

## 踝关节骨关节炎动物模型构建的研究与进展

周广智<sup>1</sup>, 邵东旭<sup>2</sup><https://doi.org/10.12307/2023.675>

投稿日期: 2022-08-22

采用日期: 2022-10-12

修回日期: 2022-10-24

在线日期: 2022-11-03

中图分类号:

R459.9; R-332; R684

文章编号:

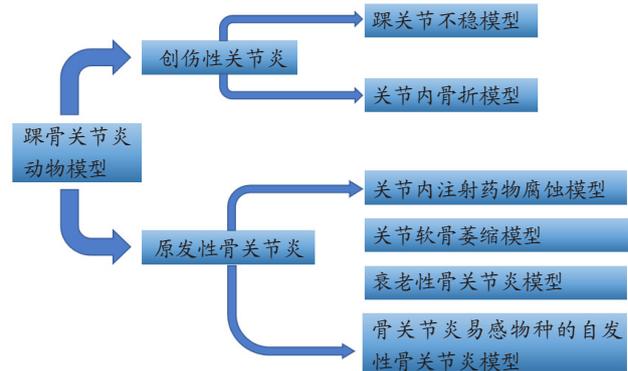
2095-4344(2023)29-04745-06

文献标识码: A

## 文章快速阅读: 踝骨关节炎各实验模型的造模方法及特点

## 文章特点一

△文章系统性综述了近年来国内外踝骨关节炎动物模型造模方法,总结了物种选择、骨关节炎诱导方法、造模成果判定,讨论了各动物模型的优势。



## 文题释义:

**踝骨关节炎:** 是以疼痛、肿胀、进行性加重的关节畸形为主要表现的关节疾患,其发病机制复杂。发生于踝关节的骨关节炎病因绝大多数来源于创伤,特征在于关节软骨的磨损、软骨下骨的硬化、滑膜组织的炎性增生及关节周围异常骨赘形成等。

**动物模型:** 指使用实验动物人为建造的为了模拟人类疾病发病过程的、反映疾病生理病理状态的模型。目前对于踝关节的骨关节炎研究较少,构建动物模型方法各异,对踝骨关节炎动物模型的探究,有利于深入研究踝骨关节炎疾病。

## 摘要

**背景:** 踝骨关节炎作为极大影响患者生活质量的疾病,正越来越得到人们重视。踝骨关节炎的临床及实验研究尚不及膝关节研究完备,目前缺乏关于动物模型较为系统的综述。

**目的:** 探讨踝骨关节炎各实验模型的造模方法,阐述各模型的特点,为踝骨关节炎的实验研究的改进提供理论依据。

**方法:** 检索2009-2022年中国知网、万方数据平台、维普期刊平台、PubMed、Embase数据库发表的相关文献,中文检索词“踝关节;骨关节炎;动物模型;创伤后骨关节炎”,英文检索词“Ankle Joint; Osteoarthritis; Animal models; Post-Traumatic Osteoarthritis”,共纳入49篇文章进行系统性综述。

**结果与结论:** ①踝骨关节炎的动物模型中,对于创伤性关节炎的造模方式包括慢性踝关节不稳模型和关节内骨折模型;非创伤性动物模型的造模方式包括关节内药物注射诱导模型、软骨萎缩模型、关节衰老模型以及特定品系骨关节炎易感物种的自发性骨关节炎模型。②虽然创伤性踝骨关节炎的发病率很高,但与膝骨关节炎相比,目前对于踝骨关节炎的研究相当有限。基于踝关节与膝关节结构及关节特性的差异,膝关节的研究成果在踝关节并不完全适用。对其动物模型的研究,更有利于对当前研究盲区进行深度探究。

**关键词:** 骨, 踝关节; 骨关节炎; 动物模型; 创伤后骨关节炎; 综述

## Research advances in animal models of ankle osteoarthritis

Zhou Guangzhi<sup>1</sup>, Tai Dongxu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning Province, China; <sup>2</sup>Second Department of Orthopedics and Trauma, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning Province, China

Zhou Guangzhi, Master candidate, Physician, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning Province, China

**Corresponding author:** Tai Dongxu, Doctoral candidate, Professor, Chief physician, Second Department of Orthopedics and Trauma, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning Province, China

## Abstract

**BACKGROUND:** As a disease that greatly affects the quality of life of patients, ankle osteoarthritis has been paid more and more attention. The clinical and experimental research of ankle osteoarthritis is not as complete as that of knee joint, and there is a lack of systematic review on animal models.

**OBJECTIVE:** To explore the methods and characteristics of experimental models of ankle osteoarthritis, and to provide theoretical basis for the improvement of experimental research of ankle osteoarthritis.

**METHODS:** Using the search terms of “ankle joint, osteoarthritis, animal models, post-traumatic osteoarthritis”, CNKI, WANFANG Data Platform, VIP, PubMed, and Embase databases from 2009 to 2022 were searched. Totally 49 articles were included for systematic review.

<sup>1</sup> 辽宁中医药大学, 辽宁省沈阳市 110032; <sup>2</sup> 辽宁中医药大学附属医院骨伤二科, 辽宁省沈阳市 110032

第一作者: 周广智, 男, 1994年生, 辽宁省沈阳市人, 汉族, 辽宁中医药大学在读硕士, 医师, 主要从事骨关节炎及运动损伤等相关研究。

通讯作者: 邵东旭, 博士研究生, 教授/主任医师, 科主任, 辽宁中医药大学附属医院骨伤二科, 辽宁省沈阳市 110032

<https://orcid.org/0000-0003-4158-3874> (周广智)

引用本文: 周广智, 邵东旭. 踝骨关节炎动物模型构建的研究与进展 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(29):4745-4750.



