

[42] 徐玲,黄妍斐,徐家壮,等.超高分子量聚乙烯人工关节研究进展[J].中国材料进展,2014,33(4):244-252.
 Xu L,Huang YF,Xu JZ,et al. Research progress of ultra high molecular weight polyethylene for artificial Joint[J]. Zhongguo Cai Liao Jin Zhan,2014,33(4):244-252. Chinese.

[43] Wang QQ,Wu JJ,Unsworth A,et al. Biotribological study of large diameter ceramic-on-CFR-PEEK hip joint including fluid uptake, wear and frictional heating[J]. J Mater Sci Mater Med,2012,23(6):1533-1542.

[44] Laux K A,Schwartz CJ. Effects of contact pressure,molecular weight,and supplier on the wear behavior and transfer film of polyetheretherketon(PEEK)[J]. Wear,2013,297(1-2):919-925.

[45] Grupp TM,Meisel HJ,Cotton JA,et al. Alternative bearing materials for intervertebral disc arthroplasty[J]. Biomaterials,2010,31(3):523-531.

[46] Xie D. Surface modification of high molecular weight polyethylene and its wear-resistance[D]. Southwest Jiaotong University,2011.

[47] Xu WF. Biocompatibility and medical application of carbon material[J]. Key Engineering Materials,2011,452:477-480.

(收稿日期:2015-12-09 本文编辑:李宜)

膝骨性关节炎早期诊断的研究进展

王亮¹,陈祁青²,童培建²,肖鲁伟²,金红婷²

(1. 浙江中医药大学,浙江 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学附属第一医院,浙江 杭州 310006)

【摘要】 膝骨性关节炎是常见的关节病之一,临床上典型患者的临床分期属于中晚期,因此提高对早期膝骨性关节炎的诊断尤为重要。目前临床上最常应用于诊断膝骨性关节炎的方法为磁共振检查,且随着磁共振不同序列的发展,针对关节软骨早期病变的序列正应用于临床。在膝骨性关节炎的早期诊断中,超声检查等简单实用的方法正成为一种趋势,而特异性生物标志物将成为一项热门研究。

【关键词】 骨关节炎,膝; 早期诊断; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2016.03.020

Progress on the early diagnosis of knee osteoarthritis WANG Liang, CHEN Qi-qing, TONG Pei-jian*, XIAO Lu-wei, and JIN Hong-ting. *The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang, China

ABSTRACT Knee osteoarthritis is one of the common type of arthropathy, the clinical stage of the typical patients belongs to the middle-late stage, so it urges to improve the early diagnosis. At present, magnetic resonance imaging is most used in clinical diagnosis of knee osteoarthritis, and with the development of different MRI sequences, the sequences of early articular cartilage lesions are used in clinic. In the early diagnosis of knee osteoarthritis, the simple and practical methods such as ultrasonography is becoming a trend, and the specific biomarkers of early knee osteoarthritis have become the hot research. This overview article outlined the methods of early diagnosis from the ultrashort echo time MRI, ultrasonography and biomarkers.

KEYWORDS Osteoarthritis, knee; Early diagnosis; Review literature

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2016, 29(3):288-291 www.zggszz.com

骨性关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种最常见的慢性退行性病变,以关节软骨的退行性改变和继发性骨质增生为主要特点,是在力学因素和生物学因素的共同作用下,软骨细胞、细胞外基质及软骨下骨三者之间分解和合成代谢失衡的结果。骨性关节炎已成为成为主要的致残原因^[1],多发生在膝和髌等负重关节,以髌股关节最为多见^[2-3]。据统计全世界

OA的总患病率约为15%,其中50岁以上人群的发病率达到50%,最终致残率高达53%^[1,4]。衰老、肥胖、创伤、劳损、遗传等均是OA的致病因素,但其发病机制尚不清楚。OA的病理学特点是关节软骨退变,表现为软骨降解、关节滑膜纤维化、关节局部炎症、软骨下骨硬化、骨髓病变、骨赘形成、韧带和关节腔退变等一系列的退行性病变,最终引起关节疼痛、关节僵硬、关节失用等行为功能障碍^[5]。前期研究发现在OA的早期能观察到关节软骨明显的修复反应^[6],目前国内外专家亦提出了多种方法对关节软骨损伤和缺损进行修复,但对于中晚期患者的疗效并不显著,如何早期诊断成了治疗该病的关键^[7-8]。

