

踝关节大骨节病的病理机制、诊断与治疗进展综述

李恩泽¹, 张 杰^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第二医院骨伤二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年8月9日; 录用日期: 2025年9月2日; 发布日期: 2025年9月11日

摘 要

踝关节大骨节病(Kashin-Beck disease, KBD)是一种主要影响儿童和青少年的地方性骨关节疾病, 其特点是关节软骨和骨骼的退行性病变, 严重影响患者的生活质量。近年来, 随着对该病研究的深入, 其流行病学特征、病理机制及临床表现逐渐被揭示, 但具体的发病机制仍不完全明确。目前认为, 环境因素(如低硒、真菌毒素污染)与遗传易感性共同作用可能是导致KBD发生的重要原因。在诊断方面, 影像学技术的进步为早期识别和病情评估提供了重要工具, 但仍缺乏特异性的生物标志物。治疗上, 尽管现有的药物和手术干预能够缓解症状, 但尚无根治方法。本文综述了踝关节大骨节病的最新研究进展, 旨在为临床实践提供参考, 并探讨未来研究的可能方向。

关键词

踝关节大骨节病, 病理机制, 诊断, 治疗

A Review of the Pathological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment Advances of Ankle Kashin-Beck Disease

Enze Li¹, Jie Zhang^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²The Second Department of Orthopedics and Traumatology, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 李恩泽, 张杰. 踝关节大骨节病的病理机制、诊断与治疗进展综述[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 564-571.

DOI: 10.12677/acm.2025.1592527

Abstract

Ankle Kashin-Beck disease (KBD) is an endemic osteoarticular disorder that primarily affects children and adolescents, characterized by degenerative changes in articular cartilage and bone, which significantly impair patients' quality of life. In recent years, with the deepening of research on this disease, its epidemiological features, pathological mechanisms, and clinical manifestations have been increasingly elucidated. However, the exact pathogenesis remains incompletely understood. Current evidence suggests that the interaction between environmental factors (such as selenium deficiency and mycotoxin contamination) and genetic susceptibility may play a crucial role in the onset of KBD. In terms of diagnosis, advances in imaging techniques have provided important tools for early detection and disease assessment, yet specific biomarkers are still lacking. Regarding treatment, although existing pharmacological and surgical interventions can alleviate symptoms, there is currently no curative therapy. This review summarizes the latest research advances in ankle Kashin-Beck disease, aiming to provide guidance for clinical practice and to explore potential directions for future research.

Keywords

Ankle Kashin-Beck Disease, Pathological Mechanisms, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

大骨节病是一种具有地域分布特征的慢性退行性骨关节疾病, 该疾病以关节软骨和软骨下骨的进行性破坏为主要病理特征, 临床表现为关节疼痛、畸形和功能障碍, 严重者可导致残疾[1][2]。踝关节作为负重关节, 因其复杂的生物力学结构, 成为该病最常见的受累部位之一。流行病学调查显示, 在放射学阳性病例中, 足踝关节受累率高达 89.5%, 在整体 KBD 人群中占比亦达 48.6%, 显著高于上肢关节, 已成为影响患者功能状态和生活质量的重要健康问题[3]。尽管自 19 世纪首次报道以来, 国内外学者对其进行了长达百余年的研究, 但其确切的病因和发病机制仍未完全阐明, 本文综述近年来踝关节 KBD 的病理机制、诊断与治疗进展, 旨在为临床实践提供参考。

2. 流行病学特征、发病机制与诊治进展

2.1. 踝关节大骨节病的流行病学特征

2.1.1. 地理分布与人群特征

踝关节大骨节病是一种主要发生在特定地理区域的地方性骨关节病, 其分布具有明显的地域聚集性。该病在中国主要分布于东北、华北和西北的部分地区, 如黑龙江、吉林、陕西等省份的农村山区[4]。流行病学调查显示, 这些地区的土壤和粮食中硒含量普遍偏低, 可能与疾病的高发有关[5]。从人群特征来看, 踝关节大骨节病多见于儿童和青少年, 尤其是 5~15 岁的年龄段, 且无明显性别差异。此外, 农村地区的发病率显著高于城市, 这可能与农村居民长期摄入当地低硒粮食及饮用水有关[6]。尽管随着营养状

