in non-inflammatory joint pain. *Pain*, 2010, 149(2):386-392.
- [18] Mayorga A J, Wang S, Kelly K M, et al. Efficacy and safety of fulranumab as monotherapy in patients with moderate to severe, chronic knee pain of primary osteoarthritis: a randomised, placebo-and active-controlled trial. *International Journal of Clinical Practice*, 2016, 70(6):493-505.
- [19] Hochberg M C. Serious joint-related adverse events in randomized controlled trials of anti-nerve growth factor monoclonal antibodies. *Osteoarthritis & Cartilage*, 2015, 23:S18-S21.
- [20] Sagar D R, Nwosu L, Walsh D A, et al. Dissecting the contribution of knee joint NGF to spinal nociceptive sensitization in a model of OA pain in the rat. *Osteoarthritis & Cartilage*, 2015, 5(6):906-913.
- [21] Ishikawa G, Koya Y, Tanaka H, et al. Long-term analgesic effect of a single dose of anti-NGF antibody on pain during motion without notable suppression of joint edema and lesion in a rat model of osteoarthritis. *Osteoarthritis & Cartilage*, 2015, 23(6):925-932.
- [22] Nwosu L N, Mapp P I, Chapman V, et al. Blocking the tropomyosin receptor kinase A (TrkA) receptor inhibits pain behaviour in two rat models of osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016, 75(6):1246-1254.
- [23] Ke R, Xin L, Kroin J S, et al. PKCδ null mutations in a mouse model of osteoarthritis alter osteoarthritic pain independently of joint pathology by augmenting NGF/TrkA-induced axonal outgrowth. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016.
- [24] Xu L, Nwosu L N, Burston J J, et al. The anti-NGF antibody muMab 911 both prevents and reverses pain behaviour and subchondral osteoclast numbers in a rat model of osteoarthritis pain. *Osteoarthritis & Cartilage*, 2016, 24(9):1587-1595.
- [25] Ashraf S, Mapp P I, Burston J, et al. Augmented pain behavioural responses to intra-articular injection of nerve growth factor in two animal models of osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, 73(9):1710-1718.
- [26] Shen S, Guo J, Luo Y, et al. Functional proteomics revealed IL-1β amplifies TNF downstream protein signals in human synoviocytes in a TNF-independent manner. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2014, 450(1):538-544.
- [27] 郑柏生, 李锋生. 骨关节炎患者骨桥蛋白、IL-1β 表达水平及意义. *临床合理用药杂志*, 2014(23):1-3.
- Zheng Bo-sheng, Li Feng-sheng. OPN, IL-1 Beta Change and

- Significance of the Expression Level in Patients of OA. *Chin J of Clinical Rational Drug Use*, 2014, 7(8B):1-2.
- [28] Cai L, Yin J, Starovasnik M A, et al. Pathways by which interleukin 17 induces articular cartilage breakdown in vitro and in vivo. *Cytokine*, 2001, 16(1):10-21.
- [29] Lee Y C, Lu B, Bathon J M, et al. Pain sensitivity and pain reactivity in osteoarthritis. *Arthritis Care & Research*, 2011, 63(3):320-327.
- [30] Takeshita M, Nakamura J, Ohtori S, et al. Sensory innervation and inflammatory cytokines in hypertrophic synovia associated with pain transmission in osteoarthritis of the hip: a case-control study. *Rheumatology*, 2012, 51(10):1790-1795.
- [31] Abou-Raya A, Abou-Raya S, Khadrawi T, et al. Effect of low-dose oral prednisolone on symptoms and systemic inflammation in older adults with moderate to severe knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of Rheumatology*, 2014, 41(1):53-59.
- [32] Orita S, Ishikawa T, Miyagi M, et al. Pain-related sensory innervation in monoiodoacetate-induced osteoarthritis in rat knees that gradually develops neuronal injury in addition to inflammatory pain. *Bmc Musculoskeletal Disorders*, 2011, 12(1):1-12.
- [33] Ferland C E, Laverty S, Beaudry F, et al. Gait analysis and pain response of two rodent models of osteoarthritis. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 2011, 97(3):603-610.
- [34] Sagar D R, Staniaszek L E, Okine B N, et al. Tonic modulation of spinal hyperexcitability by the endocannabinoid receptor system in a rat model of osteoarthritis pain. *Arthritis & Rheumatism*, 2010, 62(12):3666-3676.