RESULTS AND CONCLUSION: (1) In the animal model of ankle osteoarthritis, the modeling methods for traumatic arthritis include chronic ankle instability model and intra-articular fracture model. Noninvasive animal models include intraarticular drug injection-induced models, cartilage atrophy models, joint senescence models, and spontaneous osteoarthritis models in specific strains of osteoarthritis susceptible species. (2) Although the incidence of traumatic ankle osteoarthritis is high, the research on ankle osteoarthritis is quite limited compared with knee osteoarthritis. Due to the differences in structure and characteristics between ankle joint and knee joint, the research results of knee joint are not completely applicable to ankle joint. The study of its animal model is more conducive to the in-depth exploration of the blind area of the current research.

Key words: bone, ankle joint; osteoarthritis; animal model; post-traumatic osteoarthritis; review

How to cite this article: ZHOU GZ, TAI DX. Research advances in animal models of ankle osteoarthritis. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2023;27(29): 4745-4750.

## 0 引言 Introduction

踝关节支撑着人体 90% 的体质量, 踝关节骨关节炎患者常受到慢性疼痛和活动功能下降的困扰, 且较高的致畸率及行动力的下降往往影响患者生活质量, 终末期踝关节骨关节炎所导致的不良结局诸如肢体残疾、疼痛、抑郁等, 与终末期髌膝关节炎的后果同样严重<sup>[1]</sup>。在大多数情况下, 踝关节骨关节炎继发于创伤, 包括踝关节内骨折以及踝关节韧带损伤所致的关节不稳<sup>[2]</sup>, 中青年人群发病率高于老年人, 并且随着人民生活水平的不断提高及公众体育健身的不断普及, 踝关节骨关节炎将影响越来越多的人群<sup>[3]</sup>。

现如今, 针对髌、膝关节炎相对大量的研究相比, 与踝关节骨关节炎相关的研究相当有限。此外, 大多数关于踝关节骨关节炎的研究是针对终末期踝关节疾病的临床人群, 不能反映一般人群的发病情况。对创伤后的反应及骨关节炎的易感性, 决定了疾病的临床表现以及治疗的特异性, 因此踝关节骨关节炎的研究具有特异性, 针对于膝关节炎的研究成果, 横向移植于踝关节并不适合<sup>[4]</sup>。该文立足于踝关节解剖结构、机械负荷、代谢与疾病模式方面的特殊性<sup>[5-6]</sup>, 梳理和总结了针对于踝关节骨关节炎的模型研究, 有助于病理生理学及治疗理论的研究。

## 1 资料和方法 Data and methods

### 1.1 资料来源

- 1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在 2022 年 6 月进行检索。
- 1.1.2 检索文献时限 检索文献时限为 2009-2022 年。
- 1.1.3 检索数据库 中国知网、万方数据平台、维普期刊平台、PubMed 及 Embase 数据库。
- 1.1.4 检索词 英文检索词为“Ankle Joint; Osteoarthritis; Animal models; Post-Traumatic Osteoarthritis”; 中文检索词为“踝关节; 骨关节炎; 动物模型; 创伤后骨关节炎”。
- 1.1.5 检索文献类型 包括研究原著、综述、述评、图书、荟萃分析及病例报告。
- 1.1.6 手工检索情况 无。
- 1.1.7 检索策略 以 PubMed 数据库检索策略为例, 见图 1。

```
#1 Ankle OA[Title/Abstract]
#2 Ankle Osteoarthritis [Title/Abstract]
#3 Ankle Joint Osteoarthritis [Title/Abstract]
#4 Ankle PTOA [Title/Abstract]
#5 Post-Traumatic Osteoarthritis [Title/Abstract]
#6 Animal Models [Title/Abstract]
#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 AND #6 Filters: in the last 5 year
```

图 1 | PubMed 数据库检索策略

1.1.8 检索文献量 共检索得到 279 篇相关文献。

1.2 文献纳入标准 ①文章所述内容需为动物模型的造模或实验, 及最终造模结果; ②相同方法选择新颖的造模方式; ③文章发表在权威的国内外期刊。

1.3 文献排除标准 ①研究内容不相符的文献; ②内容重复、老旧的造模方法或文献; ③无法全文下载的文章。

1.4 质量评估及数据提取 通过上述计算机检索与手工检索, 共检索到 279 篇文章。按入选标准进行人工筛选, 排除与主题相关性差及重复、陈旧的文献, 共纳入 49 篇文章, 纳入研究的文献包括研究原著、综述、临床试验、述论等。通过比较各造模方法及优缺点, 最终得出结论, 检索流程见图 2。

