

·基础研究·

静磁场与游泳运动对鼠膝骨关节炎软骨的作用

余海洪¹ 张长杰^{1,2}

摘要 目的:观察静磁场、游泳运动对SD大鼠膝骨关节炎软骨的防治效果。方法:选用健康雄性SD大鼠40只,建立左后肢膝关节OA模型,并随机分为对照组(A组)、OA模型组(B组)、静磁场疗法组(C组)、游泳运动疗法组(D组)与综合治疗组(E组)。治疗4周后,取股骨内侧髁软骨与软骨下骨作为标本。比较各组软骨的阿尔新蓝染色结果、软骨大体变化、Mankin's分级及IL-1 β 、磷酸化p38MAPK的免疫组化染色积分光密度(IOD)值。结果:软骨阿尔新蓝着色状况,A组蓝染鲜明;B组呈不均匀淡蓝色;C组不均匀但较明显蓝染;D组略不均匀较鲜亮蓝染;E组着色接近正常。软骨大体评分平均秩值A、B、C、D、E组分别是7.56、30.19、25.63、21.38、17.75($P<0.05$);Mankin评分平均秩值A、B、C、D、E组依次是14.94、103.25、82.44、60.17、41.71($P<0.05$)。软骨IL-1 β IOD值A、B、C、D、E组分别是5.43±1.63、65.32±36.42、49.77±16.90、28.54±7.44、16.26±3.98($P<0.05$);磷酸化p38IOD值A、B、C、D、E组依次是0.39±0.31、26.44±5.52、17.60±2.52、9.54±1.57、5.71±1.41($P<0.05$)。各组间软骨组织阿尔新蓝着色的程度与均匀性及软骨大体评分秩值、Mankin评分值及软骨IL-1 β 、磷酸化p38MAPKIOD值均存在着明显差别($P<0.05$)。结论:静磁场疗法、游泳运动疗法及综合治疗可不同程度减轻和/或延缓骨关节炎软骨的损害。

关键词 骨关节炎;静磁场;游泳运动;白细胞介素-1 β ;P38丝裂原活化蛋白激酶

中图分类号:R493, R684 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2009)-08-0702-05

The interaction of static magnetic field and swimming exercises on articular cartilage of rats' knee osteoarthritis/SHE Haihong, ZHANG Changjie//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine,2009,24(8):702—706

Abstract Objective: To observe the prevention and treatment effect of static magnetic field and swimming exercises on articular cartilage of knee osteoarthritis in SD rats. **Method:** Forty male healthy SD rats were randomly divided into 5 groups: control group, osteoarthritic model group, static magnetic field therapy group, swimming exercises therapy group, and combined therapy group. and the knee joints of left hind limbs were chosen to act as osteoarthritis. After treated for 4 weeks, the rats were sacrificed and the cartilages at condylus medial femur were cut off as samples. Alcian blue staining, the cartilage general changes, Mankin's grade, immunohistochemical integral optical density (IOD) of IL-1 β and phosphorylation p38MAPK in cartilage of all groups were compared. **Result:** There were significant differences among all groups on the degree and uniformity of alcian blue staining, the scores of general grade and Mankin's grade, and the scores of immunohistochemical IOD of IL-1 β and phosphorylation p38MAPK in cartilage ($P<0.05$). **Conclusion:** Static magnetic field therapy, swimming exercises therapy and combined therapy all can lessen and/or delay the lesion of osteoarthritic cartilage in different degree.

Author's address The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, 410011

Key words osteoarthritis; static magnetic field; swimming exercises; interleukin-1 β ; P38 mitogen-activated protein kinase

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种以关节软骨退变为特征的慢性进行性骨关节疾病。康复治疗可改善OA患者的关节功能,提高其生存质量。其中,游泳运动既有主动运动生物调节的精确性,又有水中运动康复治疗的优势^[1];而静磁场疗法受场地、时间及费用等限制较小,对OA患者亦有明显的临床治疗效果^[2],但目前关于游泳运动与静磁场对OA治疗机制的研究却较少。本研究通过建立实验性SD大鼠膝骨关节炎,给予并观察静磁场与游泳运动对OA软骨的防治效果,并探讨其对软骨细胞白细胞

