

· 综述 ·

# 破骨-软骨细胞交互调控在骨关节炎作用的研究现状<sup>△</sup>

葛梦涛<sup>1</sup>, 王威<sup>1, 2\*</sup>, 刘曦明<sup>2</sup>, 陈大伟<sup>1</sup>

(1. 湖北省中医院, 湖北中医药大学, 湖北武汉 430060; 2. 解放军中部战区总医院, 湖北武汉 430071)

**摘要:** 骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是骨科常见的关节退行性疾病, 导致关节内软骨和软骨下骨、滑膜等组织发生病变, 产生疼痛、活动受限等症状, 影响生活质量。目前临床对于 OA 的治疗除终末期的关节置换外, 尚没有较好的治疗手段, 这也导致 OA 给医疗系统和社会经济带来巨大的负担。破骨细胞是具有骨吸收作用的大型多核细胞, 在 OA 中参与软骨下骨重塑并诱导骨赘和骨囊肿的形成。软骨细胞作为关节软骨内唯一存在的细胞, 发挥着软骨形成和维持软骨功能的作用, 在 OA 中参与软骨降解。鉴于目前关于破骨-软骨细胞交互调控在 OA 中的作用报道较少, 本文查阅了相关文献并对破骨-软骨细胞交互调控综述如下。

**关键词:** 骨关节炎, 破骨细胞, 软骨细胞, 交互调控

**中图分类号:** R684.3      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1005-8478 (2025) 06-0505-06

**Research status of osteoclast-chondrocyte crosstalk in osteoarthritis** // GE Meng-tao<sup>1</sup>, WANG Wei<sup>1, 2</sup>, LIU Xi-ming<sup>2</sup>, CHEN Da-wei<sup>1</sup>. 1. Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430060, China; 2. General Hospital of PLA Central Theater Command, Wuhan, Hubei 430071, China

**Abstract:** Osteoarthritis (OA) is a common joint degenerative disease, leading pathology of intra-articular cartilage, subchondral bone, synovial membrane and other tissues, which significantly affect patients' quality of life. Currently, there is no effective treatment for osteoarthritis other than joint replacement for the end-stage patients, which also results in a significant burden on the medical system and social economy. Osteoclast, a large multi-nucleated cell, plays a clear role in bone resorption. It participates in subchondral bone remodeling and induce the formation of osteophyte and bone cysts in OA. Chondrocyte, cell in articular cartilage, plays a crucial role in both cartilage formation and maintenance, as well as participating in chondrolysis in OA. At present, there are limited reports on the role of osteoclasts-chondrocytes crosstalk in osteoarthritis degenerative diseases. This article reviewed the relevant literature and summarized the osteoclasts-chondrocytes crosstalk.

**Key words:** osteoarthritis, osteoclast, chondrocyte, crosstalk

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是骨科最常见的关节退行性疾病, 病理改变累及关节和周围组织, 如关节软骨、软骨下骨和滑膜, 导致慢性疼痛及运动功能障碍, 其发病率高, 病程长。目前, OA 已发展为一个巨大且不断增长的健康负担, 将对患者、医保系统和社会经济造成巨大的影响。有研究统计, 在发达国家中, 因为 OA 产生的社会经济负担高达国内生产总值的 1%~2.5%<sup>[1]</sup>。仅在英国, 每年 11.2 万例膝、髋关节置换术中, 很大一部分 (>70%) 是由 OA 导致<sup>[2, 3]</sup>。目前关于 OA 的发病机制尚不明确, 但不可否认的是, OA 的进展与关节内的骨细胞有关, 包括

破骨细胞 (osteoclasts, OCs) 和软骨细胞 (chondrocytes, CCs)。OCs 是目前唯一明确的发挥骨吸收作用的大型多核细胞, 在 OA 病变中参与软骨下骨重塑并诱导骨赘和骨囊肿的形成。CCs 是关节软骨内唯一存在的细胞, 发挥着软骨形成和维持软骨功能的作用。目前普遍认为, 在 OA 中是由 OCs、CCs、成骨细胞 (osteoblasts, OBs)、免疫细胞等多种细胞相互调控导致疾病进展, 但关于 OCs-CCs 的交互调控在 OA 中的作用报道较少。因此, 笔者总结了 OCs 和 CCs 之间相互作用的各种途径, 以了解 OCs 和 CCs 之间的联系, 从另一角度阐述 OA 的病理机制, 以期为临床