1 膝骨性关节炎早期诊断存在的问题

所谓的早期膝骨性关节炎, Luyten 等^[9]认为其

基金项目:国家自然科学基金(编号:81373669);浙江省十二五重大专项(编号:2012C13017-2);浙江省重点科技创新团队计划资助(编号:2011R50022-01);浙江省重点实验室计划资助(编号:2013E10024)

Fund program: National Natural Science Foundation (No. 81373669)

通讯作者:童培建 E-mail: tongpeijian@163.com

Corresponding author: TONG Pei-jian E-mail: tongpeijian@163.com

应全部符合以下几项:(1)存在膝关节疼痛;(2)符合 Kellgren-Lawrence 放射学标准中的 0 期或 I 期,或者 II 期中有明确骨赘但关节间隙正常者;(3)关节镜或者磁共振检查提示关节软骨变性及损伤^[10-11]。目前的诊断方法通常不能早期发现疾病,特别是对于早期无明显关节症状的患者,直到骨关节炎进入晚期出现关节损害时才被诊断,尚不能找到一种用于普查的诊断方法。而关节镜一直被认为是评价关节软骨的“金标准”^[12],但因操作复杂、费用昂贵及有创性等一些主客观因素决定了早期诊断的困难性。因此迫切需要寻找简单、实用、高效的诊断方法。

2 超短回波时间成像(UTE)磁共振检查在膝骨性关节炎早期诊断中的应用

MRI 是一种安全无创的检查方法,其具有组织对比性强,空间分辨率高,可进行多序列、多参数、多方位采样,全面显示关节软骨的厚度、轮廓形态和信号改变等优势,迅速成为关节疾病的主要检查方法之一。它可清楚地显示软骨的细微变化,这对早期诊断骨性关节炎具有很大的帮助^[13]。在传统的 MRI 中,关节软骨表面层和中间层在 T2WI 中表现为高信号,临床用途主要为评价软骨的中间层和表面层。而关节软骨深层和钙化层的 T2 值较短,平均为 5~10 ms^[14],常规脉冲序列不能获得这种 T2 值范围的数据。随着 UTE 成像的出现,因其脉冲序列的 TE 短于现代临床磁共振设备常规可用的最短 TE 的 10~200 倍,所以可以探测 T2 弛豫时间在几百微秒内的短 T2 组织,能使 TE 达到 8~200 μ s,其最早应用于临床肺部成像^[15]。关节软骨深层,在常规 MRI 中表现为“黑色”,而在 UTE 图像中则可获得明显高信号,再结合一些抑制长 T2 成分的序列,可以抑制关节软骨表面层和中间层以及软骨下骨骨髓的高信号,而使短 T2 成分的软骨深层和钙化层突出显示,软骨与软骨下骨的分界变得清楚,这样有利于评价骨关节炎或导致软骨破坏性疾病中软骨的全层缺损,另外还可以判断是否累及软骨的深层和钙化层,因此 UTE 成像在评价软骨深层和钙化层方面起着重要作用^[16-17]。其缺点为价格昂贵,需要丰富经验的医生阅片,故在基层及不发达地区难以得到广泛的应用,在对膝关节检查的普及中存在一定难度。

3 超声检查在膝骨性关节炎早期诊断中的应用

膝骨性关节炎的早期病理改变主要是关节软骨表面的毛糙^[18],前期研究发现高频超声对于膝骨性关节炎早期病理变化的诊断具有重要指导意义^[19],它可清晰地显示关节面软骨的厚度及表面是否光滑,其对早期软骨病变的表现为病变区回声增高,软骨变薄或局部轻微隆起等。在 Wang 等^[20]的一

