

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.030

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.030>

软骨下骨在骨关节炎自然病程中作用的研究进展

谭向前 综述 刘学勇 审校

(中国医科大学附属盛京医院脊柱关节外科, 沈阳 110000)

[摘要] 骨关节炎(osteoarthritis, OA)是人类常见的骨关节疾病之一,好发于中老年人群,严重影响中老年人的生活质量。近几年对OA发生发展的研究取得了一定进展。既往研究认为软骨原发退变和继发性的骨质增生是OA基本病理变化,但目前有研究认为软骨下骨早期直接参与了OA的发生过程。

[关键词] 骨关节炎; 自然病程; 软骨下骨

Research progress of subchondral bone in the natural course of osteoarthritis

TAN Xiangqian, LIU Xueyong

(Department of Spine and Joint Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China)

Abstract Osteoarthritis, one of the human bone joint diseases, usually occurs in the elderly population and seriously influences the quality of life in elderly people. A large number of studies on the occurrence and development of osteoarthritis in recent years has made some progress. Previous researches deem that the cartilage primary degeneration and bone secondary hyperplasia are the basic pathological changes of osteoarthritis; however, recent studies show that the subchondral bone is directly involved in occurrence and development of osteoarthritis.

Keywords osteoarthritis; natural course; subchondral bone

骨关节炎(osteoarthritis, OA),亦称为骨关节病、退行性关节炎(病)、增生性关节炎(病),以关节软骨退行性变和骨质增生为特征的慢性关节病,是人类常见的骨关节退行性疾病之一。OA多见于中老年人,致残率为53%,女性多于男性,绝经后女性的发病率明显高于绝经前^[1],好发于负重关节,以膝关节最为常见。OA的发生发展涉及诸多因素,是一个连续复杂的过程,以往研究^[2]认为

软骨退变和破坏是OA发生的起始因素,而Radin等^[3]于1986年首次提出软骨下骨可能在OA自然病程中发挥作用。后续不断有研究^[4]支持软骨下骨和OA的发生有密切关系:在OA中软骨下骨的变性先于关节软骨^[5];OA早期即出现了软骨下骨丢失,且在软骨退变之前,软骨下骨就出现了骨吸收^[6]。因此进一步探索软骨下骨在OA中的作用有助于开创新的治疗方法^[7]。

收稿日期 (Date of reception): 2017-09-20

通信作者 (Corresponding author): 谭向前, Email: 1113098488@qq.com

1 软骨下骨的结构和功能

软骨下骨是位于软骨下方的骨组织, 包括软骨下骨板和其下方6 mm的骨松质, 对软骨起支撑和减震作用。其中软骨下骨板是一层薄的皮质骨层, 位于钙化软骨下方, 有很多空隙, 血管神经走行于空隙当中并分支至钙化软骨, 连通髓腔, 成为软骨与软骨下骨信息交流的重要通道^[8]。软骨下骨位于关节软骨下方的骨骺区, 包括软骨下皮质骨和松质骨, 即软骨下骨板和底层的骨小梁, 而软骨下骨板包括关节软骨最深层区域, 即钙化软骨及薄层骨皮质^[9]。软骨下骨与软骨组成一个动态承重结构, 其主要功能是转移和吸收关节受到的力学负荷, 并通过代谢维持关节的内环境稳态和形态。OA患者的软骨下骨病变后, 部分功能丧失, 使正常的力学结构发生改变, 不仅影响了关节的正常功能, 同时也改变了关节软骨与软骨下骨的信息交流^[10]。