介素-1 β (interleukin-1beta, IL-1 β)、p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的表达或活性的影响。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1 中南大学湘雅二医院康复医学科,长沙,410011

2 通讯作者

作者简介:余海洪,男,主治医师,硕士

收稿日期:2008-10-21

1.1.1 实验动物与分组: 中南大学湘雅二医院动物实验室提供雄性健康 Sprague Dawley (SD) 大鼠 40 只, 8 周龄, 体重 270 ± 30 g; 分笼饲养, 进食及饮水符合实验动物标准。

适应性饲养 5d 后, 采用随机方法将 SD 大鼠分为正常对照组(A 组)、骨关节炎模型组(B 组)、静磁场疗法组(C 组)、游泳运动疗法组(D 组)及综合疗法组(E 组), 每组 8 只, 鼠笼内自由活动。

1.1.2 主要仪器与试剂: OLYMPUS BX41 型双目光学显微镜(日本), PAS-9000 病理图像分析系统(无锡)。木瓜蛋白酶(美国), L-半胱氨酸(上海), IL-1 β 兔抗大鼠多克隆抗体、即用型 SABC 二抗试剂盒与 DAB 显色试剂盒(武汉), 磷酸化 p38MAPK 兔抗大鼠单克隆抗体 IgG(美国), 阿尔新蓝 AB pH2.5 黏液染色试剂盒(广州)。

1.2 实验方法

1.2.1 建立骨关节炎模型: 选取鼠左后肢膝关节建立 OA 模型。大鼠行 1% 氯胺酮腹腔注射($5\text{mg}/100\text{g}$)麻醉后, 仰卧位固定于木版上, 剪去膝关节处鼠毛, 络合碘消毒。1ml 注射器依次注射 2% 木瓜蛋白酶 0.1ml , 0.05mol/L L-半胱氨酸 0.05ml 于关节腔内; 首次注药后第 4 天, 按上述方法重复 1 次。

1.2.2 给予治疗措施: A 组, 未建模, 亦无治疗干预。B 组, 建模后无治疗干预。C 组, 将永磁铁置于鼠饲养笼外底, 每天治疗 20h(8:00am—12:00am, 休息); 磁铁表面的磁感应强度为 105mT。D 组, 每天上午进行一次约 15min(13—16min) 的游泳运动训练, 保持水温 32°C — 36°C 、水深 $\geq 36\text{cm}$, 游泳速度在 3—4.5cm/s 之间。E 组, 进行静磁场疗法和游泳运动疗法的联合治疗。大鼠建模后休息 3d, 接着进行适应性治疗 1 周。其后开始正式治疗, 6d/周, 连续 4 周。

1.3 标本的采集、处理与评判标准

1.3.1 取材、固定与处理: 于正式治疗第 4 周后的当天, 以颈椎脱臼法处死所有大鼠, 解剖左后肢膝关节, 肉眼观察股骨软骨并作大体形态学评分后, 立即以矢状位切取股骨内侧髁处关节软骨与软骨下骨作标本, 置于 10% 中性福尔马林溶液中固定 1d, 再以 5.5% $\text{Na}_2\text{-EDTA}$ 中性液脱钙。每隔 3d 换液 1 次, 定期用针刺法检查脱钙情况, 发现完全脱钙后终止脱钙, 共 30d。标本常规脱水透明、石蜡包埋、 $4\mu\text{m}$ 连续切片, 分别进行 HE、阿尔新蓝 pH2.5^[5] 及免疫组织化学染色。

1.3.2 软骨病理学观察: 肉眼观察膝关节股骨软骨关节面病理大体形态学外观, 并按如下原则进行软骨大体评分: 0 分, 关节面光整, 色泽如常; 1 分, 关节

面粗糙, 有小的裂隙且色泽灰暗; 2 分, 关节面糜烂, 软骨缺损深达软骨表中层; 3 分, 关节面溃疡形成, 缺损深达软骨深层; 4 分, 软骨剥脱, 软骨下骨暴露。