- [35] Dworkin R H, Backonja M, Rowbotham M C, et al. Advances in Neuropathic Pain: Diagnosis, Mechanisms, and Treatment Recommendations. *Arch Neurol*. 2003;60:1524-1534.
- [36] Cj L A W. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *Journal of Pain Official Journal of the American Pain Society*, 2009, 10(9):895-926.
- [37] Woolf C J. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 2010, 152(3 Suppl):S2-15.
- [38] Argoff CR. The pathophysiology of pain: focus on central sensitization. *Pain Med News*. 2008;July/August:16-17.
- [39] Akinci A, Shaker M A, Chang M H, et al. Predictive factors and clinical biomarkers for treatment in patients with chronic pain caused by osteoarthritis with a central sensitisation component. *International Journal of Clinical Practice*, 2015, 70(1):31-44.
- [40] Nijs J, Houdenhove B V, Oostendorp R. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Manual Therapy*, 2010, 15(2):135-141.
- [41] ángel Oteo-Álvaro MD, Ruiz-Ibán M A, Miguens X, et al. High Prevalence of Neuropathic Pain Features in Patients with Knee Osteoarthritis: A Cross-Sectional Study. *Pain Practice the Official Journal of World Institute of Pain*, 2014, 15(7):618-626.
- [42] Rui V D, Raphael J H, Dimitroulas T, et al. Osteoarthritis pain has a significant neuropathic component: an exploratory in vivo patient model. *Rheumatology International*, 2013, 34(3):315-320.
- [43] Meeus M, Vervisch S, Clerck L S D, et al. Central sensitization in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Seminars in Arthritis & Rheumatism*, 2012, 41(4):556-567.
- [44] Finan P H, Buenaver L F, Bounds S C, et al. Discordance between pain and radiographic severity in knee osteoarthritis: Findings from quantitative sensory testing of central sensitization. *Arthritis & Rheumatism*, 2013, 65(2):363-372.
- [45] Gwilym S E, Keltner J R, Warnaby C E, et al. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients. *Arthritis & Rheumatism*, 2009, 61(9):1226-1234.
- [46] Lluch E, Torres R, Nijs J, et al. Evidence for central sensitization in patients with osteoarthritis pain: A systematic literature review. *European Journal of Pain*, 2014, 18(10):1367-1375.
- [47] KM Smart, C Blake, A Staines, C Doody. Self-reported pain severity, quality of life, disability, anxiety and depression in patients classified with 'nociceptive', 'peripheral neuropathic' and 'central sensitisation' pain. The discriminant validity of mechanisms-based classifications of low back. *Manual Therapy*, 2011, 17(2):119-125.
- [48] Berenbaum F, Meng Q J. The brain-joint axis in osteoarthritis: nerves, circadian clocks and beyond. *Nature Reviews Rheumatology*, 2016, 12:508-516.
- [49] Lluch G E, Nijs J, Torrescuco R, et al. Pain treatment for patients with osteoarthritis and central sensitization. *Physical Therapy*, 2013, 93(6):842-851.
- [50] Suokas A K, Walsh D A, McWilliams D F, et al. Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis & Cartilage*, 2012, 20(10):1075-1085.
- [51] Rakel B, Vance C, Zimmerman M B, et al. Mechanical hyperalgesia and reduced quality of life occur in people with mild knee osteoarthritis pain. *Clinical Journal of Pain*, 2015, 31(4):315-322.
- [52] Brown S A, Pagani L, Cajochen C, et al. Systemic and cellular reflections on ageing and the circadian oscillator: a mini-review. *Gerontology*, 2011, 57(5):427-434.
- [53] Khapre R V, Kondratova A A, Susova O, et al. Circadian clock protein BMAL1 regulates cellular senescence in vivo. *Cell Cycle*, 2011, 10(23):4162-4169.
- [54] Turek F W, Joshu C, Kohsaka A, et al. Obesity and Metabolic Syndrome in Circadian Clock Mutant Mice. *Science*, 2005, 308(5724):1043-1045.
- [55] Brown S A, Schmitt K, Eckert A. Aging and Circadian Disruption: Causes and Effects. *Aging*, 2011, 3(8):813-817.
