

髌下脂肪垫与膝骨性关节炎相关性研究进展*

顾玉彪¹ 常瑞龙¹ 雷宁波¹ 左 宁¹ 郭宏刚² 郭洪章¹ 李盛华¹ 谢兴文^{3,4} 张 磊^{1,△}

(¹ 甘肃省中医院关节骨三科, 兰州 730050; ² 甘肃中医药大学研究生院, 兰州 730000; ³ 甘肃省第二人民医院, 兰州 730000; ⁴ 西北民族大学附属医院, 兰州 730000)

摘 要 髌下脂肪垫 (infrapatellar fat pad, IPFP) 是一种纤维脂肪组织, 具有独特的微观和力学特征, 其可以限制膝关节的过度活动, 吸收膝关节前方的冲击, 减少髌腱与胫骨之间的摩擦, 具有保护膝关节作用。同时可产生多种促炎细胞因子, 进一步加重骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 的疼痛。因此在 OA 研究中受到广泛关注。本文总结 IPFP 的解剖、生理、生物力学以及与 OA 生理病理过程的关系, 揭示其在 OA 中的重要作用, 为 OA 的治疗提供了指导。

关键词 髌下脂肪垫; 骨性关节炎; 膝关节

骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 是老龄化社会中最常见的疾病之一, 伴有慢性关节炎症、关节软骨退变和骨赘形成^[1]。研究显示, 我国症状性膝骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 的患病率为 8.1%, 患病人数约为 1.134 亿^[2]。膝关节骨性关节炎病人的主要临床特点是持续性疼痛, 明显降低了病人的日常生活活动 (activities of daily living, ADL) 和生活质量 (quality of life, QOL)。有关 KOA 疼痛的研究一直以来是疼痛研究领域的热点。髌下脂肪垫 (infrapatellar fat pad, IPFP) 位于髌韧带的深面, 呈三角形, 在结构上类似于皮下脂肪。研究表明 IPFP 损伤与膝骨性关节炎密切相关^[3], 可引起如下蹲或上下楼梯时出现膝前下方疼痛等症状^[4]。有研究发现 OA 中 IPFP 特有的微观变化, 如有小叶间隔增厚、血管化增加和炎性浸润的存在^[5]。虽然 IPFP 传统上被认为只有缓冲和润滑功能, 但最近的研究表明, 该组织是局部炎症反应的调节剂, 可能与邻近组织相互作用, 从而潜在地影响关节稳态, 促进了膝关节骨性关节炎的发生和发展^[6]。IPFP 可以产生能够影响软骨及滑膜新陈代谢的炎症细胞和引起 KOA 疼痛的 P 物质。到目前为止, 关于 IPFP 与膝关节骨性关节炎相关的临床或流行病学研究报道较少, IPFP 在膝关节骨性关节炎中的作用尚不清楚。因此, 本文的目的是综述 IPFP 与 KOA 之间的联系, 为后续治疗 KOA 提供理论支持。

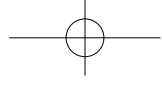
一、髌下脂肪垫的解剖及生理特性

1904 年, Hoffa 首次将 IPFP 描述为 Hoffa's 脂肪垫^[7], 横切面位于髌前、髌腱与股骨后滑车面之

间; 矢状面位于髌骨下侧、股骨髁前、髌间切迹, 因此, 其与膝关节滑膜层和软骨面关系密切。IPFP 由脂肪细胞和含有胶原蛋白的脂肪结缔组织组成, 胶原蛋白嵌在包含糖胺聚糖的无定形基质中。可以分为两部分, 内层组织是脂肪垫的核心, 具有枕状硬脂肪组织的缓冲性能, 外层组织是包围着内层组织的软脂肪组织。内层组织可能承受压缩载荷, 外层组织可能承受拉伸载荷。IPFP 在关节腔内具有充盈空间的特性, 在分泌滑膜液、促进润滑、减震等关节功能中起重要作用, 但是在受到创伤后, 它可能会扩大并成为疼痛的产生者。炎症性 IPFP 可在髌腱两侧隆起, 滑膜紧贴股骨髁。这种对滑膜的压迫会引起膝关节积液, 并可能导致疼痛^[8]。IPFP 的血液是由血供丰富的血管网组成, 由膝上动脉和膝下动脉的分支供应, 吻合环的下半部分穿过 IPFP 并供应部分髌骨; 边缘血管化程度高, 中心血管化程度低^[9], 主要的血液供应来自于滑膜。IPFP 也有丰富的神经支配并且含有淋巴管。有学者研究 IPFP 中含有重要的 P 物质 (substance P, SP)^[10]。SP 是一种神经递质, 从初级传入神经末梢释放, 存在于中枢、自主神经和周围神经系统。SP 除了介导疼痛外, 在慢性炎症中也起着重要的作用^[11], 由于 SP 增加了对伤害性信号的敏感性, 促进了炎症的产生, 而炎症对疼痛有直接的影响。IPFP 水肿是由于 IPFP 血管周围存在大量 P 物质纤维, 这可能导致血管扩张和白细胞从毛细血管向周围组织迁移, 水肿可导致 IPFP 在膝关节的撞击以及缺血和脂肪组织坏死。在一项关于膝关节神经支配的详细的研究中,

