

· 综 述 ·

运动训练相关膝关节骨性关节炎的研究进展

冷楠楠综述, 陈建民, 刘国印审校

[摘要] 运动训练是提高身体素质的重要途径,不同运动方式及强度,对机体产生不同的影响,合理适度的运动训练对关节软骨有一定塑形和保护作用,而不合理的运动训练容易导致关节损伤的发生。运动训练相关损伤多发生在膝关节,主要是由于长期超负荷训练强度及单一动作的反复训练所造成的。骨性关节炎(OA)是在机械负荷和生物性因素相互作用下,关节组织合成与分解代谢平衡失调的结果。近年来,运动训练在 OA 病程中的作用成为研究的热点,已发现运动训练与 OA 的发生、发展密切相关,文章就运动训练与膝关节 OA 的关系进行综述。

[关键词] 运动训练;骨性关节炎;机械负荷;关节损伤;动态平衡

[中图分类号] R593 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2017)06-0620-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.06.015

膝关节骨性关节炎(osteoarthritis, OA)的发生是复杂的网络调控系统,各因素间相互作用,相互交织在错综复杂的信号通路中,至今尚无特效疗法,治疗方案仍停留在缓解症状和控制炎症反应、修复受损关节以减轻疼痛并恢复关节功能的水平^[1-2]。尽管针对功能锻炼、免疫细胞、炎症因子和细胞因子等的治疗对缓解 OA 病情已取得一定成效,但国内外有关 OA 发病机制的复杂性和治疗的多向性问题仍未解决,其理论一直处于发展中阶段,迄今尚未统一^[1-6]。OA 患者的临床表现还存在异同性,无论是病情进展程度抑或治疗和预后效果均有所不同。但是,最新研究证明 OA 的形成与运动训练强度和重复的机械性负荷相关,膝关节所承受负荷的等级和重复性的负荷是关节软骨受伤及退变的决定性危险因素,且在其预后、转归中发挥着不容忽视、甚至是决定性的作用^[7-10]。相比正常人,运动训练人群的 OA 发病率明显升高。运动训练与 OA 的关系是目前热门的研究方向,一方面因为某些情况下运动训练可加速 OA 的进展;另一方面,运动训练还是治疗 OA 的有效手段之一^[7-11]。因此,运动训练在 OA 发病过程中的作用仍存在较

大的争议,有待进一步深入研究。

1 运动训练引起膝关节 OA 的机制

运动训练是提高身体素质的重要途径,不同的训练方式和强度会对机体产生不同的影响,不合理的运动训练甚至容易导致损伤的发生。平时的慢走、慢跑、太极拳等中低强度的运动训练为 OA 的保护因素,而职业运动训练却是它的危险因素,这可能是由于运动训练强度比较大,对膝关节的磨损较严重的原因。运动训练时膝关节的急性损伤主要是由于快速奔跑中急停变向或急性改变运动方向时膝关节不能承担过大负荷所引起的。然而,由于不同专项运动训练的动作完成位相对固定,且运动训练急性损伤后的恢复并不充分,从而造成损伤的部位迁延不愈。此外,运动训练时,膝关节长期处于高度紧张的状态,承载超重负荷,膝关节碾磨性动作增多,造成肌肉、韧带和关节的反复细微损伤而引起膝关节半月板、关节软骨、关节囊及韧带的慢性不可逆损伤。研究发现,既往有运动训练损伤病史的患者,其 OA 的发生率是正常人的 5 倍;运动员发生膝关节前交叉韧带(anterior cruciate ligament, ACL)撕裂后,无论保守抑或手术治疗,12~14 年后放射性 OA 的发生率均接近 80%且伴随膝关节功能障碍等临床症状者高达 70%^[12-14]此外,半月板急性损伤与膝关节 OA 的发生也存在高度相关性。然而,通过有效控制膝关节损伤的发生可以显著减少膝关节 OA 的发生率。

研究表明,膝关节 OA 病变过程不仅影响关节软骨,还涉及整个关节,包括软骨下骨、滑膜、关节囊、韧带及周围肌肉^[15-17]。膝关节过度 and 重复性

基金项目: 南京军区科技创新项目(15ZD020);南京市科技计划项目(201503007)

作者单位: 210002 南京,南京中医药大学附属八一医院骨科

通信作者: 刘国印, E-mail: liuguoyin0425@163.com

引用格式: 冷楠楠,陈建民,刘国印.运动训练相关膝关节骨性关节炎的研究进展[J].东南国防医药,2017,19(6):620-624.