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.110085

**△ 基金项目:** 湖北省自然科学基金创新发展联合基金项目 (编号: 2022CFD148); 解放军中部战区总医院博士后科研基金项目 (编号: 20210517KY02)

**作者简介:** 葛梦涛, 在读硕士研究生, 研究方向: 中医药防治骨关节伤病的研究, (电子信箱) 1024584001@qq.com

**\* 通信作者:** 王威, (电子信箱) hbzyww@hotmail.com

研究 OA 防治提供新的思路。

## 1 OA 的病理改变

OA 疾病过程中会发生关节软骨退变、关节面和软骨下骨血管侵袭以及异常软骨下骨重塑等病理变化,其中关节软骨的组织学改变是该病的一个显著特征。关节软骨自表面向骨端依次分为滑动带、过渡带、放射带、钙化带和软骨下骨板等,也可简单分为浅表层(10%~20%)、中间层(40%~60%)、深层(30%)和钙化层。潮线是由原纤维、胶原纤维组成,在苏木精-伊红染色时呈波浪状的嗜碱性线,位于深层和钙化层之间,发挥着连接胶原纤维和软骨下骨板的作用。人类在6个月大时软骨内潮线形成标志着软骨成熟,关节软骨中便不再有血管神经,主要由致密的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和CCs组成,ECM层主要包括水、胶原、蛋白多糖、脂质、非胶原蛋白与蛋白糖等成分。关节软骨组织完整性的改变可能与急性创伤性损伤有关,也可能由细胞源性或基质源性因素导致。在OA病变早期,病灶区域应力负荷变大,刺激蛋白多糖的消耗和胶原网络的破坏,导致软骨分裂或纤颤。蛋白多糖合成含量增加,企图修复OA带来的早期软骨组织变化,但是分解代谢活性增强的蛋白质不仅会攻击蛋白多糖的游离端,还会攻击蛋白富集部分,引起蛋白多糖的分解率增加,进而导致软骨基质的失衡。胶原浓度也随着其他基质成分的减少而降低,且变得不整齐,引起胶原网络张力刚度和强度降低,进而导致关节软骨中间层更易破碎,因而更容易受到机械应力改变的影响。此外,软骨下骨下钙化软骨的血管侵入导致潮线发展,而潮线的发展和重复导致关节软骨整体变薄,同时软骨下骨重塑,该过程中增加了软骨基质深层的机械应力,进而加速OA进展<sup>[4]</sup>。在这过程中,软骨基质的分子组成改变也将导致关节软骨发生结构性破坏。研究表明,在OA的进展过程中,软骨基质中的分解代谢状态的蛋白质数量增加,包括基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs) -1、-3、-9、-13和-14以及聚合酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-like motifs, ADAMTS) -5、-4和-9<sup>[5]</sup>。在软骨变薄、剥脱、骨囊肿及骨赘形成的病理变化过程中,关节内所有细胞都受到影响并参与其中。

### 1.1 OCs 在 OA 中的作用

OCs 来源于造血干细胞的单核细胞系祖细胞,在

巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)参与下,核因子 $\kappa$ B受体激活因子(receptor activator of NF- $\kappa$ B, RANK)与其配体(receptor activator for NF- $\kappa$ B ligand, RANKL)结合,使破骨基因表达并最终由OCs前体分化为成熟的多核OCs。成熟的多核OCs在骨关节中根据局部生物力学因素、全身激素和局部可溶性介质等相关因素,通过局部分泌酸及释放骨基质降解酶起到骨吸收的作用。在生理状态下,OCs和成骨细胞(osteoblasts, OBs)发挥骨重建和改造的功能,维持骨生长和骨吸收的动态平衡。在OA的病理过程中,这种动态平衡被打破,OCs介导的骨吸收和OBs介导的骨形成增强,导致骨组织发生皮质板体积、厚度和轮廓的增加,骨矿化和结构性的改变,软骨下骨小梁结构和骨量的改变,最终导致软骨下骨囊肿形成以及骨髓病变、骨赘增生等变化。

