大鼠诱发性骨关节炎模型构建研究进展

周炎　邓明　贺斌　刘世清

摘要　随着社会人口老龄化，骨关节炎(OA)发病率呈逐年上升趋势，已演变成为严重影响老年人健康及生活质量的疾病之一。OA 的病因及发病机制尚不明确，构建大鼠 OA 模型是研究 OA 发病机制、病理过程及治疗方法的重要手段之一。目前可通过机械制动或运动损伤、关节腔药物注射、外科手术等方法构建大鼠 OA 模型。不同诱发因素构建出的大鼠 OA 模型具有不同特性，各有优势，需根据实验条件和研究目的等合理选择。该文就大鼠诱发性 OA 模型构建研究进展作一综述。

关键词　骨关节炎；模型；动物；大鼠

DOI：10.3969/j.issn.1673-7083.2016.05.009

骨关节炎(OA)是一种以慢性、进展性软骨变性及软骨下骨重塑为特点的退行性骨关节病，常伴有不同程度的滑膜炎症，临床表现为关节肿胀、疼痛、僵硬及活动受限[1-2]。随着社会人口老龄化，OA 发病率呈逐年上升趋势，严重影响老年人健康及生活质量，进而演变成严重的社会问题，值得关注。近年来，多学者[3-4]对 OA 开展了大量动物体内实验研究，大多通过构建实验动物 OA 模型研究其发病机制、病理过程以及防治方法等。大鼠作为啮齿目鼠科中体型较大的动物，生存及抗感染能力较强，能耐受关节手术，常用于构建 OA 模型，进行 OA 疼痛及疗效评估等方面的研究。据统计[5]，目前超过 1/4 的动物 OA 模型选择大鼠作为实验动物。根据 OA 模型的构建方法可将其分为自发模型和人工诱发模型两类。其中自发模型基本为自然条件下产生或通过基因突变的异常表现获得，如 STRPort 小鼠、Harthy 豚鼠等[6]，而更多研究选择人工诱发构建大鼠 OA 模型，主要通过机械制动或运动损伤、关节腔内药物注射、外科手术干预等方法进行构建。不同诱发因素构建的大鼠 OA 模型具有不同特性，各具优势，需根据实验条件及研究目的合理选择 OA 模型构建方法。理想的动物 OA 模型构建方法应能准确、良好地模拟人类 OA 病理过程，此时缓慢性进展模型或自发性模型优势尤为明显。但实际科研工作中由于经费及时间等限制，难以获得理想的 OA 模型，选择具有操作方便易行、稳定性高、干扰因素少等特性的造模方法更为现实。本文对大鼠诱发性 OA 模型构建研究进展作一综述。

1　机械制动或运动损伤

机械制动后关节软骨丧失压力泵作用，关节滑膜向关节软骨浸润并与之粘连，关节囊、关节周围肌肉挛缩等导致关节软骨面压力增高及关节软骨失营养萎缩，为机械制动造成关节软骨退行性变发生的相关因素。通过机械制动或运动损伤建立大鼠 OA 模型避免了关节穿刺及手术创伤对关节腔的干扰作用，受其他干扰因素少，但大鼠关节长期制动依从性差，难以长时间维持固定效果，且易发生僵硬膝。Ando 等[7]将成年雄性 SD 大鼠膝关节屈曲 150°固定，并根据其胫骨与股骨关节接触情况，在矢状面上将膝关节分为接触区、中间区及非接触区，固定至少 2 周后通过 HE 及番红 O 染色发现，接触区软骨面萎缩，中间区软骨细胞肥大，而非接触区除番红 O 染色强度减弱外，无其他结构性改变。Gu 等[8]采用克氏针将 SD 大鼠膝关节屈曲 150°固定，2 周后拆除外固定，拆除后 4 周观察发现，其膝关节软骨光泽度下降，软骨面不平整，组织形态学显示软骨细胞肥大，软骨形态不规则，番红 O 染色显示软骨上层及中间层细胞基质中蛋白聚糖(PG)含量明显减少，且改良 Mankin 评分升高。Maerz 等[9]应用机械装置将成年大鼠膝关节屈曲 100°固定，机械加压或松弛(8 mm/s)作用于胫骨使其轴向移位 3 mm，制备创伤后 OA 模型，其构建机制为机械应力诱发前交叉韧带损伤且同时伴有外侧副韧带损伤，导致大鼠膝关节不稳定，该方法不仅可构建创伤性 OA 模型，还可构建前交叉韧带损伤模型。