2 病理变化

OA中软骨下骨的病理变化包括出现裂缝、穿孔、重塑和血管神经的增加^[11]。Hayami等^[6]在大鼠的OA模型试验中发现: 随着OA的发展, 软骨下骨的体积增加、硬化。既往研究表明: OA的自然病理变化是原发性的关节软骨退变和继发性的骨质增生^[12]; 关节软骨减少时, 相应软骨下骨的骨体积分数、骨小梁厚度和软骨下骨链接数目增加, 加速骨重建^[13]。近期的研究^[14]表明: 软骨下骨的病变早于软骨, 并且直接导致OA的发生发展。Yan等^[15]证实: 在自发性骨关节炎中, 在软骨未出现异常改变时, 软骨下骨的微结构发生了变化, 表现在骨小梁数量减少, 骨板增生变大。Rieger等^[16]研究发现: 与对照组相比, OA早期软骨下骨板的密度无明显改变, 而软骨下骨板厚度明显变小, 软骨下骨骨小梁的密度及厚度均减小。陆宇等^[17]通过动物OA模型实验发现: 膝关节在病变早期即出现了软骨下骨的生物力学和生物化学的改变, 提示OA的发展同软骨下骨的病变同步。同样Jiao等^[18]研究证实软骨下骨的退变导致关节软骨的改变, 从而引发OA, 因此软骨下骨的病变导致软骨的退变, 而软骨的退变、萎缩使得软骨下骨反应性增生、钙化。软骨下骨改变已成为OA的病理改变的重要标志。Sanchez等^[19]将OA的软骨下骨按病变程度不同分为硬化区和非硬化区, 硬化区软骨下骨裸露伴硬化, 而非硬化区

软骨下骨覆盖完整的关节软骨, 无明显的增厚或硬化; 此外, Cheng等^[20]通过大量的动物实验表明: 在OA早期软骨下骨密度显著减低, 随着OA的进展, 软骨下骨密度增高, 并逐渐硬化。由此可见, 早期OA在软骨未病变之前软骨下骨已经发生改变, 而软骨下骨的改变促进了软骨的病变, 二者相互作用最终导致了OA, 但是软骨下骨和软骨在OA早期发生改变具体的前后关系还需要进一步实验证实。

3 发病机制

3.1 生物力学

异常的生物力学贯穿于整个OA病程中。在正常情况下, 软骨下骨与软骨具有相似的作用, 吸收震荡, 分散应力, 支持和维持关节形态, 软骨下骨可减少关节应力的30%, 为软骨支撑作用^[21]; 异常的应力使软骨下骨发生微骨折, 启动了重塑的过程^[10]; 软骨下骨在异常应力的作用下启动了重塑过程, 骨转化增加, 使软骨下骨皮质的密度增加、发生硬化的改变, 且硬化部位的骨小梁增多、范围扩大, 且出现了短期内骨质疏松的现象, 但骨小梁质量降低, 关节边缘骨赘、骨囊肿形成及潮线扩张^[22]。Adebay等^[23]观察不同应力下小鼠胫骨软骨下骨的变化发现: 应力作用时间越长的部位, 软骨下骨硬化越重, 骨赘形成越多。OA软骨下骨的硬化, 其弹性降低, 使软骨下骨原有的减震功能丧失, 加之关节形态改变, 异常的应力促进了上层软骨的降解^[24]。可能是关节软骨的退变及软骨下骨的改变, 使关节表面受力不均匀, 导致软骨下骨和关节软骨之间的应力转导发生了改变, 最终形成了OA。

3.2 细胞因子

在OA的自然病程中, 诸多细胞因子对OA的发展产生影响。Hilal等^[25]在OA患者及无骨代谢疾病的尸体中分组提取并培养软骨下骨原代成骨细胞, 并监测成骨细胞表型标志物及成骨因子表达量, 发现OA组软骨下骨内成骨细胞表型异常, 在碱性及1,25-(OH)₂VD₃环境下, 碱性磷酸酶活性及骨钙素分泌显著高于对照组, 提示OA软骨下骨成骨细胞活性显著高于正常, 软骨下骨成骨细胞的异常表型是OA的促发因素, 即异常的表型促进软骨下骨的硬化。

