

压应力对软骨细胞的影响

曹红 周绪昌 李慧 邹军 王淼*

(上海体育学院运动科学学院, 上海 200438)

摘要 骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种以关节软骨退变、软骨下骨重塑、骨赘形成、关节内滑膜炎症反应和广泛血管生成为特征的慢性退行性疾病。其发生受遗传、环境、代谢、生物化学和机械应力等诸多因素的共同影响,其中机械应力异常为主要诱因。在机械应力异常导致OA的过程中,软骨组织的稳定状态被打破,软骨细胞作为软骨组织中唯一的细胞也会发生相应的变化。压应力是机械应力的一种,最新研究表明,压应力可对软骨细胞的形态、代谢状态、表型、细胞活性产生影响。因此,该文综述了近年来压应力对软骨细胞影响的相关文献,为OA的机制和治疗有关研究提供理论基础。

关键词 软骨细胞; 压应力; 代谢状态; 细胞表型; 凋亡

Effects of Compression on Chondrocytes

Cao Hong, Zhou Xuchang, Li Hui, Zou Jun, Wang Miao*

(School of Kinesiology, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

Abstract Osteoarthritis (OA) is a chronic degenerative disease characterized by articular cartilage degeneration, subchondral bone remodeling, osteophyte formation, intra-articular synovial inflammation, and extensive angiogenesis. Its occurrence is affected by many factors such as genetics, environment, metabolism, biochemistry and mechanical stress, among which mechanical stress anomalies are the main cause. In the process of OA caused by abnormal mechanical stress, chondrocytes will change. Compressive stress is a kind of mechanical stress. Recent studies have shown that compressive stress can affect the morphology, metabolic state, phenotype and cell viability of chondrocytes, which in turn affects the development of OA. Therefore, this paper reviews the literature on chondrocytes under compression in recent years to provide theoretical basis for the study of OA mechanism and treatment.

Keywords chondrocytes; compression; metabolic state; phenotype; apoptosis

关节软骨是覆盖在关节表面的一种独特结缔组织,其功能主要是润滑关节和吸收机械振荡^[1]。软骨组织由1%的软骨细胞以及99%的细胞外基质构成,其中细胞外基质蛋白多糖(proteoglycan, PG)占3%~10%,水以及溶解的电解质占60%~85%,II型胶

原纤维(collagen type II, COL-II)占10%~30%^[2]。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,强度大致为20%~30%^[3]。软骨组织中呈网状的胶原蛋白以及聚集成聚集蛋白聚糖(aggrecan)的PG赋予软骨组织抗牵拉、抗压缩能

收稿日期: 2018-10-31 接受日期: 2019-01-31

国家自然科学基金(批准号: 81871835)和上海市人类运动能力开发与保障重点实验室(上海体育学院)(批准号: 11DZ2261100)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-51253425, E-mail: thomask88@126.com

Received: October 31, 2018 Accepted: January 31, 2019

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81871835) and Shanghai Key Lab of Human Sport Competence Development and Maintenance (Shanghai University of Sport) (Grant No.11DZ2261100)

*Corresponding author. Tel: +86-21-51253425, E-mail: thomask88@126.com

网络出版时间: 2019-06-13 18:10:34 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190613.1810.036.html>

力的机械特性,维持软骨组织正常功能与结构^[4]。当机械应力超过日常负荷时,软骨细胞稳定状态发生改变,合成代谢与分解代谢平衡被打破,细胞形态、表型发生变化,活性下降。由于关节软骨缺乏血液供应,因此当软骨组织慢性退化或急性损伤时自我修复能力差,几乎没有自我复原的可能性^[5],最终导致骨关节炎(osteoarthritis, OA)的发生。软骨细胞生物材料的移植是重建软骨组织一种常用的方法^[6],但软骨细胞在2D环境的培养属于单层扩张,会诱导软骨细胞表型的改变——去分化,其特征是基因和蛋白水平上II型胶原表达减少并转变为I型胶原^[7-8]、聚集蛋白多糖的基因表达缺失^[9]以及调控细胞外基质稳态的相关因子表达发生改变^[10],这都不利于软骨组织的重建。而在水凝胶、琼脂糖凝胶、细胞支架等3D环境进行软骨细胞的种植,既可以促进软骨细胞增殖又可以维持其表型,更有助于软骨组织的重建^[11]。已有研究显示,压应力可以促进软骨细胞的生长、改善软骨细胞结构的机械特性,促进软骨组织的重建^[11-12]。本文通过综述近年来软骨细胞在压应力下变化的相关文献,深入了解压应力对OA软骨细胞的调控作用,为OA的发病机制与治疗进一步研究提供理论基础。

