

骨关节炎病理变化过程的研究进展

郑梅梅¹, 江自鲜¹, 郑俭彬¹, 王 葳¹, 王 涛², 李秀芳^{1*}, 王文静^{1*}

(1. 云南中医药大学, 云南省南药可持续利用研究重点实验室, 云南 昆明 650500;

2. 昆明市中医医院骨伤科, 云南 昆明 650011)

摘要: 骨关节炎(osteoarthritis, OA)是全世界老年人中常见的导致残疾和疼痛的慢性疾病,其特点是关节软骨的退行性改变、软骨下骨硬化、骨赘的形成、骨软骨血管生成和关节炎症,最终发生关节软骨退变、断裂、缺损,甚至整个关节面的损害。目前 OA 的发病机制尚未阐明,有效的治疗药物仍缺乏。本文就骨关节炎早期到晚期病理变化的动态过程进行综述。

关键词: 骨关节炎;软骨损伤;微裂纹;骨硬化;标志物

中图分类号: R684.3

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2023)03-0106-07

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2023.03.019

The Latest Study of Pathological Changes of Osteoarthritis

ZHENG Meimei¹, JIANG Zixian¹, ZHENG Jianbin¹, WANG Wei¹,

WANG Tao², LI Xiufang¹, WANG Wenjing¹

(1. Yunnan Key Laboratory of Southern Medicinal Utilization, Yunnan University of Chinese Medicine,

Kunming 650500, China;

2. Department of Orthopedics, Kunming Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650011, China)

ABSTRACT: Osteoarthritis (OA) is a common chronic disease causing disability and pain in older adults worldwide. It is characterized by degeneration of articular cartilage, subchondral osteosclerosis, osteophyte formation, cartilage angiogenesis, and inflammation of the joint. Unfortunately, a series of damages will be caused, such as degeneration of articular cartilage, fracture, defect, and the entire articular surface injury. As the pathogenesis of OA has not been clarified, effective drugs for the patients are almost blank. This article reviews the pathological changes from early stage to late stage of osteoarthritis according to the existing reports.

KEY WORDS: osteoarthritis; cartilage injury; microcrack; osteosclerosis; bio-marker

骨关节炎(osteoarthritis, OA)一般指在人体关节及其周围组织发生的炎性疾病,主要表现为关节软骨的退行性病变、软骨下骨硬化、骨赘形成、软骨血管生成等,病情进一步恶化会引起关节软骨退变、缺损,以至整个关节面的破损^[1],是全球范围内常见的退行性疾病。2017 年的统计数据显示,全球 OA 患者约 3.03

亿人^[2],50 岁以上的患病率约为 37%,75 岁以上的发病率约为 80%。OA 的致残率较高,影响患者的生活质量,给家庭和社会带来巨大负担。OA 患者确诊后往往会因锻炼减少加重心脑血管疾病患病风险^[3],因此,OA 已成为世界第 4 大致残疾病^[4],并被称成为“不死的癌症”,但与糖尿病、心血管疾病等一些慢性

基金项目: 国家自然科学基金地区基金(82160744);云南省高层次卫生计生技术人才培养经费资助

作者简介: 郑梅梅(1994-),女,在读硕士研究生,E-mail: 404737768@qq.com

* **通信作者:** 王文静(1977-),博士,教授,硕士生导师,研究方向:中药活性成分与质量评价,E-mail: notoww@163.com;
李秀芳(1978-),博士,教授,硕士生导师,研究方向:中药药理与应用,E-mail: sofinelxf@163.com

病相比,人们对该病的重视程度远远不够。

目前对 OA 的病理机制尚未完全解析,随着研究的深入,越来越多的证据表明,OA 是一个动态发展过程,其病理生理改变并不仅局限于软骨细胞,还包括位于关节组织微环境中所有组成的变化,是骨关节组织微环境复杂病理反应的结果,因此,对 OA 的治疗从单一环节的干预措施无法达到阻止疾病进一步发展的目标。目前研究普遍认为,炎症、软骨退行性病变、软骨下骨微环境变化等为其主要病理改变,但对 OA 发展的早期和中、晚期特征性的病理变化过程还存在一定的争议,大部分研究认为,骨关节炎早期的主要病理变化为软骨损伤、软骨下骨重塑和软骨下骨生成,而在骨关节炎中、晚期主要是软骨下骨硬化和骨赘生成,以及不断加重的疼痛及整个关节的炎症。

