

软骨下骨改变与骨关节炎

安佰利, 任青杰, 焦 凯综述 王美青审校

(第四军医大学口腔医学院解剖生理学教研室 陕西 西安 710032)

[摘要] 骨关节炎是一种对人体健康和生活影响较大的疾病, 其病因和病理机制尚不清楚。近年来, 骨关节炎患者软骨下骨的改变备受重视。下面就颞下颌关节骨关节炎软骨下骨改变与颞下颌关节骨关节炎的关系, 软骨下骨改变病理机制的研究进展作一综述。

[关键词] 颞下颌关节; 软骨下骨; 骨关节炎

[中图分类号] R 782.6 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1673-5749.2010.05.016

Subchondral bone changes and osteoarthritis AN Bai-li, REN Qing-jie, JIAO Kai, WANG Mei-qing. (Dept. of Oral Anatomy and Physiology, College of Stomatology, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

[Abstract] Osteoarthritis(OA) is harmful to health and daily life, but its features varied among different joints. The etiopathogenesis and pathomechanism of OA is still unclear. Recently, it is reported that the changes in subchondral bone were closely connect with the development of OA. In this paper, we reviewed recent studies on the pathomechanism of the changes in subchondral bone, and the relationship between the change in subchondral bone and OA.

[Key words] temporomandibular joint; subchondral bone; osteoarthritis

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是异常生物力因素和生物因素共同作用下, 以软骨细胞、细胞外基质、软骨下骨中合成与分解代谢偶联失衡为主要病理特征的一种常见的慢性、进展性关节疾病, 也是导致关节功能障碍的主要病因之一^[1-2]。颞下颌关节骨关节炎(temporomandibular joint osteoarthritis, TMJOA)以颞下颌关节软骨破坏与耗损为主要特征, 伴发软骨下骨组织改建和滑膜相应病变, 病因和病理机制尚不清楚。研究显示, 骨重塑异常致软骨下骨硬化、骨赘形成、骨小梁数目减少、间隙增宽等变化, 降低了软骨下骨对应力震荡的吸收能力, 使得关节软骨受力异常, 进而发生退变^[3-4]。

1 骨关节炎与软骨下骨

Radin等^[5]发现, 在骨关节炎中存在着软骨下骨的变化。Fujisawa等^[6]在通过强制性反复张口运动兔 TMJOA 模型发现, 兔髁突软骨在变薄的

同时伴有软骨下骨的暴露和骨质硬化。Ramnath等^[7]在回顾 39 位自发性膝关节骨关节炎患者的磁共振成像过程中发现, 一些有膝关节半月板和关节软骨病变的患者, 虽无明显创伤史, 却伴发有软骨下骨的损伤和骨髓水肿。由此可见, 软骨下骨对创伤的敏感不亚于关节软骨。

Lahm等^[8]利用磁共振导航技术, 在不损伤关节软骨的前提下造成猎犬膝关节软骨下骨的损伤, 然后用骨组织形态测定法评估骨的改建。结果损伤后的软骨下骨松质明显变性, 骨小梁稀疏, 且在 6 只试验动物中有 5 只膝关节软骨出现退行性变。Boyd等^[9]发现猫在前交叉韧带横断术后, 其关节软骨发生了退变, 胫骨近端软骨下骨板厚度变薄、骨小梁骨量减少, 而且随着时间的延长这种改变愈发明显; 但其后患肢往往保护性地减少负重, 因而不能排除关节缺少应力刺激引起此种改变的可能。

多数学者认为, OA 与软骨下骨的代谢异常密切相关。Ramnath等^[7]则认为, 软骨下骨改变不仅是 OA 主要病理变化的内容, 而且其改变要早于关节软骨的退变, 因而骨吸收抑制剂可能具有治疗 OA 的潜在价值。

[收稿日期] 2009-09-07; [修回日期] 2010-03-08

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30772429)

[作者简介] 安佰利(1987—), 男, 黑龙江人, 学士

[通讯作者] 王美青, Tel: 029-84776143

2 OA 中软骨下骨的改变

OA 中软骨下骨的改变主要包括硬化、骨赘形成和骨小梁稀疏变窄,其中骨硬化和骨赘形成主要由成骨细胞完成,而骨小梁数目变少、间隙增宽主要由破骨细胞完成。

2.1 软骨下骨硬化和骨赘形成

软骨下骨硬化即软骨下密度增高,形成从软骨到软骨下骨的陡然的梯度硬变。骨赘多见于负重关节的骨质增生,好发于老年人。软骨下骨硬化和骨赘形成,主要系成骨细胞异常活跃所致。Hilal等^[9]在对 OA 患者和无骨代谢疾病逝世者软骨下骨进行原代成骨细胞培养时发现,原发性 OA 成骨细胞与正常成骨细胞相比较,在碱性条件和 1,25-二羟胆骨化醇刺激下表现出碱性磷酸酶活性增高及骨钙蛋白分泌活跃。Sanchez等^[10]在把 OA 患者软骨细胞与软骨下硬化骨来源或非硬化骨来源的成骨细胞进行体外共培养时发现,硬化骨成骨细胞能诱导软骨细胞肥大化,从而导致基质矿化,骨密度(bone mineral density, BMD)升高甚至硬化。