关节运动损伤由关节软骨持续异常负荷引起，可导致关节软骨基质降解及 PG 丢失，形成 OA。关节运动损伤构建的 OA 模型可模拟人类运动性关节

基金项目：国家自然科学基金(81301056)

作者单位：430060，　武汉大学人民医院骨科

通信作者：刘世清　E-mail：liusqrm@163.com

损伤，此类OA模型关节软骨可发生进行性退变，符合OA自然发病过程，但造模周期长、工作量大，难以广泛普及应用。de Souza等[10]采用跑步机诱导成年雄性Wistar大鼠OA模型，对大鼠进行每周5 d、持续6周的被动跑步活动（预计每只大鼠活动总距离为35 km），之后采用拉曼光谱学检查进行组织形态分析，结果显示大鼠膝关节软骨矿化及组织重塑增加。Lee等[11]采用各轨道角度在0°～15°范围、跑步速率为1～30 m/min的自动化多轨道跑步器对大鼠进行每日1 h、每周5 d的功能训练，10周后HE及番红O染色显示，大鼠膝关节软骨出现垂直裂缝，关节软骨受侵蚀及骨赘形成，TUNEL染色显示软骨细胞凋亡增加。

2 关节腔药物注射

关节腔药物注射构建大鼠OA模型的报道较多，该方法具有操作简单、关节腔穿刺创伤小、干扰因素单一、模型相对稳定且造模周期较短等特性，尤其在诱发触觉疼痛方面具有独特优势。但关节腔药物注射构建大鼠OA模型早期即易出现关节软骨破坏发展迅速、软骨细胞广泛死亡等现象，与骨关节进行性退变病程相悖，难以准确模拟OA关节软骨的结构性改变，不能体现人类自发性及创伤性OA的发病特点。目前，关节腔药物注射构建大鼠OA模型在触觉疼痛方面的研究中获得了高度认可。以下将介绍关节腔注射构建大鼠OA模型常用药物。

2.1 胶原酶

胶原酶可从溶组织梭状细胞芽孢杆菌中提取，具有水解结缔组织中胶原蛋白的作用，能在较短时间内诱导关节软骨炎性反应，但对温度、pH值及刺激蛋白质变性的各种因素均极为敏感，易受外界条件影响而变性。Liu等[12]将50 μL胶原酶（6 mg/mL）注射至5周龄SD大鼠膝关节腔，4 d后重复注射1次，30 d后观察发现，其膝关节肿胀及僵硬程度明显加重，HE及番红O染色显示软骨面破坏，PG含量明显减少，免疫组化染色结果显示软骨关节面白细胞介素（IL）-1β含量明显升高。Adaes等[13]将25 μL Ⅱ型胶原酶（500 U/mL）注射至大鼠膝关节腔，1周后观察发现其运动刺激疼痛明显增加，并伴有膝关节肿胀等炎性反应，6周后出现软骨细胞集群及肥大、软骨侵蚀、PG丢失等。Mangueira等[14]通过膝关节注射胶原酶构建大鼠OA模型，19 d后采用拉曼光谱学检查进行组织形态定量分析，结果显示其膝关节软骨中Ⅱ型及Ⅲ型胶原含量明显降低。

2.2 碘乙酸盐

碘乙酸盐（IAA）是甘油醛-3-磷酸脱氢酶（GAPDH）的抑制剂，可导致软骨基质降解及丢失、滑膜炎性改变，多用于大鼠膝关节腔注射诱导OA模型。Chandran等[15]将50 μL IAA（60 mg/mL）注射至大鼠膝关节腔，通过后肢握力评估疼痛，结果显示20 d后大鼠出现持久的抗压握力运动引起的疼痛。Bianchi等[16]将25 μL谷氨酸钠碘乙酸（MIA，80 mg/mL）注射至大鼠膝关节腔，14 d后组织学观察发现其膝关节表面不连续，软骨中层出现垂直裂隙，软骨细胞部分坏死，同时基质金属蛋白酶（MMP）-13表达明显增高。Mohan等[17]将低剂量MIA（0.2 mg）注射至8周龄雄性Wistar大鼠膝关节腔，2周后出现早期OA表现，膝关节骨小梁消失，6、10周后膝关节软骨发生退变、软骨下骨硬化及骨赘形成。Boudenot等[18]对大鼠膝关节腔注射100 μL IAA（10 mg/mL）构建OA模型并使其进行间断性功能锻炼，4周后观察其骨密度及软骨下骨小梁微体系结构，结果发现间断性功能锻炼可提高IAA构建的大鼠OA模型骨密度，同时可增加完整骨细胞陷窝表面积。Naveen等[19]分别采用IAA关节腔注射与前交叉韧带切断构建大鼠OA模型，1～2周后对其进行组织学、生化及生物力学比较，结果发现两组出现相当的软骨退变表现，但由于IAA关节腔注射快速、微创及可重复性高，更值得推荐。目前IAA关节腔注射构建大鼠OA模型主要用于触觉疼痛等方面的研究，多从后肢负重、机械痛觉过敏及后肢握力等方面进行评估，但用于延缓OA软骨病变及抗OA药物等方面的研究有一定局限性[20-22]。

