

综述

细胞周基质介导骨关节炎发生发展的研究进展

胡文成, 朱弘一, 林俊卿, 郑宪友

上海交通大学附属第六人民医院骨科, 上海 200233

[摘要] 骨关节炎是临床上常见的一种退行性疾病, 其引起的关节疼痛与活动障碍严重影响患者的生活质量, 然而骨关节炎发病机制目前尚未完全清楚。细胞周基质 (pericellular matrix, PCM) 是软骨细胞周围狭窄的基质区域, 近年来大量研究揭示了PCM在骨关节炎发病机制中的促进作用。PCM成分的降解、生长因子的释放以及机械信号转导的改变, 加速了骨关节炎的发生和发展。该文总结了PCM的组成与功能, 并对PCM介导骨关节炎发生发展的最新研究进展进行综述。

[关键词] 骨关节炎; 细胞周基质; 软骨单位; 机械转导

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.08.015 **[中图分类号]** R684.3 **[文献标志码]** A

Research progress in the development of osteoarthritis mediated by pericellular matrix

HU Wen-cheng, ZHU Hong-yi, LIN Jun-qing, ZHENG Xian-you

Department of Orthopedic Surgery, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

[Abstract] Osteoarthritis (OA) is one of the most common degenerative diseases in clinic. It causes joint pain and dyskinesia, and seriously affects the quality life of the patients'. However, the pathogenesis of OA has not been fully understood. Pericellular matrix (PCM) is a narrow matrix area around chondrocytes. Numerous evidences have revealed the promotion of PCM in the pathogenesis of osteoarthritis. The degradation of PCM components, the release of growth factor and the alteration of mechanical signal transduction accelerate the occurrence and development of OA. This paper summarizes the structure and functions of PCM, and reviews the latest progresses in the involvement of PCM in OA pathogenesis.

[Key words] osteoarthritis (OA); pericellular matrix (PCM); chondron; mechanotransduction

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种常见的退行性疾病, 其主要临床症状为关节疼痛与活动障碍。据统计, 我国60岁以上的人群中OA患病率可达50%, 75岁以上的人群中高达80%, 同时该病致残率可达53%^[1]。有研究者^[2]预测, 世界范围内的OA患者将在未来几十年内持续增加。该疾病不仅严重影响患者的生活质量, 而且极大地增加了社会的经济负担。然而, OA复杂的发病机制目前尚未完全清楚, 主要涉及炎症成分增加、机械超负荷、代谢改变和细胞衰老等^[3]。近年来, 大量研究对细胞周基质 (pericellular matrix, PCM) 的组成与功能进行阐述, PCM对OA发生发展的作用也被揭示。PCM的重塑可能是OA的起始或进行性因素; PCM与软骨细胞共同组成软骨单位 (chondron), 在OA的发生发展中可能发挥着重要的作用。本文总结了PCM的组成与功能, 并对PCM介导OA发生发展的最新研究进行综述。

1 PCM的组成与功能

1.1 PCM的结构与成分

在软骨细胞外基质中, 软骨细胞被一个狭窄的基质区域包围。这个独特的区域有2~4 μm 厚, 被称为PCM^[4]。PCM与封闭的软骨细胞一起被称为软骨单位^[5]。软骨单位有球形、成簇等多种形态, 其大小和结构因年龄、部位和疾病状态的不同而各异。如在OA患者的关节软骨中, 可以观察到软骨单位的面积大大增加^[6]。

PCM存在于成人几乎所有的软骨中, 其分子组成与其他细胞外基质类似, 但含有更高浓度的蛋白多糖 [蛋白聚糖、透明质酸糖胺多糖、核心蛋白多糖、基底膜蛋白多糖 (perlecan) 等] 和排列整齐的胶原纤维 (包含II、VI、IX型胶原蛋白等); PCM区别于其他细胞外基质最大的特征就是VI型胶原蛋白的存在^[6]。网状结构的VI

[基金项目] 国家自然科学基金 (81974331, 81672144)。

[作者简介] 胡文成 (1997—), 男, 博士生; 电子信箱: vinson_hu@163.com。

[通信作者] 郑宪友, 电子信箱: zhengxianyou@126.com。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81974331, 81672144).

[Corresponding Author] ZHENG Xian-you, E-mail: zhengxianyou@126.com.