况的改善和防治措施的推广, 部分地区的发病率有所下降, 但在一些贫困山区, 该病仍然是重要的公共卫生问题。

2.1.2. 环境因素

环境因素在踝关节大骨节病的发病机制中扮演了重要角色, 其中低硒环境被认为是最主要的危险因素之一。研究表明, 病区土壤、粮食及居民血硒水平普遍低于非病区, 而补硒干预可显著降低发病率, 证实了硒缺乏与该病的密切关联[5] [7]。此外, 真菌毒素(如 T-2 毒素)的污染也被认为是潜在的致病因素。病区粮食中常检出高水平的 T-2 毒素, 其可通过破坏软骨细胞代谢、干扰胶原合成等途径加剧关节病变[8] [9]。其他环境因素, 如饮用水中有机物污染、营养不良(如维生素缺乏)等, 也可能协同作用, 进一步增加患病风险。然而, 单一环境因素难以完全解释疾病的所有特征, 提示多因素共同作用的复杂性。

2.2. 踝关节大骨节病的病因与发病机制

2.2.1. 遗传易感性

近年来, 遗传因素在踝关节大骨节病发病中的作用逐渐受到关注。家系研究和双生子分析表明, 该病具有一定的家族聚集性, 提示遗传易感性的存在。全基因组关联研究(GWAS)发现, 某些基因多态性(如 PPARGC1B、ALDH1A2 等)与疾病风险显著相关, 这些基因主要涉及免疫调节和软骨代谢[10] [11]。此外, 表观遗传学研究发现, DNA 甲基化、非编码 RNA 等调控机制可能通过影响软骨细胞功能参与疾病发生[12] [13]。然而, 目前遗传研究仍存在样本量不足、区域异质性问题, 未来需结合多组学技术进一步探索基因-环境交互作用, 为精准预防和治疗提供依据。

2.2.2. 软骨细胞凋亡与氧化应激

踝关节大骨节病的病理过程中, 软骨细胞凋亡与氧化应激是导致软骨退变的关键机制之一。研究表明, 在疾病进展中, 软骨细胞内活性氧(ROS)的过度积累会引发氧化应激反应, 进而激活线粒体依赖性凋亡通路, 如 caspase-3 的活化, 最终导致软骨细胞凋亡[14]。此外, 氧化应激还会破坏细胞内抗氧化防御系统, 如超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)的活性降低, 进一步加剧软骨细胞的损伤[15]。这种持续的氧化损伤不仅加速软骨组织的退化, 还可能通过影响软骨细胞的增殖与分化能力, 导致软骨修复功能受损。

2.2.3. 细胞外基质降解的分子机制

细胞外基质(ECM)的降解是踝关节大骨节病的重要病理特征, 其机制主要涉及基质金属蛋白酶(MMPs)和蛋白聚糖酶的异常激活。MMPs(如 MMP-1、MMP-3 和 MMP-13)在疾病状态下表达上调, 能够特异性降解胶原蛋白(如 II 型胶原)和蛋白聚糖(如聚集蛋白聚糖), 从而破坏软骨组织的结构和功能。同时, 组织金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)的表达失衡进一步加剧了 ECM 的降解[16] [17]。此外, T-2 毒素可上调 Toll 样受体 2 (TLR-2)、Toll 样受体 4 (TLR-4)和上皮特异性转录因子 1 (ESE-1)的表达, 导致软骨基质降解, 并通过 NF- κ B 通路介导该过程, 提示 TLRs/NF- κ B/ESE-1 信号通路在 T-2 毒素诱导的软骨基质降解中发挥重要作用, 加速软骨退变[18]。

2.2.4. 炎症因子的作用

炎症反应在踝关节大骨节病的发病机制中扮演了重要角色。多种促炎因子, 如 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6, 在病变关节中显著升高, 并通过激活下游信号通路(如 NF- κ B 和 MAPK)促进软骨细胞的炎症反应和凋亡[19] [20]。这些炎症因子不仅直接参与 ECM 的降解, 还能诱导滑膜细胞的异常增殖和炎症浸润, 进一步加重关节损伤。此外, 炎症微环境还会抑制软骨细胞的合成代谢功能, 减少 II 型胶原(COL2)、蛋白多糖(ACAN)等软骨基质成分的生成, 从而削弱软骨的自我修复能力[8]。因此, 针对炎症因子的靶向干预可

