

# 膝骨关节炎疼痛机制及相关影响因素的研究进展

李岩, 赵伟光

(邯郸市中心医院, 河北 邯郸 056002)

**摘 要** 膝骨关节炎是一种临床常见的慢性关节疾病, 多见于中老年人。膝关节疼痛是该病的主要临床表现, 也是患者就诊的主要原因。膝骨关节炎的发病机制较为复杂, 至今尚未完全明确。近年来, 随着膝骨关节炎研究的不断深入, 国内外学者对膝骨关节炎的疼痛机制有了更深刻的认识, 对某些临床表现也有了全新的解释。本文就膝骨关节炎疼痛机制及相关影响因素的研究进展进行了综述, 为膝骨关节炎的防治提供了更多的参考依据。

**关键词** 骨关节炎; 膝; 疼痛; 综述

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是中老年人最常见的一种退行性关节疾病<sup>[1]</sup>。随着世界人口老龄化的日益加剧, KOA 的发病率在全球范围内呈现逐年上升的趋势<sup>[2-4]</sup>。目前, 该病已成为医学研究的最重要课题之一。膝关节疼痛既是该病的主要症状, 同时也是患者就诊的主要原因。目前相关指南都将 KOA 的疼痛治疗与保膝治疗一样作为该病的核心管理措施<sup>[5-11]</sup>。KOA 的发病机制较为复杂, 至今尚未完全明确。近年来随着研究的不断深入, 国内外学者对 KOA 疼痛的机制有了更深刻的认识, 对某些临床表现有了全新的解释。本文就 KOA 疼痛机制及相关影响因素的研究进展综述如下。

## 1 KOA 疼痛的机制

既往的研究多认为, 软骨磨损是导致膝关节疼痛的主要病因, 因而采用膝关节置换术后疼痛会减轻。但在临床上采用保膝截骨手术, 如腓骨截骨或胫骨高位截骨术, 术后疼痛也能得到缓解, 尽管软骨破坏的情况并未修复和改善, 反而是一些全膝关节置换术后的患者仍会残留持续慢性疼痛。有研究<sup>[12]</sup>认为, 保膝截骨手术后患者疼痛能够得到缓解, 可能与膝关节周围软组织张力获得再次平衡有关, 而与软骨磨损无明确因果关系。但是, 目前有关这方面的研究仍较少。

膝关节软骨表面无血管和神经, 所以软骨的变化与 KOA 疼痛无直接关系, 但是软骨磨损后造成的软骨下骨暴露与膝关节持续性或间断性疼痛有关。软骨下方的骨髓病变与 KOA 疼痛有关。Morgan 等<sup>[13]</sup>

研究认为, 80% 的 KOA 患者会出现软骨下方的骨髓病变, 该病变多见于膝关节应力增加的区域, 病理表现为脂肪坏死、局部骨髓纤维化和骨小梁微骨折。膝关节内感觉神经主要感知本体感觉和伤害性感觉, 其中 70% ~ 80% 为感知慢痛的无髓鞘 C 类纤维和交感神经, 伤害感受器在滑膜、脂肪垫和关节囊中最密集, 所以这些部位是感知疼痛最敏感的部位<sup>[14]</sup>。软骨降解可能是启动疼痛机制的主要因素。因为软骨降解产物可以促进炎症因子和化学物质如神经肽、前列腺素及组胺等的释放, 这些物质通过直接刺激伤害感受器、降低其疼痛阈值或刺激滑膜中成纤维细胞和巨噬细胞产生肿瘤坏死因子及白介素等炎性介质等方式而引发疼痛。此外, 上述炎性介质也可刺激暴露的软骨下骨内的神经而产生疼痛<sup>[13, 15-17]</sup>。除以上外周性疼痛机制外, 中枢敏化性疼痛机制也在 KOA 疼痛中发挥着重要作用。持续的膝关节慢性疼痛可导致中枢神经系统中疼痛反射回路的长时间过度兴奋, 这种现象称为中枢敏化。而中枢敏化可增加自发性神经元活动, 降低激活阈值, 扩大疼痛感受区域<sup>[18-19]</sup>。中枢敏化患者对疼痛和触觉高度敏感, 可表现为痛觉过敏、异位疼痛、异常性疼痛和持续疼痛, 其中痛觉过敏和异常性疼痛是中枢敏化的 2 个突出特点。这就可以解释 KOA 患者疼痛程度与刺激强弱及刺激时间不一致的情况, 如较弱的刺激可以引发强烈的疼痛或疼痛刺激因素消失后膝关节局部仍然存在较长时间的持续疼痛等。中枢敏化机制形成的具体过程包括: ①大脑中参与疼痛调节的结构如前额叶皮层、中脑导水管周围灰质、臂旁核及上丘等会表现出与中枢敏化相一致的兴奋性增高, 证明人体大脑中对感觉信号的

