

兔膝关节伸直挛缩模型的建立

周云^{1,2} 王锋¹ 张全兵¹ 钟华璋² 荆珏华² 陈爽¹ 刘奕¹

¹安徽医科大学第二附属医院康复医学科,合肥 230601; ²安徽医科大学第二附属医院骨科,合肥 230601

通信作者:周云,Email:zhoukeg@163.com

【摘要】 目的 建立新西兰白兔膝关节伸直挛缩模型,为进一步研究关节挛缩的发病机制及其治疗方案提供实验基础。**方法** 将雄性骨骼成熟的新西兰白兔 30 只采用随机数字表法分为 6 组(对应不同固定时间),即对照组、固定 1 周组、固定 2 周组、固定 4 周组、固定 6 周组、固定 8 周组,每组 5 只新西兰白兔。利用管型石膏将 5 个固定组兔左膝关节于伸直位分别固定 1 周、2 周、4 周、6 周和 8 周。每个对应的时间点应用过量的戊巴比妥钠对 6 组新西兰白兔实施安乐死,拆除石膏后测量关节液中转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)含量、总挛缩程度、肌源性挛缩程度、关节源性挛缩程度及后方关节囊厚度,然后以固定时间作为单因素,对各组所得指标进行单因素方差分析。**结果** 6 组新西兰白兔关节液中 TGF- $\beta 1$ 的含量组间两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对照组、固定 1 周组、固定 2 周组和固定 4 周组的总挛缩程度组间两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。固定 1 周组的肌源性挛缩程度为 $(14.6 \pm 2.7)^\circ$,与其余 5 组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);固定 2 周组的肌源性挛缩程度与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。除固定 6 周组和固定 8 周组外,其余各组关节源性挛缩程度组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。除对照组和固定 1 周组外,其余各组后方关节囊厚度组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 通过石膏固定建立的新西兰白兔膝关节伸直挛缩模型简单实用,可用于膝关节挛缩发生和恢复的进一步探索,能为研究伸直型膝关节挛缩的发生机制及相关治疗策略提供较好的动物模型。

【关键词】 新西兰白兔; 膝关节伸直型挛缩; 关节活动度; 转化生长因子- $\beta 1$; 动物模型

基金项目:安徽医科大学校科研基金项目(2018xkj050)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.07.002

Establishing a rabbit model of knee joint extension contracture

Zhou Yun^{1,2}, Wang Feng¹, Zhang Quanbing¹, Zhong Huazhang², Jing Juehua², Chen Shuang¹, Liu Yi¹

¹Department of Rehabilitation Medicine, ²Department of Orthopedics, The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China

Corresponding author: Zhou Yun, Email: zhoukeg@163.com

【Abstract】 Objective To establish a model of knee joint extension contracture in New Zealand white rabbits, and to lay the experimental foundation for further studies on the pathogenesis and treatment of joint contractures. **Methods** Thirty male New Zealand white rabbits with mature bones were randomly divided into 6 groups. The left knee joints of the immobilization groups (5 groups of 5 rats each) were fixed in extension for 1, 2, 4, 6 or 8 weeks. There was also a control group. At the end of each period the plaster was demolished and the level of transforming growth factor- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) in joint cavities, the degree of total contracture, myogenic contracture, arthrogenic contracture, and the thickness of the posterior joint capsules were measured. The significance of the differences between the immobilized groups and the control group was compared using one-way analysis. **Results** The level of TGF- $\beta 1$ in the joint fluid differed significantly among the 6 groups. The differences in the degree of total contracture among the control group, one-week, two-week and four-week groups were also significant. The average degree of the myogenic contracture in the one-week group was significantly different from the other 5 groups' averages. The average myogenic contracture was also of significantly different between the two-week group and the control group. The degree of arthrogenic contracture was significantly different among the groups except for between the 6-week and 8-week groups. The average joint capsule thickness was significantly different among all of the groups except for between the control group and the one-week group. **Conclusion** This technique for modeling knee extending contracture using New Zealand white rabbits is simple and practical. It provides a better animal model for studying the mechanism of knee joint contracture and related treatment strategies and can be used for further exploration of the occurrence and recovery of knee contractures.