2.2 骨小梁数目变少和间隙增宽

Cledes等^[11]在向新西兰兔颞下颌关节腔内注射碘醋酸钠后发现,局部软骨下骨出现破坏且破坏区由成团增生的软骨细胞占据。Pastoureau等^[12]对豚鼠实施半月板部分切除术,以光密度测定法测量其骨矿物质的 BMD,结果在 OA 早期继软骨下 BMD 升高后出现明显的 BMD 降低等骨丢失现象。Kamibayashi等^[13]发现,OA 患者软骨下骨的骨体积分数明显高于健康人,骨小梁数目变少、间隙增宽,这些变化对软骨下骨的生物力学反应特征有重要影响。Chappard等^[3]用显微 CT 测量了髌关节 OA 患者的股骨头无软骨区软骨下骨及其邻近有软骨区软骨下骨的骨体积分数与骨小梁间隙,结果股骨头无软骨区软骨下骨的骨体积分数增高、骨小梁间隙增宽和骨小梁数目下降。

3 OA 软骨下骨改变的相关细胞因子

细胞因子(cytokine, CK)是一类能在细胞间传递信息,具有免疫调节和效应功能的蛋白质或小分子多肽,在软骨和骨代谢中起着重要的作用。

3.1 软骨下骨硬化和骨赘形成相关细胞因子

参与软骨下骨硬化和骨赘形成的细胞因子主要有胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor,

IGF)-1、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)等。

3.1.1 IGF-1 由成骨细胞分泌的主要细胞因子之一,是一种强力的有丝分裂剂,能促进成骨细胞分化、型胶原生成并保护骨基质。Hilal等^[9]发现,OA 患者软骨下骨内的成骨细胞释放更多的 IGF-1,即高质量浓度的 IGF-1 有可能是 OA 中软骨下骨硬化和骨赘形成的诱发因素之一。Massicotte等^[14]将 OA 患者的膝关节成骨细胞依据其产生内源性地诺前列酮(刺激成骨细胞分泌 IGF-1 的主要因子)的量分为高低地诺前列酮组,加入外源性地诺前列酮后,两组 IGF-1 的表达均升高;而加入萘普生后,只有高地诺前列酮组的 IGF-1 表达量降低。这就提示,OA 患者高表达 IGF-1 与地诺前列酮的高表达相关。

3.1.2 TGF- β 和 BMP TGF- β 能促进软骨细胞的合成代谢,促进蛋白多糖的合成,也对胶原的合成具有重要的作用;而 BMP 主要在异常软骨中表达,以增强软骨基质的代谢来促进软骨的自我修复^[15]。Bakker等^[16-18]证实,在鼠类膝关节局部注射 TGF- β_1 和 BMP 后可导致骨赘形成。Scharstuhl等^[19]通过清除骨关节炎小鼠软骨细胞内可溶性 TGF- β -R 活性(TGF- β 信号途径的启动依靠 TGF- β 与 TGF- β -R 的结合^[20]),以阻断内源性 TGF- β 的作用。结果阻断内源性 TGF- β ,几乎可以完全阻断骨赘的形成。Blanney等^[21]在将 TGF- β_3 和 BMP-2 分别注入经腺病毒感染的小鼠膝关节中时发现,TGF- β_3 诱导的骨赘形态与 OA 中的骨赘明显不同,而 BMP-2 诱导的骨赘形态则与 OA 中的骨赘类似。他们认为,TGF- β_3 在骨赘形成的早期起作用,BMP 则在骨赘形成的后期起作用,但并不排除 TGF- β_3 在骨赘成熟中的作用。

3.2 骨小梁数目减少和间隙增宽相关细胞因子

参与这一过程的因子主要为组织蛋白酶 K,一种半胱氨酸蛋白酶,具有分解骨组织中主要胶原(型胶原)的端肽区及其螺旋状结构的能力。组织蛋白酶 K 主要由破骨细胞产生。Dejica等^[22]体外培养健康人和膝关节 OA 患者的股骨外髌软骨组织,在培养液中加入外源性组织蛋白酶 K,用酶联免疫吸附测定法检测型胶原分解产生 C2K 片段的变化情况。结果:OA 患者软骨中的 C2K 量远远高于健康者的关节;而在培养液中加入组织蛋白酶 K 抑制剂后,OA 患者软骨中 C2K 的量

明显降低,即组织蛋白酶 K 在 OA 关节的 型胶原降解过程中起一定的作用。

4 参考文献

[1] Boyd SK, Müller R, Leonard T, et al. Long-term peri-articular bone adaptation in a feline knee injury model for post-traumatic experimental osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2005, 13(3) 235-242.

