骨性关节炎动物模型的建立与比较*

魏苗¹ 胥方元^{1,2}

骨性关节炎(osteoarthritis, OA)是一个多病因、发病机制复杂的常见病,临床上尚缺乏有效的根治措施。随着我国步入老龄化社会,OA已成为我国一个重大的公共卫生问题,对其进行深入的基础和临床研究已经显得非常紧迫,而动物模型的建立是研究OA病理机制、治疗及预防的必要手段。因此,寻找一种理想的造模方法成为研究OA的关键所在,也是大规模开展基础研究的基石。近年来,随着转基因技术的发展,使OA动物模型有了新的进展,本文将现阶段OA动物模型总结归纳为三类:诱发性OA动物模型;自发性OA动物模型;转基因OA动物模型。下面将分别对各种模型做一概述。

1 诱发性OA动物模型

1.1 关节内处理模型

1.1.1 Hulth模型^[1]:是最经典的关节内手术造模方法,具体操作:将动物进行耳缘静脉麻醉后固定于手术台上,四肢伸直,无菌条件下取膝关节内侧纵切口长约2cm,显露膝关节,然后切断前后交叉韧带及内侧副韧带,并完整切除内侧半月板,保留关节软骨面不受损伤,之后彻底止血,冲洗关节腔,逐层缝合,术后不固定术肢,让其自由活动,可适当给予抗生素预防感染。Yoshioka等^[2]研究发现,该OA模型在造模第4周所有关节即有轻度的OA表现,第8周,40%的关节软骨明显变薄,发生严重的退变,第12周,严重退变的关节达到60%。也有研究发现术后6周关节出现类似OA中晚期改变,病变主要集中在动物负重的内、外髌,尤其是内侧髌^[3];术后3个月软骨面出现裂隙、破坏。方锐等^[4]以Hulth法造模,并在术后第7天驱赶动物,每日30min,分2次,连续12周。发现造模6周为早期改变,8周为中期,12周为晚期。黄胜等^[5]在术后1周电刺激模型动物使其弹跳,每次30min,每日2次,共2周。造模8周可见关节软骨部分区域表层胶原纤维暴露呈绒毛状,软骨柱状排列消失,各层软骨细胞排列紊乱,属早期OA模型。16周可见软骨细胞排列更加紊乱或正常结构消失,并可见巢状增生的软骨细胞团。

优点:①Hulth模型破坏了膝关节维持静态稳定的主要韧带,使膝关节正常的力学轴线由正常的外翻10°变为内翻,

关节最大压力由正常的外侧胫骨平台转移到内侧胫骨平台与股骨内髌关节承担,关节的负重面减少,局部关节软骨所承受的压力相对增加,加重了关节的不稳定性,从而形成了关节软骨变形的起始环节^[6];②适合关节软骨修复、关节置换等方面的研究。缺点:①传统Hulth模型对关节破坏比较大;②手术创伤及炎症易影响OA模型软骨、滑膜的生化代谢,不适宜观察OA生化代谢的变化^[7];③造模时间太短,会导致治疗干预窗口期短,因此可能不适合作为药物干预模型。

1.1.2 前交叉韧带横断和(或)半月板切除模型。前交叉韧带横断模型(anterior cruciate ligament transection, ACLT)。早在1973年,Pond等^[8]将犬膝关节前交叉韧带切断造出类人OA模型。原因在于前交叉韧带切断后,膝关节伸直和屈曲90°时,可产生向前位移增加,同时可使膝关节向内的旋转增加,造成关节受力的改变,最终引起OA。葛广勇等^[9]将新西兰大白兔前交叉韧带切断,术后2、4、6、8、12周分别空气栓塞处死。观察到术后2周兔膝关节软骨表层就不平整,细胞排列欠规整,偶见少量簇集的软骨细胞。术后6周,逐渐出现滑膜炎、软骨损伤、骨赘形成。并根据改良的Mankin骨关节炎评分法(1—5分为早期,6—9分为中期,10—14分为晚期),认为2、4、6周时都属于OA早期,8周为中期,12周为晚期。王君等^[10]对兔右侧膝关节前交叉韧带切断建成ACLT模型,术后第3天以石膏将左后腿固定于腹部,右腿负重,每日跑步训练2h。术后4周出现软骨表层缺损,表中层细胞明显减少,可见崩解坏死细胞,并发现此改良ACLT模型中软骨病变相当于一一般OA模型造模8周的病变程度,较一般OA模型造模时间缩短一倍。

