

•综述•

膝关节纤维化诊治研究进展

李子昀 赵金忠

摘要 膝关节纤维化是常见的临床并发症,可造成膝关节活动度受限,严重影响了患者生活质量。目前精确诊断和有效治疗成为膝关节纤维化研究的热点。金属抑制技术联合钆造影剂 MRI 检查可为膝关节纤维化术前规划及术后预后提供精准的定量信息。膝关节纤维化治疗是体系化的,需要药物治疗与非药物治疗共同实施。该文就膝关节纤维化分类、影像学诊断、治疗(非药物与药物治疗)及预后研究进展进行综述。

关键词 膝关节纤维化;诊断;治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2024.02.006

膝关节纤维化指在无感染或特定疾病影响下,膝关节主动屈曲和(或)伸展角度受限,通常由于反复损伤或多次手术导致,严重影响了患者生活质量^[1]。膝关节纤维化是一种常见的术后并发症。前交叉韧带重建术和全膝置换术是两种常见的膝关节手术,它们都可能导致膝关节纤维化发生,前交叉韧带重建术后膝关节纤维化发生率为2%~35%^[2],全膝置换术后膝关节纤维化发生率为0.2%~10%^[3-4]。

1 分类

膝关节纤维化分类在临床上较多的争议。在许多研究中,膝关节纤维化分类通常模糊并存在差异^[5]。

对膝关节纤维化分类的完整描述可以追溯到1996年,Shelbourne等提出将膝关节纤维化分为4型:1型为伸展缺陷 $<10^{\circ}$ 伴屈曲正常;2度为伸展缺陷 $>10^{\circ}$ 伴屈曲正常;3度为伸展缺陷 $>10^{\circ}$ 伴屈曲缺陷 $>25^{\circ}$ 且髌骨紧绷;4度为伸展缺陷 $>10^{\circ}$ 伴屈曲缺陷 $>30^{\circ}$ 且髌骨下缘明显紧绷^[6]。此分型对伸展和屈曲有较好的定义,因此被广泛应用,但其定义较为局限。其他分类还包括Sprague等在病理学上的分类^[7]、Sharma等在屈伸受限和骨性强制方面的分类^[8]等。但这些分类在临床使用上具有较多局限性。2016年,专家们力求统一分类,将其简单分类:轻度为屈曲范围 $90^{\circ}\sim 100^{\circ}$ 和(或)伸展丧失 $5^{\circ}\sim 10^{\circ}$;中度为屈曲范围 $70^{\circ}\sim 89^{\circ}$ 和(或)

伸展丧失 $11^{\circ}\sim 20^{\circ}$;重度为屈曲范围小于 70° 和(或)伸展丧失超过 20° ^[1]。这为后续研究提供了统一的标准,也有利于临床医生间的交流。

2 影像学诊断

核磁共振(MRI)检查可在膝关节纤维化手术前为临床提供重要信息。通常,弥漫性纤维化在常规MRI图像上显示为前/后间隔内呈针状、肿块状低信号区域,并常伴有关节囊增厚^[9]。这是由于手术或外伤后患者异常反应导致炎症引起的瘢痕形成所致^[9]。但这种定性判断无法给予手术医生足够的量化信息。

鉴于这种弊端,Attard等采用金属抑制技术联合钆造影剂MRI检查,并对纤维化组织在髌上、髌下、内侧、外侧沟、后内侧、后外侧6个区域进行定量评估^[10]。研究显示,采用该方法在全膝关节置换术成功患者、无纤维化全膝关节置换术失败患者及膝关节纤维化患者中均发现了纤维化组织,膝关节纤维化组患者组织厚度 $[(4.4\pm 0.2)\text{mm}]$ 显著大于无纤维化全膝关节置换术失败组患者 $[(2.5\pm 0.4)\text{mm}]$ 和全膝关节置换术成功组患者 $[(1.9\pm 0.2)\text{mm}]$;膝关节纤维化组中有54%(26/48)的患者出现明显的纤维化组织($>4\text{mm}$),而无纤维化全膝关节置换术失败组为57%(17/30),全膝关节置换术成功组为15%(10/66)^[10]。此研究显示了金属抑制技术联合钆造影剂MRI检查在术前规划及术后预后监测的可用性,为临床医生提供了精准的定量信息。