标本阿尔新蓝 pH2.5 染色后, 于光镜(分别于 10×10 与 10×40 倍)下仔细观察, 并描述软骨的着色状况。标本 HE 染色后, 在光镜(分别于 10×10 与 10×40 倍)下按 Mankin 评分原则进行评分。

1.3.3 免疫组化染色定量检测: 以积分光密度对免疫组化染色结果进行标准化定量测量。光密度是在同一照明强度下, 不同组织成份透过光线的数值, 反映物体对光的吸收率(或透过率), 可表示物质含量的绝对值。积分光密度(integral optical density, IOD) 为各个单独探测像素中物体对光的吸收率与相应面积密度分布的总和。通过积分光密度的测量, 可将免疫组化染色结果转化为定量数值, 减少测量误差与人为因素。实验结果更为真实与准确, 也有着更好的可靠性、重复性和可比性^[6]。

采用 PAS-9000 病理图像分析系统软件对各组标本 IL-1 β 、磷酸化 p38MAPK (pp38, 代表 p38MAPK 活性) 的免疫组化染色进行 IOD 值测定。每张切片于高倍镜(10×40)下, 任选 5 个视野进行分析, 对每一视野图像进行 IOD 值测定。

1.4 统计学分析

采用 SPSS10.0 软件包进行统计学分析, 所得数据以均数 \pm 标准差表示(除外软骨大体评分与 Mankin 评分)。软骨大体评分与 Mankin 评分采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验, 免疫组化染色 IOD 值比较采用 SNK (Student-Newman-Keuls)-q 检验, 对各组标本进行比较。检验水准 α 值取 0.05。

2 结果

2.1 软骨的光镜观察

阿尔新蓝染色主要显示软骨组织中酸性黏多糖的含量与分布。染色后弱酸性黏多糖呈蓝色, 细胞核呈红色。结果如下: A 组, 软骨蓝染鲜明, 但钙化层蓝色稍弱且不甚均匀。B 组, 软骨呈淡蓝色且不均匀, 部分区域可见失染; 中间层、辐射层, 尤软骨细胞成簇处周边的基质染色略深。C 组, 软骨蓝染较明显, 以中间层与辐射层为甚, 但着色不均匀, 可见失染区域。D 组, 软骨蓝染较鲜亮, 着色略不均匀, 可见斑片状失染; 细胞周边基质呈深蓝色, 细胞成簇处尤为明显, 甚至细胞内亦见蓝色深染。E 组, 软骨着色接近正常, 且较均匀, 中间层与辐射层内见点片状失染。

2.2 软骨的病理学评分

软骨大体评分表示软骨损伤状况; Mankin 评分

值表示软骨微观结构的破坏程度。此两类软骨病理学评分结果见表1。任意两组间Mankin评分平均秩值与大体评分平均秩值的比较，分值从高到低依次是B组、C组、D组、E组及A组。表明任意两组间软骨的损害程度均有显著差异($P<0.05$)，并且软骨的损害程度从轻到重依次是对照组、综合治疗组、游泳运动疗法组、静磁场疗法组与OA模型组。

2.3 软骨组织免疫组织化学染色IOD值的测定

经免疫组织化学染色后的标本，镜下可见软骨基质和软骨细胞胞浆中(IL-1 β)或软骨细胞胞核中(pp38)可见不同程度黄染的阳性颗粒物质沉积。5组软骨IL-1 β 、pp38MAPK免疫组化染色IOD值测定

结果见表2。任意两组间IOD值进行比较，均有显著性差异($P<0.05$)。分值从高到低依次是B组、C组、D组、E组及A组。表明任意两组间软骨细胞IL-1 β 的表达与p38 MAPK的活性均有明显差异，并且IL-1 β 表达的程度与p38 MAPK的激活程度从低到高依次是对照组、综合治疗组、游泳运动疗法组、静磁场疗法组与OA模型组。

表1 关节软骨组织学评分比较

	鼠数	A组	B组	C组	D组	E组
大体评分平均秩值 ^①	8	7.56	30.19	25.63	21.38	17.75
Mankin评分平均秩值 ^②	8	14.94	103.25	82.44	60.17	41.71