1 OA 早期主要病理变化

1.1 软骨损伤 健康的关节面被透明软骨覆盖,其表面光滑,在关节活动时起“缓冲垫”的作用来保护关节。软骨细胞被主要由水、Ⅱ型胶原和糖蛋白组成的细胞外基质包裹,Ⅱ型胶原蛋白可提供拉伸强度,维持关节软骨的形态,蛋白聚糖在很大程度上决定了压缩刚度^[5],通过控制水的吸收和排出来平衡关节软骨内外的压力^[6]。关节液是骨关节的重要组成部分,提供营养给软骨细胞,还可减轻关节间的磨损和破坏^[7],高分子量 (high molecular weight, HMW) 透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 是关节液中黏弹性的主要贡献者,若滑液中 HA 减少会引起滑液黏度降低,加重关节软骨间的摩擦,导致软骨磨损,骨关节炎恶化^[8]。

年轻人中的 OA 患者大多由外部机械力刺激导致关节损伤引起,称创伤性骨关节炎,过度的机械应力刺激可导致软骨细胞发生炎症反应甚至凋亡^[9],释放的炎症信号又可作 OA 的一种致病前馈机制,增加细胞中机械敏感离子通道 Piezo1 的机械转导的敏感性^[10]。老年人中的 OA 患者一般是退行性改变引起的^[11],造成关节衰老的原因与氧化应激失衡导致骨量减少有关^[12-13]。氧化应激失衡,软骨细胞线粒体功能障碍,软骨细胞凋亡,甚至发生关节软骨下骨化^[14]。临床针对氧化应激的病理过程的治疗方法是向关节腔内注射玻璃酸钠等抗氧化应激损伤类药物,达到缓解骨关节炎的症状的作用^[15]。

软骨细胞是维持软骨基质产生和重塑的动态平衡,该平衡被打破就容易引起 OA^[16]。蛋白水解酶的过度活化是导致关节软骨基质成分过度降解的重要原因^[17],其中基质金属蛋白酶家族 (MMPs) 是调节细胞基质组成的主要酶,可通过降解细胞外基质成分而参与代谢过程。MMP-9 对于基质胶原纤维降解具有重要作用,研究表明血清及关节液中的 MMP-9 与 OA 病情严重程度相关性较高,这些指标用于评估 OA 患者的病情严重程度^[18]。MMP-13 对Ⅱ型胶原蛋白的活性最高,是软骨中胶原降解的关键介质^[19-21],在正常的成人组织表达受到限制,但在 OA 患者的关节和关节软骨中高表达,选择性抑制 MMP-13 降低软骨损伤有望成为治疗靶标^[22-23]。在 MMPs 中,解聚蛋白样金属蛋白酶 (ADAMTS) 可以水解蛋白多糖以降解除关节软骨。ADAMTS5 可不断进行重塑,当细胞退化或受损时,ADAMTS5 表达增加,导致合成和降解不平衡,ADAMTS5 可作为评价软骨细胞功能的关键指标^[24-25]。

活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平不断上升是软骨损伤的另一重要原因。伴随着衰老,过量的 ROS 抑制软骨基质的合成并诱导软骨基质的崩解,推动 OA 的发展过程^[26]。例如通过 PI3K/Akt 通路引起软骨细胞的凋亡^[27],或通过促进 NF- κ B 信号传导,影响软骨基质的重塑、软骨细胞凋亡、滑膜炎性反应,间接刺激软骨细胞分化的下游调节因子^[28]。ROS 也可阻碍骨髓间充质干细胞 (marrow stem cells, MSCs) 向成骨细胞分化,减弱细胞的增殖能力,延长静息期,导致成骨细胞生成减少,骨形成水平低下^[29]。因此,提高机体抗氧化水平、减少 ROS 生成,是治疗 OA 的有效策略之一。

