

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.23.008  
文章编号: 1005-8982 (2021) 23-0045-04

综述

## 骨关节炎疼痛相关危险因素研究进展\*

徐波, 邢润麟, 茆军, 张农山, 李晓辰, 张力, 肖延成, 吴鹏, 王培民  
(南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029)

**摘要:** 疼痛是骨关节炎最突出的症状, 也是一种复杂、多因素的生理现象。该综述主要从影响疼痛的相关危险因素进行简要概述。疼痛不仅与关节结构损伤有关, 遗传、环境(肥胖)、心理和神经等因素均具有重要作用。每一个因素可单独发挥其作用, 也能与其他因素混合, 从而导致复杂性疼痛, 这可以部分解释目前现有治疗方法疗效均不佳的现象。确定骨关节炎疼痛的危险因素, 有助于准确鉴定疼痛表型, 为骨关节炎疼痛患者的个体化干预提供可能。该文对骨关节炎疼痛的相关危险因素的研究报道做一综述。

**关键词:** 骨关节炎; 疼痛; 危险因素

**中图分类号:** R684.3

**文献标识码:** A

## Research progress on pain related risk factors of osteoarthritis\*

Bo Xu, Run-lin Xing, Jun Mao, Nong-shan Zhang, Xiao-chen Li, Li Zhang,  
Yan-cheng Xiao, Peng Wu, Pei-min Wang  
(Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

**Abstract:** Pain is the most prominent symptom of osteoarthritis. Pain sensation is a complex and multifactorial physiological phenomenon. This review mainly summarizes the related risk factors that affect pain. Pain is not only related to joint structure damage, genetic, environmental (obesity), psychological and neurological factors have an important role. Each factor can act alone or be combined with other factors to create complex pain, which may partly explain why current treatments are ineffective. Determining the risk factors of osteoarthritis pain is helpful to accurately identify the pain phenotype and provide the possibility of individualized intervention for patients with osteoarthritis pain.

**Keywords:** osteoarthritis; pain; risk factors

骨关节炎 (Osteoarthritis, OA) 是临床最常见的关节疾病之一, 是导致关节慢性功能障碍的常见原因<sup>[1]</sup>。疼痛是骨关节炎最突出的症状, 也是促使患者就诊的主要原因<sup>[2]</sup>。如何有效控制疼痛一直是骨关节炎治疗的巨大挑战, 具有重要的临床意义。疼痛体验是一种复杂的现象, 受心理、神经等多方面因素影响。导致骨关节炎疼痛的确切病因和机制尚不清楚, 本研究通过文献检索, 回顾并整

理与骨关节炎疼痛相关的研究报道, 总结与骨关节炎疼痛相关的危险因素, 以期为临床有效治疗骨关节炎提供思路。

### 1 骨关节炎疼痛相关危险因素

#### 1.1 遗传因素

临床发现个体间疼痛体验存在较大差异, 这可能是因为个体间疼痛敏感性存在较大差异, 遗

收稿日期: 2021-05-06

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81774334); 江苏省中医药领军人才项目 (No: SLJ0207); 江苏省研究生科研创新计划 (No: KY - CX19\_1193)

[通信作者] 王培民, E-mail: drwpm@163.com

传因素在其中发挥重要作用<sup>[3]</sup>。早期流行病学研究表明,疼痛敏感性本身是可遗传的,不同特征疼痛的遗传率在9%~60%<sup>[4]</sup>。其中,ZHAI等<sup>[5]</sup>通过研究估计膝关节疼痛的遗传概率为44%。多种基因被发现与疼痛状态相关,但在不同人群和不同疼痛条件下存在较大差异,除遗传学研究中样本大小、疼痛定义等原因之外,骨关节炎复杂的疼痛表型也是重要的干预因素<sup>[6]</sup>。近年来,全基因组关联研究在识别疾病风险等位基因方面取得了突破性进展,然而在人类疼痛方面的研究却一直落后于其他领域。