处理发生了改变,放大了疼痛刺激。②脊髓突触传导及背角神经元兴奋性提高、下行传导系统抑制作用下降。由于神经递质谷氨酸和 P 物质过量释放,作用于突触后受体,从而激活细胞内信号通路,引发膜受体和离子通道磷酸化,这些细胞内改变最终使激活阈值降低,而引起突触疼痛传导增强,从而有助于维持中枢敏化;下行传导系统中重要的介质如去甲肾上腺素和 5-羟色胺等释放减少,造成皮质网状系统、下丘脑、蓝斑和脑干等形成的下行信号传导通路受到抑制,造成脊髓背角神经元的突触传导减弱,从而引发疼痛的刺激过分放大。

## 2 KOA 疼痛的相关影响因素

### 2.1 影像学改变

**2.1.1 KOA 疼痛程度与 X 线表现的关系** 既往多数学者认为,KOA 患者的 X 线表现与膝关节疼痛紧密相关;并认为关节间隙越狭窄,膝关节疼痛越明显。但是在临床上越来越多的医生发现,KOA 患者的 X 线表现与膝关节疼痛程度存在不一致性。早在 1952 年 Kellgren 通过观察煤矿工人的膝关节 X 线片发现,具有放射学 KOA 表现的工人中只有 24% 的工人主诉膝关节疼痛,而无放射学 KOA 表现的工人中有 8% 的工人主诉膝关节疼痛<sup>[20]</sup>。Lawrence 等<sup>[21]</sup>的研究结果显示,Kellgren-Lawrence 影像分级为Ⅲ级、Ⅳ级的 KOA 患者中主诉疼痛的占比分别为 39% 和 46%。多数研究<sup>[22-26]</sup>认为,疼痛症状与 KOA 的 X 线表现无明显相关性。有研究<sup>[27-28]</sup>认为,只有关节退变严重的 KOA 患者的 X 线表现与疼痛程度呈正相关。

膝关节疼痛程度与 X 线表现不一致的原因主要为:①KOA 的疼痛机制复杂,涉及关节滑膜、半月板、韧带及软骨下骨等多组织结构病变、外周和中枢神经系统敏化及患者个体差异等,而 X 线仅可以显示骨赘形成、关节间隙变窄、骨囊肿及软骨下骨化等的变化。②疼痛评估量表属于主观性判断,缺乏客观性标准。③膝关节间隙的狭窄程度仅属于国际骨关节炎研究协会推荐的一部分评价标准,其余评价内容还包括膝关节周围骨赘严重程度以及是否存在磨损或骨硬化等<sup>[28]</sup>。由此可见,在评估 KOA 患者的疼痛程度时不能单独依据 X 线表现。

