·综述·

骨关节炎合并情绪障碍及植物神经功能紊乱的临床研究进展

董子豪　郑昱新　顾新丰　徐海涛　张健

摘要　骨关节炎为常见的肌肉骨骼疾病，是导致疼痛和残疾的重要原因之一。大部分骨关节炎患者长期存在慢性疼痛，会逐渐产生焦虑、抑郁等情绪障碍，而情绪障碍又会引发植物神经功能紊乱，进一步加重了患者的疼痛感受和临床症状，在不同程度上降低了临床治疗效果，继而导致患者的心理问题加重，产生恶性循环。近年来，临床医生开始关注骨关节炎合并因情绪障碍导致植物神经功能紊乱的患者，并通过治疗情绪障碍调节植物神经功能，改善骨关节炎患者的临床症状，对骨关节炎的治疗及康复发挥了积极的作用。该文对骨关节炎合并情绪障碍及植物神经功能紊乱的研究进展进行综述，以期为临床实践提供参考。

关键词　骨关节炎；植物神经功能紊乱；情绪障碍

DOI: 10.3969/j. issn. 1673-7083. 2022. 01. 012

骨关节炎（OA）是常见的肌肉骨骼系统疾病。OA 的疾病特征是关节软骨退化、骨赘形成和关节间隙变窄，可导致严重疼痛和残疾，给患者个体和社会造成沉重负担[1]。OA 引起的慢性疼痛可使患者出现焦虑、抑郁等情绪障碍，而抑郁和焦虑患者的植物神经系统对情绪压力的反应可以导致下丘脑-垂体-肾上腺轴失调及植物神经系统调节异常[2]，加重患者的疼痛感受，降低治疗效果，造成恶性循环。近年的国外研究显示，OA 患者中约 20% 有焦虑和抑郁症状[3]。国内一项以“慢性骨关节病”患者为对象的研究发现，在 204 例受调查对象中 41.67% 表现出抑郁症状[4]。焦虑抑郁情绪与 OA 的疼痛症状呈正相关[5]，然而大多数临床医生主要关注患者的躯体症状，如疼痛、关节僵硬和肢体功能受损等，对患者的心理健康关注较少，甚至忽略。研究发现，针对焦虑、抑郁等情绪问题的治疗可改善 OA 患者的临床症状。目前，情绪障碍影响 OA 的病理机制尚未完全明确，我们回顾相关文献，对 OA 合并情绪障碍的机制及治疗方法的研究进展进行综述，以期为临床治疗提供参考。

1　OA 与植物神经系统的联系

1.1　OA 的病理机制

OA 的病理机制仍未完全明确，比较公认的是 OA 病变涉及全关节组织。关节炎的研究主要集中于软骨部位病变，新近研究发现软骨下骨重建失衡是 OA 的重要发病因素，主要大体组织病理表现包括软骨退化、滑膜炎、软骨下骨硬化和骨赘形成。OA 病变具有以下病理特征：低水平无菌性局部炎症；关节软骨细胞分化及退化；新生血管和神经侵入钙化软骨；软骨下骨的大量骨重塑可导致骨硬化或骨质疏松。调节这些病理过程的分子机制很可能都参与了 OA 的致病过程。此外，疼痛是 OA 的主要症状，参与疼痛信号传导的神经系统也参与 OA 的关节组织病变机制中[6]。

1.2　植物神经系统及神经递质在 OA 中的作用

植物神经系统由交感神经系统和副交感神经系统组成，主要支配心肌、平滑肌、内脏活动及腺体分泌，受大脑皮质及下丘脑的支配调节[7]。交感神经系统主要通过儿茶酚胺类神经递质作用于 α 或 β 肾上腺素能受体起作用，副交感神经系统主要通过乙酰胆碱类神经递质作用于烟碱或毒蕈碱受体起作用。此外，植物神经系统还可以通过多种肽类神经递质（如神经肽 Y、血管活性肠肽、P 物质、降钙素基因相关肽、铃蟾肽、胃泌素释放肽等）发挥作用[8]。