能成为治疗踝关节大骨节病的潜在策略。

2.3. 踝关节大骨节病的临床表现与分期

2.3.1. 早期症状与体征

踝关节大骨节病的早期症状主要表现为关节僵硬、活动受限及轻度疼痛,尤其在晨起或长时间静止后加重。患者常诉踝关节周围有酸胀感,活动后可稍缓解。体格检查可发现关节轻度肿胀,局部压痛,但无明显畸形。由于早期症状较为隐匿,易被误诊为一般性关节炎或软组织损伤。部分患者可能出现关节弹响或摩擦感,提示关节面已出现早期退变。此阶段若能及时干预,可延缓疾病进展,但多数患者因症状轻微而延误就诊。

2.3.2. 中晚期关节畸形的特征

随着病情进展,踝关节大骨节病进入中晚期,关节畸形逐渐显现。典型表现为踝关节内翻或外翻畸形,伴有关节间隙狭窄及骨赘形成,距骨关节面塌陷扁平。患者疼痛加剧,活动能力显著下降,甚至出现静息痛。关节周围肌肉萎缩和韧带松弛进一步加重畸形,导致步态异常。严重者可出现关节半脱位或完全强直,丧失基本功能[4]。此阶段的治疗难度大,常需手术干预以矫正畸形和恢复功能。

2.3.3. 影像学表现(X线、MRI等)

影像学检查是诊断和分期踝关节大骨节病的重要手段。X线早期可见关节面模糊、软骨下骨硬化及微小骨赘形成;中晚期则显示关节间隙明显狭窄、骨赘增大及畸形。MRI能更早发现软骨损伤、骨髓水肿及滑膜增生,对早期诊断具有优势。此外,CT可清晰显示骨赘和关节结构的三维关系,为手术规划提供依据[21][22]。结合临床表现和影像学特征,可准确评估疾病分期并制定个体化治疗方案。

2.4. 踝关节大骨节病的诊断与鉴别诊断

2.4.1. 临床诊断标准

踝关节大骨节病的临床诊断主要基于病史、体格检查和影像学特征。患者通常表现为踝关节慢性疼痛、活动受限及关节畸形,尤其在负重时症状加重。体格检查可发现关节肿胀、压痛及活动度下降。影像学检查(如X线、CT或MRI)是确诊的关键,典型表现包括关节面不规则、软骨下骨硬化、囊性变及骨赘形成[23]。此外,结合患者的生活史(如长期居住于低硒地区)和家族史,有助于提高诊断准确性。尽管目前尚无统一的国际诊断标准,但综合临床表现和影像学特征仍是诊断的主要依据。

2.4.2. 实验室检查与生物标志物

实验室检查在踝关节大骨节病的诊断中主要用于排除其他疾病和评估病情活动度。常规检查包括血常规、红细胞沉降率(ESR)和C反应蛋白(CRP),但这些指标通常无特异性。近年来,有研究发现一些生物标志物如过氧化氢酶(CAT)在KBD患者血清中显著升高,且在软骨表层和中层表达上调,可能反映KBD的动态变化,可作为KBD新的致病指标,但其敏感性和特异性因研究样本量有限仍需进一步验证[24]。此外,硒和维生素D水平的检测可能对评估患者的营养状态和疾病风险有一定意义,但尚未成为诊断的常规项目。

2.4.3. 与其他骨关节疾病的鉴别

踝关节大骨节病需与多种骨关节疾病进行鉴别,包括骨关节炎、类风湿关节炎和痛风等。骨关节炎多见于老年人,影像学表现为关节间隙狭窄和骨赘形成,但通常无软骨下骨囊性变。类风湿关节炎则以对称性多关节受累为特征,实验室检查可见类风湿因子(RF)和抗环瓜氨酸肽抗体(ACPAs)阳性[25]。痛风则表现为突发性关节红肿热痛,血尿酸水平升高,关节液检查可见尿酸钠结晶。通过详细询问病史、体