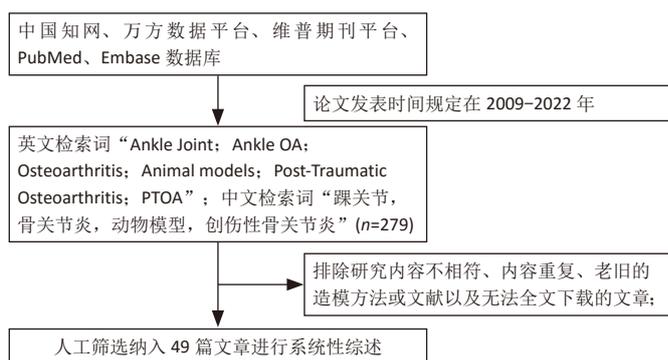


图 2 | 文献筛选流程图

## 2 结果 Results

### 2.1 踝关节骨关节炎病因

2.1.1 创伤性关节炎 创伤性关节炎是踝关节骨关节炎最常见的形式<sup>[7]</sup>。危险因素包括: Weber C 型骨折、内外踝骨折、关节脱位、体质量指数、年龄、术后时间, 在具有 3 个或以上危险因素的患者, 在术后 12-22 年中发生创伤性关节炎的概率为 60%-70%<sup>[8]</sup>。创伤性关节炎的发生是多种因素作用的结果。首先严重的关节内骨折往往影响关节软骨的再生, 踝关节中任何部位的软骨损伤都是踝关节创伤性关节炎发展的独立危险因素<sup>[9]</sup>; 其次创伤后生物力学的改变可能会改变踝关节力学负荷分布, 导致关节软骨损伤<sup>[10]</sup>。慢性踝关节不稳如何导致创伤性关节炎的明确机制尚不清楚, 机械因素可能在疾病过程中起一定作用<sup>[11]</sup>, 在严重的踝关节扭伤时, 内侧距骨及穹隆软骨常常受累较大, 损伤较外侧病变更深(图 3), 这种损伤机制可以距骨软骨的解剖学分布解释。但约 95% 的严重踝关节扭伤导致距骨软骨损伤中, 仅半数的患者会出现骨关节炎<sup>[12]</sup>, 因此仅靠关节不稳并不能完全解释创伤性关节炎的发生率。

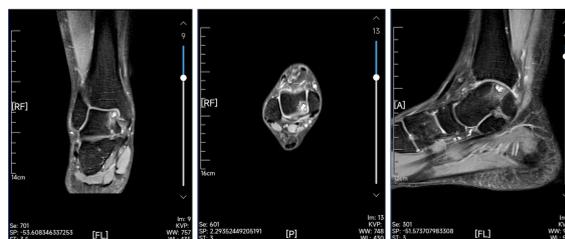


图 3 | 内翻损伤致踝关节外侧韧带断裂, 病变集中于内侧距骨及穹隆

2.1.2 原发性骨关节炎 生理状态下的软骨组织由单一类型的软骨细胞及细胞外基质组成, 踝关节局部软骨组织结构特殊, 踝关节单位厚度的软骨细胞密度  $[(41\pm 34)\times 10^3/\text{mg}]$  比膝关节软骨  $[(28\pm 26)\times 10^3/\text{mg}]$  高 48%<sup>[4]</sup>。虽然临床中踝关节骨关节炎绝大多数属于创伤性骨关节炎, 但与膝关节相比, 踝关节不容易罹患软骨退行性疾病(即原发性骨关节炎)<sup>[7]</sup>。而原发性骨关节炎发病机制的经典观点是与年龄相关的关节退行性变, 严重的关节软骨表面磨损以及软骨下骨的硬化乃至关节力学的改变是其病理学变化的主要的特征<sup>[13]</sup>。在 JALEEL 等<sup>[14]</sup> 关于踝关节骨关节炎的流行病学调查中, 仅有 7% 的患者患有原发性踝关节骨关节炎。由于踝关节软骨组织独特的组织学结构, 如软骨厚度相对较薄、软骨刚性较高, 因此在组织学上稳定性更高<sup>[4]</sup>。同时踝关节软骨的细胞外基质特性也使得原发性骨关节炎的发生较少<sup>[13]</sup>, 见表 1。

表 1 | 踝关节骨关节炎与膝关节骨关节炎差异

差异项目	踝关节骨关节炎	膝关节骨关节炎
主要病因	创伤	与年龄相关的关节退变
危险因素	创伤, 慢性踝关节不稳	年龄
关节接触面积	低	高
软骨厚度	相对薄 (0.7-1.62 mm)	厚 (1.5-2.6 mm)
含水量	低	高
蛋白聚糖合成代谢速度	高	低
软骨组织学稳定性	相对较高	相对较低

## 2.2 踝关节骨关节炎动物模型

### 2.2.1 创伤性骨关节炎动物模型

(1) 小鼠踝关节不稳致骨关节炎模型: 小鼠踝关节骨关节炎的 3 种不稳定模型包括离断内踝韧带的内侧不稳模型、离断外踝韧带的外踝不稳模型及内外踝韧带皆离断的不稳模型。因内踝韧带对于维持距胫关节稳定的重要性, 在内侧不稳模型中, 损伤主要累及距胫关节, 而距下关节受累较少; 相反, 在外侧不稳模型中, 距下关节主要受累较为明显, 而距胫关节受到的损伤较少<sup>[15]</sup>。

在踝关节外侧韧带中, 目前缺乏小鼠距腓前韧带(ATFL)与人类的距腓前韧带功能(限制距骨前移及内翻, 踝关节主要稳定装置)是否一致的研究<sup>[16]</sup>。跟腓韧带(CFL)是距下关节的主要稳定器, 并且是小鼠踝关节外侧唯一坚固的韧带, 在外踝不稳模型中, 一般切除外侧韧带(包括距腓前韧带, 跟腓韧带)就可导致距下关节的严重不稳定, 是踝关节骨关节炎模型最常用, 较简便的动物造模方式。

在内侧不稳模型中, 末端转移酶(terminal deoxyribonucleotidyl transferase, TdT)介导的脱氧尿嘧啶核苷三磷酸(dUTP)和 Adamts5(ADAM Metalloproteinase With Thrombospondin Type 1 Motif 5)表达在骨关节炎早期和中期均得到增强, 基质金属蛋白酶 13(MMP13)的表达在骨关节炎发展过程中也呈逐渐升高的态势<sup>[17]</sup>。在人类中, 距腓前韧带或跟腓韧带断裂是踝关节骨关节炎的常见原因; 然而, 单侧不稳与距胫关节或距下关节骨关节炎之间的关系还未完全阐明。需要对人类和动物模型的进一步的研究<sup>[18]</sup>。

