

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2012.39.026 [http://www.crter.org/crter-2012-qikanquanwen.html]
卢国强. 创伤后的关节挛缩[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(39):7345-7349.

创伤后的关节挛缩

卢国强

文章亮点: 关节滑膜组织的纤维化是关节挛缩发生的生物学基础, 转化生长因子 β 是关节挛缩发生核心因子, 时间对挛缩程度的影响作用程度有待于进一步研究。

关键词: 转化生长因子 β 1; 关节挛缩; 滑膜; 胶原; 创伤; 数字化骨科; 组织工程

摘要

背景: 关节挛缩是创伤治疗中的难题, 关节挛缩一旦发生, 常导致终生功能障碍。目前的研究表明, 关节挛缩发生的关键部位在于关节滑膜, 滑膜组织的纤维化是关节挛缩发生的主要原因。早期的研究表明转化生长因子 β 在肺、肝、肾及皮肤的纤维化中具有关键性作用。但在关节挛缩发生过程中的作用及其机制尚不清。

目的: 总结并讨论关节挛缩发生过程中各因素的作用及其机制。

方法: 由第一作者用计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI: 2000/2010)和 Medline(2000/2010)数据库, 检索词分别为“创伤, 关节挛缩”和“joint contracture, synovium, fixation, transforming growth factor- β 1”。从关节挛缩的形态变化, 细胞因子的作用及细胞因子间的相互关系等方面进行总结, 对关节挛缩发生中的形态学改变及其调节机制等方面进行介绍。共检索到 196 篇文章, 按纳入和排除标准对文献进行筛选, 共纳入 39 篇文章。

结果与结论: 关节滑膜组织的纤维化是关节挛缩发生的生物学基础, 包括转化生长因子 β 、结缔组织生长因子、 α -平滑肌肌动蛋白、基质金属蛋白酶和金属蛋白酶组织抑制剂等多种细胞及细胞因子参与其发生过程, 转化生长因子 β 是关节挛缩发生核心因子。目前研究对机械作用对于转化生长因子 β 的调控作用机制尚不完全清楚, 因此时间对挛缩程度的影响作用程度有待于进一步研究。

三峡大学仁和医院, 湖北省宜昌市 443001

卢国强, 男, 1962 年生, 汉族, 1984 年三峡大学毕业, 主任医师, 主要从事骨创伤、脊柱方面的研究。
yc117193@163.com

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号:2095-4344 (2012)39-07345-05

收稿日期: 2012-06-04
修回日期: 2012-07-13
(20120229038/WJ·C)

Post-trauma contracture of joints

Lu Guo-qiang

Abstract

BACKGROUND: Joint contracture is a difficult problem in the trauma treatment. Joint contracture during the treatment of joint trauma often results in lifelong dysfunction. The present study shows that joint contractures often occur in the synovium, and synovial tissue fibrosis is the main reason for the joint contractures. Previous studies suggest that transforming growth factor β plays a key role in the lung, liver, kidney and skin fibrosis, but the effect of transforming growth factor β in joint contracture is not clear.

OBJECTIVE: To review the effect and mechanism of the factors in joint contraction.

METHODS: The CNKI database and Medline database (2000/2010) were searched by the first author with the key words of “trauma, joint contracture” in Chinese and “joint contracture, synovium, fixation, transforming growth factor- β 1” in English. We reviewed from the morphological changes of the joint contracture, the effect of the cytokines and the interaction of cytokines. We introduced from the aspects of morphological changes and the regulation mechanism in joint contracture. A total of 196 articles were obtained, and 39 articles were included according to the exclusion and inclusion criteria.

RESULTS AND CONCLUSION: Joint synovial tissue fibrosis is the biological basis of joint contractures, the cells and cytokines including transforming growth factor β , connective tissue growth factor, α -smooth muscle actin, matrix metalloproteinase and metalloproteinase tissue inhibitors participate in process of fibrosis, and transforming growth factor β is the center factors of the joint contracture. The mechanical effect on the regulation mechanism of transforming growth factor β is unclear, so the effect of time on the degree of joint contracture needs further study.