OCs异常激活导致OA早期软骨下骨发生病理改变,晚期则以成骨异常和骨赘形成为主<sup>[6]</sup>。研究发现<sup>[7]</sup>,在OA病变早期,由于关节软骨的自我修复降低了软骨下骨的负荷,机械应力的改变导致OBs代谢失调,白介素-6(interleukin-6, IL-6)、前列腺素E<sub>2</sub>、MMP-3、MMP-9、MMP-13、RANKL等表达增加,而骨保护素(osteoprotegerin, OPG)生成减少。OPG能与RANK结合,竞争阻断RANKL与RANK结合,抑制OCs前体分化为成熟OCs。RANKL/OPG的比率增加导致成熟OCs过度生成,骨吸收活性随之过度增强<sup>[8,9]</sup>。在此期间,NF- $\kappa$ B、原癌基因、活化T细胞核因子细胞质1型等多种转录因子表达增强,并诱导OCs激活的相关基因编码蛋白,如抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP)、组织蛋白酶K、降钙素受体等的表达,并介导H<sup>+</sup>和Cl<sup>-</sup>的产生,在OCs的褶皱边界下形成HCl介导的骨溶解<sup>[10]</sup>。此外,骨吸收活性增强也将导致OA软骨下骨中的活性转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)急剧增加,与受体激酶5(receptor-like kinase, ALK5)结合并激活Smad 2/3信号通路,将间充质干细胞(mesenchymal cells, MSCs)募集到特定部位形成异常的软骨下骨,从而导致骨赘形成<sup>[11]</sup>。

### 1.2 CCs 在 OA 中的作用

CCs来源于MSCs,是软骨中唯一存在的细胞,在软骨形成中发挥着重要作用。有研究表明,CCs形成软骨的这一过程受Y染色体性别决定区-盒转录因子9[sex-determining region of Y chromosome (SRY)-

box transcription factor 9 (SOX9)] 的调控<sup>[12]</sup>。SOX9 与 SOX5 和 SOX6 结合, 并与环磷腺苷效应元件结合蛋白/300kDa 蛋白相互作用, 进而激活 CCs II 型胶原  $\alpha$  1 链 (collagen type II alpha 1 chain, Col2a1)、聚蛋白多糖 (aggrecan, ACAN) 等相关基因表达, 导致 II 型胶原和蛋白多糖的沉积, 最终形成软骨基质<sup>[13]</sup>。CCs 在分化过程中会经历 5 个阶段, 分别是静息期 (相对不活跃, 表达 II 型胶原和 Col2a1 基因)、增殖期 (快速分裂, 高度表达 Col2a1 和 ACAN 基因)、肥大前期 (开始表达 X 型胶原 Col10a1 和印度刺猬信号分子)、肥大期 (继续表达 X 型胶原而停止 II 型胶原表达) 和终末期 (完全停止表达胶原并死亡)<sup>[14]</sup>。CCs 在关节发育过程中受 OBs 分化的 Runt-相关转录因子 2 (RUNX family transcription factor 2, RUNX2) 等转录因子的作用, 在关节表面分化形成软骨, 或分化成肥大 CCs 从而表达 MMP-9、MMP-13、分泌型磷蛋白 1 等基因, 促进软骨下骨形成<sup>[15]</sup>。这一过程被称为软骨内成骨。由于成熟软骨中不存在血管神经, CCs 在关节内的唯一营养来源是经软骨基质弥散后的关节滑液。正常生理情况下, CCs 不表现有丝分裂活动, 而保持着最低限度的胶原蛋白周转率, 维持合成代谢和分解代谢平衡, 以保护关节, 并且这种低周转率修复的能力会随着年龄的增大而下降。

CCs 对机械应力的改变非常敏感。在 OA 中, 由于 ECM 层受损导致机械应力改变, 刺激 CCs 的代谢平衡被打破并向肥大分化, 表达基质降解酶, 导致关节软骨损伤<sup>[16]</sup>。在 OA 早期, CCs 的合成活性增加, 试图修复受损的软骨基质, 这是 OA 发病的初始事件。有证据表明, OA 初期的关节滑液和软骨中的胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 浓度升高。IGF-1 是一种由 CCs 表达的生长因子, 能够抑制细胞凋亡而延长 CCs 的存活时间<sup>[17]</sup>。当 CCs 的合成代谢活性不能代偿增强的蛋白分解后, 软骨基质代谢便失去平衡, 其成分及含量发生变化, IL-1 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等促炎因子表达, 刺激 CCs 产生大量一氧化氮 (nitric oxide, NO)<sup>[18]</sup>。NO 会抑制软骨基质中 II 型胶原和蛋白多糖等成分的合成, 并且增强 MMPs 的活性, 导致软骨降解。在软骨降解的过程中, MMPs 表达活性的增强, 导致胶原和非胶原等软骨基质成分分解加强。如基质中的 II 型胶原主要被 MMP-13 切割, 随后被 MMP-2 和 MMP-9 以及其他酶进一步降解等<sup>[19]</sup>。此外, CCs 也表达肥大相关基因, 并促进细胞因子、趋化因子以及其他促炎产物的生