* 基金项目: 2015 年国家中医药行业科研专项 (201507001-06)

△ 通信作者 张磊 zzzzlll188@163.com



Eymard 等^[12]描述了从隐神经、胫神经和闭孔神经、股内侧神经的分支,支配着 IPFP 的前内侧部分;IPFP 的前外侧部分由股外侧神经、胫神经和腓总神经的关节分支支配。这些分支伴随血管贯穿 IPFP。由于 IPFP 有丰富的神经支配和与高度神经化的滑膜的关系,IPFP 可能被认为是一种潜在的疼痛来源。IPFP 在膝关节中的脂肪组织,是间充质干细胞的丰富来源,间充质干细胞能够分化为多种不同类型的组织,包括软骨和骨骼^[13]。在适当的体外条件下,这些细胞可以分化为软骨细胞,这可能是软骨修复和替代技术的重要临床功能。

二、IPFP 的生物力学作用

IPFP 的确切作用尚不完全清楚。从生物力学角度看,IPFP 可增强股骨髁与关节囊之间的滑动^[14]。当 IPFP 发生粘连时,膝关节力学相应地发生改变。IPFP 是可移动的,当膝关节在其整个运动范围内移动时,它会改变形状、位置、压力和体积^[15]。屈曲时,髌腱与胫骨前缘的夹角减小,脂肪垫向后移位^[16]。膝关节伸直时,IPFP 从胫骨前移开^[16]。尸体的研究表明 IPFP 粘连可能导致髌骨下移,由于髌骨位置和髌腱粘连的改变,伸膝装置的有效性发生改变,减少了有效的力臂,需要更大的股四头肌力才能产生同样的膝关节伸展力^[17]。当膝关节屈曲时,髌骨通常与滑车沟接合,并向远侧和内侧移动。当 IPFP 存在粘连时,髌骨可能过早地与滑车沟接触,导致内侧移位。在膝关节伸展过程中也可以观察到类似的效果,因为相对较短的髌腱长度(继发于粘连)会降低髌腱的灵活性,并在完全伸展时产生侧移阻力。髌下脂肪垫粘连也可改变胫骨的生物力学。缩短的髌腱可直接对胫骨施加前力,增加胫骨屈曲 30°~60°的平移,这些粘连导致胫骨平台内侧和外侧的接触区向后移位。除了运动变化外,IPFP 粘连还会改变膝关节的接触力。在正常的膝关节中,当屈曲角度大于 100°,伸展角度小于 20°时,IPFP 压力明显增加。

三、IPFP 在 KOA 中的作用

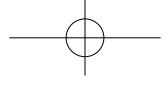
1. IPFP 在 KOA 中的积极作用

由于 IPFP 位于关节软骨与骨表面之间,在生理条件下或 KOA 早期,可以减轻膝关节负荷,保护膝关节^[18]。有报道称,IPFP 可通过增加滑膜面积,减少运动过程中的摩擦,改善关节内关节液的分布^[19]。IPFP 的最大面积或体积与膝关节结构改变有关。Pan 等^[18]对同一社区年龄在 50~80 岁之间的男女居民进行 2.6 年的随访,通过多变量分析发现女性中 IPFP 最大面积与西安大略麦克马斯特大学骨关