Lu GQ. Post-trauma contracture of joints. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(39): 7345-7349.

Renhe Hospital of China Three Gorges University, Yichang 443001, Hubei Province, China

Lu Guo-qiang, Chief physician, Renhe Hospital of China Three Gorges University, Yichang 443001, Hubei Province, China
yc117193@163.com

Received: 2012-06-04
Accepted: 2012-07-13

0 背景

关节挛缩的治疗极其困难, 康复是预防其发生的主要方式, 但过早进行功能康复不利于组织修复。有研究发现关节挛缩主要是由于关节周围组织的纤维化所引起, 关节滑膜组织的纤维化可能是关节功能受限的主要因素。转化生长因子 β 在肺、肝等组织的纤维化中处于中心环节, 但在关节挛缩的发生中, 其发挥的作用及其调控机制, 有待于进一步研究。

文章总结关节挛缩发生过程中的形态学改变, 以及各细胞因子的作用及其相互关系。

1 资料和方法

1.1 资料来源 由第一作者用计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI: 2000/2010)和 Medline(2000/2010)数据库, 检索词分别为“创伤, 关节挛缩”和“joint contracture, synovium, fixation, transforming growth factor- β 1”, 语言分别设定为中文和英文。

1.2 入选标准 ①具有原创性, 论点论据可靠的创伤性关节挛缩或治疗类文章。②观点明确, 分析创伤、固定与关节功能康复临床应用类文章。③文献主题内容与关节挛缩的调控机制联系紧密的文章。

1.3 文献质量评估 共检索到 196 篇文章, 按纳入和排除标准对文献进行筛选, 排除重复性研究, 共纳入 39 篇文章。纳入的文献分别采用了免疫组织化学方法, Real Time-PCR 及电镜方法和免疫印迹方法。

1.4 数据的提取 研究内容由 3 人独立提取并讨论解决分歧。侧重于关节挛缩发生及调控方面的信息。

2 文献证据综合提炼

2.1 纳入资料基本概况 纳入的文献包括关节挛缩发生的原因类文章 6 篇^[1-6]。关节挛缩的形态学类文章 14 篇^[7-20], 细胞因子在关节挛缩发生的作用及其的调控类文章 19 篇^[21-39]。

2.2 纳入资料的研究结果特征

2.2.1 关节挛缩的定义及其发生原因 关节挛缩指关节在主动或被动状态下失去正常的运动范围^[1]。其治疗包括物理康复和手术治疗, 但效果不尽满意, 常常后遗关节活动障碍^[2]。

骨关节创伤过程主要有 2 个变化, 一是骨关节及

其软组织的破坏, 包括涉及关节面的骨及软骨骨折、关节囊的破裂、关节周围韧带及肌肉的损伤以及由于损伤引起的本体感受器的破坏。二是骨关节损伤的治疗过程中的固定, 固定时血及滑液循环发生改变, 影响到关节软骨及关节囊的营养供应; 同时机械刺激的改变激发一系列细胞学及分子生物学上非生理的适应性改变, 引起关节组织形态上的变化, 导致关节挛缩、骨质疏松及软骨退变等病理改变^[3]。

年龄、个体差异、创伤及固定方式及时间均可对关节功能产生影响, 其中固定是可以在治疗中人为控制的环节, 具有相对重要的研究意义。研究发现兔膝关节固定 2 周对关节功能影响有限, 而当固定延长到 6 周时, 关节发生严重的挛缩。固定时间在 8 周以内时, 随固定时间延长, 关节功能快速丧失, 超过 8 周以后关节功能丧失缓慢^[4], 提示 8 周的时间可能是 1 个时间阈值。将实验动物固定 8 周, 然后拆除内固定自由活动, 关节功能在最初几周迅速好转, 但超过 16 周后关节功能恢复缓慢, 16 周膝关节挛缩程度(19°)与 32 周(18°)无明显差异, 提示关节功能恢复在 16 周后到达平台期, 但无法达到正常(8°)水平, 因此康复的关键在早期, 延后则可能后遗永久的功能障碍^[5]。动物固定 8 周后自由活动, 与关节功能相关指标(肌成纤维母细胞的数量肌成纤维母细胞, 胶原蛋白、转化生长因子 β 1、基质金属蛋白酶组织抑制剂(基质金属蛋白酶组织抑制剂)及基质金属蛋白酶(基质金属蛋白酶)均有随时间延长有下降趋势, 但直到功能平台期(32 周)也难以恢复到正常水平^[6], 因此, 固定对关节组织形态及生化的影响可能远比对功能影响时间更长。