1 软骨细胞形态

对软骨细胞结构进行压应力刺激时,力可透过种植材料直接作用于细胞,细胞在细胞骨架的介导下改变其形态^[13]。研究表明,对软骨细胞施加25%强度的压应力时,细胞骨架的成分改变进而使软骨细胞直径比减少40%,形态由圆形转变为椭圆形^[14]。Shieh A等^[16]也发现,在小于30%强度的压应力刺激下,细胞骨架介导了软骨细胞的形变恢复^[15],但压应力大于此强度时,软骨细胞则会发生永久性的形变。这点显示,过量的压应力刺激下软骨细胞会出现明显的异常形态改变,且是通过细胞骨架的力学传导及组成变化达到的。除却上述正常情况的软骨细胞在压应力刺激下形态发生变化,OA软骨细胞在压应力刺激下也同样会出现形态改变。Halbwirth等^[17]对人类OA软骨细胞结构进行中等强度与时长的压应力刺激,细胞形态从原本异常的纺锤形逐渐恢复为正常的圆形,证明对OA软骨细胞结构进行中等的压应力刺激是可以有效的改善软骨细胞的异常形态。压应力刺激下软骨细胞除形态发生变化之外,也会有

体积的改变。Moo等^[18]对关节软骨进行缓慢压应力刺激,发现软骨细胞膜上的褶皱逐渐展开,细胞体积明显增大。软骨细胞膜正常情况下存在大量膜褶皱,褶皱是细胞膜的膜储备,可在细胞处于较小压力率(强度与时间的比值)的压应力下展开,避免细胞破裂。

简而言之,过量的压应力刺激使软骨细胞形态发生异常改变,但中等的压应力刺激却有助于软骨异常形态的恢复。其形态改变的机制可能如下:压应力刺激软骨细胞时,细胞骨架通过对周围基质或邻近细胞产生牵引力,从而改变细胞形态^[19];压应力促进细胞骨架降解,随后软骨细胞中肌动蛋白和波形蛋白在压应力状态下重新排列^[20];细胞膜褶皱在压应力下展开^[18]。

2 软骨细胞代谢状态

软骨细胞是关节软骨组织内唯一的细胞,分泌PG、COL-II等细胞外基质,可通过检测软骨细胞分泌的基质分子含量来评估其现所处的代谢状态^[21-22]。当软骨细胞承受的压应力在细胞耐受范围内时,其分解代谢和合成代谢处于动态平衡,软骨组织也处于正常生理状态。但当压应力超过正常耐受范围时,软骨细胞代谢动态平衡被打破,软骨组织分解且基质含量逐渐减少,导致OA软骨组织状态的出现^[23]。

Chokalingam等^[24]实验发现,在对软骨细胞进行不同时长的压应力刺激时,COL-II在第14天处于上升状态,但在28天后出现明显下降。也有研究发现,短时间的压应力刺激不会对软骨细胞COL-II的表达产生影响^[25]。上述研究可以表明,仅有中等时长的压应力刺激可促进软骨细胞的合成代谢,较高时长的压应力刺激反而会加强分解代谢。但有研究发现,长时间的压应力刺激对软骨细胞的合成代谢与分解代谢均有促进作用,同时软骨组织也处于积极的重建状态^[12,26]。说明压应力刺激的时长不是影响软骨细胞代谢的唯一因素,其他因素,如刺激的强度也需要纳入影响软骨细胞代谢的考虑因素中。早期诸多研究已经发现,10%强度的压应力刺激可以促进硫酸化葡糖氨基葡聚糖(sulphated glycosaminoglycans, sGAG)和COL-II在软骨细胞中的表达,且其机制可能是压应力刺激会激活位于COL2A1基因启动子近端区域的Sp1结合位点^[27-29]。除此之外,Chen等^[30]对软骨细胞进行10%、20%和40%强度结