① $P=0.001$,② $P<0.001$

表2 关节软骨免疫组化IL-1 β 、pp38MAPK IOD值比较

	鼠数	A组	B组	C组	D组	E组
IL-1 β ^①	8	5.43±1.63	65.32±36.42	49.77±16.90	28.54±7.44	16.26±3.98
pp38 ^②	8	0.39±0.31	26.44±5.52	17.60±2.52	9.54±1.57	5.71±1.41

① $P<0.001$,② $P<0.001$

3 讨论

OA的发病主要是在力学因素和生物学因素共同作用下导致软骨细胞、细胞外基质及软骨下骨三者降解和合成代谢失衡的结果。随着对OA病变分子水平研究的不断深入，发现体外培养的正常软骨细胞只产生微量IL-1 β ^[7]；正常软骨组织中的IL-1 β 仅存在于表层软骨的个别细胞中，而在OA患者的关节滑液中可以检到高水平IL-1 β ^[8]，并且OA软骨组织的免疫组化显示中、上层软骨细胞与基质皆呈IL-1 β 强阳性反应^[9]。因此，IL-1 β 是OA病程中主要的炎前细胞因子之一。

MAPK级联是细胞内重要的信号转导通路之一，MAPK信号分子在细胞内的定位与激活后移位是其信号转导的重要方式。无活性的MAPK主要位于胞浆中，受刺激后发生磷酸化被激活而移位入核；信号灭活后，去磷酸化而返回到胞浆中。MAPK被磷酸化而发生核转位，并且再通过磷酸化作用激活其他蛋白激酶、核蛋白或转录因子，进而参与细胞生长、发育、分化和凋亡等一系列生理与病理生理过程，但MAPK在细胞核内调控转录因子的活性是其主要作用。研究证明，IL-1 β 可激活体外软骨细胞的p38MAPK，其特异性抑制剂R-130823以剂量依赖方式，从基因转录和翻译水平显著下调IL-1 β 诱导的软骨分解代谢介质的表达^[10]。这揭示p38MAPK是软骨细胞内IL-1 β 生物刺激效应信号转导通路中的一个重要位点。

3.1 静磁场对骨关节炎的治疗作用与机制

应用恒定磁场治疗疾病的方法称为静磁场疗法

(static magnetic field therapy, SMFT)。表面磁感应强度为0.11T的永磁铁^[11]，对犬膝OA进行20h/d共12周的治疗，可降低Mankin分值。

研究发现，将细胞或酶在静磁场中会产生磁生物效应^[12]，它是一种慢效应过程(滞后效应)，与磁感应强度(门槛现象)、细胞种类及曝磁时间(窗口效应)等有关。磁生物效应的机制为：细胞在磁场中运动时切割磁力线，造成细胞内磁通量变化并产生感应生物电流，这是产生磁生物效应的主要原因，并且细胞运动越明显，效应也越明显；带有电荷的大分子，在磁场中，分子的构象可发生改变而导致酶活性的变化；洛伦磁力可干扰细胞内带电粒子的正常运动、分布及浓度。感应生物电流的产生、酶活性的改变及细胞内带电粒子生物状态的变化均可导致细胞活性与功能的改变。

本实验的大鼠日常活动时，相当于软骨细胞在静磁场中做切割磁力线的运动。其次，静磁场亦可能影响软骨组织中生物分子的结构、运动与活性。这两者是静磁场对软骨细胞产生的磁生物效应，可能是治疗鼠膝骨关节炎的主要原因。另一方面，静磁场提高痛阈、增强免疫与缓解炎症反应的作用有助于大鼠的活动，间接强化了软骨细胞的磁生物效应。本实验中静磁场的直接与间接的相互与共同作用，抑制了体内软骨细胞IL-1 β 的表达与p38MAPK的活性，而使软骨细胞代谢朝着延缓OA进展的方向变化。