2.2.2 关节挛缩的形态学变化 关节囊的形态改变是创伤性关节挛缩的主要原因^[7-8]。早期研究认为关节制动状态下, 结缔组织侵入关节之间, 充填关节间隙限制关节的活动。这种增殖组织被定义为“血管翳”, 主要由滑膜内衬细胞、成纤维细胞、纤维细胞、脂肪细胞和细胞外基质构成, 覆盖在关节面表面, 阻碍了关节软骨营养的摄取, 导致关节软骨退变的发生; 纤维组织在关节软骨之间形成, 发生纤维粘连, 限制关节的活动^[9-10]。近来研究者进行形态学观察后, 发现固定后确实发生了血管翳, 但血管翳并未覆盖在关节软骨的表面^[11]。近来多数研究者认为关节的挛缩主要源自关节滑膜的萎缩、退变和粘连, 较之于关节软骨间的粘连, 关节滑膜的纤维化是关节挛缩发生的主要原因^[7, 12-13]。目前创伤后关节挛缩行手术松解关节囊即获得较大功能改善, 进一步证实关节囊的病变

是创伤性关节挛缩的主要因素^[14]。

关节挛缩在形态上表现为关节囊增厚硬化。滑膜的改变在组织学上表现为细胞外基质的沉积,包括成纤维细胞和肌成纤维细胞数量的增加,这些纤维母细胞在免疫组织化学染色下多数抗 α -平滑肌肌动蛋白呈阳性;而在滑膜下层显示有不规则的、增生硬化的退变纤维组织,局部有淋巴细胞浸润^[15]。缺乏伸缩能力的I型胶原在挛缩关节内有较多合成^[16]。兔创伤后膝关节屈膝固定8周或16周后,电镜下观察到关节囊发生明显纤维化改变,胶原纤维的数量及结构均发生变化;超声检查发现关节囊的僵硬程度明显上升、弹性下降,关节囊黏弹性的改变主要发生于膝关节后侧关节囊^[1],该模型中关节主要是伸展受限,关节囊后侧切开后关节活动明显改善说明关节囊是关节挛缩的主因^[17]。与纤维化密切相关的细胞因子在关节囊后侧部升高较前部更显著^[27],进一步说明关节囊的纤维化是关节挛缩的主因。在正常滑膜型关节囊中,I型胶原是ECM的主要成份,其占有所有胶原的80%以上^[18]。胶原沉积是创伤后关节囊最主要的组织学改变,关节囊内I,III型胶原的前胶原和富含亮氨酸蛋白多糖的黏蛋白及其mRNA的表达均呈上升趋势^[5, 19]。同时肌成纤维细胞的数量也有明显上升,在后侧关节囊部也较为显著,说明了肌成纤维细胞参与了关节挛缩的发生^[20]。因此,以胶原纤维为主的细胞基质过多的表达沉积是挛缩关节囊最主要的组织学改变,I型胶原的增多是这种基质沉积的主要成份。

