

· 基础研究 ·

负重游泳运动对膝骨性关节炎大鼠关节软骨及血清超氧化物歧化酶和丙二醛的影响

袁望舒 陈丽霞 刘淑芬

【摘要】目的 观察负重游泳运动对膝骨性关节炎大鼠关节软骨及血清超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)的影响,探讨负重游泳运动防治膝骨性关节炎的机制。**方法** 将50只雄性Wistar大鼠随机分为空白组(20只)和模型组(30只),模型组大鼠采用木瓜酶注射法制作膝骨性关节炎模型,造模成功后,在空白组和模型组中各抽取10只大鼠进行以下测定:①肉眼及光镜下观察大鼠膝关节软骨形态及病理学改变并评分;②免疫组化法观察大鼠膝关节软骨中的基质金属蛋白酶13(MMP-13)阳性细胞数量;③Elisa法测定大鼠血清中SOD和MDA的含量。将剩余的20只模型组大鼠随机分为负重游泳组(10只)和对照组(10只)。空白组剩余的10只大鼠和对照组的10只大鼠不予任何干预,负重游泳组的10只大鼠则接受6周的负重游泳运动,然后对这3组大鼠亦进行上述3项指标的测定。**结果** (1)负重游泳训练前(干预前),负重游泳组和对照组大鼠关节软骨面大体观分值[3.00(2.00,3.25)和3.00(2.00,3.25)]、关节软骨Mankin's评分的分值[9.00(7.00,11.25)和9.00(7.00,11.25)]以及关节软骨中MMP-13细胞百分数[(36.40±3.22)%和(36.40±3.22)%]分别较空白组相应的分值[0.00(0.00,0.00)、0.00(0.00,0.25)和(1.90±0.53)%]明显增加,且组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。负重游泳训练后(干预后),负重游泳组大鼠关节软骨面大体观分值[2.00(2.00,2.25)]、镜下观Mankin's评分的分值[8.00(6.00,9.25)]及软骨中MMP-13阳性细胞数[(35.20±3.64)%]均较对照组[3.00(3.00,4.00)、11.00(8.50,13.25)、(47.70±4.06)%]明显减少($P<0.05$)。(2)干预前,负重游泳组和对照组大鼠血清SOD含量均明显低于空白组($P<0.05$),而2组血清MDA含量均高于空白组($P<0.05$)。干预后,负重游泳组大鼠血清SOD含量[(3.43±0.52)μg/ml]分别较组内干预前[(2.66±0.68)μg/ml]和对照组干预后[(2.44±0.76)μg/ml]有明显增加($P<0.05$);负重游泳组和对照组大鼠干预后的血清MDA含量[(1.95±0.65)和(1.97±0.64)μg/ml]均较组内干预前[(1.73±0.50)和(1.73±0.50)μg/ml]有所增加,但差异并无统计学意义($P>0.05$),而2组大鼠干预后的血清MDA含量分别与空白组[(1.25±0.43)μg/ml]比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 负重游泳训练能够延缓膝骨性关节炎模型大鼠膝关节软骨细胞的进一步破坏,并能增加膝骨性关节炎模型大鼠血清SOD的含量。

【关键词】 骨性关节炎,膝; 负重游泳运动; 关节软骨; 基质金属蛋白酶; 超氧化物歧化酶; 丙二醛

The effects of loaded swimming exercise on articular cartilage and serum SOD and MDA in osteoarthritic knees Yuan Wangshu, Chen Lixia, Liu Shufen. Department of Physical Medical Rehabilitation, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100000, China