成<sup>[20]</sup>。相关研究证实, OA 关节内 CCs 表达的趋化因子基因及其受体显著增加<sup>[21]</sup>。在 IL-1 和 IL-8 的刺激下, 趋化因子表达并诱导 NO 合成酶合成和促进蛋白多糖从组织中分解<sup>[22]</sup>。随着疾病进展, 越来越多的 CCs 分化成肥大 CCs 形态, 并诱导血管生成因子表达, 参与 OA 后期发生的血管侵袭和软骨钙化<sup>[23]</sup>。

## 2 OCs-CCs 交互调控在 OA 中的作用

### 2.1 OCs 对 CCs 的调控

在关节骨膜血管的生长过程中, OCs 前体侵入软骨增生区, 然后与增生性或肥大的 CCs 作用, 参与重塑软骨基质。Löfvall 等<sup>[24]</sup>研究发现, OCs 能以 MMPs 依赖和半胱氨酸蛋白酶依赖的方式降解骨连接处和关节软骨。这表明成熟 OCs 有可能作为邻近 CCs 的直接调节剂。

OCs 对 CCs 的调控加速 CCs 肥厚分化和促进 OA 进展。一方面, 成熟 OCs 在骨吸收时通过骨基质释放大量因子, 包括 TGF- $\beta$ 1、IGF-1 和磷酸钙复合物等因子调节 CCs 代谢, 导致软骨退化。TGF- $\beta$ 1 水平变化影响软骨的健康状态<sup>[25]</sup>。Zhang 等<sup>[26]</sup>研究发现, OCs 释放的软骨下骨中的 TGF- $\beta$ 1 可能通过扩散或血液运输转移到软骨层, 对 CCs 产生不利影响。当 TGF- $\beta$ 1 在 OCs 软骨下骨吸收过程中被大量释放, 导致 ALK1 介导的 *samd1/5/8* 信号通路异常活化, 进而诱导 RUNX-2 异常激活, 加速 CCs 的终末分化并表达 MMP-13, 进而加速 OA 软骨组织的病理变化。此外, Jung 等<sup>[27]</sup>研究也发现, 软骨也从软骨下骨获得被释放的磷酸钙复合物, 通过激活 NF- $\kappa$ B、P38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 和细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2), 以及信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号, 增加 CCs 中 MMP-13 的产生。另一方面, OCs 也可直接作用于 CCs 并促进其凋亡。Hasegawa 等<sup>[28]</sup>研究发现, 来源于骨髓的趋化因子阳性 OCs 前体可通过血液循环进入炎性软骨层并分化为成熟的 OCs, 从而促进 CCs 凋亡。Taniguchi 等<sup>[29]</sup>在对小鼠增生性 CCs 中高迁移率族蛋白 B1 的表达研究中发现, 由于 OCs 前体延迟侵入初级骨化中心, 抑制 CCs 表达, 导致软骨内骨形成受到破坏。此外, 还有研究发现, OCs 上特异性表达的白细胞受体复合物的一种免疫球蛋白样激活受体, 能与软骨胶原结合, 导致 TRALL 上调,