格检查和针对性实验室及影像学检查,可有效区分这些疾病。

2.5. 踝关节大骨节病的治疗策略

2.5.1. 药物治疗

踝关节大骨节病的药物治疗主要集中在抗氧化(如硒补充)、抗炎止痛(非甾体抗炎药)、软骨保护(如硫酸软骨素)等方面。硒作为谷胱甘肽过氧化物酶的重要组成部分,其缺乏可能导致软骨细胞抗氧化能力下降,进而加速关节退变。临床研究表明,KBD患者及缺硒软骨细胞模型中 Notch/Hes1 信号通路异常激活,与细胞凋亡增加相关,而补硒可逆转这一效应[26]。症状控制方面,临床研究证实非甾体抗炎药疗效显著:对乙酰氨基酚联合维生素 C 治疗 6 个月有效率达 100% [27];美洛昔康(7.5 mg/d)治疗 1 个月即可显著改善疼痛($P < 0.05$),6 个月总有效率达 97.5% [28];塞来昔布治疗 6 个月后可达 98% [29] [30]。在病情改善方面,硫酸软骨素单药治疗 6 个月有效率为 74%,可显著改善关节僵硬和功能(WOMAC 评分) [31]。而氨基葡萄糖与硫酸软骨素(1:1 配比,各 0.2 g/粒)联用能有效维持关节腔宽度,延缓影像学进展[32]。

2.5.2. 物理治疗与康复训练

物理治疗是踝关节大骨节病非手术治疗的核心手段,旨在改善关节功能、缓解疼痛并延缓疾病进展。常用的方法包括按摩、主动和被动的关节活动,这些手段可通过促进局部血液循环、减轻炎症反应来缓解症状。康复训练则侧重于增强关节周围肌肉力量和改善本体感觉,以提升关节稳定性。E. Mathieu [33] 等人将 135 例大骨节病患者的 173 个踝关节分为两组,97 个接受物理治疗(含按摩、主动及被动活动、压力疗法等),76 个作为对照组仅服用复合维生素;治疗组踝关节跖屈、背伸、内翻、外翻活动度在治疗结束及研究结束时均显著优于对照组($P < 0.001$)。值得注意的是,物理治疗需结合患者病情分期进行个体化调整,早期干预效果更佳,但需避免过度训练导致关节二次损伤。

2.5.3. 外科手术干预的适应症与效果

外科手术适用于晚期踝关节大骨节病伴严重畸形、功能障碍或保守治疗无效者。常见术式包括踝关节镜清创术、全踝关节置换术及踝关节融合术。踝关节镜清创术使用关节镜及相关器械清理滑膜、磨除骨赘、修整损伤软骨面和取出游离体来治疗踝关节大骨节病,李宏亮[34]等人对 44 例踝关节大骨节病患者实施局麻关节镜下清理术,术后患者踝关节背伸和下蹲功能显著提升,关节绞锁症状消失,疼痛缓解;全踝关节置换术利用截骨导向器截骨后植入含胫骨基板、距骨帽和聚乙烯滑动核的假体,将受损的踝关节替换成人工关节,该手术旨在缓解疼痛、恢复功能,赵文[35]等人通过踝关节置换术有效缓解患者踝关节疼痛、改善患者关节活动度和步态,避免关节僵硬,提升患者生活质量;踝关节融合术是一种通过手术将踝关节的骨骼融合在一起的治疗方法,通常用于治疗晚期踝关节炎或严重的踝关节损伤,有研究发现,在 46 例接受踝关节融合术的 KBD 患者中,术后 VAS 评分显著下降,静息和负重状态下大部分患者疼痛得到缓解,AOFAS 评分也显著提高,表明踝关节融合术有效减轻疼痛并改善功能[21]。近年来,踝关节置换术逐渐应用于选择性病例,但其长期疗效仍需更多循证证据支持。手术决策需综合评估患者年龄、职业需求及关节破坏程度,术后康复计划对功能恢复至关重要。

3. 结语

踝关节大骨节病(KBD)作为一种具有地域特征的多因素疾病,其发病机制涉及环境因素(如低硒、真菌毒素污染)与遗传易感性的复杂相互作用。然而,不同研究对遗传与环境因素的相对重要性仍存在分歧,提示该病可能存在人群异质性,这要求未来研究应采用多中心、大样本的队列分析,结合多组学技术深入阐明其病因学机制[4] [36]。

