

软骨下骨病变在骨关节炎发病机制中的作用

曾锦全¹ 柯俊杰^{2*}

(¹武汉城市职业学院职业网球学院, 武汉 430070; ²成都体育学院运动医学与健康学院, 成都 610041)

摘要 骨-软骨下骨是一个由关节透明软骨、钙化软骨和软骨下骨组成的整体功能单位, 其中任何一个组织的变化都会直接或间接影响该复合单位内其他组织的结构及功能。它们之间的生物力学与生物化学分子的相互作用在关节稳态维持和关节退化中起到重要的作用。在骨关节炎中, 关节软骨的损伤或缺损, 使传递到软骨下骨上的机械负荷明显增加, 导致软骨下骨异常骨重塑, 同时出现微裂纹, 使其正常力学性能被破坏。软骨下骨正常力学性能的破坏反过来又使得关节软骨承受更大的应力, 导致软骨的损伤和退行性病变进一步加重。此外, 软骨下骨异常骨重塑导致软骨下骨板孔隙增加和血管新生, 为骨-软骨单元的生物化学分子的双向交流提供可能, 从而促进骨关节炎的发生发展。

关键词 骨关节炎; 软骨下骨; 血管生成; 微裂纹; 骨髓损伤

Roles of Subchondral Bone Lesion in the Pathogenesis of Osteoarthritis

ZENG Jinquan¹, KE Junjie^{2*}

(¹Professional Tennis College, Wuhan City Vocational College, Wuhan 430070, China;

²Sports Medicine and Health Institute, Chengdu Sport University, Chengdu 610041, China)

Abstract Osteochondral junction is a functional unit composed of articular cartilage, calcified cartilage, and subchondral bone. Alteration in any individual component of this composite unit can disrupt joint integrity and function directly or indirectly. Biomechanical and biochemical signals mediate the crosstalk between the tissues and play an essential role in the initiation and progression of OA (osteoarthritis). During the pathogenesis of OA, the damage or defect in articular cartilage results in significantly more mechanical loading onto subchondral bone, leading to abnormal bone remodeling and microcracks, which further impair the normal mechanical properties of cartilage-bone unit. As the OA progresses, articular cartilage is exposed to excessive mechanical loading, which exacerbates the damage and degeneration of cartilage. Conversely, abnormal bone remodeling leads to increased angiogenesis and porosity in subchondral plate, which further triggers biochemical signals to mediate the crosstalk between cartilage and bone, and contributes to the progression of OA.

Keywords osteoarthritis; subchondral bone; angiogenesis; microcracks; BMLs

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种受生物力学与生物化学共同影响的慢性退行性关节疾病。OA的发生与遗传、年龄、性别、体重、关节创伤和异

常机械负荷等因素有关^[1]。OA病变主要包括关节软骨退变钙化、滑膜炎、骨赘形成、软骨下囊肿(subchondral bone cysts, SBCs)、软骨下骨重塑、硬

收稿日期: 2020-01-07 接受日期: 2020-03-16

四川省科学计划(批准号: 2019YFH099)资助的课题

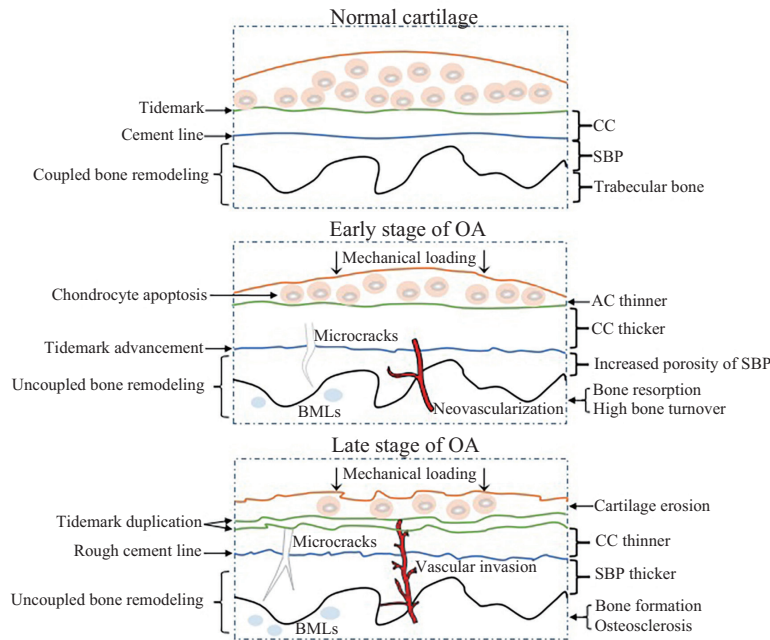
*通讯作者。Tel: 028-82726328, E-mail: 1448278929@qq.com

Received: January 7, 2020 Accepted: March 16, 2020

This work was supported by Sichuan Science and Technology Program (Grant No.2019YFH099)

*Corresponding author. Tel: +86-28-82726328, E-mail: 1448278929@qq.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5296>