使用可促使关节软骨面局部的负荷和磨损增加,引起软骨细胞外基质(extracellular matrix, ECM)内糖蛋白的丢失,加速膝关节表层的软骨软化。此外,承受压力部分的软骨可出现断裂,使软骨表面呈细丝绒状物,致使膝关节软骨逐渐片状脱落,从而导致软骨层变薄甚至消失。同时,软骨下骨出现微小骨折和坏死,关节面及其周围的骨质增生形成 X 线上的骨硬化、骨赘及骨囊性变。软骨和软骨下骨破坏的代谢物进入关节腔还会引起关节滑膜组织的增生性改变,包括滑膜细胞的增生和淋巴细胞的浸润。正常软骨的合成和分解处于动态平衡,运动训练诱发膝关节损伤的同时还伴随着软骨的自我修复更新,合理训练后,软骨力学性能可得到改善,能够承受更大负荷,这是软骨自身塑形改建的结果。长期超负荷运动会使关节软骨受到破坏,软骨代谢异常,从而诱发 OA。

2 运动训练对关节软骨的影响

2.1 运动负荷时关节软骨的病理变化 关节软骨由软骨细胞及 ECM 构成,可为关节活动提供低磨损和低摩擦的光滑界面并发挥缓冲运动训练相关机械负荷的作用。ECM 主要成分包括胶原纤维(Ⅱ型胶原为主)和蛋白聚糖,而软骨细胞则负责分泌合成软骨基质中的成分。软骨中的Ⅱ型胶原纤维高度有序排列,并与其他类型的胶原纤维相互交织形成网状支架结构,到达软骨表面时接近水平排列,是软骨耐磨的基础。Ⅱ型胶原还通过自身折叠形成具有三维螺旋的亲水链,使关节软骨富含大量水分。蛋白聚糖由一个核心蛋白和很多附着于其上的葡糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG)链构成。蛋白聚糖的核心蛋白在连接蛋白的辅助下,以非共价键的形式附着在透明质酸链上,构成软骨特有的分子(聚合素),聚合素具有较低的粘弹性和高度的亲水性,充填于胶原的网格间隙中,使软骨能够完美地发挥分散载荷和吸收震荡的作用,而嵌在网状支架结构中的软骨细胞则始终受胶原纤维网的保护。因此,软骨细胞及 ECM 对承受运动负荷起着非常重要的作用。

关节软骨具有力学适应性,即软骨承载机械负荷刺激后,软骨细胞生物合成活性改变,软骨形态结构和成分均发生相应改变;运动停止时,机械负荷消失,软骨形态恢复原状。生理状态下,关节软骨时刻处于自我修复更新的过程,损伤与修复并存。合理适度的运动训练促使关节软骨的力学性能获得改善,可以承受更大的机械负荷,同时还能

维持关节软骨的正常形态,防止早期退变。然而,过度的运动训练引起膝关节短时间内承受过高应力负荷并长期处于较高的机械负荷状态,关节损伤基础上长期超负荷运动训练容易使关节软骨受到破坏并引起关节软骨合成和分解代谢平衡紊乱,从而诱发 OA^[18-19]。同样,动物实验表明,延长制动而缺乏运动负荷刺激时可导致关节软骨合成及降解代谢的平衡失调,并引起软骨软化、变薄等退行性变化^[18, 20]。此类研究表明,运动训练对膝关节具有双重作用,既可保护关节软骨防止其发生退行性改变,又可破坏关节软骨导致 OA 的发生。关节软骨是膝关节的重要组成部分,一旦受损将造成结构性的改变,除胚胎软骨外,往往不能自行修复。此外,关节软骨的破坏不仅不会局限于某一部位或停止,反而会逐渐扩大或加速进展,关节出现退行性改变,最终发展为膝关节 OA,引起膝关节长期疼痛和功能障碍。