【Key words】 New Zealand white rabbits; Rabbits; Knee joints; Contractures; Range of motion;

Transforming growth factor- β 1; Animal models

Fund program: An Anhui Medical University research project (no. 2018xkj050)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.07.002

关节固定是骨科疾病常用的治疗方法,例如骨折和关节周围软组织损伤后,通常需要石膏或支具外固定。有研究证明,关节固定会导致关节挛缩,致使关节活动受限^[1-3]。膝关节作为人体最大、最复杂的关节,由股骨下端、胫骨上端和髌骨构成,一旦形成挛缩,即使通过康复治疗甚至手术治疗,也难以恢复全关节活动度^[4-5],会严重影响患者的生活质量,对社会的医疗资源分配带来了诸多不利影响。研究表明,关节固定引起的关节挛缩会在固定后 1 周内发生,并以时间依赖的方式进展,当固定持续至六周时,关节挛缩的变化趋于稳定^[6-8]。膝关节挛缩严重影响患者的日常生活活动能力,如步行、如厕、上下楼梯等^[9-11]。因此,膝关节挛缩的发生机制和治疗策略在当前的研究中是十分必要的。而动物模型是研究疾病发生机制、确定治疗方案和药物研究的重要载体,其成功制作是开展一系列实验研究的前提。

根据国际上通用的中立位零度法,临床上膝关节的中立位即伸直位,以此为 0° 计算,功能位是屈曲 15°~20°,一般固定均在此范围内。目前的膝关节挛缩模型无论是外固定器固定、内固定(克氏针、螺丝钉及钢板等),还是近年来新兴的固定方法[如 Onda 等^[12]研究的钩环扣件(a hook-and-loop fastener)固定和 Aihara 等^[13]的螺旋线(spiral wire)固定],均是将动物膝关节屈曲致 150° 左右,即屈曲型挛缩模型,而伸直挛缩模型较为少见。故本研究以新西兰白兔为载体,构建临床上较为常见的膝关节伸直型挛缩模型,旨在为今后研究膝关节伸直挛缩的发病机制和治疗策略提供一种简单实用的动物模型。

对象与方法

一、实验动物与分组

本研究经安徽医科大学机构动物护理与使用委员会批准,共选取 30 只雄性骨骼成熟的新西兰白兔(安徽医科大学实验动物中心,年龄 3~4 个月,体重 2~2.5 kg)。采用随机数字表法将 30 只新西兰白兔随机分为 6 组(对应不同固定时间),即对照组、固定 1 周组、固定 2 周组、固定 4 周组、固定 6 周组、固定 8 周组,每组 5 只新西兰白兔。在置于相同环境下(室温 22℃,明暗各 12 h,光照期从早上 8 时至晚上 8 时)饲养,允许新西兰白兔在笼子中进行活动并自由获取水和食物。

二、主要实验设备和耗材

包括:小型动物手术台;石膏绷带;关节动度测量仪(实用新型专利,证书号为 7139273);螺旋测微器;转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β , TGF- β 1)检测试剂盒(南京建成生物工程研究所);宠物用电动剃毛刀。

三、方法

(一)麻醉与备皮

6 组新西兰白兔均通过静脉注射 30 mg/kg 体重戊巴比妥钠麻醉,待麻醉起效后开始备皮,用电动剃毛刀除去从左侧腹股沟到左足趾近端的被毛。对照组新西兰白兔仅麻醉和备皮,但不固定左膝关节。

(二)管型石膏的固定

1. 造模前保护:5 个固定组于麻醉后左膝关节取完全伸直位、左踝关节跖屈 60° 进行摆放,同时为了保护骨隆突部的皮肤和其他软组织不被压伤,给予体表 2~3 层棉纸进行包绕,以既能保护骨隆突部的皮肤和其他软组织,又不会影响固定效果为宜。

2. 造模前准备:根据 5 个固定组兔下肢冠状面横径将石膏绷带裁剪成宽度合适的两条石膏条带,其长度以左侧腹股沟到左足趾近端为宜。将石膏绷带及两条石膏条带置于温水中,待无气泡时取出,手握两端,轻轻挤去水分。