**2.1.2 KOA 疼痛程度与 MRI 表现的关系** MRI 可以显示整个关节腔多个组织结构的变化。KOA 患者的 MRI 一般表现为膝关节股骨和胫骨内外侧骨髓损

伤(bone marrow lesions, BMLs)、软骨缺损或变薄、骨赘、韧带损伤、滑膜增厚、关节腔积液、半月板损伤变性及腘窝囊肿等。基于 MRI 评估 KOA 病变程度的标准,比较有影响力的是全膝关节核磁共振成像评分标准和波士顿-利兹膝关节炎评分标准<sup>[29-30]</sup>,这 2 个标准所纳入的评估指标几乎涵盖了所有涉及 KOA 的组织变化。KOA 最常见的特征是软骨缺损和骨赘形成,而韧带异常最少见。BMLs 与膝关节疼痛有明显相关性,BMLs 面积增大,膝关节疼痛随之加重,反之则膝关节疼痛减轻<sup>[31-32]</sup>,但其具体机制仍待研究。有研究<sup>[33-34]</sup>通过微阵列技术对比分析了取自膝关节置换过程中的 BMLs 和正常软骨下骨的区别,结果显示在 BMLs 区域中多个分子水平通道被激活,参与了血管神经再生及组织重建,整个过程中可能与骨髓组织感知痛觉神经传导更加敏感有关。有研究<sup>[35]</sup>显示,相对于正常膝关节,内侧和外侧髌股关节中 BMLs 会增加膝关节疼痛的概率。Cotofana 等<sup>[36]</sup>的研究结果显示,股骨和胫骨软骨下骨裸露现象与疼痛有关,特别是负重区中心存在中度以上骨缺损造成的软骨下骨裸露时疼痛更加明显,股胫关节至少有一个软骨下骨裸露区(denuded areas of subchondral bone, DAB)的患者比没有 DAB 者存在更明显的中度至重度负重性膝关节疼痛;尤其当负重区中心区域存在 10% 以上的 DAB 时,膝关节疼痛更明显;此外,与软骨内骨赘型 DAB 相比,软骨缺失型 DAB 更能引起膝关节疼痛。Magnusson 等<sup>[37]</sup>研究了 MRI 改变与早期 KOA 疼痛的关系,结果发现半月板挤压、全层软骨缺失及骨赘形成与膝关节疼痛有关。Macfarlane 等<sup>[38]</sup>研究了 KOA 疼痛与 MRI 表现的关系,结果发现半月板根部撕裂与膝关节疼痛增加有关。Sayre 等<sup>[39]</sup>研究了 122 名 KOA 患者 MRI 动态改变与 KOA 疼痛的严重程度及进展的关系,结果发现骨赘和软骨下硬化与疼痛严重程度有关,而疼痛的进展与骨赘和软骨缺损有关;认为只有当无血管神经组织的软骨发展到严重或全层缺损而造成软骨下骨的暴露面积扩大,才会产生疼痛。

**2.2 滑膜炎** 另一个与 KOA 疼痛相关的指标为滑膜炎,并且随着滑膜炎的加重,膝关节疼痛也随之加重。研究<sup>[16]</sup>显示,滑膜炎评分越高,患者膝关节疼痛越严重。Baker 等<sup>[40]</sup>采用 1.5T MRI 增强技术检查了 454 例 KOA 患者,在调整了年龄、性别、体质量指数及

BMLs 等因素后,发现在主诉疼痛的 KOA 患者中有 80% 的患者患有滑膜炎,且发生疼痛的风险是无滑膜炎患者的 9.2 倍,即使在无放射学 KOA 改变的患者中滑膜炎也会增加膝关节疼痛的概率。O'neill 等<sup>[33-34]</sup>于症状性 KOA 患者的关节腔内注射 80 mg 甲基强的松龙后,对患者膝关节行含钆造影剂的增强 MRI 检查(该检查可以很好地区分滑膜的炎症和渗出液且能清楚显示滑膜的外观,是识别滑膜炎的最佳方法)并记录滑膜组织体积(synovial tissue volume, STV);结果显示,疼痛减轻的 KOA 患者的 STV 减小、滑膜炎减轻;而在 6 个月内疼痛复发的 KOA 患者的 STV 体积增加、滑膜炎症状加重,这说明滑膜炎与膝关节疼痛关系密切。滑膜炎导致 KOA 疼痛的机制可能是通过炎性介质或细胞因子激活敏化感觉神经,或通过滑膜增厚或渗出增加机械性刺激痛觉感受器等途径引起疼痛,目前滑膜炎介导的疼痛机制尚不清楚。髌下脂肪垫(infra-patellar fat pad, IPFP)属于膝关节内、滑膜外的特殊脂肪组织,与关节滑膜有密切的关系,该组织中的脂肪细胞被证明是炎症因子和关节内瘦素分泌的重要来源。此外,IPFP 富含血管并受伤害性神经纤维支配,这表明它可能与 KOA 疼痛有关<sup>[41]</sup>。有研究<sup>[42]</sup>认为,面积较大的 IPFP 通过减震机制可以防止关节软骨损害的加重,从而减轻疼痛。Steidle-Kloc 等<sup>[42]</sup>的研究结果显示,IPFP 的大小与 KOA 疼痛无关,不建议通过手术减少 IPFP 的体积来改善 KOA 疼痛症状。