1.2 微裂纹及骨异常重塑 软骨与软骨下骨组成了一个功能性的骨单位,起到减震及分散压力的作用。软骨下骨和软骨由钙化软骨相连,钙化软骨和软骨的放射层交界处有一条明显的分界线,称为潮线^[30-31]。软骨下骨板可为关节软骨提供坚硬的力学支撑和营养支持,同时软骨下骨不断进行重塑去适应周围微环境的变化,可影响软骨代谢^[32]。尽管大量相关证据表明软骨下骨和软骨协同降解,但因果关系很难确定,因为分析往往是在有终末期疾病的组织中进行的,或

者在骨和软骨都受到影响的模型中进行的^[22]。以往 OA 的研究主要在关节软骨退变方面,OA 的临床前研究和临床治疗结果的差异表明,仅以关节软骨为靶点并不足以阻止 OA 的进展^[9]。

微裂纹是骨应变引起的一种生理过程,最早由 Frost 于 1960 年首次提出,常因机械力过度而发生的一种骨生理反应,经常发生在钙化软骨和软骨下骨,为软骨-骨之间提供信息途径^[33-34]。微裂纹现象可能意味着承担机械压力过度,也可能是机体为防止骨破坏继续发生的保护机制,通过压力分散的方式保护关节软骨免受损伤,同时骨微裂纹还可促进骨重塑^[35]。临床数据显示微裂纹和年龄密切相关,骨小梁和皮质骨中的骨细胞密度与微裂纹数量和老化负相关,在有骨髓病变的 OA 患者中,软骨下骨板和软骨下小梁处的微裂纹密度增加,表明微裂纹可能通过骨重塑参与维持软骨的完整性^[36-37]。

研究表明,正常的力学刺激下,软骨下骨发生的骨重塑是有序的,即骨形成发生在骨吸收的地方,维持骨稳态^[38]。OA 早期,骨重塑率相对于正常骨骼的速度高达 20 倍^[39]。研究表明骨重塑主要由 TGF- β 介导,TGF- β 可将骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells,BMSCs)诱导至骨吸收表面分化为成骨细胞,填充骨的吸收达到骨重塑,维持动态平衡^[40-41]。Tang 等^[42]通过体内外模型证明了 TGF- β 可诱导 BMSCs 的迁移聚集,导致异常骨重塑,进一步说明调节 TGF- β 1 活性可能是骨重塑疾病的有效治疗手段。Yusup 等^[43]通过临床检测 40 名 OA 患者的滑膜组织发现,TGF- β 的水平和 OA 患者的软骨下骨损伤程度呈正相关,说明抑制 TGF- β 的水平可能减少异常的骨重塑。

2 OA 中、晚期主要病理变化

2.1 软骨下骨血管新生伴随神经侵入软骨 健康的关节软骨中没有血管和神经,随 OA 病变的发展,软骨下骨微环境中血管内皮生长因子等可使部分微孔的破骨细胞活力旺盛,微孔的大小及数量增加,为新生的血管入侵软骨提供了通道^[44-45]。新生血管的形成被认为是高营养软骨细胞表达血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)刺激的,血管的侵入通过改变软骨细胞中低氧环境影响其合

成分解;并且细胞因子和炎性因子可经通道进入软骨干扰软骨代谢,加快其损伤^[46-48]。Su 等人通过研究发现,对小鼠进行骨关节炎造模后,在关节软骨还未退变时,破骨前体细胞分泌过量的血小板衍生生长因子-BB (platelet derived growth factor-BB, PDGF-BB),进而激活 PDGF-BB/PDGFR- β 信号通路加速软骨下骨血管生成,促进 OA 的发生^[39]。有研究^[49]在兔 OA 模型中观察到,软骨下骨的血管生成在 OA 早期至进展期达到峰值,在 OA 晚期降至正常水平,但也有研究认为血管生成增加是 OA 后期骨赘形成的潜在贡献者^[50]。