2.2.3 关节挛缩的细胞因子变化及其相互作用 关节挛缩的纤维化过程中涉及多种细胞因子和酶的作用,转化生长因子 β 、结缔组织生长因子(结缔组织生长因子)、基质金属蛋白酶和基质金属蛋白酶组织抑制剂。转化生长因子 β 是组织修复和纤维化过程中最重要的细胞因子之一,在肝、肺、肾等多种组织器官的纤维化过程中具核心作用^[21-22]。转化生长因子 β 有3个亚型,其作用不完全一样,胶原的形成是转化生长因子 β 3种亚型综合作用的结果:转化生长因子 β 1,2与胶原沉积和组织挛缩有关,转化生长因子 β 3则促进胶原降解,抑制转化生长因子 β 1和转化生长因子 β 2或者促进转化生长因子 β 3的表达可能有益于防止瘢痕的增生和挛缩。转化生长因子 β 1被认为与胶原的形成关系最密切,其主要作用表现为促进纤维细胞和成纤维细胞的增殖和胶原蛋白合成,抑制胶原的分解。在关节挛缩的发生过程中,转化生长因子 β 1也发挥重要作用,表现为促进I型胶原合成和基

质金属蛋白酶组织抑制剂I的高表达,而抑制基质金属蛋白酶1的活性,导致I型胶原表达增多,I型胶原与II,III型胶原比例增高。在关节囊的纤维挛缩过程中,转化生长因子 β 1中很可能扮演上游因子的作用。应用免疫组织化学的方法,在人类粘连关节的关节滑膜中观察到转化生长因子 β 1和其受体表达的上调,在关节滑液中也观察到转化生长因子 β 1表达的上升,多个动物实验中均观察到关节滑膜组织内转化生长因子 β 1在蛋白水平和mRNA水平上表达的上调^[23-24];向实验鼠关节内转化生长因子 β 1抗体可暂时性减轻滑膜细胞的增殖和关节囊胶原纤维的沉积,并减轻关节挛缩,获得关节功能的改善^[25-26];有研究者采用原位杂交和免疫组织化学的方法观察到在同一兔膝关节屈膝挛缩模型关节囊内,关节后侧部关节囊转化生长因子 β 1 mRNA和蛋白质水平较前侧部有明显升高,这种变化与超声观察到的关节囊的黏弹性增加在后侧部较显著是一致的^[27],转化生长因子 β 1的高表达部位是关节挛缩发生的部位,说明了在创伤性关节挛缩的过程中转化生长因子 β 1具有关键性的作用。

结缔组织生长因子是另一种可诱导胶原合成的促修复作用生长因子,一般情况下,结缔组织生长因子的表达依赖于转化生长因子 β 1,而在一些纤维变性的疾病如硬皮病时,结缔组织生长因子不依赖于转化生长因子 β 1。在关节内,结缔组织生长因子单独作用不引起关节的挛缩和关节囊的明显纤维化。研究者向鼠的关节内单独注入转化生长因子 β 1,导致了关节的滑膜增殖及关节功能的障碍,但是这种增殖作用及功能改变是可逆的,而当转化生长因子 β 1与结缔组织生长因子合用注入关节腔内后,引起大鼠关节囊长时间的纤维化及不可逆功能改变;在兔膝关节挛缩模型中后侧关节囊的结缔组织生长因子与转化生长因子 β 表达均呈上升,但结缔组织生长因子上升较晚,而转化生长因子 β 有随着固定时间的延长呈现缓慢下降的趋势,这一结论支持关节挛缩的2步纤维化假设^[28],即早期关节囊的挛缩主要由转化生长因子 β 1诱导,结缔组织生长因子发挥辅助作用且具有维持关节纤维化的作用^[27-29]。

转化生长因子 β 1和结缔组织生长因子是上游的调节胶原代谢的细胞因子,对启动胶原的合成和分解均有作用。基质金属蛋白酶和基质金属蛋白酶组织抑制剂则是胶原代谢中的下游酶学调节因素,主要对已形成的细胞外基质的代谢起调节作用,前者促进胶原分解,后者抑制胶原的降解,较之于单纯量的增减,

二者比例关系能更真实地反映胶原的代谢状态。免膝关节固定 6 周以后, 基质金属蛋白酶和基质金属蛋白酶组织抑制剂具有倾向于促进纤维化的改变: 在蛋白质及 mRNA 水平上基质金属蛋白酶 1, 13 上升, 而基质金属蛋白酶组织抑制剂 1, 2, 3 呈下降, 此二者比例较正常组织下降, 意味着分解胶原的能力下降^[5,30]。基质金属蛋白酶和基质金属蛋白酶组织抑制剂的变化受转化生长因子 $\beta 1$ 的调控, 同时基质金属蛋白酶也具有对转化生长因子 $\beta 1$ 也有一定的逆向调节作用^[31]。