3 治疗

膝关节纤维化治疗是体系化的,需要药物治疗与非药物治疗共同实施,也需要医方与患方共

基金项目:上海市科学技术委员会科研项目(22dz1204700)

作者单位:200233,上海交通大学医学院附属第六人民医院运动医学科

通信作者:赵金忠 E-mail: jzhaos@sjtu.edu.cn

同努力才能达到理想的效果。

3.1 非药物治疗

非药物治疗理论上是切断纤维化组织, 治疗方法主要包括麻醉下手法松解(MUA)和手术治疗, 而随着近年来关节镜技术的突飞猛进, 手术技术发展迅猛。

3.1.1 MUA

MUA指在全身或局部麻醉下, 患者肌肉松弛、痛感消失, 通过手法活动膝关节, 将纤维化组织撕裂, 从而达到松解的效果, 改善膝关节活动范围^[11]。

MUA简单易行, 早在1991年Dodds等就报道在对前交叉韧带重建术后12周内发生膝关节纤维化的患者进行MUA, 取得了较好的疗效^[12]。但值得注意的是, MUA可能导致复杂的并发症。有研究随访10万例经MUA的膝关节纤维化患者, 发现MUA后机械并发症(如骨折等)发生率明显较高(MUA组1.14%, 非MUA组0.15%)^[13]。此外, MUA后急性出血性贫血发生率也较高^[13]。因此, 单一使用MUA治疗膝关节纤维化时必须慎重, 而在手术中配合使用将使之更为有益。

3.1.2 手术治疗

手术治疗主要包括切开手术和关节镜下手术。近年来, 随着微创手术概念的普及及关节镜技术的发展, 关节镜下手术治疗膝关节纤维化的报道越来越多。一项18年的长期随访研究表明, 对膝关节纤维化患者进行关节镜下松解术, 术后膝关节活动度有较好的稳定性, 不易失效^[14]。对于手术时机, 有学者建议在前次手术后3个月内进行手术^[15]。关节镜技术具有创面小、安全、并发症少等优点^[16]。但膝关节镜手术也有缺陷, 即很难解决关节腔外结构如股四头肌、软组织套挛缩等问题, 因此不容易完成较为严重的纤维化松解。对于这类患者, 目前大多采用切开手术进行治疗。经典的切开手术包括Thompson手术和Judet手术, 但手术创面较大, 出血量大, 易造成下肢静脉血栓、感染等并发症, 同时疼痛明显, 影响了术后康复, 且随着伤口愈合, 皮肤出现僵硬, 很大程度地影响了膝关节活动度。

近年来, 随着关节镜技术的发展和对外科手术的深入理解, 多项新技术被应用于临床。Zhao松解术具有创面小、股四头肌涉及少等特点^[17]。Zhao松解术切口仅2~4 cm(由髌骨后外侧角近侧3 cm处向近侧延伸), 逐步分离髌骨外侧支持带、

髌股关节、髌上囊、髌骨内侧支持带等, 之后行股四头肌错叠术, 即在股中间肌的肌腹肌腱交界处离断, 股直肌腱在髌骨止点处离断, 将股中间肌腱与股直肌腱缝合, 此后进行关节镜探查和清理关节内部纤维化组织^[17]。此术式的精妙在于通过小切口实现伸膝装置长度的延伸, 而不明显影响股四头肌肌力, 同时采用关节镜技术辅助清理。该团队在2021年提出, 在严重屈伸纤维化, 关节腔不可进入时, 可采用穿髌下脂肪垫的创新方式, 在关节镜下依次松解内外侧支持带、髌下脂肪垫、髌上囊、内外侧沟、关节腔内部结构及后间室, 并完成股四头肌Z形错叠^[18]。这一术式极大拓展了原有的Zhao松解术, 并主要采用关节镜技术, 减少创面, 预后更好^[18]。近年来, 其他手术方式还包括Kukreja等结合关节镜技术与MUA的方式^[19]、Bidolegui等的切开改良Judet术^[20]等。