OPG 表达抑制, 使 CCs 凋亡信号放大, 导致 OA 进展<sup>[30, 31]</sup>。

OCs 对 CCs 的调控也可保护软骨退变。IGF-1 被证明在 CCs 合成代谢中起保护作用, 能通过激活 CCs 中磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白质激酶 B (protein kinase B, PKB) 和 ERK1/2 通路, 抑制 MMP-13 的表达和酶活性, 促进 Col2a1 的表达。Loeser 等<sup>[20]</sup>发现, 自分泌 IGF-1 信号可通过减少半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 活性和 DNA 断裂方式来保护 CCs 免于凋亡。Zhang 等<sup>[32]</sup>的研究更是明确指出, IGF 对 CCs 的作用途径, 即 IGF-1 促进 CCs 中 Col2a1 的表达是通过 PI3K/PKB 信号通路而非 ERK 通路, 并且 IGF-1 通过 ERK 信号通路参与抑制 MMP-13 mRNA 的表达。此外, 外泌体具有发挥抗炎、抗细胞凋亡、降低线粒体功能障碍等作用, 可以通过调节自噬影响 OA 的进展<sup>[33, 34]</sup>。Dai 等<sup>[35]</sup>在外泌体的研究中发现, OCs 前体与 OCs 外泌体内 miR-let-7a-5p 可通过靶向抑制 Smad2, 间接减少 TGF- $\beta$ 1 对 CCs 肥大的抑制作用, 促进 CCs 的分化, 改善 OA 的病理状态。

由此可见, 在 OA 中, OCs 既有促进 CCs 衰老、凋亡, 加重病情的作用, 又具有抑制 CCs 肥大的缓解病情进展的功能。

## 2.2 CCs 对 OCs 的调控

CCs 可通过不同的细胞因子和信号通路调控 OCs 的生成和分化。一方面, CCs 参与 OCs 的生成。Wen 等<sup>[36]</sup>研究发现, 当去除小鼠 CCs 中的成纤维细胞生长因子 3 时, 小鼠的 OCs 生成也会受到抑制。Wang 等<sup>[37, 38]</sup>也发现, 在敲除小鼠 CCs 中  $\beta$ -catenin 基因后, OCs 数量和 OCs 表面受体百分比未敲除小鼠显著增加。进一步研究发现, CCs 通过  $\beta$ -catenin 信号通路可以影响 RANKL 和 OPG 表达, 并通过改变 RANKL/OPG 表达进而参与调节 OCs 的形成。Cao 等<sup>[39]</sup>研究也证实这一观点, 他们发现, 小鼠关节软骨表面应力负荷增大可诱导初代 CCs 中 IL-1 $\beta$  的上调, IL-1 $\beta$  上调导致 OBs 中 RANKL 的表达, 进而间接诱导 OCs 形成以及 OCs 前体形成多核 OCs。另一方面, CCs 参与 OCs 分化。肥大、凋亡的 CCs 通过产生分解代谢酶、促炎介质和趋化因子等方式参与 OCs 分化。Pearson 等<sup>[40]</sup>对小鼠内侧半月板不稳定的 OA 模型进行检测, 发现 CCs 中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的过量产生, 其中 TNF- $\alpha$  可通过激活 NF- $\kappa$ B 和 c-Jun 氨基末端激酶直接诱导 OCs 分化<sup>[41]</sup>, 而 IL-6 则通过激活信号转导因子糖蛋白 130, 以 RANKL 依赖的方式

诱导白细胞分化抗原阳性外周血单核细胞形成 TRAP 和 CTR 受体阳性的 OCs。Tang 等<sup>[42]</sup>研究还发现, 凋亡 CCs 释放的 CXC 基序趋化因子 12 通过激活骨髓单个核细胞中的 ERK1/2 和 p38 MAPK 通路, 对 OCs 的形成和分化具有极强的促进作用。更有研究发现, CCs 表达的 OPG 可以通过 Col2-OPG 基因负调控 OCs 活性来调节骨量。由此可见, 在 OA 中, CCs 对 OCs 的调控促进 OCs 分化, 进一步加速软骨下骨丢失。

## 3 总结与展望

综上所述, 在 OA 病理过程中, 骨-软骨界面是一个复杂且具有特殊作用的功能单元。由于软骨下血管、孔隙、微裂缝和裂隙的存在, 软骨和软骨下骨之间必然存在联系。这也为研究 OCs-CCs 交互调控提供了研究基础。就目前研究来看, OCs 既有抑制 CCs 表达的作用, 也有促进 CCs 表达的作用; 同样的, CCs 对 OCs 也有抑制表达和促进表达的作用。深入了解 OCs-CCs 在 OA 中的交互调控将有助于更好地理解 OA 的病理过程, 并基于此改进现有的 OA 治疗方案, 以期开发出针对不同作用途径的靶向治疗。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 葛梦涛: 课题设计及实施、论文写作; 王威: 课题设计、资料分析、文章审阅及修改、获取研究经费、提供行政及技术支持; 刘曦明: 文章审阅及修改、技术性支持; 陈大伟: 资料收集及整理、解释数据、论文审阅