【Abstract】 Objective To observe the effects of loaded swimming exercise on articular cartilage and the serum superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) levels in knees modelling osteoarthritis in rats. Also to explore how loaded swimming might be useful in treating knee osteoarthritis (KOA) in clinical practice. **Methods** Fifty male Wistar rats were divided randomly into a normal group (20 rats) and a model group (30 rats). A model of knee osteoarthritis was created in the rats of the model group by papain injection. Ten rats from the normal group and 10 from the model group were sacrificed for: ① gross and optical microscopic observations of pathological changes in their knee articular cartilage; ② quantifying the expression of MMP-13 in the knee articular cartilage using immunohistochemistry; ③ determining serum SOD and MDA content using enzyme-linked immunosorbent assays. The remaining 20 rats of the model group were divided into a loaded swimming group (10 rats) and a control group (10 rats). There were no extra interventions involving the rats in the normal and control groups. The rats in the loaded swimming group took loaded swimming exercise for 6 weeks. After that, the same 3 indicators were again surveyed in all groups. **Results** The scores of pathological changes and the expression of MMP-13 in knee articular cartilage decreased significantly more in the loaded swimming group than in the control group. Serum SOD content also increased significant-

ly more. **Conclusions** Loaded swimming exercise can delay articular cartilage damage and increase the serum SOD content of osteoarthritic knees, at least in rats.

【Key words】 Knee osteoarthritis; Swimming; Articular cartilage; Matrix metalloproteinase; Superoxide dismutase; Malondialdehyde

骨性关节炎(osteoarthritis)是一组有不同病因但有相似的生物学、形态学和临床表现的疾病。该病不仅发生关节软骨损害,还累及整个关节,包括软骨下骨、韧带、关节囊、滑膜和关节周围肌肉,最终发生关节软骨退变、纤维化、断裂、溃疡及整个关节面的损害,负重较大的膝关节是其好发部位之一^[1]。目前,对于膝骨性关节炎的治疗大多采取口服药物、关节镜下手术、关节腔内注射、物理因子治疗等方法,但疗效均不理想,并未从根本上终止骨性关节炎的病理变化。在众多治疗膝骨性关节炎的方法中,运动训练以其无创、高效、持久的特点已被国内外越来越多的专家视为首选。本研究将运动训练中的肌力训练、关节活动度训练及减轻膝关节压力训练三者相结合,提出负重游泳训练的治疗方案,并通过动物实验的方法得出相关数据,旨在评价和探讨负重游泳运动对治疗膝骨性关节炎的作用,希望能对膝骨性关节炎的临床治疗提供新思路。

材料与方法

一、实验动物分组与实验步骤

1. 造模阶段:将 50 只雄性 Wistar 大鼠按随机数字表法分为空白组(20 只)和模型组(30 只)。30 只模型组大鼠全部接受右膝关节 4% 木瓜蛋白酶注射进行膝骨性关节炎模型制作。造模成功的与否,以符合下列 3 项或以上者为标准:①关节内组织充血、肿胀;②关节软骨色泽灰暗、透明度差;③关节面糜烂,软骨缺损;④镜下示软骨细胞增生、排列紊乱;⑤软骨陷窝变小或消失;⑥ HE 染色时软骨基质染色变浅。经 35 d 造模完成后,将空白组大鼠和模型组大鼠分别随机处死 10 只,进行各项指标的测定。

2. 干预阶段:将剩余的 20 只模型组大鼠再随机分为对照组(10 只)和负重游泳组(10 只);空白组剩余 10 只。将剩余空白组和对照组大鼠,继续正常饲养,不做任何运动;负重游泳组大鼠进行渐进负重游泳运动训练。负重游泳训练干预 6 周后,处死全部大鼠,进行各项指标的测定。

二、游泳训练方法

负重游泳训练采用在大鼠腹部系硬币的方法^[2],在 33~36℃ 的温水浴中进行,水深 50~60 cm,每只大鼠占有的水面积 ≥ 500 cm²。第 1 天适应性游泳 30 min(无负重),第 2 天渐增性游泳 45 min(无负重),第 3~5 天稳定性游泳 60 min(无负重);第 2 周负重游泳