节炎指数量表 WOMAC (the Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index, WOMAC) 膝痛和夜间卧床、坐卧、直立时膝痛的变化及女性胫骨内侧和股骨处软骨缺损的增加呈显著负相关,但是 IPFP 最大面积与胫骨内侧和外侧软骨体积的变化呈显著正相关,对软骨有保护作用。Han 等^[20]发现 IPFP 可能通过吸收震动来保护膝关节。在另一项研究中,更大的 IPFP 体积与更大的胫骨和髌骨软骨体积、更少的软骨缺陷、更少的骨髓损伤 (bone marrow lesions, BMLs) 和更少的骨赘有关^[21]。随访时,更大的 IPFP 最大横截面积与减轻膝关节疼痛和胫骨外侧软骨体积损失有关,其机制可能是 IPFP 的最大横截面积主要位于外侧,而非内侧胫股间室,其作为局部减震器的作用可以解释 IPFP 在膝关节中的保护作用。IPFP 可以限制膝关节的过度活动,吸收前膝关节的冲击,减少髌腱与胫骨之间的摩擦,具有保护作用,通过分泌保护性生化因子保护膝关节。此外,IPFP 分泌的瘦素能促进关节软骨蛋白多糖和 II 型胶原蛋白的产生,刺激胰岛素样生长因子-1 的合成和转化生长因子增长,促进软骨细胞增殖,从而防止 KOA 的发生。

2. IPFP 在 KOA 中的负作用

与上述研究不同的是,有研究指出异常的 IPFP 可产生多种促炎细胞因子,如 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 及 IL-8 等,以及脂肪因子如瘦素、抵抗素等,可能在 OA 中起有害作用^[22]。事实上,在 OA 病人 IPFP 中,存在纤维化、血管化、白细胞和肥大细胞浸润的增加^[23]。Ballegaard 等观察到 IPFP 和磁共振成像骨性关节炎膝关节评分 (magnetic resonance imaging osteoarthritis knee score, MOAKS) Hoffa 滑膜炎的严重程度与 KOA 疼痛的严重程度相关^[24]。有趣的是,与 OA 病人相比,膝前痛 (anterior knee pain, AKP) 病人的 IPFP 中感觉神经支配多于交感神经支配,这可能导致 AKP 的加重和持续以及局部炎症的发生^[25]。在全膝关节置换术病人的 IPFP 中,炎症浸润、血管形成和小叶间隔厚度增加。与此同时,IPFP 邻近的滑液膜出现淋巴细胞浸润、增生和较高的血管化^[26]。终末期 OA 病人 IPFP 可抑制软骨的分解代谢介质,对滑膜产生促纤维化作用,部分原因是前列腺素 F2a 的存在,它对于 IPFP 和滑膜之间的功能相互作用至关重要^[27]。一项研究表明,在接受关节置换的病人随访 5 年,发现 IPFP 的信号强度与关节置换的发生有关,提示其可能在晚期膝关节骨性关节炎中起作用^[28]。一项横断面研究显示 IPFP 体积与股骨外侧、胫骨内侧、胫骨外侧、全膝关节



骨赘及睡眠、平地行走时膝关节疼痛呈显著负相关,提示 IPFP 体积减少与膝关节退变有相关性^[29]。此外,一些研究持相反观点,认为瘦素发挥促炎作用,体外研究表明,瘦素可增加人骨性关节炎软骨基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的产生,并与骨性关节炎滑膜液中的 MMP-1 和 MMP-3 相关^[30]。因此,炎症性 IPFP 也可能在 KOA 的发病机制中起负作用。