在正常软骨中,潮线是上覆关节软骨与钙化软骨之间的边界,黏合线是钙化软骨与下方软骨下骨之间的边界。在骨关节炎早期,出现软骨细胞肥大、凋亡以及软骨基质降解。关节软骨矿化导致钙化软骨层增厚,伴有潮线向关节软骨层推进。同时软骨下骨吸收功能增强导致软骨下骨板孔隙增加,出现微裂纹和血管生成。在OA中晚期,关节软骨层进一步变薄。软骨下骨骨形成增加和软骨内骨化导致软骨下骨板变厚,钙化软骨层变薄。此外,血管侵袭、微裂纹和软骨下骨髓损伤也更加严重。

In normal cartilage, tidemark is the boundary between overlying AC (articular cartilage) and calcified cartilage, while cement line is the boundary between CC (calcified cartilage) and underlying subchondral bone. Bone resorption and bone formation are coupled in subchondral bone. In early stage of OA, chondrocyte hypertrophy and apoptosis, and cartilage matrix degradation occur in articular cartilage. Calcified cartilage layer is thicker due to articular cartilage mineralization, accompanied by tidemark advancement. Enhanced bone resorption results in increased SBP (subchondral bone plate) porosity, microcracks and angiogenesis in subchondral bone. In late stage of OA, articular cartilage layer is further deteriorated thinned. Calcified cartilage layer is thinner and SBP is thicker due to the increased bone formation and endochondral ossification. Vascular invasion, microcracks and BMLs are more serious in cartilage.

图1 骨关节炎进程中的关节病变

Fig.1 Changes in the progression of OA

化、血管侵袭以及骨软骨界面渗透性增加^[2-3](图1)。由于关节软骨缺乏再生能力,迄今为止,没有有效的治疗手段能够逆转OA患者关节软骨和关节周围结构的破坏^[4]。1986年, RADIN等^[5]首次提出,软骨下骨病变可以引起关节软骨的退变,表明软骨下骨的异常可能预示软骨损伤的进展。随后,越来越多的研究表明,OA中软骨下骨的形态变化如软骨下骨重塑、骨赘形成等可能早于关节软骨的变化,这为OA的发病机制研究提供了新的方向。

大量研究显示,骨-软骨之间存在生物化学交流:能够通过钙化软骨和软骨下骨板的孔隙以及新生的血管通道双向调控骨-软骨稳态,这种双向交流调控在OA病程中发挥至关重要的作用^[6-8]。离体研究显示,相较于正常软骨下骨的成骨细胞,OA患者软骨下骨的成骨细胞中常见的成骨标志物水平显著升高^[9],表现为成骨细胞硬化。硬化的成骨细胞分泌

的因子能够下调正常软骨细胞中II型胶原纤维(collagen type II, COL-II)的表达,同时上调基质金属蛋白酶3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)和MMP-13的表达量,而非硬化的成骨细胞则不能发挥上述作用^[10-11]。此外,OA软骨细胞分泌的因子能够导致软骨下骨成骨细胞中MMP-1和MMP-2的活性显著增加^[12]。在体研究进一步显示,在大鼠膝关节半月板失稳手术后,软骨下骨板孔隙增加的区域和关节软骨承受机械负荷增加的区域一致,并且软骨退变及相邻软骨下骨损伤具有时间依赖性^[6],由此证明,软骨下骨和软骨退变之间存在密切的联系。这可能与OA早期软骨下骨骨转换增加导致关节力学传导变化从而引起进行性关节软骨缺失有关^[13]。人类流行病学研究也表明,软骨下骨骨转换的增加与膝关节OA的进展有关^[14]。这与临床药物研究结果一致:通过药物抑制OA中骨转换可以有效减缓OA的病程

发展^[15]。上述研究直接或间接证明, 软骨下骨病变在OA发病机制中发挥着重要作用。因此, 深入探究软骨下骨与关节软骨之间的相互作用有助于进一步了解OA的发病机制, 从而为开发出用于OA治疗的新药提供思路。

1 骨软骨单元

1.1 关节软骨

关节软骨缺乏血管和神经纤维, 仅由1%的软骨细胞以及99%的细胞外基质构成。其中, 细胞外基质含有3%~10%的蛋白多糖(proteoglycan, PG)、60%~85%的水及溶解的电解质、10%~30%的COL-II。软骨组织中胶原蛋白以及PG赋予软骨组织抗牵拉、抗压缩的机械特性, 维持软骨组织的正常功能与结构^[16]。COL-II的半衰期长达117年, PG的代谢周期约为3年, 因此关节软骨细胞必须维持在一种静息但代谢又相对活跃的状态, 以完成基质的缓慢转换, 保证软骨结构的有序和稳定^[17]。在日常生活中, 关节软骨承受压应力、剪切应力以及其他复杂的机械刺激。软骨细胞可以快速响应关节微环境的变化, 分泌PG、COL-II和MMPs等以调节软骨基质的合成和降解间的动态平衡, 这对维持软骨的稳态起着关键作用^[18]。当机械应力超过日常负荷时, 软骨细胞失去静息表型, 出现异常的肥大和增殖, 活性下降, 软骨细胞不再分泌正常的软骨基质, 如COL-II和PG, 但合成了大量的蛋白聚糖酶、MMPs以及COL-X, 导致软骨代谢紊乱^[19]。