目前,有6个基因被证实与骨关节炎疼痛相关: *COMT*、*SCN9A*、*TRPV1*、*P2X7*、*PCSK6* 和 *TACRI*<sup>[7-12]</sup>。研究发现,在髌部骨关节炎患者中,*COMT*基因存在一种能降低儿茶酚胺降解酶活性的常见基因突变,这与髌部疼痛密切相关。但研究者没找到该基因与膝关节疼痛的相关性<sup>[7]</sup>。*SCN9A*是一种能编码电压门控钠离子通道的基因,对疼痛相关信号的传递至关重要。在一项含578例骨关节炎患者的研究中,该基因被证明与疼痛相关<sup>[8]</sup>,这在另一项更大规模的研究中得到了证实<sup>[9]</sup>。最近的研究表明,*TACRI*基因与关节结构破坏之间有相关性,并在其他研究中得到了重复性验证<sup>[10]</sup>。遗传因素是骨关节炎发病的重要因素,因此从表观遗传和易感基因两方面对骨关节炎疼痛的发生机制进行更深入研究,有望为骨关节炎疼痛的治疗带来革命性改变。

### 1.2 关节结构损伤

骨关节炎疼痛通常被认为是关节周围局部组织损伤引起的伤害性疼痛。骨关节炎的病理改变主要发生在无神经和血管分布的软骨组织,该软骨组织不会直接产生疼痛,疼痛感觉的产生更可能来自于软骨组织损伤释放的碎屑或其他化学物质<sup>[13]</sup>。软骨下骨、邻近骨膜、滑膜、关节周围韧带、关节囊等均有丰富的神经支配,神经纤维可将外周疼痛信号传递至脊髓。

然而,某项影像学研究已报道骨关节炎的影像学改变与疼痛严重程度并不存在线性关系<sup>[14]</sup>。一项系统性文献回顾发现,15%~76%的膝关节疼痛患者存在影像学改变,15%~81%的影像学骨关节炎患者存在膝关节疼痛,这可能是因为X射线对引起疼痛的潜在病理改变不敏感<sup>[15]</sup>。最近的一篇文献综

述表明,21项研究中只有13项发现骨关节炎疼痛与MRI表现存在相关性,除了骨髓水肿和渗出性滑膜炎之外<sup>[16]</sup>,其他关节结构性损伤和疼痛之间的证据水平有限,甚至相互矛盾。以上证据表明,关节结构的损伤是骨关节炎疼痛的危险因素之一,但并不起决定性作用。尽管如此,临床治疗时应同样重视关节结构损伤的阻断和修复,如积极控制关节炎症反应、保护软骨、矫正关节力学结构等。

### 1.3 肥胖/炎症

纵向研究的证据表明,肥胖(甚至在儿童时期)是慢性疼痛发展的一个重要风险因素,这表明肥胖更可能是疼痛的原因而不是后果。脂肪组织被认为是一种重要的内分泌器官,负责产生和释放促炎细胞因子、脂肪因子。肥胖患者体内的细胞因子和炎症标志物显著增加,如C反应蛋白、白细胞介素、肿瘤坏死因子、瘦素等<sup>[17]</sup>。炎症被逐渐证明是联系肥胖与疼痛的关键环节。

机械负荷的增加也是联络肥胖和疼痛的潜在机制之一,尤其是下肢的机械负荷。在膝关节骨关节炎患者中,1级或2级以上肥胖的人有更大的膝关节应力峰值<sup>[18]</sup>,体重减轻已被证明能有效降低膝关节应力。关节应力的增加可导致异常的生物力学环境,因此在肥胖患者中可观察到更大的结构损伤。组织损伤的破坏产物也可触发炎症标志物的释放,这些生物标志物水平的升高导致疼痛程度的加重,进而刺激更多炎症标志物的释放<sup>[19]</sup>。越来越多的证据表明,炎症可导致神经兴奋的阈值降低,并增强痛觉感受器对阈上刺激的反应,随后发展为中枢神经系统敏化<sup>[20]</sup>。肥胖已经成为全球严重的公共卫生问题,不仅对成年人有危害,对儿童健康同样是一种威胁,虽然肥胖与疼痛关系的具体机制仍不完全明确,但减轻体重已被证明能有效改善疼痛,所以控制体重也需要骨关节炎患者的重点关注。