肌成纤维母细胞的数量与创伤后关节挛缩有重要关系, 创伤发生后, 纤维母细胞被激活和增殖, 经过表型转换成为肌成纤维母细胞^[32]。与纤维细胞相比, 肌成纤维母细胞具有更大的使纤维单体收缩的能力。在固定 4 周的挛缩关节囊内, 肌成纤维细胞平均数量为 135, 正常组仅为 28, 在总细胞数目变化不大的情况下, 肌成纤维母细胞占总细胞的比例达到 47%, 而对照组仅为 9%^[6, 33]。肌成纤维母细胞表达的 α -平滑肌肌动蛋白是细胞的一种细胞骨架蛋白, 在创伤后组织愈合过程中有增加组织张力、促进伤口收缩愈合的作用, α -平滑肌肌动蛋白的高表达增加了纤维组织的黏着程度, 是纤维组织收缩的最主要的分子学因素。免疫组织化学研究表明, α -平滑肌肌动蛋白表达阳性的肌成纤维细胞在的病理性的挛缩如肩周炎、掌腱膜挛缩等症的关节囊中数量是明显上升的。在人创伤性肘挛缩肘关节滑膜及关节挛缩的模型中, α -平滑肌肌动蛋白的表达水平在 4 周后开始上调, 6 周达高峰, 持续维持较高水平, 直到 32 周末显示有明确下降^[6]。转化生长因子 $\beta 1$ 和 ED-A 可以促进肌成纤维母细胞的增殖和 α -平滑肌肌动蛋白高表达, 尤其是诱导 α -平滑肌肌动蛋白在弹性纤维上表达, 促进纤维组织的收缩^[34]。在创伤性关节挛缩模型中, 肌成纤维母细胞数量, 转化生长因子 $\beta 1$ 、结缔组织生长因子、ED-A 和 α -平滑肌肌动蛋白 mRNA 的表达水平与人体组织相似, 早期均呈上升, 后期则随着康复过程及功能改善有下降趋势^[35-36]。

肿瘤坏死因子 α 通常在炎症反应中高表达, 是一种纤维化抑制性细胞因子, 转化生长因子 $\beta 1$ 引起的大鼠皮肤纤维化的作用^[37], 也能降低肝、肺等内脏的胶原合成^[38-39]。最近的研究表明, 肿瘤坏死因子 α 可能对创伤性后关节囊的纤维化即有反向调节作用。研究者利用肿瘤坏死因子处理从挛缩性肘关节滑膜组织提取培养的肌成纤维细胞, 免疫组织化学研究证实这些细胞均为环氧合酶 2 标记阳性的细胞, 且高表

达 α -平滑肌肌动蛋白。处理后发现肿瘤坏死因子 α 能提高肌成纤维母细胞的成活力, 并促进其增殖, 但是能显著抑制细胞外基质的收缩, 其机制为肿瘤坏死因子 α 能够抑制肌成纤维细胞内的肿瘤坏死因子 α 和 I 型胶原的表达。进一步研究发现应用肿瘤坏死因子 α 后, 前列腺素 E_2 的表达水平上长, 鉴于肿瘤坏死因子对于肝、肺纤维化治疗的效应是通过产生前列腺素 E_2 抑制环氧合酶 2 实现的, 作者认为肿瘤坏死因子 α 通过前列腺素 E_2 的高表达抑制 α -平滑肌肌动蛋白和 I 型胶原的产生, 从而在功能上抑制创伤性关节挛缩^[15]。

3 结论

关节损伤修复过程中转化生长因子 $\beta 1$ 发挥着促进关节骨及关节囊修复的作用, 但是在固定状态下, 机械作用调控关节滑膜的转化生长因子 $\beta 1$ 高表达机制仍不明了。创伤后固定关节会产生挛缩, 但对固定时间与功能恢复程度和时间之间的关系有待阐明, 解除固定一段时间后会产功能平台, 平台期挛缩的程度与早期固定的时间和康复期长短的关系有待进一步研究, 从而用以指导后期临床康复。