2.2 软骨 ECM 在运动训练相关 OA 中的作用 作为 ECM 的重要成分,Ⅱ型胶原纤维(collagenous fiber Ⅱ, COL-Ⅱ)在软骨基质中高度有序排列,形成胶原网络支架结构,对应力传导具有重要作用,并赋予组织一定的抗张强度,是关节软骨力学功能的主要承受者。COL-Ⅱ在软骨的形成及功能的维持中起重要的作用,高强度运动在诱发运动损伤同时,可能还伴随着软骨自我修复过程。研究发现,各运动组大鼠膝关节软骨细胞基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase 3, MMP-3)和 COL-Ⅱ的 mRNA 表达水平均高于对照组,并以低强度和中强度运动组增加幅度显著,提示随着运动训练强度的增加 MMP-3 和 COL-Ⅱ在转录水平的表达活跃;适度(低、中强度)的运动对关节软骨有一定的塑形和刺激作用,活跃的软骨细胞不断提升基因表达水平并合成 COL-Ⅱ等细胞外基质以进一步适应外界运动负荷的改变^[21-22]。与基因表达相反,各运动组 MMP-3 和 COL-Ⅱ的蛋白表达水平均较对照组明显升高,然而高强度运动组 COL-Ⅱ的蛋白表达却较对照组和低、中强度组明显降低,同时 MMP-3 的蛋白水平明显升高,提示在适度(低、中强度)运动训练运动状态下, MMP-3 和 COL-Ⅱ的转录均处于增强状态,软骨 COL-Ⅱ蛋白的降解与合成同时处于活跃状态,但 COL-Ⅱ蛋白的合成超过降解,总的效为合成效应。因此我们可以认为,低强度的运动刺激有利于 COL-Ⅱ的更新,有助于维持软骨的生理功能,减缓软骨的退变。高强度运动组 COL-Ⅱ含量较对照组明显减少,可能是因为高强度运动负荷引起的

关节早期退变通过刺激残存软骨细胞试图进行关节软骨的自我修复,引起残存软骨细胞的 COL-Ⅱ 基因表达水平升高,但退变软骨细胞也不断合成新的 MMP-3 等胶原酶来破坏 COL-Ⅱ 蛋白,导致胶原酶蛋白表达的增强程度超过 COL-Ⅱ 蛋白表达;亦或是退变软骨组织的 COL-Ⅱ 基因在转录翻译成蛋白的过程中受到其他干扰因素的影响从而致使 COL-Ⅱ 蛋白含量的减少。提示在高强度运动条件下, COL-Ⅱ 的总效应是降解大于其自身合成能力,最终导致软骨的退变。Young 等^[23-24] 在羊的半月板切除 OA 动物模型中也观察到了类似结果。

由此可见,一定范围内的运动负荷刺激是维持关节软骨内环境稳定的必要因素,可防止其早期退变。适度(低、中强度)运动训练运动状态下, COL-Ⅱ 在软骨 ECM 的合成方面占据主导作用,并使 ECM 内的胶原网络支架结构更加结实,关节软骨的生物力学特性也得到进一步改善,进而能承受更大的负荷刺激;一旦运动训练强度增加, MMP-3 在软骨运动性损伤中的作用就表现得更加明显。因此,我们推断可能存在一个运动负荷强度的临界值,超过此临界值后, MMP-3 等胶原酶在转录水平的调节明显增强且占据主导地位,使其对 COL-Ⅱ 的降解作用超过了其自身的合成作用;而 COL-Ⅱ 的代谢转换率非常低,一旦被降解,以它为主的纤维网络支架结构将会受到不可逆破坏,从而促进 OA 的发生和发展。