合1 h、3 h、9 h压应力刺激后发现, 20%强度结合每天3 h的压应力刺激对COL-II的表达促进作用最显著。

除COL-II、聚集蛋白聚糖外, 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)含量也是评价软骨细胞代谢状态的重要指标。MMPs可以分解聚集蛋白聚糖等细胞外基质底物进而破坏软骨组织结构, 在OA中软骨细胞分解代谢旺盛, 因此MMPs的表达量会上升^[31]。Halbwirtd等^[17]发现, 人类OA软骨细胞中等时长与强度的压应力刺激可抑制细胞中MMP-13的表达, 促进COL-II、sGAG等重要基质分子的表达, 使软骨细胞合成代谢超过分解代谢, 部分逆转OA软骨细胞的遗传表达。然而也有研究发现, 中等时长和强度的压应力刺激既会促进MMP-3、MMP-13的表达也会促进COL-II和PG的表达, 产生这种现象的原因可能为: MMP的表达上升是PG和COL-II合成的前提条件^[32]。此外软骨细胞在压应力刺激下的代谢状态变化还与细胞外基质含量情况相关, 基质含量低下时, 压应力会抑制PG和COL-II的合成, 然而在基质含量高的情况下这种分解代谢反应则会转变为合成代谢反应^[33]。上述压应力刺激强度与时长的不同带来的软骨细胞代谢状态变化的差异可能还与软骨细胞来源以及种植结构的不同有一定联系。

压应力对软骨细胞代谢状态的改变可能是通过调控炎症因子、过氧化物的表达或这些基因上的活性位点来实现^[34]。从上述研究中, 笔者大致可以得出如下结论: 中等时长结合中等强度的压应力刺激在抑制软骨细胞分解代谢的同时, 对于软骨细胞合成代谢的促进作用最显著。

3 软骨细胞表型

正常软骨细胞主要分泌COL-II与PG, 但在OA软骨细胞中, 细胞开始分泌I型胶原蛋白(collagen type I, COL-I), 这提示部分软骨细胞处于去分化状态^[35]。除此之外, 软骨细胞早期分化的重要转录因子Sox9^[36]、聚集蛋白聚糖和COL-II^[37-38]、成纤维细胞基因如III型胶原纤维(collagen type III, COL-III)以及软骨祖细胞相关基因如II型胶原纤维 α 1基因(collagen type II alpha 1 chain, Col2A1)^[39], 这都是反映软骨细胞表型去分化的重要指标。

压应力刺激可改变软骨细胞的分化表型。Ne-

belung等^[11]研究发现使用10%强度的压应力连续干预软骨细胞14天后, COL-II的表达与COL-II/COL-I mRNA比值显著增加, 而COL-I、MMP的表达没有明显变化。该研究还发现, 压应力刺激连续干预软骨细胞28天后COL-II、COL-I以及MMP-13的表达均明显增加^[12]。Diao等^[40]也发现对人类OA软骨细胞进行1天或7天强度为10%的压应力刺激后, Sox9的表达上调, 细胞的去分化程度也明显减少。上述研究证明, 在压应力强度一定的情况下, 长时间的刺激对于软骨细胞的表型有负面影响, 使软骨细胞向去分化以及纤维软骨形成方向发展, 中等的时长则有助于维持和改善软骨细胞的表型。除刺激的时长外, 刺激的强度也需要纳入影响软骨细胞表型的影响因素中。Chen等^[30]研究发现, 在20%强度下, 持续3小时/天的压应力刺激会使COL-I明显下调、COL-II显著上调, 而40%强度下, 9小时/天的刺激结果则完全相反。这表明, 中等的刺激强度与时长可改善OA软骨细胞表型去分化。

