

腔体积且蛋白质含量高,有核细胞尤其是中性粒细胞高,认为 sASDH 术后短期内残腔仍有炎性渗出。例 3 曲折的治疗过程可以理解为,第 1 次手术抗原性物质未彻底清除或重新形成,迟发型变态反应及所致的炎性渗出仍然存在,症状复发。前后 2 次术中取得的血肿包膜病理标本也显示炎性过程进展。与第 1 次手术形成鲜明对照的第 2 次手术,抗原清除干净,术后引流通畅,症状不再反复。病例 2 在 sASDH 临床症状初起的第 9 天即使用 DXM 治疗,症状立即控制,使用 2 天后停用 1 天即症状复发,再次使用再次缓解。这从治疗的角度证明了炎性反应的存在。糖皮质激素的治疗必须跨过病程的第 15 天,但也不需要长期使用。病例 2 再次使用时仅用到了病程的第 16 天,临床症状未再复发,血肿自行吸收。本研究认为病程的第 13~15 天是致敏 T 淋巴细胞释放炎性介质的高峰点,通过药物抑制,跨越了这个高峰点,血肿膜的炎性渗出反应即开始自然消退。

本研究 3 个病例中有 2 例是无头部外伤史的发急性硬膜下出血。机制不明,或许与脑表面和硬脑膜之间存在的血管吻合支有关。因未怀疑与血肿亚急性化相关,本研究不做讨论。目前绝大多数研究者认为 sASDH 应行手术治疗^[1-5]。本组荟萃资料中 93 例仅 1 例保守治疗成功。房文峰等^[9]报道 31 例症状较轻病例的保守治疗,但因其无典型的病史,诊断可能包含了许多没有亚急性化的 ASDH 自然吸收病例。房文峰等报道的治疗方法有高压氧,药物川穹嗪、法舒地尔、尼莫地平、依达拉奉、甘露醇等,但未有药物等治疗的依据。笔者观察 sASDH 所致的头痛用甘露醇等脱水剂及普通镇痛药几乎无效^[1]。本研究中病

例 2 使用了糖皮质激素治疗,笔者认为糖皮质激素的良好疗效缘于其非特异性抗炎作用。

综上所述,ASDH 亚急性化遵循严格的时间规律,症状的高峰期在发病后的第 13~15 天。高度怀疑 ASDH 血凝块部分在 1 周后的延迟溶解与症状加重有关。糖皮质激素治疗有效。sASDH 的形成机制很可能是类似 IV 型变态反应机制。

参考文献

- 1 陶志强,胡茂通,朱志刚,等.亚急性硬膜下血肿病理机制探讨[J].临床医学,2006,26(2):9-10
- 2 徐中,沈鸟松.外伤性亚急性硬膜下血肿 45 例报告[J].临床神经外科杂志,2007,4(2):85-86
- 3 费力,季耀东.外伤性亚急性硬膜下血肿 7 例报告[J].中国神经精神疾病杂志,2002,28(1):65
- 4 高潮.外伤性亚急性硬膜下血肿的治疗体会[J].浙江创伤外科,2003,18(2):222-223
- 5 周志宇,黄纯真.外伤性亚急性硬膜下血肿 8 例治疗体会[J].医学文选,2005,24(3):329-330
- 6 吴在德.外科学[M].5 版.北京:人民卫生出版社,2001:285
- 7 王忠诚.王忠诚神经外科学[M].武汉:湖北科学技术出版社,2005:439
- 8 陶志强,朱志刚,丁胜鸿,等.急性硬膜下血肿保守治疗的一个前瞻性研究[J].临床医学,2007,27(2):17-19
- 9 房文峰,陆华,朱爱华,等.亚急性硬膜下血肿保守治疗的临床分析[J].江苏医药,2013,39(21):2639-2640
- 10 信照亮,吴小康,葛松林,等.血性脑脊液刺激后蛛网膜细胞激活 T 淋巴细胞的机制[J].中华创伤杂志,2007,23(3):176-179
- 11 AAnna-Leena H, Juha S, Kari M. Procollagen propeptides in chronic subdural hematoma reveal sustained dural collagen synthesis after head injury[J]. J Neurol, 2009, 256(1):66-71