60 min(负重为自身体重的 1%),第 3 周负重游泳 60 min(负重为自身体重的 3%),第 4~6 周负重游泳 60 min(负重为自身体重的 5%)。每日训练 1 次,每周 5 d,连续训练 6 周。

三、各项指标的采集与检测

血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量的检测:将大鼠腹腔注射 3% 戊巴比妥 0.3 ml 麻醉后,采用断头法将大鼠处死,取 3 ml 全血。3 h 内置离心机中,在 4℃ 下 1000 r/min(离心半径 22.5 cm)离心 5 min,收集上清。采用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒,用分光光度计比色法测定血清 SOD 和 MDA 含量。

四、病理学检查

1. 大体观察:处死实验动物后,剥离出右膝关节股骨端,剥离同时肉眼观察关节软骨退行性改变的程度并评分。具体评分方法参照关节软骨面的大体观评分标准^[3]。

2. 光镜下观察其组织学改变:处死 Wistar 大鼠后取右膝关节股骨内髁关节面软骨组织 0.3 cm×0.3 cm×0.3 cm,标本经冲洗、固定、脱钙、脱水、透明、浸蜡、包埋、切片后,进行苏木素-伊红(hematoxylin eosin, HE)染色并封片。显微镜下观察软骨情况,按 Mankin's 评分原则^[4]为切片评分。

3. 关节软骨中的基质金属蛋白酶 13(matrix metalloproteinase 13, MMP-13)的细胞百分数表达:将上述制作好的蜡块进行免疫组化染色,二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)染色显示为棕黄色或棕褐色。参考 Pelletier 等^[5]的方法,将软骨切片随机选取 6 个高倍镜视野(400 倍),其中 3 个位于软骨表层和中上层,另 3 个位于软骨中下层和下层。计算每个视野的阳性细胞数和细胞总数, MMP-13 的表达量用细胞百分数,即阳性细胞数占细胞总数的百分比(%)表示。

四、统计学方法

使用 SPSS 13.0 版统计软件对数据进行统计学处理,将数据进行正态性检验和方差齐性检验,服从正态分布且方差齐性的数据,以($\bar{x} \pm s$)表示。同组干预前后的数据比较采用独立样本 *t* 检验,组间数据的比较采用单因素方差分析;不服从正态分布的数据,以 P_{50} (P_{25}, P_{75})表示,采用独立样本秩和检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、膝骨性关节炎模型大鼠关节软骨病理学评价

1. 大体观察:负重游泳训练前(干预前),负重游泳组和对照组大鼠关节软骨面大体观分值均较空白组增加,且组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。负重游泳训练后(干预后),负重游泳组大鼠关节软骨面大体观分值较干预前下降,且较对照组大鼠明显减少($P < 0.05$),负重游泳组和对照组大鼠干预后的关节软骨面大体观分值均高于空白组,组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。各组大鼠干预前后组内比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体数据详见表 1。

2. 光镜观察:干预前,负重游泳组和对照组大鼠关节软骨 Mankin's 评分的分值均较空白组增加,且组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。干预后,对照组大鼠关节软骨 Mankin's 评分的分值较干预前有所增加,负重游泳组的则较组内干预前有所减少,且各组大鼠干预前后组内比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但对照组与负重游泳组干预后的比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。干预后,对照组和负重游泳组大鼠关节软骨 Mankin's 评分的分值仍高于空白组,且组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。具体数据详见表 2。

表 1 各组大鼠干预前后关节软骨面大体观评分的分值比较 [$P_{30}(P_{25}, P_{75})$]

组别	只数	干预前	干预后
负重游泳组	10	3.00(2.00,3.25) ^a	2.00(2.00,2.25) ^{bc}
对照组	10	3.00(2.00,3.25) ^a	3.00(3.00,4.00) ^b
空白组	10	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,0.00)

注:与空白组干预前比较,^a $P < 0.05$;与空白组干预后比较,^b $P < 0.05$;与对照组干预后比较,^c $P < 0.05$

表 2 各组大鼠干预前后关节软骨 Mankin's 评分的分值比较 [$P_{30}(P_{25}, P_{75})$]