在诊断和治疗方面, 现有的影像学技术(如 X 线、MRI)虽能辅助诊断, 但早期病变的识别仍存在困难[4]。近年来, 分子标志物和人工智能辅助诊断技术的引入为早期筛查提供了新思路, 但其临床转化仍需进一步验证[37][38]。治疗策略上, 目前的保守治疗(如物理疗法、药物干预)和手术治疗(如关节清理、踝关节置换等)虽能缓解症状, 但缺乏针对疾病核心机制的靶向疗法。未来研究应聚焦于开发基于发病机制的精准治疗手段, 例如针对炎症通路或软骨修复的生物制剂, 以提高疗效并减少并发症[39]。

总体而言, 踝关节大骨节病的研究需在基础与临床之间建立更紧密的联系, 同时平衡不同研究的观点, 避免过度依赖单一假说。通过整合多学科证据, 优化早期诊断技术, 并探索个体化治疗策略, 有望改善患者的长期预后和生活质量。未来的突破可能依赖于国际合作与技术创新, 从而推动该领域迈向更精准的医学时代[40]。

基金项目

黑龙江省中医药科研项目, 项目名称: 基于国医大师段富津“正气运药”学术思想治疗踝关节大骨节病的临床研究(项目编号: ZHY2023-154)。

参考文献

- [1] Wang, J., Wang, X., Li, H., Yang, L., Li, Y. and Kong, C. (2021) Spatial Distribution and Determinants of Health Loss from Kashin-Beck Disease in Bin County, Shaanxi Province, China. *BMC Public Health*, **21**, Article No. 387. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10407-6>
- [2] Schepman, K., Engelbert, R.H., Visser, M.M., *et al.* (2011) Kashin Beck Disease: More Than Just Osteoarthritis: A Cross-Sectional Study Regarding the Influence of Body Function-Structures and Activities on Level of Participation. *International Orthopaedics*, **35**, 767-776. <https://doi.org/10.1007/s00264-010-1043-3>
- [3] Hinsenkamp, M., Ryppens, F., Begaux, F., Mathieu, F., De Maertelaer, V., Lepeire, M., *et al.* (2001) The Anatomical Distribution of Radiological Abnormalities in Kashin-Beck Disease in Tibet. *International Orthopaedics*, **25**, 142-146. <https://doi.org/10.1007/s002640100236>
- [4] Qi, F., Cui, S., Zhang, B., Li, H. and Yu, J. (2023) A Study on Atypical Kashin-Beck Disease: An Endemic Ankle Arthritis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **18**, Article No. 328. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03633-8>
- [5] Gong, Y., Wu, Y., Liu, Y., Chen, S., Zhang, F., Chen, F., *et al.* (2023) Detection of Selenoprotein Transcriptome in Chondrocytes of Patients with Kashin-Beck Disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **11**, Article 1083904. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1083904>
- [6] Cui, S.L., Liu, H., Pei, J.R., *et al.* (2024) Summary Analysis of National Surveillance on Kashin-Beck Disease from 1990 to 2023. *Biomedical and Environmental Sciences*, **37**, 1056-1066.
- [7] Chen, Z., Lu, Y., Dun, X., Wang, X. and Wang, H. (2023) Research Progress of Selenium-Enriched Foods. *Nutrients*, **15**, Article 4189. <https://doi.org/10.3390/nu15194189>
- [8] Yang, X., Liu, H., Cheng, S., Pan, C., Cai, Q., Chu, X., *et al.* (2024) Potential Involvement of Connective Tissue Growth Factor in Chondrocytes Apoptosis of Kashin-Beck Disease. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **285**, Article 117148. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.117148>
- [9] Deng, H., Lin, X., Xiang, R., Bao, M., Qiao, L., Liu, H., *et al.* (2024) Low Selenium and T-2 Toxin May Be Involved in the Pathogenesis of Kashin-Beck Disease by Affecting AMPK/mTOR/ULK1 Pathway Mediated Autophagy. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **279**, Article 116503. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116503>
- [10] Wen, Y., Hao, J., Xiao, X., Wang, W., Guo, X., Lin, W., *et al.* (2016) PPARGC1B Gene Is Associated with Kashin-Beck Disease in Han Chinese. *Functional & Integrative Genomics*, **16**, 459-463. <https://doi.org/10.1007/s10142-016-0496-x>
- [11] Zhang, D., Li, Q., Zhang, D., Yang, X., Wang, C., Zhang, R., *et al.* (2022) An eQTL Variant of ALDH1A2 Is Associated with Kashin-Beck Disease in Chinese Population. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, **40**, 317-326. <https://doi.org/10.1007/s00774-021-01287-2>
- [12] Li, P., Wu, C., Guo, X., Wen, Y., Liu, L., Liang, X., *et al.* (2021) Integrative Analysis of Genome-Wide Association Studies and DNA Methylation Profile Identified Genetic Control Genes of DNA Methylation for Kashin-Beck Disease. *Cartilage*, **13**, 780S-788S. <https://doi.org/10.1177/1947603519858748>

