

·述评·

膝关节骨性关节炎的物理治疗*

何成奇¹



何成奇教授

膝关节骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种常见、慢性、渐进性膝骨关节退行性疾病。该病好发于50岁以上人群^[1],全球KOA的标准化发病率高达3.8%,女性高发于男性^[2],其高发病率与高致残率所带来的经济与社会问题与日俱增。OA发病机制不清楚,多认为是软骨细胞、细胞基质及软骨下骨重建三者合成与分解的正常耦联失衡导致关节软骨退变破坏所致。所以,探索物理治疗对KOA关节软骨合成代谢、分解代谢及软骨下骨重建的影响,明确物理治疗是否具有保护关节软骨的作用成为近年基础研究的热点与重点。同时,临床应用研究也证明了物理治疗在减轻KOA疼痛、改善关节功能、提高生活质量方面的安全有效。

动物实验已经证明超短波、微波、低能量激光、低强度脉冲超声(low-intensity pulsed ultrasound, LI-PUS)、脉冲电磁场(pulsed electromagnetic field, PEMF)及运动疗法对KOA关节软骨的保护作用。保护作用主要体现在促进软骨合成代谢、抑制软骨细胞外基质分解代谢及改善软骨下骨结构和功能。

1 KOA物理治疗对软骨合成代谢的影响

KOA物理治疗的有效性研究发现物理治疗对软骨合成代谢的影响主要体现在:促进软骨细胞分化、增殖、合成与修复,抑制软骨细胞凋亡及凋亡调控基因与蛋白的表达,延缓软骨退变与破坏。这为KOA物理治疗的临床应用提供了科学依据。

近年的热点研究表明^[3],脉冲超声波可能通过p38/MAPK信号通路促进软骨细胞及细胞外基质合成,不同强度的超声对细胞外基质的合成影响不同。其作用机制可能与细胞膜机械-化学信号传递及p38/MAPK信号通路有关。研究还发现PEMFs对软骨细胞、细胞外基质都有积极的影响,不仅能抑制软骨细胞凋亡、促进软骨细胞增殖、抑制KOA的软骨硬化,而且能促进骨髓间充质干细胞的成骨分化。推测可能与RANKL/RANK/OPG信号通路、Wnt/ β -catenin信号通路、炎症因子信号通路及凋亡调控基因和蛋白表达等有关。然而,不同物理治疗的不同组合,不同组合的治疗强度、频率及时间等参数的不同组合,对关节软骨合成代谢作用可能会有差异,甚至完全不一样。所以,进一步探索物理治疗技术与相关参数的不同组合对关节软骨合成代谢的作用及其作用机制,是未来的研究方向。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.08.001

*基金项目:国家自然科学基金项目(81372110)

1 四川大学华西医院康复医学科,四川省康复医学重点实验室,成都,610041

作者简介:何成奇,男,博士,教授;收稿日期:2016-05-06

2 KOA 物理治疗对软骨分解代谢的影响

软骨细胞基质降解加速、对软骨保护作用减弱是膝KOA关节软骨退变破坏的主要病理机制之一。抑制软骨细胞外基质降解是调节软骨合成与分解代谢耦联失衡、促进软骨细胞增殖、分化、合成,保护软骨细胞的重要方法。基础研究显示,物理治疗对软骨分解代谢的影响主要体现在对KOA软骨细胞外基质降解的抑制作用,包括上调Ⅱ型胶原与蛋白表达,诱导与促进蛋白多糖合成,抑制基质金属蛋白酶(MMPs)及炎症细胞因子表达等。体外冲击波、微波^[6]、脉冲电磁场^[7]与低能量激光^[8]均能通过抑制MMP-13及caspase-3的表达及软骨细胞凋亡来阻止软骨细胞外基质分解代谢,发挥对软骨细胞的保护作用。我们研究发现^[9],体外冲击波能下调软骨细胞基质中MMP-1、MMP-3的表达,抑制细胞基质分解代谢,保护关节软骨。值得关注的是MMPs、特别是MMP-13,由于其可直接降解软骨基质中最具特征、含量最多的Ⅱ型胶原,在KOA软骨破坏过程中扮演着十分重要的作用。IL-1、TNF- α 、NO等多种炎症因子直接或间接介导关节软骨细胞和滑膜细胞的变性,在关节退行性变中起着同样重要作用。所以,探索具有上调Ⅱ型胶原与蛋白表达,诱导与促进蛋白多糖合成,抑制MMPs,特别是MMP-13表达,下调IL-1、TNF- α 、NO等多种炎症因子的最佳物理治疗组合的作用与机制是下一步的研究重点。

3 KOA 物理治疗对软骨下骨重建的影响

KOA软骨下骨的骨重建非常活跃,以高转换为特点的软骨下骨重建失衡与关节软骨损伤严重程度密切相关,软骨下骨的结构和功能紊乱也可能是关节软骨退变破坏的重要始动因素。KOA不同阶段其软骨下骨的结构重塑和功能是动态变化的。在OA病理进程的早期,软骨下骨的病理改变以骨吸收为主,而在OA病理进程的晚期,是以成骨细胞介导的骨形成发挥主导作用,从而导致软骨下骨硬化及软骨边缘骨赘形成。所以,探索物理治疗是否影响软骨下骨重建以及软骨和软骨下骨之间的交互作用,对于研究KOA物理治疗的作用与机制非常重要。