2.3 木瓜蛋白酶

木瓜蛋白酶是一种蛋白水解酶，能有效去除软骨细胞膜上的有丝分裂抑制因子，使软骨基质内PG发生降解，从而导致软骨细胞与水结合功能破坏及PG减少。Siebelt等[23]将木瓜蛋白酶-半胱氨酸溶液30 μL（40 mg/mL）注射至16周龄雄性Wistar大鼠膝关节腔，并让其在自动啮齿动物跑步机中活动，活动频率为500 m/d、每周活动5 d，6周后番红O染色显示软骨下骨板明显变薄，胫骨平台中软骨硫酸化糖胺聚糖（GAG）含量明显减少，12周后软骨细胞外基质丢失严重。Pomonis等[24]分别采用50 μL木瓜蛋白酶（30 mg/mL）和50 μL IAA（60 mg/mL）对大鼠膝关节腔进行注射，比较两者

对大鼠后肢负重及关节退变影响的差异，结果发现注射木瓜蛋白酶后大鼠后肢负重明显减轻，并可持续 15 d，但 28 d 后 X 线检查膝关节未见明显异常，而注射 IAA 大鼠膝关节软骨退变更为明显，且后肢负重减轻持续时间更长，但木瓜蛋白酶诱导的大鼠 OA 模型关节软骨的损伤程度在不同注射浓度及观察时间下有所不同。

2.4 完全弗氏佐剂

完全弗氏佐剂（CFA）是由抗原水溶液与油剂等量混合，再添加乳化剂制成油包水抗原乳剂，之后加入分枝杆菌制备而成，是目前常用的实验动物免疫佐剂，主要用于诱导炎性及疼痛反应。Koo 等[25]将 0.125 mL CFA 对成年雄性 SD 大鼠膝关节腔进行注射，10 h 后测量大鼠负重情况，结果显示大鼠疼痛反应明显增强并持续 14 d，膝关节软骨形态学染色显示软骨血管翳形成，软骨及软骨下骨侵蚀。Yu 等[26]利用关节腔注射 CFA 构建大鼠 OA 模型，6 周后观察发现，大鼠膝关节肿胀明显，酶联免疫吸附试验（ELISA）分析显示其血清 MMP-13 及 IL-1 含量明显增高，组织形态学检查显示软骨中 PG 含量减少，透明软骨层变薄，提示软骨退变。

2.5 重组人肿瘤坏死因子-α

重组人肿瘤坏死因子（rhTNF）-α 是一种由单核-巨噬细胞及其他多类细胞合成、释放，可引起全身系统性炎性反应的多效炎性细胞因子。Malfait 等[27]分别将不同剂量 rhTNF-α（5、10 μg）注射至成年雄性 Wistar 大鼠膝关节腔，番红 O 染色显示随着时间推移，关节软骨中 PG 含量逐渐降低（0～16 h），且股骨髁部优先于胫骨平台发生 PG 降解并在 16 h 达到高峰，24 h 后 PG 含量逐渐升高，72 h 升高最为明显，且胫骨平台中 PG 含量升高优先于股骨髁部。

2.6 IL-1β

IL-1β 是一种重要的促炎介质，当组织受损后，其在炎症部位浓度升高，同时可诱导其他促炎因子的释放，维持及促进炎性反应，引发炎性疼痛。Hu 等[28]将 10 ng IL-1β 溶解至 50 μL 磷酸盐缓冲液（PBS）中并将其注射至 4 周龄 SD 大鼠膝关节腔，72 h 后进行软骨组织学染色，结果发现软骨细胞数量减少，中性粒细胞浸润，番红 O 染色程度降低。