通过上述研究我们不难发现, 在中等的压应力刺激下, 细胞可以保持适当的表型分化, 甚至逆转OA软骨细胞的去分化, 但过量的压应力则会促使软骨细胞表型去分化。上述现象的发生可能与相关细胞因子如: 胰岛素样生长因子-1(insulin like growth factor-1, IGF-1)、转化生长因子 β (transforming growth factor-beta, TGF- β)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)有关。IGF-1可刺激软骨细胞合成细胞外基质成分, 并参与软骨细胞增殖。TGF- β 则是调控软骨细胞分化的重要因素之一。在适宜的压应力刺激下, 二者表达增加, 诱导COL-II和PG等基质分子在人类关节软骨细胞中的表达, 恢复OA软骨细胞的正常分化状态^[41]。而在过度的压应力刺激下TNF- α 表达增加, 抑制软骨细胞的合成, 刺激软骨细胞表型去分化^[42]。

4 软骨细胞凋亡

压应力刺激下软骨细胞除会有形态、代谢状态以及表型的变化, 还可能有细胞活性的改变。Chen等^[43]对软骨细胞进行60 min和360 min的持续压应力刺激后发现, 刺激时间360 min组中软骨细胞活性明显降低, 出现凋亡, 而时长60 min组中细胞活性无明显变化。Lan等^[44]通过研究也发现和上述研究同样的结果: 较高时长的压应力刺激会使软骨细

胞凋亡。上述研究表明, 压应力的时长对软骨细胞活性的影响: 作用时长越长, 细胞凋亡越显著。关于压应力强度, 有研究对软骨细胞施加不同强度的压应力刺激, 发现只有中等强度的刺激使细胞增殖与凋亡相互平衡, 增殖可能还更占优势, 而高强度的刺激则使细胞活性明显降低, 凋亡数量增多^[45-46]。这表明, 中等强度压应力可促进软骨细胞的活性, 高强度时则软骨细胞活性下降, 有明显的凋亡趋势。继续增加压应力强度, 细胞会因为受力过大而直接破裂, 以往研究发现软骨细胞在(78%±1%)强度的压应力下出现破裂^[47]。也有研究对软骨细胞进行冲击性压应力刺激, 软骨细胞同样破裂, 这是因为冲击性负荷作用时间过于短暂、应力率过高, 软骨细胞无法有效地展开细胞膜褶皱, 进而导致软骨细胞破裂^[18]。

综上所述, 压应力强度、时长或应力率过大, 软骨细胞活性都会明显下降, 而在中等的压应力下活性保持不变或轻微升高。其机制可能如下: 大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)在软骨细胞受压应力刺激时产生, ROS可以使透明质酸解聚并造成软骨细胞凋亡^[48]; 和miR146a也有一定的联系, 当压应力强度、时长过大引起软骨细胞损伤时, miR146a出现过表达, 导致软骨细胞凋亡^[49]。

5 总结

对软骨细胞种植结构或软骨组织进行压应力刺激, 应力透过细胞周围物质作用于软骨细胞, 进而对细胞的形态、代谢状态、表型、活性产生一定的影响。不同强度、时长的压应力对软骨细胞状态的影响不一致。笔者推测中等的压应力刺激对软骨细胞发挥正面作用, 可使OA软骨细胞形态改变、表型去分化、分解代谢过度、细胞凋亡的状态得到有效控制, 并朝正常软骨细胞方向恢复。而过大的压应力刺激则是发挥负面作用。除此之外, 压应力的频率、连续性与否也会影响软骨细胞在压应力下的表现。对于培养软骨细胞结构进行组织移植而言, 适当的压应力强度和时间范围极其重要, 因为只有适当的区间内, 软骨细胞才处于最佳的生长、功能状态。探究软骨细胞在压应力刺激下的变化对于OA机制的了解以及临床软骨损伤后的修复具有一定指导意义, 因此软骨细胞力学方面研究应该进一步得到广大研究者的关注。

参考文献 (References)