1.2 钙化软骨

钙化软骨位于关节软骨和软骨下骨之间, 由20%的COL-II和65%的低晶态羟基磷灰石组成^[20]。钙化软骨是一个由PG、胶原纤维和羟基磷灰石组成的高度矿化基质带, 向上以潮线(tidemark)为边界与关节软骨分离, 向下以黏合线(cement line)为边界与软骨下骨分离, 主要负责关节软骨和软骨下骨之间的分子运输和机械应力传递^[21]。潮线是由关节软骨的胶原纤维锚定在钙化软骨上形成的一种代谢活跃的结构, 维持界面结构恒定和保持生理性钙化动态平衡, 在组织学染色切片中呈现波浪状嗜碱性线。黏合线是一种连接钙化软骨和软骨下骨的紧密的梳齿状黏合结构。这种紧密的交互锚合方式极大地增加了组织界面之间的接触面积, 也强化了界面之间的连接强度, 使得关节软骨得以强有力地固定于软

骨下骨之上, 同时有利于向软骨下骨传导分散关节软骨承受的瞬时应力^[22]。在正常机体状态下, 致密的钙化层结构将关节软骨和软骨下骨连接起来并形成一道屏障。一方面, 钙化层的屏障作用可阻止O₂随意透过钙化层, 保持软骨组织特殊的缺氧微环境; 另一方面, 钙化层的半透膜效应, 可以允许小分子物质与信号分子透过钙化层维持关节稳态^[23]。随着OA的发生发展, 钙化软骨层高度矿化, 硬度是相邻软骨下骨板的2倍^[24]。钙化层作为传导软骨应力的重要结构, 在反复受压的环境之下, 出现类似微骨折状的微裂隙, 在主要负重区尤其严重。此类微裂隙的产生, 导致钙化层被血管侵入, 从而介导骨-软骨之间的异常生物化学分子交流, 加重软骨退化进程^[25]。

1.3 软骨下骨

软骨下骨由软骨下骨板和软骨下骨小梁组成。软骨下骨可以有效支撑关节软骨, 减轻关节负荷, 约30%的关节机械负荷可被软骨下骨缓冲, 而关节软骨仅能缓冲所受机械应力的1%~3%^[26]。软骨下骨板为厚度1~3 mm的皮质层, 紧贴于钙化软骨下方。软骨下骨板具有明显的空隙结构, 下方紧邻结构疏松的软骨下骨小梁^[27]。正常的软骨下骨处于持续动态的骨重塑过程中, 在成骨细胞和破骨细胞的共同调节作用下维持软骨下骨微观结构的稳定。正常情况下, 软骨下骨板在骨-软骨连结中形成一层屏障, 维持关节软骨的稳态和完整。该屏障层既能阻挡骨内血管和神经长入软骨, 又能保证骨内组织液透过屏障层营养深层软骨^[28]。然而, 异常的软骨下骨骨重塑是OA的典型标志。在OA早期, 骨吸收占主导; 在OA中晚期, 骨形成占主导。具体表现为: 异常机械应力导致骨吸收增加, 软骨下骨呈现骨质疏松样改变, 骨量减少, 骨小梁间隙增加, 软骨下骨板变薄^[29]。上述病变使得软骨下骨的生物力学性能受损, 同时上层透明关节软骨承受较大应力负荷进而诱发或加重关节软骨损伤。此外, 异常的软骨下骨重塑还会导致软骨下骨板孔隙增加, 伴有微裂纹的出现和血管侵袭, 使得部分细胞分子穿过软骨下板, 再经过钙化软骨到达关节软骨层, 引发软骨下骨质恶化和关节软骨退化^[6,30], 从而导致OA的发生发展。

2 骨-软骨生物力学和生物化学分子交流

2.1 骨-软骨生物力学交流

机械负荷是影响OA发生发展的重要因素, 异常

的机械应力造成关节软骨损伤导致OA的发生占绝大多数^[31]。OA中异常的机械应力负荷导致关节骨代谢稳态被破坏,通常表现为软骨下骨骨重塑以及骨赘形成^[32]。OA早期的软骨下骨重塑主要表现为骨吸收功能增强,导致软骨下骨小梁丢失以及骨体积减少。为了保持正常的生物力学性能,软骨下骨代偿性地出现骨形成活跃,导致软骨下骨的骨转换率异常增高从而引起新生骨组织矿化不全,甚至低于骨质疏松症患者的水平。这种新生骨组织矿化不全体现在软骨下骨骨量增加,而单位体积骨密度下降。此外,软骨下骨骨小梁的形态由棒状转变成板状、软骨下骨板出现显著增厚,同时出现软骨下骨硬化和关节周围骨赘形成^[29,33]。上述异常改变使软骨下骨缓冲机械负荷的能力下降,增加关节软骨承受的机械负荷从而使软骨出现磨损和退化^[34]。此外,骨吸收增加导致软骨下骨板孔隙增加并破坏了软骨下骨板的屏障层作用,同时骨微环境的变化出现软骨下骨微裂纹和血管新生,导致骨-软骨连接处出现异常的生物化学分子交流^[6,35-36]。

正常关节软骨随着其深度的增加,胶原纤维定向角改变,胶原、PG含量增加,间质内液含量下降,从微观结构上确保软骨组织抗机械负荷、抗形变能力的增强。在慢性退变的OA关节软骨中,软骨微观胶原纤维定向角增大,胶原、PG含量降低,组织渗透性增加,纤维网络疏松混乱,固态基质与间质内液无法有效对抗机械应力负荷,软骨组织抗机械负荷、抗形变、形态恢复能力均降低^[37]。最终在过度的机械应力负荷下出现关节软骨磨损和退化,关节软骨区域的细胞外基质降解,导致关节软骨完整性受到破坏,关节软骨变薄,同时出现钙化软骨层增厚。上述改变使得上覆关节软骨的缓冲机械负荷能力下降,软骨下骨的机械负荷承受能力增加,从而诱发软骨下骨重塑^[38]。

