

创伤性踝关节炎相关机制及治疗研究

郭 达, 吕松岑

(哈尔滨医科大学附属第二医院骨四科, 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要:创伤性踝关节炎是以关节剧烈疼痛、活动严重受限为主要临床表现的骨关节炎,其特点为关节损伤和软骨退变。目前对于创伤性踝关节炎的研究较少,其确切机制尚不明确。对于创伤性踝关节炎的治疗主要以外科手术为主,而一些新型治疗理念也不断被接受。本文从影响创伤性踝关节炎的物理及生理因素两方面阐述其相关机制,包括骨折能量分布、踝关节生物力学、促炎细胞因子和代谢物的作用,同时根据发病机制提出抑制氧化、细胞因子抑制、组织工程的临床治疗思路作一综述。

关键词:创伤性踝关节炎;骨折;炎症因子;生物工程

中图分类号:R684.3

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.01.018

文章编号:1006-1959(2020)01-0054-03

Study on the Related Mechanism and Treatment of Traumatic Ankle Arthritis

GUO Da, Lyu Song-cen

(Department of Orthopaedics, Subject Four, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang, China)

Abstract: Traumatic ankle arthritis is osteoarthritis whose main clinical manifestations are severe joint pain and severely restricted movement. It is characterized by joint damage and cartilage degeneration. There are few studies on traumatic ankle arthritis, and the exact mechanism is not clear. The treatment of traumatic ankle arthritis is mainly surgical, and some new treatment concepts have been continuously accepted. This article describes the related mechanisms from physical and physiological factors affecting traumatic ankle arthritis, including fracture energy distribution, ankle biomechanics, proinflammatory cytokines and metabolites, and proposes inhibition of oxidation and cytokines according to the pathogenesis. The clinical treatment ideas of inhibition and tissue engineering are reviewed.

Key words: Traumatic ankle arthritis; Fracture; Inflammatory factors; Bioengineering

创伤性踝关节炎(trumatic ankle arthritis)是由创伤引起的以关节软骨退化变性和继发软骨增生、骨化为主要病理变化的疾病,疾病进展至中晚期可导致踝关节的疼痛、僵硬及活动功能受限,严重影响患者生活质量^[1]。目前,踝关节骨折导致软骨损伤和韧带不稳定被认为是引起踝关节炎的最常见的原因。有研究表明^[2],一些生物学因素可能在创伤性踝关节炎的发病机制和治疗中具有重要意义,但确切的机制尚不清楚,因此,充分了解其相关机制对于选择正确的治疗方案及发现新的诊疗手段具有重要意义。根据创伤性踝关节炎严重程度不同,治疗方式也不同,目前临床主要以外科手术为主,随着医学的不断进步,越来越多的新型理念不断提出。本文从创伤性踝关节炎的发病机制、临床治疗思路作一综述,旨在为临床治疗该疾病提供参考依据。

1 创伤性踝关节炎的发病机制

1.1 影响创伤性踝关节炎的物理因素

1.1.1 骨折能量与骨折复位 骨折消耗的能量(即骨折能量)和关节面受累量是骨折严重程度的物理表现,可以用来评估损伤程度。有研究表明,骨折严重程度指标与创伤性踝关节炎发生率显著相关^[3]。该观点为胫骨 Pilon 骨折和胫骨平台骨折中创伤性踝关节炎发生率差异提供了理论支撑。胫骨 Pilon 骨折与胫骨平台骨折损伤机制相似,但胫骨 Pilon 骨折

折发展成创伤性踝关节炎的风险更高^[4]。关节大小、形态和关节面都会影响这些骨折的创伤性踝关节炎发生率。然而,胫骨平台的关节面(约 1200 mm²)比胫骨 Pilon(约 600 mm²)大得多,因此,胫距关节单位面积向关节内组织传递的能量可能高于胫距股骨关节。研究表明^[5],与平台骨折相比,胫骨 Pilon 骨折中吸收的能量更大,而这种高密度能量可导致更多的软骨细胞损伤和死亡。术后骨关节炎的发生率、骨折类型和骨折复位的情况决定手术是否成功。Ru-bio-Suarez JC 等^[6]通过对 137 例骨折进行 7 年回顾性研究,结果显示未达到解剖复位与骨不连和创伤性踝关节炎的高发生率有关。因此,良好的解剖复位可以降低创伤性踝关节炎的发生,努力恢复关节的协调性,提高手术成功率。

