

术前规律性运动可预防及缓解 膝关节假体周围感染

傅志炜 伍锦涛 张术涛 岳冰

【摘要】 目的 探讨术前规律性运动对小鼠膝关节假体周围感染的预防和缓解作用。方法 建立C57BL/6雄性小鼠膝关节PJI模型,将小鼠分为空白对照组、PJI组和术前规律性运动+PJI组。术前规律性运动+PJI组在PJI模型建立前进行为期6w的跑台规律性运动干预。术后4w,通过大体观察、X射线、Micro-CT、Giemsa染色、组织病理学染色(H&E、TRAP、Alcian blue、COL1A1免疫荧光)和qPCR检测,评估PJI的感染负荷、骨溶解、炎症反应及组织修复微环境。结果 与PJI组相比,术前规律性运动+PJI组显著减轻了PJI的感染程度和细菌负荷,缓解了骨溶解(表现为骨膜反应减轻、破骨细胞数量减少、骨微结构参数如BMD、BV/TV等改善),降低了促炎因子(IL1b、IL6、Tnf、Cxcl15、Myd88、Tlr4)的表达水平,同时上调了抗炎因子(IL4、IL10)的表达,并减轻了局部组织炎症浸润和纤维化程度。结论 术前规律性运动可通过减轻感染负荷、缓解骨溶解、控制炎症反应和改善组织修复微环境,有效缓解小鼠PJI的严重程度,为临床预防PJI提供了新的试验依据和潜在策略。

【关键词】 术前规律性运动; 膝关节假体周围感染; 炎症反应; 骨溶解

Preoperative regular exercise can prevent and mitigate knee periprosthetic joint infection Fu Zhiwei, Wu Jintao, Zhang Shutao, Yue Bing. Department of Orthopaedic Surgery, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Yue Bing, Email: advbmp2@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the preventive and alleviating effects of preoperative regular exercise on periprosthetic knee joint infection in mice. **Methods** A knee periprosthetic joint infection (PJI) model was established in C57BL/6 male mice. The mice were divided into three groups: a blank control group, a PJI group, and a preoperative regular exercise + PJI group. The preoperative regular exercise + PJI group underwent a 6-week regular treadmill exercise intervention before the PJI model was established. Four weeks postoperatively, the infectious burden of PJI, osteolysis, inflammatory response, and the tissue repair microenvironment were assessed through gross observation, X-ray imaging, Micro-CT analysis, Giemsa staining, histopathological staining (H&E, TRAP, Alcian blue, COL1A1 immunofluorescence), and qPCR detection. **Results** Compared to the PJI group, preoperative regular exercise significantly reduced the severity of PJI and bacterial load, alleviated osteolysis (as evidenced by reduced periosteal reaction, decreased osteoclast numbers, and improved bone microarchitectural parameters such as BMD and BV/TV), decreased the expression levels of pro-inflammatory factors (IL1b, IL6, Tnf, Cxcl15, Myd88, Tlr4), while concurrently up-regulating the expression of anti-inflammatory factors (IL4, IL10), and diminished local tissue inflammatory infiltration and the degree of fibrosis. **Conclusions** Preoperative regular exercise can effectively alleviate the severity of periprosthetic joint infection (PJI) in mice by reducing infectious burden, mitigating osteolysis, controlling the inflammatory response, and improving the tissue repair microenvironment. This provides new experimental evidence and potential strategies for the clinical prevention of PJI.

【Key words】 Preoperative regular exercise; Periprosthetic joint infection; Inflammatory response; Osteolysis

DOI:10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2026.01.003

基金项目:国家自然科学基金(82172464)

作者单位:200127 上海交通大学医学院附属仁济医院骨关节外科

通信作者:岳冰, Email: advbmp2@163.com

膝关节置换术是治疗终末期膝关节炎、恢复膝关节功能、改善患者生活质量的最成功和最具成本效益的外科手段之一^[1-3]。据不完全统计,2019年我国的人工髌、膝关节置换手术量已经超过了90万例,且仍在以接近每年20%的速度快速增长,其中老年患者占绝大多数。随着我国经济社会的不断发展,越来越多的老年关节疾病患者会选择进行关节置换以提升其生活水平^[4]。中国老龄化现象的逐渐加剧,使得将来人工关节置换的基数势必水涨船高。然而,关节假体周围感染(periprosthetic joint infection, PJI)作为术后最严重的并发症之一,其发生率虽仅为1%~2%,一旦发生,则可能导致灾难性后果,包括多次手术清创、长期甚至终身抗生素使用、高昂的医疗费用、关节功能丧失,严重时可致残致死^[5-6]。目前,PJI的预防主要依赖于围术期抗生素的合理使用和严格的无菌操作技术,治疗则以彻底清创、有效抗生素治疗和必要时的翻修手术为主。但由于细菌生物膜的形成增加了抗生素的耐药性和宿主免疫系统的复杂性,PJI的治疗失败率和复发率仍居高不下^[6-7]。因此,迫切需要探索新的辅助预防和治疗策略,特别是能够增强宿主自身防御能力、改善局部微环境的创新手段,这具有重要的临床意义和应用前景。