透明软骨和软骨下骨共同承受和缓冲关节的机械负荷。异常的机械应力能够使得软骨力学性能受损。无论是透明软骨还是软骨下骨的力学性能受损,均会导致另一个组织受力增加从而出现损伤,反过来又会加重前者的损伤,最终形成一个相互促进的恶性循环。

2.2 骨-软骨生物化学分子交流

OA中异常的机械应力负荷导致软骨下骨微环境改变,破骨细胞骨吸收功能迅速增强并分泌H⁺、

Cl⁻以及蛋白酶K等,使转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)过度活化并从软骨下骨骨基质中释放出来^[39]。TGF-β能够参与启动CD4⁺ T细胞亚群分化为Th17细胞亚型。Th17细胞可以通过分泌IL-17诱导成骨细胞核因子κB受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor-κB ligand, RANKL)的表达进而促进破骨生成^[40-41]。可能的过程为: RANKL首先在成骨细胞的表面上表达,随后与其受体RANK结合在前破骨细胞的表面诱导TRAF6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6)的三聚化和活化。随后激活NF-κB和包括p38 MAPK(mitogen-activated protein kinase)、ERK1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2)以及JNK(c-Jun-N-terminal kinase)在内的MAPK信号通路等下游一系列信号级联启动破骨细胞分化^[42],促进骨吸收功能增强,最终导致软骨下骨板孔隙增加和新生血管通道形成。此外,MAPK信号通路的激活也可以导致成骨细胞合成代谢增强进而促进骨形成。在适当机械应力作用下,MAPK信号通路能够产生对成骨相关的经典Wnt/β-catenin信号通路的靶基因表达的协同作用^[43]。相反,NF-κB能够通过促进β-catenin降解来抑制骨髓间充质干细胞的成骨分化,从而负调节Wnt/β-catenin信号通路^[44-45]。异常机械应力环境下,过量的TGF-β扰乱正常的骨重塑,使本该在骨表面骨吸收位点募集的osterix⁺骨祖细胞错误被募集到软骨下骨的骨髓中,导致骨髓中的类骨质岛(osteoid islet)形成^[46]。在磁共振成像中,类骨质岛被认为是一种骨髓损伤。此外,这种异常的软骨下骨骨重塑还会使局部应力结构进一步恶化,促进骨赘形成^[47]。

综上所述,异常机械应力使骨代谢失衡,破骨细胞骨吸收功能增加,成骨细胞骨形成不在特定的骨吸收位点中,导致软骨下骨硬化、软骨下板孔隙增加和骨赘形成。而且,从异常的软骨下骨骨重塑区域释放的各种细胞因子通过毛细血管通道和软骨下骨板增加的孔隙到达上层软骨,从而加剧了软骨退变^[48]。

3 软骨下骨相关病变

3.1 血管生成

正常的关节软骨具有无血管的特性,但是在OA中,关节软骨被血管侵袭失去了无血管的特性。这与机械应力异常、关节局部炎症、软骨基质降解

和缺氧等有关^[49], 上述异常现象促使破骨细胞被激活, 软骨下骨出现新生血管从软骨下骨骨髓突破软骨下骨板侵入钙化软骨直达潮线^[36]。异常的血管生成信号使促炎因子、MMPs等分子从软骨下骨转移到关节软骨, 形成病理性软骨微环境介导软骨细胞出现OA样改变, 如软骨细胞肥大和凋亡等^[8]。反过来, 肥大的软骨细胞分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等促进血管生成, 使血管更严重地侵入软骨, 从而形成一个恶性循环^[7]。此外, 血管生成通常伴行感觉神经和交感神经的生长, 因此血管通道内神经生长因子的表达增加, 从而诱发关节疼痛^[50]。因此, 软骨下骨的高度血管化使得异常的生物化学分子能够通过血管通道参与调控OA的发生发展。

雷帕霉素靶蛋白1(mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1)主要参与细胞生长代谢活动^[51]。正常软骨为低营养水平的无血管软骨, 关节软骨细胞维持在低mTORC1活性的静息状态。研究显示, 在OA中, 肥大软骨细胞能够分泌细胞因子促进血管生成, 同时血管中的血清营养素又反过来能够为肥大软骨细胞提供适当的生存环境, 这一过程可能与mTORC1的激活有关^[52-53]。最近有研究发现, mTORC1参与调控软骨细胞异常增殖和分化, 可能启动小鼠OA^[54]。此外, mTORC1的激活能够抑制自噬, 促进OA发展过程中关节软骨细胞凋亡^[55]。进一步研究证明, 血管来源的营养素激活软骨细胞表达mTORC1, 进而刺激软骨细胞异常增殖和肥大, 肥大的软骨细胞产生VEGF与内皮细胞表面的VEGF受体结合, 促进内皮细胞的募集和增殖^[56]。同时, 软骨下血管生成反过来促进关节软骨细胞中的mTORC1信号传导^[53], 形成一个相互促进的恶性循环, 加重OA病变。此外还有研究表明, 关节软骨细胞mTORC1通过促进软骨下骨H-型血管生成参与OA中的软骨下骨囊肿、骨硬化以及骨赘形成^[57]。这可能是由于位于钙化软骨深部的血管与软骨下骨骨髓腔相通, 生长因子可在骨髓腔内诱导骨形成从而参与软骨下骨骨代谢活动^[58]。