3. 造模方法:以 5 个固定组兔左下肢膝关节为中心,将两条宽度合适的石膏条带分别置于左下肢前方和后方,分别对应于膝关节屈伸两侧;以左侧腹股沟处(左髌关节稍下方,以不妨碍髌关节活动为宜)为起始点,左足趾近端为终止点,将石膏绷带逐渐均匀缠绕于左下肢(图 1a)。

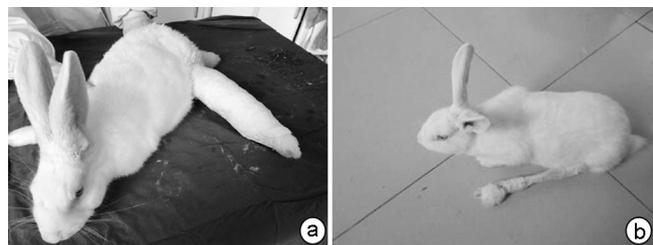


图 1 兔左膝关节伸直挛缩模型建立

4. 造模后管理:造模后每日观察 5 个固定组的一般情况,包括生命体征、左下肢是否存在肿胀、末梢动脉搏动等。若发现异常,即刻拆除石膏并重新按照以上方法进行固定。本研究 5 个固定组造模后均达到规

定制制动时间,无石膏脱落,左下肢未见明显肿胀,动物活动减少,造模关节屈曲受限(图 1b)。

四、测量指标

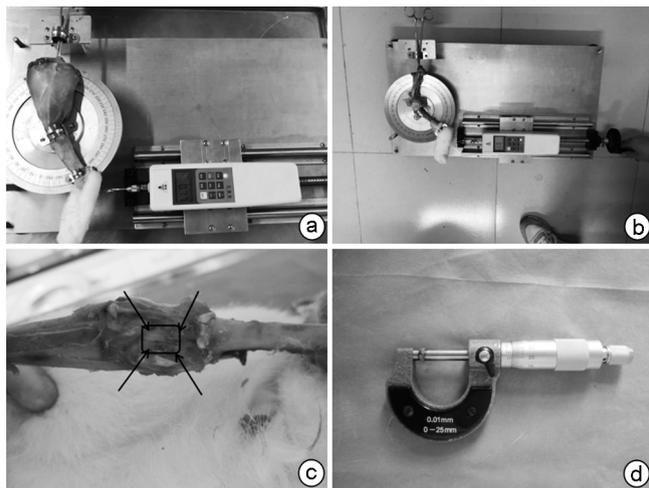
固定 1 周组、固定 2 周组、固定 4 周组、固定 6 周组、固定 8 周组分别于固定 1、2、4、6、8 周后拆除石膏,应用过量的戊巴比妥钠对动物实施安乐死,并在左侧髌关节处将兔的后肢脱臼,离断股四头肌及股二头肌髌关节处止点,完整地剥离左下肢。对下列指标进行测量,以明确关节挛缩是否形成,以及肌源性挛缩和关节源性挛缩的占比。

1. 关节液中 TGF- β 1 含量的测定:拆除 5 个固定组左膝关节管型石膏固定后即刻对关节处行脱毛和消毒,用装有 0.5 ml 生理盐水注射器行关节腔穿刺,将 0.5 ml 生理盐水注入关节腔,活动关节后抽出,盛于 2 ml 离心管中,离心半径 8 cm,以 60 000 r/min 下离心 10 min,取上清,按试剂盒方法检测 TGF- β 1 含量。对照组兔左膝关节液中 TGF- β 1 含量的测定方法同 5 个固定组^[14]。