一些研究表明，植物神经系统及其神经递质可能在调节关节稳态和 OA 的病理生理学中起作用。在 OA 发病期间，可以观察到植物神经系统神经纤维在滑膜、骨软骨连接处、钙化软骨处的密度发生显著变化；交感神经切除术可以预防 OA 发

作者单位：200021，上海中医药大学附属曙光医院骨关节病专科

生，这些研究结果表明植物神经系统参与 OA 的发生发展。骨关节组织的各种常驻非神经元细胞（如间充质干细胞、滑膜成纤维细胞、软骨细胞、滑膜巨噬细胞、破骨细胞、成骨细胞、骨细胞）可表达植物神经系统的神经递质受体，包括不同亚型的肾上腺素能受体和乙酰胆碱受体、血管活性肠肽受体、P 物质受体和降钙素基因相关肽受体，它们能够对自主神经的刺激作出反应，一些细胞还能够在局部合成和分泌相关神经递质，在骨关节局部起调节作用[8-9]。

植物神经系统及其神经递质在 OA 发病机制相关的分子机制中均有重要影响，涉及炎症、骨转换平衡、血管生成、疼痛信号传导及中枢神经系统敏化等。植物神经系统及其神经递质具有炎症调节功能，单核细胞 / 巨噬细胞和淋巴细胞能够响应儿茶酚胺刺激，调节炎症因子表达水平；α7 烟碱型受体具有显著抗炎作用；血管活性肠肽、P 物质、降钙素基因相关肽、铃蟾肽 / 胃泌素均有炎症调节作用[10]。

植物神经系统参与调节骨发育和骨生长，大量研究表明成骨细胞和破骨细胞存在各种神经递质和神经肽的受体，高剂量去甲肾上腺素可抑制间充质干细胞和祖细胞的软骨形成分化，交感神经系统可促进 OA 病程中软骨下骨的骨丢失[8]。在骨质疏松症中，交感神经系统可增强核因子 -κB 受体活化因子配体（RANK-L）的产生，刺激破骨细胞，促进骨吸收。胆碱能神经递质和毒蕈碱型受体 3 可下调巨噬细胞的 RANK-L 水平及抑制破骨细胞活化，在调节骨量中发挥积极作用。其他神经肽递质，如神经肽 Y、P 物质、血管活性肠肽等，也参与调节软骨细胞基质降解、破骨细胞生成、破骨细胞活化和骨量变化[9-10]。

植物神经系统参与调节疼痛，摄入 β 受体阻滞剂可减轻 OA 患者的疼痛。软骨下骨和滑膜中的神经肽，如血管活性肠肽、P 物质、降钙素基因相关肽和神经肽 Y 等，通过与其他神经肽和细胞因子相互作用，影响疼痛感知的转导、传递和调节。神经肽 Y 可增强骨髓间充质干细胞的血管生成能力，而血管化是神经支配的驱动力，神经支配又是 OA 患者潜在的疼痛来源[2, 10]。

植物神经系统及其神经递质对这些生理机制的调节提示其可能在 OA 发病机制中发挥重要作用。事实上，在自发的与年龄相关的 OA 小鼠模型中，关节神经的损伤总是先于软骨退变的组织学变化，去神经支配手术可以加速软骨退化和 OA 进展[11]。这些结果提示，植物神经系统功能失调可能是导致 OA 发生和进展的致病机制之一。

2 情绪障碍对 OA 发病机制的影响

焦虑和抑郁均属于情绪障碍。抑郁和焦虑患者植物神经系统对情绪压力的反应可以导致下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴失调及植物神经系统调节异常[2]。情绪压力刺激可以激活交感神经系统[12]，情绪障碍患者及接受精神药物治疗者可表现出心率受到显著影响等交感神经系统的变化[13]，当压力缓解时，副交感神经系统被激活，平衡交感神经系统以维持生理稳态。在长期情绪异常情况下，交感神经系统持续激活而缺乏副交感神经系统的反作用，可造成儿茶酚胺水平升高，乙酰胆碱水平降低[12]。