1.1.2 踝关节生物力学性质 踝关节与膝关节的解剖结构差异明显,膝关节骨性关节炎的机制及生物力学性质研究的较为透彻,与之相比,创伤性踝关节炎的发展在关节的代谢、关节表面厚度和生物力学性质上存在明显差异。与膝关节软骨细胞相比,踝关节软骨细胞中蛋白聚糖的含量和胶原的周转率有所增加,这种差异可能使其适应和改造关节磨损,进而降低关节炎的发生^[7]。Aurich M 等^[8]研究证实,在骨关节炎疾病进展中,受损踝关节中胶原合成增加,而膝关节中的胶原不断降解。且由于 BMP-7 的影响,踝关节软骨细胞更能耐受白细胞介素-1b(IL-1b)或纤维连接素的分解代谢作用^[9]。此外,踝关节软骨比膝关节软骨更硬、更薄,其软骨特性可使踝关节骨节

作者简介:郭达(1993.7-),男,黑龙江哈尔滨人,硕士研究生,主要从事关节外科与运动医学的研究

通讯作者:吕松岑(1965.9-),男,黑龙江哈尔滨人,博士,主任医师,主要从事关节外科与运动医学的研究

炎的发生率较低,更加具有抗压能力^[10]。

1.2 影响创伤性踝关节炎的生理因素

1.2.1 关节内微环境 越来越多的研究表明,关节内微环境对创伤性踝关节炎有一定影响。有研究表明^[11],骨关节炎关节的微环境(涉及软骨、软骨下骨和滑膜)呈现出较为明显的炎症状态,且踝关节骨折后滑膜液中存在促炎和氧化的微环境。Adams SB 等^[12]通过对 21 例踝关节骨折患者的踝关节内细胞因子和基质金属蛋白酶(MMPs)的含量进行测定,其中细胞因子的作用可使关节内产生炎症反应,而 MMPs 可引起氧化物及超氧化物的产生,结果显示踝关节骨折后细胞因子和 MMPs 的含量明显升高,说明受伤后踝关节滑膜液中存在持续的炎症和氧化环境。Coleman MC 等^[13]研究表明,不同的信号和酶可能在典型的炎症、线粒体丢失和软骨细胞死亡等关节炎和关节创伤的反应中发挥重要作用。以上研究结果均证实了炎症和生物途径在创伤性踝关节炎中的作用;此外,不同的信号和酶参与的通路可作为非手术治疗的潜在靶点。

1.2.2 代谢产物和脂质代谢产物的水平 代谢产物和脂质代谢产物的水平有助于更好地理解生物系统对基因型、表型和环境变化的反应,而在创伤性踝关节炎中代谢产物的水平可能会产生变化。滑膜液是软骨细胞和滑膜细胞代谢产物的储存库,滑液样本可以显示关节内环境任何时间的整体状况。代谢产物反映了生物系统中发生的急性或实时的变化,使滑膜代谢谱成为一种理想的技术,可确定发生的创伤性踝关节损伤后关节内的环境的变化^[14]。关节内结构是由滑液中的脂质润滑的,而这些脂质与关节炎的发生有关。特定的脂质又与关节内各种结构的损害相关。Kosinska MK 等^[15]研究表明,当关节内其他结构发生损伤时,关节内甘油三酯水平降低,而磷脂水平升高。Leimer EM 等^[16]研究表明,关节内骨折的严重程度与脂质代谢物和分泌细胞因子间存在显著相关性。

1.2.3 炎症因子 关节内炎症反应在创伤性踝关节炎的发生发展中起着重要作用。Adams SB 等^[12]研究表明,与健侧相比,踝关节细胞因子(GM-CSF、IL-10、IL-1b、IL-6、IL-8、TNF- α)和 MMPs(MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-9 和 MMP-10)显著增加,在踝关节骨折后 8-40 d 内达到高峰;而 IL-6、IL-8 和 MMP-1、MMP-2 和 MMP-3 在骨折完全愈合后仍处于较高水平,表明在踝关节骨折愈合后的关节内仍存较高浓度的炎症分子。IL-6 和 IL-8 被分类为抗炎和促炎细胞因子,其作为关节破坏的标志物,可能在创伤性踝关节炎的发展中发挥重要作用。