## 参考文献

- [1] Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, et al. Osteoarthritis [J]. *Lancet*, 2015, 386 (9991): 376-387. DOI: 10.1016/S0140-6736 (14) 60802-3.
- [2] Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2012, 380 (9859): 2163-2196. DOI: 10.1016/S0140-6736 (12)61729-2.
- [3] Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73 (7): 1323-1330. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204763.
- [4] Burr DB. Anatomy and physiology of the mineralized tissues: role in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12 (Suppl A): S20-S30. DOI: 10.1016/j.joca.2003.09.016.
- [5] Goldring MB, Otero M, Tsuchimochi K, et al. Defining the roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism [J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67 (Suppl 3): iii75-iii82. DOI: 10.1136/ard.2008.098764.

- [6] Fang C, Guo JW, Wang YJ, et al. Diterbutyl phthalate attenuates osteoarthritis in ACLT mice via suppressing ERK/c-fos/NFATc1 pathway, and subsequently inhibiting subchondral osteoclast fusion [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43 (5) : 1299–1310. DOI: 10.1038/s41401-021-00747-9.
- [7] Liu XH, Kirschenbaum A, Yao S, et al. Interactive effect of interleukin-6 and prostaglandin E2 on osteoclastogenesis via the OPG/RANKL/RANK system [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1068: 225–233. DOI: 10.1196/annals.1346.047.
- [8] Cabahug-Zuckerman P, Frikha-Benayed D, Majeska RJ, et al. Osteocyte apoptosis caused by hindlimb unloading is required to trigger osteocyte RANKL production and subsequent resorption of cortical and trabecular bone in mice femurs [J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31 (7) : 1356–1365. DOI: 10.1002/jbmr.2807.
- [9] Plotkin LI, Gortazar AR, Davis HM, et al. Inhibition of osteocyte apoptosis prevents the increase in osteocytic receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand (RANKL) but does not stop bone resorption or the loss of bone induced by unloading [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290 (31) : 18934–18942. DOI: 10.1074/jbc.M115.642090.
- [10] Xu Y, Xue S, Zhang T, et al. Toddolactone protects against osteoarthritis by ameliorating chondrocyte inflammation and suppressing osteoclastogenesis [J]. *Chin Med*, 2022, 17 (1) : 18. DOI: 10.1186/s13020-022-00576-w.
- [11] Zhen G, Cao X. Targeting TGF $\beta$  signaling in subchondral bone and articular cartilage homeostasis [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2014, 35 (5) : 227–236. DOI: 10.1016/j.tips.2014.03.005.
- [12] Lefebvre V, Dvir-Ginzberg M. SOX9 and the many facets of its regulation in the chondrocyte lineage [J]. *Connect Tissue Res*, 2017, 58 (1) : 2–14. DOI: 10.1080/03008207.2016.1183667.
- [13] Tsuda M, Takahashi S, Takahashi Y, et al. Transcriptional co-activators CREB-binding protein and p300 regulate chondrocyte-specific gene expression via association with Sox9 [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (29) : 27224–27229. DOI: 10.1074/jbc.M303471200.
- [14] Ağirdil Y. The growth plate: a physiologic overview [J]. *EFORT Open Rev*, 2020, 5 (8) : 498–507. DOI: 10.1302/2058-5241.5.190088.
- [15] Kozhemyakina E, Lassar AB, Zelzer E. A pathway to bone: signaling molecules and transcription factors involved in chondrocyte development and maturation [J]. *Development*, 2015, 142 (5) : 817–831. DOI: 10.1242/dev.105536.
- [16] Sun MM, Beier F. Chondrocyte hypertrophy in skeletal development, growth, and disease [J]. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2014, 102 (1) : 74–82. DOI: 10.1002/bdrc.21062.