**2.3 气候变化** 多数 KOA 患者的关节疼痛会因寒冷、潮湿等气候环境变化而加重。但是,目前国内有关膝关节疼痛与气候变化的关系以及气候变化引起疼痛加重的具体机制的研究较少。早在 18 世纪, KOA 患者可因疼痛加重预测天气变化尤其是暴风雪这一现象就引起相关学者的注意,但当时受限于方法学的限制而研究进展缓慢<sup>[43]</sup>。1948 年瑞典隆德大学 Edström 等<sup>[44]</sup>在相对恒定的温度和湿度(32℃, 35%)的病房里治疗 KOA 患者,并观察到在这种相对较干热的环境下,受累关节周围的肿胀及疼痛症状明显减轻。这是较早研究气候环境对关节影响的文献。1963 年 Zhao 等<sup>[45]</sup>在温度、湿度及气压可控的房间里证实了湿度增加和气压增大可以使 KOA 患者疼痛增加。据统计这种因温度、湿度及气压变化而使疼痛加重的现象约影响了 2/3 的 KOA 患者,类似的现象也

常见于其他慢性疾病如类风湿关节炎、痛风及纤维肌痛综合征等<sup>[46-47]</sup>。

在寒冷气候下湿度增加可加重关节疼痛,且老年女性及易焦虑的患者更容易受气候影响。有研究<sup>[48-50]</sup>认为,温度及湿度的变化能引起受累膝关节周围组织的扩张和收缩,从而引发疼痛;低温可以引起关节液黏度增高,使其流动性降低,导致关节僵硬,使关节对机械性疼痛刺激更加敏感;气压增高促使关节液通过关节缺损处挤出,引起关节僵硬和疼痛;环境的变化会影响患者的心情,影响患者对疼痛的感知度。疼痛处于波动状态下的患者,罹患抑郁、焦虑或情感障碍的风险比疼痛持续稳定者更大;KOA 会造成患者社会孤立风险增加约 1.47 倍。Peultier 等<sup>[51]</sup>研究发现,气压每增加 1 kPa 可以使疼痛增加 1.02 倍,而降雨、温度的变化与疼痛无关;并认为其可能的机制为施加在软骨细胞上的静水压力通过改变细胞形态而诱导白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  的高表达,而这种致痛性因子可以通过细胞途径加重疼痛。气压增加还可以引起女性 KOA 患者手部疼痛<sup>[52]</sup>。Mcalindon 等<sup>[53]</sup>研究发现,气压增加可使疼痛增加,虽然患者在正常生活中无法感知到气压的变化,但是因为天气的变化如降雨等与气压变化密切相关。Azzouzi 等<sup>[54]</sup>的研究表明,在冬季,湿度与疼痛有关;在夏季,温度及气压与疼痛有关,而在春季湿度、温度和气压则与疼痛无关。Savage 等<sup>[55]</sup>的研究表明,阳光充足及湿度的降低可以有效缓解病情。Moss 等<sup>[56]</sup>的研究结果显示,神经活跃型 KOA 患者存在广泛的疼痛过敏,其临床症状可以明显受到气候的影响。Wright<sup>[57]</sup>的研究也发现, KOA 患者存在广泛的冷痛觉过敏。而 Ferreira 等<sup>[58]</sup>研究发现 KOA 患者疼痛加重与温度、湿度、气压及降雨无相关性。Fu 等<sup>[59]</sup>研究发现,仅髌关节疼痛与每日温度变化有关,而与温度、湿度、气压及降雨无关。Jena 等<sup>[60]</sup>研究发现,因关节或背部疼痛而就诊的患者与雨天无明确相关性,可能需要进一步深入研究。Timmermans 等<sup>[61]</sup>的研究结果显示, KOA 患者相比于正常人户外活动更少,温度和湿度对 KOA 患者户外活动时间及强度有影响,但天气变化对正常人群的户外活动影响更大,而 KOA 患者反而受其影响更小。

### 3 小结

目前 KOA 疼痛的具体机制尚未完全阐明,临床

上与疼痛症状有关的影像学特征及 KOA 疼痛的相关影响因素是研究的热点。今后应以更广阔的视角和更加细致深入的研究进一步明确 KOA 疼痛机制,从而更好地为 KOA 防治提供更多的参考依据。

