

软骨血管发生与颞下颌关节骨关节病间的关系

王庆昱¹ 戴娟¹综述 段银钟¹ 王美青²审校

(1.第四军医大学口腔医院正畸科;

2.第四军医大学口腔医学院口腔解剖生理学教研室 西安 710032)

[摘要] 有关骨关节病的发病机制至今不明,近年来人们认识到发生于软骨组织的血管发生可能在其中扮演了重要的角色。本文就髁突软骨血管发生与骨关节病、软骨血管发生的分子机制等研究进展作一综述。

[关键词] 骨关节病; 软骨; 血管发生

[中图分类号] R 782.6 [文献标志码] A [doi] 10.3969/j.issn.1673-5749.2012.04.015

The relationship between cartilage angiogenesis and temporomandibular joint osteoarthritis Wang Qingyu¹, Dai Juan¹, Duan Yinzong¹, Wang Meiqing². (1. Dept. of Orthodontics, Hospital of Stomatology, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China; 2. Dept. of Oral Anatomy and Physiology, School of Stomatology, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

[Abstract] The pathogenesis of osteoarthritis has not yet been clear, and recent studies have showed that cartilage angiogenesis may play an important role in the development of osteoarthritis. This review provides an overview of the latest research on condylar cartilage angiogenesis in osteoarthritis and molecular mechanism of cartilage angiogenesis.

[Key words] osteoarthritis; cartilage; angiogenesis

颞下颌关节(temporomandibular joint, TMJ)骨关节病(osteoarthritis, OA)是一种发生于颞下颌关节的慢性进行性疾病,以髁突软骨退行性变、骨赘形成和滑膜炎为主要特征,髁突软骨血管发生在颞下颌关节骨关节病(temporomandibular joint osteoarthritis, TMJOA)的发生发展中扮演了重要的角色。

1 髁突软骨血管发生与 OA

颞下颌关节髁突软骨细胞可分为表面层、增殖层、肥大层和钙化软骨层。位于最深层的钙化软骨层具有中等弹性模量,可协助分散和传递应力,对关节软骨的稳定起着重要的作用。健康的髁突软骨中没有血管,其生理代谢依靠关节液(在不同应力作用下,关节软骨对关节液的渗透呈梯度特征)以及富含血管的邻近组织支持,这种体系的稳定对于关节组织的完整性和承受较强的生物

力作用都是至关重要的。

在正常的生理条件下,髁突软骨具有抵抗血管侵入的能力,但体外培养的 TMJOA 软骨似乎已经失去此种能力^[1]。在 TMJOA 早期,来自软骨下骨的血管即可侵入钙化软骨,并随着病情发展逐渐蔓延至表浅层软骨^[2]。血管的侵入破坏了关节软骨与软骨下骨交界的完整性,同时血管内细胞可分泌各种因子,进而调控软骨细胞的生长代谢,直接参与软骨基质的降解。Bonnet等^[3]认为, TMJOA 关节软骨的变薄不但与软骨组织的自身退变有关,还与骨软骨交界处持续进行的软骨内成骨相关,而血管发生是软骨内成骨和骨赘形成的重要条件。研究^[4]显示,关节软骨的血管化水平可反映软骨退变和 TMJOA 临床症状的严重程度。

关节疼痛是 TMJOA 的重要特征,与软骨无关,因为在正常情况下软骨内无神经组织。有学者^[5]发现:随着骨软骨分界的破坏,感觉神经可能随着新生血管侵入软骨组织,这种正在生长的神经组织对痛觉也更为敏感;如果抑制关节软骨的血管生成, TMJOA 的疼痛症状也随之大为减轻。

滑膜和关节软骨位置临近,两者可通过滑液

[收稿日期] 2011-08-15; [修回日期] 2012-04-19

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30801315, 30928028)

[作者简介] 王庆昱(1984—),男,陕西人,博士

[通讯作者] 段银钟, Tel: 029-84776137

作为递质进行物质交换,因此, TMJOA 病程中滑膜血管发生与关节软骨血管发生之间的关系备受关注。两者是平行且各自独立的病理过程,但其确切关系仍待进一步的研究^[4]。