4 参考文献

- [1] Hagiwara Y, Saijyo Y, Chimoto E, et al. Increased elasticity of capsule after immobilization in a rat knee experimental model assessed by scanning acoustic microscopy. *Ups J Med Sci.* 2006;111(3):303-313.
- [2] Damron TA, Greenwald TA, Breed A. Chronologic outcome of surgical tendoachill lengthening and natural history of gastroc-soleus contracture in cerebral palsy. A two-part study *Clin Orthop Relat Res.* 1994;(301):249-255.
- [3] Horisberger M, Kazemkhani S, Monument MJ. Does the source of hemarthrosis influence posttraumatic joint contracture and biomechanical properties of the joint? *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2011;26(7):790-795.
- [4] Chimoto E, Hagiwara Y, Ando A, et al. Progression of an arthrogenic motion restriction after immobilization in a rat experimental knee model. *Ups J Med Sci.* 2007;112(3): 347-355.
- [5] Hildebrand KA, Zhang M, Hart DA. High rate of joint capsule matrix turnover in chronic human elbow contractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;439:228-234.
- [6] Hildebrand KA, Mei Zhang, Niccole M. et al. Cellular, matrix, and growth factor components of the joint capsule are modified early in the process of posttraumatic contracture formation in a rabbit model. *Acta Orthopaedica.* 2008;79(1):116-125.
- [7] Trudel G, Uthoff HK. Contractures secondary to immobility: is the restriction articular or muscular? An experimental longitudinal study in the rat knee. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;81(1):6-13.