2.3 软骨细胞在运动训练相关 OA 中的作用 关节软骨主要受压缩、剪切及拉伸负荷作用的影响,必要的运动负荷可以维持软骨内环境的稳定,异常的运动负荷将导致软骨细胞凋亡及 ECM 的降解。基质金属蛋白酶(MMPs)家族对 ECM 的降解、组织重建及细胞内多种可溶性因子的调控起重要作用, MMPs 家族在感受运动负荷刺激调节软骨 ECM 和软骨细胞破坏的病理过程中起着非常重要的作用,可启动关节软骨的退变,与类风湿性关节炎及 OA 的发生密切相关。Mitsui 等^[25] 将 $0.5 \sim 3.0 \text{ g/cm}^2$ 的持续性压缩应力作用于软骨细胞后发现, MMP-1、MMP-2 和 MMP-14 在 1.0 g/cm^2 的压缩应力下明显高于对照组, MMP-3、MMP-13 在 3.0 g/cm^2 的压缩应力条件下显著高于对照组,提示关节软骨的不正常压缩应力载荷可以诱发关节软骨的退变。Jin 等^[26] 研究发现,传代兔单层软骨细胞在 1.6 Pa 的剪切应力作用下, MMP-9 的表达明显增加。Kelly 等^[27] 通过建立关节软骨快速负重模型发现压缩应力主要作用于软骨接触的区域,接触以外的区域主要受拉

伸应力影响,同时在关节软骨表面及骨与软骨接触区域会产生拉伸应力;然而,关节受到的剪切应力和压缩应力也会部分转变为拉伸应力。Vanderploeg 等^[28] 认为,关节受损或退变时软骨表面会出现裂痕,从而产生更多的拉伸应力。由此可见,拉伸应力在生理及病理情况下都是关节软骨细胞受力的重要形式。研究发现,周期性拉伸应力对体外软骨细胞代谢及凋亡的影响具有拉伸应力大小依赖性, 10% 及 14% 拉伸应变率相应拉伸应力对软骨细胞具有破坏作用,能增加软骨细胞分解代谢并促进软骨细胞凋亡, 6% 拉伸应变率相应拉伸应力对软骨细胞有保护作用,可促进软骨细胞合成代谢,而 2% 拉伸应变率相应拉伸应力对软骨细胞代谢和凋亡无明显影响^[29-32]。以上研究提示,适度的力学负荷能够保护关节软骨,而高强度的力学负荷能够促进关节软骨的破坏并加速 OA 的进展。

3 运动训练对软骨下骨的影响

研究发现,软骨下骨对运动训练也具有强度依赖性,不同强度的运动训练对软骨下骨微结构和组成的影响也存在明显的区别^[33-38]。低强度运动训练组与不运动组相比没有显著性差异;中等强度组与不运动组和高强度组相比,骨小梁的数目和杆状结构显著增加,骨小梁整齐排列有序,无明显断裂,如此结构能明显增加骨小梁的稳定性,有利于软骨稳定的维持;高强度运动组在结构上的改变主要是,软骨下骨板变厚、骨密度增加、孔隙率降低;软骨下松质骨的骨小梁数量增加并呈板状结构改变。

高强度运动训练时,软骨下骨板通过孔隙率的降低和厚度的增加,削弱软骨和软骨下骨的分子联系,促使软骨下骨板硬度增加从而降低了其对力学冲击的吸收能力;软骨下骨松质骨出现大量的板状结构改变会进一步加剧软骨下骨的硬度,成分上主要是由于重塑的增加导致大量新生骨组织的出现,新生的骨组织导致骨矿化程度的降低,削弱了软骨下骨的机械负荷能力;增加的矿物结晶度也导致软骨下骨硬度和脆性的增加,从而降低软骨下骨的粘弹性,引起软骨下骨在缓冲软骨所受机械负荷的能力下降。此外,增加的骨硬度能够更好的负荷高强度运动训练所带来的高负荷,但是软骨下骨硬度的增加可能是由于软骨下骨结构被破坏后进行修复重建所产生的软骨下骨硬化,这样会导致软骨下骨出现部分区域性的增高,引起关节面高低不均,改变关节软骨的受力平衡,从而加剧软骨的损伤^[38-40]。以上结果表明,运动训练对大鼠软骨下骨