四、IPFP 在膝前痛中的作用

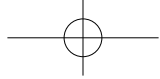
在 KOA 病人中,膝前疼痛是病人非常重要的主诉,也是病人迫切需要解决的问题。IPFP 一直被认为是膝关节疼痛尤其是膝前痛的潜在致病因素。当膝关节活动时会引起 IPFP 压力的变化以及压力过高引起 IPFP 慢性增生。膝前疼痛病人的 IPFP 炎症介质增加。另一方面,OA 疼痛的产生可能与神经肽和肽激素有关。神经肽和肽激素是感觉和交感神经纤维的标记物。两种主要的神经肽,SP 和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)存在于感觉神经纤维中。SP 在 OA 中的重要性已经被证实,因为它可以刺激细胞产生炎症因子(如 IL-1 β 、IL-6 和 IL-8)^[31]。由于 SP 释放会导致局部炎症反应和免疫细胞的活化,所以该神经肽参与了神经性炎症反应。在 IPFP 中,SP 阳性纤维参与了疼痛反应,因为它们广泛存在于膝前疼痛和 OA 病人的 IPFPs 中^[32]。CGRP 是一种存在于感觉神经中的血管扩张神经肽,研究表明血清和滑液中的 CGRP 与 KOA 的进行性关节损伤有关。IPFP 表达随 OA 进展而增加,提示 CGRP 可能在 OA 发展和疼痛中发挥作用^[33]。

五、展望与结论

综上所述,越来越多的实验结果表明 IPFP 与 KOA 有着密不可分的联系,在 KOA 疾病中发挥着重要作用。临床上现有的镇痛药物(如阿片类药物、非甾体消炎镇痛药等),其镇痛效果均不尽人意,限制了慢性疼痛的治疗。因此,深入开展 OA 的发病机制和疼痛机制研究是预防和管理 OA 疼痛重要的新治疗靶点。可以从 IPFP 提取间充质干细胞,修复磨损的膝关节,也可以抑制神经肽或肽激素产生炎症因子,这可能是预防膝关节炎疼痛恶化的一种潜在有效的新方法。目前需要进一步的研究来探讨 IPFP 的作用以及如何干预 IPFP 来保护膝关节。本综述讨论了关于 IPFP 参与膝关节 OA 的发生,关注 IPFP 在 KOA 的发病机制中的作用以及寻找 IPFP 的潜在治疗靶点,这将为预防和治疗膝关节 OA 提供新的方向。

参 考 文 献

- [1] Lee MC, Saleh R, Achuthan A, *et al.* CCL17 blockade as a therapy for osteoarthritis pain and disease[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1):62-71.
- [2] 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.
- [3] 王鑫,白倩,孟斌,等. 髌下脂肪垫损伤中肌骨超声诊断的意义[J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(9):706-709.
- [4] 刘雪洁,朱贵芹,刘辉,等. 滑动按压髌尖粗面治疗原发性早期髌下脂肪垫损害性膝前痛[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(4):269-273.
- [5] Favero M, EL-Hadi H, Belluzzi E, *et al.* Infrapatellar fat pad features in osteoarthritis: A histopathological and molecular study[J]. *Rheumatology*, 2017, 56:1784-1793.
- [6] Belluzzi E, El Hadi H, Granzotto M, *et al.* Systemic and local adipose tissue in knee osteoarthritis[J]. *Cell Physiol*, 2017, 232:19718.
- [7] Hoffa A. The influence of the adipose tissue with regard to the pathology of the knee joint[J]. *JAMA*, 1904, 43: 795-796.
- [8] Gallagher J, Tierney P, Murray P, *et al.* The infrapatellar fat pad: Anatomy and clinical correlations[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2005, 13:268-272.
- [9] Kohn D, Deiler S, Rudert M. Arterial blood supply of the infrapatellar fat pad. Anatomy and clinical consequences[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 1995, 114:72-75.
- [10] Bohnsack M, Meier F, Walter GF, *et al.* Distribution of substance-P nerves inside the infrapatellar fat pad and the adjacent synovial tissue: A neurohistological approach to anterior knee pain syndrome[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2005, 125:592-597.
- [11] Harrison S, Geppetti P. Substance P[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2001, 33:555-576.
- [12] Eymard F, Chevalier X. Inflammation of the infrapatellar fat pad [J]. *Joint Bone Spine*, 2016, 83(4):389-393.
- [13] Dragoo J, Samimi B, Zhu M, *et al.* Tissue-engineered cartilage and bone using stem cells from human infrapatellar fat pads[J]. *Bone Joint Surg Br*, 2003, 85:740-747.
- [14] Steadman JR, Dragoo JL, Hines SL, Briggs KK. Arthroscopic release for symptomatic scarring of the anterior interval of the knee[J]. *Sports Med*, 2008, 36:1763-1769.
- [15] Dragoo JL, Phillips C, Schmidt JD. Mechanics of the anterior interval of the knee Using open dynamic MRI[J]. *Clin Biomech*, 2010, 25(5):433-437.
- [16] Dragoo JL, Phillips C, Schmidt JD. Mechanics of the anterior interval of the knee using open dynamic MRI[J]. *Clin Biomech*, 2010, 25:433-437.