(收稿日期:2014-09-27)

(修回日期:2014-10-21)

膝关节骨性关节炎软骨退变与软骨下骨形态学改变的相关性研究

马海涛 王维山 董金波 史晨辉

摘要 目的 研究软骨下骨在骨性关节炎发病机制中的作用及其与关节软骨改变的相关性。**方法** 于 2012 年 11 月~2013 年 11 月时间收集膝关节骨性关节炎患者行全膝关节置换术时取出的胫骨平台样本 30 个,对标本进行 Micro-CT 断层扫描,获取胫骨平台样本的计算机三维图像和相关的骨小梁参数,图像空间分辨率为 $18\mu\text{m} \times 18\mu\text{m} \times 18\mu\text{m}$ 。通过分析比较内外侧

作者单位:832008 石河子大学第一附属医院骨一科

通讯作者:史晨辉,电子邮箱:sch7890@yahoo.com

胫骨平台软骨下骨骨小梁结构参数的差异,为深入研究骨性关节炎的发病机制提供实验依据。**结果** 晚期膝关节骨性关节炎患者软骨退行性变明显,软骨下骨骨小梁空间结构明显改变;骨小梁:内侧平台骨小梁体积分数(BV/TV)、骨小梁厚度(Tb. Th)和骨小梁数目(Tb. N)均显著高于外侧平台($P < 0.05$),而骨小梁间距(Tb. Sp)显著低于外侧平台($P < 0.05$)。**结论** 内侧胫骨平台软骨退变较外侧明显,内侧平台软骨下骨骨小梁数目,骨小梁厚度及骨小梁体积分数增加,而骨小梁分离度是减小的。软骨下骨在骨性关节炎的发生和发展中起到了重要的作用。

关键词 骨性关节炎 软骨下骨 Micro-CT 透明软骨

中图分类号 R681.3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.07.034

Study of the Relevance between Degeneration of the Knee Articular Cartilage in Human with Osteoarthritis and Subchondral Bone Morphologic Changes. Ma Haitao, Wang Weishan, Dong Jinbo, et al. The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Shihezi University, Xinjiang 832008, China

Abstract Objective The study on role of subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis(OA) and its correlation with the change of articular cartilage. **Methods** From November 2012 to November 2013, 30 specimens of tibial plateau were obtained from OA patients after total knee arthroplasty. Micro-CT scanning was done to obtain serial images of the specimens. Based on the two-dimensional images, special three-dimensional figures of the trabecular structure were reconstructed by computer with the voxel size being $18\mu\text{m} \times 18\mu\text{m} \times 18\mu\text{m}$. By we comparing and analyzing the difference of subchondral bone between the medial and lateral plateau, the study will provide experimental basis for the pathogenesis of knee osteoarthritis. **Results** The three-dimensional parameters of the advanced patients with knee osteoarthritis cartilage and the subchondral bone trabecula collapsed regions were significantly different from those of the normal region. The medial plateau BV/TV, Tb. Th, Tb. N was significantly higher than that of lateral and the Tb. Sp was significantly lower than that of lateral($P < 0.05$). **Conclusion** Cartilage degeneration was more severe in the medial plateau than that of the lateral plateau. The BV/TV, Tb. Th and Tb. N of the medial plateau were significantly higher than those of the lateral plateau. The Tb. Sp of the medial plateau were significantly lower than those of the lateral plateau. The subchondral bone may play an important role in the initiation and progression of OA.

Key words Osteoarthritis; Subchondral bone; Micro-CT; Hyaline cartilage

膝关节骨性关节炎(osteoarthritis, OA)是最常见的一种关节疾病,也是导致老年人关节功能障碍最主要的原因^[1]。OA不仅仅是关节软骨的病变,常常累及关节的所有组织,如软骨下骨、周围软组织的肌肉和韧带等^[2]。目前没有有效的治疗及药物可延缓OA的病程,在晚期只能采取全膝关节置换术(total knee arthroplast, TKA),给患者及其家庭带来沉重的经济负担^[3]。