2. 关节挛缩程度测量:采用关节动度测量仪测量 6 组新西兰白兔左膝的关节活动度(range of motion, ROM)(图 2a、图 2b)。通过金属夹与转盘相邻的平台固定股骨头、胫骨和其附着肌肉的近端,远端部分用金属夹固定在转盘上。将数字测力计固定于滑道设备的基座上,一根绳子系在转盘的凹槽和数字测力计上,当转动驱动轮时转盘也随之转动,并间接地转动胫骨,而股骨是静止的。测量时,可在数字测力计的屏幕上读取所施加的力,并且可根据转盘的刻度来计算股骨和胫骨之间的角度变化(考虑到转盘的恒定半径,可通过将力乘以盘的恒定半径来计算所施加的扭矩)。本课题组之前的实验中^[7-8],将 0.077 N·m 作为标准扭矩来测量膝关节 ROM。因此,在测量膝关节 ROM 的扭矩选择上,同样选择 0.077 N·m。由两名研究成员对左膝关节活动度进行测量,每个关节重复 3 次,取 6 次测量的平均值。按照上述方法分别测量肌切开术前和肌切开术后的膝关节 ROM,根据 Trudel 等描述的方法^[15-16]进一步得出总挛缩程度、肌源性挛缩程度和关节源性挛缩程度。使用的公式如下:①总挛缩程度=肌切开术前的 ROM(对照组膝关节)-肌切开术前的 ROM(固定组膝关节);②肌源性挛缩程度=[肌切开术后的 ROM(对照组膝关节)-肌切开术前的 ROM(对照组膝关节)]-[肌切开术后的 ROM(固定组膝关节)-肌切开术前的 ROM(固定组膝关节)];③关节源性挛缩程度=肌切开术后的 ROM(对照组膝关节)-肌切开术后的 ROM(固定组膝关节)。

3. 左膝关节关节囊厚度的测量:选择后方关节

囊厚度作为测量指标,采用螺旋测微器对 6 组新西兰白兔解剖后完整的后方关节囊进行测量(图 2c、图 2d)。



注:a 为对肌切开术前左膝关节 ROM 的测量,b 为对肌切开术后左膝关节 ROM 的测量,c 为后方关节囊取材,d 为采用螺旋测微器测量后方关节囊厚度

图 2 左膝关节 ROM 和后方关节囊测量

五、统计学分析

采用 SPSS 16.0 版软件进行数据处理,使用 Shapiro-Wilk 检验进行正态性检验,并用 Levene 检验判断数据是否符合方差齐性。所有数据均符合正态分布、方差齐。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,以固定时间作为单因素,对照组为 0 周,采用单因素方差分析,采用最小显著性差异法(least significant difference, LSD)法对不同时间点进行两两比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、关节液中 TGF- β 1 含量

经单因素方差分析显示,6 组新西兰白兔关节液中 TGF- β 1 的含量组间两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且随固定时间的延长呈逐渐上升趋势(表 1)。该结果提示,随着固定时间的延长,关节液中 TGF- β 1 含量逐渐增高。

二、挛缩程度

1. 总挛缩程度:除固定 6 周组和固定 8 周组外,对照组、固定 1 周组、固定 2 周组和固定 4 周组的总挛缩程度组间两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。该结果提示,总挛缩程度随固定时间的延长呈递增趋势,其中固定 1 周组与固定 2 周组间差异较大,其次为固定 2 周组与固定 4 周组。

2. 肌源性挛缩程度:固定 1 周组的肌源性挛缩程度与其余 5 组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);

表 1 6 组新西兰白兔各项测量指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	TGF- β 1 含量 (ng/ml)	挛缩程度($^{\circ}$)			后方关节囊 厚度(mm)
			总挛缩	肌源性挛缩	关节源性挛缩	
对照组	5	0.102 \pm 0.033	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.46 \pm 0.09
固定 1 周组	5	0.174 \pm 0.075 ^a	16.4 \pm 2.4 ^a	14.6 \pm 2.7 ^a	1.8 \pm 0.4 ^a	0.51 \pm 0.06
固定 2 周组	5	0.358 \pm 0.041 ^{ab}	50.2 \pm 3.4 ^{ab}	35.4 \pm 2.7 ^{ab}	14.8 \pm 2.9 ^{ab}	1.02 \pm 0.13 ^{ab}
固定 4 周组	5	0.686 \pm 0.054 ^{abc}	73.0 \pm 3.9 ^{abc}	37.8 \pm 2.0 ^{ab}	35.2 \pm 4.0 ^{abc}	1.65 \pm 0.09 ^{abc}
固定 6 周组	5	0.872 \pm 0.036 ^{abcd}	94.6 \pm 2.1 ^{abcd}	38.2 \pm 1.9 ^{ab}	56.4 \pm 2.1 ^{abcd}	2.13 \pm 0.14 ^{abcd}
固定 8 周组	5	0.968 \pm 0.067 ^{abcde}	99.0 \pm 2.2 ^{abcd}	38.6 \pm 1.1 ^{ab}	60.4 \pm 1.9 ^{abcd}	2.52 \pm 0.12 ^{abcde}