### 参考文献

- [1] HUNTER D J, BIERMA - ZEINSTRAS. Osteoarthritis[J]. Lancet, 2019, 393(10182): 1745 - 1759.
- [2] LI D, LI S, CHEN Q, et al. The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in relation to age, sex, area, region, and body mass index in china; a systematic review and meta - analysis[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7: 304.
- [3] TANG X, WANG S, ZHAN S, et al. The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in china: results from the china health and retirement longitudinal study[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(3): 648 - 653.
- [4] JANG S, LEE K, JU J H. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2619.
- [5] QUINN R H, MURRAY J N, PEZOLD R, et al. Surgical management of osteoarthritis of the knee[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2018, 26(9): e191 - e193.
- [6] MCGRORY B, WEBER K, LYNOTT J A, et al. American academy of orthopaedic surgeons. The american academy of orthopaedic surgeons evidence - based clinical practice guideline on surgical management of osteoarthritis of the knee[J]. J Bone Joint Surg Am, 2016, 98(8): 688 - 692.
- [7] SPROUSE R A, HARRIS G D, SPROUSE G D E. A practical approach to knee OA[J]. J Fam Pract, 2020, 69(7): 327 - 334.
- [8] KOLASINSKI S L, NEOGI T, HOCHBERG M C, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72(2): 220 - 233.
- [9] BANNURU R R, OSANI M C, VAYSIBROT E E, et al. OARSIS guidelines for the non - surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2019, 27(11): 1578 - 1589.
- [10] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705 - 715.
- [11] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 中国骨关节炎疼痛管理临床实践指南(2020 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2020, 40(8): 469 - 476.
- [12] 秦迪, 李石伦, 郑占乐, 等. 膝关节骨关节炎病因与关节软骨磨损的相关性研究[J]. 河北医科大学学报, 2016, 37(2): 227 - 229.
- [13] MORGAN M, THAI J, NAZEMIAN V, et al. Changes to the activity and sensitivity of nerves innervating subchondral bone contribute to pain in late - stage osteoarthritis[J]. Pain, 2022, 163(2): 390 - 402.
- [14] ASHRAFI M, KUHN K A, WEISMAN M H. The arthritis connection to inflammatory bowel disease (IBD): why has it taken so long to understand it? [J]. RMD Open, 2021, 7(1): e001558.
- [15] VINCENT T L. Peripheral pain mechanisms in osteoarthritis[J]. Pain, 2020, 161 Suppl 1(1): S138 - S146.
- [16] O' NEILL T W, FELSON D T. Mechanisms of Osteoarthritis (OA) Pain[J]. Curr Osteoporos Rep, 2018, 16(5): 611 - 616.
- [17] BHARDE S, CAXARIA S, DELL' ACCIO F, et al. Update on pain in arthritis[J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2021, 15(2): 99 - 107.
- [18] 郑义, 康凯, 王智杰, 等. 中枢敏化及其对膝关节骨关节炎临床治疗的影响[J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2020, 6(4): 243 - 247.
- [19] IUAMOTO L R, ITO F L K, TOMÉ T A, et al. Effects of neuroplasticity in people with knee osteoarthritis: a systematic review of the literature[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(3): e28616.
- [20] KOH J L. CORR Insights®: radiographic severity may not be associated with pain and function in glenohumeral arthritis[J]. Clin Orthop Relat Res, 2022, 480(2): 364 - 366.
- [21] LAWRENCE J S, BREMNER J M, BIER F. Osteo - arthrosis. Prevalence in the population and relationship between symptoms and x - ray changes[J]. Ann Rheum Dis, 1966, 25(1): 1 - 24.
- [22] MALFAIT A M, MILLER R E, MILLER R J. Basic mechanisms of pain in osteoarthritis: experimental observations and new perspectives[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2021, 47(2): 165 - 180.
- [23] O' NEILL T W, MCCABE P S, MCBETH J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2018, 32(2): 312 - 326.
- [24] SYX D, TRAN P B, MILLER R E, et al. Peripheral mechanisms contributing to osteoarthritis pain[J]. Curr Rheumatol Rep, 2018, 20(2): 9.
- [25] TROUVIN A P, PERROT S. Pain in osteoarthritis. Implications for optimal management[J]. Joint Bone Spine, 2018, 85(4): 429 - 434.