过去认为关节软骨的改变是骨性关节炎主要的病变,但随着对骨软骨结构和功能的深入研究,所有关节结构包括软骨下骨、骨小梁、关节囊等都会受到影响。自1986年Radin等^[4]首次提出软骨下骨可能在软骨退变的开始及进展中起作用后,目前对软骨下骨的研究已成为焦点之一。因此,研究骨性关节炎病程中软骨下骨的结构特点,有助于进一步了解骨性关节炎的发病机制,从而为骨性关节炎的预防和治疗提供新的思路。

材料与方法

1. 样本的获取:筛选石河子大学第一附属医院2012年11月~2013年11月期间行TKA治疗的30例膝关节OA患者,术前排除创伤致残、肿瘤致残、类风湿关节炎致残等其他膝关

节疾病。标本均为手术过程中获取,其中,男性12例12膝,女性18例18膝,患者年龄50~75岁,病程10年以上。将样本编号, -20℃冰箱保存以备扫描。

2. 主要仪器和设备 Micro-CT系统:仪器为Bruker公司的Skyscan1176小动物活体成像系统,分辨率模式为9、18、35 μm ,图像处理软件为系统配置的CT-analyzer、CTvol和CTvox。

3. 大体观察:收集膝关节置换术后胫骨平台新鲜标本30个,分别观察内外侧平台的软骨颜色、光泽度和形态,样本表面有无云翳样结构、破溃,有无软骨下骨暴露、象牙化结果和骨赘生物形成等。

4. Micro-CT扫描:将切取外侧和内侧共计60个组织块平置于Micro-CT系统(Skyscan1176, Bruker公司)的扫描床内,胶带固定以防止标本移动。沿标本的长轴方向扫描,获取连续的Micro-CT图像。扫描参数设置为:扫描分辨率18 μm ,旋转角度360°,旋转角增量0.7°,管电压65 kV,管电流379 μA ,扫描时间18min,对同一样品获得500张不同截面1024×1024像素图片。手动方式将胫骨平台外侧和内侧骨组织作为兴趣区域(region of interest, ROI)进行三维重建,重建灰度值为0~0.05。利用软件CTdataviewer和CTan、CTvol进行定量分析以及三维重建处理(图2)。

5. 参数测量:用Micro-CT系统自带的CTan软件包进行三维空间参数分析,所检验的参数包括骨小梁体积分数(bone

volume fraction BVF),即骨小梁的体积(bone volume BV)除以样本的体积(total volume TV),以百分数(%)表示;骨小梁厚度 Tb.Th),即以距离转换方式将填充骨小梁结构的最大球体直径的平均值,以微米(μm)表示;骨小梁数量(trabecular number Tb.N)为所观察结构中轴的平均距离的反函数,即填充骨性结构的平均球体直径的倒数,以毫米 $^{-1}(\text{mm}^{-1})$ 表示;比较外侧和内侧区域骨小梁的结构参数。

6. 统计学方法:所有数据都以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,数据采用 SPSS 19.0 软件分析,两组比较采用配对 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 肉眼观察大体形态图:内侧平台可见软骨表面溃疡,软骨部分缺失,软骨下骨暴露;与内侧平台相比,外侧平台软骨表面相对完整,软骨表面无缺失,有少量浅表溃疡,软骨下骨无暴露。胫骨平台内侧软骨退变较外侧平台明显,详见图 1。



图 1 胫骨平台大体标本

2. 样本的 Micro-CT 图像特征:采用 Micro-CT 系统 CTan 软件对选定区域和层厚范围的骨小梁进行三维结构重建和三维参数分析。三维图形重建的结果显示内侧区的小梁结构散乱,骨小梁结构和连续性丧失。OA 样本的三维分析结果表明,与外侧区相比,内侧平台骨小梁体积分数(BV/TV)、骨小梁厚度(Tb.Th)、骨小梁数目(Tb.N)均有明显的增加($P<0.05$),而骨小梁间距(Tp.Sp)是降低的($P<0.05$,表 1)。