显微结构的影响具有明显的强度依赖性,低至中强度的运动训练能够维持软骨下骨的稳态平衡,不会造成软骨损伤,而高强度的运动训练引起的软骨下骨结构和成分的变化会改变软骨下骨的力学性能,促使软骨下骨变得“硬化和易碎”并破坏软骨下骨的稳态平衡,从而促进软骨损伤的进一步发展并最终导致 OA 的发生。

4 结 语

合理适度的运动训练对软骨有一定塑形和保护作用,而不合理的运动训练甚至容易导致膝关节损伤的发生。膝关节损伤后的康复效果并不是非常理想,相当一部分的膝关节损伤发展为慢性损伤。随着年龄的增长,关节创伤和制动、累积性运动训练损伤等因素可诱使膝关节出现软骨细胞凋亡、ECM 结构破坏、滑膜细胞增生、软骨下骨结构和成分改变、关节表面骨赘形成、关节间隙狭窄等病理改变,从而导致局部炎症和免疫反应增强、软骨破坏和关节退行性改变加重,最终诱发 OA。随着对运动训练与 OA 关系的研究日益深入,已发现膝关节 OA 的发生、发展与运动训练的关系非常密切,运动训练不仅可以加速 OA 病程的进展,还可以缓解并治疗已发生的 OA 患者。尽管这种辩证关系已获得科研人员和临床工作人员的普遍认同,但运动与 OA 发病之间的关系仍是学界争执和研究的焦点。继续深入研究运动训练时关节软骨和软骨下骨的调控和信号传导途径在膝关节 OA 中作用,有可能揭开膝关节 OA 的奥秘,有助于阐明运动相关骨性关节炎的机理,为膝关节 OA 的防治拓展新思路。

[参考文献]