疼痛是 OA 患者最常见的问题,也是就医的主要原因。血管生成和感觉神经生长往往相伴而行,并在血管生成的晚期沿着新生血管生长^[48]。通过定位神经纤维和血管的位置显示,神经生长的方向受邻近血管的调控,血管内皮细胞还可以产生许多神经生长的调节因子^[31]。在 OA 动物模型中,采用血管生成抑制剂治疗可降低疼痛,尽管血管生长抑制的机制或靶点对这种镇痛活性贡献尚不清楚,但抑制血管生成或许能够通过减轻炎症,减少软骨和半月板的神经支配,减轻 OA 患者的疼痛^[51]。

VEGF 作用于多种细胞类型,刺激血管生成,提高血管通透性和引起血管舒张等。临床研究报道,阻断 VEGF 抑制血管生成可明显缓解 OA 患者的疼痛和症状^[52]。关节局部应用抗 VEGF 或抗血管生成药物的方法已试用于 OA 的治疗,在临床上具有很高的应用价值^[53]。H-型血管是 1 种与骨形成密切相关的毛细血管亚型,可与多种骨骼细胞相互作用实现血管新生与骨形成的耦联。有研究表明关节软骨细胞雷帕霉素靶蛋白 mTORC1 活性在小鼠的生长发育期可促进软骨下骨 H-型血管新生,加速自发性 OA 的发生发展^[54]。Huang 等人通过实验发现趋化因子 9(Cxcl9)是骨髓微环境中成骨细胞分泌的血管抑制因子,成骨细胞产生的 Cxcl9 可抑制 VEGF 进而抑制血管生成^[55]。Dodd 等人系统地检测了 mTORC1 介导的血管生成的作用,发现阻断 mTORC1 信号传导的机制,可能通过部分抑制缺氧诱导因子(HIFs)和 VEGFs 来实现抑制血管生成^[56]。

2.2 软骨下骨硬化及骨赘形成 随着年龄增加等原

因导致肌力下降,关节周围韧带松弛致使力学结构不稳^[57],软骨下骨吸收应力和缓冲震荡的作用减弱,关节失去正常形态,软骨下骨改变,进一步导致骨小梁上新骨沉积、骨小梁受压和骨小梁断裂形成愈合组织,进而形成软骨下骨硬化。OA中,骨赘通常发生在关节皮质骨的外部,起源于骨膜^[58]。骨赘的发育是由多种因素触发的,如机械因素、生长因子和细胞因子刺激骨膜、间充质干细胞增殖^[59]。同时,骨赘的形成可触发自身修复机制,抑制软骨退变过程^[60]。在研究OA的动物实验中,对骨赘进行评分,是评价OA严重程度的重要指标^[61]。

骨硬化蛋白(sclerostin, SOST)是一种骨形成的负调控因子,在调节骨重建过程中起重要作用。研究表明OA患者血浆的SOST的水平低于正常水平,其水平还可反映关节软骨损伤的严重程度,有助于病情诊断^[62]。为确定SOST水平的升高是否对OA起保护作用,Chang采用在敲除SOST基因小鼠进行实验,结果表明SOST在关节损伤后作为一种保护分子,防止软骨降解^[63]。使用SOST基因敲除小鼠OA模型,通过测定OA评分和基质蛋白表达,结果显示SOST通过抑制软骨细胞中Wnt经典和非经典JNK通路,在维持软骨完整性上发挥了重要作用^[64]。

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)又称骨形成蛋白,是具有类似结构的高度保守的功能蛋白,可促进间充质细胞定向分化为成骨细胞。BMP2(BMP的一种亚型)的高水平表达是骨赘形成严重恶化的原因,BMP2诱导的骨赘主要分布在生长板与关节间隙交界处^[59, 65-66]。李军伟研究发现在骨赘发生早期的间充质细胞内存在BMP2 mRNA的阳性表达,提示BMP2对早期骨赘的发生有诱导作用^[67]。