讨 论

膝关节骨性关节炎是一种慢性的关节疾病,其主要病理改变是关节软骨的退行性改变和骨质增生^[5]。OA 的病程发展缓慢,诊断明确时都已到病程的晚期。OA 的病因是复杂的,受多种因素的影响,但是 OA 最终都以关节软骨的退变为共同特征。然而,不论是在人类骨性关节炎还是动物的 OA 模型中,OA 的发生率都与软骨下骨的重塑有关^[6,7]。

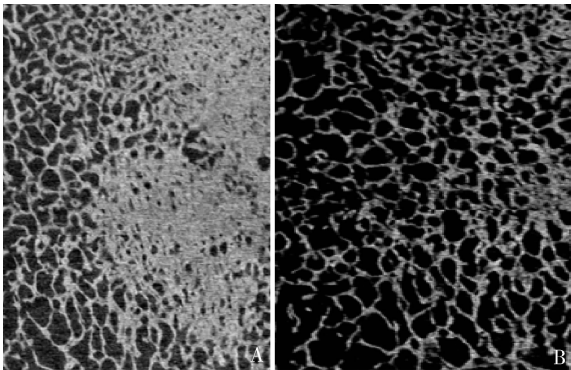


图 2 样本的 Micro-CT 图像特征

A. 内侧平台的 Micro CT 图像; B. 外侧平台的 Micro CT 图像

表 1 内外侧胫骨平台骨小梁结构参数比较

类别	外侧平台($n=30$)	内侧平台($n=30$)
骨小梁体积分数(%)	50.4 ± 8.1	57.6 ± 9.8
骨小梁厚度(μm)	287.7 ± 48.5	337.8 ± 34.9
骨小梁数目(mm^{-1})	345.5 ± 30.7	1.8 ± 0.3
骨小梁分离度(μm)	1.2 ± 0.3	204.3 ± 28.9

软骨下骨位于关节软骨下方,包括软骨下骨板和其下方的骨小梁。软骨下骨板构成关节软骨最深层的区域,包括钙化层,皮质终板。钙化层与透明软骨被潮线隔开。软骨下骨为其上覆盖的关节软骨提供机械支持和营养供应,软骨下骨和关节软骨作为一个功能单位共同维持着关节结构和功能的完整性^[8,9]。软骨下骨没有一个明确的解剖界限,因此增加了软骨下骨性质研究的难度。Radin 等^[4]1986 年提出软骨下骨硬化不仅仅是软骨退变后的继发性改变,他认为软骨下骨硬化改变了软骨下骨的机械力学性能,使软骨下骨吸收震荡、缓冲应力的能力减弱,导致其上方软骨承受异常增大的应力而容易发生退变^[4]。在短尾猴的动物实验中,也发现内侧胫骨平台软骨下骨的硬化导致了其上关节软骨的破坏^[10]。根据目前的研究,被破坏的关节软骨又会反过来影响其下软骨下骨的结构,从而形成了 OA 关节结构破坏的恶性循环^[11]。软骨下骨重塑在 OA 的发展从早期的骨吸收增加,骨增生,最终导致软骨下骨硬化。在灵长类动物的 OA 模型中,类骨质体积的增加远比软骨改变严重。虽然在 OA 动物模型中,通过对疾病进展不同时期的观察,软骨下骨重塑可能发生在软骨退变之前,但对于人而言,还有待验证^[12]。

在 OA 病程中,软骨下骨的结构变化包括骨转换率增加,微骨折的出现,血管的再生以及后期软骨下骨的硬化。在组织病理学中,潮线复制,透明软骨变

薄,新生血管从软骨下骨进入钙化层,最终导致软骨下骨厚度增加^[13,14]。这些改变引起其上覆盖的关节软骨生物力学性质的变化^[15]。此外,在 OA 发展过程中,每个软骨下骨解剖区域都可能会发生不同的改变。因此,软骨下骨的变化在 OA 病程中起着十分重要的作用。临床上选取的胫骨平台都是膝关节 OA 晚期行全膝关节置换术的患者,缺乏膝关节 OA 早期患者的胫骨平台。但是,同一患者内外侧平台所处的 OA 病程是不一致的,膝关节 OA 并内翻畸形患者的外侧胫骨平台处于 OA 病程的早期^[15]。本实验所观察到的外侧胫骨平台标本软骨基本完整,而内侧平台软骨大面积缺失,软骨下骨暴露。使用 Micro-CT 扫描分析胫骨平台内外侧平台,发现相较于外侧胫骨平台,内侧胫骨平台软骨下骨出现硬化,骨小梁体积分数,骨小梁厚度及骨小梁数目都是增多的,而骨小梁分离度是减小的。