基础研究发现,PEMFs能够改善KOA软骨组织形态结构、软骨下骨骨密度和骨小梁结构,降低软骨下骨厚度,减轻软骨下骨硬化程度,促进血管内皮细胞生长因子,骨形态发生蛋白2以及骨钙素表达。

近几年兴起的全身振动疗法对兔KOA软骨下骨重建也有类似作用,但全身振动疗法是否通过影响破骨细胞与成骨细胞代谢影响骨重建还需进一步验证。最新研究发现^[11],步行训练对小鼠KOA模型破骨细胞的活性具有抑制作用,说明步行训练可能对KOA软骨下骨重建具有改善作用。还有研究者从影响软骨下骨的营养供应的角度观察物理治疗的作用。

笔者在《不同强度脉冲电磁场对大鼠KOA软骨和软骨下骨的影响》的研究中采用甲苯胺蓝染色、国际骨性关节炎研究学会(Osteoarthritis Research Society International, OARSI)评分和显微CT技术观察不同强度PEMF对大鼠KOA软骨组织形态学与软骨下骨重建结构的影响,结果发现,PEMF不仅能改善骨小梁数量和间距,还能延缓骨小梁硬化增厚过程。然而,物理治疗对KOA病理进程早期、中期及晚期软骨下骨重建的作用与机制还不得而知。

4 KOA 物理治疗对软骨影响的优效性研究

虽然物理治疗促进关节软骨合成、抑制软骨分解代谢的有效性已经被证明,但物理治疗对软骨作用的优效性研究尚未开启。由于不同的物理治疗对软骨的合成与分解代谢均有作用,但其差异及哪种方法更好并不清楚,在临床上我们不可能把所有有效的物理治疗方法都用上去。因此,进行物理治疗的有效性研究非常重要。本研究小组通过观察不同物理因子对兔膝OA软骨组织、软骨细胞凋亡及基质金属蛋白酶MMP-13的影响,对KOA物理治疗进行有效性研究。结果发现脉冲电磁场、超声波、毫米波40min、低强度激光、毫米波20min和超短波等6种物理因子均可降低软骨细胞凋亡率、下调金属蛋白酶MMP-13的表达、改善关节软

骨结构,具有促进软骨合成代谢、抑制分解代谢、保护免膝OA关节软骨的作用。其中,以脉冲电磁场和超声波治疗效果相对较好,从而为临床应用提供了选择依据。

5 KOA 物理治疗的临床应用

KOA的物理治疗不仅被基础研究证明其有效性,而且临床应用研究也观察到物理治疗在减轻KOA患者疼痛、僵硬、改善关节功能、提高ADL能力方面的有效性。然而,近三年有关低能量激光、磁疗、电疗、超声波等物理治疗KOA的系统评价所得出的结论是不确定的。那我们是否据此推翻基础研究的结论?是否否定物理治疗KOA的有效性?答案是否定的。分析这些系统评价,发现在合并临床随机对照试验证据过程中常存在复杂又难以排除的异质性问题,临床研究样本量偏小,以及随访时间较短的问题,实验统计学处理不当等。临床试验存在的这些问题可能是导致系统评价“不确定”结论的主要原因。解决这些问题的对策是设计并实施有关物理治疗KOA的高质量、大样本、长期随访的随机对照临床试验。

随着科技手段与临床研究方法学的进步,KOA物理治疗的临床研究质量也在不断提高,主要表现为:研究者对临床结局的关注从早期以疼痛、僵硬、关节活动度为主要结局评价指标,到目前更为关注功能和生活质量;从早期只关注膝关节局部到整个下肢及全身;从基于基础研究的临床应用到基于系统评价的循证治疗。

2015年,Cochrane的系统评价结果强烈支持运动疗法治疗KOA,并指出运动训练对膝痛的缓解和运动功能的恢复作用能持续2—6个月^[9]。作为综合性训练方式的瑜伽是近年来颇具研究价值的治疗方式,它能提高患者平衡功能以及减低跌倒风险。然而,不管是综合性的运动方式还是针对性的运动训练,目前还没有公认的方案,因此,优化与标准化运动训练方案是当务之急。多篇国外系统评价还证明针灸对缓解患者膝关节疼痛与运动功能恢复具有短期疗效。国内也有这方面的研究,但研究中关于选穴与配穴的原则,进针和运针的方式差异较大,很难形成统一的行业标准。在KOA水疗研究发现,在缓解疼痛与膝关节僵硬、提高运动功能与社会参与能力方面,水疗具有明显的优势,同时也更为安全^[10]。由于成本的原因,国内关于水疗治疗KOA的研究相对较少。所以,临床可行、能够形成行业标准的运动疗法,比如肌力训练、神经肌肉训练、功率自行车、步行才可能是KOA物理治疗的光明未来。