3.2 游泳运动对骨关节炎的治疗作用与机制

游泳运动具有以下康复优势：由于水的浮力可

减少主动运动时体重对关节的负荷,避免了陆地行走时机体为减少患病关节负重而采取以异常ROM进行运动的代偿策略^[13];水的阻力又可强化运动的治疗效果;同时,适宜的水温还能镇痛、缓解肌肉痉挛、改善血液循环而增强疗效。

但是,运动对机体所产生的代谢反应和结构形态上的变化有着高度的特异性,为维持正常关节软骨而所需负荷的类型、强度、频率及持续时间只存在一定的变化范围^[14~15]。研究表明,持续应力^[16]和长时间高强度冲击性、扭转或剪切性的运动^[17]可明显诱导软骨细胞产生IL-1 β ;持续性机械压缩可激活p38MAPK^[18]。但用动态压缩模拟周期性循环运动可抑制IL-1 β 诱导的多种分解代谢性蛋白酶mRNA的表达^[19],而在同种组织中P38MAPK总含量相对保守,pp38MAPK含量的增加或减少代表了P38MAPK信号传导通路被激活或阻断的程度。游泳是一种典型的肢体周期性循环运动。本试验中游泳组软骨组织IL-1 β 含量与p38MAPK活性平行下降,说明接近于生理学负荷的低频率、中等强度、周期性循环动态压力保护软骨的作用可能部分通过抑制软骨细胞p38MAPK活性而抑制IL-1 β 的合成及其生物刺激效应。

大鼠游泳运动时,机体能通过精细的本体感觉,感知OA关节主动运动过程中复杂的生物阻力与不适,而适时调整运动,使运动状态与病情变化、机体功能有着更为适宜的整体匹配,但游泳运动所产生的治疗效果需要较长期的累积。因此,本实验根据SD大鼠的体能状况,对大鼠进行每天进行一次13~16min、连续4周的游泳运动疗法的实验观察。阿尔新蓝染色显示游泳组软骨细胞内与周围基质呈鲜亮的蓝染区域,表示有多量硫酸化蛋白多糖合成与分泌,说明软骨细胞合成代谢明显增强;其次,此外,关节运动可促进关节滑液代谢,有利于软骨的营养与炎性介质的清除。

3.3 不同疗法治疗效果的分析

本实验结果表明各疗法间治疗效果存在着明显的阶梯趋势:综合疗法>游泳运动疗法>静磁场疗法,也即单独的静磁场疗法对OA的疗效有限,适宜的游泳运动疗效优于仅应用静磁场疗法的效果,而综合疗法对软骨的保护作用又优于游泳运动或静磁场疗法的单独治疗效果。临床研究亦证明游泳等有氧运动训练结合理疗对膝关节OA具有显著疗效^[20]。

研究证实,高水平的IL-1 β 与软骨细胞膜上的受体结合后,通过激活p38MAPK信号通路产生如

下生物效应^[21]:①抑制软骨细胞合成蛋白多糖、Ⅱ型胶原及细胞增殖。②导致软骨细胞变性,分泌I、Ⅲ型异常胶原;合成的Ⅱ型胶原强度降低,易于被金属蛋白酶消化;Ⅸ、Ⅺ型胶原比重增加。③促进软骨细胞分泌MMPs,加速降解基质^[22];合成诱导型一氧化氮合成酶(inducible NO synthase, iNOS),产生一氧化氮(nitric oxide, NO)而诱导软骨细胞凋亡^[23];诱导磷脂酶A₂(phospholipase A₂)与环氧合酶-2(cyclooxygenase II, COX-2),促使软骨细胞释放前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂),加重关节炎症反应^[24]。④对软骨细胞具有旁分泌和自分泌的生理作用。⑤产生其他细胞因子如IL-8、IL-6及等产物^[25]。这些介质可加速软骨的分解代谢(包括细胞变性与凋亡)。