(2) 猪踝关节内骨折模型: 该模型用于研究关节内骨折诱导的创伤性骨关节炎以及因关节表面损伤而引起的慢性踝关节力学改变的影响<sup>[19]</sup>。GOETZ 等<sup>[20]</sup> 将尤卡坦迷你猪的胫骨远端采用开放骨折手术, 并使用骨板内固定进行修复, 术后进行关节液分析、影像学及力学分析, 12 周时处死动物。检测了相关炎症细胞因子的表达, 进行软骨组织学分析。到术后 12 周, 所有

骨折均愈合, 肢体负荷恢复正常; 滑液中的炎症细胞因子浓度, 包括肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白细胞介素 $1\beta$ 、白细胞介素 6 和白细胞介素 8 在骨折后 2 周内短暂升高; 与解剖学重建的关节相比, 关节不协调关节的组织学评分更差。该模型复制了人类关节内骨折的关键特征, 包括手术稳定、炎症反应和进展为骨关节炎软骨变性, 从而为将有希望的治疗方案转化为临床实践提供了一个潜在的有用模型。

### 2.2.2 非创伤性动物模型

(1) 大鼠踝关节内药物注射诱导骨关节炎模型: 此方法主要将致炎或有毒化合物注射至关节腔内, 通过腐蚀软骨组织的细胞外基质从而诱导骨关节炎发生。与膝关节常用的木瓜蛋白酶不同, 踝关节并未有使用该药物诱导踝骨关节炎发生的报道, 可能与踝关节与膝关节软骨组织结构不同有关。SCOTT 等<sup>[21]</sup> 将白细胞介素 $1\beta$  注射到大鼠的踝关节诱导急性骨关节炎模型, 注射后 24 h 检测关节灌洗液以及整个关节组织的基因表达和组织病理学。100 ng 的白细胞介素 $1\beta$  即可引起关节促炎和分解代谢介质的基因表达上调, 包括白细胞介素 6、前列腺素内过氧化物合成酶 2(PGTS2)、诱导型一氧化氮合酶(NOS2)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、核因子 $\kappa\text{B}$ 、ADAMTS5 和白细胞介素 $1\beta$ ; 关节灌洗液的生化分析显示氨基聚糖(glycosaminoglycan, GAG)、白细胞介素 6 蛋白和 NO 的积累; 造模 24 h, 组织病理学已显示确切的滑膜炎改变, 但因造模时间尚短, 没有软骨破坏的组织学证据, 但氨基多糖释放到关节灌洗液中可能表明早期细胞外基质降解。该模型的优势包括在 4 h 内诱导可重复的关节炎和氨基多糖释放, 有助于白细胞介素 1 通路拮抗剂的初始评估, 但其效用受到研究持续时间短和疾病启动的非生理学方法的限制。

(2) 大鼠踝关节软骨萎缩骨关节炎模型: 此方法是通过关节制动, 限制关节活动使关节周围软组织挛缩, 从而改变关节周围应力, 导致软骨萎缩、软骨下骨异常骨改建而诱导骨关节炎的方法。VASILCEAC 等<sup>[22]</sup> 采用 Wistar 大鼠踝关节固定化的方法, 分析了大鼠踝关节胶原纤维的总密度、粗胶原纤维的密度和细胶原纤维的密度, 比较了不同组的左右后肢, 结果显示, 固定化促进了细纤维和总胶原蛋白密度的降低; 固定后的关节胶原纤维丢失, 固定后的肌肉锻炼方案只能恢复细的胶原纤维。该模型可能有助于研究预防踝关节固定后软骨萎缩, 并且与慢性踝关节不稳模型相结合, 可以深入了解关节固定在慢性踝关节不稳的退行性和愈合过程中的重要性。

(3) 大鼠踝关节衰老骨关节炎模型: 增龄大鼠模型中可研究自发性骨关节炎的疾病过程。通过使用增龄动物, 创造骨关节炎衰老模型。MORIYAMA 等<sup>[23]</sup> 描述了 26 个月大的 CD/BR Sprague Dawley 大鼠的自发性踝关节骨关节炎, 病变范围主要集中在软骨组织及软骨下骨, 滑膜病变出现较少, 包括局灶性软骨细胞坏死、蛋白多糖丢失、软骨丢失以及软骨层钙化的全层病变, 组织学切片表明局部增加的接触压力可能是引起踝骨关节炎的诱因; 另外, 雄性大鼠发病率高于雌性, 这可能与雄性较高的体质量和内分泌因素引起的机械因素有关。这项研究表明, 与该模型中的髌关节和膝关节相比, 踝关节的骨关节炎变化的发生率和严重程度最高。但在人类中, 膝关节与退行性软骨改变始终比同一个体的踝关节更严重。

(4) STR/ORT 小鼠自发性踝骨关节炎模型: STR/ORT 小鼠是自发性膝关节骨关节炎的成熟模型<sup>[24]</sup>, 雄性易受累, 关节周围软组织结构的早期钙化是该模型的突出特征<sup>[25]</sup>。STR/ORT 小鼠膝关节和踝关节骨关节炎的进展不同; 在雄性小鼠中, 膝关节骨关节炎与年龄的增长相关, 而踝关节骨关节炎在五六月龄的小鼠中发病率显著增加, 后趋于平稳, 组织学显示, 踝关节周