Couchourel等^[26]研究表明: OA患者的成骨细胞COL1α1/COL1α2 mRNA的表达是正常成骨细胞

的3倍, TGF- β 是正常成骨细胞的4倍, 而TGF- β 1的高表达与产生异常的I型胶原纤维与COL1 α 1/COL1 α 2比值有关, 是阻止OA软骨下骨矿化产生类骨基质的原因之一。随着OA的加重, 骨形成蛋白-2(bone morpho-genetic proteins-2, BMP-2)的表达明显增加^[27], 原因可能是软骨下骨发生囊性变、微骨折、骨吸收, 而反应性的骨合成增加。

Iijima等^[28]研究发现: 在OA的动物模型中, 随着OA的发展, 软骨下骨中的MMP-13和VEGF的表达增加, 软骨下骨的缺损部位纤维组织增生明显。Ludin等^[29]通过动物模型发现: VEGF能够促进软骨下骨的硬化, 加速OA的发展; 而VEGF可使金属蛋白酶的表达升高, 加速细胞外基质的降解^[30]。正常情况下关节软骨与软骨下骨是存在生物学交流的, 在软骨下骨与钙化软骨之间存在细小通道, 这些小通道里又有丰富的小血管, 这些血管就成了软骨下骨和软骨进行生物学交流的通道。OA患者成骨细胞高表达VEGF, 促进内皮细胞的增殖和迁移, 致使微血管增加并侵入至钙化的软骨中, 扩大了软骨下骨与软骨的交流通道^[31]。病理状态下MMP和VEGF表达, 可使软骨下骨与软骨之间交流通道增加, 软骨和软骨下骨的代谢物相互贯通, 促进和加剧两种病变。

神经肽P物质及降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)来源于神经组织, 分布于干骺端、骨膜等骨代谢活跃的部位^[32]。CGRP持续兴奋脊髓神经元, 参与疼痛冲动的传导^[33]。付昌马等^[34]通过实验发现: OA患者软骨下骨的神经肽P物质、CGRP的表达较正常组显著增高。而Nakasa等^[35]通过动物试验研究发现: 给予CGRP抑制剂可以抑制软骨下骨的硬化及软骨退变。CGRP是目前发现的最强烈的内源性血管扩张剂, 作用于毛细血管, 使血管的通透性增强, 且参与炎症反应^[36]。因此, 软骨下骨退变时, 附近的神经末梢释放过量的CGRP, 通过增加血管通透性促进了炎症反应, 参与软骨下骨的变性。

3.3 基因

Chou等^[37]通过对OA患者软骨下骨组织的基因分析, 结果发现有27个基因协同上调或下调, 其中19个基因的表达水平与软骨下骨的病变严重程度相关, Zhang等^[38]通过大量的动物实验表明: 软骨下骨的基因表达存在一定的时间性, 并确定了软骨下骨发育与骨重塑过程中差异表达基因。有望在OA基因靶向治疗中奠定基础。

4 结语

软骨下骨在OA病程中的变化是一个连续、复杂动态的过程, 涉及多种因素, 软骨下骨的病变和关节软骨的病变可能并非绝对的先后关系, 二者相互促进和影响。但目前并不确定软骨下骨在OA发生发展中的全部机制, 尚需进一步研究。目前对骨关节早期的预防有基本的科学依据, 对OA的治疗提供了一定的帮助, 也为未来的临床及基础研究指明了方向。基因研究在医学领域中有广泛的应用, OA方面的基因研究资料不是很充分, 随着研究的深入, 基因研究可能为未来的靶向治疗奠定基础。