规律性的体育锻炼对机体产生的多系统、多维度益处已获得广泛的科学共识,其积极效应涵盖心血管功能的优化、代谢平衡的调控以及骨骼健康的增强。近年来,深入研究进一步揭示,运动能够对宿主的免疫功能状态施加显著的调节作用^[8-9]。具体表现为,运动可有效增强自然杀伤细胞与CD8+细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)的效应功能,并有助于维持T细胞库的多样性与年轻化特征^[9-10]。此外,运动能促使骨骼肌合成并释放多种被称为肌细胞因子(myokines)的生物活性物质,其中包括鸢尾素(irisin)、肌肉生长抑制素(myostatin)及Musclin等^[11-13]。这些肌细胞因子一旦进入体循环,便能在全身层面调控炎症反应的动态平衡,促进抗感染相关基因的表达,并优化局部组织微环境以利于修复过程。以白细胞介素-6(iInterleukin-6, IL6)为例,运动诱导的IL6在急性反应期可作为一种免疫激活信号,协助机体清除病原体;随后,它又能进一步诱导如白细胞介素-10(interleukin-10, IL10)等抗炎细胞因子的产生,从而实现炎症过程的自我限制与消退,有效防止慢性炎症的发生与发展^[14]。

不仅如此,运动对骨代谢亦具有积极的调控效应,这可能与其影响骨免疫-代谢轴向通信的复杂网络有关,最终有助于提升骨骼的整体健康水平及对损伤和感染等不利刺激的抵抗能力。

尽管运动在改善慢性炎症状态、提升整体免疫功能方面的益处已得到广泛认可,但其在PJI这一特殊病理生理过程中的具体作用,尤其是在术前阶段进行干预的效果,尚缺乏系统性的实验研究。术前运动是否能通过预先“训练”或“优化”宿主的免疫系统,使其在遭遇病原体入侵时能够更有效地启动防御反应、清除病原体、减轻炎症介导的组织损伤、保护骨组织结构完整性、减少纤维化形成,并促进组织修复。

本研究通过建立标准化的小鼠膝关节PJI模型,并实施为期六周的术前跑台规律性运动干预,旨在系统评估术前规律性运动对PJI的预防和缓解效果,为临床优化围手术期康复策略、降低PJI风险提供重要的实验依据和理论支持。

材料与方法

一、实验动物

购自上海杰斯捷实验动物有限公司。所有动物均在SPF(无特定病原体,specific pathogen free, SPF)级屏障环境中饲养,维持温度(22±2)℃,相对湿度(50±10)%,12 h光照/12 h黑暗交替周期,自由获取标准颗粒饲料和无菌饮用水。所有动物实验程序均经批准,并按照上海懿尚生物科技有限公司动物伦理委员会的指导方针进行,伦理申请批号为YS-JL-001。

二、实验分组

将48只(SPF)C57 bl雄性小鼠随机分为3个初始组,每组16只。本研究核心分析比较以下三组:空白对照组(Uninfected):进行手术且不进行运动干预,作为正常生理状态参照。PJI组(Infe-CTRL):建立PJI模型,术前不进行运动干预术前规律性运动+PJI组(Infe-EXER):建立PJI模型,术前进行跑台规律性运动干预。

三、假体感染模型建立

PJI模型的建立参照先前文献报道并略作改良^[15]。小鼠经1%戊巴比妥50 mg/mL剂量进行腹腔注射。右后肢膝关节区域剃毛,范围约2 cm×2 cm,依次使用75%乙醇和碘伏进行皮肤消毒三遍,铺无菌洞巾。沿膝内侧髌旁作长约1 cm的纵行皮肤切

口,逐层切开皮下组织和关节囊,充分显露股骨远端。使用无菌注射针头在股骨髁间窝处垂直骨面小心开口并探入髓腔,随后使用微型髓腔锉逐步扩大髓腔,注意避免损伤股骨后方皮质。将一根无菌的定制钛质克氏针(规格:直径0.6 mm×长度8 mm)逆行植入股骨髓腔内,确保部分针体暴露于关节腔内(约2 mm)。在暴露于关节腔的克氏针表面小心滴加2 μ L金黄色葡萄球菌,浓度调整为 1×10^3 CFU/ μ L,该菌株为临床PJI常见致病菌,此浓度旨在建立稳定的、非致死性的慢性感染模型。接种后等待2 min使细菌有足够时间初步黏附。随后,使用5-0可吸收缝线逐层严密缝合关节囊、皮下组织和皮肤。术后立即皮下注射丁丙诺啡(0.05 mg/kg)镇痛,单笼饲养,密切观察小鼠活动、饮食、体重及伤口愈合情况。PJI模型建立后4 w进行取材与各项指标的评估。