3.2 药物治疗

3.2.1 抗炎药物

目前治疗膝关节纤维化主要的抗炎药物包括糖皮质激素和非甾体抗炎药两类。糖皮质激素有强大的抗炎抗纤维化作用, 可特异性增加白细胞介素-10(IL-10)等抗纤维化因子, 并抑制炎症细胞吞噬、脱颗粒、分化等反应^[21]。在临床上, 通常可采用倍他米松、曲安奈德等进行关节腔内注射, 具有安全性高和疗效好的特点。有研究采用连续口服甲泼尼龙6 d来抑制膝关节纤维化, 证明其具有较好的疗效和高安全性^[14]。

非甾体抗炎药如依托考昔、阿司匹林等是膝关节纤维化常用的口服制剂, 有较好的术后镇痛作用, 有利于患者术后康复活动时增加活动度。阿司匹林可以有效抑制核因子- κ B(NF- κ B)的产生, 减少膝关节纤维化发生^[21]。这主要是由于阿司匹林是环氧化酶(COX)-1和COX-2的双重抑制剂, 此作用在其他选择性抑制剂中较为罕见^[22]。

3.2.2 靶向细胞因子药物

细胞因子在膝关节纤维化中发挥了重要的作用, 因此调节关键细胞因子可以达到有效抑制膝关节纤维化的作用。

转化生长因子- β (TGF- β)作为纤维化的轴心因子, 促纤维化能力极强。因此, 抑制TGF- β 成为药物开发的重点。二甲双胍可以通过抑制TGF- β 下游的Smad2/3磷酸化来干扰TGF- β 信号通路, 同时它可抑制 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、低氧诱

导因子-1 (HIF-1) 的产生, 并激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK), 参与纤维化因子基因抑制, 从而多方面抑制纤维化^[23-25]。二甲双胍的抗纤维化作用已在肾纤维化^[26]、肝纤维化^[27]、肌腱纤维化^[23]、肺纤维化^[28]中得到印证。常山酮则是另一种 TGF- β 抑制药物, 可直接抑制下游信号通路, 降低 I 型胶原释放, 抑制肌成纤维细胞分化^[29]。与之相似, IL-1 是另一种促炎因子, IL-1 单克隆抗体和 IL-1 受体单克隆抗体阿那白滞素对膝关节纤维化有一定抑制作用^[30]。

3.2.3 靶向胞外基质药物

纤维化的本质是细胞外基质 (ECM) 过度堆积, 因而针对 ECM 分解的药物更为直接可行。赖氨酸氧化酶样蛋白 2 (LOXL2) 是较好的靶点, 它是 ECM 的修饰酶, 可催化胶原单体间共价键形成^[31]。因此, 调节细胞外 LOXL2 可能会破坏新合成及可能异常交联的胶原纤维形成^[31]。LOXL2 特异性单克隆抗体辛妥珠单抗是一种 LOXL2 变构抑制剂, 但目前尚未有其治疗膝关节纤维化临床研究的报道^[32]。

4 预后

目前膝关节纤维化的预后并不令人满意。膝关节纤维化治疗主要以手术为主, 术中导致的炎症反应、组织损伤及纤维化记忆性等均有可能导致纤维化复发^[33]。研究发现, 膝关节镜下松解术后手术率达 9.3% (37/400), 而术后残余活动度受限比例则远高于此数字, 可达 13.6% (7/53)^[34-36]。因此, 术后膝关节纤维化复发问题尤其值得关注。但目前对膝关节纤维化术后复发机制、预后判定指标、复发治疗靶点知之甚少, 往往采用多次手术来解决问题。