- [13] Wu, C., Liu, H., Zhang, F., Shao, W., Yang, L., Ning, Y., *et al.* (2017) Long Noncoding RNA Expression Profile Reveals LncRNAs Signature Associated with Extracellular Matrix Degradation in Kashin-Beck Disease. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 17553. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17875-0>
- [14] Zhuang, C., Ni, S., Yang, Z. and Liu, R. (2020) Oxidative Stress Induces Chondrocyte Apoptosis through Caspase-Dependent and Caspase-Independent Mitochondrial Pathways and the Antioxidant Mechanism of Angelica Sinensis Polysaccharide. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2020/3240820>
- [15] Zhao, Q., Tang, Y., Zhang, L., Sun, N., Liu, Q. and Zhang, R. (2023) Biological Functions of Selenoprotein Glutathione Peroxidases (GPXs) and Their Expression in Osteoarthritis. *Journal of Inflammation Research*, **16**, 183-196. <https://doi.org/10.2147/jir.s388934>
- [16] Bo, W., Zhou, J. and Wang, K. (2018) Sodium Butyrate Abolishes the Degradation of Type II Collagen in Human Chondrocytes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **102**, 1099-1104. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.062>
- [17] Shi, B., Guo, X., Iv, A., Zhang, Z. and Shi, X. (2022) Polymorphism of MMP-3 Gene and Imbalance Expression of MMP-3/TIMP-1 in Articular Cartilage Are Associated with an Endemic Osteochondropathy, Kashin-Beck Disease. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **23**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04952-9>
- [18] Shi, Y., Wang, R., Li, Y., *et al.* (2024) Involvement of TLRs/NF- κ B/ESE-1 Signaling Pathway in T-2 Toxin-Induced Cartilage Matrix Degradation. *Environmental Pollution*, **342**, Article 123114. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.123114>
- [19] Chang, Y., Wang, X., Sun, Z., *et al.* (2017) Inflammatory Cytokine of IL-1 β Is Involved in T-2 Toxin-Triggered Chondrocyte Injury and Metabolism Imbalance by the Activation of Wnt/ β -Catenin Signaling. *Molecular Immunology*, **91**, 195-201. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.08.019>
- [20] Dai, X., Song, R. and Xiong, Y. (2017) The Expression of ERK and JNK in Patients with an Endemic Osteochondropathy, Kashin-Beck Disease. *Experimental Cell Research*, **359**, 337-341. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.08.015>
- [21] Cao, Z.L., Wang, C.H., Ding, X.H., Wang, Z.D. and Dong, Q.Y. (2024) Outcomes of Ankle Arthrodesis in Adult Patients with Ankle Osteoarthritis in Kashin-Beck Disease. *International Orthopaedics*, **48**, 2145-2151. <https://doi.org/10.1007/s00264-024-06195-4>
- [22] Li, L., Wang, Y., Zhu, Z., Zhou, J., Li, S. and Qin, J. (2019) Conservative Tibiotalocalcaneal Fusion for Partial Talar Avascular Necrosis in Conjunction with Ankle and Subtalar Joint Osteoarthritis in Kashin-Beck Disease. *Medicine*, **98**, e16367. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000016367>
- [23] Qiao, Y., Li, H., Niu, K., Wang, L., Lin, J. and He, Z. (2023) A Method for Kashin-Beck Disease Auxiliary Diagnosis Based on the Features in Regions of the Potential Lesion. *Medical Physics*, **50**, 6259-6268. <https://doi.org/10.1002/mp.16424>
- [24] Zhang, Y., Wang, Q., Liang, J., Liu, L., Liu, P. and Zhao, H. (2022) Serum Proteomic Analysis of Differentially Expressed Proteins and Pathways Involved in the Mechanism of Endemic Osteoarthritis. *Molecular Omics*, **18**, 745-753. <https://doi.org/10.1039/d2mo00154c>
- [25] Radu, A. and Bungau, S.G. (2021) Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*, **10**, Article 2857. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
- [26] Zhang, D., Zhang, D., Yang, X., Li, Q., Zhang, R. and Xiong, Y. (2023) The Role of Selenium-Mediated Notch/Hes1 Signaling Pathway in Kashin-Beck Disease Patients and Cartilage Injury Models. *Biological Trace Element Research*, **201**, 2765-2774. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03387-0>
- [27] 张学成. 成人大骨节病 280 例药物对症治疗效果观察[J]. 职业卫生与病伤, 2009, 24(5): 318-319.
- [28] 刘伟, 罗锐, 陈永涛, 等. 美洛昔康对壤塘县成人大骨节病关节疼痛及功能改善疗效观察[J]. 四川大学学报(医学版), 2010, 41(5): 896-898.
- [29] 刘娅, 邓佳云, 李富忠, 等. “硫酸软骨素”和“塞来昔布”治疗成人大骨节病患者的成本效果分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2009, 24(1): 38-40.
- [30] Luo, R., Liu, G., Liu, W., Pei, F., Zhou, Z., Li, J., *et al.* (2011) Efficacy of Celecoxib, Meloxicam and Paracetamol in Elderly Kashin-Beck Disease (KBD) Patients. *International Orthopaedics*, **35**, 1409-1414. <https://doi.org/10.1007/s00264-010-1062-0>
- [31] 李富忠, 邓佳云, 黄慧, 等. 硫酸软骨素、西乐葆及莫比可治疗成人大骨节病效果观察[J]. 现代预防医学, 2009, 36(5): 936-937+952.
- [32] 刘丽军, 张晓慧, 魏大河, 等. 生物填充疗法治疗西藏大骨节病患者血清细胞因子水平和疗效观察[J]. 西藏大学学报(自然科学版), 2011, 26(2): 56-59+121.
- [33] Mathieu, F., Suetens, C., Begaux, F., De Maertelaer, V. and Hinsenkamp, M. (2001) Effects of Physical Therapy on Patients with Kashin-Beck Disease in Tibet. *International Orthopaedics*, **25**, 191-193.