2 创伤性踝关节炎临床治疗思路

2.1 抑制氧化 诸多研究表明,活性氧(ROS)是骨关节炎发生发展的重要原因。高冲击负荷和损伤软骨细胞中 ROS 水平的升高可诱导氧化应激,从而导致细胞氧化并破坏细胞的稳态^[17]。MMPs 在关节软骨破坏中起着重要作用,Chung HY 等^[18]研究表明,踝关节骨折患者其血清 MMP-3 和 MMP-13 明显升高,其机制可能为 MMPs 产生过量的 ROS 和超氧化物,这些产物随后激活转录因子,使各种促炎细胞因子和趋化因子在信号通路下游表达,因此造成其指标升高。Qiu L 等^[19]研究表明,黄酮类化合物等抗氧化剂能够通过减少 ROS(超氧阴离子、羟基自由基和过氧硝酸盐)的生成来减轻大鼠的骨关节炎;IL-1b 水平抑制了类黄酮化合物诱导 NO、MMP-3 和 MMP-13;同时,结果发现线粒体功能障碍与软骨细胞损伤和骨关节炎有关。这些发现为创伤性踝关节炎提供了一条可行的治疗途径。

2.2 细胞因子抑制 炎症小体、细胞因子和骨关节炎发病机制之间的关系一直是临床研究的热点。越来越多的研究表明,白细胞介素合成水平的增高在创伤性踝关节炎进展中起着重要作用。Olson SA 等^[20]研究发现,在 IL-1b 受体拮抗剂作用下,IL-1b 作用减弱,限制了损伤后炎症反应,因此降低了创伤性踝关节炎的发生率。Furman BD 等^[21]研究表明,与未治疗组相比,关节内注射 IL-1Ra 可显著降低软骨的变性。Kimmerling KA 等^[22]研究探讨了关节内 IL-1Ra 损伤后预防关节炎发生的机制,结果进一步阐明了关节内细胞因子抑制剂对预防或干预骨关节炎退行性变的作用,为潜在的生物干预提供了强有力的证据,可作为创伤性踝关节炎的潜在治疗手段。

2.3 组织工程 近年来,干细胞组织工程在关节损伤治疗中的应用显著增加。骨髓来源的间充质干细胞和脂肪来源的间充质干细胞的移植在与软骨损伤相关疾病的治疗的相关研究一直处于前沿。在软骨修复方面,无需移植诱导细胞归巢也取得了显著的成功^[23]。研究发现^[24],关节软骨中的干细胞/祖细胞、软骨源性祖细胞(CPCs)能在晚期骨关节炎中修复组织。Seol D 等^[25]研究表明,关节软骨中的干细胞能对各种细胞因子和趋化因子产生反应,向受损软骨组织迁移,并对软骨缺损进行修复。尽管 CPCs 再生关节软骨的证据尚不充分,但有望将干细胞和组织工程运用到软骨修复,以减少创伤性踝关节炎的进展。

3 总结

创伤性踝关节炎是骨科中的常见病、多发病,目前其发病机制尚不明确,多认为与物理因素,如骨折能量与骨折复位、踝关节生物力学性质及生理因素,

如关节内微环境、代谢产物和脂质代谢产物的水平、炎症因子有关。创伤性踝关节炎的治疗主要以缓解疼痛和恢复踝关节功能为目的,其中抑制氧化在创伤性踝关节炎发生发展中具有重要,因其具有独特活性的踝关节炎性细胞因子,可作为创伤性踝关节炎的潜在治疗手段。此外细胞因子抑制通过增强受损的踝关节软骨细胞的募集和分化来促进组织修复,对预防或干预创伤性踝关节炎退行性变具有一定作用;而干细胞组织工程在关节损伤治疗仍有待进一步的研究证实。根据发病机制提出抑制氧化,细胞因子抑制、组织工程的临床治疗思路可为生物干预逆转骨关节炎的进展提供参考依据。

参考文献:

- [1]Delco ML,Kennedy JG,Bonassar LJ.Post-traumatic osteoarthritis of the ankle:A distinct clinical entity requiring new research approaches[J].J Orthop Res,2017,35(3):440-453.
- [2]Phen HM,Schenker ML.Minimizing Posttraumatic Osteoarthritis After High-Energy Intra-Articular Fracture[J].Orthop Clin North Am,2019,50(4):433-443.
- [3]Anderson DD,Kilburg AT,Thomas TP,et al.Expedited CT-Based Methods for Evaluating Fracture Severity to Assess Risk of Post-Traumatic Osteoarthritis After Articular Fractures[J].Iowa Orthop J,2016(36):46-52.
- [4]Aurich M,Koenig V,Hofmann G.Comminuted intraarticular fractures of the tibial plateau lead to posttraumatic osteoarthritis of the knee:Current treatment review[J].Asian J Surg,2018,41(2):99-105.
- [5]Dibbern K,Kempton LB,Higgins TF,et al.Fractures of the tibial plateau involve similar energies as the tibial pilon but greater articular surface involvement[J].J Orthop Res,2017,35(3):618-624.
- [6]Rubio-Suarez JC,Carbonell-Escobar R,Rodriguez-Merchan EC,et al.Fractures of the tibial pilon treated by open reduction and internal fixation (locking compression plate-less invasive stabilising system):Complications and sequelae [J].Injury,2018,49(Suppl 2):S60-S64.
- [7]Huch K.Knee and ankle:human joints with different susceptibility to osteoarthritis reveal different cartilage cellularity and matrix synthesis in vitro[J].Arch Orthop Trauma Surg,2001,121(6):301-306.
- [8]Aurich M,Squires GR,Reiner A,et al.Differential matrix degradation and turnover in early cartilage lesions of human knee and ankle joints[J].Arthritis Rheum,2005,52(1):112-119.
- [9]Hendren L,Beeson P.A review of the differences between normal and osteoarthritis articular cartilage in human knee and ankle joints[J].Foot (Edinb),2009,19(3):171-176.
- [10]Oinas J,Ronkainen AP,Rieppo L,et al.Composition,structure and tensile biomechanical properties of equine articular cartilage during growth and maturation [J].Scientific Reports,2018,8(1):11357.
- [11]Adams SB,Reilly RM,Huebner JL,et al.Time-Dependent Effects on Synovial Fluid Composition During the Acute Phase of Human Intra-articular Ankle Fracture [J].Foot Ankle Int,2017,38(10):1055-1063.
- [12]Adams SB,Leimer EM,Setton LA,et al.Inflammatory Microenvironment Persists After Bone Healing in Intra-articular Ankle Fractures[J].Foot Ankle Int,2017,38(5):479-484.
- [13]Coleman MC,Brouillette MJ,Andresen NS,et al.Differential Effects of Superoxide Dismutase Mimetics after Mechanical Overload of Articular Cartilage[J].Antioxidants,2017,6(4):98.
- [14]Atik OS.The role of metabolomics in osteoarthritis for early diagnosis,monitoring prognosis and treatment [J].Eklem Hastalik Cerrahisi,2015,26(1):1.
- [15]Kosinska MK,Liebisch G,Lochnit G,et al.A lipidomic study of phospholipid classes and species in human synovial fluid[J].Arthritis&Rheumatism,2014,65(9):2323-2333.
- [16]Leimer EM,Pappan KL,Nettles DL,et al.Lipid profile of human synovial fluid following intra-articular ankle fracture [J].J Orthop Res,2017,35(3):657-666.
- [17]Bolduc JA,Collins JA.Reactive oxygen species,aging and articular cartilage homeostasis [J].Free radical Biology&Medicine,2019,132(20):73-82.
- [18]Chung HY,Cesari M,Anton S,et al.Molecular inflammation: Underpinnings of aging and age-related diseases[J].Ageing Research Reviews,2009,8(1):18-30.
- [19]Qiu L,Luo Y,Chen X.Quercetin attenuates mitochondrial dysfunction and biogenesis via upregulated AMPK/SIRT1 signaling pathway in OA rats [J].Biomedicine&Pharmacotherapy,2018(103):1585-1591.
- [20]Olson SA,Furman BD,Kraus VB,et al.Therapeutic opportunities to prevent post-traumatic arthritis:Lessons from the natural history of arthritis after articular fracture [J].Journal of Orthopaedic Research Official Publication of the Orthopaedic Research Society,2015,33(9):1266-1277.
- [21]Furman BD,Mangiapani DS,Zeitler E,et al.Targeting pro-inflammatory cytokines following joint injury:acute intra-articular inhibition of interleukin-1 following knee injury prevents post-traumatic arthritis[J].Arthritis Res Ther,2014,16(3):R134.
- [22]Kimmerling KA,Furman BD,Mangiapani DS,et al.Sustained intra-articular delivery of IL-1RA from a thermally-responsive elastin-like polypeptide as a therapy for post-traumatic arthritis [J].European Cells&Materials,2015(29):139-140.
- [23]Chang HL,Cook JL,Mendelson A,et al.Regeneration of the articular surface of the rabbit synovial joint by cell homing:a proof of concept study[J].Lancet,2010,376(9739):440-448.
- [24]Schminke B.Cartilage repair in vivo:the role of migratory progenitor cells[J].Curr Rheumatol Rep,2014,16(11):461.
- [25]Seol D,Yu Y,Choe H,et al.Effect of Short-Term Enzymatic Treatment on Cell Migration and Cartilage Regeneration:In Vitro Organ Culture of Bovine Articular Cartilage[J].Tissue Engineering Part A,2014,20(13-14):1807-1814.

收稿日期:2019-10-15;修回日期:2019-11-04

编辑/杜帆