2.1 OA 与焦虑抑郁发生的机制

有研究发现，焦虑与慢性肌肉骨骼疼痛存在联系，且与星形胶质细胞在中脑导水管周围灰质和前扣带脑皮质的活化有关[14]。焦虑的产生与中脑导水管周围灰质和前扣带脑皮质有关[15-16]，OA 患者疼痛时大脑中这两个区域均被激活[17-18]。OA 患者常有慢性疼痛，而焦虑和抑郁与慢性疼痛状态下增加的疼痛反应有关，其可导致 OA 患者疼痛阈值降低，进一步加重疼痛症状。

一项综述研究表明，抑郁与 OA 的发生均与炎症相关[19]。Attur 等[20] 研究发现，膝关节 OA 患者的发病与炎症细胞因子过度表达有关，这些因子包括白细胞介素 -1B、白细胞介素 -8、环氧化酶 -2、巨噬细胞炎性蛋白 -1α 和巨噬细胞炎性蛋白 -1β。已有越来越多的证据支持炎症在抑郁病因学中的作用，这些研究发现，抑郁患者往往伴随促炎标志物水平升高和躯体共病的存在，此外炎症性疾病和促炎标志物水平上升增加了患者抑郁发病风险。研究还显示，在抑郁活跃期有伴随的神经炎症迹象[21]，而使用非甾体抗炎药治疗 OA 急性发作时有较好的抗抑郁效果[22]。这些研究结果表明，OA 所引发的疼痛与抑郁之间可能存在共通的中枢机制。

2.2 情绪障碍影响 OA 的致病机制

研究显示，合并焦虑或抑郁的 OA 患者，其临床症状更显著，就诊和药物需求更多，且常规治疗效果欠佳，对患者生活质量和预后均有显著影响，合并焦虑或抑郁成为 OA 患者管理中的重要问题[23]。

一些心理干预措施（如患者自我管理、沟通支持、心理教育）以及针对心理疾病的药物治疗可以改善 OA 患者的症状，显示了 OA 与焦虑、抑郁之间存在密切关系 [23-24]。情绪和心理状态可以影响疼痛，焦虑和抑郁可以改变疼痛阈值 [23]，焦虑和抑郁症状进一步加重了患者的疼痛感受 [25]。但焦虑和抑郁是否影响其他 OA 相关致病机制，尚缺乏深入研究。有学者研究发现，软骨下骨重建受到植物神经系统调控，而软骨下骨重建失衡是 OA 的重要发病因素，故情绪障碍可通过影响植物神经系统间接影响 OA 发病，然而具体机制还缺乏深入研究。

3　骨科疾病合并情绪障碍的临床治疗

梁欣等 [26] 选取 61 例手术前存在焦虑、抑郁状态的单侧全膝关节置换患者，将其随机分为干预组和对照组，干预组术前 2 周予阿普唑仑治疗（每天 1.2 g，分 3 次口服），术前 1 d 停用，对照组给予安慰剂。他们发现，干预组焦虑状态显著改善，且外周血中 5- 羟色胺和 γ- 氨基丁酸水平上升；手术后不同时期，干预组静息及运动时的疼痛评分均显著低于对照组，术后镇痛泵及镇痛药物使用均显著少于对照组。研究表明，5- 羟色胺降低是抑郁的重要表现之一 [27]，而 γ- 氨基丁酸具有肌肉松弛、抗焦虑、抗痉挛及镇静的作用 [27-28]。

Iyengar 等 [22] 的研究表明，与使用安慰剂相比，单独使用塞来昔布、萘普生和布洛芬在 OA 活跃期患者中显示出更好的抗抑郁效果，并可改善患者的骨关节疼痛症状。

张家玉等 [29] 将 100 例膝关节 OA 患者随机分为对照组及干预组，对照组予基础治疗（口服独活寄生合剂），干预组在对照组治疗基础上联合心理干预治疗，包括支持疗法、认知疗法、放松疗法、集体心理疗法。4 周后，两组抑郁自评量表评分及焦虑自评量表评分均有所下降，干预组较对照组下降明显。