软骨下骨在 OA 发病过程中的先导作用尚未确定,但目前的研究都提示它可能加快了 OA 进展过程,促进了软骨损伤、退变。因此,在 OA 治疗时既应该针对关节软骨,同时也应关注软骨下骨病变。目前对 OA 的治疗主要是减轻疼痛,改善关节功能,尽可能地延迟手术治疗。到目前为止,没有发现有效的药物可以明显地阻止 OA 的进展。同其他风湿类的疾病一样,需要找到能可靠改变 OA 病情的药物,以阻止关节软骨的破坏。现有的药物包括抗重新吸收药物,如雌激素、选择性雌激素受体调节剂、二磷酸盐等抗骨质疏松类的药物。总之,软骨下骨在骨性关节炎发病机制中的作用已经成为当前 OA 研究领域的热点。恢复软骨下骨的动态平衡被认为是非常有前途的一项研究项目。

参考文献

- Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis [J]. *Rheum Dis Clin North America*, 2008, 34(5): 515-529
- Mahjoub M, Berenbaum F, Houard X. Why subchondral bone in osteoarthritis? The importance of the cartilage bone interface in osteoarthritis [J]. *Osteoporosis International*, 2013, 23(4): 841-846
- 宋伟,杨柳,王富友. 膝关节原发性骨关节炎软骨和软骨下骨病理改变的定量研究 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 2011, 25(12): 1434-1439
- Radin EL, Rose RM. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1986, 21(3): 34-40
- 姜丹生. 口服盐酸氨基葡萄糖和注射透明质酸钠以及两者联合治疗膝关节骨性关节炎的临床研究 [J]. *医学研究杂志*, 2012, 41(5): 173-176
- Wen CY, Chen Y, Tang HL, *et al.* Bone loss at subchondral plate in knee osteoarthritis patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(11): 1716-1723
- Hayami T, Pickarski M, Wesolowski GA, *et al.* The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(4): 1193-1206
- Suri S, Walsh DA. Osteochondral alterations in osteoarthritis [J]. *Bone*, 2012, 51(2): 204-211
- Lories RJ, Luyten FP. The bone-cartilage unit in osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7(1): 43-49
- Carlson CS, Loeser RF, Purser CB, *et al.* Osteoarthritis in cynomolgus macaques. III: Effects of age, gender, and subchondral bone thickness on the severity of disease [J]. *J Bone Miner Res*, 1996, 11(9): 1209-1217
- 陈海南,董启榕,姜伟,等. 骨性关节炎软骨下骨力学性能变化的有限元分析及磷酸盐干预效应 [J]. *中华创伤杂志*, 2013, 29(6): 550-555
- Pelletier JP, Boileau C, Brunet J, *et al.* The inhibition of subchondral bone resorption in the early phase of experimental dog osteoarthritis by licofelone is associated with a reduction in the synthesis of MMP-13 and cathepsin K [J]. *Bone*, 2004, 34(3): 527-538
- Goldring SR. Role of bone in osteoarthritis pathogenesis [J]. *Med Clin North Am*, 2009, 93(1): 25-35
- Burr D. Anatomy and physiology of the mineralized tissues: role in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12(3): 20-30
- Sugita T, Chiba T, Chiba T, *et al.* Assessment of articular cartilage of the lateral tibial plateau in varus osteoarthritis of the knee [J]. *Knee*, 2000, 7(4): 217-220

(收稿日期:2014-11-03)

(修回日期:2014-12-15)

欢迎订阅 2015 年《医学研究杂志》

《医学研究杂志》每册定价 10 元,全年 120 元(含邮费)。每月 25 日出版,国内外公开发行人。邮发代号:2-590。全国各地邮局均可订阅,也可通过编辑部订阅。