围异常增生骨质形成，距骨骨间韧带从3月龄左右开始矿化；膝关节和踝关节骨关节炎的发展在单个小鼠内是独立的。STR/ORT小鼠骨关节炎的病因尚不完全清楚，但目前基于转录谱的Meta分析显示，软骨内骨化相关的基因表达被上调，基质金属蛋白酶13和X型胶原表达增加，组织矿化调节因子的差异表达，表明与软骨内生长相关的固有软骨细胞存在缺陷<sup>[26]</sup>。在该模型中，在软骨变性前的软组织钙化过多，病理生理学不能反映人类踝关节骨关节炎。

(5) BCBC/Y小鼠踝关节发育不良骨关节炎模型：BCBC/Y小鼠是从一种肉桂色毛发、骨关节炎易感的B6C3F1小鼠中诞生，这种小鼠的特征是脚尖走路，骨关节炎改变，如骨组织的侵蚀或融合，在其踝关节中尤为明显。在BCBC/Y小鼠低龄期阶段，组织病理学上即观察到软骨退行性改变，进而可观察到关节软骨松动、裂缝和侵蚀，其特征在于与异常骨赘的关节融合；从9月龄左右开始出现进行性踝关节肿胀；到10-20个月时，这些小鼠表现出异常的姿势和步态。在组织学检查中，BCBC/Y小鼠早期软骨病变包括软骨细胞坏死、软骨纤维化和变薄，进而发展至包括全层软骨缺损以及软骨肥大化，严重的骨赘进展为关节强直，最后导致踝关节的关节融合<sup>[27]</sup>。这种非典型关节病理变化存在的疾病机制和潜在的遗传因素，对踝关节的偏好尚不能确定。

(6) 豚鼠自发性踝骨关节炎模型：Dunkin-Hartley豚鼠作为骨关节炎常用动物模型，自发性骨关节炎相对容易成模，不需通过人为干预，仅令其自由活动，即可成模。此模型与人类原发性骨关节炎发病较相近，可通过此模型研究人类原发性骨关节炎的病理生理过程及环境<sup>[28]</sup>。通过组织学染色，可反映骨关节炎的特异性表征，在3月龄时，Dunkin-Hartley豚鼠踝关节出现滑膜炎表征，一部分豚鼠踝关节出现局限性软骨面磨损及轻度软骨退行性改变；6月龄时，踝关节均有中度局限性软骨退行性变、软骨细胞外基质丢失、软骨细胞凋亡，并不同程度的出现了边缘性骨赘增生和软骨下骨改变；并且随着年龄的增长Caspase3表达显著增加，软骨裂缝加深，范围变大，软骨细胞肥大化相关蛋白的表达增加，如X型胶原及基质金属蛋白酶13。

各类踝关节骨关节炎动物模型特点总结，见表2。

表2 | 各类踝关节骨关节炎动物模型特点

模型	类型	造模成本	操作难度	造模周期	造模方式
小鼠踝关节不稳模型	PTOA模型	低	低	8周	离断踝关节周围韧带
猪踝关节内骨折模型	PTOA模型	高	较高	12周	在关节内制造骨折
大鼠踝关节内药物注射诱导模型	药物腐蚀模型	低	低	白细胞介素1β注射24h	关节腔内注射骨关节炎诱导药物
大鼠踝关节软骨萎缩模型	关节软骨萎缩模型	低	低	4周	长时间制动关节
大鼠踝关节衰老模型	退行性模型	低	低	26个月	选用增龄动物
STR/ORT小鼠自发性模型	易感物种退行性模型	较高	高	五六个月	选用易感动物
BCBC/Y小鼠踝关节发育不良模型	易感物种退行性模型	较高	低	9个月	选用易感动物
Dunkin-Hartley豚鼠自发性模型	易感物种退行性模型	较高	低	6个月	选用易感动物

表注：PTOA为创伤性骨关节炎

### 3 讨论 Discussion

该综述聚焦于国内鲜有报道的踝关节骨关节炎的造模方法，受限于针对踝关节骨关节炎的研究数量及相关报道较少，目前对于动物模型的构建仍存在争议，动物模型不能完美地复制人类的临床状态，在疾病好发部位、发病率等问题上均存在

差异，因此目前针对于踝关节骨关节炎的动物模型构建的讨论，有利于完善此研究方向上的盲区。

3.1 物种选择 踝关节骨关节炎研究中常用的小型动物包括小鼠、大鼠、豚鼠以及家兔。啮齿类动物模型具备成本低、易管理等优势，同时在特定疾病基因干预模型上有着易于操作的优势，因此被广泛用于疾病发病机制，药物开发等研究中<sup>[29-30]</sup>。与人类的关节相比，小型动物模型普遍为四足动物，其最显著的缺点是软骨结构的差异与肢体力学上的关系，因此小型动物模型难以模拟人类临床上特定部位、大小、类型和深度相似的病变。双足禽类足踝与人类差别巨大，一般不用作踝关节实验研究模型。

大型动物物种包括绵羊、山羊、猪、犬和狗。研究这些较大物种共同的优点是关节尺寸较大，允许骨关节炎结局评估<sup>[31-32]</sup>，大型动物取材较容易，在滑液收集、临床软骨影像学成像、定量步态分析、关节镜检查、单个关节内的地形评估以及用于组织学、生化、生物力学和分子分析具备得天独厚的优势。若需要对关节表面创伤进行精确的解剖学定位，大尺寸关节是一个必备的条件，但目前运用于踝关节骨关节炎动物模型的研究较少。