组别	只数	干预前	干预后
负重游泳组	10	9.00(7.00,11.25) ^a	8.00(6.00,9.25) ^{bc}
对照组	10	9.00(7.00,11.25) ^a	11.00(8.50,13.25) ^b
空白组	10	0.00(0.00,0.25)	0.00(0.00,0.25)

注:与空白组干预前比较,^a $P < 0.05$;与空白组干预后比较,^b $P < 0.05$;与对照组干预后比较,^c $P < 0.05$

二、关节软骨中 MMP-13 细胞百分数的表达

干预前,负重游泳组和对照组大鼠关节软骨中 MMP-13 细胞百分数均明显高于空白组,且组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。干预后,负重游泳组大鼠关节软骨中 MMP-13 细胞百分数较对照组大鼠明显减少($P < 0.05$),负重游泳组较空白组增加,且组间差异均有统计学意义($P < 0.05$);而对照组大鼠关节软骨中 MMP-13 细胞百分比与组内干预前比较有明显增加

($P < 0.05$)。具体数据详见表 3。

表 3 各组大鼠干预前后关节软骨中 MMP-13 细胞百分数比较(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	只数	干预前	干预后
负重游泳组	10	36.40 ± 3.22 ^a	35.20 ± 3.64 ^{bc}
对照组	10	36.40 ± 3.22 ^a	47.70 ± 4.06 ^{bd}
空白组	10	1.90 ± 0.53	1.90 ± 0.43

注:与空白组干预前比较,^a $P < 0.05$;与空白组干预后比较,^b $P < 0.05$;与对照组干预后比较,^c $P < 0.05$;与组内干预前比较,^d $P < 0.05$

三、各组大鼠血清 SOD 和 MDA 含量的测定

1. 血清 SOD 含量的测定:干预前,负重游泳组和对照组大鼠血清 SOD 含量均明显低于空白组($P < 0.05$)。干预后,负重游泳组大鼠血清 SOD 含量较组内干预前明显增加($P < 0.05$),而对照组则较组内干预前有所减少,但差异无统计学意义($P > 0.05$);干预后,对照组大鼠血清 SOD 含量分别与负重游泳组和空白组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。具体数据详见表 4。

表 4 各组大鼠干预前后血清 SOD 含量的比较($\mu\text{g/ml}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	只数	干预前	干预后
负重游泳组	10	2.66 ± 0.68 ^a	3.43 ± 0.52 ^{bc}
对照组	10	2.66 ± 0.68 ^a	2.44 ± 0.76
空白组	10	3.42 ± 0.62	3.30 ± 0.48 ^b

注:与空白组干预前比较,^a $P < 0.05$;与对照组干预后比较,^b $P < 0.05$;与组内干预前比较,^c $P < 0.05$

2. 血清 MDA 含量的测定:干预前,负重游泳组和对照组大鼠血清 MDA 含量均较空白组大鼠增加,且组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。干预后,负重游泳组和对照组大鼠血清 MDA 均较组内干预前有所增加,但差异无统计学意义($P > 0.05$);而干预后负重游泳组和对照组大鼠血清 MDA 含量分别与空白组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。具体数据详见表 5。

表 5 各组大鼠干预前后血清 MDA 含量的比较($\mu\text{g/ml}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	只数	干预前	干预后
负重游泳组	10	1.73 ± 0.50 ^a	1.95 ± 0.65 ^{bc}
对照组	10	1.73 ± 0.50 ^a	1.97 ± 0.64 ^{bc}
空白组	10	1.24 ± 0.36	1.25 ± 0.43