5 展望

目前对于膝关节纤维化, 有很多问题需要解决。①随着膝关节纤维化关注的增加, 临床试验开展增多, 对膝关节纤维化诊断标准需要统一。有研究显示, 在纳入的 25 项研究 (648 例病例) 中, 仅 10 项 (241 例病例) 采用了量角器进行关节活动度测量, 这导致观测值不准确, 缺乏与其他研究的可比性^[34]。②目前对膝关节纤维化的非手术治疗方案非常有限, 主要集中在非甾体抗炎药物和糖皮质激素。而如上文所述, 膝关节纤维化治疗需要手术与药物的共同配合, 防止复发, 因此开展针对膝关节纤维化药物研究显得尤为必要。

参考文献

- [1] Kalsou NS, Borthwick LA, Mann DA, et al. International consensus on the definition and classification of fibrosis of the knee joint[J]. *Bone Joint J*, 2016, 98B(11): 1479-1488.
- [2] Sanders TL, Kremers HM, Bryan AJ, et al. Procedural intervention for arthrofibrosis after ACL reconstruction: trends over two decades[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2017, 25(2): 532-537.
- [3] Namba RS, Cafri G, Khatod M, et al. Risk factors for total knee arthroplasty aseptic revision[J]. *J Arthroplasty*, 2013, 28(8 Suppl): 122-127.
- [4] 苗田雨, 王宁宁, 努尔比亚·克其克, 等. 膝关节纤维化的研究进展 [J]. *河北医药*, 2023, 45(13): 2046-2050.
- [5] Mann CJ, Bradley AM, Jones ER, et al. Stiffness post-total knee replacement: a proof of principle study investigating the effect of gene expression analysis of markers of fibrosis[J]. *Knee*, 2019, 26(4): 914-922.
- [6] Shelbourne KD, Patel DV, Martini DJ. Classification and management of arthrofibrosis of the knee after anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *Am J Sports Med*, 1996, 24(6): 857-862.
- [7] Sprague NF 3rd, O'connor RL, Fox JM. Arthroscopic treatment of postoperative knee fibroarthrosis[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1982, 166: 165-172.
- [8] Sharma M, Sharma S, Upadhyaya AR. Classification-based management of stiff/ankylosed knees[J]. *Indian J Orthop*, 2021, 55(5): 1158-1174.
- [9] Srinivasan R, Wan J, Allen CR, et al. Knee imaging following anterior cruciate ligament reconstruction: the surgeon's and radiologist's perspectives[J]. *Semin Musculoskelet Radiol*, 2018, 22(4): 386-397.
- [10] Attard V, Li CY, Self A, et al. Quantification of intra-articular fibrosis in patients with stiff knee arthroplasties using metal-reduction MRI[J]. *Bone Joint J*, 2020, 102B(10): 1331-1340.
- [11] Zhang L, Yan M, Chen S, et al. Manipulation under anaesthesia versus lysis of adhesions for arthrofibrosis of the knee: a 6-month randomized, multicentre, non-inferiority comparative effectiveness protocol[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(5): 5908-5918.
- [12] Dodds JA, Keene JS, Graf BK, et al. Results of knee manipulations after anterior cruciate ligament reconstructions[J]. *Am J Sports Med*, 1991, 19(3): 283-287.
- [13] Rullán PJ, Zhou G, Emara AK, et al. Understanding rates, risk factors, and complications associated with manipulation under anesthesia after total knee arthroplasty (TKA): an analysis of 100,613 TKAs[J]. *Knee*, 2022, 38: 170-177.
- [14] Mayr HO, Brandt CM, Weig T, et al. Long-term results of arthroscopic arthrolysis for arthrofibrosis after anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *Arthroscopy*, 2017, 33(2): 408-414.
- [15] Lamba A, Holliday CL, Marigi EM, et al. Arthroscopic lysis of adhesions for arthrofibrosis after anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *Am J Sports Med*, 2023, 51(12): 3149-3153.
- [16] Fackler N, Chin G, Karasavvidis T, et al. Outcomes of arthroscopic lysis of adhesions for the treatment of postoperative knee arthrofibrosis: a systematic review[J]. *Orthop J Sports Med*, 2022,