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与固定 1 周组比较,^b $P<0.05$;与固定 2 周组比较,^c $P<0.05$;与固定 4 周组比较,^d $P<0.05$;与固定 6 周组比较,^e $P<0.05$

固定 2 周组的肌源性挛缩程度与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),但与固定 4 周组、固定 6 周组、固定 8 周组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。该结果提示,固定 1 周后肌源性挛缩已经发生,且于固定 2 周后逐渐趋于稳定,且后续关节挛缩多为关节源性。

3. 关节源性挛缩程度:除固定 6 周组和固定 8 周组外,其余各组关节源性挛缩程度组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。该结果提示,固定 1~4 周后关节源性挛缩始终存在进展,而固定 6 周后关节源性挛缩进展幅度开始减弱,趋于稳定(表 1)。

三、后方关节囊厚度

除对照组和固定 1 周组外,其余各组后方关节囊厚度组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),该结果提示,固定 2 周后,后方关节囊厚度开始逐渐增加(表 1)。

讨 论

本研究结果显示,25 只新西兰白兔均造模成功,且兔膝关节在伸直位置下经 1、2、4、6、8 周管型石膏固定后,与对照组比较,固定组总挛缩程度、肌源性挛缩程度、关节源性挛缩程度以及后方关节囊厚度(除外固定 1 周组)差异均具有统计学意义($P<0.05$),表明本研究实用可行。本研究结果表明,随着固定时间的延长,膝关节 ROM 呈逐渐缩小趋势;而总挛缩程度则逐渐增加,在固定 6 周后趋于稳定;肌源性挛缩程度逐渐增加,在固定 0 周至 2 周时进展迅速,2 周后逐渐趋于稳定;关节源性挛缩程度逐渐增加,在固定 2 周至 6 周时进展迅速,于固定 6 周后趋于稳定,提示固定 2 周至 8 周期间,关节源性挛缩为总挛缩的主要因素。此外,固定第 2 周至第 8 周,关节囊厚度逐渐增厚;固定第 1 周至第 8 周,关节液 TGF- β 1 含量呈上升趋势,该结果提示,随着固定时间的延长,关节囊纤维化程度逐渐增高,使关节活动受限加剧,即该模型在固定 1 周后开始产生关节挛缩,至固定 6 周后关节挛缩程度逐渐趋于稳定(这与临床上难以逆转的人体膝关节挛缩相符)。Chimoto 等^[17]在兔屈曲型膝关节挛缩模型建

立的过程中发现,固定引起的膝关节挛缩在 1 周内发生,并以时间依赖的方式进展;当固定时间持续至 6 周时,膝关节已产生严重的屈曲挛缩;此后,随固定时间继续延长,关节功能进一步丧失,当固定时间超过 8 周时,膝关节挛缩的变化趋于稳定,这与本研究结果类似。

TGF- β 1 是一种非常普遍而且强有力的纤维化因子,在组织修复的早期阶段大量释放,可促进结缔组织的增殖和分化,如烧伤后皮肤组织纤维化、肝炎后肝组织纤维化等^[18-19]。此外曾有学者在新生鼠皮下注射 TGF- β 1,引起了更加持久的皮肤组织的纤维化^[20]。本研究结果显示,影响关节挛缩严重程度的最重要因素为关节囊纤维化,表现为关节液 TGF- β 1 含量上升、关节囊增厚以及关节囊 TGF- β 1 蛋白表达增加^[8,14,21]。既往本课题组的研究同样表明,超短波治疗可减轻膝关节挛缩恢复过程中 TGF- β 1 表达,进而减轻关节挛缩程度^[7]。