- <https://doi.org/10.1007/s002640000206>
- [34] 李宏亮, 李淑媛, 肇刚, 等. 局麻关节镜下清理术治疗踝关节大骨节病的疗效分析[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(3): 203-206.
- [35] 赵文黄, 吴云峰, 吉乐天. 全踝关节置换治疗大骨节病 3 例报告[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2005(4): 16-18.
- [36] Jin, Z., Wu, X., Sun, Z., Chen, M., Yang, B., Dong, X., *et al.* (2023) Health-Related Quality of Life in Patients with Kashin-Beck Disease Is Lower than in Those with Osteoarthritis: A Cross-Sectional Study. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **18**, Article No. 330. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03803-8>
- [37] Setiwalidi, K., Fu, J., Hei, H., Nuer, S., Zhang, F., Chen, S., *et al.* (2022) Differential Expression of Cyclins CCNB1 and CCNG1 Is Involved in the Chondrocyte Damage of Kashin-Beck Disease. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article 1053685. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1053685>
- [38] Gabrys, P.D., Pytlarz, M., Kozlak, M., Gadek, A., Korkosz, M., Liszka, H., *et al.* (2024) Artificial Intelligence and Machine Learning Algorithms in Diagnosis and Therapy of the Ankle Joint. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, **64**, 1329-1339. <https://doi.org/10.23736/s0022-4707.24.15759-3>
- [39] Li, P., Cheng, B., Yao, Y., Yu, W., Liu, L., Cheng, S., *et al.* (2023) WISP1 Is Involved in the Pathogenesis of Kashin-Beck Disease via the Autophagy Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 16037. <https://doi.org/10.3390/ijms242216037>
- [40] Woolf, A.D. and Pfleger, B. (2003) Burden of Major Musculoskeletal Conditions. *Bulletin of the World Health Organization*, **81**, 646-656.