绵羊和山羊已被用于膝关节骨关节炎不稳定模型以及股骨髁撞击模型。同时，绵羊和山羊的关节比狗更接近人类踝关节，然而自然发生的骨关节炎比较罕见，并且这些物种在手术诱导后不太容易受到骨关节炎的影响<sup>[33]</sup>。此外小型反刍动物（绵羊和山羊）具有作为多胃消化的特殊缺点，因此口服治疗药物的生物利用度与单胃物种（即人类、马、犬、猪）存在显著不同<sup>[34]</sup>。

马是创伤性骨关节炎研究的成熟模式生物，与其他物种相比具有一些优势。马是最大的模型，马踝关节软骨具备最接近人类软骨厚度和生物力学负荷的特点<sup>[35]</sup>。马的踝关节具有很高的骨稳定性，在没有损伤的情况下很少罹患骨关节炎<sup>[36]</sup>。与人类一样，马创伤性骨关节炎继发于韧带损伤、钝性创伤和关节内骨折，马创伤性骨关节炎模型适合关节镜检查和操作，在关节镜下最接近人类的物种之一。但受制于马相关研究模型造价高昂、不易管理的劣势，目前对于其研究较少。

犬是一种运动物种，容易在自然条件下发生骨关节炎<sup>[37]</sup>，目前对于犬踝关节骨关节炎的研究，主要造模方法也主要采用自发性软骨退变性骨关节炎<sup>[38]</sup>，并且犬后肢骨关节炎在运动步态上表现明显<sup>[39]</sup>；然而作为一种与人类情感尤为亲密的物种，在生物医学研究中的伦理审查普遍较为严格。

3.2 骨关节炎诱导方法 在对创伤性骨关节炎进行动物建模时，最理想的方法是诱导模拟自然发生的病理状态。虽然目前在踝关节创伤性骨关节炎动物模型中最普遍、成模较为简便的方法是踝关节不稳模型，但其问题在于不能反映损伤时对关节软骨的影响<sup>[40]</sup>，因此对于创伤性骨关节炎而言，关节内骨折模型更能反映疾病病理变化。此外为了更具体地研究关节表面的机械超负荷，单次冲击负荷模型在创伤性骨关节炎研究中变得越来越普遍，此模型目前不单局限于新鲜人类尸体的模型研究，同时适用于实验动物模型<sup>[41-43]</sup>。

3.3 造模成果判定 模型的成果判定主要包括组织病理学及影像学两大方面<sup>[44]</sup>。组织病理学是评估骨关节炎进展的金标准。目前骨关节炎动物模型中常用的评分系统基于人类疾病评价评分，目前常用的包括OARSI评分系统和软骨修复的ICRS评分等<sup>[45]</sup>，针对于特定物种制定特定的评分系统可减少每个时间节点动物牺牲的次数，但目前针对踝关节动物实验，缺乏此类报道。

通过纵向结局的评估，包括影像学、生化和遗传标志物

踝关节特异性生物标志物, 以及疼痛、关节功能和步态的评估, 能使动物创伤性关节炎模型更贴近疾病临床病理变化。MRI 可以客观地评价人类和动物软组织及软骨损伤。踝关节扭伤后 16%–40% 的患者出现骨挫伤<sup>[46]</sup>。MRI 评估相对较薄软骨的关节中细微的软骨病变具有独特优势, 可通过其观察骨关节炎研究相关的关节软骨的生化或微结构<sup>[47-48]</sup>。此外评估疼痛和关节功能障碍是转化研究模型与临床相关性和实用性不可或缺的一部分。在多个物种中目前研究了许多与疼痛和关节功能障碍的模型<sup>[48]</sup>。在马和犬中, 通过使用测力板、压力板、加速度计和运动学图像解析, 来对步态的定量分析已用于评估自发性和实验性的跛行。但对于研究成果较完备的啮齿动物模型中, 受制于物种特点、体型及步态等原因, 诸如疼痛和关节功能障碍指标评估难度较高<sup>[49]</sup>。

综上所述, 动物模型的方法不同、方式各异, 对于不同病因导致的踝关节骨关节炎, 造模选择的动物及方法各有侧重, 目前动物造模方式与理想模型仍有较大差距; 对于踝关节骨关节炎的研究, 针对于不同物种、不同方式的动物模型, 能够更加全面地反映此疾病的病理生理过程, 此研究的研究价值是受临床所牵引的, 是具备一定的研究价值的, 针对动物造模方式、与新兴计算机建模分析结合的方式或其他学科的交叉研究, 是未来评价动物模型成果的研究方向。

**3.4 总结** 随着人口老龄化进程, 骨关节炎将对社会造成越来越大的负担。踝关节是最常见的损伤关节, 踝关节骨关节炎最主要的原因来源于创伤, 将影响着各年龄段的人群。基于踝关节与膝关节差异, 不能完全将膝关节骨关节炎的研究成果横向运用于踝关节, 目前对踝关节骨关节炎的研究成果并不全面, 疾病各时期治疗策略存在较大争议。实验室和动物模型研究可揭示踝关节创伤性关节炎的病理机制。目前与踝关节骨关节炎相关治疗策略包括早期介入治疗, 来防止早期创伤性关节炎的进展, 以及治疗中晚期骨关节炎的方法。为了解决目前踝关节研究盲区, 踝关节骨关节炎动物模型可反映软骨损伤、早期滑膜病变、软骨下骨改变的病理学变化, 作为临床相关药物及技术对疾病的靶向治疗提供基础。

**作者贡献:** 文章设计、资料收集、数据分析及论文撰写均由第一作者周广智完成。通讯作者邵东旭进行审校。

**利益冲突:** 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

**开放获取声明:** 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

**版权转让:** 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

**出版规范:** 文章撰写遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 声明); 出版前经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重; 经小同行外审专家双盲审稿, 同行评议认为符合期刊发稿宗旨。