半月板切除模型Moskowitz等^[7]将兔膝关节半月板部分切除,造成关节的不稳定,得到OA模型。朱彤等^[11]通过在家兔后腿膝关节的股骨内髌关节面部位用骨钻造成其关节软骨的损伤,同时切除半月板,发现家兔后腿膝关节股骨内髌关节面的关节软骨损伤后,有纤维软骨生长,修复关节面,但无透明软骨出现,与人膝关节软骨损伤后的修复情况相似,可作为研究膝关节损伤所致OA模型。李忠等^[12]采用关节镜切除猪双膝外侧部分半月板,术后12周,猪双膝关节出现类

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2012.08.025

*基金项目:四川省卫生厅科研基金资助项目(050075)

1 四川省泸州医学院附属医院康复医学科,泸州,646000;2 通讯作者
作者简介:魏苗,女,硕士研究生;收稿日期:2011-10-16

似OA改变,并通过步态分析得出,单膝OA模型伤肢跛行,负荷减少,而双膝OA模型双侧肢体负荷均衡,进而排除了单肢OA模型负荷不均衡对实验结果的影响。

王云峰等^[13]切断前交叉韧带和切除半月板,发现造模2周有早期OA改变,6周为中期,10周为晚期,14周为极晚期。杨丰建等^[14]将膝关节ACLT及内侧半月板前1/3切除,观察到关节软骨退变在造模后4周以粗糙和代偿性增生为主,8周以代偿性增生伴有糜烂溃疡为特征,12周以关节面糜烂剥脱为主要特征,较好地复制了OA中晚期病理特征。

优点:①手术简单、创伤小、稳定性好;②与Hulth模型相比,对模型动物生理结构改变较少,是研究OA发病机制、药物治疗及观察如何延缓骨关节进展较好的模型,其中有研究发现半月板切除能较好的模拟OA模型中的伤害性疼痛和神经性疼痛,有利于研究药物对预防或减轻OA的发生发展^[15];③关节镜下手术创伤更小,且出血少,大大降低了关节内积血和创伤性滑膜炎对实验结果的影响,其次,关节镜辅助下,可在不同时间点对病变骨软骨组织细针穿刺活检,无需处死动物,实现了对同一动物病变组织的动态监测。缺点:造模时间稍长,如单纯前交叉韧带切断后6周才可造成类似骨关节炎早中期模型^[16]。

1.1.3 关节腔内注射: Havdrup等^[17]以20%的木瓜蛋白酶(papain)0.2ml注射入兔膝关节2周后即可见关节软骨退变、成骨细胞活动、骨赘形成。王峻等^[18]用0.1ml木瓜蛋白酶溶液(5U),成功造出早期软骨退变的OA模型,发现注射后24h、48h,关节软骨明显变薄,磁共振(MR)信号强度明显降低。Kikuchi等^[19]将不同剂量的胶原酶(0.5mg, 1.0mg, 2.0mg)注入成年兔膝关节腔内,组织炎性反应于注射后1周最重,其后逐渐减轻。邓宇等^[20]发现低剂量的II型胶原蛋白酶可较稍高剂量的木瓜蛋白酶诱导出更严重的软骨退变。嵇波等^[21]选取3月龄SD大鼠,用4%木瓜蛋白酶溶液与0.3mol/L半胱氨酸溶液(1:1混置0.5h)的混合液20 μ l,分别在造模第1天、4天、7天注射。造模后4周关节软骨变化符合OA病理改变,同时发现OA小鼠的痛阈也明显降低,认为此过程可引发脊髓、下丘脑、中脑、延脑、海马等部位单胺类神经递质合成和代谢紊乱。其他如菲律宾菌素(Filipin)、碘酸盐、透明质酸酶等注入动物关节腔内,也可导致关节软骨的退行性变。