- [17] Loeser RF, Shanker G. Autocrine stimulation by insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor 2 mediates chondrocyte survival in vitro [J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43 (7) : 1552–1559. DOI: 10.1002/1529-0131(200007)43:7<1552::AID-ANR20>3.0.CO;2-W.
- [18] Pelletier JP, Jovanovic DV, Lascau-Coman V, et al. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase reduces progression of experimental osteoarthritis in vivo: possible link with the reduction in chondrocyte apoptosis and caspase 3 level [J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43 (6) : 1290–1299. DOI: 10.1002/1529-0131(200006)43:6<1290:AID-ANR11>3.0.CO;2-R.
- [19] Smith GN Jr. The role of collagenolytic matrix metalloproteinases in the loss of articular cartilage in osteoarthritis [J]. *Front Biosci*, 2006, 11: 3081–3095. DOI: 10.2741/2034.
- [20] Loeser RF. Aging and osteoarthritis: the role of chondrocyte senescence and aging changes in the cartilage matrix [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009, 17 (8) : 971–979. DOI: 10.1016/j.joca.2009.03.002.
- [21] Yuan GH, Masuko-Hongo K, Sakata M, et al. The role of C-C chemokines and their receptors in osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44 (5) : 1056–1070. DOI: 10.1002/1529-0131(200105)44:5<1056::AID-ANR186>3.0.CO;2-U.
- [22] Alaaeddine N, Olee T, Hashimoto S, et al. Production of the chemokine RANTES by articular chondrocytes and role in cartilage degradation [J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44 (7) : 1633–1643. DOI: 10.1002/1529-0131(200107)44:7<1633:AID-ART286>3.0.CO;2-Z.
- [23] Suri S, Walsh DA. Osteochondral alterations in osteoarthritis [J]. *Bone*, 2012, 51 (2) : 204–211. DOI: 10.1016/j.bone.2011.10.010. DOI: 10.1016/j.bone.2011.10.010.
- [24] Löfvall H, Newbould H, Karsdal MA, et al. Osteoclasts degrade bone and cartilage knee joint compartments through different resorption processes [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20 (1) : 67. DOI: 10.1186/s13075-018-1564-5.
- [25] 王聪聪, 魏文涛, 邵泓鑫, 等. TGF- $\beta$ 1 在膝关节骨性关节炎患者中的表达 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2024, 32 (3) : 275–278. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2024.03.16. Wang CC, Wei WT, Shao HX, et al. Expression of TGF- $\beta$ 1 in serum and local tissues of knee osteoarthritis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2024, 32 (3) : 275–278. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2024.03.16.
- [26] Zhang M, Zhou Q, Liang QQ, et al. IGF-1 regulation of type II collagen and MMP-13 expression in rat endplate chondrocytes via distinct signaling pathways [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009, 17 (1) : 100–106. DOI: 10.1016/j.joca.2008.05.007.
- [27] Jung YK, Han MS, Park HR, et al. Calcium-phosphate complex increased during subchondral bone remodeling affects early stage osteoarthritis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1) : 487. DOI: 10.1038/s41598-017-18946-y.
- [28] Hasegawa T, Kikuta J, Sudo T, et al. Identification of a novel arthritis-associated osteoclast precursor macrophage regulated by FoxM1 [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20 (12) : 1631–1643. DOI: 10.1038/s41590-019-0526-7.
- [29] Taniguchi N, Yoshida K, Ito T, et al. Stage-specific secretion of HMGB1 in cartilage regulates endochondral ossification [J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27 (16) : 5650–5663. DOI: 10.1128/MCB.00130-07.
- [30] Merck E, Gaillard C, Gorman DM, et al. OSCAR is an Fc $\gamma$ -associated receptor that is expressed by myeloid cells and is in-