项动物实验中发现,利用超声生物显微镜(UBM)可以清楚地观察关节软骨病变的分级情况,但对人体软骨病变的观察还需进一步研究。超声生物显微镜是利用高频超声回波成像,采用高频率(50~100 Hz)的超声波探头,可提供高分辨率图像,具有价格低廉,使用方便,无放射损害等特点,现常用于眼科检查^[21]。杨依依等^[22]利用猪髌骨关节软骨进行的一项实验中发现,定量超声成像(QUI)所分析的软骨表面超声参数 URI 和 RC 可以评估退化软骨中蛋白多糖和胶原成分的缺失情况,可为骨性关节的早期诊断提供参考,但由于超声穿透能力和关节腔的特殊解剖结构,限制了 QUI 在临床研究中的非侵入性应用。而 Huang 等^[23]提出利用血管内超声(IVUS)或许可代替关节镜对关节软骨进行评定,现在血管内超声被认为是冠脉血管检查的新“金标准”,已成为冠心病等心血管疾病诊断治疗的重要影像手段,但目前国内尚无报道用于诊治关节软骨的病变。血管内超声成像的原理是利用安装在心导管前端的探头,从血管内部成像来检测管腔大小和管壁结构的介入性超声诊断技术,其诊断特点类似于关节镜。在 Huang 等^[23]的研究中,利用血管内超声探头测量关节软骨厚度及表面放射波振幅,与高频超声系统对比分析,两者具有高相关性($r=0.985, P<0.001$)。目前国内只有极少数的大医院拥有血管内超声设备,且价格较高,但由于其创伤小、高效等优点,所以仍受到专家们的认可,目前血管内超声检查处于探索阶段,在未来或许可比拟于关节镜用于诊治骨性关节炎。

4 生物标志物检查在膝骨性关节炎早期诊断中的应用

随着分子生物学的发展和研究手段的提高,目前许多研究者在试图寻找用于临床评价骨性关节炎的生物学标志物,通过检测患者外周血液或关节液等其它体液的相应酶或细胞因子等作为辅助指标早期发现并诊断骨性关节炎^[24-25]。Verma 等^[26]对 150 例膝骨性关节炎患者的血清软骨寡聚基质蛋白(COMP)水平进行检测,结果表明血清 COMP 可作为诊断早期膝骨性关节炎的一个新颖生物标志物,并观察到血清 COMP 含量在开始发病至 3 年内保持高水平。COMP 是一种细胞外糖蛋白,属于血小板反应素家族,是目前应用最多的关节疾病标志物,是膝骨性关节炎病程中关节软骨退行性变早期阶段的特征性改变。近来关于膝骨性关节炎的另外一个热门生物标志物是基质金属蛋白酶-13(MMP-13)^[27],其最早于乳腺癌中发现^[28],属于 MMPs 分类中的胶原酶,又称胶原酶-3,对可直接降解软骨基质中最具特征、含量也最多的 II 型胶原变性裂解作用最强,通过

破坏胶原肽链 GLY794-Leu795 之间的肽键进行启动,继而破坏软骨的拱形纤维结构,最终使关节软骨破坏,因此 MMP-13 对 II 型胶原的裂解在骨性关节炎发病中起着重要的作用^[29]。目前还有其他一些用于早期诊断骨性关节炎的生物标记物,如在骨性关节炎发病过程中白介素-1 (IL-1) 对关节软骨的破坏^[30]和热休克蛋白 70 (HSP70) 对关节软骨的保护^[31],而 IL-6、MMP-1、MMP-3、YKL-40 及 BMP-7 等^[32-34]的变化亦在骨性关节炎的发病中表现出来。迄今为止,早期 OA 的实验室诊断依据仍是临床工作的难点,尽管一些生物标记物在骨性关节炎的早期阶段明显增高,但许多生物标记物对其进行检测尚不完善,缺乏足够的敏感性,因此真正寻找到膝骨性关节炎特异性的生物标记物并应用于临床诊断还需要克服很多困难。

5 展望

迄今膝骨性关节炎诊断标准均不适用于早期诊断,因此迫切需要找出早期诊断的方法,综合运用提高对膝骨性关节炎早期诊断效率^[35]。磁共振作为一种非创伤性的检查方法,目前能够直接显示关节软骨的病变,结合不同的磁共振序列,将进一步成为诊断关节软骨病变可信赖的技术。虽然磁共振的检查费用相对来说较昂贵,但总的来说磁共振检查是诊断膝骨性关节炎的最佳选择。现在随着分子生物学研究的不断深入,不断发现新的关节软骨损伤早期的标志物,可为关节软骨损伤早期诊断提供重要依据。因单一生物标志物对骨性关节炎的诊断特异性不高,所以高敏感性和特异性的骨性关节炎生物标志物需进一步研究和发现,骨性关节炎分子生物学研究将成为现在以及将来一项热门的研究。