牛磺酸是一类与骨赘形成密切相关的代谢产物,在OA的软骨中,牛磺酸参与调节软骨细胞的细胞体积以响应渗透压的下降,牛磺酸能促进成骨细胞增殖,抑制破骨细胞的生成,促进间充质干细胞向成骨细胞分化^[68]。骨赘软骨中牛磺酸的升高意味着退变的软骨组织可能仍然具有自我修复能力,可用来防止软骨的快速破坏,但同时,牛磺酸的升高也促进软骨内骨化^[69]。

3 讨论

目前对OA的病理机制尚未完全解析,随着研究的深入,越来越多的证据表明,OA是一个动态发展过程,其病理生理改变并不仅仅局限于软骨细胞,还包括了位于关节组织微环境中所有组成的变化,是关节组织微环境复杂病理反应的结果,因此对OA的治疗从单一环节的干预措施无法达到阻止疾病进一步发展的目标。目前尚无公认有效的OA治疗方案,只能靠药物或手术方法缓解其临床症状。本文通过查阅文献总结了近些年影响OA发生发展的一些影响因素、OA中的一些生物标志物等,探索OA在疾病发展不同时期的病理变化,希望可以为OA的研究提供借鉴。尽管现在关于OA的研究众多,但至今还未完全阐明OA确切的发病机制,还未找到有效的治疗药物,仍需要更深入的研究,以便为临床治疗提供新思路。

参考文献:

- [1] CISTERNAS M G, MURPHY L, SACKS J J, et al. Alternative methods for defining osteoarthritis and the impact on estimating prevalence in a US Population-Based survey[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2016, 68(5):574-580.
- [2] SAFIRI S, KOLAH A A, SMITH E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the global burden of disease study 2017[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(6):819-828.
- [3] TURKIEWICZ A, KIADALIRI A A, ENGLUND M. Cause-specific mortality in osteoarthritis of peripheral joints[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2019, 27(6):848-854.
- [4] 王斌,邢丹,董圣杰,等. 中国膝骨关节炎流行病学和疾病负担的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(2): 134-142.
- [5] KEMPSON G E, MUIR H, POLLARD C, et al. The tensile properties of the cartilage of human femoral condyles related to the content of collagen and glycosaminoglycans[J]. Biochim Biophys Acta, 1973, 297(2):456-472.
- [6] CREMA M D, ROEMER F W, HAYASHI D, et al. Comment on: bone marrow lesions in people with knee osteoarthritis predict progression of disease and joint replacement: a longitudinal study[J]. Rheumatology (Oxford), 2011, 50(5):996-997.