## 4 参考文献 References

- MURRAY C, MARSHALL M, RATHOD T, et al. Population prevalence and distribution of ankle pain and symptomatic radiographic ankle osteoarthritis in community dwelling older adults: A systematic review and cross-sectional study. *PLoS One*. 2018;13(4):e193662.
- KRAMER WC, HENDRICKS KJ, WANG J, et al. Pathogenetic mechanisms of posttraumatic osteoarthritis: opportunities for early intervention. *Int J Clin Exp Med*. 2011;4(4):285-298.
- BARG A, PAGENSTERT GI, HÜGLE T, et al. Ankle osteoarthritis: etiology, diagnostics, and classification. *Foot Ankle Clin*. 2013;18(3):411-426.
- AICHER WK, ROLAUFFS B. The spatial organisation of joint surface chondrocytes: review of its potential roles in tissue functioning, disease and early, preclinical diagnosis of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(4):645-653.
- BERNASCONI A, COOPER L, LYLE S, et al. Intraobserver and interobserver reliability of cone beam weightbearing semi-automatic three-dimensional measurements in symptomatic pes cavovarus. *Foot Ankle Surg*. 2020;26(5):564-572.
- GOLDITZ T, STEIB S, PFEIFER K, et al. Functional ankle instability as a risk factor for osteoarthritis: using T2-mapping to analyze early cartilage degeneration in the ankle joint of young athletes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(10):1377-1385.
- VALDERRABANO V, HORISBERGER M, RUSSELL I, et al. Etiology of ankle osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(7):1800-1806.
- LUBBEKE A, SALVO D, STERN R, et al. Risk factors for post-traumatic osteoarthritis of the ankle: an eighteen years follow-up study. *Int Orthop*. 2012;36(7):1403-1410.
- STUFKENS SA, KNUPP M, HORISBERGER M, et al. Cartilage lesions and the development of osteoarthritis after internal fixation of ankle fractures: a prospective study. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(2):279-286.
- KHLOPAS H, KHLOPAS A, SAMUEL LT, et al. Current Concepts in Osteoarthritis of the Ankle: Review. *Surg Technol Int*. 2019;35:280-294.
- THOMAS AC, HUBBARD-TURNER T, WIKSTROM EA, et al. Epidemiology of Posttraumatic Osteoarthritis. *J Athl Train*. 2017;52(6):491-496.
- DAHMEN J, JADDI S, HAGEMEIJER NC, et al. Incidence of (Osteo) Chondral Lesions of the Ankle in Isolated Syndesmotic Injuries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cartilage*. 2022;13(2): 788750359.
- GATLIN CC, MATHENY LM, HO CP, et al. Diagnostic accuracy of 3.0 Tesla magnetic resonance imaging for the detection of articular cartilage lesions of the talus. *Foot Ankle Int*. 2015;36(3):288-292.
- JALEEL A, GOLIGHTLY YM, ALVAREZ C, et al. Incidence and progression of ankle osteoarthritis: The Johnston county osteoarthritis project. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):230-235.
- LI J, CHEN Z, CHENG Y, et al. Ligamentous injury-induced ankle instability causing posttraumatic osteoarthritis in a mouse model. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022;23(1):223.
- TAI CH, CHEN CJ, GONG CL, et al. CXCL13/CXCR5 axis facilitates endothelial progenitor cell homing and angiogenesis during rheumatoid arthritis progression. *Cell Death Dis*. 2021;12(9):846.
- CHANG S H, YASUI T, TAKETOMI S, et al. Comparison of mouse and human ankles and establishment of mouse ankle osteoarthritis models by surgically-induced instability. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24(4):688-697.
- ZHAO X, KIM D, SUMINDA G, et al. Inhibitory Effects of IL-6-Mediated Matrix Metalloproteinase-3 and -13 by *Achyranthes japonica* Nakai Root in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis Mice Models. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(8):776.
- BIELAJEW BJ, HU JC, ATHANASIOU KA. Methodology to Quantify Collagen Subtypes and Crosslinks: Application in Minipig Cartilages. *Cartilage*. 2021;13(2\_suppl):1742S-1754S.
- GOETZ J E, FREDERICKS D, PETERSEN E, et al. A clinically realistic large animal model of intra-articular fracture that progresses to post-traumatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(10): 1797-1805.