3.2 微裂纹

微裂纹被认为是与机械过载相关的骨的一种生理反应, 与骨正常的力学性能受损有关。微裂纹可能导致骨的疲劳损伤, 严重的可以导致骨折^[59]。微裂纹一方面可能代表骨支持机械载荷和骨基质

修复的失败, 另一方面也可能是避免骨损伤进一步加重的保护机制。其主要表现出两种不同的形式: 弥漫性微损伤(diffuse damage)和线性微损伤(linear microcrack)^[60]。弥漫性微损伤主要表现为骨基质成簇的亚微米级的微裂隙, 而线性微损伤主要表现为短间隙的裂缝。弥漫性微损伤不导致骨细胞凋亡, 也不激活骨重塑来清除和取代损伤的区域, 这可能是因为损伤导致的裂纹不够集中不足以启动骨凋亡应答^[61], 由此推测, 对于亚微米级别的骨损伤存在另外一种未知的骨修复机制。线性微损伤则足以触发骨重塑启动骨修复, 具体过程为: 软骨下骨微裂纹的出现降低骨组织的弹性模量, 影响骨细胞的抗负荷能力, 使得缓冲机械应力的能力降低, 软骨下骨承受更高的机械负荷, 导致骨基质损伤激活骨细胞产生RANKL, 下调骨保护素(osteoprotegerin, OPG)^[62], 随后诱导破骨细胞活化, 并加强受损区的骨吸收, 最终启动骨重塑, 促进骨修复^[35]。微裂纹是通过机械负荷触发骨细胞和软骨细胞活动维持关节完整的结果。这表明, 机体可能通过微裂纹分散机械负荷从而使关节软骨免受损伤。然而, 在过度的机械负荷下, 软骨下骨损伤超出骨的自愈能力, 导致软骨下骨骨重塑异常^[63]。

微裂纹除了通过生物力学介导骨-软骨之间的交流, 还为骨与软骨之间的生物化学分子交流提供途径。在早期OA, 微裂纹可能同时发生在软骨下骨和钙化软骨。研究显示, 微裂纹能够为OA软骨下骨骨细胞或成骨细胞分泌的VEGF、Pannexin-1、Wnt/ β -catenin以及RANKL/OPG等信号分子的扩散提供通道, 从而诱导软骨细胞肥大和钙化软骨增厚。反过来, 软骨细胞分泌的RANKL可能促进软骨下骨的破骨细胞募集, 从而促进软骨下骨微裂纹和孔隙增加^[35,64]。上述研究提示, 微裂纹可能和软骨下骨血管生成以及骨重塑导致的骨-软骨交流存在相互作用, 共同促进OA的发生和发展。

3.3 软骨下骨髓损伤

在OA早期, 通过磁共振成像检查可以发现, 约70%的患者存在软骨下骨髓损伤(subchondral bone marrow lesions, BMLs), 包括软骨下骨髓水肿(bone marrow edema-like lesions, BMELs)和SBCs。BMLs通常存在于软骨下骨皮质骨和松质骨之间的过渡区域, 与患者关节疼痛的严重程度密切相关, 是OA患者软骨损伤的潜在预测指标^[65]。

研究表明, 软骨下骨机械负荷增加导致骨微损伤, 引起骨组织出血、纤维蛋白渗出和纤维组织增生, 长时间的持续损伤大于修复将会导致BMELs。因此, BMELs通常提示慢性应力损伤^[66]。KAZAKIA等^[67]发现, 软骨病灶常发生在BMELs附近, 且软骨的退变程度跟BMELs的信号强度成正比。此外, BMELs和SBCs也有紧密联系, BMELs通常被视为SBCs形成前的病损, 但并不是每个BMELs都会变成SBCs^[68]。

SBCs是含有纤维组织和液体的空洞病变, 在核磁共振成像检查中显示为明显的液体信号。SBCs的生长是OA骨适应的一种明显特征。目前, 有两种主要的假说解释SBCs: 一种是“滑液入侵”理论, 认为骨-软骨联合处的损伤缺口会导致关节滑液入侵到软骨下骨骨间隙, 使得滑液逐渐增加并导致软骨下骨内压力增大并外扩, 形成SBCs^[69]; 另一种是“骨挫伤”理论, 认为SBCs起源于软骨下骨坏死的病灶, 坏死的病灶是由异常的机械应力导致, 随后病灶被破骨细胞吞噬形成囊肿腔^[70]。研究显示, SBCs多出现在软骨磨损严重的部位, 并且与软骨下骨硬化相关联^[71]。异常机械应力导致软骨下骨重塑、软骨下骨囊肿、周边骨形成增多导致骨质硬化。一方面, SBCs形成会使软骨下骨应力变化, 使得正常软骨下骨应力集中并加重软骨下骨硬化; 另一方面, 骨硬化可以阻止单个SBC进一步增大, 最终形成了许多小的SBCs。研究报道, SBCs越多, 病情越严重, 施行关节置换的风险越高^[46]。此外, 药物研究显示, 双膦酸唑来膦酸可以减少SBCs的大小, 有效减轻关节疼痛^[72]。因此, SBCs在预测疾病进展或作为治疗标靶方面具有潜在用途。