[网络首发] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20210728.0930.006.html> (2021-07-28 11:09:38)

型胶原蛋白可以将软骨细胞锚定在PCM中,从而调控软骨细胞与基质蛋白的相互作用。除了Ⅵ型胶原蛋白外,其他的大分子物质如基底膜蛋白多糖,也是PCM的特征性成分^[7]。基底膜蛋白多糖是一种大型硫酸乙酰肝素蛋白多糖^[8],仅存在于正常关节软骨的PCM中。研究^[9]发现,基底膜蛋白多糖在PCM的生物力学特性中起到了关键作用。除此之外,Ⅸ型胶原蛋白^[10]、Ⅲ型胶原蛋白^[11]、二甘聚糖^[12]及原纤维蛋白-1^[13]等也是PCM的关键成分,它们在PCM结构的完整性及生物力学、生物学功能中都扮演着重要的角色。

1.2 PCM的功能

PCM的生物力学功能和生物学功能已被广泛研究,主要以软骨单位的形式表现出来^[7]。PCM不仅对软骨细胞所受到的机械负荷具有缓冲与保护作用,同时也参与调控软骨细胞感受到的物理和生化等信号。

1.2.1 生物力学功能 PCM紧密包裹着软骨细胞,可缓冲软骨细胞所受到的机械负荷,起到一定的保护作用。实验研究表明,正因为软骨单位的存在,软骨细胞变形的幅度比预期要小得多。软骨单位被认为可以保护软骨细胞免受大的形变。Han等^[8]研究发现,缺乏PCM的浅层软骨细胞相对较硬,可以防止过度变形;而中深层软骨细胞则较软,但由于PCM的存在,可以在一定程度上限制这些区域的细胞变形。也就是说,PCM的结构微环境可以增加原位软骨细胞的功能硬度。与关节软骨类似,椎间盘中也存在富含Ⅵ型胶原蛋白的PCM。Hofmann等^[9]研究了软骨细胞在机械过载后的存活率以及PCM结构完整性与临床退变的关系,发现椎间盘退行性病变中的PCM结构损伤与软骨细胞聚集相关,同时机械过载引起的细胞死亡显著增加,且死亡细胞中PCM的完整性显著低于活细胞。也就是说,机械过载引起的软骨细胞聚集和死亡与PCM结构的损伤紧密相关。这表明完整的PCM对机械过载具有保护作用,PCM结构的损伤也促进了机械负荷下的软骨细胞死亡。总而言之,软骨PCM因其特殊的结构与成分,可增加软骨细胞的刚度,缓冲软骨细胞所受的机械负荷,发挥其生物力学功能来保护软骨细胞。

1.2.2 生物学功能 PCM的生物学功能体现在信号转导、参与代谢、调节生长发育及细胞凋亡等多方面。由于PCM完全包围着软骨细胞,且所有与软骨细胞表面相互作用的分子必须穿过细胞周围环境,因此软骨细胞感知到的任何信号,无论是生化的还是生物、物理的,都会受到PCM的影响。虽然PCM的作用尚不完全清楚,但

有研究者^[4]认为PCM是软骨细胞力学和生化信号的“过滤器”,PCM独特的超微结构特别是大量的Ⅵ型胶原蛋白,是机械信号转导过程中细胞-基质相互作用的主要成分^[10]。除了感知信号,PCM还参与骨与软骨细胞的代谢过程。研究^[11]表明,机械负荷诱导的细胞变形会影响软骨细胞的代谢,进而引起新生软骨结构和成分的变化。此外,PCM的主要成分之一基底膜蛋白多糖,被认为是调控骨代谢的关键成分,特异性敲除基底膜蛋白多糖基因的C1532Yneo小鼠,其基底膜蛋白多糖表达的降低与骨骼形成的减少相一致^[12-13]。在细胞生长与凋亡方面,大量研究^[6,14]证明PCM在调节软骨细胞生长、增殖及凋亡过程中都扮演着重要角色;在OA发生时,可观察到软骨单位的面积大大增加,软骨细胞增殖的发生率也有所增加。PCM是软骨细胞的天然微环境,可保护软骨细胞免于凋亡;其主要的功能成分Ⅵ型胶原蛋白,也被证明有助于软骨细胞的存活^[15]。

