

软骨和软骨下骨的生物力学相互作用 对骨关节炎影响的研究进展

张增乔¹, 冯伟¹, 卢远坚¹, 李安琪¹, 顾小华², 沈黎辉²

(1. 上海中医药大学, 上海 201203; 2. 上海市第七人民医院, 上海 200137)

摘要 骨关节炎属中医“痹证”范畴,其主要特征表现为关节软骨退化。但目前研究发现,骨关节炎的发生和发展并不只是一个简单的软骨磨损过程,而是发生在整个关节各组织间的复杂的渐进的化学、生物和机械的变化,特别是软骨和软骨下骨之间的生物力学相互作用对骨关节炎的发生和发展起重要作用。本文从软骨和软骨下骨的正常生物力学特征和作用、骨关节炎发展过程中软骨和软骨下骨的变化及其影响、软骨和软骨下骨的生物力学相互作用对骨关节炎预防和治疗的启发 3 个方面对相关研究进展进行了综述。

关键词 骨关节炎;软骨,关节;软骨下骨;生物力学;综述

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种退行性关节疾病,以关节软骨退行性变、关节间隙变小、软骨下骨厚度增加、骨刺形成(骨质的突出)、滑液成分改变等为特征。软骨和软骨下骨之间的生物力学相互作用是 OA 发生和发展的一个重要因素^[1]。现就软骨和软骨下骨的生物力学相互作用对骨关节炎影响的研究进展进行综述。

1 软骨和软骨下骨的正常生物力学特征及作用

1.1 软骨 关节软骨可承受应力、吸收震荡、传递负荷、减少摩擦,主要由软骨细胞和基质组成,细胞埋藏于基质内。基质由水分、胶原、蛋白多糖和硫酸软骨素等组成,其中胶原的含量占软骨湿重的 15% ~ 20%,蛋白多糖占 4% ~ 7%,水分、硫酸软骨素占 60% ~ 85%^[2]。胶原非均匀地分布于关节软骨组织中,其中在软骨的浅表层最多,继而在中间层和深层分布逐渐减少,这种特点形成了软骨组织的层次结构,使得压力可以更加均匀地分配于关节承载面上。蛋白多糖可以弥补胶原的抗压能力。胶原和蛋白多糖均为结构性成分,可形成有力的网状结构,以承受软骨负重时组织内部产生的压力。水分是正常关节软骨内最丰富的成分,集中在浅表层,并随深度的增

加而减少。水分中含有多种可自动移动的阳离子,如钠离子、钾离子和钙离子,这些阳离子通常会影 响软骨的力学性能;另外纤维腔隙细胞外的间质水分的自由流动对控制软骨的力学行为和润滑关节起着重要作用。硫酸软骨素可影响基质的质地和弹性。胶原、水分、蛋白多糖和硫酸软骨素之间的相互作用形成了多孔渗透性纤维化基质,具有固体的基本力学性质,并且水分与离子使得基质膨胀以抵抗关节负荷时的高应力应变^[3]。随着年龄的增长软骨基质逐渐丧失,这些变化可以充分解释为何 OA 的患病率会随着年龄的增长而增加^[4]。软骨下骨(从软骨下到松质骨组织)毗邻深部软骨处为钙化软骨区,钙化软骨区是软骨到软骨下骨的过渡,将非钙化软骨固定于骨上^[5]。软骨纵向胶原纤维通过从深层穿过潮线到达钙化软骨,对机械力的传递很重要;而且胶原纤维所产生的约束力环环相扣,因此软骨在软骨下骨板上是稳定的。软骨和软骨下骨之间的这种物理联系是 OA 发病机制中的重要环节。

1.2 软骨下骨 软骨下骨是一种有生命、非均质黏弹性材料,具有功能适应性^[6],所以软骨下骨的生物力学特性会随其所受负荷的变化而发生改变。Wolff 定律表明机械应力可刺激骨形成,能够影响和调节骨的重建活动。软骨下骨分为上层的皮质骨骨板和底层的松质骨。松质骨是由相互交织的骨小梁排列而成,其分布排列方向与骨所承受的压力和张力的方向一致。在骨干区,骨小梁通常与骨长轴呈 45°角交错,而在骨端区,骨小梁接近于直角与表层皮质交错,这