临床实践表明，膝关节 OA 患者因长期关节疼痛和畸形，生活质量明显下降，逐渐表现出消极、焦虑、抑郁等情绪障碍和心理问题，影响临床治疗效果，故心理干预也应作为治疗及康复的一个重要方面。

4　展望

目前，OA 治疗主要以缓解临床症状、改善关节活动功能、提高患者生存质量为主，大部分医生忽略了对患者心理健康的关注。研究发现，针对情绪问题和植物神经功能紊乱的治疗可以改善 OA 患者的临床症状和疼痛感受。在植物神经功能紊乱及情绪障碍对 OA 的影响机制和临床应用方面开展进一步研究可为 OA 治疗提供指导，是未来 OA 治疗的一个发展方向。

参 考 文 献

[1] Bortoluzzi A, Furini F, Scirè CA. Osteoarthritis and its management: epidemiology, nutritional aspects and environmental factors [J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(11): 1097-1104.

[2] Gatenholm B, Brittberg M. Neuropeptides: important regulators of joint homeostasis[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2019, 27(3): 942-949.

[3] Stubbs B, Aluko Y, Myint PK, et al. Prevalence of depressive symptoms and anxiety in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Age Ageing, 2016, 45(2): 228-235.

[4] 王晓信 , 刘剑 , 陈燕 , 等 . 慢性骨性关节病患者抑郁状态的相关因素分析 [J]. 中国煤炭工业医学杂志 , 2009, 12(11): 1725-1726.

[5] Veronese N, Stubbs B, Solmi M, et al. Association between lower limb osteoarthritis and incidence of depressive symptoms: data from the osteoarthritis initiative[J]. Age Ageing, 2017, 46(3): 470-476.

[6] Malemud CJ. Biologic basis of osteoarthritis: state of the evidence[J]. Curr Opin Rheumatol, 2015, 27(3): 289-294.

[7] 王庭槐 , 罗自强 , 沈霖霖 , 等 . 神经系统的功能 [M]// 王庭槐 . 生理学 . 第 9 版 . 北京 : 人民卫生出版社 , 2018: 335.

[8] Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the anatomy, physiology, and pharmacology of the autonomic nervous system[J]. Compr Physiol, 2016, 6(3): 1239-1278.

[9] Grässel S, Muschter D. Peripheral nerve fibers and their neurotransmitters in osteoarthritis pathology[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(5): 931.

[10] Penninx BW, Milaneschi Y, Lamers F, et al. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile[J]. BMC Med, 2013, 11(1): 129.

[11] Salo PT, Seeratten RA, Wm E, et al. Evidence for a neuropathic contribution to the development of spontaneous knee osteoarthrosis in a mouse model[J]. Acta Orthop Scand, 2002, 73(1): 77-84.

[12] Won E, Kim YK. Stress, the autonomic nervous system, and the immune-kynurenine pathway in the etiology of depression[J]. Curr Neuropharmacol, 2016, 14(7): 665-673.

[13] Alvares GA, Quintana DS, Hickie IB, et al. Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: a systematic review and meta-analysis[J]. J Psychiatry Neurosci, 2016, 41(2): 89-104.

[14] Burston JJ, Valdes AM, Woodhams SG, et al. The impact of anxiety on chronic musculoskeletal pain and the role of astrocyte activation[J]. Pain, 2019, 160(3): 658-669.

[15] Damsa C, Kosel M, Moussally J. Current status of brain imaging in anxiety disorders[J]. Curr Opin Psychiatry, 2009, 22(1): 96-110.

（下转第 54 页）

stromal cell-based therapy for severe osteoarthritis of the knee: a phase Ⅰ dose-escalation trial[J]. Stem Cells Transl Med, 2016, 5(7): 847-856.

[16] Freitag J, Bates D, Wickham J, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial[J]. Regen Med, 2019, 14(3): 213-230.

[17] Lu L, Dai C, Du H, et al. Intra-articular injections of allogeneic human adipose-derived mesenchymal progenitor cells in patients with symptomatic bilateral knee osteoarthritis: a phase I pilot study[J]. Regen Med, 2020, 15(5): 1625-1636.