- [26] NEWMAN S, AHMED H, REHMATULLAH N. Radiographic vs. MRI vs. arthroscopic assessment and grading of knee osteoarthritis – are we using appropriate imaging? [J]. *J Exp Orthop*, 2022, 9(1):2.
- [27] COSTA D, CRUZ E B, SILVA C, et al. Factors associated with clinical and radiographic severity in people with osteoarthritis: a cross – sectional population – based study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:773417.
- [28] KOHN M D, SASSOON A A, FERNANDO N D. Classifications in brief: kellygren – lawrence classification of osteoarthritis [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2016, 474(8):1886 – 1893.
- [29] JOSEPH G B, MCCULLOCH C E, NEVITT M C, et al. Machine learning to predict incident radiographic knee osteoarthritis over 8 Years using combined MR imaging features, demographics, and clinical factors: data from the Osteoarthritis Initiative [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30(2):270 – 279.
- [30] HUNTER D J, LO G H, GALE D, et al. The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis MRI and the validity of bone marrow lesion assessment: BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(2):206 – 211.
- [31] VINA E R, KWONG C K. Epidemiology of osteoarthritis: literature update [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(2):160 – 167.
- [32] KUTTAPITIYA A, ASSI L, LAING K, et al. Microarray analysis of bone marrow lesions in osteoarthritis demonstrates upregulation of genes implicated in osteochondral turnover, neurogenesis and inflammation [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(10):1764 – 1773.
- [33] O'NEILL T W, PARKES M J, MARICAR N, et al. Synovial tissue volume: a treatment target in knee osteoarthritis (OA) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(1):84 – 90.
- [34] MARICAR N, PARKES M J, CALLAGHAN M J, et al. Structural predictors of response to intra – articular steroid injection in symptomatic knee osteoarthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1):88.
- [35] STEFANIK J J, GROSS K D, GUERMAZI A, et al. The relation of MRI – detected structural damage in the medial and lateral patellofemoral joint to knee pain: the multicenter and framingham osteoarthritis studies [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(4):565 – 570.
- [36] COTOFANA S, WYMAN B T, BENICHO O, et al. Relationship between knee pain and the presence, location, size and phenotype of femorotibial denuded areas of subchondral bone as visualized by MRI [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(9):1214 – 1222.
- [37] MAGNUSSON K, TURKIEWICZ A, KUMM J, et al. Relationship between magnetic resonance imaging features and knee pain over six years in knees without radiographic osteoarthritis at baseline [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2021, 73(11):1659 – 1666.
- [38] MACFARLANE L A, YANG H, COLLINS J E, et al. Associations among meniscal damage, meniscal symptoms and knee pain severity [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(6):850 – 857.
- [39] SAYRE E C, GUERMAZI A, ESDAILE J M, et al. Associations between MRI features versus knee pain severity and progression: data from the vancouver longitudinal study of early knee osteoarthritis [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(5) [2021 – 12 – 04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28472071/>.
- [40] BAKER K, GRAINGER A, NIU J, et al. Relation of synovitis to knee pain using contrast – enhanced MRIs [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(10):1779 – 1783.
- [41] ECKSTEIN F, WIRTH W, CULVENOR A G. Osteoarthritis year in review 2020: imaging [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(2):170 – 179.
- [42] STEIDLE – KLOC E, CULVENOR A G, DÖRRENBURG J, et al. Relationship between knee pain and infrapatellar fat pad morphology: a within – and between – person analysis from the osteoarthritis initiative [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 70(4):550 – 557.
- [43] ABHISHEK A, RODDY E, DOHERTY M. Gout – a guide for the general and acute physicians [J]. *Clin Med (Lond)*, 2017, 17(1):54 – 59.
- [44] EDSTRÖM G, LUNDIN G, WRAMNER T. Investigations into the effect of hot, dry microclimate on peripheral circulation, etc, in arthritic patients [J]. *Ann Rheum Dis*, 1948, 7(2):76 – 82.
- [45] ZHAO D, CHENG J, BAO P, et al. Effect of ambient temperature on outpatient admission for osteoarthritis and rheumatoid arthritis in a subtropical Chinese city [J]. *BMC Public Health*, 2022, 22(1):172.
- [46] ZIADÉ N, BOUZAMEL M, MRAD – NAKHLÉ M, et al. Prospective correlational time – series analysis of the influence of weather and air pollution on joint pain in chronic rheumatic diseases [J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(10):3929 – 3940.

70(10/12):1129-1139.

- [28] GAO Y H, ZHAO C W, LIU B, et al. An update on the association between metabolic syndrome and osteoarthritis and on the potential role of leptin in osteoarthritis[J/OL]. *Cytokine*, 2020, 129 [2021-9-13]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043466620300594?via%3Dihub>.
- [29] RATHBUN A M, STUART E A, SHARDELL M, et al. Dynamic effects of depressive symptoms on osteoarthritis knee pain[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 70(1): 80-88.
- [30] JOHNSON A J, LAFFITTE NODARSE C, PERAZA J A, et al. Psychological profiles in adults with knee OA-related

pain: a replication study[J/OL]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2021, 13 [2022-01-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8664321/>.