基金项目:上海市自然科学基金项目(15ZR1441000);上海市浦东新区卫生和计划生育委员会卫生科技项目(PW2014A-20);上海市浦东新区卫生系统重点学科建设项目(PWZx2014-17, PDWZ2014-12)

通讯作者:冯伟 E-mail:fwginger@126.com

种排列方式便于将所受压力变为均等的分力,使落于骨端表面任一点的力均匀地传递到其他部分。一般情况下,软骨下骨的弹性模量低于关节软骨,在缓冲震荡中起衬垫辅助作用,一定程度上可以避免关节软骨因承受的应力负荷过大而造成的损伤^[7]。

2 OA 发展过程中软骨和软骨下骨的变化及其影响

融合关节软骨、钙化软骨和软骨下骨的骨-软骨复合体作为一个交互式的组织单元是 OA 发生和发展的焦点部位^[8]。在正常关节中,关节软骨间的摩擦系数非常低,为关节活动提供了一个极低阻力的润滑面,允许关节进行高效地滑动与滚动,其内的软骨细胞可以感应到动态或静态压缩、拉伸和剪切应力变化^[9]。软骨细胞和成骨细胞均有发达的机械力学信号传感能力以吸收并分散应力;然而,过度的力学刺激会使其状态发生改变,导致软骨的弹性模量下降,软骨下骨的弹性模量增加,二者之间相互影响,最终导致 OA 的发生^[10]。OA 软骨的变化往往继发于软骨下骨的变化,最终形成软骨下骨-软骨复合体损伤^[11]。关节软骨最早的变化出现在关节表面的机械应力区域,特别是剪切应力区域的变化是最大的。软骨下骨的刚度增加,使其不能在关节软骨负荷时吸收和缓冲载荷,从而导致 OA 的恶化;而这种“应力遮挡”所造成的负荷传输的减少反过来可能会引起软骨下骨骨量的减少^[12]。

2.1 OA 早中期 早期 OA 的特点是软骨下骨骨吸收增加而导致的暂时性骨量减少^[13]。破骨细胞在关节软骨和软骨下骨之间的相互作用中起着重要的作用,而正常关节的负荷可以通过 Wnt 信号通路抑制破骨细胞的活性^[14]。然而,过度的负荷刺激对关节软骨是有害的,如从事高冲击运动的球员比正常人群有更高的 OA 发病率^[15],且不平衡的负荷可诱发软骨下骨与软骨功能和结构的改变,异常力学载荷引发骨重塑。软骨下骨重塑在 OA 发病机制中发挥着关键作用。骨重建载荷的力学效应不仅会影响骨量也会改变软骨下骨的轮廓和形状。这种伴随着 OA 而发生的骨高度和轮廓的减少或损失被描述为“骨流失”,这些变化可能会对关节软骨产生逆向影响,导致软骨生物力学环境改变而出现相应的关节症状^[16]。除了机械因素的作用,骨重塑也可能在局部骨损伤部位启动,主要表现为重建增加、软骨下骨小梁裂缝、松

质骨和皮质骨的骨丢失及弹性模量降低,但软骨层并没有表现出明显损伤,软骨细胞的大小和形态也保持正常。

有针对性的骨重建为修复骨损伤提供了一种机制,但在一定条件下可能有助于形成骨髓水肿^[17]。在 OA 的进展阶段,微裂纹和骨髓病变继发于异常的机械负荷^[18]。软骨表面变得粗糙,深层可观察到垂直骨折,但软骨细胞的形态和排列依然基本保持正常。Chiba 等^[19]研究发现,OA 软骨下骨骨髓病变的出现与微裂缝有关。随着疾病的进展,异常高的骨转换产生新的骨,补充骨量,骨形成逐渐大于骨吸收,最终导致骨量增加和骨硬化症。骨转换率的增加也促进了 OA 软骨及软骨下骨之间的相互作用,而不完整的矿化和软骨保护作用的缺失会导致软骨退变,加速 OA 的进程。