2 PCM重塑与OA

2.1 PCM重塑诱发OA

早在2000年,就有研究者发现PCM与OA存在一定的联系。近年来随着OA研究的进展,PCM可作为起始或进行性因素介导OA的发生发展这一观点也逐渐被学者认可。研究^[16]提示OA早期就会出现PCM结构和成分的变化,其甚至早于软骨细胞的增殖和细胞簇的形成。在OA发生发展过程中,软骨细胞的空间排列由单串变为双串,然后进展为小的细胞簇,最后形成大的细胞簇^[17-18]。对OA软骨细胞重排过程中的PCM刚度进行检测发现,PCM的刚度随单双串、双串、小簇和大簇的发展而显著降低^[19]。这些发现证实了在OA早期病程中,PCM会发生空间的重排。除此之外,PCM最主要的2种成分——Ⅵ型胶原蛋白和基底膜蛋白多糖,也会发生进行性降解。Danalache等^[19]通过对PCM进行染色以及酶联免疫吸附试验,发现最初致密的Ⅵ型胶原蛋白和基底膜蛋白多糖染色逐渐减弱,蛋白质含量也随着空间排列的进展显著降低,大细胞簇中2种蛋白质的含量降至最低。除此之外, Danalache等^[20]还利用免疫组织化学方法(免疫组化法)对PCM降解的5种主要成分(Ⅵ型胶原、基底膜蛋白多糖、Ⅲ型胶原、二甘聚糖和原纤维蛋白-1)进行定性分析发现,PCM的这些结构与成分均随着空间细胞重排被逐渐破坏,也在荧光显微镜下观察到Ⅵ型胶原蛋白、基底膜蛋白多糖和二甘聚糖的细胞周围信号丢失。以上提示PCM的生化改变和软骨细胞重排是与OA高度相关

的特征,软骨细胞结构的改变和主要成分的降解大大降低了PCM的刚度。PCM生物力学保护能力的下降,可能是引发OA的关键因素之一。

2.2 PCM重塑加速OA进展

在OA病理状态下,PCM重塑不仅可以反映疾病状态,而且还可以影响其调节功能,从而影响软骨细胞的活性。因此,对伴有OA的PCM重塑的进一步研究可为了解该病病因和发病机制提供新的思路。OA的这些PCM成分的变化,一方面通过影响力感受器对机械信号的转导,另一方面通过影响转化生长因子 β (transforming growth factor, TGF- β)和表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等的表达,进一步加速OA的进展。

2.2.1 影响软骨细胞的机械信号转导 参与机械信号转导是PCM重要的生物学功能,病理状态下PCM重塑可影响软骨细胞的机械转导过程。OA的这些PCM成分的变化会显著影响软骨细胞膜上力感受器对机械信号的转导,从而激活下游的Wnt、Hedgehog等胞内信号通路,进一步加快与加重OA病理学改变。

(1) 通过力感受器影响机械信号转导 PCM可将关节软骨受到的机械信号传至软骨细胞,这一过程可以通过软骨细胞膜上的一系列力感受器来实现。为了识别并响应机械刺激,软骨细胞使用一系列力感受器将来自细胞外基质和PCM的机械刺激转换为细胞内生化信号,这些感受器主要包括软骨细胞膜上的初级纤毛与离子通道等。

由于PCM成分改变所造成的自身机械特性的变化,可能进一步影响初级纤毛对机械信号的转导。初级纤毛是从细胞表面伸入细胞外环境的细胞骨架细胞器,也被认为是几种细胞类型中至关重要的机械感受器。软骨细胞初级纤毛对机械变化十分敏感。OA时PCM重塑降低了其对软骨细胞应力的缓冲作用,初级纤毛直接感受到来自PCM的高渗环境及周期性拉伸应变,长度明显变短^[21]。由于缺乏纤毛的软骨细胞不能以具有完整纤毛的软骨细胞的方式对机械应力做出响应,OA时初级纤毛缺乏足够的长度来产生有效的应变能力,从而引起大量软骨细胞死亡;这也与实验^[22]观察到的OA时软骨细胞发生过度形变与死亡相一致。临床研究^[23]发现,来自OA软骨的软骨细胞上纤毛特征与来自健康软骨的软骨细胞纤毛不同。这些证据都诠释了初级纤毛在机械转导途径中的重要地位,OA时PCM的成分变化使得初级纤毛长度缩短,影响其将机械信号转换为生化信号。