2.7 角叉菜胶

角叉菜胶是从海藻中提取的含硫酸多糖物质，可引起多种炎性因子如缓激肽（BK）、前列腺素、5-羟色胺（HT）等的释放，从而诱导热痛觉过敏及炎性反应，已用于构建多种组织炎症模型。Arun 等[29]将 40 μL 角叉菜胶（20 mg/mL）注射至雄性 SD 大鼠膝关节腔，4、8 h 后观察发现大鼠膝关节直径明显增宽，但其活动度、后肢负重及关节灵活性明显受限。

3 外科手术

外科手术干预主要通过破坏关节稳定性、改变关节应力及骨内压、促进炎性反应等构建大鼠 OA 模型，手术方式较多，其构建的大鼠 OA 模型可重复性高，易快速获得 OA 发病及进展，可良好地模拟人类创伤性 OA 的发病特点。但手术造模同时可引起关节外的其他损伤，导致关节外出血、创伤及炎性反应，影响 OA 模型早期软骨及滑膜的生化代谢。因此，手术造模方式不适用于检测关节软骨早期炎性介质、观察早期 OA 软骨病理改变以及研究药物对 OA 早期生化代谢的影响。

3.1 单纯内侧副韧带或前交叉韧带切断及半月板切除术

单纯内侧副韧带、前交叉韧带切断及半月板切除术主要通过破坏膝关节稳定性使软骨发生退变来构建大鼠 OA 模型。此 3 种手术造模方式导致的关节软骨退变程度及特点不尽相同，其中半月板切除所致的软骨损伤发生最早且程度最严重，易引起软骨下骨病变及骨赘形成。Nielsen 等[30]采用部分内侧半月板切除构建大鼠 OA 模型，术后 8 周进行组织形态学检查，结果显示软骨表面明显侵蚀，有嗜酸性钙化软骨及软骨下骨损伤表现，胫骨平台未钙化的软骨层变薄，软骨基质丢失明显且Ⅱ型胶原发生降解。Iijima 等[31]采用内侧半月板切除构建大鼠 OA 模型，术后第 1、2、4 周行膝关节微型 CT 检查，结果显示胫骨平台中间区域出现软骨下骨缺损，进一步检测显示关节软骨 MMP-13 及血管内皮生长因子（VEGF）表达明显增高。Bagi 等[32]采用微型 CT 检查内侧半月板切除术后 10 周的大鼠膝关节，结果发现软骨受损区域的软骨下骨质增厚，胫骨干骺端松质骨丢失以及骨赘形成等病理表现。Tsai 等[33]将大鼠前交叉韧带切断构建 OA 模型，术后 16 周动态增强 MRI 检查显示，髌骨及股骨软骨下骨髓灌注指数明显增高，术后 32 周出现关节软骨侵蚀。

Nwosu 等[34]比较分别采用内侧半月板切除与 IAA 关节腔注射构建的大鼠 OA 模型，结果显示两种造模方法均能导致软骨结构性改变，但采用 IAA

构建的大鼠OA模型主要特征为内外侧胫股间室结构改变，而采用内侧半月板切除构建的大鼠OA模型主要特征为内侧胫股联合处软骨病变。Allen等[35]比较单纯采用内侧副韧带切断与单纯采用内侧半月板切除构建的大鼠OA模型，术后9、16、23 d触觉疼痛过敏反应、步态检查显示，相比于内侧副韧带切断组，内侧半月板切除组患肢足收缩反射阈值更低，步态不协调更明显，行走时地面垂直和推进反作用力更低，组织学观察显示内侧胫骨平台软骨损伤表现更严重，更符合OA发病的相关特征。Afara等[36]比较单纯采用内侧半月板切除、前交叉韧带切断及IAA关节腔注射构建的大鼠OA模型，8周后组织形态学结果显示，前交叉韧带切断组大鼠软骨退变最轻，其次是内侧半月板切除组，IAA关节腔注射组大鼠软骨退变最严重，采用近红外光谱学检查进行改良Mankin评分，结果与组织形态学检查一致。Mapp等[37]比较单纯采用内侧半月板切除与IAA关节腔注射构建的大鼠OA模型，术后14 d两组均出现滑膜炎症、软骨退变及骨赘形成等，内侧半月板切除组大鼠滑膜炎症及骨赘更严重，并出现步态不协调，而IAA关节腔注射组大鼠足触觉疼痛过敏反应更严重。