2.2 OA 晚期 在 OA 晚期,矿化沉积使皮质骨和松质骨的密度增加,从而增强软骨下骨板的厚度,这种现象临床上称为软骨下骨硬化,与成骨细胞骨形成增加有关。有研究表明 OA 的软骨下骨硬化是磷灰石晶体蚀变矿化过程,导致软骨下骨纳米结构的力学性能的变化^[20]。局部应力的变化与软骨及软骨下骨损伤有关,在结构改变方面,软骨下骨小梁会由棒状改变为板状,可导致强度增加,而使传递来自软骨的应力能力减弱,对软骨造成不利影响。有研究发现,相对于关节软骨,单位体积的软骨下骨吸收应力的能力只有关节软骨的 25% 左右^[21]。Stender 等^[22]研究表明,关节软骨渗透性是软骨和软骨下骨的多孔介质力学反应的主要决定因素,而钙化组织的渗透性对软骨和软骨下骨的力学反应无明显的影响,但在软骨下骨发生微骨折时可显著提高其力学反应,这说明在关节发生应力损伤时,软骨下骨的微骨折在某种程度上有助于减少软骨损伤。软骨下骨的微裂缝修复会造成软骨下骨板逐渐致密化,增加其刚度,反过来会导致对软骨的张力和剪切力负荷增加,最终导致关节退变^[23]。OA 软骨下骨的变化被认为是导致软骨磨损的原因和结果,且越来越多的证据表明,软骨下骨的异常会促进疼痛的产生和关节软骨的退变^[24]。

3 软骨和软骨下骨的生物力学相互作用对 OA 预防和治疗的启发

《素问·四气调神大论》云:“是故圣人不治已病治未病,不治已乱治未乱,此之谓也”。近年来,人们

越来越认识到识别 OA 早期发展阶段的变化对于预防和治疗 OA 具有非常重要的作用^[25]。有研究发现,对于轻度 OA 患者,其钙化软骨区的厚度先增大后减小,这表明在 OA 发展早期钙化软骨区的病理改变是可逆的;然而,对于中度 OA 患者,其钙化软骨区的厚度逐渐增加,这表明在 OA 发展中期钙化软骨区的病理改变是不可逆的^[26]。因此,在骨单位发生相当大的结构和功能的改变之前,积极预防和尽早治疗 OA 是非常必要的^[27-28]。

对于早期 OA 患者,可以采用非手术疗法治疗,如口服药物、膳食补充剂、物理疗法、关节内注射富含血小板血浆^[29]或自噬激活物^[30-31]等。有研究采用促软骨修复的疗法如骨软骨移植、自体或同种异体软骨细胞移植等治疗 OA,但其收效甚微^[32]。在 OA 的基础与临床研究中软骨下骨受到越来越多的关注,其结构、生化成分、生物力学、细胞功能等的异常在 OA 的发病中起到关键作用。在 OA 的早期,软骨下骨主要表现为骨吸收,在 OA 的晚期主要表现为骨形成。越来越多研究表明,抑制或改善软骨下骨的异常,可以减少关节疼痛,延缓软骨退变。Makitsubo 等^[33]研究结果表明,在 OA 患者中关节软骨下骨的修复优先于软骨,且早期软骨修复与软骨下骨骨形成之间有显著的相关性^[34-35]。因此,软骨下骨靶向治疗有望成为治疗 OA 的新方法。但有关 OA 软骨下骨的作用及其病理变化还需要进一步的研究。

另外,在可动关节或滑膜关节中,关节软骨、钙化软骨和软骨下骨能适应负荷转移的骨单位;而且在 OA 的演变过程中,这些组织的组成、功能特性及结构也会发生明显改变。相关研究已经证明,软骨和软骨下骨生物力学的改变能增加关节负荷和组织损伤,且与关节和关节周围的力量、力矩和运动学相互作用,共同构成 OA 恶性循环发展的相关因素^[36]。虽然 OA 的病理过程可能会选择性地针对某一个单一的关节组织,但是因其之间的亲密关系,最终会使骨单位的所有成分受到影响^[37]。例如在膝 OA 的发展过程中,关节软骨的几何形状的变化可能会显著减少半月板与软骨间的接触面积,进而降低半月板在负荷传递中的作用^[38]。因此,一个最佳的治疗 OA 的方案应至少涉及两个或以上的关节组织^[39-43]。