### 1.4 神经因素

多项研究表明骨关节炎疼痛属于神经病理性疼痛,周围和中枢敏化的相互作用是其潜在机制<sup>[21]</sup>。关节损伤和炎症可导致相关介质的释放,使初级传入神经元敏化,降低阈值并增加周围痛觉感受器对阈上刺激的反应程度(外周敏化)<sup>[22]</sup>。因此,在敏化状态下,正常的关节运动也可引起疼

痛,异常的机械刺激则可导致过度的疼痛反应。外周神经活动的增加进一步导致中枢神经系统对疼痛处理的改变,包括对外周输入更敏感、背根神经元接受域的扩大,以及大脑皮层的激活、敏化和修饰(中枢敏化)<sup>[23]</sup>。研究者使用定量感觉测试分析和功能磁共振成像证实骨关节炎患者确实存在中枢敏化<sup>[24]</sup>。骨关节炎中枢敏化的存在可能预示着疼痛程度更严重、持续时间更长、范围更大,传统镇痛药不能有效控制这些症状。因此,更深入透彻地研究中枢敏化机制、开发特异性靶向药物,对骨关节炎疼痛及其他疾病疼痛的治疗具有重要意义。

### 1.5 心理因素

心理因素已被证明是骨关节炎疼痛的关键驱动因素。抑郁和灾难化情绪与疼痛严重程度的增加、疼痛阈值的降低、对治疗的低反应性存在正相关性。心理因素通过行为、认知、神经生理学等多种相互作用途径对疼痛产生影响,其具体机制可能包括中枢神经系统对疼痛的处理功能障碍、基因易感性等<sup>[25]</sup>。多项研究表明,术前存在抑郁和对疼痛敏感的骨关节炎患者,在全膝关节置换术后更有可能出现高疼痛评分<sup>[26]</sup>。由于疼痛和心理因素的相互作用关系,目前并不能确定它们之间的因果关系,有待进一步研究。

## 2 疼痛表型分类

近年来,已经有多项对骨关节炎表型的研究。一项涉及 24 项研究的系统综述表明,基于研究中提出的关键变量,存在 6 种骨关节炎表型:慢性疼痛(中枢敏化、炎症、代谢综合征、骨与软骨代谢、异常机械负荷,以及轻微关节疾病<sup>[27]</sup>。DEVEZA 等<sup>[28]</sup>通过回顾 34 项观察性研究以鉴定 K 型骨关节炎表型,较差的临床预后与疼痛敏感、抑郁、影像学改变、BMI、肌肉力量、炎症相关。尽管骨关节炎的病理机制与疼痛的产生机制是否相同仍然是未知的,但表型的鉴定仍然可为临床针对不同亚型提供更为准确、有效的治疗。

从临床角度出发,鉴定骨关节炎疼痛表型并根据其表型进行治疗具有重要意义。虽然根据骨关节炎疼痛特征来识别疼痛表型尚无一致意见,但已有研究基于单一疼痛维度和横断面研究设计来识别疼痛表型。研究中最常见的观察对象是:

心理因素、疼痛敏感性、合并症和肥胖<sup>[28]</sup>,但对结构性因素以及包括上述因素在内的多个疼痛维度的研究却很少。迄今为止,只有一项横断面研究在多个疼痛维度中确定 K 型骨关节炎的 4 种疼痛表型:高水平合并症、膝关节高度敏感性、严重的心理压力及轻微的关节疾病<sup>[29]</sup>。此研究通过影像学观察评估结构改变,但未发现与骨关节炎疼痛相关的 MRI 改变,如渗出性滑膜炎<sup>[31]</sup>。骨关节炎发病机制的复杂性及其对其机制缺乏深入透彻的理解,均给准确鉴定骨关节炎表型和疼痛表型带来巨大挑战。目前尚无鉴定骨关节炎疼痛表型的核心数据,尽管遗传因素在疼痛发生中起重要作用,但临床治疗上更关注后天可以干预的因素。因此,关节结构、神经和心理因素对骨关节炎表型的识别至关重要。

## 3 小结

目前,临床针对骨关节炎的治疗主要是控制疼痛。非甾体类抗炎药一直是控制骨关节炎疼痛的主要药物,但这些药物作用效果不明显。关节内糖皮质激素注射和关节置换术在骨关节炎治疗中也发挥重要作用,两者都侧重于干预疼痛的外周机制,但临床发现上述治疗措施常常不能有效控制疼痛,很多骨关节炎患者在髋关节和膝关节置换术后仍然存在疼痛症状。减轻体重可以降低骨关节炎的发生风险,有效控制疼痛。随着人们对骨关节炎疼痛心理和神经因素了解的不断增加,认知行为疗法和疼痛应对技能训练引起越来越多的关注。此外,干预中枢神经系统已被证明可有效改善骨关节炎患者疼痛,如抗抑郁药物,但并非所有骨关节炎疼痛患者均存在中枢敏化。进一步探索骨关节炎疼痛发生机制,认识遗传、心理、神经等因素的重要作用,将有助于准确识别骨关节炎患者的疼痛表型,从而为有效的个性化治疗提供可能。

### 参 考 文 献 :

- [1] 王斌,邢丹,董圣杰,等.中国膝骨关节炎流行病学和疾病负担的系统评价[J].中国循证医学杂志,2018,18(2):134-142.
- [2] VINA E R, KWONG C K. Epidemiology of osteoarthritis: literature update[J]. Curr Opin Rheumatol, 2018, 30(2): 160-167.
- [3] FILLINGIM R B, WALLACE M R, HERBSTMAN D M, et al. Genetic contributions to pain: a review of findings in humans[J]. Oral Dis, 2008, 14(8): 673-682.