4 小结

OA是一种受多因素共同影响的退行性关节疾病, 这决定了其发病机制的复杂性。OA初始病变的位置可能是关节软骨, 也可能是软骨下骨, 并且两者之间通过骨-软骨的生物力学和生物化学分子交流相互影响共同促进OA的发生发展。异常的骨微环境导致软骨下骨骨转换增高, 破坏了软骨下骨正常的力学性能, 使关节软骨受力增加从而出现软骨退变。与此同时, 软骨下骨异常骨重塑也造成软骨下骨骨板孔隙增加、血管生成、微裂缝和BMLs, 使软骨与软骨下骨间的“屏障层”被破坏, 各种细胞因子交换增多。骨-软骨生物化学分子之间的交流也促

进了OA的发生发展。因此, 软骨下骨病变在OA病变中发挥至关重要的作用, 详细了解软骨下骨病变及其涉及的骨-软骨生物力学和生物化学作用机制将为发现更有效的OA治疗靶点提供基础。

参考文献 (References)

- [1] 周绪昌, 李慧, 邹军, 等. 外泌体对骨关节炎的影响[J]. 中国细胞生物学学报(ZHOU X C, LI H, ZOU J, et al. Effect of exosomes on osteoarthritis [J]. Chin J Cell Biol, 2018, 40(8): 1402-7.
- [2] POULET B, STAINES K A. New developments in osteoarthritis and cartilage biology [J]. Curr Opin Pharmacol, 2016, 28: 8-13.
- [3] GLYN-JONES S, PALMER A J, AGRICOLA R, et al. Osteoarthritis [J]. Lancet, 2015, 386(9991): 376-87.
- [4] TARUC-UY R L, LYNCH S A. Diagnosis and treatment of osteoarthritis [J]. Prim Care, 2013, 40(4): 821-36, vii.
- [5] RADIN E L, ROSE R M. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage [J]. Clin Orthop Relat Res, 1986, 213: 34-40.
- [6] IJIMA H, AOYAMA T, TAJINO J, et al. Subchondral plate porosity colocalizes with the point of mechanical load during ambulation in a rat knee model of post-traumatic osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2016, 24(2): 354-63.
- [7] FRANCES R E, MCWILLIAMS D F, MAPP P I, et al. Osteochondral angiogenesis and increased protease inhibitor expression in OA [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18(4): 563-71.
- [8] AMIN A K, HUNTLEY J S, SIMPSON A H, et al. Chondrocyte survival in articular cartilage: the influence of subchondral bone in a bovine model [J]. J Bone Joint Surg Br, 2009, 91(5): 691-9.
- [9] SANCHEZ C, DEBERG M A, BELLAHCENE A, et al. Phenotypic characterization of osteoblasts from the sclerotic zones of osteoarthritic subchondral bone [J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(2): 442-55.
- [10] SANCHEZ C, DEBERG M A, PICCARDI N, et al. Subchondral bone osteoblasts induce phenotypic changes in human osteoarthritic chondrocytes [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2005, 13(11): 988-97.
- [11] SANCHEZ C, DEBERG M A, PICCARDI N, et al. Osteoblasts from the sclerotic subchondral bone downregulate aggrecan but upregulate metalloproteinases expression by chondrocytes. This effect is mimicked by interleukin-6, -1beta and oncostatin M pretreated non-sclerotic osteoblasts [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2005, 13(11): 979-87.
- [12] PRASADAM I, CRAWFORD R, XIAO Y. Aggravation of ADAMTS and matrix metalloproteinase production and role of ERK1/2 pathway in the interaction of osteoarthritic subchondral bone osteoblasts and articular cartilage chondrocytes: possible pathogenic role in osteoarthritis [J]. J Rheumatol, 2012, 39(3): 621-34.
- [13] ATIK O S, ERDOGAN D, SEYMEYEN C M, et al. Is there crosstalk between subchondral bone, cartilage, and meniscus in the pathogenesis of osteoarthritis [J]? Eklem Hastalik Cerrahisi, 2016, 27(2): 62-7.
- [14] BETTICA P, CLINE G, HART D J, et al. Evidence for increased bone resorption in patients with progressive knee osteoarthritis: longitudinal results from the Chingford study [J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(12): 3178-84.