- 1 Park I, Choi W, Park D, Park S, Park S, Min B. Effect of joint mimicking loading system on zonal organization into tissue-engineered cartilage. *PLoS One* 2018; 13(9): e0202834.
- 2 Schulz RM, Bader A. Cartilage tissue engineering and bioreactor systems for the cultivation and stimulation of chondrocytes. *Eur Biophys J* 2007; 36(4/5): 539-68.
- 3 Mosher T, Smith H, Collins C, Liu Y, Hancy J, Dardzinski B, *et al.* Change in knee cartilage T2 at MR imaging after running: a feasibility study. *Radiology* 2005; 234(1): 245-9.
- 4 Poole C. Articular cartilage chondrons: form, function and failure. *J Anat* 1997; 191(Pt 1): 1-13.
- 5 Hunter W. Of the structure and disease of articulating cartilages. 1743. *Clin Orthop Relat Res* 1995; 42(317): 3-6.
- 6 Brittberg M. Cell carriers as the next generation of cell therapy for cartilage repair: a review of the matrix-induced autologous chondrocyte implantation procedure. *Am J Sports Med* 2010; 38(6): 1259-71.
- 7 Goessler U, Bugert P, Bieback K, Baisch A, Sadick H, Verse T, *et al.* Expression of collagen and fiber-associated proteins in human septal cartilage during *in vitro* dedifferentiation. *Int J Mol Med* 2004; 14(6): 1015-22.
- 8 Schnabel M, Marlovits S, Eckhoff G, Fichtel I, Gotzen L, Vecsei V, *et al.* Dedifferentiation-associated changes in morphology and gene expression in primary human articular chondrocytes in cell culture. *Osteoarthritis Cartil* 2002; 10(1): 62-70.
- 9 De Croos J, Dhaliwal S, Grynypas M, Pilliar R, Kandel R. Cyclic compressive mechanical stimulation induces sequential catabolic and anabolic gene changes in chondrocytes resulting in increased extracellular matrix accumulation. *Matrix Biol* 2006; 25(6): 323-31.
- 10 Goessler U, Bieback K, Bugert P, Naim R, Schafer C, Sadick H, *et al.* Human chondrocytes differentially express matrix modulators during *in vitro* expansion for tissue engineering. *Int J Mol Med* 2005; 16(4): 509-15.
- 11 Nebelung S, Gavenis K, Rath B, Tingart M, Ladenburger A, Stoffel M, *et al.* Continuous cyclic compressive loading modulates biological and mechanical properties of collagen hydrogels seeded with human chondrocytes. *Biorheology* 2011; 48(5): 247-61.
- 12 Nebelung S, Gavenis K, Luring C, Zhou B, Mueller-Rath R, Stoffel M, *et al.* Simultaneous anabolic and catabolic responses of human chondrocytes seeded in collagen hydrogels to long-term continuous dynamic compression. *Ann Anat* 2012; 194(4): 351-8.
- 13 Delco ML, Bonnevie ED, Bonassar LJ, Fortier LA. Mitochondrial dysfunction is an acute response of articular chondrocytes to mechanical injury. *J Orthop Res* 2018; 36(2): 739-50.
- 14 Lee D, Knight M, Bolton J, Idowu B, Kayser M, Bader D. Chondrocyte deformation within compressed agarose constructs at the cellular and sub-cellular levels. *J Biomech* 2000; 33(1): 81-95.
- 15 Ofek G, Wiltz DC, Athanasiou KA. Contribution of the cytoskeleton to the compressive properties and recovery behavior of single cells. *Biophys J* 2009; 97(7): 1873-82.
- 16 Shieh A, Koay E, Athanasiou K. Strain-dependent recovery behavior of single chondrocytes. *Biomech Model Mechanobiol* 2006; 5(2/3): 172-9.
- 17 Halbwirth F, Niculescu-Morzsza E, Zwickl H, Bauer C, Nehrer S. Mechanostimulation changes the catabolic phenotype of human