- 10(9): 23259671221124911.
- [17] Wang JH, Zhao JZ, He YH. A new treatment strategy for severe arthrofibrosis of the knee. A review of twenty-two cases[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2006, 88(6): 1245-1250.
- [18] Zhao J. Arthroscopic release of severe flexion- and extension-impeding knee stiffness with inaccessible joint[J]. *Arthrosc Tech*, 2021, 10(12): e2753-e2765.
- [19] Kukreja M, Kang J, Curry EJ, et al. Arthroscopic lysis of adhesions and anterior interval release with manipulation under anesthesia for severe post-traumatic knee stiffness: a simple and reproducible step-by-step guide[J]. *Arthrosc Tech*, 2019, 8(5): e429-e435.
- [20] Bidolegui F, Pereira SP, Pires RE. Safety and efficacy of the modified Judet quadricepsplasty in patients with post-traumatic knee stiffness[J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2021, 31(3): 549-555.
- [21] Liu T, Zhang L, Joo D, et al. NF- κ B signaling in inflammation[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2017, 2: 17023.
- [22] Usher KM, Zhu S, Mavropalias G, et al. Pathological mechanisms and therapeutic outlooks for arthrofibrosis[J]. *Bone Res*, 2019, 7: 9.
- [23] Zheng W, Song J, Zhang Y, et al. Metformin prevents peritendinous fibrosis by inhibiting transforming growth factor- β signaling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 101784-101794.
- [24] Mu Q, Jiang M, Zhang Y, et al. Metformin inhibits proliferation and cytotoxicity and induces apoptosis via AMPK pathway in CD19-chimeric antigen receptor-modified T cells[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 1767-1776.
- [25] Jiang S, Li T, Yang Z, et al. AMPK orchestrates an elaborate cascade protecting tissue from fibrosis and aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 38: 18-27.
- [26] Feng Y, Wang S, Zhang Y, et al. Metformin attenuates renal fibrosis in both AMPK α 2-dependent and independent manners[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44(6): 648-655.
- [27] Ko MT, Huang HC, Lee WS, et al. Metformin reduces intrahepatic fibrosis and intrapulmonary shunts in biliary cirrhotic rats[J]. *J Chin Med Assoc*, 2017, 80(8): 467-475.
- [28] Gamad N, Malik S, Suchal K, et al. Metformin alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats: pharmacological effects and molecular mechanisms[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 1544-1553.
- [29] Luo Y, Xie X, Luo D, et al. The role of halofuginone in fibrosis: more to be explored?[J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 102(6): 1333-1345.
- [30] Kallianos SA, Singh V, Henry DS, et al. Interleukin-1 receptor antagonist inhibits arthrofibrosis in a post-traumatic knee immobilization model[J]. *Knee*, 2021, 33: 210-215.
- [31] Poe A, Martinez Yus M, Wang H, et al. Lysyl oxidase like-2 in fibrosis and cardiovascular disease[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 325(3): C694-c707.
- [32] Yang N, Cao DF, Yin XX, et al. Lysyl oxidases: emerging biomarkers and therapeutic targets for various diseases[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110791.
- [33] Blessing WA, Williamson AK, Kirsch JR, et al. The prognosis of arthrofibroses: prevalence, clinical shortcomings, and future prospects[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2021, 42(5): 398-415.
- [34] Ekhtiari S, Horner NS, de Sa D, et al. Arthrofibrosis after ACL reconstruction is best treated in a step-wise approach with early recognition and intervention: a systematic review[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2017, 25(12): 3929-3937.
- [35] Haffar A, Goh GS, Fillingham YA, et al. Treatment of arthrofibrosis and stiffness after total knee arthroplasty: an updated review of the literature[J]. *Int Orthop*, 2022, 46(6): 1253-1279.
- [36] Nwachukwu BU, Mcfeely ED, Nasreddine A, et al. Arthrofibrosis after anterior cruciate ligament reconstruction in children and adolescents[J]. *J Pediatr Orthop*, 2011, 31(8): 811-817.

(收稿日期 : 2023-11-23)

(本文编辑 : 卢千语)