优点:①造模时间短,能在短期内形成类似人OA的软骨终末病理改变;②可以保持关节囊的完整性。缺点:①不同动物、不同部位的OA所需的药物剂量不同;②与人OA的病变进程稍有差别。

除上述造模方式外,Kiss等^[22]将Wister大白鼠髌骨固定在股骨外侧髌的外侧面,使其髌骨脱臼,造出复杂型的OA模型。其特点:①静力学的改变导致OA的发生,涉及关节囊、半月板和骨干区域等;②可以早期识别和处理股—髌骨关

系,从而预防OA。Marijnissen等^[23]用关节刻痕法造模,即手术切开狗的膝关节,然后在股骨髌负重区关节软骨处用锐器刻痕,术后将健侧肢体固定于躯体上,迫使术肢负重,每周3日,每日4h,共20周,发现与临床OA相似。其特点:①关节炎症表现很轻微;②直接对软骨进行破坏,在驱赶动物造模过程中有时可使软骨直接形成碎片,即同时合并软骨碎片植入模型,更符合多因素所致OA的机制;③是观察OA早期表现及治疗效果理想的模型,特别是对观察软骨保护和修复的治疗措施、疗效较为敏感。Mandi等^[24]用射频照射法,即用关节镜打开犬膝关节,对前交叉韧带进行射频照射1—2mms/70 $^{\circ}$ C/25W处理后闭合创口,术后8周观察到前交叉韧带断裂并伴有明显的骨关节退行性变化。其特点:只打开关节,不施行手术,用间接的方式产生OA模型。此外,切断小鼠双后肢内侧副韧带及膝内侧筋膜扩张部造成双后肢膝外翻畸形,即继以一定运动负荷,建立膝关节应力不均、关节面不稳形成OA模型^[25]。

1.2 关节外处理模型

1.2.1 关节制动法:目前常采用的肢体制动体位有伸直位、屈曲位、中间位等对模型动物进行关节的机械性制动,最为经典的是Videman造模法,即将兔膝关节用管型石膏固定于伸直位8周造模。伸直位固定,制动2周软骨病理呈早期OA改变,固定时间越长,病理程度越重,制动6周,造模关节X线出现关节间隙狭窄、唇样增生等典型中晚期OA特征,且发现造模6周时,个别未制动关节病理表现出早期OA软骨改变^[16]。有研究报道,制动后1周即有软骨细胞凋亡的发生,且凋亡主要发生在表层软骨细胞,2周后凋亡呈进展趋势,4周时出现大量中层和表层软骨细胞凋亡,6周达高峰。大量研究发现制动不超过30d,其关节软骨的变化是可逆的,制动60d关节软骨的变化无法逆转。

优点:①不直接作用于关节内,无手术创伤和关节内的影响;②适合研究关节外机械因素所致的OA。缺点:①动物喜咬啮,固定材料的选择比较困难;②各种原因(如肢体萎缩等)导致固定不牢固,脱落松动,若再次加固会增加耗材、延长造模过程;③固定的肢体有可能出现肿胀、张力性水泡或者溃烂感染;④固定的技术和模型动物的个体差异会影响实验结果。

1.2.2 骨内高压:自1983年Larsen首次提出骨内压概念后,国外对骨内压与OA的关系有了较详尽的研究,提出骨内压上升的主要原因是由各种因素引起的骨内静脉回流受阻所致的骨内静脉血郁积^[27]。戴七一^[28]无菌条件下显露新西兰兔右侧臀部的臀下静脉,右下腹部的股静脉和大隐静脉,结扎并切断;术后8周可形成早中期膝OA动物模型。另有叠加法制作OA模型,即行结扎股静脉并切断腓肠肌内外侧头,此模型更强调腓肠肌泵的重要作用及肌肉切断后关节不稳