参考文献

- [1] 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]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(7): 1323-1330.
- [2] Nho SJ, Kymes SM, Callaghan JJ, et al. The burden of hip osteoarthritis in the United States: epidemiologic and economic considerations[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2013, 21(Suppl 1): S1-S6.
- [3] Peat G, Duncan RC, Wood LR, et al. Clinical features of symptomatic patellofemoral joint osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(2): R63.
- [4] Goldring MB, Goldring SR. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1192(1): 230-237.
- [5] van der Kraan PM, Blaney Davidson EN, van den Berg WB. A role for age-related changes in TGF β signaling in aberrant chondrocyte differentiation and osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(1): 201.
- [6] Grande DA, Schwartz JA, Brandel E, et al. Articular cartilage repair: where we have been, where we are now, and where we are headed[J]. *Cartilage*, 2013, 4(4): 281-285.
- [7] 潘育松, 丁国新, 王静. 关节软骨损伤和缺损修复策略[J]. *中国骨伤*, 2013, 26(2): 175-178.
Pan YS, Ding GX, Wang J. Research on repair strategies for articular cartilage defects[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2013, 26(2): 175-178. Chinese with abstract in English.
- [8] Chu CR, Williams AA, Coyle CH, et al. Early diagnosis to enable early treatment of pre-osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(3): 212.
- [9] Luyten FP, Denti M, Filardo G, et al. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2012, 20(3): 401-406.
- [10] Guilak F, Ratcliffe A, Lane N, et al. Mechanical and biochemical changes in the superficial zone of articular cartilage in canine experimental osteoarthritis[J]. *J Orthop Res*, 1994, 12(4): 474-484.
- [11] Outerbridge RE. Further studies in etiology of chondromalacia of the patella[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1974, 4: 179-182.
- [12] Oakley SP, Portek I, Szomor Z, et al. Arthroscopy—a potential “gold standard” for the diagnosis of the chondropathy of early osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2005, 13(5): 368-378.
- [13] Wang YX, Griffith JF, Ahuja AT. Non-invasive MRI assessment of the articular cartilage in clinical studies and experimental settings[J]. *World J Radiol*, 2010, 2(1): 44-54.
- [14] Robson MD, Bydder GM. Clinical ultrashort echo time imaging of bone and other connective tissues[J]. *NMR Biomed*, 2006, 19(7): 765-780.
- [15] Johnson KM, Fain SB, Schiebler ML, et al. Optimized 3D ultrashort echo time pulmonary MRI[J]. *Magn Reson Med*, 2013, 70(5): 1241-1250.
- [16] Qian Y, Williams AA, Chu CR, et al. Repeatability of ultrashort echo time-based two-component T2* measurements on cartilages in human knee at 3T[J]. *Magn Reson Med*, 2013, 69(6): 1565-1572.
- [17] Williams A, Qian Y, Chu CR. UTE-T2* mapping of human articular cartilage in vivo: a repeatability assessment[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19(1): 84-88.
- [18] Madry H, Luyten FP, Facchini A. Biological aspects of early osteoarthritis[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2012, 20(3): 407-422.
- [19] Patil P, Dasgupta B. Role of diagnostic ultrasound in the assessment of musculoskeletal diseases[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2012, 4(5): 341-355.
- [20] Wang Y, Guo Y, Zhang L, et al. Ultrasound biomicroscopy for the detection of early osteoarthritis in an animal model[J]. *Academic Radiology*, 2011, 18(2): 167-173.
- [21] Mostafavi D, Nagel D, Danias J. Haptic-induced postoperative complications. Evaluation using ultrasound biomicroscopy[J]. *Can J Ophthalmol*, 2013, 48(6): 478-481.
- [22] 杨依依, 王青, 黄庆华, 等. 定量超声成像评价骨性关节炎软骨成分含量与超声参数值的相关性[J]. *中国医学影像学杂志*, 2013, 21(2): 126-129.
Yang YY, Wang Q, Huang QH, et al. Correlation of osteoarthritic cartilage components with ultrasonic parameters assessed by quantitative ultrasound imaging[J]. *Zhongguo Yi Xue Ying Xiang Xue Za Zhi*, 2013, 21(2): 126-129. Chinese.
- [23] Huang YP, Zheng YP. Intravascular ultrasound (IVUS): a potential arthroscopic tool for quantitative assessment of articular cartilage