[2] 焦 凯, 牛丽娜, 王美青. 骨关节病软骨细胞程序性细胞死亡研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2008, 35(3) : 271-273, 282.

[3] Chappard C, Peyrin F, Bonnassie A, et al. Subchondral bone micro-architectural alterations in osteoarthritis : A synchrotron micro-computed tomography study[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2006, 14(3) 215-223.

[4] 许 跃, 陈扬熙. 颞下颌关节软骨下骨改建[J]. 国际口腔医学杂志, 2008, 35(1) 51-53.

[5] Radin EL, Parker HG, Pugh JW, et al. Response of joints to impact loading. 3. Relationship between trabecular microfractures and cartilage degeneration[J]. J Biomech, 1973, 6(1) 51-57.

[6] Fujisawa T, Kuboki T, Kasai T, et al. A repetitive, steady mouth opening induced an osteoarthritis-like lesion in the rabbit temporomandibular joint[J]. J Dent Res, 2003, 82(9) :731-735.

[7] Ramnath RR, Kattapuram SV. MR appearance of SONK-like subchondral abnormalities in the adult knee :SONK redefined[J]. Skeletal Radiol, 2004, 33(10) 575-581.

[8] Lahm A, Kreuz PC, Oberst M, et al. Subchondral and trabecular bone remodeling in canine experimental osteoarthritis[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2006, 126(9) 582-587.

[9] 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.

[10] Sanchez C, Deberg MA, Piccardi N, et al. Subchondral bone osteoblasts induce phenotypic changes in human osteoarthritic chondrocytes [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2005, 13(11) 988-997.

[11] Cledes G, Felizardo R, Foucart JM, et al. Validation of a chemical osteoarthritis model in rabbit temporomandibular joint :A compliment to biomechanical models[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2006, 35(11) :1026-1033.

[12] Pastoureaux PC, Chomel AC, Bonnet J. Evidence of early subchondral bone changes in the meniscectomized guinea

pig. A densitometric study using dual-energy X-ray absorptiometry subregional analysis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 1999, 7(5) 466-473.

[13] Kamibayashi L, Wyss UP, Cooke TD, et al. Trabecular microstructure in the medial condyle of the proximal tibia of patients with knee osteoarthritis[J]. Bone, 1995, 17(1) 27-35.

[14] Massicotte F, Fernandes JC, Martel-Pelletier J, et al. Modulation of insulin-like growth factor 1 levels in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts[J]. Bone, 2006, 38(3) 333-341.

[15] Blaney Davidson EN, Vitters EL, van Lent PL, et al. Elevated extracellular matrix production and degradation upon bone morphogenetic protein-2(BMP-2) stimulation point toward a role for BMP-2 in cartilage repair and remodeling[J]. Arthritis Res Ther, 2007, (5) R102.

[16] Bakker AC, van de Loo FA, van Beuningen HM, et al. Overexpression of active TGF-beta-1 in the murine knee joint :Evidence for synovial-layer-dependent chondro-osteophyte formation [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2001, 9(2) :128-136.

[17] van Beuningen HM, van der Kraan PM, Arntz OJ, et al. Transforming growth factor-beta 1 stimulates articular chondrocyte proteoglycan synthesis and induces osteophyte formation in the murine knee joint[J]. Lab Invest, 1994, 71(2) 279-290.

[18] van Beuningen HM, Glansbeek HL, van der Kraan PM, et al. Osteoarthritis-like changes in the murine knee joint resulting from intra-articular transforming growth factor-beta injections[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2000, 8(1) : 25-33.

[19] Scharstuhl A, Glansbeek HL, van Beuningen HM, et al. Inhibition of endogenous TGF-beta during experimental osteoarthritis prevents osteophyte formation and impairs cartilage repair[J]. J Immunol, 2002, 169(1) 507-514.

[20] Wrana JL, Attisano L, Wieser R, et al. Mechanism of activation of the TGF-beta receptor[J]. Nature, 1994, 370(6488) 341-347.

[21] Blaney Davidson EN, Vitters EL, van Beuningen HM, et al. Resemblance of osteophytes in experimental osteoarthritis to transforming growth factor beta-induced osteophytes : Limited role of bone morphogenetic protein in early osteoarthritic osteophyte formation[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(12) 4065-4073.

[22] Dejica VM, Mort JS, Laverty S, et al. Cleavage of type collagen by cathepsin K in human osteoarthritic cartilage[J]. Am J Pathol, 2008, 173(1) :161-169.

(本文编辑 汤亚玲)