2 软骨血管发生的分子机制

血管发生是一个涉及多种细胞增殖、迁移和程序性死亡以及细胞外基质降解与重塑的复杂过程。迄今 TMJOA 髌突软骨血管发生的确切机制仍不清楚,可能与促血管生成因子和抑血管生成因子的平衡失调有关。

2.1 促血管生成因子

2.1.1 血管内皮生长因子 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种作用强大的促血管生成因子,可直接或间接地参与血管生成的每一个环节^[6],是髌突软骨生长发育过程中重要的调控因子^[7]。Pufe等^[8]认为,病变的 TMJOA 软骨细胞可表达 VEGF, VEGF 可促进邻近的正常软骨细胞分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 等炎症因子。应力改变是 TMJOA 的病因之一,有报道^[9]指出,正常牛软骨组织在超负荷生物力作用下可分泌 VEGF 并表达 VEGF 受体。在 TMJOA 大鼠模型中, VEGF 主要表达于髌突软骨的成熟层和肥大层软骨细胞,其表达随着施力时间的延长而增强,而其钙化层破骨细胞的增多也可能与 VEGF 有关^[10]。研究^[11]进一步证实,在 TMJOA 患者的关节软骨, VEGF 的表达水平与软骨血管化密度呈正相关关系。由此可见, VEGF 在 TMJOA 的发展中可能发挥着促血管生成等多种生物学效应。

2.1.2 MMP MMP 一方面通过降解基质促进血管内皮细胞的迁移侵入,另一方面可能直接调控着血管的形成。MMP 和 VEGF 在促进软骨血管发生方面关系密切:牛软骨组织在压力作用下,可分泌 MMP1、MMP3 和 MMP13,而这种分泌作用似乎受 VEGF 的调控^[9]; VEGF 可促进 TMJOA 软骨细胞分泌 MMP1 和 MMP3,但似乎并不能影响正常软骨细胞中 MMP 的表达^[12]。也有研究^[8]发现, VEGF 可促进永生系的正常软骨细胞分泌 MMP1 和 MMP3,特别是 MMP13。尽管目前还没有关于 TMJOA 髌突软骨 MMP 表达水平与新生血管密度直接相关的研究,但 Mapp等^[5]却发现,给予 TMJOA 大鼠 MMP 强效抑制剂后,其关节软骨的血管发

生受到明显的抑制,软骨损伤也随之减轻。

2.1.3 低氧诱导因子 1 α 低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)1 α 是一种广泛存在于哺乳动物细胞内的转录调节因子,对低氧状态下的血管形成和 VEGF 的表达起着重要的作用。其中,存在于细胞质中的 HIF1 α 亚基决定着 HIF1 的活性。Giatromanolaki等^[13]发现, TMJOA 患者的关节滑膜高血管密度与 HIF1 α 的强表达密切相关。在 TMJOA 患者的关节软骨样本中,病变区 HIF1 α 的 mRNA 水平明显高于正常区域;对于体外培养的软骨细胞,压力刺激、IL-1 β 和过氧化氢都可促进 HIF1 α 的表达^[9,14]。

2.1.4 CCN 家族 CCN 家族是由富含半胱氨酸61(cysteinerich 61, Cyr61/CCN1)和结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF/CCN2)及过度表达的肾母瘤细胞(nephroblastoma overexpressed, NOV/CCN3)组成的。其中, CCN2 可直接或间接地参与血管形成。在正常的软骨组织中, CCN2 仅有少量表达;但在压力作用下的人软骨细胞, CCN2 的表达显著增强^[15]。在低氧环境下, CCN2 可通过 HIF1 调控软骨细胞中 VEGF 的表达^[16]。CCN2 在 TMJOA 病理进程的早期表达于软骨的表浅层,在中、晚期则强表达于增殖层^[17]。CCN1 同样是一个作用强大的血管生成诱导因子^[18],与风湿性关节炎密切相关,与 TMJOA 的关系目前还不清楚。