3.2 前交叉韧带及(或)内侧副韧带切断联合内侧半月板切除术

前交叉韧带及(或)内侧副韧带切断联合内侧半月板切除造模的原理是破坏膝关节正常的力学轴线及膝关节稳定性，从而增加关节软骨面摩擦力，且内侧半月板缓冲作用缺失，关节软骨的最大压应力承受平面由外侧胫骨平台向内侧胫骨平台及股骨内髁转移，使关节软骨局部承受的压应力相对增加，从而导致关节软骨发生退变，类似于人类OA生物力学及形态学变化，该建模方法已被广泛应用。Ferland等[38]采用前交叉韧带切断联合部分内侧半月板切除术破坏一组成年雄性SD大鼠膝关节稳定性，4周后组织学观察显示软骨PG含量及软骨细胞数量轻度减少，在股骨外侧髁发生不同程度的透明软骨侵蚀，并伴有胫骨内侧平台软骨表面番红O染色程度降低；另选一组大鼠采用IAA关节腔注射构建OA模型，结果发现后者软骨结构破坏更严重，胫骨及股骨表面均发生透明软骨侵蚀，并伴有软骨下骨重塑及骨赘形成，且疼痛反应更严重。Hamilton等[39]采用切断前交叉韧带及切除部分内侧半月板构建大鼠OA模型，术后4周甲苯胺蓝染色显示关节软骨退变及骨赘形成，患侧肢体负重明显降低，且垂直活动趋势变小。Xie等[40]将SD大鼠膝关节前交叉韧带切断及内侧半月板切除，术后每日活动1 h，8周后X线检查显示大鼠膝关节骨赘形成，关节软骨表面变薄及破坏，同时存在软骨硬化及变形等表现，HE染色显示软骨表面不平整，并有不规则软骨细胞聚集，免疫组化定量显示软骨MMP-3含量明显增高。Kim等[41]采用切断前交叉韧带及内侧副韧带、完整切除内侧半月板、不损伤关节软骨面的方法构建大鼠OA模型，术后大鼠在跑步器上进行每日20 min、每周5 d的功能锻炼，术后6周组织学检查显示软骨表面明显变薄并侵蚀，PG含量明显减少，TUNEL染色显示软骨细胞凋亡明显增多。有研究[42-43]采用前交叉韧带切断联合部分内侧半月板切除构建大鼠OA模型，术后将大鼠置入跑步器中进行功能锻炼，频率为30 min/d，计算活动距离约为280 m/d，4周后组织学染色显示关节软骨面不平整及变薄。研究[44]表明，相比于内侧半月板完整切除，采用前交叉韧带切断联合部分内侧半月板切除构建的大鼠OA模型发生软骨退变时间更晚，大多发生在术后4～12周，软骨病变集中在胫骨内侧平台外1/3处及股骨内侧髁，且易发生软骨下骨硬化。

3.3 跟腱离断术

跟腱离断术是通过改变负重关节生物力学的方式构建大鼠OA模型，该方法克服了关节内手术易发生创伤性滑膜炎对实验的干扰，为观察OA早期病理变化及筛选治疗药物提供了良好的OA模型，但造模周期长，易发生同侧髋、踝关节OA病变，难以进行大鼠步态检查。Ou等[45]将成年Wistar大鼠左侧跟腱切除，导致同侧膝关节软骨压应力降低、膝关节不稳定及异常关节负荷，术后3个月观察发现其膝关节应力集中区表面软骨粗糙，双侧柱状和嵌套的软骨细胞增生，术后6个月其膝关节软骨表面脱落，并伴有大量软骨细胞增生，术后9个月其关节软骨面破坏更为严重，软骨细胞数量明显减少，甲苯胺蓝染色及免疫组化染色定量显示PG含量明显减少，Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型胶原含量均不同程度减少。

4 关节软骨组织病理学评价标准

关节软骨组织病理学评分是动物OA模型结局评估的金标准，理想的评价标准应囊括对整个关节组织的评估，包括软骨组织及非软骨组织，其中非软骨组织(如滑膜、半月板、软骨下骨、肌腱及韧带等)在OA的发生、发展过程中与软骨组织起到同样重要

作用。关节软骨组织病理学评分应具有简单、科学、实用、稳定、可扩展性及可比性高等特点。目前应用较多的关节软骨组织病理学评价方法主要包括改良 Mankin 评分系统及国际骨关节研究协会(OARSI)评分系统。改良 Mankin 评分系统主要从软骨结构、软骨细胞特性、番红 O 染色、潮线完整性等方面进行评估,已被较多学者应用,但该评价标准用于评估早期 OA 病理改变时有一定局限性,易受观察者自身及观察者之间差异影响,且不同研究之间的可比性差,限制了其广泛应用[44]。OARSI 评分系统较改良 Mankin 评分系统更复杂,包涵了对关节软骨基质丢失宽度、整体软骨退变宽度、软骨侵蚀或破坏范围、软骨病变带状深比、生长板厚度及内侧关节囊修复厚度等方面定量,同时对软骨变性、软骨钙化、软骨下骨损伤、骨赘范围及滑膜反应等方面半定量,从膝关节额状面、冠状面及矢状面中选出最严重的损伤平面进行评价,能更全面地反映关节软骨病变程度,值得广泛推广应用[46]。