- [1] Wu L, Liu Z. The Molecular Mechanisms of Preventing Apoptosis of Cartilage Chondrocyte to Target Osteoarthritis[J]. *Future Med Chem*, 2017, 9(6):537-540.
- [2] Monteiro BP, Klinck MP, Moreau M, *et al.* Analgesic Efficacy of Tramadol in Cats with Naturally Occurring Osteoarthritis[J]. *PLoS One*, 2017, 12;12(4):e0175565.
- [3] Yang S, Wang J, Chen F, *et al.* Elevated Galectin-9 Suppresses Th1 Effector Function and Induces Apoptosis of Activated CD4+ T Cells in Osteoarthritis[J]. *Inflammation*, 2017, 40(3):1062-1071.
- [4] Mallen CD, Nicholl BI, Lewis M, *et al.* The Effects of Implementing a Point-Of-Care Electronic Template to Prompt Routine Anxiety and Depression Screening in Patients Consulting for Osteoarthritis (The Primary Care Osteoarthritis Trial): A Cluster Randomised Trial in Primary Care[J]. *PLoS Med*, 2017, 11;14(4):e1002273.
- [5] 骆宇春, 刘云鹏, 张焱, 等. 258 例人工全膝关节置换术临床疗效分析[J]. *东南国防医药*, 2010, 12(6):493-496.
- [6] 长传开, 宋一平. 关节腔注药加关节囊封闭治疗膝骨性关节炎[J]. *东南国防医药*, 2003, 5(1):35-35.
- [7] Schrubbe LA, Ravyts SG, Benas BC, *et al.* Pain Coping Skills Training for African Americans with Osteoarthritis (STAART): Study Protocol of a Randomized Controlled Trial[J]. *BMC Musculoskel Dis*, 2016, 17(1):359.
- [8] Shieh CS, Tseng CD, Chang LY, *et al.* Synthesis of Vibroarthrographic Signals in Knee Osteoarthritis Diagnosis Training[J]. *BMC Res Notes*, 2016, 9:352.
- [9] Alkatan M, Baker JR, Machin DR, *et al.* Improved Function and Reduced Pain after Swimming and Cycling Training in Patients with Osteoarthritis[J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(3):666-672.
- [10] Klara K, Collins JE, Gurary E, *et al.* Reliability and Accuracy of Cross-Sectional Radiographic Assessment of Severe Knee Osteoarthritis: Role of Training and Experience[J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(7):1421-1426.
- [11] Bennell KL, Ahamed Y, Jull G, *et al.* Physical Therapist-Delivered Pain Coping Skills Training and Exercise for Knee Osteoarthritis: Randomized Controlled Trial[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016, 68(5):590-602.
- [12] Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, *et al.* Joint Injury in Young Adults and Risk for Subsequent Knee and Hip Osteoarthritis[J]. *Ann Intern Med*, 2000, 133(5):321-328.
- [13] Manzotti A, Cerveri P, Pullen C, *et al.* A Flat All-Polyethylene Tibial Component in Medial Unicompartmental Knee Arthroplasty: A Long-Term Study[J]. *Knee*, 2014, 21(Suppl 1):S20-S25.
- [14] Wink AE, Gross KD, Brown CA, *et al.* Varus Thrust During Walking and the Risk of Incident and Worsening Medial Tibiofemoral MRI Lesions: The Multicenter Osteoarthritis Study[J]. *Osteoarthr Cartilage*, 2017, 25(6):839-845.
- [15] Segal NA, Glass NA, Teran-Yengle P, *et al.* Intensive Gait Training for Older Adults with Symptomatic Knee Osteoarthritis[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2015, 94(10 Suppl 1):848-858.
- [16] Wang P, Yang L, Li H, *et al.* Effects of Whole-Body Vibration Training with Quadriceps Strengthening Exercise On Functioning and Gait Parameters in Patients with Medial Compartment Knee Osteoarthritis: A Randomised Controlled Preliminary Study[J]. *Physiotherapy*, 2016, 102(1):86-92.
- [17] Guermazi A, Hayashi D, Jarraya M, *et al.* Medial Posterior Meniscal Root Tears are Associated with Development Or Worsening of Medial Tibiofemoral Cartilage Damage: The Multicenter Osteoarthritis Study[J]. *Radiology*, 2013, 268(3):814-821.
- [18] Asanbaeva A, Masuda K, Thonar EJ, *et al.* Mechanisms of Cartilage Growth: Modulation of Balance Between Proteoglycan and Collagen in Vitro Using Chondroitinase ABC[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(1):188-198.
- [19] Nugent GE, Law AW, Wong EG, *et al.* Site- and Exercise-Related Variation in Structure and Function of Cartilage From Equine Distal Metacarpal Condyle[J]. *Osteoarthr Cartilage*,