四、术前运动干预方案

术前规律性运动+PJI组小鼠在PJI模型建立前进行为期6 w的跑台规律性运动训练^[16]。使用小动物跑步机。运动方案具体如下:

适应期:前3天,每天进行30 min的跑台运动,速度设置为5米/min,跑台坡度为15°。

正式训练期:适应期后,运动强度增至11米/min,坡度维持15°,每天训练1 h,每周训练5 d,休息2 d,连续训练6 w。

PJI组和空白对照组小鼠在相同饲养条件下维持静息状态,不进行跑台训练。运动组完成6 w训练后休息1 d,与对照组一同进行PJI模型手术。

五、观察检测与分析

(一)大体观察与X射线评估

在取材时,观察并记录各组小鼠膝关节周围有无脓肿形成、肿胀程度等大体病变情况。采用小动物X射线仪对各组小鼠右膝关节进行X射线摄片,以初步评估骨质改变。参照文献^[17],由两名对实验分组情况不知情的独立观察者对X射线片进行盲法评分。评分标准包括五个方面:(i)骨膜隆起;(ii)骨干增宽;(iii)结构变形;(iv)软组织变形;(v)新骨形成。每项指标按0分(无改变)至4分(最严重改变)进行半定量评分,计算总分。

(二)Micro-CT扫描分析

为精确定量评估假体周围骨组织的骨微结构变化,特别是骨溶解与骨再生情况,将各组小鼠处死后获取的右股骨远端样本用4%中性缓冲多聚甲醛溶液固定48 h以上。随后,使用高分辨率Micro-CT扫

描系统(SkyScan1072, Bruker, Belgium)进行扫描和三维重建。扫描参数设置为:X射线管电压50 kV,电流200 μ A,像素分辨率9 μ m,旋转步长0.5°,曝光时间500 ms,采用0.5 mm铝板滤波。扫描完成后,使用配套软件进行图像重建和分析。选取股骨远端假体周围特定范围的松质骨区域作为感兴趣区域,通常为假体周围1 mm径向范围内的圆柱形或立方体区域,避开皮质骨和假体本身。主要分析的骨微结构参数包括:骨矿物质密度(bone mineral density, BMD, g/cm³)、骨体积分数(bone volume/total volume, BV/TV, %)、骨小梁数量(trabecular number, Tb.N, /mm)、骨小梁厚度(trabecular thickness, Tb.Th, μ m)以及骨小梁分离度/间距(trabecular separation, Tb.Sp, μ m)。所有分析方法均依据已发表的骨形态计量学标准和指南进行^[18]。

(三)假体周围细菌组织学分析

取出的小鼠膝关节软组织样本进行固定,使用甲醇进行固定10 min,用蒸馏水漂洗样本,以去除固定液,将Giemsa染色取磷酸缓冲液9份,Giemsa染色1份充分混合,现用现配以保证pH值对细胞染色的影响最小,将稀释好的染液滴在组织或细胞上,滴染15 min,用蒸馏水漂洗干净,使用甘油明胶封片。明胶10克溶于蒸馏水50 ml中,37°C恒温过夜后,第二天再加入甘油50 ml,加入约为1%量的麝香草酚搅拌后存放于4°C冰箱中,使用时取出,用热水温暖瓶外促其溶解即可使用,在高倍显微镜下(high-power field, HPF)观察并计数细菌数量,评估组织内细菌分布情况。

(四)实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)

取假体周围软组织样本(约20~30 mg),部分用于提取总RNA。使用TRIzol Reagent (Invitrogen, USA),按照说明书操作提取组织总RNA。使用微量分光光度计(NanoDrop 2000, Thermo Fisher Scientific)检测RNA浓度和纯度。取1 μ g总RNA,使用逆转录试剂盒(PrimeScript™ RT Master Mix, TaKaRa, Japan)逆转录为cDNA。以合成的cDNA为模板,采用SYBR Green实时荧光定量PCR法检测以下目的基因的mRNA表达水平:促炎因子包括白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL1 β)、IL6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, Tnf)、趋化因子(C-X-C基序)配体15(chemokine(C-X-C motif)ligand15, Cxcl15),以及炎症信号通路髓样分化初级反应蛋白88(myeloid differentiation primary response 88,

Myd88)、Toll样受体4(toll-like receptor 4, Tlr4); 抗炎因子包括:白细胞介素-4(interleukin-4, IL14)和IL10以及平衡因子白细胞介素-17(interleukin-17, IL17)。PCR反应条件为:95° C预变性数分钟,然后进行40个循环的95° C变性、60° C退火和72° C延伸。每个样本设3个技术重复。

(五)组织病理学与纤维化评估

将小鼠右膝关节完整样本(包含股骨远端、胫骨近端及周围软组织)经4%中性福尔马林固定48 h后,转入10%~15%乙二胺四乙酸脱钙液(pH 7.2~7.4)中进行脱钙处理,脱钙时间约2~3周,每周更换新鲜脱钙液,直至X射线检测显示完全脱钙或针刺无阻力感。脱钙完成后,样本经梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡包埋,制作连续的矢状位组织切片,厚度为4~5 μm。

苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, H&E)染色:进行常规H&E染色,在光学显微镜下观察膝关节局部组织的整体病理学改变,包括炎性细胞浸润的类型、程度和分布,滑膜细胞增生情况,关节软骨及骨组织结构破坏程度,以及纤维组织增生等。

抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP)染色:进行TRAP染色,特异性标记破骨细胞。在高倍镜下计数假体周围骨-植入物界面区域内TRAP阳性多核细胞(含3个及以上细胞核)的数量,以评估骨吸收活性。结果可表示为每高倍镜破骨细胞数量(cell/HPF)。

阿利斯蓝(Alcian blue)染色:pH 2.5条件下进行Alcian blue染色,用于显示酸性黏多糖,如糖胺聚糖,以评估膝关节周围软组织中细胞外基质(extracellular Matrix, ECM)的表达和异常重塑情况。结合半定量免疫组织化学评分系统进行评估,根据染色强度和阳性区域范围综合打分。

I型胶原(collagen type I alpha 1 chain, COL1A1)免疫荧光染色:切片经脱蜡水化、抗原修复后,用封闭液封闭非特异性结合位点。然后用特异性识别COL1A1的一抗孵育,再与荧光标记的二抗孵育。细胞核使用DAPI(4', 6-diamidino-2-phenylindole)进行复染(蓝色荧光)。在荧光显微镜下观察并采集图像。使用图像分析软件COL1A1染色区域占总面积的百分比进行定量分析,以评估膝关节周围组织的纤维化程度。

(六)数据统计分析

使用R语言(4.2.2版本)分析结果,数据以平均

值±标准差(SD)表示。统计显著性通过仅存在两个组的非配对双尾学生t检验或使用Dunnett或Tukey后检验的单因素方差分析确定。样本量(n)和数据的预处理标准化在相应的图例中给出。当 $P < 0.05$ 时,组间差异被认为是显著的($*P < 0.05$; $**P < 0.01$; $***P < 0.001$)。

结 果

一、术前运动可显著降低假体周围感染程度

PJI模型建立4周后,大体观察显示,与PJI组(Infe-CTRL)相比,术前规律性运动+PJI组(Infe-EXER)小鼠膝关节周围脓肿体积显著减小($***P < 0.001$,图1A,1B)。X射线影像学分析进一步证实,Infe-CTRL组小鼠关节周围呈现明显的骨膜反应及骨溶解特征,而Infe-EXER组此类骨质破坏表现显著减轻,其X射线评分亦显著低于Infe-CTRL组($***P < 0.001$,图1A,1C)。为评估组织内细菌负荷,Giemsa染色结果揭示,Infe-CTRL组织切片中存在广泛的细菌分布与聚集,而Infe-EXER组织内细菌数量显著减少,未见明显细菌聚集灶,每高倍视野下的细菌计数显著低于Infe-CTRL组($***P < 0.001$,图1A,1D)。上述结果一致表明,术前规律性运动能够有效降低PJI模型的细菌负荷,并显著缓解由此引发的局部炎症反应与骨组织病变。

二、术前规律运动可缓解膝关节假体周围感染的骨溶解

为探究运动对PJI所致骨溶解的影响,我们首先评估了破骨细胞活性。TRAP染色结果显示,与Infe-CTRL组相比,Infe-EXER假体周围组织中TRAP阳性破骨细胞数量显著减少($***P < 0.001$,图2A,2B),提示术前运动可能通过抑制破骨细胞介导的骨吸收来缓解骨溶解。进一步,采用Micro-CT对假体周围骨微结构进行三维定量分析。结果表明,相较于Infe-CTRL组,Infe-EXER组在骨矿物质密度(BMD, $***P < 0.001$)、骨体积分数(BV/TV, $***P < 0.001$)、骨小梁数量(Tb.N, $***P < 0.001$)及骨小梁厚度(Tb.Th, $***P < 0.001$)等关键参数上均表现出显著优势,同时骨小梁分离度(Tb.Sp)显著降低($***P < 0.001$),图2A~G。这些数据一致证实,Infe-EXER组的骨微结构完整性得到了更有效的维持。综上,细胞学及影像学证据共同表明,术前规律性运动通过抑制破骨细胞活性并保护骨组织微