5 结语

大鼠 OA 模型在一定程度上能模拟人类 OA 发病机制和病理过程,为更深入研究人类 OA 提供了良好实验条件,但毕竟啮齿类动物与人类之间存在差异,任何单一的大鼠 OA 模型都难以完美概括人类 OA 特性,但运用多种大鼠 OA 模型在一定范围内可弥补其不足。理想的造模标准应表现为允许足够的时间建立轻中度关节软骨退变、符合人类关节软骨退变过程以及轻中度软骨退变采取保守疗法有效。关节腔药物注射构建 OA 模型具有造模时间短、造模稳定、受其他因素影响小等优点,尤其在诱导触觉疼痛方面优势明显,而手术造模方式更接近人类创伤性 OA 表现。科研工作者需根据研究目的及伦理学要求等合理选择造模方式,并采用标准化评价方法,对模型的组织学、形态学、影像学等方面进行合理评估,最大限度地发挥动物 OA 模型价值,为人类 OA 的研究奠定良好基础。

参 考 文 献

[1] Malfait AM. Osteoarthritis year in review 2015: biology[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2016, 24(1):21-26.

[2] Varady NH, Grodzinsky AJ. Osteoarthritis year in review 2015: mechanics[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2016, 24(1): 27-35.

[3] Malfait AM, Little CB. On the predictive utility of animal models of osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17: 225.

[4] Bagi CM, Berryman E, Zakur DE, et al. Effect of antiresorptive and anabolic bone therapy on development of osteoarthritis in a posttraumatic rat model of OA[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17:315.

[5] McCoy AM. Animal models of osteoarthritis: comparisons and key considerations[J]. Vet Pathol, 2015, 52(5):803-818.

[6] Kumagai K, Suzuki S, Kanri Y, et al. Spontaneously developed osteoarthritis in the temporomandibular joint in STR/ort mice[J]. Biomed Rep, 2015, 3(4):453-456.

[7] Ando A, Hagiwara Y, Chimoto E, et al. Intra-articular injection of hyaluronan diminishes loss of chondrocytes in a rat immobilized-knee model[J]. Tohoku J Exp Med, 2008, 215(4):321-331.

[8] Gu QG, Li D, Wei B, et al. Effects of nicotine on a rat model of early stage osteoarthritis[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(4):3602-3612.

[9] Maerz T, Kurdziel MD, Davidson AA, et al. Biomechanical characterization of a model of noninvasive, traumatic anterior cruciate ligament injury in the rat[J]. Ann Biomed Eng, 2015, 43(10):2467-2476.

[10] de Souza RA, Xavier M, Mangueira NM, et al. Raman spectroscopy detection of molecular changes associated with two experimental models of osteoarthritis in rats[J]. Lasers Med Sci, 2014, 29(2):797-804.

[11] Lee YJ, Park JA, Yang SH, et al. Evaluation of osteoarthritis induced by treadmill-running exercise using the modified Mankin and the new OARSI assessment system[J]. Rheumatol Int, 2011, 31(12):1571-1576.

[12] Liu SC, Lee HP, Hung CY, et al. Berberine attenuates CCN2-induced IL-1β expression and prevents cartilage degradation in a rat model of osteoarthritis[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 289(1):20-29.

[13] Adaes S, Ferreira-Gomes J, Mendonca M, et al. Injury of primary afferent neurons may contribute to osteoarthritis induced pain: an experimental study using the collagenase model in rats[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23(6):914-924.

[14] Mangueira NM, Xavier M, de Souza RA, et al. Effect of low-level laser therapy in an experimental model of osteoarthritis in rats evaluated through Raman spectroscopy [J]. Photomed Laser Surg, 2015, 33(3):145-153.

[15] Chandran P, Pai M, Blomme EA, et al. Pharmacological modulation of movement-evoked pain in a rat model of osteoarthritis[J]. Eur J Pharmacol, 2009, 613(1-3):39-45.