- [7] WANG Y Z, WEI L, ZENG L Y, et al. Nutrition and degeneration of articular cartilage[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2013, 21(8):1751–1762.
- [8] FAUST H J, SOMMERFELD S D, RATHOD S, et al. A hyaluronic acid binding peptide–polymer system for treating osteoarthritis[J]. *Biomaterials*, 2018, 183:93–101.
- [9] HU X H, XING J, YANG M T, et al. Cdc42 is essential for both articular cartilage degeneration and subchondral bone deterioration in experimental osteoarthritis[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(5):945–958.
- [10] LEE W, NIMS R J, SAVADIPOUR A, et al. Inflammatory signaling sensitizes Piezo1 mechanotransduction in articular chondrocytes as a pathogenic feed–forward mechanism in osteoarthritis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118:(13):e2001611118.
- [11] SNYDER E A, ALVAREZ C, GOLIGHTLY Y M, et al. Incidence and progression of hand osteoarthritis in a large community–based cohort:the Johnston county osteoarthritis project[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(4):446–452.
- [12] 曹雪辉,张柳,宋会平. 衰老因素在骨关节炎病理机制中的作用[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(6):81–82.
- [13] MA C H, WU C H, JOU I M, et al. PKR activation causes inflammation and MMP–13 secretion in human degenerated articular chondrocytes[J]. *Redox Biol*, 2018, 14:72–81.
- [14] ZHUANG C, WANG Y J, ZHANG Y K, et al. Oxidative stress in osteoarthritis and antioxidant effect of polysaccharide from *angelica sinensis*[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 115:281–286.
- [15] 夏干清, 周庞虎. 氧化应激反应与骨关节炎相关性及其抗氧化应激药物应用的研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(1):94–98.
- [16] MAZOR M, BEST T M, CESARO A, et al. Osteoarthritis biomarker responses and cartilage adaptation to exercise:a review of animal and human models[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2019, 29(8):1072–1082.
- [17] TRYPUC A J, MATEJCZYK M, ROSOCHACKI. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31(sup1):177–183.
- [18] ATTUR M, BELITSKAYA –LÉVY I, OH C, et al. Increased interleukin –1 β gene expression in peripheral blood leukocytes is associated with increased pain and predicts risk for progression of symptomatic knee osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(7):1908–1917.
- [19] MEHANA E E, KHAFAGA A F, EL–BLEHI S S. The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: an updated review [J]. *Life Sci*, 2019, 234:116786.
- [20] HASEEB A, HAQQI T M. Immunopathogenesis of osteoarthritis[J]. *Clin Immunol*, 2013, 146(3):185–196.
- [21] FREEMONT A J, BYERS R J, TAIWO Y O, et al. In situ zymographic localisation of type II collagen degrading activity in osteoarthritic human articular cartilage[J]. *Ann Rheum Dis*, 1999, 58(6):357–365.
- [22] MAZUR C M, WOO J J, YEE C S, et al. Osteocyte dysfunction promotes osteoarthritis through MMP13–dependent suppression of subchondral bone homeostasis [J]. *Bone Res*, 2019, 7(4):354–370.
- [23] LI N G, SHI Z H, TANG Y P, et al. New hope for the treatment of osteoarthritis through selective inhibition of MMP–13[J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(7):977–1001.
- [24] WALSH D A, BONNET C S, TURNER E L, et al. Angiogenesis in the synovium and at the osteochondral junction in osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007, 15(7):743–751.
- [25] GAO F, ZHANG S Y. Salicin inhibits AGE –induced degradation of type II collagen and aggrecan in human SW1353 chondrocytes:therapeutic potential in osteoarthritis[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1):1043–1049.
- [26] LEE H G, YANG J H. PCB126 induces apoptosis of chondrocytes via ROS–dependent pathways[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, 20(10):1179–1185.
- [27] 吕静,李具宝,廖建青,等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨活血通络法对膝骨关节炎小鼠细胞凋亡和相关蛋白水平表达的影响[J]. *云南中医学院学报*, 2021, 44(2):7–13.
- [28] MI B B, WANG J Q, LIU Y, et al. Icaritin activates autophagy via down–regulation of the NF– κ B Signaling–Mediated apoptosis in chondrocytes[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:605–617.