的影响,有利于研究肌力减弱在OA发病中的重要作用,为OA的治疗提供新思路。

优点:①打破了骨内血液循环与骨外软组织的血液循环之间的动态平衡,但没有改变关节连接,不损伤关节软骨表面,没有制动引起的应力改变;②在正常解剖范围内,手术中可解痉散结、松解粘连,降低静脉回流的前阻力,降低骨内高压,作为手法作用机制的研究可得到较客观的结果;③对关节未造成不可逆转的影响,有利于后续实验研究。缺点:造模时可能导致干骺端血供完全阻断。

1.2.3 卵巢切除术。Høegh-Andersen等^[29]将Sprague-Dawley鼠卵巢切除制绝经后OA模型,雌激素水平下降,代表软骨变化的CTX-II(collagen type II degradation products)、代表骨吸收的CTX-I明显升高。李钊等^[30]采用切除双侧卵巢并切断右侧膝交叉韧带方法,术后8周,可见表层软骨变薄、粗糙,软骨面欠平整,关节面失去光泽,表层软骨细胞消失,可见裂隙从表层软骨延伸向下深达放射层;术后12周,可见软骨表面不甚光滑,表层溃疡样改变,浅层软骨细胞消失,各层软骨细胞排列紊乱,软骨有裂隙存在,龛缺达放射层,裂隙从表层软骨延伸向下深达钙化层。

优点:该模型为研究雌激素及其类似物质对关节软骨保护作用的有用模型。缺点:该模型适用面较窄。

此外,侯炜等^[31]用直立位诱导法,即将大鼠行肩关节离断术,术后14天内置于普通笼内饲养观察,第15天起转移至特制笼内饲养,诱导大鼠依靠下肢直立进食取水。造模后5、7、9月处死,发现5个月时胫骨关节面软骨细胞排序紊乱,关节各层出现簇集软骨细胞,深层出现肥大软骨细胞;7个月时关节面表面溃疡或裂隙,甚至出现局部缺损;9个月时软骨层变薄,细胞数量明显减少,结构破坏严重。

2 自发性OA动物模型

1941年Silberberg^[32]研究发现,给C57BL小鼠喂含高脂肪的饲料,可加速其关节的退变,以动物性油脂喂养,其OA出现率高。在2个月龄时,C57黑鼠OA自发率为25%;16个月龄时,C57黑鼠OA自发率为80%^[33]。增加运动负荷,能增加C57黑鼠OA的自发率,但病变程度多为早期OA表现^[34]。Jimenez等^[35]发现Hartley豚鼠能自然发生与年龄相关的骨性关节炎样改变,2月龄时组织学及放射学改变均不明显,3月龄出现骨性关节炎组织学变化,随年龄的增长逐渐加重,至18个月龄时可见中至重度的骨性关节炎,22月龄时X线可见胫骨和股骨边缘骨赘、胫骨坪软骨下硬化、股骨髁囊肿形成及侧副韧带钙化。