图1 术前规律性运动显著降低膝关节假体周围感染的细菌负荷及局部病变程度。(A)小鼠分为3组,分别为空白组(未感染)、PJI组(未运动后感染)、PJI+术前规律运动组(运动后感染),运动组小鼠在构建假体周围感染模型前,先在跑台上每天运动1 h,连续5 d运动,每周休息2 d,连续运动6 w,运动完休息1 d后构建PJI模型,待感染形成4 w后取材,对比三组小鼠的膝关节周围脓肿的大体观、X射线评估和Giemsa染色评估细菌负荷。(B)各组小鼠膝关节周围脓肿大小的半定量统计分析。数据以平均值±标准差(Mean ± SD)表示;每组样本量 $n=8$;ns表示无统计学意义;*** $P<0.001$ (与Infe-CTRL组比较)。(C)各组小鼠感染膝关节的X射线影像学半定量评分。评分标准涵盖骨膜反应、骨干增宽、结构变形、软组织变形及新骨形成五个方面,每方面按0~4分(4分代表最严重)进行评分。数据以平均值±标准差表示;每组样本量 $n=8$;ns表示无统计学意义;*** $P<0.001$ (与Infe-CTRL组比较)。(D)各组小鼠膝关节周围软组织切片Giemsa染色后,每高倍视野下细菌数量的定量统计分析。数据以平均值±标准差表示;每组样本量 $n=8$;ns表示无统计学意义;*** $P<0.001$

观结构,从而显著减轻了PJI引起的骨溶解效应。

三、术前规律运动调节炎症因子水平

为探究术前规律运动对PJI局部炎症反应的影响,我们通过qPCR检测了假体周围组织中关键炎症相关基因的mRNA表达。结果显示,与Infe-CTRL组相比,Infe-EXER组的组织中多种核心促炎因子,包括IL1b、IL6、Tnf,以及Cxcl15的表达水

平均显著降低(* $P<0.05$,图3A-D)。同时,炎症信号通路关键分子Myd88及Tlr4的转录水平亦显著下调(* $P<0.05$,图3E-F)。与促炎因子下调相对应,Infe-EXER组的抗炎及免疫调节因子表达则显著增强。具体而言,IL4及IL10的mRNA水平显著高于Infe-CTRL组(* $P<0.05$,图3G~H),而IL17的表达在各组件差异无统计学意义(图3I)。这些数



图2 术前规律性运动有效缓解PJI诱导的骨溶解并保护骨微结构。(A)代表性图像:通过TRAP染色观察各组小鼠膝关节组织切片中破骨细胞的分布与数量(紫红色为TRAP阳性细胞),并通过微计算机断层扫描(Micro-CT)三维重建图像展示假体周围骨组织的骨溶解及骨膜反应情况。(B)各组小鼠膝关节组织切片TRAP染色后,每高倍视野下TRAP数量的定量统计分析。数据以平均值±标准差表示;每组样本量 $n=8$;ns表示无统计学意义;*** $P<0.001$ (与Infe-CTRL组比较)。(C-G)Micro-CT对各组小鼠股骨远端假体周围骨微结构参数的定量分析结果:(C)BMD;(D)BV/TV;(E)Tb.N;(F)Tb.Th;(G)Tb.Sp。所有数据均以平均值±标准差表示;每组样本量 $n=8$;ns表示无统计学意义;** $P<0.01$ *** $P<0.001$



中华医学会

图3 通过qPCR检测各组小鼠膝关节假体周围软组织中炎症相关基因的mRNA相对表达水平。促炎因子表达水平的统计学分析包括:(A)IL1b;(B)IL6;(C)Tnf;(D)Cxcl15;(E)Myd88;(F)Tlr4。抗炎/抑炎因子表达水平的统计学分析包括:(G) IL4;(H) IL10;(I)IL17。所有数据均以平均值±标准差表示;每组样本量n=5;ns表示无统计学意义;* $P<0.05$; ** $P<0.01$; *** $P<0.001$

据表明,术前规律性运动能够有效抑制PJI过程中过度的促炎反应,同时增强抗炎信号,从而促使局部免疫微环境向有利于炎症消退和组织修复的方向转化。

四、术前运动有利于组织微环境的修复并减少纤维化

为评估术前运动对PJI局部组织微环境的影响,我们进行了组织病理学分析。H&E染色结果显

示,与Infe-CTRL组相比,Infe-EXER组膝关节组织中炎性细胞浸润显著减少,组织结构破坏亦明显减轻,整体结构更为完整(图4A)。进一步,Alician blue染色用于评估细胞外基质(ECM)重塑。结果表明,Infe-EXER组的Alician blue染色评分显著低于Infe-CTRL组(*** $P<0.001$,图4A,4B),提示运动改善了PJI诱导的ECM异常积累。为特异性评价纤维化程度,我们进行了COL1A1免疫荧光染色。