- lage[J]. Open Biomed Eng J, 2009, 26(3): 13-20.
- [24] Patra D, Sandell LJ. Recent advances in biomarkers in osteoarthritis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2011, 23(5): 465-470.
- [25] Troeberg L, Nagase H. Proteases involved in cartilage matrix degradation in osteoarthritis[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1824(1): 133-145.
- [26] Verma P, Dalal K. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in knee osteoarthritis: a novel diagnostic and prognostic biomarker[J]. J Orthop Res, 2013, 31(7): 999-1006.
- [27] Wang M, Sampson ER, Jin H, et al. MMP13 is a critical target gene during the progression of osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2013, 15(1): R5.
- [28] Freije JM, Díez-Itza I, Ballbín M, et al. Molecular cloning and expression of collagenase-3, a novel human matrix metalloproteinase produced by breast carcinomas[J]. J Biol Chem, 1994, 269(24): 16766-16773.
- [29] Mix KS, McMahon K, McMorrow JP, et al. Orphan nuclear receptor NR4A2 induces synovial cell proliferation, invasion, and matrix metalloproteinase 13 transcription[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(7): 2126-2136.
- [30] 刘宏潇, 殷海波, 王海南. 白介素-1 在骨性关节炎发病机制中的研究进展[J]. 中国骨伤, 2012, 25(2): 175-178.
- Liu HX, Yin HB, Wang HN. Research progression of interleukin-1 in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2012, 25(2): 175-178. Chinese with abstract in English.
- [31] 徐守宇, 姚新苗, 翟云, 等. 膝关节骨关节炎发病过程中 HSP70 对软骨细胞凋亡的影响[J]. 中国骨伤, 2012, 25(10): 846-851.
- Xu SY, Yao XM, Zhai Y, et al. Effect of HSP70 on apoptotic of cartilage cells in knee osteoarthritis[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2012, 25(10): 846-851. Chinese with abstract in English.
- [32] Koskinen A, Vuolteenaho K, Moilanen T, et al. Resistin as a factor in osteoarthritis: synovial fluid resistin concentrations correlate positively with interleukin 6 and matrix metalloproteinases MMP-1 and MMP-3[J]. Scand J Rheumatol, 2014, 43(3): 249-253.
- [33] 陈喜德, 宋丽君, 魏波, 等. 骨性关节炎 SD 大鼠关节软骨中蛋白多糖与 YKL-40 的相关性[J]. 重庆医学, 2014, 43(10): 1214-1217.
- Chen XD, Song LJ, Wei B, et al. Relationship between Aggrecan and YKL-40 in articular cartilage of Sprague-Dawley rats with osteoarthritis[J]. Chong Qing Yi Xue, 2014, 43(10): 1214-1217. Chinese.
- [34] 廖伟雄, 李众利, 王杰, 等. 骨性关节炎患者血清和关节滑液中 BMP-7 的检测及临床意义[J]. 解放军医学院学报, 2013, 34(3): 273-275.
- Liao WX, Li ZL, Wang J, et al. Measurement of bone morphogenetic protein 7 level in serum and synovial fluid from patients with osteoarthritis and its clinical significance[J]. Jie Fang Jun Yi Xue Yuan Xue Bao, 2013, 34(3): 273-275. Chinese.
- [35] Wright T, Goldring S. Reaching consensus and highlighting future directions for research: the osteoarthritis summit breakout sessions[J]. HSS J, 2012, 8(1): 80-83.

(收稿日期: 2014-08-14 本文编辑: 李宜)

·读者·作者·编者·

本刊关于参考文献著录的要求

本刊参考文献按 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》采用顺序编码著录, 依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出, 并将序号置于方括号中, 排列于文后。中文参考文献要求用英汉双语著录; 用英文著录时, 作者姓名用缩写形式(姓全拼, 名为各自的首字母); 刊名用汉语拼音拼写。参考文献中的作者, 1-3 名全部列出, 3 名以上只列前 3 名, 后加“等”。题名后标注文献类型标志对电子文献是必选著录项目, 文献类型和电子文献载体标志代码参照 GB 3469《文献类型与文献载体代码》。外文期刊名称用缩写, 以 Index Medicus 中的格式为准; 中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页。每年连续编码的期刊可以不著录期号。①期刊: [序号]作者. 题名[J]. 刊名, 年, 卷(期): 起止页码。②专著: [序号]著者. 书名[M]. 出版地: 出版者, 出版年: 起止页码。③论集中析出文献: [序号]作者. 题名[C]. // 编者. 文集名. 出版地: 出版者, 出版年. 起止页码。④学位论文: [序号]作者. 题名[D]. 授予学位地: 授予学位单位, 出版年。⑤电子文献: [序号]作者. 题名[EB/OL]. (发表或更新日期). [引用日期]. 网址。

《中国骨伤》杂志社