研究表明,膝关节挛缩模型多为屈曲型,对膝关节屈曲挛缩的发病机制进行了比较系统的研究^[9,22-25]。Monument 等^[22]使用直径 1.6 mm 的克氏针将新西兰白兔左侧膝关节固定在屈曲 150 $^{\circ}$ 位置,结果表明,与非手术对照组相比,手术组的膝关节伸展角度减小,关节囊纤维化显著升高。Hayashi 等^[23]为了探索有效的挛缩预防方法,在实验中使用成年日本白兔,通过两根直径 1.5 mm 的克氏针插入左侧股骨的大转子中,另一根插入左侧胫骨的远端部分,然后使用牙科树脂将这两根克氏针与另外一根 1.8 mm 的克氏针连接,将它们固定在外,以保持左膝关节维持在屈曲 45 $^{\circ}$ 位置。此外,Nagai 等^[9]采用类似方法制备雄性 Wistar 大鼠膝关节屈曲挛缩模型,该模型的优点在于精准控制角度的前提下不会损伤关节内结构,其缺点是该模型制备难度大,且仍有创伤性,感染风险大。Baranowski 等^[24]利用雌性 Sprague-Dawley 大鼠在膝关节过伸 45 $^{\circ}$ 位置下破坏其后方关节囊并制造股骨外侧髁骨缺损后,用克氏针在膝关节屈曲 145 $^{\circ}$ 固定,建立了持续性膝关节创伤后关节挛缩模型,4 周后除去克氏针挛缩形成,恢复 8 周后挛缩程度仍未能改善。Kojima 等^[25]

在实验中使用雄性 Wistar 大鼠来阐明在大鼠膝关节挛缩模型中关节固定后对运动范围的限制和关节源性的组织病理学变化的时间效应,利用石膏模型从骨盆带延伸到左侧踝关节,左侧髌、膝及踝关节分别处于最大伸展、屈曲及屈曲位置。该模型为膝关节屈曲挛缩模型,其缺点在于屈曲固定时石膏容易脱落,且大鼠无法耐受石膏重量。然而临床上膝关节及其周围组织损伤或术后,常常需要石膏固定于中立位或功能位,膝关节挛缩的常见类型是伸直型挛缩,主要表现为膝关节屈曲活动受限。因此,应用该类模型模拟人类膝关节挛缩以及探寻其相关发生机制恐显不足。本课题组在借鉴膝关节屈曲挛缩模型的基础上,进行兔伸直型膝关节挛缩造模,更接近临床,并取得了成功^[7-8]。

在石膏外固定制作伸直型膝关节挛缩模型中,需要注意以下几点:①因石膏固定需要较长时间,故石膏固定前固定侧下肢皮肤需要剃除被毛,在备皮过程中应当谨慎操作,防止皮肤破溃引起出血、感染等风险。②石膏固定前固定侧下肢体表包裹 2~3 层棉纸,膝关节部位位于股骨内、外侧髌部及髌骨表面,踝关节部位位于内外踝部,需要适当增加 1~2 层棉纸,以防压迫。③石膏固定后,需注意肢体末端血液循环,防止组织缺血性坏死,如发现异常,及时拆除石膏并重新固定。

综上所述,新西兰白兔体型适中,性格温顺,相对于其他动物具有操作方便、固定过程稳定等优点,是研究制备兔膝关节伸直挛缩模型的较好材料。本研究建立的伸直型膝关节挛缩模型基本稳定,可用于伸直型膝关节挛缩发生及功能恢复的进一步探索,为深入研究其发生机制和相关康复治疗策略提供了较好的动物模型,具有一定的实用价值。