参考文献

1. 李宁华. 中老年人群骨关节炎的流行病学特征[J]. 中国临床康复, 2005, 9(38): 133-135.
LI Ninghua. Epidemiologic features of osteoarthritis in middle-aged and elderly population[J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2005, 9(38): 133-135.
2. Wang CJ, Cheng JH, Huang CY, et al. Medial tibial subchondral bone is the key target for extracorporeal shockwave therapy in early osteoarthritis of the knee[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(4): 1720-1731.
3. Radin EL, Rose RM. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage[J]. Clin Orthop Relat Res, 1986(213): 34-40.
4. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Howell DS. Etiopathogenesis of osteoarthritis[M]//Koopman WJ. Arthritis & allied conditions. A textbook of rheumatology. 14th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2000: 2195-2245.
5. Bellido M, Lugo L, Roman-Blas JA, et al. Improving subchondral bone integrity reduces progression of cartilage damage in experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2011, 19(10): 1228-1236.
6. 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): 234-243.
7. Castañeda S, Roman-Blas JA, Largo R, et al. Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment[J]. Biochem Pharmacol, 2012, 83(3): 315-323.
8. 张立智, 张世民. 软骨下骨与骨性关节炎病变的发生发展: 从基础研究到临床治疗[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,

- 2014, 7(4): 362-368.
- ZHANG Lizhi, ZHANG Shiming. Subchondral bone in occurrence and development of osteoarthritis: from fundamental research to clinical therapy[J]. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research, 2014, 7(4): 362-368.
9. Yu D, Liu F, Liu M, et al. The inhibition of subchondral bone lesions significantly reversed the weight-bearing deficit and the overexpression of CGRP in DRG neurons, GFAP and Iba-1 in the spinal dorsal horn in the monosodium iodoacetate induced model of osteoarthritis pain[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e77824.
 10. Sharma AR, Jagga S, Lee SS, et al. Interplay between cartilage and subchondral bone contributing to pathogenesis of osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(10): 19805-19830.
 11. Kazakia GJ, Kuo D, Schooler J, et al. Bone and cartilage demonstrate changes localized to bone marrow edema-like lesions within osteoarthritic knees[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(1): 94-101.
 12. Suri S, Walsh DA. Osteochondral alterations in osteoarthritis[J]. Bone, 2012, 51(2): 204-211.
 13. 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.
 14. Anderson-MacKenzie JM, Quasnicka HL, Starr RL, et al. Fundamental subchondral bone changes in spontaneous knee osteoarthritis[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2005, 37(1): 224-236.
 15. Chen Y, Hu Y, Yu YE, et al. Subchondral Trabecular Rod Loss and Plate Thickening in the Development of Osteoarthritis[J]. J Bone Miner Res, 2017, [Epub ahead of print].
 16. Rieger R, Boulocher C, Kaderli S, et al. Chitosan in viscosupplementation: in vivo effect on rabbit subchondral bone[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2017, 18(1): 350.
 17. 陆宇, 卢世璧, 王继芳, 等. 膝关节不稳早期软骨下骨生化学和生物力学的变化[J]. 中国临床康复, 2004, 8(5): 892-894.
LU Yu, LU Shibi, WANG Jifang, et al. Biochemical and biomechanical changes of the articular cartilage and subchondral bone in instable knee joint of early stage[J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2004, 8(5): 892-894.
 18. Jiao K, Zhang M, Niu L, et al. Overexpressed TGF- β in subchondral bone leads to mandibular condyle degradation[J]. J Dent Res, 2014, 93(2): 140-147.
 19. Sanchez C, Deberg MA, Bellahcène A, et al. Phenotypic characterization of osteoblasts from the sclerotic zones of osteoarthritic subchondral bone[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(2): 442-455.
 20. Cheng T, Zhang L, Fu X, et al. The potential protective effects of calcitonin involved in coordinating chondrocyte response, extracellular matrix, and subchondral trabecular bone in experimental osteoarthritis[J]. Connect Tissue Res, 2013, 54(2): 139-146.
 21. Imhof H, Breitenseher M, Kainberger F, et al. Importance of subchondral bone to articular cartilage in health and disease[J]. Top Magn Reson Imaging, 1999, 10(3): 180-192.
 22. 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.
 23. Adebayo OO, Ko FC, Wan PT, et al. Role of subchondral bone properties and changes in development of load-induced osteoarthritis in mice[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2017, 25(12): 2108-2118.
 24. Zhang LZ, Zheng HA, Jiang Y, et al. Mechanical and biologic link between cartilage and subchondral bone in osteoarthritis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(7): 960-967.
 25. Hilal G, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, et al. Osteoblast-like cells from human subchondral osteoarthritic bone demonstrate an altered phenotype in vitro: possible role in subchondral bone sclerosis[J]. Arthritis Rheum, 1998, 41(5): 891-899.
 26. Couchourel D, Aubry I, Delalandre A, et al. Altered mineralization of human osteoarthritic osteoblasts is attributable to abnormal type I collagen production[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(5): 1438-1450.
 27. Wang CJ, Hsu SL, Weng LH, et al. Extracorporeal shockwave therapy shows a number of treatment related chondroprotective effect in osteoarthritis of the knee in rats[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2013, 14: 44.
 28. Iijima H, Aoyama T, Ito A, et al. Destabilization of the medial meniscus leads to subchondral bone defects and site-specific cartilage degeneration in an experimental rat model[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2014, 22(7): 1036-1043.
 29. Ludin A, Sela JJ, Schroeder A, et al. Injection of vascular endothelial growth factor into knee joints induces osteoarthritis in mice[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(3): 491-497.
 30. Kim KS, Choi HM, Lee YA, et al. Expression levels and association of gelatinases MMP-2 and MMP-9 and collagenases MMP-1 and MMP-13 with VEGF in synovial fluid of patients with arthritis[J]. Rheumatol Int, 2011, 31(4): 543-547.
 31. Zhang LZ, Zheng HA, Jiang Y, et al. Mechanical and biologic link between cartilage and subchondral bone in osteoarthritis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(7): 960-967.
 32. 吕辰鹏, 杨丽, 孙影, 等. 去卵巢骨质疏松模型大鼠骨组织 CGRP 及其 1 型受体的表达[J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(5): 976-979.
LÜ Chenpeng, YANG Li, SUN Ying, et al. Expression of CGRP and its type 1 receptor in bone tissues of ovariectomized osteoporotic rats[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2011, 27(5): 976-979.
 33. Yarwood RE, Imlach WL, Lieu T, et al. Endosomal signaling of the receptor for calcitonin gene-related peptide mediates pain transmission[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(46): 12309-