优点:①避免了人为损伤,在研究原发性OA起始机制中占据优势;②动物模型随着年龄增加而逐步出现OA的病理改变,不可逆转的变化出现在最后阶段,病变进程比较接近

自然过程。缺点:与人OA存在差异,如C57几乎无关节软骨的微纤维化,关节软骨剥离脱落呈腐蚀。

3 转基因OA动物模型

Helminen^[36]等发现Col2a1基因剔除小鼠模型存在软骨缺陷,该品系低龄小鼠表型与人类软骨发育异常类似,表现形式多样,可出现软骨基质胶原纤维数量减少、软骨细胞粗面内质网扩张、生长发育障碍、骨密度减低、易于骨折等;而高龄小鼠(15个月)则表现出典型的OA样软骨退行性变。Pun等^[37]报道II型前胶原基因点突变(半胱氨酸取代519位精氨酸,Arg→Cys519)可导致家族性OA,具全身性、侵蚀性及早发的特点,呈常染色体显性遗传,并伴有轻度的脊柱软骨发育不良。Hu等^[38]利用IX型胶原基因敲除小鼠(Col9a1-/-)观察II型胶原和基质金属蛋白酶的变化,结果发现,IX型胶原基因敲除小鼠有年龄依赖的OA改变,表现为关节软骨蛋白多糖的降解、基质金属蛋白酶13(MMP-13)和盘状结构域受体2(DDR-2)表达明显上升、II型胶原大量降解,关节软骨力学特性也明显改变,后期关节软骨大量破坏引发关节畸形。

优点:①减轻了模型动物的痛苦;②排除了手术创伤及炎症的影响,可研究OA的起始机制、关节软骨生化和防治效果的比较;③可以为药物筛选试验和治疗提供方案。缺点:①每一个物种其关节软骨都有自己的生物特性,所得出来的结果不可能与人类软骨疾病的变化完全一致;②转基因动物成功率低,理论和技术尚不完善,转基因也只在特定细胞表达。

4 小结

动物实验中,良好的疾病模型是研究的基础,更是实验结论可靠性的保证^[39]。几十年来国内外相继报道了多个OA动物模型,然而目前尚没有得到公认的标准化的OA动物模型,且各个模型的系统研究仍待深入。

在研究OA中,无论是何种造模方法,目的就是要最大程度模仿人类OA的病理生理过程。诱发性OA动物模型往往是通过短时间改变动物关节生物力学来达到诱发疾病的目的,利用这种动物模型可以较为精确的观察关节组织对某一种特定的干预反应,关节组织病变的开始及发展。其中手术造模虽然比较符合疾病的自然发展规律,但需行手术操作,实验设备与技术要求较高,实验费用也相应提高,而且手术的创伤本身可能会对实验结果造成影响,再加上麻醉意外以及可能发生的伤口感染,都会给实验研究带来不必要的金钱和时间上的损失。自发性OA动物模型受外界因素影响较少,可排除操作引起的误差,其在研究原发性OA的起始机制、关节软骨生化改变和预防OA的动物模型种类丰富,但造模时间相对较长。转基因动物模型减轻了模型动物的痛苦,

排除了手术创伤及炎症的影响,但由于物种间存在生物特性的差异,实验结果会因此而不完全一致。

OA的发病与年龄、体重、炎症、外伤、遗传等多种因素有关,无明显地域及种族差异,是人类致残的重要病因之一。所有的OA模型最终都导致了软骨的退化性改变并继发骨质改变,但多数模型是依据某一致病因素而复制出来的,没有考虑综合因素的作用,这与人类疾病的发生过程并不一致,因而缺乏较强的说服力。不同种系动物及不同方法造成的OA模型其病理表现不尽相同,要建成与临床相似的OA模型,探讨并寻找合理有效的诊疗方法。在选择动物模型时,应考虑动物的种属(包括其生活习性、关节结构、组织学及病理学特征)、不同方法的机制和OA模型的特点,并应参照研究目的等方面因素加以选择^[40]。同时,要关注最新的造模方法,根据实际情况(如经费预算、实验条件等)可灵活选用简、便、廉的造模方法,以期获得成功的模型和理想的实验结果,更好地为临床实践提供服务^[41]。

参考文献

[1] Hulth A, Lindberg L, Telhag H. Experimental osteoarthritis in rabbits. Preliminary report[J]. Acta Orthop Scand, 1970, 41(5): 522—530.

[2] Yoshioka M, Coutts RD, Amiel D, et al. Characterization of a model of osteoarthritis in the rabbit knee[J]. Osteoarthritis Cartilage, 1996, 4(2):87—98.