注:与空白组干预前比较,^a $P < 0.05$;与空白组干预后比较,^b $P < 0.05$;与组内干预前比较,^c $P > 0.05$

讨 论

骨性关节炎是一种以关节软骨退行性变和继发性骨质增生为特征的慢性关节疾病。软骨组织结构特殊,其内无神经、血管、淋巴管,幼年关节软骨虽可由软

骨下通路获得部分营养,但成年关节软骨却没有软骨下营养通路^[6-7]。关节软骨的营养全部依靠其周围的血管和关节液提供,其代谢废物也必须排至关节液中,关节软骨的这种营养代谢必须通过关节运动,使关节软骨不断地受到压力刺激才行。若关节软骨周围血液循环欠佳,或关节活动产生的压力变化异常,使关节液在关节腔与软骨基质之间的交换受到破坏,就会直接影响关节软骨的营养代谢。因关节软骨的营养代谢途径极为贫乏,故关节软骨是修复能力最差的组织类型之一^[8-9],因而其损伤的治疗比较困难,且易导致明显的功能障碍和病理改变^[10]。

本研究造模成功后的大鼠患侧膝关节疼痛、肿胀,为了减轻疼痛,大鼠通常将患肢长期处于紧张的保护性体位,以至于大鼠减少甚至停止患侧膝关节的运动。而关节废用后,一方面软骨周围血管的血液循环发生障碍;另一方面,关节间的压力随之改变,失去了正常关节的挤压-放松过程,关节液的吸收与释放消失,最终导致软骨的营养及废物代谢无法顺利进行。软骨组织得不到充足的营养,排除的废物又无法被顺利带走,致使软骨的破坏日益加剧。予以负重游泳运动干预的大鼠,其患侧膝关节被迫进行主动运动,使关节周围的血液循环有所增加,关节间的压力因运动时肌肉的收缩-放松而改变,从而使关节液的循环恢复正常,这就为软骨的营养及废物代谢提供了良好的场所,阻止了软骨细胞被进一步的破坏。

然而,负重游泳运动并未能使被破坏的软骨组织得以修复。因为软骨细胞的生长方式有 2 种:①内加(间质)生长,或称软骨内生长,是通过软骨内的成软骨细胞的生长和分裂,进而不断地产生基质和纤维,使软骨从内部生长增大;②外加生长,或称软骨膜下生长,是通过软骨膜内层的成软骨细胞向软骨表面不断添加新的软骨细胞,产生基质和纤维使软骨从表面向外扩大^[11]。本研究造模所用的木瓜蛋白酶是一种蛋白水解酶,首次将其注入关节腔内后,它首先将软骨膜水解,即破坏了软骨细胞的外加生长;随后连续 2 次注射,它逐渐从软骨膜向下,降解软骨组织全层;若降解程度较严重,即出现软骨缺损甚至剥脱,这就使软骨组织完全丧失了修复的能力;若降解程度较轻,软骨细胞仍可以通过软骨内生长完成软骨组织的修复,但这是一个相当漫长的过程。本研究的时间有限,6 周时间内未能见到负重游泳组大鼠的软骨组织有明显的生长。至于软骨细胞的修复情况何时能产生显著性的变化,尚需作进一步研究。

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一个 Zn^{2+} 、 Ca^{2+} 依赖的蛋白水解酶家族,参与体内细胞外基质的降解,在骨性关节炎关节软骨基