- [56] Gossan N, Zeef L, Hensman J, et al. The Circadian Clock in

- Murine Chondrocytes Regulates Genes Controlling Key Aspects of Cartilage Homeostasis. *Arthritis & Rheumatism*, 2013, 65(9): 2334-2345.
- [57] Yeung C Y, Gossan N, Lu Y, et al. Gremlin-2 is a BMP antagonist that is regulated by the circadian clock. *Scientific Reports*, 2014, 4(7503):182-182.
- [58] Pagani L, Schmitt K, Meier F, et al. Serum factors in older individuals change cellular clock properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, 108(17):7218-7223.
- [59] Anderson A S, Loeser R F. Why is osteoarthritis an age-related disease? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2010, 24(1):15-26.
- [60] Bass J. Circadian topology of metabolism. *Nature*, 2012, 491(7424):348-356.
- [61] Shi S Q, Ansari T S, McGuinness O, et al. Circadian Disruption Leads to Insulin Resistance and Obesity. *Current Biology* Cb, 2013, 23(5):372-381.
- [62] Zhuo Q, Yang W, Chen J, et al. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 2012, 8(12):729-737.
- [63] Vignon E, Broquet P, Mathieu P, et al. Histaminergic H1, serotonergic, beta adrenergic and dopaminergic receptors in human osteoarthritic cartilage. *Biochemistry International*, 1990, 20(2):251-255.
- [64] Bhosale A M, Richardson J B. Articular cartilage: structure, injuries and review of management. *British Medical Bulletin*, 2008, 87(87):77-95.
- [65] Kc R, Li X, Voigt R M, et al. Environmental Disruption of Circadian Rhythm Predisposes Mice to Osteoarthritis-Like Changes in Knee Joint. *Journal of Cellular Physiology*, 2015, 230(9):2174-2183.
- [66] Dudek M, Gossan N, Yang N, et al. The chondrocyte clock gene Bmal1 controls cartilage homeostasis and integrity. *J Clin Invest*, 2016 Jan;126(1):365-376.
- [67] Matsushita T, Sasaki H, Takayama K, et al. The overexpression of SIRT1 inhibited osteoarthritic gene expression changes induced by interleukin-1 β in human chondrocytes. *Journal of Orthopaedic Research Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, 2013, 31(4):531-537.
- [68] Matsuzaki T. Disruption of Sirt1 in chondrocytes causes accelerated progression of osteoarthritis under mechanical stress and during ageing in mice. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, 73(7):1397-1404.
- [69] Gabay O, Oppenheimer H, Meir H, et al. Increased apoptotic chondrocytes in articular cartilage from adult heterozygous Sirt1 mice. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2012, 71(4):613-616.
- [70] Gabay O, Sanchez C, Dvir-Ginzberg M, et al. Sirtuin 1 enzymatic activity is required for cartilage homeostasis in vivo in a mouse model. *Arthritis & Rheumatism*, 2013, 65(1):159-166.
- [71] Chang H C, Guarente L. SIRT1 Mediates Central Circadian Control in the SCN by a Mechanism that Decays with Aging. *Cell*, 2013, 153(7):1448-1460.
- [72] Ramsey K M, Yoshino J, Brace C S, et al. Circadian Clock Feedback Cycle Through NAMPT-Mediated NAD⁺ Biosynthesis. *Science*, 2009, 324(5927):651-654.
- [73] Nakahata Y, Kaluzova M, Grimaldi B, et al. The NAD⁺-Dependent Deacetylase SIRT1 Modulates CLOCK-Mediated Chromatin Remodeling and Circadian Control. *Cell*, 2008, 134(2):329-340.
- [74] Nakahata Y, Sahar S, Astarita G, et al. Circadian control of the NAD⁺ salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Science*, 2009, 324(5927):654-657.
- [75] Asher G, Gatfield D, Stratmann M, et al. SIRT1 Regulates Circadian Clock Gene Expression through PER2 Deacetylation. *Cell*, 2008, 134(2):317-328.
- [76] Kulkarni B, Bentley D E, Elliott R, et al. Arthritic pain is processed in brain areas concerned with emotions and fear. *Arthritis & Rheumatism*, 2007, 56(4):1345-1354.

(收稿日期:2016-07-18;修回日期:2016-10-13)