- [31] BANNURU R R, OSANI M C, VAYSBROT E E, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(11): 1578-1589.
- [32] LENTZ T A, GEORGE S Z, MANICKAS-HILL O, et al. What general and pain-associated psychological distress phenotypes exist among patients with hip and knee osteoarthritis? [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2020, 478(12): 2768-2783.

(收稿日期: 2021-10-23 本文编辑: 吕宁)

(上接第 56 页)

- [47] WENDT M, NOVAK C B, ANASTAKIS D J. Prevalence of cold sensitivity in upper extremity nerve compression syndromes[J]. *J Hand Surg Eur Vol*, 2018, 43(3): 282-285.
- [48] TIMMERMANS E J, VAN DER PAS S, SCHAAP L A, et al. Self-perceived weather sensitivity and joint pain in older people with osteoarthritis in six European countries: results from the European Project on Osteoarthritis (EPOSA)[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2014, 15: 66.
- [49] DE KONING E J, TIMMERMANS E J, VAN SCHOOR N M, et al. EPOSA Group. Within-Person pain variability and mental health in older adults with osteoarthritis: an analysis across 6 European cohorts[J]. *J Pain*, 2018, 19(6): 690-698.
- [50] SIVIERO P, VERONESE N, SMITH T, et al. EPOSA research group. Association between osteoarthritis and social isolation: data from the EPOSA study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2020, 68(1): 87-95.
- [51] PEULTIER L, LION A, CHARY-VALCKENAERE I, et al. Influence of meteorological elements on balance control and pain in patients with symptomatic knee osteoarthritis[J]. *Int J Biometeorol*, 2017, 61(5): 903-910.
- [52] BONGERS J, VANDENNEUCKER H. The influence of weather conditions on osteoarthritis and joint pain after prosthetic surgery[J]. *Acta Orthop Belg*, 2020, 86(1): 1-9.
- [53] MCALINDON T, FORMICA M, SCHMID C H, et al. Changes in barometric pressure and ambient temperature influence osteoarthritis pain[J]. *Am J Med*, 2007, 120(5): 429-434.
- [54] AZZOUZI H, ICHCHOU L. Seasonal and weather effects on rheumatoid arthritis: myth or reality? [J/OL]. *Pain Res Manag*, 2020 [2021-12-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32963656/>.

nih.gov/32963656/.

- [55] SAVAGE E M, MCCORMICK D, MCDONALD S, et al. Does rheumatoid arthritis disease activity correlate with weather conditions? [J]. *Rheumatol Int*, 2015, 35(5): 887-890.
- [56] MOSS P, BENSON H A E, WILL R, et al. Patients with knee osteoarthritis who score highly on the paindetect questionnaire present with multimodality hyperalgesia, increased pain, and impaired physical function[J]. *Clin J Pain*, 2018, 34(1): 15-21.
- [57] WRIGHT A, BENSON H A E, WILL R, et al. Cold pain threshold identifies a subgroup of individuals with knee osteoarthritis that present with multimodality hyperalgesia and elevated pain levels[J]. *Clin J Pain*, 2017, 33(9): 793-803.
- [58] FERREIRA M L, ZHANG Y, METCALF B, et al. The influence of weather on the risk of pain exacerbation in patients with knee osteoarthritis - a case-crossover study[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(12): 2042-2047.
- [59] FU K, METCALF B, BENNELL K L, et al. Association of weather factors with the risk of pain exacerbations in people with hip osteoarthritis[J]. *Scand J Rheumatol*, 2021, 50(1): 68-73.
- [60] JENA A B, OLENSKI A R, MOLITOR D, et al. Association between rainfall and diagnoses of joint or back pain: retrospective claims analysis[J]. *BMJ*, 2017, 359: j5326.
- [61] TIMMERMANS E V J, VAN DER PAS S, DENNISON E V M, et al. EPOSA research group. The influence of weather conditions on outdoor physical activity among older people with and without osteoarthritis in 6 European countries[J]. *J Phys Act Health*, 2016, 13(12): 1385-1395.

(收稿日期: 2022-01-14 本文编辑: 时红磊)