质及软骨细胞破坏的病理过程中起着重要作用,其中与基质降解有关的主要有胶原酶、明胶酶、基质溶解素和细胞溶解素。总的来说,MMPs 家族中的酶可以水解所有的细胞外基质,如胶原、蛋白多糖、弹性蛋白和基质蛋白糖等。MMPs 的这些作用可以被细胞因子和其它一些物质加强。由于这种特性,MMPs 已被认为是机体生理重建和病理破坏的主要基础因素之一。骨性关节炎是以软骨破坏和关节炎为特征性疾病,已有足够的证据表明,关节局部的软骨细胞分泌的 MMPs 是导致骨性关节炎病理改变的重要原因^[12]。Freemont 等^[13]和张超等^[14]均发现骨性关节炎患者软骨组织的破坏程度与 MMP-13 的增高程度呈正相关。本研究结果亦显示,造模成功后的膝骨性关节炎大鼠关节软骨 MMP-13 细胞百分数的表达较正常大鼠明显增加;经负重游泳运动干预后,膝骨性关节炎模型大鼠(负重游泳组)的膝关节软骨 MMP-13 细胞百分数较干预前有所减少,但干预前后差异无统计学意义($P > 0.05$);未经负重游泳运动干预的膝骨性关节炎模型大鼠(对照组)的膝关节软骨 MMP-13 细胞百分数较干预前有所增加,但干预前后的差异亦无统计学意义($P > 0.05$);而干预后负重游泳组大鼠膝关节软骨 MMP-13 细胞百分数要少于对照组大鼠,且组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。可见,上述结果还不能证明负重游泳运动能有效地减少 MMP-13 在膝骨性关节炎模型大鼠关节软骨中的表达,目前也尚未见有文献明显表明骨性关节炎症状好转后,关节软骨中 MMP-13 阳性细胞数会减少;但可以说明负重游泳运动能够有效地阻止膝骨性关节炎模型大鼠关节软骨中 MMP-13 细胞百分数的进一步增加。对于负重游泳运动是否能够有效地减少软骨中 MMP-13 的表达,还需作进一步研究。

骨性关节炎的产生机制之一是由于体内自由基的增多导致透明质酸的降解,因为透明质酸是高黏度关节滑液的主要成分。SOD 是一种广泛存在于生物体内的酸性金属酶,是体内专一清除超氧阴离子自由基($O_2^- \cdot$)的一个抗氧化酶。在病理情况下, $O_2^- \cdot$ 大量产生,超过了内源性 SOD 防御系统清除的速度,这种失衡直接导致产生 $O_2^- \cdot$ 介导的损伤。在整个病理学变化过程中,氧自由基侵袭细胞膜脂质时,发生脂质过氧化反应,脂质过氧化降解不仅会破坏细胞膜结构的完整性,而且过氧化的自由基中间产物和羰基化合物最终产物同样可以进攻各类生物大分子而造成机体的损伤。脂质过氧化的产物最终降解为稳定的 MDA。由于脂质过氧化的最终产物是 MDA,故人们往往用 MDA 的量来衡量脂质过氧化的程度。SOD 是机体氧自由基防御体系中重要的抗过氧化酶,MDA 是机体脂质过氧化的代谢产物。因此,可通过测定 MDA 和

SOD 含量来了解机体细胞脂质过氧化的严重程度和机体清除自由基的能力。以往研究长期训练对细胞脂质过氧化的影响主要是集中在耐力训练方面,认为耐力训练可提高机体的氧化能力和运动能力。虽然机体在安静时的自由基代谢水平并不因此有显著性变化,但机体抗氧化酶的活性提高,似保护细胞免受自由基的损害^[15]。而关于力量训练对细胞脂质过氧化的影响,尚未发现相关报道。黄文聪^[16]研究发现,力量造成骨骼肌 MDA 水平的显著性提高,而依赖负荷的诱导对 SOD 影响并不明显。本研究结果表明,负重游泳运动能有效地提高血清 SOD 含量,SOD 含量的提高又可为治疗骨性关节炎提供物质基础;但负重游泳运动未能显著地减少血清 MDA 的含量,这可能与力量训练会使骨骼肌 MDA 水平提高有关。如何调整运动量,使血清 SOD 提高的同时,血清 MDA 也相应的减少,这是下一步需要重点研究解决的问题。

本研究也存在着局限性。因为对于因疼痛而关节活动受限的膝骨性关节炎患者而言,“疼痛弧”内的运动有可能引起新的损伤,对康复不利,因此,提倡在不引起疼痛或轻微疼痛的前提下,渐进性增大关节活动度^[17]。而本研究的实验对象无法表达疼痛程度,故实验中有可能存在“疼痛弧”内的运动。虽然生物本能对疼痛的躲避可以让大鼠自主避开“疼痛弧”,但仍是存在弊端的,因此,以膝骨性关节炎患者为实验对象的研究中尚待进一步完善。