- [29] ALMEIDA M. Unraveling the role of FoxOs in bone-insights from mouse models[J]. *Bone*, 2011, 49(3):319-327.
- [30] WANG F Y, YING Z, DUAN X J, et al. Histomorphometric analysis of adult articular calcified cartilage zone[J]. *J Struct Biol*, 2009, 168(3):359-365.
- [31] SURI S, GILL S E, CAMIN S M, et al. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66 (11): 1423-1428.
- [32] H Y, CHEN X, WANG S C, et al. Subchondral bone microenvironment in osteoarthritis and pain[J]. *Bone Res*, 2021, 9(1):20-33.
- [33] MORI S, HARRUFF R, BURR D B. Microcracks in articular calcified cartilage of human femoral heads [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1993, 117(2):196-198.
- [34] FROST H M. Presence of microscopic cracks in vivo in bone[J]. *Henry Ford Hospital Medical Journal*, 1960, 8 (1):4.
- [35] WANG G, QU X H, YU Z F. Correction:changes in the mechanical properties and composition of bone during microdamage repair[J]. *PLoS One*, 2019, 14(4):e0216435.
- [36] MURATOVIC D, FINDLAY D M, CICUTTINI F M, et al. Bone matrix microdamage and vascular changes characterize bone marrow lesions in the subchondral bone of knee osteoarthritis[J]. *Bone*, 2018, 108:193-201.
- [37] ZARKA M, HAY E, OSTERTAG A, et al. Microcracks in subchondral bone plate is linked to less cartilage damage [J]. *Bone*, 2019, 123:1-7.
- [38] HUI X, CUI Z, WANG L, et al. PDGF-BB secreted by preosteoclasts induces angiogenesis during coupling with osteogenesis[J]. *Nat Med*, 2014, 20(11):1270-1278.
- [39] SU W P, LIU G Q, LIU X N, et al. Angiogenesis stimulated by elevated PDGF-BB in subchondral bone contributes to osteoarthritis development[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(8):e135446.
- [40] CUI Z, CRANE J, XIE H, et al. Halofuginone attenuates osteoarthritis by inhibition of TGF- β activity and H-type vessel formation in subchondral bone[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(9):1714-1721.
- [41] CRANE J L, ZHAO L, FRYE J S, et al. IGF-1 Signaling is essential for differentiation of mesenchymal stem cells for peak bone mass[J]. *Bone Res*, 2013, 1(2):186-194.
- [42] TANG Y, WU X W, LEI W L, et al. TGF- β 1-induced migration of bone mesenchymal stem cells couples bone resorption with formation[J]. *Nat Med*, 2009, 15(7):757-765.
- [43] YUSUP A, KANEKO H, LIU L, et al. Bone marrow lesions, subchondral bone cysts and subchondral bone attrition are associated with histological synovitis in patients with end-stage knee osteoarthritis;a cross-sectional study[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(11):1858-1864.
- [44] WALSH D A, MCWILLIAMS D F, TURLEY M J, et al. Angiogenesis and nerve growth factor at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(10):1852-1861.
- [45] FRANSÈS R E, MCWILLIAMS D F, MAPP P I, et al. Osteochondral angiogenesis and increased protease inhibitor expression in OA[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(4):563-571.
- [46] LU J S, ZHANG H Y, CAI D Z, et al. Positive-feedback regulation of subchondral H-Type vessel formation by chondrocyte promotes osteoarthritis development in mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(5):909-920.
- [47] BERTUGLIA A, LACOURT M, GIRARD C, et al. Osteoclasts are recruited to the subchondral bone in naturally occurring post-traumatic equine carpal osteoarthritis and may contribute to cartilage degradation[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(3):555-566.
- [48] MAPP P I, WALSH D A. Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(7):390-398.
- [49] SAITO M, SASHO T, YAMAGUCHI S, et al. Angiogenic activity of subchondral bone during the progression of osteoarthritis in a rabbit anterior cruciate ligament transection model[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, 20(12): 1574-1582.
- [50] BROWN R A, WEISS J B. Neovascularisation and its role in the osteoarthritic process [J]. *Ann Rheum Dis*, 1988, 47(11):881-885.
- [51] ASHRAF S, MAPP P I, WALSH D A. Contributions of angiogenesis to inflammation, joint damage, and pain in a rat model of osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(9):2700-2710.