- dedifferentiated osteoarthritic chondrocytes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015; 23(1): 104-11.
- 18 Moo EK, Herzog W. Unfolding of membrane ruffles of *in situ* chondrocytes under compressive loads. *J Orthop Res* 2017; 35(2): 304-10.
- 19 Liu L, Chen L, Mai Z, Peng Z, Yu K, Liu G, *et al.* Cyclical compressive stress induces differentiation of rat primary mandibular condylar chondrocytes through phosphorylated myosin light chain II. *Mol Med Rep* 2016; 14(5): 4293-300.
- 20 Li H, Yang HS, Wu TJ, Zhang XY, Jiang WH, Ma QL, *et al.* Proteomic analysis of early-response to mechanical stress in neonatal rat mandibular condylar chondrocytes. *J Cell Physiol* 2010; 223(3): 610-22.
- 21 Huang J, Ballou LR, Hasty KA. Cyclic equibiaxial tensile strain induces both anabolic and catabolic responses in articular chondrocytes. *Gene* 2007; 404(1-2): 101-9.
- 22 Young IC, Chuang ST, Gefen A, Kuo WT, Yang CT, Hsu CH, *et al.* A novel compressive stress-based osteoarthritis-like chondrocyte system. *Exp Biol Med (Maywood)* 2017; 242(10): 1062-71.
- 23 Staines KA, Macrae VE and Farquharson C. Cartilage development and degeneration: a Wnt Wnt situation. *Cell Biochem Funct* 2012; 30(8): 633-42.
- 24 Chokalingam K, Hunter S, Gooch C, Frede C, Florer J, Wenstrup R, *et al.* Three-dimensional *in vitro* effects of compression and time in culture on aggregate modulus and on gene expression and protein content of collagen type II in murine chondrocytes. *Tissue Eng Part A* 2009; 15(10): 2807-16.
- 25 Mauck R, Byers B, Yuan X, Tuan R. Regulation of cartilaginous ECM gene transcription by chondrocytes and MSCs in 3D culture in response to dynamic loading. *Biomech Model Mechanobiol* 2007; 6(1/2): 113-25.
- 26 Grogan SP, Sovani S, Pauli C, Chen J, Hartmann A, Colwell CW, Jr., *et al.* Effects of perfusion and dynamic loading on human neocartilage formation in alginate hydrogels. *Tissue Eng Part A* 2012; 18(17/18): 1784-92.
- 27 Xie J, Han Z, Kim SH, Kim YH, Matsuda T. Mechanical loading-dependence of mRNA expressions of extracellular matrices of chondrocytes inoculated into elastomeric microporous poly(L-lactide-co-epsilon-caprolactone) scaffold. *Tissue Eng* 2007; 13(1): 29-40.
- 28 Xie J, Han ZY, Matsuda T. Mechanical compressive loading stimulates the activity of proximal region of human COL2A1 gene promoter in transfected chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 344(4): 1192-9.
- 29 Tsuang YH, Lin YS, Chen LT, Cheng CK, Sun JS. Effect of dynamic compression on *in vitro* chondrocyte metabolism. *Int J Artif Organs* 2008; 31(5): 439-49.
- 30 Chen CH, Kuo CY, Chen JP. Effect of cyclic dynamic compressive loading on chondrocytes and adipose-derived stem cells cocultured in highly elastic cryogel scaffolds. *Int J Mol Sci* 2018; 19(2): pii: E370.
- 31 Yanoshita M, Hirose N, Okamoto Y, Sumi C, Takano M, Nishiyama S, *et al.* Cyclic tensile strain upregulates pro-inflammatory cytokine expression via FAK-MAPK signaling in chondrocytes. *Inflammation* 2018; 41(5): 1621-30.
- 32 De Croos JN, Dhaliwal SS, Grynblas MD, Pilliar RM, Kandel RA. Cyclic compressive mechanical stimulation induces sequential catabolic and anabolic gene changes in chondrocytes resulting in increased extracellular matrix accumulation. *Matrix Biol* 2006; 25(6): 323-31.
- 33 Praxenthaler H, Kramer E, Weisser M, Hecht N, Fischer J, Grossner T, *et al.* Extracellular matrix content and WNT/beta-catenin levels of cartilage determine the chondrocyte response to compressive load. *Biochim Biophys Acta* 2018; 1864(3): 851-9.