- [4] NIELSEN C S, STUBHAUG A, PRICE D D, et al. Individual differences in pain sensitivity: genetic and environmental contributions[J]. *Pain*, 2008, 136(1/2): 21-29.
- [5] ZHAI G J, STANKOVICH J, DING C H, et al. The genetic contribution to muscle strength, knee pain, cartilage volume, bone size, and radiographic osteoarthritis: a sibpair study[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(3): 805-810.
- [6] HOCKING L J, MORRIS A D, DOMINICZAK A F, et al. Heritability of chronic pain in 2195 extended families[J]. *Eur J Pain*, 2012, 16(7): 1053-1063.
- [7] NEOGI T, SONI A, DOHERTY S A, et al. Contribution of the COMT Val158Met variant to symptomatic knee osteoarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(1): 315-317.
- [8] REIMANN F, COX J J, BELFER I, et al. Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in SCN9A[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(11): 5148-5153.
- [9] VALDES A M, ARDEN N K, VAUGHN F L, et al. Role of the Nav1.7 R1150W amino acid change in susceptibility to symptomatic knee osteoarthritis and multiple regional pain[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63(3): 440-444.
- [10] WARNER S C, WALSH D A, LASLETT L L, et al. Pain in knee osteoarthritis is associated with variation in the neurokinin 1/substance P receptor (TACR1) gene[J]. *Eur J Pain*, 2017, 21(7): 1277-1284.
- [11] MALFAIT A M, SEYMOUR A B, GAO F, et al. A role for PACE4 in osteoarthritis pain: evidence from human genetic association and null mutant phenotype[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(6): 1042-1048.
- [12] SORGE R E, TRANG T, DORFMAN R, et al. Genetically determined P2X7 receptor pore formation regulates variability in chronic pain sensitivity[J]. *Nat Med*, 2012, 18(4): 595-599.
- [13] NIJS J, MALFLIET A, ICKMANS K, et al. Treatment of central sensitization in patients with 'unexplained' chronic pain: an update[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(12): 1671-1683.
- [14] BARBOUR K E, SAGAWA N, BOUDREAU R M, et al. Knee osteoarthritis and the risk of medically treated injurious falls among older adults: the health ABC study[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2019, 71(7): 865-874.
- [15] NEOGI T. Structural correlates of pain in osteoarthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2017, 107(5): 75-78.
- [16] HUNTER J D, ZHANG W, CONAGHAN P G, et al. Systematic review of the concurrent and predictive validity of MRI biomarkers in OA[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19(5): 557-588.
- [17] VUOLTEENAHO K, KOSKINEN A, MOILANEN E. Leptin-a link between obesity and osteoarthritis. applications for prevention and treatment[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014, 114(1): 103-108.
- [18] MESSIER S P, PATER M, BEAVERS D P, et al. Influences of alignment and obesity on knee joint loading in osteoarthritic gait[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(7): 912-917.
- [19] HAN J, WANG W Z, QU C J, et al. Role of inflammation in the process of clinical kashin-beck disease: latest findings and interpretations[J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(11): 853-860.
- [20] NEOGI T, GUERMAZI A, ROEMER F, et al. Association of joint inflammation with pain sensitization in knee osteoarthritis: the multicenter osteoarthritis study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(3): 654-661.
- [21] AKINCI A, AL S M, CHANG M H, et al. Predictive factors and clinical biomarkers for treatment in patients with chronic pain caused by osteoarthritis with a central sensitisation component[J]. *Int J Clin Pract*, 2016, 70(1): 31-44.
- [22] STEEN P P, NEOGI T, MAGNUSSON K, et al. Peripheral and central sensitization of pain in individuals with hand osteoarthritis and associations with self-reported pain severity[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(7): 1070-1077.
- [23] SONI A, WANIGASEKERA V, MEZUE M, et al. Central sensitization in knee osteoarthritis: relating presurgical brainstem neuroimaging and pain DETECT-based patient stratification to arthroplasty outcome[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(4): 550-560.
- [24] PERROT S. Osteoarthritis pain[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2015, 29(1): 90-97.
- [25] GOESLING J, CLAUW D J, HASSETT A L. Pain and depression: an integrative review of neurobiological and psychological factors[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2013, 15(12): 421.
- [26] WYLDE V, TRELA-LARSEN L, WHITEHOUSE M R, et al. Preoperative psychosocial risk factors for poor outcomes at 1 and 5 years after total knee replacement[J]. *Acta Orthop*, 2017, 88(5): 530-536.
- [27] DELL' ISOLA A, ALLAN R, SMITH S L, et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17(1): 425.
- [28] DEVEZA L A, MELO L, YAMATO T P, et al. Knee osteoarthritis phenotypes and their relevance for outcomes: a systematic review[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(12): 1926-1941.
- [29] KITTELSON A J, STEVENS-LAPSLEY J E, SCHMIEGE S J. Determination of pain phenotypes in knee osteoarthritis: a latent class analysis using data from the osteoarthritis initiative[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016, 68(5): 612-620.
- [30] PAN F, TIAN J, CICUTTINI F, et al. Differentiating knee pain phenotypes in older adults: a prospective cohort study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(2): 274-283.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 徐波, 邢润麟, 茆军, 等. 骨关节炎疼痛相关危险因素研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(23): 45-48.

Cite this article as: XU B, XING R L MAO J, et al. Research progress on pain related risk factors of osteoarthritis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(23): 45-48.