- 12314.
34. 付昌马, 杨祖华. 神经肽P物质、降钙素基因相关肽在膝骨性关节炎软骨下骨中的表达[J]. 中华临床医师杂志, 2014, 8(6): 999-1002.
- FU Changma, YANG Zuhua. Neuropeptides substance P and calcitonin gene related peptide expression in knee osteoarthritis subchondral bone[J]. Chinese Journal of Clinicians. Electronic Version, 2014, 8(6): 999-1002.
35. Nakasa T, Ishikawa M, Takada T, et al. Attenuation of cartilage degeneration by calcitonin gene-related peptide receptor antagonist via inhibition of subchondral bone sclerosis in osteoarthritis mice[J]. J Orthop Res, 2016, 34(7): 1177-1184.
36. 张继东, 甘立军, 张春卉, 等. 降钙素基因相关肽与冠心病[J]. 山东医药, 2001, 41(7): 59-60.
- ZHANG Jidong, GAN Lijun, ZHANG Chunhui, et al. Calcitonin gene related peptide and coronary heart disease[J]. Shandong Medical Journal, 2001, 41(7): 59-60.
37. Chou CH, Lee CH, Lu LS, et al. Direct assessment of articular cartilage and underlying subchondral bone reveals a progressive gene expression change in human osteoarthritic knees[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(3): 450-461.
38. Zhang R, Fang H, Chen Y, et al. Gene expression analyses of subchondral bone in early experimental osteoarthritis by microarray[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e32356.

本文引用: 谭向前, 刘学勇. 软骨下骨在骨关节炎自然病程中作用的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(1): 182-186. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.030

Cite this article as: TAN Xiangqian, LIU Xueyong. Research progress of subchondral bone in the natural course of osteoarthritis[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(1): 182-186. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.030