- [17] Ahmad CS, Kwak SD, Ateshian GA, *et al.* Effects of patellar tendon adhesion to the anterior tibia on knee mechanics[J]. Am J Sports Med, 1998, 26:715-724.
- [18] Pan F, Han W, Wang X, *et al.* A longitudinal study of the association between infrapatellar fat pad maximal area and changes in knee symptoms and structure in older adults[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74: 1818-1824.
- [19] Ding C, Stannus O, Cicuttini F, *et al.* Body fat is associated with increased and lean mass with decreased knee cartilage loss in older adults: A prospective cohort study[J]. Obes (Lond), 2013, 37:822-827.
- [20] Han W, Cai S, Liu Z, *et al.* Infrapatellar fat pad in the knee: Is local fat good or bad for knee osteoarthritis?[J]. Arthritis Res Ther, 2014, 16(4): R145-R152.
- [21] Cai JY, Xu JH, Wang K, *et al.* Association between infrapatellar fat pad volume and knee structural changes in patients with knee osteoarthritis[J]. Rheumatol, 2015, 42:1878e84.
- [22] Han W, Aitken D, Zhu Z, *et al.* Signal intensity alteration in the infrapatellar fat pad at baseline for the prediction of knee symptoms and structure in older adults: A cohort study[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(10):1783-1788.
- [23] Eymard F, Pigenet A, Citadelle D, *et al.* Knee and hip intra-articular adipose tissues (IAATs) compared with autologous subcutaneous adipose tissue: A specific phenotype for a central player in osteoarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76:1142-1148.
- [24] Ballegaard C, Riis R, Bliddal H, *et al.* Knee pain and inflammation in the infrapatellar fat pad estimated by conventional and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in obese patients with osteoarthritis: A cross-sectional study[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2014, 22(7):933-940.
- [25] Lehner B, Koeck FX, Capellino S, *et al.* Preponderance of sensory versus sympathetic nerve fibers and increased cellularity in the infrapatellar fat pad in anterior knee pain patients after primary arthroplasty [J]. Orthop Res, 2008, 26(3):342-350.
- [26] Favero M, EL-Hadi H, Belluzzi E, *et al.* Infrapatellar fat pad features in osteoarthritis: A histopathological and molecular study[J]. Rheumatology, 2017, 56:1784-1793.
- [27] Bastiaansen-Jenniskens YM, Wei W, Feijt C, *et al.* Stimulation of fibrotic processes by the infrapatellar fat pad in cultured synoviocytes from patients with osteoarthritis: A possible role for prostaglandin F2a[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65:2070-2080.
- [28] Wang K, Ding CH, Michael J, *et al.* Signal intensity alteration within infrapatellar fat pad predicts knee replacement within five years: Data from the osteoarthritis initiative[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2018, 26(10): 1345-1350.
- [29] 巴宏亮, 何金深, 吴松, 等. 髌下脂肪垫体积与膝骨性关节炎相关性研究 [J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25(9):824-829.
- [30] Koskinen A, Vuolteenaho K, Nieminen R, *et al.* Leptin enhances MMP-1, MMP-3 and MMP-13 production in human osteoarthritic cartilage and correlates with MMP-1 and MMP-3 in synovial fluid from OA patients[J]. Clin Exp Rheumatol, 2011, 29: 57-64.
- [31] Dirmeier M, Capellino S, Schubert T, *et al.* Lower density of synovial nerve fibres positive for calcitonin gene-related peptide relative to substance P in rheumatoid arthritis but not in osteoarthritis [J]. Rheumatology (Oxford), 2008, 47(1):36-40.
- [32] Witonski D, Wagrowska-Danilewicz M, Raczynska-Witońska G. Distribution of substance P nerve fibers in osteoarthritis knee joint[J]. Pol J Pathol, 2005, 56(4):203-206.
- [33] Takano S, Uchida K, Inoue G, *et al.* Increase and regulation of synovial calcitonin Gene-related peptide expression in patients with painful knee osteoarthritis[J]. Pain Res, 2017, 10:1099-1104.