[3] Yanai T, Ishii T, Chang F, et al. Repair of large full-thickness articular cartilage defects in the rabbit: the effects of joint distraction and autologous bone-marrow-derived mesenchymal cell transplantation[J]. J Bone Joint Surg Br, 2005, 87(5):721—729.

[4] 方锐,艾力江·阿斯拉,卢勇,等.兔骨性关节炎模型构建及早中晚期的特点[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(7):1218—1222.

[5] 黄胜,李雄峰,管国华,等.实验性骨关节炎 MMP-3 与软骨细胞凋亡[J].中医正骨,2010,22(11):19—21.

[6] 沈霖,杨家玉,高兰,等.兔膝关节骨关节炎模型的复制及健骨汤对其的治疗作用[J].中医研究,1992,5(6):18—21.

[7] Moskowitz RW, Davis W, Sammarco J, et al. Experimentally induced degenerative joint lesions following partial meniscectomy in the rabbit[J]. Arthritis Rheum, 1973, 16(3):397—405.

[8] Pond MJ, Nuki G. Experimentally-induced osteoarthritis in the dog[J]. Ann Rheum Dis, 1973, 32(4):387—388.

[9] 葛广勇,赵建宁,刘刚.膝骨性关节炎模型的分期特征[J].中国临床康复,2006,10(4):47—49.

[10] 王君,闫炳书,李笑萍.四环素对兔膝关节负重模型软骨基质金属蛋白酶1表达的影响[J].中国组织工程研究与临床康复,2007,11(41):8226—8229.

[11] 朱彤,刘勇章,胡小鹏,等.家兔膝关节骨关节炎动物模型的建立[J].医学临床研究,2006,23(8):1188—1190.

[12] 李忠,杨柳,戴刚,等.关节镜下半月板部分切除制备骨关节炎动物模型[J].第三军医大学学报,2007,29(10):919—921.

[13] 王云峰,白人骁,张扬,等.改良 Hulth 模型复制膝不同时期骨关节炎的实验研究[J].天津医科大学学报,2009,15(3):400—404.

[14] 杨丰建,俞永林,乔健,等.兔骨关节炎模型的建立以及关节炎软骨组织中 MMP-1/-13 的表达[J].复旦学报(医学版),2007,34(4): 563—567.

[15] Bove SE, Laemont KD, Brooker RM, et al. Surgically induced osteoarthritis in the rat results in the development of both osteoarthritis-like joint pain and secondary hyperalgesia

[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2006, 14(10):1041—1048.

[16] 杨瑞甫,胡蕴玉,吴银松,等.兔骨关节炎两种动物模型比较[J].中国矫形外科杂志,2006,14(19):1497—1499.

[17] Havdrup T, Telhag H. Papain-induced changes in the knee joints of adult rabbits[J]. Acta Orthop Scand, 1977, 48(2): 143—149.

[18] 王峻,甄俊平,牛金亮,等.实验性蛋白多糖降解致兔膝关节软骨早期退变的核磁共振成像研究[J].中华风湿病学杂志,2003,7(7):410—414.

[19] Kikuchi T, Sakuta T, Yamaguchi T. Intra-articular injection of collagenase induces experimental osteoarthritis in mature rabbits[J]. Osteoarthritis Cartilage, 1998, 6(3):177—186.

[20] 邓宇,伍筱梅,任医民,等.关节腔内注射不同蛋白酶建立兔膝关节骨关节炎模型的对比研究[J].中华关节外科杂志,2009,3(3):332—339.

[21] 嵇波,郭长青,金燕,等.针刀和电针对膝骨关节炎大鼠痛阈和中枢单胺类神经递质的影响[J].中国病理生理杂志,2010,26(6): 1091—1095.

[22] Kiss I, Földes I. Effect of experimental patellar luxation on the knee joint in the rat[J]. Acta Morphol Hung, 1983, 31(4): 371—386.

[23] Marijnissen AC, van Roermund PM, TeKoppele JM, et al. The canine 'groove' model, compared with the ACLT model of osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2002, 10(2):145—155.