志谢 本研究受到陆军军医大学第一附属医院唐康来教授牵头的国家重点领域创新团队-运动损伤修复与重建创新团队项目资助,在此表示诚挚的感谢

参 考 文 献

- [1] Kaneguchi A, Ozawa J, Kawamata S, et al. Development of arthrogenic joint contracture as a result of pathological changes in remobilized rat knees[J]. *J Orthop Res*, 2016, 35(7): 1414-1423. DOI: 10.1002/jor.23419.
- [2] Reina N, Trousdale WH, Salib CG, et al. Validation of a dynamic joint contracture measuring device in a live rabbit model of arthrofibrosis: novel joint contracture measuring device[J]. *J Orthop Res*, 2018. DOI: 10.1002/jor.23884.
- [3] Wang F, Zhang QB, Zhou Y, et al. The mechanisms and treatments of muscular pathological changes in immobilization-induced joint contracture: A literature review[J]. *Chin J Traumatol*, 2019, 22(2): 93-98. DOI: 10.1016/j.cjtee.2019.02.001.
- [4] 宗敏, 陈娇, 时寅, 等. 膝关节韧带正常解剖与损伤的 MRI 表现[J]. *中华全科医师杂志*, 2014, 13(8): 628-631. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2014.08. 05.

- [5] Athar SM, Ashwood N, Aerealis G, et al. Is external fixation a better way than plaster to supplement K-wires in non-comminuted distal radius fractures[J]. *Postgrad Med J*, 2017, 94(1107): 20-24. DOI: 10.1136/postgradmedj-2017- 134953.
- [6] 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]. *J Orthop Res*, 2010, 28(3): 315-321. DOI: 10.1002/jor. 20997.
- [7] Zhang QB, Zhou Y, Zhong HZ, et al. Effect of stretching combined with ultrashort wave diathermy on joint function and it's possible mechanism in a rabbit knee contracture model[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2017, 97(5): 357-363. DOI: 10.1097/phm. 0000000000000873.
- [8] Zhou Y, Zhang QB, Zhong HZ, et al. Rabbit model of extending knee joint contracture: progression of joint motion restriction and subsequent joint capsule changes after immobilization[J]. *J Knee Surg*, 2019. DOI: 10.1055/s-0038-1676502.
- [9] Nagai M, Aoyama T, Ito A, et al. Contributions of biarticular myogenic components to the limitation of the range of motion after immobilization of rat knee joint[J]. *BMC Musculoskel Dis*, 2014, 15(1): 224. DOI: 10.1186/1471- 2474-15-224.
- [10] 张全兵, 周云, 钟华璋, 等. 关节挛缩的发病机制和治疗进展[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2017, 19(6): 548-552. DOI: 10.3760/cma.j. issn.1671-7600.2017.06.018.
- [11] 周云, 王锋, 张全兵, 等. MOTomed 功能训练对创伤性膝关节挛缩患者关节功能恢复的疗效观察[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2016, 10(24): 3711-3715. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2016.24.007.
- [12] Onda A, Kono H, Jiao Q, et al. A new mouse model of skeletal muscle atrophy using spiral wire immobilization[J]. *Muscle Nerve*, 2016, 54(4): 788-791. DOI: 10.1002/mus.25202.
- [13] Aihara M, Hirose N, Katsuta W, et al. A new model of skeletal muscle atrophy induced by immobilization using a hook-and-loop fastener in mice[J]. *J Phys Ther Sci*, 2017, 29(10): 1779-1783. DOI: 10.1589/jpts.29.1779.
- [14] 陈文瑶, 李新志, 郑之和, 等. 舒筋汤对兔膝关节挛缩模型关节功能及 TGF- β 1 表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(4): 138-141. DOI: 10.1589/jpts.29.1779.
- [15] Trudel G, Laneville O, Coletta E, et al. Quantitative and temporal differential recovery of articular and muscular limitations of knee joint contractures; results in a rat model[J]. *J Appl Physiol*, 2014, 117(7): 730-737. DOI: 10.1152/jappphysiol.00409.2014.
- [16] Trudel G, Uthoff HK. Contractures secondary to immobility: is the restriction articular or muscular? An experimental longitudinal study in the rat knee[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2000, 81(1): 6-13.
- [17] Chimoto E, Hagiwara Y, Ando A, et al. Progression of an arthrogenic motion restriction after immobilization in a rat experimental knee model[J]. *Ups J Med Sci*, 2007, 112(3): 347-355.
- [18] 李芬, 李巍, 舒勤. TGF- β 与烧伤创面愈合[J]. *创伤外科杂志*, 2016, 18(12): 756-761. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4237.2016.12. 018.
- [19] 徐爱静, 薛建亚, 余思雨, 等. 慢性乙肝患者血清 TGF- β 1 含量检测及与肝纤维化、Th1/Th2 免疫水平的相关关系[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(02): 195-197. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu. 20180105.026.
- [20] Role and interaction of connective tissue growth factor with transfor-