综上所述,负重游泳运动能够延缓膝骨性关节炎模型大鼠膝关节软骨细胞的进一步破坏,并能增加膝骨性关节炎模型大鼠的血清 SOD 含量。

参 考 文 献

- [1] Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association [J]. *Arthritis Rheum*, 1986, 29(8):1039-1049.
- [2] 朱全,浦钧宗. 大鼠游泳训练在运动实验中的应用方法[J]. *中国运动医学杂志*, 1996, 2(12):125-129.
- [3] Pelletier JP, Jovanovic D, Julio C. Reduced progression of experimental osteoarthritis in vivo by selective inhibition of inducible nitric oxide synthase[J]. *Arthritis Rheum*, 1998, 41(7):1275-1286.
- [4] Mankin HJ, Dorfman H, Lippiello L, et al. Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1971, 53(3):523-537.
- [5] Pelletier JP, Lascau-Coman V, Jovanovic D, et al. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase in experimental osteoarthritis is associated with reduction in tissue levels of catabolic factors[J]. *J Rheumatol*, 1999, 26(9):2002-2014.
- [6] 陈百成,张静,高石军,等. 骨关节炎[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004:28.
- [7] 刘玉杰,王宁,王晓,等. 骨关节炎疾病微创治疗与康复[M]. 北京:人民军医出版社, 2010:1.
- [8] Hamerman D. The biology of osteoarthritis[J]. *N Engl J Med*, 1989, 320(20):1322-1330.
- [9] Sokoloff L. Pathology and pathogenesis of osteoarthritis//McCarty DJ. *Arthritis and applied conditions*[M]. 9th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1979:1135-1153.
- [10] 常祺. 运动训练致关节软骨组织学及体液内生物标记物水平变化及相关病变后期发展进程的研究[D]. 西安:第四军医大学, 2006.
- [11] 胡胜宁,秦岭,王明禧,等. 运动解剖学[M]. 北京:人民体育出版社, 2000:23-24.
- [12] Murphy G, Knäuper V, Atkinson S, et al. Matrix metalloproteinases in arthritic disease[J]. *Arthritis Res*, 2002, 4(Suppl 3):S39-S49.
- [13] Freemont AJ, Byers RJ, Taiwo YO, et al. In situ zymographic localisation of type II collagen degrading activity in osteoarthritic human articular cartilage[J]. *Ann Rheum Dis*, 1999, 58(6):357-365.
- [14] 张超,王旭,姜建元,等. MMP-1、13 mRNA 和 DDR2 表达与关节软骨退变的关系[J]. *复旦学报(医学版)*, 2007, 34(1):126-128.
- [15] 田野. 运动性骨骼肌疲劳机理研究[M]. 北京:北京体育大学出版社, 1998.
- [16] 黄文聪. 优秀游泳运动员力量训练阶段生理生化指标的评价及机制[M]. 北京:北京体育大学出版社, 2006:56-57.
- [17] 郁可,范建中. 等速技术原理及其在骨科康复中的临床应用[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2005, 7(2):172-174.

(修回日期:2013-12-26)

(本文编辑:汪 玲)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对医学名词使用的要求

为规范医学名词,本刊以 1989 年及其以后由全国科学技术名词审定委员会(原全国自然科学名词审定委员会)审定、公布、科学出版社出版的《医学名词》和相关学科的名词为准,暂未公布的名词仍以人民卫生出版社出版的《英汉医学词汇》为准。中文药物名称应使用最新版药典(法定药物)或卫生部药典委员会编辑的《药名词汇》(非法定药物)中的名称,英文药物名称采用国际非专利药名,不用商品名。