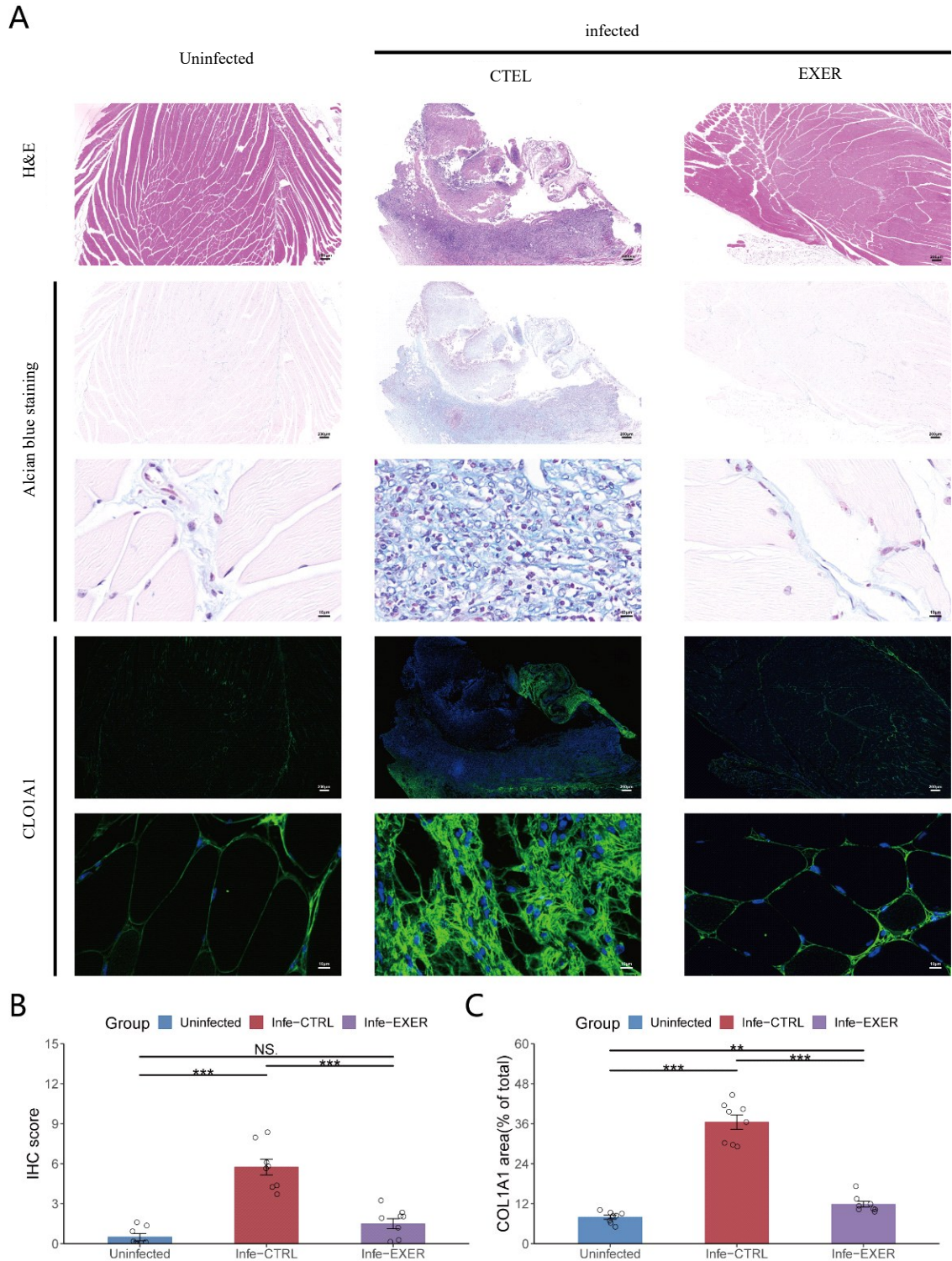


图4 术前规律性运动改善PJI局部组织病理学改变并减轻组织纤维化,促进组织微环境修复。(A)代表性组织病理学染色图像:通过H&E染色观察各组小鼠膝关节周围软组织的炎症细胞浸润及组织结构变化;通过Alcian Blue染色评估膝关节周围软组织中酸性黏多糖(代表细胞外基质)的表达与分布情况;通过COL1A1免疫荧光染色评估膝关节周围组织的纤维化程度,其中DAPI(蓝色)复染细胞核,COL1A1阳性表达呈绿色荧光。(B)各组小鼠膝关节周围软组织Alcian Blue染色的半定量免疫组织化学评分。数据以平均值±标准差表示;每组样本量 $n=8$;ns表示无统计学意义;*** $P<0.001$ 。(C)各组小鼠膝关节周围软组织COL1A1免疫荧光染色阳性面积的定量分析。数据以平均值±标准差表示;每组样本量 $n=8$;ns表示无统计学意义;** $P<0.01$,*** $P<0.001$

与 Infe-CTRL 组相比, Infe-EXER 组膝关节周围组织中 COL1A1 阳性荧光面积(代表胶原沉积)显著减少 (** $P < 0.001$, 图 4A, 4C), 且胶原纤维排布更为规整。综上所述, 组织病理学证据表明, 术前规律性运动能有效减轻 PJI 引起的局部炎症损伤, 优化 ECM 重塑, 并显著抑制组织纤维化, 从而营造了更有利于组织修复的微环境。