ming growth factor-β in persistent fibrosis: a mouse fibrosis model [J]. J Cell Physiol, 1999, 181(1):153-159. DOI: 10.1002/(sici)1097-4652(199910)181:1<153::aid-jep16>3.0.co;2-k.

[21] Hagiwara Y, Chimoto E, Takahashi I, et al. Expression of transforming growth factor-beta1 and connective tissue growth factor in the capsule in a rat immobilized knee model [J]. Upsala J Med Sci, 2008, 113(2): 221. DOI: 10.3109/2000-1967-223.

[22] Monument MJ, Hart DA, Befus AD, et al. The mast cell stabilizer ketotifen reduces joint capsule fibrosis in a rabbit model of post-traumatic joint contractures[J]. Inflamm Res, 2012, 61(4): 285-292. DOI: 10.1007/s00011-011-0409-3.

[23] Hayashi M, Sekiya H, Takatoku K, et al. Experimental model of knee contracture in extension: its prevention using a sheet made from hyaluronic acid and carboxymethylcellulose [J]. Knee Surg, Sports Traumatol, Arthrosc, 2004, 12(6): 545-551. DOI: 10.1007/s00167-004-0512-x.

[24] Baranowski A, Schlemmer L, Förster K, et al. A novel rat model of stable posttraumatic joint stiffness of the knee[J]. J Orthop Surg Res, 2018, 13(1):185. DOI: 10.1186/s13018-018-0894-y.

[25] Kojima S, Hosono M, Watanabe M, et al. Experimental joint immobilization and remobilization in the rats. [J]. J Phys Ther, 2014, 26(6): 865-871. DOI: 10.1589/jpts.26.865.

(修回日期:2019-06-13)

(本文编辑:阮仕衡)

《中华物理医学与康复杂志》第七届编辑委员会组成名单

顾问: 许云影(加拿大) 吴宗耀 连倚南(中国台湾) 陈安民 南登崑 谭维溢

名誉总编辑: 郭正成

总编辑: 黄晓琳

副总编辑: 吴毅 李玲 郭铁成 顾新 窦祖林 燕铁斌

编辑委员: (按姓氏笔画排序)

尤春景 尹平 毛容秋 王伟 王刚 王彤 王强 王宁华 王冰水 王茂斌
 王亭贵(中国台湾) 王颜和(中国台湾) 邓复旦(中国台湾) 冉春风 冯珍 卢成皆(澳大利亚)
 刘宏亮 华桂茹 孙福成 朱珊珊 汤晓芙 牟翔 纪树荣 许晓冬 闫金玉 何成奇
 何成松 励建安 吴华 吴毅 宋为群 张长杰 张光宇 张志强 张继荣 张盘德
 李玲 李兴志 李红玲 李建军 李建华 李胜利 李晓捷 李常威(中国香港)
 朱愈(美国) 杨渝珍 肖农 陆再英 陈启明(中国香港) 周士枋 周谋望 岳寿伟
 林伟 范建中 郑光新 恽晓平 洪章仁(中国台湾) 倪国新 倪朝民 徐军 徐永健
 敖丽娟 袁华 贾子善 郭钢花 郭铁成 顾新 顾旭东 高晓平 梁英 梅元武
 黄真 黄东锋 黄晓琳 谢青 谢荣 谢欲晓 窦祖林 廖维靖 燕铁斌
 Bryan O'Young(美国) Sheila Purves(加拿大)