- 34 Su SC, Tanimoto K, Tanne Y, Kunimatsu R, Hirose N, Mitsuyoshi T, *et al.* Celecoxib exerts protective effects on extracellular matrix metabolism of mandibular condylar chondrocytes under excessive mechanical stress. *Osteoarthr Cartil* 2014; 22(6): 845-51.
- 35 Vinatier C, Mrugala D, Jorgensen C, Guicheux J, Noel D. Cartilage engineering: a crucial combination of cells, biomaterials and biofactors. *Trends Biotechnol* 2009; 27(5): 307-14.
- 36 Salminen H, Vuorio E, Saamanen AM. Expression of Sox9 and type IIA procollagen during attempted repair of articular cartilage damage in a transgenic mouse model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44(4): 947-55.
- 37 Yagi R, McBurney D, Lavery D, Weiner S, Horton WE, Jr. Intra-joint comparisons of gene expression patterns in human osteoarthritis suggest a change in chondrocyte phenotype. *J Orthop Res* 2005; 23(5): 1128-38.
- 38 Nerlich AG, Wiest I, von der Mark K. Immunohistochemical analysis of interstitial collagens in cartilage of different stages of osteoarthritis. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1993; 63(4): 249-55.
- 39 Aigner T, Zien A, Gehrsitz A, Gebhard PM, McKenna L. Anabolic and catabolic gene expression pattern analysis in normal versus osteoarthritic cartilage using complementary DNA-array technology. *Arthritis Rheum* 2001; 44(12): 2777-89.
- 40 Diao HJ, Fung HS, Yeung P, Lam KL, Yan CH, Chan BP. Dynamic cyclic compression modulates the chondrogenic phenotype in human chondrocytes from late stage osteoarthritis. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 486(1): 14-21.
- 41 Yaeger P, Masi T, de Ortiz J, Binette F, Tubo R, McPherson J. Synergistic action of transforming growth factor-beta and insulin-like growth factor-I induces expression of type II collagen and aggrecan genes in adult human articular chondrocytes. *Exp Cell Res* 1997; 237(2): 318-25.
- 42 Lotz M, Hashimoto S, Kühn K. Mechanisms of chondrocyte apoptosis. *Osteoarthr Cartil* 1999; 7(4): 389-91.
- 43 Chen YJ, Zhang M, Wang JJ. Study on the effects of mechanical pressure to the ultrastructure and secretion ability of mandibular condylar chondrocytes. *Arch Oral Biol* 2007; 52(2): 52: 173-81.
- 44 Lan T, Zhao H, Xiang B, Wang J, Liu Y. Suture compression induced midpalatal suture chondrocyte apoptosis with increased caspase-3, caspase-9, Bad, Bak, Bax and Bid expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 489(2): 489: 179-86.
- 45 Li H, Huang L, Xie Q, Cai X, Yang C, Wang S, *et al.* Study on the effects of gradient mechanical pressures on the proliferation, apoptosis, chondrogenesis and hypertrophy of mandibular condylar chondrocytes *in vitro*. *Arch Oral Biol* 2017; 73: 186-92.
- 46 Li Y, Frank EH, Wang Y, Chubinskaya S, Huang HH, Grodzinsky AJ. Moderate dynamic compression inhibits pro-catabolic response of cartilage to mechanical injury, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6, but accentuates degradation above a strain threshold. *Osteoarthr Cartil* 2013; 21(12): 1933-41.

- 47 Nguyen B, Wang Q, Kuiper N, El Haj A, Thomas C, Zhang Z. Strain-dependent viscoelastic behaviour and rupture force of single chondrocytes and chondrons under compression. *Biotechnol Lett* 2009; 31(6): 803-9.
- 48 Kurz B, Lemke A, Kehn M, Domm C, Patwari P, Frank E, *et al.* Influence of tissue maturation and antioxidants on the apoptotic response of articular cartilage after injurious compression. *Arthritis Rheum* 2004; 50(1): 123-30.
- 49 Jin L, Zhao J, Jing W, Yan S, Wang X, Xiao C, *et al.* Role of miR-146a in human chondrocyte apoptosis in response to mechanical pressure injury *in vitro*. *Int J Mol Med* 2014; 34(2): 451-63.

中国细胞生物学学报