[16] Bianchi E, Di Cesare Mannelli L, Menicacci C, et al. Prophylactic role of acetyl-l-carnitine on knee lesions and associated pain in a rat model of osteoarthritis[J]. Life Sci, 2014, 106(1-2):32-39.

[17] Mohan G, Perilli E, Parkinson IH, et al. Pre-emptive, early, and delayed alendronate treatment in a rat model of knee osteoarthritis: effect on subchondral trabecular bone microarchitecture and cartilage degradation of the tibia, bone/

cartilage turnover, and joint discomfort[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(10):1595-1604.

[18] Boudenot A, Presle N, Uzbekov R, et al. Effect of interval-training exercise on subchondral bone in a chemically-induced osteoarthritis model[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2014, 22(8):1176-1185.

[19] Naveen SV, Ahmad RE, Hui WJ, et al. Histology, glycosaminoglycan level and cartilage stiffness in monoiodoacetate-induced osteoarthritis: comparative analysis with anterior cruciate ligament transection in rat model and human osteoarthritis[J]. Int J Med Sci, 2013, 11(1):97-105.

[20] Malek N, Mrugala M, Makuch W, et al. A multi-target approach for pain treatment: dual inhibition of fatty acid amide hydrolase and TRPV1 in a rat model of osteoarthritis[J]. Pain, 2015, 156(5):890-903.

[21] Schuelert N, Johnson MP, Oskins JL, et al. Local application of the endocannabinoid hydrolysis inhibitor URB597 reduces nociception in spontaneous and chemically induced models of osteoarthritis[J]. Pain, 2011, 152(5):975-981.

[22] Thote T, Lin AS, Raji Y, et al. Localized 3D analysis of cartilage composition and morphology in small animal models of joint degeneration[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(8):1132-1141.

[23] Siebelt M, Waarsing JH, Groen HC, et al. Inhibited osteoclastic bone resorption through alendronate treatment in rats reduces severe osteoarthritis progression[J]. Bone, 2014, 66(9):163-170.

[24] Pomonis JD, Boulet JM, Gottshall SL, et al. Development and pharmacological characterization of a rat model of osteoarthritis pain[J]. Pain, 2005, 114(3):339-346.

[25] Koo ST, Lee CH, Choi H, et al. The effects of pressure on arthritic knees in a rat model of CFA-induced arthritis[J]. Pain Physician, 2013, 16(2):E95-E102.

[26] Yu H, Li Y, Ma L, et al. A low ratio of n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids suppresses matrix metalloproteinase 13 expression and reduces adjuvant-induced arthritis in rats[J]. Nutr Res, 2015, 35(12):1113-1121.

[27] Malfait AM, Tortorella M, Thompson J, et al. Intra-articular injection of tumor necrosis factor-alpha in the rat: an acute and reversible in vivo model of cartilage proteoglycan degradation[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2009, 17(5):627-635.

[28] Hu PF, Chen WP, Tang JL, et al. Protective effects of berberine in an experimental rat osteoarthritis model[J]. Phytother Res, 2011, 25(6):878-885.

[29] Arun O, Canbay O, Celebi N, et al. The analgesic efficacy of intra-articular acetaminophen in an experimental model of carrageenan-induced arthritis[J]. Pain Res Manag, 2013, 18(5):e63-e67.

[30] Nielsen RH, Bay-Jensen AC, Byrjalsen I, et al. Oral salmon calcitonin reduces cartilage and bone pathology in an osteoarthritis rat model with increased subchondral bone turnover[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2011, 19(4):466-473.

[31] Iijima H, Aoyama T, Ito A, et al. Destabilization of the medial meniscus leads to subchondral bone defects and site-specific cartilage degeneration in an experimental rat model[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2014, 22(7):1036-1043.

[32] Bagi CM, Zakur DE, Berryman E, et al. Correlation between μCT imaging, histology and functional capacity of the osteoarthritic knee in the rat model of osteoarthritis[J]. J Transl Med, 2015, 13:276.

[33] Tsai PH, Lee HS, Siow TY, et al. Abnormal perfusion in patellofemoral subchondral bone marrow in the rat anterior cruciate ligament transection model of post-traumatic osteoarthritis: a dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging study[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2016, 24(1):129-133.

[34] Nwosu LN, Mapp PI, Chapman V, et al. Blocking the tropomyosin receptor kinase A (TrkA) receptor inhibits pain behaviour in two rat models of osteoarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(6):1246-1254.

[35] Allen KD, Mata BA, Gabr MA, et al. Kinematic and dynamic gait compensations resulting from knee instability in a rat model of osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14(2):R78.