- [15] HAYAMI T, PICKARSKI M, WESOLOWSKI G A, et al. The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(4): 1193-206.
- [16] POOLE C. Articular cartilage chondrons: form, function and failure [J]. *J Anat*, 1997, 191 (Pt 1): 1-13.
- [17] 肖志锋, 林定坤. 骨关节炎软骨内骨化病理研究进展[J]. 中国修复重建外科杂志(XIAO Z F, LIN D K. Research progress of pathology of endochondral ossification in osteoarthritis [J]. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*), 2016, 30(12): 1556-61.
- [18] LU P, TAKAI K, WEAVER V M, et al. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(12): a005058.
- [19] ROLAUFFS B, WILLIAMS J M, AURICH M, et al. Proliferative remodeling of the spatial organization of human superficial chondrocytes distant from focal early osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(2): 489-98.
- [20] ZHANG Y, WANG F, TAN H, et al. Analysis of the mineral composition of the human calcified cartilage zone [J]. *Int J Med Sci*, 2012, 9(5): 353-60.
- [21] WANG F, YING Z, DUAN X, et al. Histomorphometric analysis of adult articular calcified cartilage zone [J]. *J Struct Biol*, 2009, 168(3): 359-65.
- [22] HOEMANN C D, LAFANTAISIE-FAVREAU C H, LASCAUCOMAN V, et al. The cartilage-bone interface [J]. *J Knee Surg*, 2012, 25(2): 85-97.
- [23] 敖戡农, 李忠, 张成昌, 等. 关节软骨钙化层相关研究进展[J]. 中国矫形外科杂志(AO Y N, LI Z, ZHANG C C, et al. Research progress on calcified cartilage zone [J]. *Orthopedic journal of China*), 2019, 27(8): 722-5.
- [24] FERGUSON V L, BUSHBY A J, BOYDE A. Nanomechanical properties and mineral concentration in articular calcified cartilage and subchondral bone [J]. *J Anat*, 2003, 203(2): 191-202.
- [25] LAVERTY S, LACOURT M, GAO C, et al. High density infill in cracks and protrusions from the articular calcified cartilage in osteoarthritis in standardbred horse carpal bones [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(5): 9600-11.
- [26] IMHOF H, SULZBACHER I, GRAMPP S, et al. Subchondral bone and cartilage disease: a rediscovered functional unit [J]. *Invest Radiol*, 2000, 35(10): 581-8.
- [27] MADRY H, VAN DIJK C N, MUELLER-GERBL M. The basic science of the subchondral bone [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2010, 18(4): 419-33.
- [28] LI G, YIN J, GAO J, et al. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes [J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(6): 223.
- [29] BURR D B, GALLANT M A. Bone remodelling in osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(11): 665-73.
- [30] BOTTER S M, VAN OSCH G J, CLOCKAERTS S, et al. Osteoarthritis induction leads to early and temporal subchondral plate porosity in the tibial plateau of mice: an *in vivo* microfocal computed tomography study [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(9): 2690-9.
- [31] PEELER J, RIPAT J. The effect of low-load exercise on joint pain, function, and activities of daily living in patients with knee osteoarthritis [J]. *Knee*, 2018, 25(1): 135-45.
- [32] KAUPPINEN S, KARHULA S S, THEVENOT J, et al. 3D morphometric analysis of calcified cartilage properties using micro-computed tomography [J]. *Osteoarthr Cartilage*, 2019, 27(1): 172-80.
- [33] KARSDAL M A, LEEMING D J, DAM E B, et al. Should subchondral bone turnover be targeted when treating osteoarthritis [J]? *Osteoarthr Cartilage*, 2008, 16(6): 638-46.
- [34] MA Y J, JERBAN S, CARL M, et al. Imaging of the region of the osteochondral junction (OCJ) using a 3D adiabatic inversion recovery prepared ultrashort echo time cones (3D IR-UTE-cones) sequence at 3 T [J]. *NMR Biomed*, 2019, 32(5): e4080.
- [35] ZARKA M, HAY E, OSTERTAG A, et al. Microcracks in subchondral bone plate is linked to less cartilage damage [J]. *Bone*, 2019, 123: 1-7.
- [36] WALSH D A, BONNET C S, TURNER E L, et al. Angiogenesis in the synovium and at the osteochondral junction in osteoarthritis [J]. *Osteoarthr Cartilage*, 2007, 15(7): 743-51.
- [37] SAARAKKALA S, JULKUNEN P, KIVIRANTA P, et al. Depth-wise progression of osteoarthritis in human articular cartilage: investigation of composition, structure and biomechanics [J]. *Osteoarthr Cartilage*, 2010, 18(1): 73-81.
- [38] PATEL N, BUCKLAND-WRIGHT C. Advancement in the zone of calcified cartilage in osteoarthritic hands of patients detected by high definition macroradiography [J]. *Osteoarthr Cartilage*, 1999, 7(6): 520-5.
- [39] ONO T, NAKASHIMA T. Recent advances in osteoclast biology [J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 149(4): 325-41.
- [40] MANGAN P R, HARRINGTON L E, O'QUINN D B, et al. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage [J]. *Nature*, 2006, 441(7090): 231-4.
- [41] BETTELLI E, CARRIER Y, GAO W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells [J]. *Nature*, 2006, 441(7090): 235-8.
- [42] ASAGIRI M, TAKAYANAGI H. The molecular understanding of osteoclast differentiation [J]. *Bone*, 2007, 40(2): 251-64.
- [43] ROBINSON J A, CHATTERJEE-KISHORE M, YAWORSKY P J, et al. Wnt/beta-catenin signaling is a normal physiological response to mechanical loading in bone [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(42): 31720-8.
- [44] CHANG J, LIU F, LEE M, et al. NF-kappaB inhibits osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by promoting beta-catenin degradation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(23): 9469-74.
- [45] MA B, HOTTIGER M O. Crosstalk between Wnt/beta-catenin and NF-kappaB signaling pathway during inflammation [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 378.
- [46] TANAMAS S K, WLUKA A E, PELLETIER J P, et al. The association between subchondral bone cysts and tibial cartilage volume and risk of joint replacement in people with knee osteoarthritis: a longitudinal study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(2): R58.
- [47] CHEN A L, FANG C, LIU C, et al. Expression of bone morphogenetic proteins, receptors, and tissue inhibitors in human fetal, adult, and osteoarthritic articular cartilage [J]. *J Orthop Res*, 2004, 22(6): 1188-92.
- [48] LAJEUNESSE D, REBOUL P. Subchondral bone in osteoarthritis: a biologic link with articular cartilage leading to abnormal remodeling [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2003, 15(5): 628-33.