在本实验中,大鼠膝关节腔内注射的木瓜蛋白酶能降解软骨基质产生各种碎片,这些基质碎片与软骨细胞膜上的相应受体结合,激活软骨细胞分泌IL-1 β 等生物活性分子^[26]。分泌的IL-1 β 再与软骨细胞膜上受体结合后,激活胞内p38MAPK信号通路而改变软骨细胞的生物活性,加速释放分解代谢介质,使合成代谢与分解代谢发生失衡(分解代谢>合成代谢),导致软骨结构破坏,进而使软骨所受应力分布异常(易产生应力集中)而进一步损害软骨组织,使得力学因素与生物学因素间相互促进加速软骨损害,最终进展为OA病变。本实验发现软骨组织中IL-1 β 的表达程度与p38MAPK磷酸化程度,二者平行升高或下降,且与OA软骨损害程度并行变化,这提示静磁场与游泳运动可抑制软骨细胞表达IL-1 β ,或抑制软骨细胞对IL-1 β 的生物刺激应答,或直接抑制细胞内信号转导通路p38MAPK的活性,调控细胞相关基因的转录和/或蛋白质的活性而改变OA软骨细胞非正常的代谢活性,在一定程度上抑制了OA软骨细胞高分解代谢活性,相应的关节软骨破坏程度也减轻。因此,适宜游泳运动与适度磁感应强度的静磁场,均可在一定程度上抑制OA内源性生物学因素IL-1 β 等对软骨的损害作用。同时阿尔新蓝染色结果显示,静磁场主要是抑制软骨分解代谢性生物学因素的作用,适宜的游泳运动对软骨基质合成代谢的促进作用明显强于静磁场的作用。这与国外研究相类似,国外报道动态压缩体外琼脂糖培养的软骨细胞与p38MAPK抑制剂SB203580均可独立减少IL-1 β 诱导iNOS与COX-2表达,及产物NO、PGE2的释放;动态压缩与SB203580联合作用可明显抑制IL-1 β 的这一诱导作用,并且可以恢复IL-1 β 抑制的可聚蛋白聚糖的表达,可是仅用SB203580不能恢复IL-1 β 抑制Ⅱ型胶原的合成^[27]。

其次,适宜的水温对关节的抚慰作用,进一步协调了各疗法间的治疗作用。此外,静磁场疗法有联合作用强化现象:静磁场与其他刺激因素联合运用,有可能改变其治疗阈值的大小而提高磁场的作用效果。因此,联合疗法明显地提高了治疗效果。