[36] Afara I, Prasadam I, Crawford R, et al. Non-destructive evaluation of articular cartilage defects using near-infrared (NIR) spectroscopy in osteoarthritic rat models and its direct relation to Mankin score[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2012, 20(11):1367-1373.

[37] Mapp PI, Sagar DR, Ashraf S, et al. Differences in structural and pain phenotypes in the sodium monoiodoacetate and meniscal transection models of osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(9):1336-1345.

[38] Ferland CE, Laverty S, Beaudry F, et al. Gait analysis and pain response of two rodent models of osteoarthritis[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2011, 97(3):603-610.

[39] Hamilton CB, Pest MA, Pitelka V, et al. Weight-bearing asymmetry and vertical activity differences in a rat model of post-traumatic knee osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23(7):1178-1185.

[40] Xie GP, Jiang N, Wang SN, et al. Eucommia ulmoides Oliv. bark aqueous extract inhibits osteoarthritis in a rat model of osteoarthritis[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 162:148-154.

[41] Kim SJ, Kim JE, Kim SH, et al. Therapeutic effects of neuropeptide substance P coupled with self-assembled peptide nanofibers on the progression of osteoarthritis in a rat model[J]. Biomaterials, 2016, 74:119-130.

[42] Zhou Y, Liu SQ, Yu L, et al. Berberine prevents nitric oxide-induced rat chondrocyte apoptosis and cartilage degeneration in a rat osteoarthritis model via AMPK and p38 MAPK signaling[J]. Apoptosis, 2015, 20(9):1187-1199.

[43] Zhou Y, Liu SQ, Peng H, et al. In vivo anti-apoptosis

activity of novel berberine-loaded chitosan nanoparticles effectively ameliorates osteoarthritis[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 28(1):34-43.

[44] Gerwin N, Bendele AM, Glasson S, et al. The OARSI histopathology initiative-recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the rat[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18(Suppl 3):S24-S34.

[45] Ou YS, Tan C, An H, et al. The effects of NSAIDs on types Ⅰ, Ⅱ, and Ⅲ collagen metabolism in a rat osteoarthritis model[J]. Rheumatol Int, 2012, 32(8):2401-2405.

[46] Aigner T, Cook JL, Gerwin N, et al. Histopathology atlas of animal model systems-overview of guiding principles[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18(Suppl 3):S2-S6.

(收稿:2016-03-18;修回:2016-06-19)

(本文编辑:李圆圆)

《国际骨科学杂志》第八届编辑委员会名单

顾问

戴尅戎 顾玉东 邱贵兴 徐建光 王 岩 曾炳芳 杨庆铭 侯春林 田 伟
裴国献 裴福兴 陈启明 郑诚功

主编

张长青

常务副主编(以姓氏拼音为序)

邓廉夫 姜保国 唐佩福 王坤正 袁 文 张伟滨 张英泽

副主编(以姓氏拼音为序)

柴益民 郭 卫 姜建元 马信龙 邱 勇 曲铁兵 王满宜 王秋根 王以朋
翁习生 严世贵 杨惠林 赵德伟 朱振安

常务编委(以姓氏拼音为序)

毕郑刚 蔡郑东 曹 力 陈 亮 陈世益 陈晓东 范存义 范卫民 郝定均
侯铁胜 胡懿郃 蒋电明 蒋 青 孔 荣 李 明 廖威明 刘 璠 刘 强
刘忠军 罗从风 牛晓辉 沈慧勇 田晓滨 王 蕾 王栓科 王义生 王 臻
卫小春 吴海山 夏 春 许建中 徐永清 阎作勤 杨述华 姚振均 查振刚
张先龙 赵劲民 郑秋坚 周东生

编委(以姓氏拼音为序)

陈博昌 丁 任 丁真奇 范顺武 冯建民 付中国 顾立强 官 众 郭晓山
郝永强 黄富国 霍洪军 纪 方 李建民 梁 裕 廖 琦 林伟龙 刘祖德
吕维加 梅 炯 潘志军 尚 剑 孙月华 汤亭亭 汤 欣 童培建 王 钢
王 友 王 跃 王志坚 吴景明 吴克俭 肖建如 肖涟波 徐向阳 徐又佳
杨 军 杨铁毅 尹宗生 禹宝庆 俞光荣 于秀淳 张保中 张开刚 张 堃
张世民 张亚东 赵 杰 赵金忠 赵 黎 赵 群 周 方 周一新 周 跃
朱仕文

秘书

杨庆诚