2.1.5 炎症因子及其他 在 TMJOA 的病理进程中,炎症可刺激血管生成,而血管生成反过来又有利于炎症的发展。浸润的炎症细胞可直接分泌 VEGF、成纤维生长因子和血小板衍生生长因子等以促进血管发生^[19]。此外,炎症因子肿瘤坏死因子 α 和 IL-1 β 可诱导 TMJOA 患者的滑膜成纤维细胞分泌 VEGF, IL-17 还可促进角质形成细胞生长因子、肝细胞生长因子、肝素结合内皮生长因子和金属蛋白酶组织抑制剂 1 等促血管生成因子的表达,这些因子则可能通过滑膜液作用于髌突软骨组织^[20]。

2.2 抑血管生成因子

髌突软骨作为一种无血管组织,必然存在着抑制血管侵入的机制。在 TMJOA 病程中,髌突软骨的血管化意味着此种机制的功能丧失。其中,抑血管生成因子的表达下调或表达丧失,可能是其中的关键环节之一。

2.2.1 软骨调节素 1 软骨调节素(chondromo-

dulin, ChM)1既是一种特异性软骨生长刺激因子,也是一种强效血管内皮细胞生长抑制剂。在颞下颌关节中,主要表达于髌突软骨增殖层和肥大层以及关节盘软骨样细胞,而在成骨细胞和软骨下骨中却未见其表达。这提示 ChM1 可能参与了髌突软骨无血管状态的维持^[21]。在 TMJOA 早期,关节软骨表浅层的ChM1 表达下降;在 TMJOA 晚期时,关节软骨全层ChM1 表达减弱并伴有 VEGF 的表达增强,同时新生血管也出现在 VEGF 表达上调而 ChM1 表达下降的软骨区域^[22]。该结果从一个方面证明,促血管生成因子和抑血管生成因子的表达变化可能是 TMJOA 软骨血管发生的内在机制。此外,由于 ChM1 可抑制软骨内成骨^[23],故在 TMJOA 的病理过程中,软骨内成骨的增加也许与 ChM1 的表达下降有关。

2.2.2 血小板反应蛋白 1 血小板反应蛋白(thrombospondin, TSP)1是重要的内源性血管发生抑制剂,其不但可抑制 VEGF 诱导的血管内皮细胞迁移,还可抑制成纤维生长因子对内皮细胞的增殖作用。在正常的关节软骨组织中,TSP1 主要存在于软骨增殖层和肥大层中;在 TMJOA 早期,其表达有所增强;在 TMJOA 晚期,其表达却大为减少^[24]。这就提示,TSP1 与 TMJOA 的进展密切相关。Hsieh 等^[25]将含有 TSP1 序列的腺病毒载体注射入试验性大鼠 TMJOA 的关节中,结果 *Tsp1* 基因转染可显著降低其关节微血管密度,减轻炎症,抑制 TMJOA 的病理发展,显示了 TSP1 在治疗 TMJOA 方面的巨大潜力。

2.2.3 组织金属蛋白酶组织抑制剂 组织金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloprotease, TIMP)通过结合于MMP 的催化部位以抑制细胞外基质的降解。TIMP 与 MMP 之间具有精确的调控机制,保证了生理状态下基质的重建与稳定,如果这种平衡被破坏,则可引发例如血管发生等多种病理过程。VEGF 可以抑制正常软骨细胞分泌 TIMP1 和 TIMP2,在低氧状态下,这种趋势更为明显^[9]。压力刺激同样可抑制软骨组织中 TIMP1 和 TIMP2 的表达^[8]。Fransès 等^[11]发现,在 TMJOA 的软骨表层细胞中 TIMP 表达升高,而深部软骨细胞缺乏 TIMP 的表达。他们认为,TIMP 虽然可能与正常软骨抗血管侵入能力无关,但在 TMJOA 表浅软骨细胞中,TIMP 的表达增强有助于抑制 VEGF 等促血管生成因子的作用,而深部组织 TIMP 的缺乏可能导致 TMJOA 状态下新生血