[24] Lopez MJ, Kunz D, Vanderby R Jr, et al. A comparison of joint stability between anterior cruciate intact and deficient knees: a new canine model of anterior cruciate ligament disruption[J]. National Institutes of Health, 2003, 21(2):224—230.

[25] 刘春芳,林娜,陈卫衡,等.骨痹散防治小鼠膝关节骨关节炎的实验研究[J].中国实验方剂学杂志,2008,14(1):55—58.

[26] Li GY, Zhang RF, Pan L, et al. A study of serum cartilage oligomeric matrix protein and matrix metalloproteinase-3 concentration in osteoarthritic rabbit models[J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2011, 50(5):416—419.

[27] 毛宾尧.膝关节痛与膝关节骨内压[J].中华骨科杂志,1993,13(20):137—139.

[28] 戴七一,覃学流,袁经阳,等.兔骨内高压型膝骨关节炎模型的建立[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(20): 3645—3648.

[29] Høegh-Andersen P, Tankó LB, Andersen TL, et al. Ovariectomized rats as a model of postmenopausal osteoarthritis: validation and application[J]. Arthritis Res Ther, 2004,6(2): R169—180.

[30] 李剑,梁祖建,张百挡,等.微骨折技术保护实验大鼠骨关节炎关节软骨的组织学研究[J].中国骨质疏松杂志,2010,16(7):487—489.

[31] Hou W, Liang QQ, He JX, et al. Preventive and therapeutic effects of Yiqi Huayu Recipe on degeneration of articular cartilage in rats with osteoarthritis[J]. Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao, 2009, 7(2):163—168.

[32] Silberberg M, Silberberg R. Effects of a high fat diet on the joints of aging mice[J]. A.M.A Archives of Pathology, 1950, 50(6):828—846.

[33] Yamamoto K, Shishido T, Masaoka T, et al. Morphological studies on the ageing and osteoarthritis of the articular cartilage in C57 black mice[J]. J Orthop Surg (Hong Kong), 2005, 13(1):8—18.

[34] 高宁阳,曹月龙,刘婷,等.C57 黑鼠骨关节炎模型的关节病理积分与血清及滑膜中基质金属蛋白酶-3 白介素-1 水平的关系研究[J].中华风湿病学杂志,2010,14(3):195—198.

[35] Jimenez PA, Glasson SS, Trubetskoy OV, et al. Spontaneous osteoarthritis in Dunkin Hartley guinea pigs: histologic, radiologic, and biochemical changes[J]. Lab Anim Sci, 1997, 47(6): 598—601.

[36] Helminen HJ, Kiraly K, Peltari A, et al. An inbred line of

- transgenic mice expressing an internally deleted gene for type II procollagen (COL2A1). Young mice have a variable phenotype of a chondrodysplasia and older mice have osteoarthritic changes in joints[J]. *J Clin Invest*, 1993, 92(2):582—595.
- [37] Pun YL, Moskowitz RW, Lie S, et al. Clinical correlations of osteoarthritis associated with a single-base mutation (arginine 519 to cysteine) in type II procollagen gene. A newly defined pathogenesis[J]. *Arthritis Rheum*, 1994, 37(2):264—269.
- [38] Hu K, Xu L, Cao L, et al. Pathogenesis of osteoarthritis-like changes in the joints of mice deficient in type IX collagen[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(9):2891—2900.
- [39] Guzman RE, Evans MC, Bore S, et al. Mono-iodoacetate-induced histologic changes in subchondral bone and articular cartilage of rat femorotibial joints: an animal model of osteoarthritis[J]. *Toxicol Pathol*, 2003, 31(6):619—624.
- [40] 汪青春,沈培芝,王海彬.骨关节炎动物模型的建立及选择[J].*中医正骨*,1998,10(3):39—40.
- [41] 周景辉,吴耀持,李石胜,等.鼠类膝关节炎模型的评价[J].*中国组织工程研究与临床康复*,2010,14(30):6206—6209.