参考文献

- [1] 俞晓杰,吴毅,白玉龙,等.等速向心和离心肌力训练治疗膝关节骨性关节炎患者的有效性研究[J].中国康复医学杂志,2007,22(11):985—988.
- [2] 俞永林,伍志伟,杨丰建,等.运动训练结合玻璃酸钠治疗膝关节骨性关节炎患者关节功能改善分析[J].中国康复医学杂志,2007,22(6):535—537.
- [3] Cochrane T, Davey RC, Matthes Edwards SM. Randomised controlled trial of the cost-effectiveness of water-based therapy for lower limb osteoarthritis [J]. Health Technol Assess, 2005, 9(31): iii-iv, ix-xi, 1—114.
- [4] Wolsko PM, Eisenberg DM, Simon LS, et al. Double blind placebo controlled trial of static magnets for the treatment of osteoarthritis of the knee: results of a pilot study [J]. Altern Ther Health Med, 2004, 10(2):36—43.
- [5] 董妙珠,肖萍,叶于薇,等.PAS、AB染色法在软骨蛋白黏多糖检测中的运用[J].上海预防医学杂志,2004,16(9):419—420.
- [6] 吕宏升,朱庆生,王军,等.全自动显微镜及图像分析系统处理免疫组化图像[J].中国体视学与图像分析,2004,9(1):37—40.
- [7] 谈志龙,邢国胜,李德达,等.细胞因子对关节软骨细胞作用的研究[J].骨与关节损伤杂志,2003,18(5):316—318.
- [8] 陈游,孙材江,方建珍,等.不同程度膝骨关节炎患者滑液中几种细胞因子水平[J].中国临床康复,2002,6(10):1426—1427.
- [9] Tetlow LC, Adlam DJ, Woolley DE. Matrix metalloproteinase and Proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage: associations with degenerative changes[J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(3):585—594.
- [10] Wada Y, Shimada K, Sugimoto K, et al. Novel p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor R-130823 protects cartilage by down-regulating matrix metalloproteinase -1, -13 and prostaglandin E2 production in human chondrocytes [J]. Int Immunopharmacol, 2006, 6(2):144—155.
- [11] Rogachefsky RA, Altman RD, Markov MS, et al. Use of a permanent magnetic field to inhibit the development of canine osteoarthritis[J]. Bioelectromagnetics, 2004, 25(4):260—270.
- [12] 孙军,孙凡,陈德万,等.强稳恒磁场对离体牛肝过氧化氢酶构象及活力的影响[J].中国医学物理学杂志,2001,18(1):35—36.
- [13] 李伟,汪宗保,李国平,等.膝关节骨性关节炎患者步态运动学参数的研究[J].中国康复医学杂志,2008,23(1):11—13.
- [14] Gosset M, Berenbaum F, Levy A, et al. Mechanical stress and prostaglandin E2 synthesis in cartilage[J]. Biorheology, 2008, 45(3—4):301—320.
- [15] Xu Zhongfa, Buckley MJ, Evans CH, et al. Cyclic tensile strain acts as an antagonist of IL-1 β actions in Chondrocytes [J]. The Journal of Immunology, 2000, 165:453—460.
- [16] Villemure I, Chung MA, Seck CS, et al. Static compressive loading reduces the mRNA expression of type II and X collagen in rat growth-plate chondrocytes during postnatal growth[J]. Connect Tissue Res, 2005, 46(4—5):211—219.
- [17] 刘波,戴国钢,马建,等.大强度运动和中医治疗对兔膝关节软骨IL-1、TNF、PGE2的影响[J].中国运动医学杂志,2004,23(3):304—306.
- [18] Fanning PJ, Emkey G, Smith RJ, et al. Mechanical regulation of mitogen-activated protein kinase signaling in articular cartilage[J]. J Biol Chem, 2003, 278(51):50940—50948.
- [19] Chowdhury TT, Akanji OO, Salter DM, et al. Dynamic compression influences interleukin-1 β -induced nitric oxide and prostaglandin E2 release by articular chondrocytes via alterations in iNOS and COX-2 expression [J]. Biorheology, 2008, 45(3—4):257—274.
- [20] 杨丹丹,徐琳峰,陈丽娜,等.以运动疗法为主治疗膝关节骨性关节炎的疗效观察[J].中国康复医学杂志,2008,23(5):428—430.
- [21] Ono K, Han J. The p38 signal transduction pathway: activation and function[J]. Cell Res, 2000, 15(1):1—13.
- [22] Fan Z, Yang H, Bau B, et al. Role of mitogen-activated protein kinases and NF κ B on IL-1 β -induced effects on collagen type II, MMP-1 and 13 mRNA expression in normal articular human chondrocytes [J]. Rheumatol Int, 2006, 26(10):900—903.
- [23] Kühn K, Shikhman AR, Lotz M. Role of nitric oxide, reactive moxxygen species, and p38 MAP kinase in the regulation of human chondrocyte apoptosis [J]. Journal of Cellular Physiology, 2003, 197(3):379—387.
- [24] Nieminen R, Leinonen S, Lahti A, et al. Inhibitors of mitogen-activated protein kinases downregulate COX-2 expression in human chondrocytes [J]. Mediators Inflamm, 2005, 5:249—255.
- [25] Fan Z, Bau B, Yang H, et al. IL-1 β induction of IL-6 and LIF in normal articular human chondrocytes involves the ERK, p38 and NF κ B signaling pathways [J]. Cytokine, 2004, 28(1):17—24.
- [26] Tadashi Yasuda. Cartilage destruction by matrix degradation products[J]. Mod Rheumatol, 2006, 16:197—205.
- [27] Chowdhury TT, Arghandawi S, Brand J, et al. Dynamic compression counteracts IL-1 β induced inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression in chondrocyte/agarose constructs [J]. Arthritis Res Ther, 2008, 10 (2):R35—47. (<http://arthritis-research.com/content/10/2/R35>)