管的侵入。

2.2.4 其他 肌钙蛋白 1 和内皮他丁等内源性血管形成抑制因子,在调控血管内皮细胞增殖、迁移和程序性死亡等方面发挥着重要的作用,但其与 TMJOA 软骨血管发生的关系目前还不清楚。

迄今有关 TMJOA 的研究主要是通过各种动物模型进行的,离应用于人体还有很长的路要走。

3 参考文献

- [1] Smith JO, Oreffo RO, Clarke NM, et al. Changes in the antiangiogenic properties of articular cartilage in osteoarthritis[J]. J Orthop Sci, 2003, 8(6) 849-857.
- [2] Ashraf S, Walsh DA. Angiogenesis in osteoarthritis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2008, 20(5) 573-580.
- [3] Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation[J]. Rheumatology(Oxford), 2005, 44(1) 7-16.
- [4] Walsh DA, Bonnet CS, Turner EL, et al. Angiogenesis in the synovium and at the osteochondral junction in osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2007, 15(7) 743-751.
- [5] Mapp PI, Walsh DA, Bowyer J, et al. Effects of a metalloproteinase inhibitor on osteochondral angiogenesis, chondropathy and pain behavior in a rat model of osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18(4) 593-600.
- [6] Roy H, Bhardwaj S, Ylä-Herttuala S. Biology of vascular endothelial growth factors[J]. FEBS Lett, 2006, 580(12) : 2879-2887.
- [7] Dai J, Rabie AB. VEGF : An essential mediator of both angiogenesis and endochondral ossification [J]. J Dent Res, 2007, 86(10) 937-950.
- [8] Pufe T, Harde V, Petersen W, et al. Vascular endothelial growth factor(VEGF) induces matrix metalloproteinase expression in immortalized chondrocytes[J]. J Pathol, 2004, 202(3) 367-374.
- [9] Pufe T, Lemke A, Kurz B, et al. Mechanical overload induces VEGF in cartilage discs via hypoxia-inducible factor[J]. Am J Pathol, 2004, 164(1) :185-192.
- [10] Tanaka E, Aoyama J, Miyauchi M, et al. Vascular endothelial growth factor plays an important autocrine/paracrine role in the progression of osteoarthritis[J]. Histochem Cell Biol, 2005, 123(3) 275-281.
- [11] Fransès RE, McWilliams DF, Mapp PI, et al. Osteochondral angiogenesis and increased protease inhibitor expression in OA[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18(4) 563-571.
- [12] Enomoto H, Inoki I, Komiya K, et al. Vascular endothelial growth factor isoforms and their receptors are expressed in human osteoarthritic cartilage[J]. Am J Pathol, 2003, 162(1) :171-181.