- [21] SCOTT I, MIDHA A, RASHID U, et al. Correlation of gene and mediator expression with clinical endpoints in an acute interleukin-1beta-driven model of joint pathology. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(6):790-797.
- [22] VASILCEAC FA, RENNER AF, TEODORO WR, et al. The remodeling of collagen fibers in rats ankles submitted to immobilization and muscle stretch protocol. *Rheumatol Int*. 2011;31(6):737-742.
- [23] MORIYAMA H, KANEMURA N, BROUNS I, et al. Effects of aging and exercise training on the histological and mechanical properties of articular structures in knee joints of male rat. *Biogerontology*. 2012;13(4):369-381.
- [24] KANAKIS I, LIU K, POULET B, et al. Targeted Inhibition of Aggrecanases Prevents Articular Cartilage Degradation and Augments Bone Mass in the STR/Ort Mouse Model of Spontaneous Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(4):571-582.
- [25] WANG G, CHEN S, XIE Z, et al. TGFβ attenuates cartilage extracellular matrix degradation via enhancing FBXO6-mediated MMP14 ubiquitination. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):1111-1120.
- [26] STAINES KA, MADI K, MIRCZUK SM, et al. Endochondral Growth Defect and Deployment of Transient Chondrocyte Behaviors Underlie Osteoarthritis Onset in a Natural Murine Model. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(4):880-891.
- [27] THOMSEN JS, STRAARUP TS, DANIELSEN CC, et al. Relationship between articular cartilage damage and subchondral bone properties and meniscal ossification in the Dunkin Hartley guinea pig model of osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(5):391-399.
- [28] MINTON DM, ELLIEHAUSEN CJ, JAVORS MA, et al. Rapamycin-induced hyperglycemia is associated with exacerbated age-related osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):253.
- [29] KHELLA C M, ASGARIAN R, HORVATH J M, et al. An Evidence-Based Systematic Review of Human Knee Post-Traumatic Osteoarthritis (PTOA): Timeline of Clinical Presentation and Disease Markers, Comparison of Knee Joint PTOA Models and Early Disease Implications. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1996.
- [30] LAI-ZHAO Y, PITCHERS KK, APPLETON CT. Transient anabolic effects of synovium in early post-traumatic osteoarthritis: a novel ex vivo joint tissue co-culture system for investigating synovium-chondrocyte interactions. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;29(7):1060-1070.
- [31] PASTOUREAU PC, HUNZIKER EB, PELLETIER JP. Cartilage, bone and synovial histomorphometry in animal models of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18 Suppl 3:S106-S112.
- [32] VERONESI F, FINI M, MARTINI L, et al. In Vivo Model of Osteoarthritis to Compare Allogenic Amniotic Epithelial Stem Cells and Autologous Adipose Derived Cells. *Biology (Basel)*. 2022;11(5):681.
- [33] MCCREADY E, EASLEY JT, RISCH M, et al. Biomechanical, Morphological, and Biochemical Characteristics of Articular Cartilage of the Ovine Humeral Head. *Cartilage*. 2022;13(1):788771463.
- [34] ORTH P, ELDRACHER M, CUCCHIARINI M, et al. Small-Diameter Subchondral Drilling Improves DNA and Proteoglycan Content of the Cartilaginous Repair Tissue in a Large Animal Model of a Full-Thickness Chondral Defect. *J Clin Med*. 2020;9(6):1903.
- [35] MCILWRAITH CW, FRISBIE DD, KAWCAK CE. The horse as a model of naturally occurring osteoarthritis. *Bone Joint Res*. 2012;1(11):297-309.
- [36] BARKER WH, SMITH MR, MINSHALL GJ, et al. Soft tissue injuries of the tarsocrural joint: a retrospective analysis of 30 cases evaluated arthroscopically. *Equine Vet J*. 2013;45(4):435-441.
- [37] LEE MI, KIM JH, KWAK HH, et al. A placebo-controlled study comparing the efficacy of intra-articular injections of hyaluronic acid and a novel hyaluronic acid-platelet-rich plasma conjugate in a canine model of osteoarthritis. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):314.
- [38] KRISTON-PÁL É, HARACSKA L, COOPER P, et al. A Regenerative Approach to Canine Osteoarthritis Using Allogeneic, Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. Safety Results of a Long-Term Follow-Up. *Front Vet Sci*. 2020;7:510.
- [39] BERAUD R, MOREAU M, LUSSIER B. Effect of exercise on kinetic gait analysis of dogs afflicted by osteoarthritis. *Vet Comp Orthop Traumatol*. 2010;23(2):87-92.
- [40] LAMPROPOULOU-ADAMIDOU K, LELOVAS P, KARADIMAS E V, et al. Useful animal models for the research of osteoarthritis. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014;24(3):263-271.
- [41] PASCUAL GC, HAKIMIYAN AA, RAPPOPORT L, et al. Anti-apoptotic treatments prevent cartilage degradation after acute trauma to human ankle cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(9):1244-1251.
- [42] TOCHIGI Y, BUCKWALTER JA, MARTIN JA, et al. Distribution and progression of chondrocyte damage in a whole-organ model of human ankle intra-articular fracture. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93(6):533-539.
- [43] BAJAJ S, SHOEMAKER T, HAKIMIYAN AA, et al. Protective effect of P188 in the model of acute trauma to human ankle cartilage: the mechanism of action. *J Orthop Trauma*. 2010;24(9):571-576.
- [44] SHANG X, FANG Y, XIN W, et al. The Application of Extracellular Vesicles Mediated miRNAs in Osteoarthritis: Current Knowledge and Perspective. *J Inflamm Res*. 2022;15:2583-2599.
- [45] KOKKOTIS C, MOUSTAKIDIS S, BALTOPOULOS V, et al. Identifying Robust Risk Factors for Knee Osteoarthritis Progression: An Evolutionary Machine Learning Approach. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(3):260.
- [46] GORBACHOVA T, WANG PS, HU B, et al. Plantar talar head contusions and osteochondral fractures: associated findings on ankle MRI and proposed mechanism of injury. *Skeletal Radiol*. 2016;45(6):795-803.
- [47] TAO H, HU Y, QIAO Y, et al. T(2)-Mapping evaluation of early cartilage alteration of talus for chronic lateral ankle instability with isolated anterior talofibular ligament tear or combined with calcaneofibular ligament tear. *J Magn Reson Imaging*. 2018;47(1):69-77.
- [48] MÜLLER-FRANZES G, NOLTE T, CIBA M, et al. Fast, Accurate, and Robust T2 Mapping of Articular Cartilage by Neural Networks. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(3):688.
- [49] ÄNGEBY MK, AULIN C, BAHARPOOR A, et al. Pain behaviour assessments by gait and weight bearing in surgically induced osteoarthritis and inflammatory arthritis. *Physiol Behav*. 2020;225:113079.

(责任编辑: ZN, ZH)