- [49] WALSH D A, MCWILLIAMS D F, TURLEY M J, et al. Angiogenesis and nerve growth factor at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(10): 1852-61.
- [50] PECCHI E, PRIAM S, GOSSET M, et al. Induction of nerve growth factor expression and release by mechanical and inflammatory stimuli in chondrocytes: possible involvement in osteoarthritis pain [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(1): R16.
- [51] SAXTON R A, SABATINI D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease [J]. *Cell*, 2017, 169(2): 361-71.
- [52] PESESSE L, SANCHEZ C, DELCOUR J P, et al. Consequences of chondrocyte hypertrophy on osteoarthritic cartilage: potential effect on angiogenesis [J]. *Osteoarthr Cartilage*, 2013, 21(12): 1913-23.
- [53] LU J, ZHANG H, CAI D, et al. Positive-feedback regulation of subchondral h-type vessel formation by chondrocyte promotes osteoarthritis development in mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(5): 909-20.
- [54] ZHANG H, WANG H, ZENG C, et al. mTORC1 activation downregulates FGFR3 and PTH/PTHrP receptor in articular chondrocytes to initiate osteoarthritis [J]. *Osteoarthr Cartilage*, 2017, 25(6): 952-63.
- [55] CARAMES B, HASEGAWA A, TANIGUCHI N, et al. Autophagy activation by rapamycin reduces severity of experimental osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(4): 575-81.
- [56] TONG X, CHEN X, ZHANG S, et al. The effect of exercise on the prevention of osteoporosis and bone angiogenesis [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 8171897.
- [57] CUI Z, CRANE J, XIE H, et al. Halofuginone attenuates osteoarthritis by inhibition of TGF-beta activity and H-type vessel formation in subchondral bone [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(9): 1714-21.
- [58] HAYAMI T, PICKARSKI M, ZHUO Y, et al. Characterization of articular cartilage and subchondral bone changes in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis [J]. *Bone*, 2006, 38(2): 234-43.
- [59] WANG G, QU X, YU Z. Changes in the mechanical properties and composition of bone during microdamage repair [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e108324.
- [60] 叶臻, 李民, 陈定家. 骨关节炎软骨下骨的微结构改变[J]. *中国骨质疏松杂志*(YE Z, LI M, CHEN D J. Microstructural changes of the subchondral bone in osteoarthritis [J]. *Chin J Osteopor*, 2016, 22(5): 624-7.
- [61] HERMAN B C, CARDOSO L, MAJESKA R J, et al. Activation of bone remodeling after fatigue: differential response to linear microcracks and diffuse damage [J]. *Bone*, 2010, 47(4): 766-72.
- [62] O'BRIEN C A, NAKASHIMA T, TAKAYANAGI H. Osteocyte control of osteoclastogenesis [J]. *Bone*, 2013, 54(2): 258-63.
- [63] CASTANEDA S, ROMAN-BLAS J A, LARGO R, et al. Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(3): 315-23.
- [64] SANCHEZ C, PESESSE L, GABAY O, et al. Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(4): 1193-203.
- [65] HUNTER D J, GERSTENFELD L, BISHOP G, et al. Bone marrow lesions from osteoarthritis knees are characterized by sclerotic bone that is less well mineralized [J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(1): R11.
- [66] THIRYAYI W A, THIRYAYI S A, FREEMONT A J. Histopathological perspective on bone marrow oedema, reactive bone change and haemorrhage [J]. *Eur J Radiol*, 2008, 67(1): 62-7.
- [67] KAZAKIA G J, KUO D, SCHOOLER J, et al. Bone and cartilage demonstrate changes localized to bone marrow edema-like lesions within osteoarthritic knees [J]. *Osteoarthr Cartilage*, 2013, 21(1): 94-101.
- [68] DURR H D, MARTIN H, PELLENGAHR C, et al. The cause of subchondral bone cysts in osteoarthrosis: a finite element analysis [J]. *Acta Orthop Scand*, 2004, 75(5): 554-8.
- [69] LANDELLS J W. The bone cysts of osteoarthritis [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1953, 35-B(4): 643-9.
- [70] ONDROUCH A S. Cyst formation in osteoarthritis [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1963, 45(4): 755-60.
- [71] CHIBA K, BURGHARDT A J, OSAKI M, et al. Three-dimensional analysis of subchondral cysts in hip osteoarthritis: an *ex vivo* HR-pQCT study [J]. *Bone*, 2014, 66: 140-5.
- [72] LASLETT L L, DORE D A, QUINN S J, et al. Zoledronic acid reduces knee pain and bone marrow lesions over 1 year: a randomised controlled trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(8): 1322-8.