4 小 结

OA 属中医“痹证”范畴,其主要特征表现为关节

软骨退化。但目前研究发现,OA 的发生和发展并不只是一个简单的软骨磨损过程,而是发生在整个关节各组织间的复杂渐进的化学、生物和机械的变化,特别是软骨和软骨下骨之间的生物力学相互作用对 OA 的发生和发展起重要作用。目前关于软骨下骨-软骨的生物力学研究已取得了很大进展,但是有关此方面的基础研究开展尚少,今后应进一步加强此方面工作。

5 参考文献

- [1] FINDLAY D, KULIWABA J. Bone - cartilage crosstalk: a conversation for understanding osteoarthritis[J]. Bone Research, 2016; 16028.
- [2] 陈峥嵘. 现代骨科学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2010: 5-20.
- [3] NORDIN M, FRANKEL VH. 肌肉骨骼系统基础生物力学[M]. 邝适存, 郭霞, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 19-170.
- [4] HUI W, YOUNG DA, ROWAN AD, et al. Oxidative changes and signalling pathways are pivotal in initiating age - related changes in articular cartilage[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 75(2): 449-458.
- [5] BIAN W, LIAN Q, LI D, et al. Morphological characteristics of cartilage - bone transitional structures in the human knee joint and CAD design of an osteochondral scaffold[J]. Biomed Eng Online, 2016, 15(1): 1-14.
- [6] 杨恩德, 宁英吉, 田淑梅. 生物力学分支之一——人骨断裂力学性质的实验研究[J]. 沈阳建筑工程学院学报, 1990, 6(4): 81-87.
- [7] 高士谦. 实用解剖图谱(上肢分册)[M]. 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2012: 9-26.
- [8] LOZITO TP, ALEXANDER PG, LIN H, et al. Three - dimensional osteochondral microtissue to model pathogenesis of osteoarthritis[J]. Stem Cell Research & Therapy, 2013, 4(1): 6.
- [9] BRANDT KD, RADIN EL, DIEPPE PA. Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease[J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65(10): 1261-1264.
- [10] LORIES RJ, LUYTEN FP. The bone - cartilage unit in osteoarthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2011, 7(1): 43-49.
- [11] 扈延龄, 李春燕, 张成栋, 等. 组织工程骨软骨复合体修复半膝关节骨软骨缺损效果[J]. 青岛大学医学院学报, 2016, 52(2): 205-208.
- [12] LOESER RF, GOLDRING SR, SCANZELLO CR, et al. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(6): 1697-1707.