- 2004,12(10):826-833.
- [20] Seedhom BB. Conditioning of Cartilage During Normal Activities is an Important Factor in the Development of Osteoarthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2006,45(2):146-149.
- [21] 邢 丹, 马信龙, 马剑雄, 等. 不同强度运动对大鼠膝关节软骨 Mmp-3、Col-Ⅱ、Timp-3 表达的影响[J]. *中华骨科杂志*, 2013,33(2):171-178.
- [22] Sahebjam S, Khokha R, Mort JS. Increased Collagen and Aggrecan Degradation with Age in the Joints of Timp3(-/-) Mice[J]. *Arthritis Rheum*, 2002,12(9):107R-116R.
- [23] Ameye L, Young MF. Mice Deficient in Small Leucine-Rich Proteoglycans: Novel in Vivo Models for Osteoporosis, Osteoarthritis, Ehlers-Danlos Syndrome, Muscular Dystrophy, and Corneal Diseases[J]. *Glycobiology*, 2002, 12(9):107R-116R.
- [24] Young AA, Smith MM, Smith SM, *et al.* Regional Assessment of Articular Cartilage Gene Expression and Small Proteoglycan Metabolism in an Animal Model of Osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2005,7(4):R852-R861.
- [25] Mitsui N, Suzuki N, Koyama Y, *et al.* Effect of Compressive Force On the Expression of MMPs, PAs, and their Inhibitors in Osteoblastic Saos-2 Cells[J]. *Life Sci*, 2006,79(6):575-583.
- [26] Jin G, Sah RL, Li YS, *et al.* Biomechanical Regulation of Matrix Metalloproteinase-9 in Cultured Chondrocytes[J]. *J Orth Res*, 2000,18(6):899-908.
- [27] Kelly PA, O'Connor JJ. Transmission of Rapidly Applied Loads through Articular Cartilage. Part 2: Cracked Cartilage[J]. *Proc Inst Mech Eng H*, 1996,210(1):39-49.
- [28] Vanderploeg EJ, Imler SM, Brodtkin KR, *et al.* Oscillatory Tension Differentially Modulates Matrix Metabolism and Cytoskeletal Organization in Chondrocytes and Fibrochondrocytes[J]. *J Biomech*, 2004,37(12):1941-1952.
- [29] 何勇槟, 刘圣曜, 邓淞云, 等. 周期性拉伸应力对大鼠软骨细胞代谢及凋亡的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2016,38(11):813-818.
- [30] Bleuel J, Zaucke F, Bruggemann GP, *et al.* Effects of Cyclic Tensile Strain On Chondrocyte Metabolism: A Systematic Review[J]. *PLoS One*, 2015,10(3):e119816.
- [31] Agarwal S, Long P, Gassner R, *et al.* Cyclic Tensile Strain Suppresses Catabolic Effects of Interleukin-1beta in Fibrochondrocytes From the Temporomandibular Joint[J]. *Arthritis Rheum*, 2001,44(3):608-617.
- [32] Ozawa M, Nishida K, Yoshida A, *et al.* Hyaluronan Suppresses Mechanical Stress-Induced Expression of Catabolic Enzymes by Human Chondrocytes Via Inhibition of IL-1beta Production and Subsequent NF-kappaB Activation[J]. *Inflamm Res*, 2015,64(3-4):243-252.
- [33] Zhang M, Ishikawa S, Inagawa T, *et al.* Influence of Mechanical Force on Bone Matrix Proteins in Ovariectomised Mice and Osteoblast-Like MC3T3-E1 Cells[J]. *In Vivo*, 2017,31(1):87-95.
- [34] Townsend R, Elliott-Sale KJ, Currell K, *et al.* The Effect of Postexercise Carbohydrate and Protein Ingestion on Bone Metabolism[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2017, 49(6):1209-1218.
- [35] Roghani T, Torkaman G, Movasseghe S, *et al.* Effects of Short-Term Aerobic Exercise with and without External Loading On Bone Metabolism and Balance in Postmenopausal Women with Osteoporosis[J]. *Rheumatol Int*, 2013,33(2):291-298.
- [36] 朱 华, 田发明, 张 柳. 软骨下骨在骨性关节炎中的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2014,27(10):1095-1098.
- [37] 计忠伟, 包倪荣, 赵建宁. 膝关节骨性关节炎与类风湿性关节炎胫骨平台的骨微结构及骨水泥-骨界面生物力学[J]. *医学研究生学报*, 2015,28(4):394-397.
- [38] 李 哲, 徐 镭, 倪国新. 不同强度跑台运动对大鼠软骨下骨三维结构的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2016,38(11):803-806.
- [39] Minshull C, Gleeson N. Considerations of the Principles of Resistance Training in Exercise Studies for the Management of Knee Osteoarthritis; A Systematic Review[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2017, pii: S0003-9993(17)30214-9.
- [40] Yoshioka T, Sugaya H, Kubota S, *et al.* Knee-Extension Training with a Single-Joint Hybrid Assistive Limb during the Early Postoperative Period after Total Knee Arthroplasty in a Patient with Osteoarthritis[J]. *Case Rep Orthop*, 2016, 2016:9610745.

(收稿日期:2017-05-15; 修回日期:2017-08-30)

(本文编辑:左 琦)