6 小结

基础研究发现,物理治疗通过促进软骨合成代谢、抑制软骨分解代谢及改善软骨下骨结构来发挥其改善软骨细胞、细胞外基质及软骨下骨合成与分解耦联失衡、保护软骨的重要作用。一方面,物理治疗能够促进KOA动物模型关节软骨细胞分化、增殖、合成与修复,抑制软骨细胞凋亡及凋亡调控基因与蛋白的表达,延缓软骨退变与破坏;另一方面,通过上调Ⅱ型胶原与蛋白表达,诱导与促进蛋白多糖合成,抑制MMPs,特别是MMP-13基因与蛋白的表达来抑制软骨细胞外基质降解、保护关节软骨;同时,物理治疗还通过改善软骨下骨的结构和功能来保护关节软骨。KOA的物理治疗不仅被基础研究证明其有效性,而且临床应用研究也观察到物理治疗在减轻KOA患者疼痛、僵硬、改善关节功能、提高ADL能力方面的有效性。有效性研究显示脉冲电磁场和超声疗法效果相对较好,系统评价结果强烈支持运动疗法,标准化运动训练方案是未来的研究重点。

虽然KOA物理治疗的有效性研究为物理治疗的临床应用提供了科学依据,但作用机制尚不清楚,可能与相关细胞因子、细胞内信号通路及凋亡调控基因等有关。比较近几年国内外的研究,发现国内的研究多处于观察研究的水平,而国外研究已经深入到机制层面。国外研究往往通过动物实验与细胞学试验相结合,设计多个小实验进行层层递进的论证,最终解答物理治疗是通过怎样的途径产生软骨保护的作用。这种实验设计模式除了得出的结果可信度高,而且在其实验过程中常常自主研发用于实验干预的设备,一旦产生有意

义的研究结果,更易于临床及市场转化。

利用免疫组织化学、分子生物学、生物工程学、生物力学、基因组学、蛋白组学、组织工程技术和影像学技术,探索不同物理治疗技术的不同组合、不同物理治疗技术组合的不同治疗参数对软骨的合成代谢和分解代谢的应答反应规律,系统观察软骨的宏观和微观形态学变化、软骨细胞凋亡的分子生物学、软骨细胞的蛋白组学的变化规律及其作用与机制是未来的重要研究方向。

随着材料学、物理学、互联网技术及物联网技术等基础科学的快速发展,融合多学科的物理治疗将会成为KOA康复治疗的重要技术。

参考文献

- [1] Kirk KM, Bellamy N, O'Gorman LE, et al. The validity and heritability of self-report osteoarthritis in an Australian older twin sample[J]. *Twin Res*, 2002, 5: 98—106.
- [2] Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, 73(7): 1323—1330.
- [3] Xia P, Ren S, Lin Q, et al. Low-intensity pulsed ultrasound affects chondrocyte extracellular matrix production via an integrin-mediated p38 mapk signaling pathway [J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2015, 41(6): 1690—1700.
- [4] Qin J, chow SK, Guo A, et al. Low magnitude high frequency vibration accelerated cartilage degeneration but improved epiphyseal bone formation in anterior cruciate ligament transect induced osteoarthritis rat model [J]. *Osteoarthritis and cartilage/OARS, Osteoarthritis Research Society*, 2014, 22(7): 1061—1067.
- [5] Wang P, Liu C, Yang XT, et al. Effect of extracorporeal shock wave therapy on cartilage and subchondral bone remodeling in rabbits with ACLT-induced osteoarthritis [J]. *Journal of Sichuan University Medical Science Edition*, 2014, 45(1): 120—125.
- [6] Xia L, Luo QL, Lin HD, et al. The effect of different treatment time of millimeter wave on chondrocyte apoptosis, caspase-3, caspase-8, and MMP-13 expression in rabbit surgically induced model of knee osteoarthritis [J]. *Rheumatology International*, 2012, 32(9): 2847—2856.
- [7] Veronesi F, Torricelli P, Giavaresi G, et al. In vivo effect of two different pulsed electromagnetic field frequencies on osteoarthritis [J]. *Journal of Orthopaedic Research*, 2014, 32(5): 677—685.
- [8] Wang P, Liu C, Yang X, et al. Effects of low-level laser therapy on joint pain, synovitis, anabolic, and catabolic factors in a progressive osteoarthritis rabbit model [J]. *Lasers in Medical Science*, 2014, 29(6): 1875—1885.
- [9] Fransen M, McConnell S, Harmer AR, et al. Exercise for osteoarthritis of the knee: a Cochrane systematic review [J]. *British Journal of Sports Medicine*, 2015, 49(24): 1554—1557.
- [10] Lu M, Su Y, Zhang Y, et al. Effectiveness of aquatic exercise for treatment of knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis [J]. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 2015, 74(6): 543—552.
- [11] Lijima H, Aoyama T, Ito A, et al. Effects of short-term gentle treadmill walking on subchondral bone in a rat model of instability-induced osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2015, 23(9): 1563—1574.