讨 论

一、核心发现

术前规律运动对 PJI 模型的多维度保护效应。本研究以小鼠 PJI 模型为基础, 系统评价了为期六周的术前规律性跑台运动对 PJI 发生发展过程的干预效果。研究结果明确显示, 术前运动不仅能显著降低 PJI 模型的细菌定植负荷, 有效减轻局部感染症状(如脓肿形成), 更在保护骨组织结构完整性及调控局部炎症免疫微环境方面发挥了关键的积极作用。X 射线与 Micro-CT 三维量化分析结果一致表明, 运动干预组小鼠在感染后表现出更高的骨矿物质密度以及优化的骨小梁参数(骨体积分数、骨小梁数量、骨小梁厚度的增加及骨小梁分离度的减少), 有力提示术前运动有助于显著遏制 PJI 所引发的进行性骨溶解和骨结构破坏进程。同时, Giemsa 染色评估的细菌负荷在运动组中显著降低。结合 qPCR 检测到的炎症因子谱变化——即关键促炎因子(如 IL1b)表达的显著下调, 以及抗炎因子(如 IL4)表达的显著上调——与组织病理学观察(炎症细胞浸润减少, 纤维化程度减轻)的结果高度吻合。这些多维度证据共同指向一个结论: 术前规律运动通过优化宿主的免疫应答, 有效控制了局部炎症反应, 减轻了组织损伤, 并引导微环境向有利于组织修复和稳态恢复的方向发展。

二、与国际前沿研究的对话

术前运动作为宿主内在调节策略的科学价值。当前 PJI 的防控策略主要聚焦于外源性干预, 如优化抗生素应用、开发新型抗菌材料等。本研究的创新性在于引入术前运动这一主动的、内源性的宿主调节变量, 凸显了提升患者自身防御与修复潜在在 PJI 预防中的核心地位。这一理念与国际上日益受到重视的“围术期优化”及“预康复”概念不谋而合。大量国外研究已证实, 术前能够显著改善心肺功能、降低术后并发症风险, 并加速功能恢复, 尤其在肺

瘤、心血管及普通骨科手术中已有广泛应用^[19-22]。本研究的发现为“预康复”理念在 PJI 领域的应用提供了直接的实验证据, 并与国际上关于运动与免疫、骨代谢相互作用的研究成果形成了有力对话。在免疫调节方面, 本研究观察到的免疫平衡效应(促炎因子下调, 抗炎因子上调)与国外学者的发现相呼应。例如, Walsh 等^[23]的研究综述指出, 规律性的中等强度运动能增强免疫监视功能, 包括增强 NK 细胞和 CD8+ T 细胞的活性, 这可能是本研究中运动组早期有效控制细菌负荷的机制之一。此外, 关于运动调节巨噬细胞极化的研究表明, 运动可促进巨噬细胞从促炎的 M1 型向抗炎和促修复的 M2 型转化^[24, 25]。本研究中 IL-4 和 IL-10 的显著上调, 正是 M2 型巨噬细胞的关键标志物, 这提示运动可能通过调节骨髓来源的免疫细胞功能, 来重塑 PJI 局部的炎症微环境, 从而减轻炎症介导的骨破坏。在骨代谢调控方面, 本研究中运动组展现出的骨保护效果, 不仅是免疫改善的间接结果, 也与运动对骨骼的直接生物力学效应有关。国际上关于“力学-生物学耦合”的经典研究证实, 力学刺激是维持骨稳态的关键因素, 能够通过激活 Wnt/ β -catenin 等信号通路促进成骨细胞活性, 同时抑制破骨细胞分化^[26]。本研究发现运动组破骨细胞数量显著减少, 这与上述机制高度一致, 表明术前运动建立的“骨骼健康储备”, 可能增强了骨组织对后续感染侵袭的抵抗力。综上, 本研究的独特贡献在于, 首次将运动的全身性益处与 PJI 局部病理过程直接关联, 证实了通过一种非药物手段系统地优化宿主状态, 能够有效对抗局部严重的细菌性挑战, 这为理解和干预 PJI 提供了新的视角。

三、局限性

尽管本研究为术前运动在 PJI 预防中的应用前景提供了有力证据, 但也存在局限性。首先, 小鼠 PJI 模型与人类免疫复杂性有差异, 结果向临床转化需谨慎。其次, 标准化的运动方案在临床应用中需考虑个体差异, 未来需建立更个体化的评估与建议体系。此外, 运动对免疫调节的具体分子机制, 如特定细胞亚群或信号通路的靶向作用, 仍有待通过更高分辨率的技术手段深入揭示。

四、未来展望

研究可从以下方向深化: 一是比较不同运动参数(强度、类型、时长)在 PJI 调控中的差异效应, 探索最佳“运动处方”。二是探索联合应用术前运动与其他免疫调节策略的协同效果。三是构建更精细的

“运动-免疫-骨代谢-微生物”相互作用网络图谱,明确关键介导因子。四是结合新兴多组学手段深入探索细胞亚群与运动免疫调节。五是积极推动临床转化研究,设计并开展高质量的临床干预试验,验证术前规律运动方案的有效性、安全性及可行性,为制定围术期运动管理指南提供循证医学证据。