- volved in antigen presentation and activation of human dendritic cells [J]. *Blood*, 2004, 104 (5) : 1386-1395. DOI: 10.1182/blood-2024-03-0850.
- [31] Schultz HS, Nitze LM, Zeuthen LH, et al. Collagen induces maturation of human monocyte-derived dendritic cells by signaling through osteoclast-associated receptor [J]. *J Immunol*, 2015, 194 (7) : 3169-3179. DOI: 10.4049/jimmunol.1402800.
- [32] Zhang M, Zhou Q, Liang QQ, et al. IGF-1 regulation of type II collagen and MMP-13 expression in rat endplate chondrocytes via distinct signaling pathways [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009, 17 (1) : 100-106. DOI: 10.1016/j.joca.2008.05.007.
- [33] 赖圳登, 张雷, 赵建宁. 间充质干细胞外泌体对软骨修复作用的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (14) : 1278-1281. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.14.06.
- Lai ZD, Zhang L, Zhao JN. Research progress of mesenchymal stem cell derived exosomes on repairing articular cartilage defects [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (14) : 1278-1281. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.14.06.
- [34] 杨飞, 王国栋, 黄蓉, 等. miRNA 在骨关节炎软骨细胞自噬中的调控作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27 (19) : 1777-1780. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.19.11.
- Yang F, Wang GD, Huang R, et al. Regulations of miRNA on chondrocytes autophagy in osteoarthritis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2019, 27 (19) : 1777-1780. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.19.11.
- [35] Dai J, Dong R, Han X, et al. Osteoclast-derived exosomal let-7a-5p targets Smad2 to promote the hypertrophic differentiation of chondrocytes [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 319 (1) : C21-C33. DOI: 10.1152/ajpcell.00039.2020.
- [36] Wen X, Li X, Tang Y, et al. Chondrocyte FGFR3 regulates bone mass by inhibiting osteogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291 (48) : 24912-24921. DOI: 10.1074/jbc.M116.730093.
- [37] Wang B, Jin H, Zhu M, et al. Chondrocyte  $\beta$ -catenin signaling regulates postnatal bone remodeling through modulation of osteoclast formation in a murine model [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66 (1) : 107-120. DOI: 10.1002/art.38195.
- [38] Wang B, Jin H, Shu B, et al. Chondrocytes-specific expression of osteoprotegerin modulates osteoclast formation in metaphyseal bone [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13667. DOI: 10.1038/srep13667.
- [39] Cao Y, Jansen ID, Sprangers S, et al. IL-1 $\beta$  differently stimulates proliferation and multinucleation of distinct mouse bone marrow osteoclast precursor subsets [J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 100 (3) : 513-523. DOI: 10.1189/jlb.1A1215-543R.
- [40] Pearson MJ, Herndler-Brandstetter D, Tariq MA, et al. IL-6 secretion in osteoarthritis patients is mediated by chondrocyte-synovial fibroblast cross-talk and is enhanced by obesity [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) : 3451. DOI: 10.1038/s41598-017-03759-w.
- [41] Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, et al. Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction [J]. *J Exp Med*, 2000, 191 (2) : 275-286. DOI: 10.1084/jem.191.2.275.
- [42] Tang Q, Su YW, Fan CM, et al. Release of CXCL12 from apoptotic skeletal cells contributes to bone growth defects following dexamethasone therapy in rats [J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35 (8) : 1612-1613. DOI: 10.1002/jbmr.4034.
- (收稿:2024-01-26 修回:2024-10-18)  
(同行评议专家: 袁普卫, 王丹)  
(本文编辑: 宁桦)

## (上接 504 页)

- [37] Todd Allen R, Robertson CM, Harwood FL, et al. Characterization of mature vs aged rabbit articular cartilage: analysis of cell density, apoptosis-related gene expression and mechanisms controlling chondrocyte apoptosis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12 (11) : 917-923. DOI: 10.1016/j.joca.2004.08.003.
- [38] Xiang W, Zheng Q, Liu A, et al. Recent therapeutic strategies for excessive chondrocyte death in osteoarthritis: a review [J]. *Orthop Surg*, 2023, 15 (6) : 1437-1453. DOI: 10.1111/os.13718.
- [39] Guo Z, Lin J, Sun K, et al. Deferoxamine alleviates osteoarthritis by inhibiting chondrocyte ferroptosis and activating the Nrf2 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 791376. DOI: 10.3389/fphar.2022.791376.
- [40] Lu S, Song Y, Luo R, et al. Ferroportin-dependent iron homeostasis protects against oxidative stress-induced nucleus pulposus cell ferroptosis and ameliorates intervertebral disc degeneration in vivo [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1-18. DOI: 10.1155/2021/6670497.
- [41] Zhou X, Zheng Y, Sun W, et al. D-mannose alleviates osteoarthritis progression by inhibiting chondrocyte ferroptosis in a HIF-2 $\alpha$ -dependent manner [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54 (11) : E13134. DOI: 10.1111/cpr.13134.
- [42] Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113 (34) : E4966-E4975. DOI: 10.1073/pnas.1603244113.
- (收稿:2024-02-26 修回:2024-06-21)  
(同行评议专家: 江水华, 郝东升, 王俊瑞)  
(本文编辑: 宁桦)