- [13] Giatromanolaki A, Sivridis E, Maltezos E, et al. Upregulated hypoxia inducible factor-1 alpha and -2 alpha pathway in rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2003, 5(4) :R193-R201.
- [14] Yudoh K, Nakamura H, Masuko-Hongo K, et al. Catabolic stress induces expression of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 alpha in articular chondrocytes: Involvement of HIF-1 alpha in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7(4) :R904-R914.
- [15] Nishida T, Maeda A, Kubota S, et al. Role of mechanical-stress inducible protein Hcs24/CTGF/CCN2 in cartilage growth and regeneration: Mechanical stress induces expression of Hcs24/CTGF/CCN2 in a human chondrocytic cell line HCS-2/8, rabbit costal chondrocytes and meniscus tissue cells[J]. *Biorheology*, 2008, 45(3/4) :289-299.
- [16] Nishida T, Kondo S, Maeda A, et al. CCN family 2/connective tissue growth factor(CCN2/CTGF) regulates the expression of Vegf through Hif-1alpha expression in a chondrocytic cell line, HCS-2/8, under hypoxic condition [J]. *Bone*, 2009, 44(1) :24-31.
- [17] Omoto S, Nishida K, Yamaai Y, et al. Expression and localization of connective tissue growth factor(CTGF/Hcs24/CCN2) in osteoarthritic cartilage[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12(10) :771-778.
- [18] Kubota S, Takigawa M. CCN family proteins and angiogenesis: From embryo to adulthood [J]. *Angiogenesis*, 2007, 10(1) :1-11.
- [19] Costa C, Soares R, Schmitt F. Angiogenesis: Now and then[J]. *APMIS*, 2004, 112(7/8) :402-412.
- [20] Honorati MC, Neri S, Cattini L, et al. Interleukin-17, a regulator of angiogenic factor release by synovial fibroblasts[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14(4) :345-352.
- [21] Fang W, Friis TE, Long X, et al. Expression of chondromodulin-1 in the temporomandibular joint condylar cartilage and disc[J]. *J Oral Pathol Med*, 2010, 39(4) :356-360.
- [22] Hayami T, Funaki H, Yaoeda K, et al. Expression of the cartilage derived anti-angiogenic factor chondromodulin-1 decreases in the early stage of experimental osteoarthritis[J]. *J Rheumatol*, 2003, 30(10) :2207-2217.
- [23] Blanke M, Carl HD, Klingner P, et al. Transplanted chondrocytes inhibit endochondral ossification within cartilage repair tissue[J]. *Calcif Tissue Int*, 2009, 85(5) :421-433.
- [24] Pfander D, Cramer T, Deuerling D, et al. Expression of thrombospondin-1 and its receptor CD36 in human osteoarthritic cartilage[J]. *Ann Rheum Dis*, 2000, 59(6) :448-454.
- [25] Hsieh JL, Shen PC, Shiau AL, et al. Intraarticular gene transfer of thrombospondin-1 suppresses the disease progression of experimental osteoarthritis[J]. *J Orthop Res*, 2010, 28(10) :1300-1306.

(本文编辑 刘世平)

·文摘·

05. 联合应用脱细胞真皮基质的无张力牙龈瓣移植技术[英]/Taylor JB...//*Int J Periodontics Restorative Dent.*-2010,30(5).-513-521.

牙龈退缩是指牙龈缘向釉牙骨质界的根方退缩致使牙根暴露,此临床现象在中老年人中较为普遍。现常用自体游离龈瓣移植来恢复退缩的牙龈组织并建立新的牙周附着关系。应用自体牙龈移植来治疗 Miller Ⅰ、Ⅱ度牙龈退缩的手术方法已日趋成熟,其美观效果较好,但临床应用仍有一定的局限性,如患者应具备一定数量的健康牙龈组织,而且为获取自体牙龈,常需添加手术切口,增加了患者的痛苦。脱细胞真皮基质(acellular dermal matrix, ADM)在重塑牙龈覆盖牙根的治疗过程中,作为一种良好的生物移植替代材料已逐步被推广应用。然而自体牙龈移植的手术方法并不适合 ADM 的移植,本研究拟介绍一种改进后的 ADM 移植术并对其效果进行评价。

材料和方法 选择一例 25 岁左上尖牙和第一前磨牙为 Miller Ⅱ度牙龈退缩的女性患者为研究对象,应用无张力牙龈瓣移植技术将 ADM 移植到牙根暴露处,术后 10 d、6 周、6 个月和 1 年定期复诊,评价术区牙周附着的恢复情况和美观效果。

结果和讨论 术区行 ADM 移植修复后,早期伤口愈合良好,牙周新附着形成,牙根暴露消失,美观效果好。运用 ADM 替代自体牙龈组织进行移植以覆盖暴露的牙根,不仅适用于健康牙龈组织过少的患者,同时也可减少手术伤口和患者的痛苦。较之其他的自体牙龈组织移植术,该技术具有显著的临床优越性和美观效果,在临床上值得推广。

[罗文摘 刘磊校]

(本文编辑 王姝)