综上所述,本研究证实术前规律性运动作为一种系统性、安全且具成本效益潜力的非药物干预方式,在鼠膝关节PJI模型中展现出多重积极保护作用,包括减轻感染负荷、缓解骨溶解、调控炎症反应并改善组织微环境。本研究为临床制定更全面、更具前瞻性的个性化术前评估和康复干预方案,以期从源头上降低PJI风险、改善患者预后,开辟了新的科学视野和潜在途径。

参 考 文 献

- 1 Wylde V, Dieppe P, Hewlett S, et al. Total knee replacement: is it really an effective procedure for all? [J]. *Knee*, 2007, 14(6): 417-423.
- 2 Moyer R, Ikert K, Long K, et al. The value of preoperative exercise and education for patients undergoing total hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis [J]. *JBJS Reviews*, 2017, 5(12): e2.
- 3 Edwards R R, Campbell C, Schreiber K L, et al. Multimodal prediction of pain and functional outcomes 6 months following total knee replacement: a prospective cohort study [J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2022, 23(1): 302.
- 4 边焱焱,程开源,常晓,等. 2011至2019年中国人工髌膝关节置换手术量的初步统计与分析 [J]. *中华骨科杂志*, 2020, 40(21): 1453-1460.
- 5 Beam E, Osmon D. Prosthetic joint infection update [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2018, 32(4): 843-859.
- 6 Zhang ST, Huo SC, Li H, et al. Flufenamic acid inhibits osteoclast formation and bone resorption and act against estrogen-dependent bone loss in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 78: 106014.
- 7 Xu C, Goswami K, Li WT, et al. Is treatment of periprosthetic joint infection improving over time? [J]. *J Arthroplasty*, 2020, 35(6): 1696-1702.
- 8 Idorn M, Thor Straten P. Exercise and cancer: from "healthy" to "therapeutic"? [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(5): 667-671.
- 9 Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation [J]. *Physiol Rev*, 2000, 80(3): 1055-1081.
- 10 Fiuza-Luces C, Valenzuela PL, Gálvez BG, et al. The effect of physical exercise on anticancer immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(4): 282-293.
- 11 Harris MP, Zeng SM, Zhu ZY, et al. Myokine musclin is critical for Exercise-Induced cardiac conditioning [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6525.
- 12 Makiel K, Suder A, Targosz A, et al. Effect of exercise interventions on irisin and interleukin-6 concentrations and indicators of carbohydrate metabolism in males with metabolic syndrome [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(1): 369.
- 13 Roggio F, Petrigna L, Trovato B, et al. The role of lubricin, irisin and exercise in the prevention and treatment of osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5126.
- 14 Nash D, Hughes MG, Butcher L, et al. IL-6 signaling in acute exercise and chronic training: Potential Consequences for health and athletic performance [J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2023, 33(1): 4-19.
- 15 Zhang ST, Qu XH, Jiao JY, et al. Felodipine enhances aminoglycosides efficacy against implant infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, persists and biofilms [J]. *Bioactive Materials*, 2022, 14: 272-289.
- 16 Kang X, Qian J, Shi YX, et al. Exercise-induced Musclin determines the fate of fibro-adipogenic progenitors to control muscle homeostasis [J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(2): 212-226.e7.
- 17 Carli AV, Bhimani S, Yang X, et al. Quantification of Peri-Implant bacterial load and in vivo biofilm formation in an innovative, clinically representative mouse model of periprosthetic joint infection [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2017, 99(6): e25.
- 18 Xie Z, Yu HJ, Sun XW, et al. A novel diterpenoid suppresses osteoclastogenesis and promotes osteogenesis by inhibiting Irf1-Mediated and IκBα-Mediated p65 nuclear translocation [J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(4): 667-678.
- 19 Nieman D C, Wentz L M. The compelling link between physical activity and the body's defense system [J]. *J Sport Health Sci*, 2019, 8(3): 201-217.
- 20 Peake J M, Neubauer O, Walsh N P, et al. Recovery of the immune system after exercise [J]. *J Appl Physiol*, 2017, 122(5): 1077-1087.
- 21 Simpson RJ, Campbell JP, Gleeson M, et al. Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection? [J]. *Exerc Immunol Rev*, 2020, 26: 8-22.
- 22 Deng N, Reyes-Urbe L, Fahrman JF, et al. Exercise training reduces the inflammatory response and promotes intestinal Mucosa-Associated immunity in lynch syndrome [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(21): 4361-4372.
- 23 Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise [J]. *Exerc Immunol Rev*, 2011, 17: 6-63.
- 24 Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(9): 607-615.
- 25 Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(9): 607-615.
- 26 Duncan RL, Turner CH. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain [J]. *Calcif Tissue Int*, 1995, 57(5): 344-358.

(收稿日期:2023-10-25)

(本文编辑:吕红芝)

傅志炜,伍锦涛,张术涛,等. 术前规律性运动可预防及缓解膝关节假体周围感染 [J/CD]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2026, 12(1): 15-24.