[18] Jung SN, Rhie JW, Kwon H, et al. In vivo cartilage formation using chondrogenic-differentiated human adipose-derived mesenchymal stem cells mixed with fibrin glue[J]. J Craniofac Surg, 2010, 21(2): 468-472.

[19] Sheykhhasan M, Qomi RT, Ghiasi M. Fibrin scaffolds designing in order to human adipose-derived mesenchymal stem cells differentiation to chondrocytes in the presence of TGF-β3[J]. Int J Stem Cells, 2015, 8(2): 219-227.

[20] Sun Q, Zhang L, Xu T, et al. Combined use of adipose derived stem cells and TGF-β3 microspheres promotes articular cartilage regeneration in vivo[J]. Biotech Histochem, 2018, 93(3): 168-176.

[21] Pak J, Lee JH, Park KS, et al. Regeneration of cartilage in human knee osteoarthritis with autologous adipose tissue-derived stem cells and autologous extracellular matrix[J]. Biores Open Access, 2016, 5(1): 192-200.

[22] El Andaloussi S, Mäger I, Breakefield XO, et al. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities[J]. Nat Rev Drug Discov, 2013, 12(5): 347-357.

[23] Tofiño-Vian M, Guillén MI, Pérez DM, et al. Microvesicles from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a new protective strategy in osteoarthritic chondrocytes[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(1): 11-25.

[24] Zhao C, Chen JY, Peng WM, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells promote chondrogenesis and suppress inflammation by upregulating miR-145 and miR-221[J]. Mol Med Rep, 2020, 21(4): 1881-1889.

（收稿日期：2021-09-01）

（本文编辑：杨晓娟）

（上接第 50 页）

[16] Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, (1): CD007115.

[17] Baliki MN, Geha PY, Jabakhanji R, et al. A preliminary fMRI study of analgesic treatment in chronic back pain and knee osteoarthritis[J]. Mol Pain, 2008, 4: 47.

[18] Gwilym SE, Keltner JR, Warnaby CE, et al. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients[J]. Arthritis Rheum, 2009, 61(9): 1226-1234.

[19] Dell'isola A, Allan R, Smith SL, et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2016, 17(1): 425.

[20] Attur M, Belitskaya-Lévy I, Oh C, et al. Increased interleukin-1β gene expression in peripheral blood leukocytes is associated with increased pain and predicts risk for progression of symptomatic knee osteoarthritis[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(7): 1908-1917.

[21] Kohler O, Krogh J, Mors O, et al. Inflammation in depression and the potential for anti-inflammatory treatment[J]. Curr Neuropharmacol, 2016, 14(7): 732-742.

[22] Iyengar RL, Gandhi S, Aneja A, et al. NSAIDs are associated with lower depression scores in patients with osteoarthritis[J]. Am J Med, 2013, 126(11): 1017.e11-8.

[23] Sharma A, Kudesia P, Shi Q, et al. Anxiety and depression in patients with osteoarthritis: impact and management challenges[J]. Open Access Rheumatol, 2016, 8: 103-113.

[24] Zhang LJ, Fu T, Zhang QX, et al. Effects of psychological interventions for patients with osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Psychol Health Med, 2018, 23(1): 1-17.

[25] Katon W, Lin EH, Kroenke K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2007, 29(2): 147-155.

[26] 梁欣 , 王恒 , 李显蓉 . 阿普唑仑治疗焦虑抑郁患者全膝关节置换后疼痛的安全有效性 [J]. 中国组织工程研究 , 2017, 21(7): 985-992.

[27] Martin C, Garbacz M, Bracard S. Pain management in subarachnoid hemorrhages[J]. Soins, 2015，(801): 19-21.

[28] Millar L. Psychoactive substance dependence: a dentist's challenge[J]. Prim Dent J, 2015, 4(2): 49-54.

[29] 张家玉 , 周小莉 . 独活寄生合剂联合心理干预对膝骨关节炎患者负性情绪的影响 [J]. 中国中医急症 , 2015, 24(5): 801-802.

（收稿日期：2021-10-06）

（本文编辑：杨晓娟）