- [8] Trudel G. Differentiating the myogenic and arthrogenic components of joint contractures. An experimental study on the rat knee joint. *Int J Rehabil Res.* 1997;20(4):397-404.
- [9] Schollmeier G, Uthoff HK, Sarkar K, et al. Effects of immobilization on the capsule of the canine glenohumeral joint. *Clin Orthop.* 1994;304:37-42.
- [10] Akesson WH, Amiel D, Abel MF, et al. Effects of immobilization on joints. *Clin Orthop.* 1987;219:28-37.
- [11] Nesterenko S, Morrey ME, Abdel MP. New rabbit knee model of posttraumatic joint contracture: indirect capsular damage induces a severe contracture. *J Orthop Res.* 2009;27(8):1028-1032.
- [12] Trudel G, Uthoff HK, Brown M. Extent and direction of joint motion limitation after prolonged immobility: an experimental study in the rat. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;80(12):1542-1547.
- [13] Hagiwara Y, Ando A, Onoda Y, et al. Expression patterns of collagen types I and III in the capsule of a rat knee Contracture Model. *J Orthop Res.* 2010;28(3):315-321.
- [14] Aldridge JM III, Atkins TA, Gunneson EE, et al. Anterior release of the elbow for extension loss. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86(9):1955-1960.
- [15] Mattyasovszky SG, Hofmann A, Brochhausen C, et al. The effect of the pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha on human joint capsule myofibroblasts. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(1):R4.
- [16] Matsumoto F, Trudel G, Uthoff HK. High collagen type I and low collagen type III levels in knee joint contracture: an immunohistochemical study with histological correlate. *Acta Orthop Scand.* 2002;73:335-343.
- [17] Chimoto E, Hagiwara Y, Ando A, et al. Progression of an arthrogenic motion restriction after immobilization in a rat experimental knee model. *Ups J Med Sci.* 2010;112:347-355.
- [18] Kleftogiannis F, Handley CJ, Campbell MA. Characterization of extracellular matrix macromolecules from bovine synovial capsule. *J Orthop Res.* 1994;12(3):365-374.
- [19] Hagiwara Y, Chimoto E, Ando A, et al. Expression of type I collagen in the capsule of a contracture knee in a rat model. *Ups J Med Sci.* 2009;112:356-365.
- [20] Matsumoto F, Trudel G, Uthoff HK. High collagen type I and low collagen type III levels in knee joint contracture: an immunohistochemical study with histological correlate. *Acta Orthop.* 2011;73(3):335-343.
- [21] Monument MJ, Hart DA, Befus AD, et al. The mast cell stabilizer ketotifen fumarate lessens contracture severity and myofibroblast hyperplasia: a study of a rabbit model of posttraumatic joint contractures. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(6):1468-1477.
- [22] Shah M, Foreman DM, Ferguson MW. Neutralization of TGF- β 1 and TGF- β 2 or exogenous addition of TGF- β 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring. *J Cell Sci.* 1995;108:985-1002.
- [23] Rodeo SA, Hannafin JA, Tom J, et al. Immunolocalization of cytokines and their receptors in adhesive capsulitis of the shoulder. *J Orthop Res.* 1997;15(3):427-436.
- [24] Okazaki R, Sakai A, Uezono Y, et al. Sequential changes in transforming growth factor (TGF)- β 1 concentration in synovial fluid and mRNA expression of TGF- β 1 receptors in chondrocytes after immobilization of rabbit knees. *J Bone Miner Metab.* 2011;19(4):228-235.
- [25] Allen JB, Manthey CL, Hand AR, et al. Rapid onset of synovial inflammation and hyperplasia induced by transforming growth factor beta. *J Exp Med.* 1990;171(1):231-247.
- [26] Roberts AB, Sporn MB. Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor- β . *Growth Factors.* 1993;8(1):1-9.
- [27] Hagiwara Y, Chimoto E, Takahashi I, et al. Expression of transforming growth factor-1 and connective tissue growth factor in the capsule in a rat immobilized knee model. *Ups J Med Sci.* 2008;113(1):221-234.
- [28] Takehara K. Hypothesis: pathogenesis of systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2003;30(4):755-759.
- [29] Mori T, Kawara S, Shinozaki M, et al. Role and interaction of connective tissue growth factor with transforming growth factor-beta in persistent fibrosis: a mouse fibrosis model. *J Cell Physiol.* 1999;181(1):153-159.
- [30] Hildebrand KA, Zhang M, Hart DA. Joint capsule matrix turnover in a rabbit model of chronic joint contractures: correlation with human contractures. *J Orthop Res.* 2006;24(5):1036-1043.
- [31] Frazier WA. Thrombospondins. *Curr Opin Cell Biol.* 1991;3(5):792-799.
- [32] Hinz B. Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. *J Invest Dermatol.* 2007;127:526-537.
- [33] Hildebrand KA, Zhang M, Hart DA. Myofibroblast upregulators are elevated in joint capsules in posttraumatic contractures. *Clin Orthop Relat Res* 2007;456:85-91.
- [34] Leask A, Abraham DJ. TGF- β 1 signaling and the fibrotic response. *FASEB J.* 2004;18(7):816-827.
- [35] Hildebrand KA, Sutherland C, Zhang M. Rabbit knee model of post-traumatic joint contractures: the long-term natural history of motion loss and myofibroblasts. *J Orthop Res.* 2004;22(2):313-320.
- [36] Hildebrand KA, Zhang M, van Snellenberg W, et al. Myofibroblast numbers are elevated in human elbow joint capsules following trauma. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;419:189-197.
- [37] Verrecchia F, Tacheau C, Wagner EF, et al. A central role for the JNK pathway in mediating the antagonistic activity of pro-inflammatory cytokines against transforming growth factor-beta-driven SMAD3/4-specific gene expression. *J Biol Chem.* 2003;278:1585-1593.
- [38] Goldberg MT, Han YP, Yan C, et al. TNF-alpha suppresses alpha-smooth muscle actin expression in human dermal fibroblasts: an implication for abnormal wound healing. *J Invest Dermatol.* 2007;127:2645-2655.
- [39] Fang Q, Liu X, Al-Mugotir M, et al. Thrombin and TNF-alpha/IL-1beta synergistically induce fibroblast-mediated collagen gel degradation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006;35:714-721.

来自本文课题的更多信息--

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。