- [52] HAMILTON J L, NAGAO M, LEVINE B R, et al. Targeting VEGF and its receptors for the treatment of osteoarthritis and associated pain[J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(5):911-924.
- [53] MIFUNE Y, MATSUMOTO T, TAKAYAMA K, et al. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(1):175-185.
- [54] 卢键森. 软骨细胞 mTORC1 活性刺激关节血管形成和加速骨关节炎发展[D]. 广州:南方医科大学,2017.
- [55] HUANG B, WANG W H, LI Q C, et al. Osteoblasts secrete Cxcl9 to regulate angiogenesis in bone [J]. Nat Commun, 2016, 7:13885-13898.
- [56] DODD K M, YANG J, SHEN M H, et al. mTORC1 drives HIF-1 α and VEGF-A signalling via multiple mechanisms involving 4E-BP1, S6K1 and STAT3 [J]. Oncogene, 2015, 34(17):2239-2250.
- [57] 陈果,王宏,汪学良,等. 基于步态分析的膝骨关节炎病理步态机理及诊疗评估探讨[J]. 云南中医学院学报, 2022,45(4):96-98,102.
- [58] KRAAN P M, BERG W B. Osteophytes:relevance and biology[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2007, 15 (3):237-244.
- [59] KANEKO H, ISHIJIMA M, FUTAMI I, et al. Synovial perlecan is required for osteophyte formation in knee osteoarthritis[J]. Matrix Biol, 2013, 32(3-4):178-187.
- [60] XU Z W, CHEN T M, LUO J, et al. Cartilaginous metabolomic study reveals potential mechanisms of osteophyte formation in osteoarthritis [J]. J Proteome Res, 2017, 16(4):1425-1435.
- [61] AIGNER T, DIETZ U, STÖSS H, et al. Differential ex-pression of collagen types I, II, III, and X in human osteophytes[J]. Lab Invest, 1995, 73(2):236-243.
- [62] 郭雄飞,王挺,汤立新. 膝骨关节炎患者血浆骨硬化蛋白及关节液 YKL-40 水平变化及其临床意义[J]. 新乡医学院学报,2020,37(2):185-188.
- [63] CHANG J C, CHRISTIANSEN B A, MURUGESH D K, et al. SOST/Sclerostin improves posttraumatic osteoarthritis and inhibits MMP2/3 expression after injury [J]. J Bone Miner Res, 2018, 33(6):1105-1113.
- [64] BOUAZIZ W, FUNCK-BRENTANO T, LIN H. Loss of sclerostin promotes osteoarthritis in mice via β -catenin-dependent and -independent Wnt pathways[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17(1):24-34.
- [65] BLANEY DAVIDSON E N, VITTERS E L, BENNINK M B, et al. Inducible chondrocyte-specific overexpression of BMP2 in young mice results in severe aggravation of osteophyte formation in experimental OA without altering cartilage damage [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74 (6):1257-1264.
- [66] SCHELBERGEN R F P, MUNTER W, BOSCH M H, et al. Alarmins S100A8/S100A9 aggravate osteophyte formation in experimental osteoarthritis and predict osteophyte progression in early human symptomatic osteoarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(1):218-225.
- [67] 李军伟. TGF- β 1、IGF-1 和 BMP-2 在骨关节炎骨赘发生过程中的基因表达[D]. 北京:中国协和医科大学,2005.
- [68] ZHOU C H, ZHANG X, XU L L, et al. Taurine promotes human mesenchymal stem cells to differentiate into osteoblast through the ERK pathway[J]. Amino Acids, 2014, 46(7):1673-1680.

(收稿日期:2022-10-10)

(上接第 75 页)

- ontariense* (Kindb.) Kindb.[J]. Nat Prod Res, 2012, 26 (3):209-215.
- [14] BORIS P, MARKO S, VELE T, et al. Further study on fructooligosaccharides of *Rhodobryum ontariense* [J]. Cryptogamie Bryol,2012,33(2):191-196.
- [15] 张亚楠,董旭然. 秋葵多糖提取及抗氧化性的研究进展[J]. 现代农村科技,2019,578(10):66-67.
- [16] 藏传刚,任珊,刘宇超,等. 玉米须多糖与普洱茶多糖降血糖、降血脂作用研究[J]. 中国医学创新,2021,18(16):29-34.

- [17] 胡盼盼. 乳酸菌胞外多糖发酵条件优化及抗肿瘤活性的研究[J]. 中国酿造,2020,39(8):187-192.
- [18] 李荣乔,贾东升,温春秀,等. 槐花多糖对免疫抑制小鼠免疫功能的影响研究[J]. 食品研究与开发,2016,37 (24):155-159.
- [19] 梁存权. 比色法测定植物多糖含量方法概述[J]. 北方药学,2011,8(12):4,86.
- [20] 马趣环,石晓峰,新娣,等. 苯酚硫酸法与蒽酮硫酸法测定糙叶败酱多糖含量的比较研究[J]. 西部中医药, 2015,28(12):30-33.

(收稿日期:2022-10-09)