- [13] WU L, GUO H, SUN K, et al. Sclerostin expression in the subchondral bone of patients with knee osteoarthritis[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(5):1395–1402.
- [14] LI X, YANG J, LIU D, et al. Knee loading inhibits osteoclast lineage in a mouse model of osteoarthritis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:24668.
- [15] VANNINI F, SPALDING T, ANDRIOLO L, et al. Sport and early osteoarthritis; the role of sport in aetiology, progression and treatment of knee osteoarthritis[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2016, 24(6):1786–1796.
- [16] GOLDRING SR. Alterations in periarticular bone and cross talk between subchondral bone and articular cartilage in osteoarthritis[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2012, 4(4):249–258.
- [17] MURATOVIC D, CICUTTINI F, WLUKA A, et al. Bone marrow lesions detected by specific combination of MRI sequences are associated with severity of osteochondral degeneration[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1):54.
- [18] REINA N, CAVAIGNAC E, PAILHÉ R, et al. BMI-related microstructural changes in the tibial subchondral trabecular bone of patients with knee osteoarthritis[J]. *J Orthop Res*, 2016, 16(5):58.
- [19] CHIBA K, UETANI M, KIDO Y, et al. Osteoporotic changes of subchondral trabecular bone in osteoarthritis of the knee; a 3-T MRI study[J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23(2):589–597.
- [20] ZUO Q, LU S, DU Z, et al. Characterization of nano-structural and nano-mechanical properties of osteoarthritic subchondral bone[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17(1):367.
- [21] STENDER ME, CARPENTER RD, REGUEIRO RA, et al. An evolutionary model of osteoarthritis including articular cartilage damage, and bone remodeling in a computational study[J]. *J Biomech*, 2016, 49(14):3502–3508.
- [22] STENDER ME, REGUEIRO RA, FERGUSON VL. A poroelastic finite element model of the bone-cartilage unit to determine the effects of changes in permeability with osteoarthritis[J]. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 2017, 20(3):319–331.
- [23] CUCCHIARINI M, DE GL, FILARDO G, et al. Basic science of osteoarthritis[J]. *Journal of experimental orthopaedics*, 2016, 3(1):22.
- [24] YU D, XU J, LIU F, et al. Subchondral bone changes and the impacts on joint pain and articular cartilage degeneration in osteoarthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(5):929–934.
- [25] MADRY H, KON E, CONDELLO V, et al. Early osteoarthritis of the knee[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2016, 24(6):1753–1762.
- [26] DENG B, WANG F, YIN L, et al. Quantitative study on morphology of calcified cartilage zone in OARSI 0~4 cartilage from osteoarthritic knees[J]. *Curr res transl med*, 2016, 64(3):149–154.
- [27] ROOS EM, ARDEN NK. Strategies for the prevention of knee osteoarthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(2):92–101.
- [28] GARDINER BS, WOODHOUSE FG, BESIER TF, et al. Predicting knee osteoarthritis[J]. *Ann Biomed Eng*, 2016, 44(1):222–233.
- [29] DI MB, KON E, FILARDO G. Intra-articular platelet-rich plasma for the treatment of osteoarthritis[J]. *Annals of translational medicine*, 2016, 4(3):63.
- [30] CHENG NT, GUO A, CUI YP. Intra-articular injection of Torin 1 reduces degeneration of articular cartilage in a rabbit osteoarthritis model[J]. *Bone Joint Res*, 2016, 5(6):218–224.
- [31] SUN MM, BEIER F, PEST MA. Recent developments in emerging therapeutic targets of osteoarthritis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2017, 29(1):96–102.
- [32] ANGELE P, NIEMEYER P, STEINWACHS M, et al. Chondral and osteochondral operative treatment in early osteoarthritis[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2016, 24(6):1743–1752.
- [33] MAKITSUBO M, ADACHI N, NAKASA T, et al. Differences in joint morphology between the knee and ankle affect the repair of osteochondral defects in a rabbit model[J]. *J Orthop Surg Res*, 2016, 11(1):110.
- [34] ZHANG W, LIAN Q, LI D, et al. Cartilage repair and subchondral bone migration using 3D printing osteochondral composites; a one-year-period study in rabbit trochlea[J]. *Bio Res Int*, 2014, 14(5):746138.
- [35] LU S, LAM J, TRACHTENBERG JE, et al. Technical report: correlation between the repair of cartilage and subchondral bone in an osteochondral defect using bilayered, biodegradable hydrogel composites[J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2015, 21(12):1216–1225.
- [36] TUNEN JACA, DELLISOLA A, JUHL C, et al. Biomechanical factors associated with the development of tibiofemoral knee osteoarthritis: protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(6):e011066.

(上接第 26 页)

- [37] GOLDRING SR, GOLDRING MB. Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function and cartilage – bone crosstalk [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(11):632 – 644.
- [38] ŁUCZKIEWICZ P, DASZKIEWICZ K, CHR?? CIELEWSKI J, et al. The influence of articular cartilage thickness reduction on meniscus biomechanics [J]. *Plos One*, 2016, 11(12):e0167733.
- [39] FELLOWS CR, MATTA C, MOBASHERI A. Applying proteomics to study crosstalk at the cartilage – subchondral bone interface in osteoarthritis: current status and future directions [J]. *EBio Medicine*, 2016, 11:2 – 4.
- [40] SONG K, LI W, WANG H, et al. Development and fabrication of a two – layer tissue engineered osteochondral composite using hybrid hydrogel – cancellous bone scaffolds in a spinner flask [J]. *Biomed Mater*, 2016, 11(6):065002.
- [41] DENG T, LV J, PANG J, et al. Construction of tissue – engineered osteochondral composites and repair of large joint defects in rabbit [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2014, 8(7):546 – 556.
- [42] SHIMOMURA K, MORIGUCHI Y, MURAWSKI CD, et al. Osteochondral tissue engineering with biphasic scaffold: current strategies and techniques [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2014, 20(5):468 – 476.
- [43] SOSIO C, GIANCAMILLO AD, DEPONTI D, et al. A tissue engineered osteochondral composite for cartilage repair: an in vivo study [J]. *Osteoarthritis & Cartilage*, 2014, 22(S): S149 – S150.

(2017-02-13 收稿 2017-03-16 修回)