·综述·

脑卒中偏瘫患者平衡功能康复方法研究进展

宋利娜¹ 张洪斌^{1,2}

平衡功能是人体的一项重要功能,日常生活中各种动作(如步行、穿衣、用餐、洗澡、如厕)的完成都依赖于身体的平衡功能。平衡功能障碍是脑卒中患者常见损害之一,严重影响患者的康复和生存质量。维持人体平衡的机制十分复杂,一般认为保持平衡取决于正常的肌张力、适当的感觉输入、大脑的整合作用、交互神经支配或抑制骨骼肌系统^[1]。脑卒中患者由于脑的动脉供血系统病损导致血管痉挛、闭塞或破裂,造成脑血循环障碍和脑组织结构或功能损害,产生如患侧无力、肌痉挛、感觉缺失、视觉缺损等损伤,从而影响到患者的平衡功能。以平衡功能的损伤原因为切入点,现试将脑卒中偏瘫患者平衡功能障碍的康复治疗技术综述如下。

1 干预感觉输入系统

1.1 利用平衡仪提供视觉反馈

视觉感受器主要提供头部相对于环境物体位置的变化,以及头部相对于周围物体运动的信息。脑卒中偏瘫患者常伴有视野缺损,而视力损害会影响姿势控制,并且获得性视觉损害较先天性视觉损害更为显著^[2]。患者通过平衡仪训练,可利用视觉反馈及下肢本体感觉调整身体重心的转移,从而控制身体达到稳定的状态^[3]。徐睿华等^[4]观察脑卒中偏瘫患者通过视觉反馈平衡训练治疗对平衡及功能性转移能力的作用,治疗5周后,运动组和对照组的 Berg 平衡评定量表较前均明显提高,“站立一走”计时测试时明显缩短,运动组两项评定的改善程度均明显优于对照组($P < 0.05$),表明脑卒中偏瘫患者配合视觉反馈平衡训练能明显改善平衡功能。

1.2 改善前庭功能

前庭系统主要通过半规管内的壶腹脊感受头部在三维空间旋转运动产生的角加速度,通过前庭迷路内的椭圆囊斑和球囊斑感受头在静止时受到的地心引力和头的直线加速度的刺激。当头的空间位置发生改变时,前庭系统通过调节头部维持直立协调身体平衡^[5]。前庭器官具有一定的阈值,其稳定性可以在运动训练过程中得到改善,而且与训练的时间呈正相关^[6]。龙耀斌^[7]应用简易旋转椅对脑卒中患者进行平衡训练,训练4周后治疗组的平衡、运动能力和生活活动能力均有明显改善,与对照组比较差异有显著性意义($P < 0.05$),说明前庭旋转训练对脑卒中患者的平衡功能恢复比单纯常规康复训练具有更佳的疗效。

1.3 刺激本体感受器以改善本体感觉

国内外有学者用泡沫板干扰本体感觉信息传入,发现本体感觉受干扰后,姿势的稳定性降低,并且泡沫板的特性和厚度不同,对平衡的影响也不同,说明本体感觉通过影响姿势稳定性进而影响平衡功能^[8]。韦仕菊^[9]观察鹅卵石踩踏法在脑卒中患者平衡功能训练中的临床疗效,采用 Fugl-Meyer 量表测试平衡功能,治疗2周后,治疗组平衡功能较对照组有了较大程度的改善,与对照组比较差异有显著性,说明在常规进行平衡功能训练时配合鹅卵石踩踏法进行训练,可以明显改善平衡功能。

需要说明的是,平衡训练有时并不是仅仅只针对平衡反馈环路某一部分的,如平衡仪就是综合了视觉、前庭觉和本体感觉而对患者产生影响。这也提示在给患者设计康复训练方案时,在考虑患者主要受损环节的同时,要兼顾其他环

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2012.08.026

1 南京中医药大学,南京,210000; 2 通讯作者

作者简介:宋利娜,女,学生;收稿日期:2011-11-29