OA时PCM的形变,可以影响细胞膜上离子通道对

机械信号的转导。目前大多数通道研究主要集中在 Ca^{2+} 通道上。除静水压、渗透压、机械应力和电流外,细胞内 Ca^{2+} 浓度的变化是对物理刺激最基本的分子响应,而这些都是可以由PCM形变引起。瞬时感受器电位离子通道香草素亚族受体4(transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4)是软骨细胞膜上 Ca^{2+} 通道中的一种。Zelenski等^[24]建立VI型胶原蛋白缺乏的小鼠模型,使用共聚焦激光扫描显微镜对TRPV4介导的 Ca^{2+} 信号和渗透诱导的细胞肿胀进行检测,同时利用免疫荧光引导的原子力显微镜来绘制PCM机械性能图;结果显示,低渗透诱导、TRPV4介导的 Ca^{2+} 信号在VI型胶原蛋白缺乏的小鼠模型中有所增加,且此小鼠模型中渗透诱导的细胞肿胀明显增加,PCM弹性模量相对野生型对照组明显下降;提示VI型胶原的敲除不仅改变了PCM的机械性能,而且还增加了细胞肿胀程度和渗透诱导的TRPV4信号转导。这些发现强调了PCM作为机械信号和物理化学信号转导者的作用,同时也提示了OA时PCM发生的重塑,如VI型胶原蛋白的降解,可以加强通过TRPV4或其他离子通道的机械转导过程。

(2) 调控信号通路加重OA病理学变化 经典的Wnt信号通路即Wnt/ β -catenin信号通路,是一种独特的调节OA发生发展的信号通路。研究^[25-26]证明某些Wnt核心通路成分通过与鞭毛内转运蛋白(intraflagellar transport protein 88, IFT 88)结合定位于初级纤毛上,初级纤毛可参与Wnt/ β -catenin信号通路。大量的研究^[27-28]已经证实Wnt/ β -catenin信号转导的介质和下游效应器,如Wnt7b及雷帕霉素靶蛋白复合体(mammalian target of rapamycin complex, mTORC)等在OA时明显增加,其通过直接影响骨、软骨和滑膜组织促进OA病理发展。此外,Zhou等^[29]发现阻止 β -catenin的降解可导致关节软骨细胞核内 β -catenin蛋白水平升高,导致关节软骨进行性丢失和骨赘形成的OA样表型。换言之,OA时PCM机械特性的改变,使得软骨细胞受到过多的机械负荷,导致初级纤毛介导的Wnt/ β -catenin信号通路的过度激活,通过上调 β -catenin及其他下游效应器的表达,加速关节软骨的丢失及骨赘形成,加快OA的病理学进展。

Hedgehog信号通路在胚胎发育和成年组织的稳态(例如软骨)中发挥重要作用,大量研究^[30-31]表明其在OA患者的肢体发育、软骨细胞分化和关节软骨退变的调节中同样起着重要作用。Indian Hedgehog(IHH)信号分子是骨骼发育的关键调控因子^[32]。有报道^[23]称机械应力会上调IHH的表达并激活Hedgehog信号转导,从而加重小鼠关节软骨的退变过程。同样,OA引起的PCM重

塑,上调了初级纤毛介导的Hedgehog信号通路转导,通过IHH的过度表达,从而破坏软骨稳态,加速关节软骨的退变,加重OA的病理学改变。

有趣的是,Hedgehog信号通路与Wnt/ β -catenin信号通路关系密切。有研究^[31]提示 β -catenin的激活似乎可以减弱Hedgehog诱导或手术诱导的OA小鼠关节软骨退变效应,同样Hedgehog也可抑制选择性 β -catenin靶基因的表达,用以调控关节软骨的发育和疾病。但这2种信号通路,在OA中究竟以何种途径发挥主要效应,有待更進一步的研究。

2.2.2 触发生长因子释放 OA可以看作是合成代谢和分解代谢过程的不平衡造成的结果,最终表现为细胞外基质的降解以及PCM的重塑。众多研究提示PCM的重塑可能通过调控生长因子的表达与释放,参与OA的发生发展。例如TGF- β 和EGF等,不仅可以影响软骨细胞的成骨潜能,也在OA的病程进展中发挥一定的作用。

(1) TGF- β TGF- β 是一种多效性细胞因子,在调节关节内稳态和疾病中起重要作用。在PCM中,TGF通常被PCM中的原纤维蛋白整合。健康关节和OA关节中的TGF- β 活性差异很大,健康关节中TGF- β 活性低,OA关节中TGF- β 活性高,导致关节细胞中不同信号通路的激活。OA时PCM的重塑,可增加TGF- β 的释放,高水平活性的TGF- β 和软骨细胞信号通路改变的共同刺激,加重了OA关节的特征性病理变化,如软骨损伤、骨赘形成和滑膜纤维化等^[33]。这提示PCM引起的TGF- β 活性增加,可能是促进OA关节病理学发展的驱动力。

(2) EGF EGF/表皮生长因子受体(EGF receptor, EGFR)信号转导对组织内稳态具有重要意义。EGFR信号是表层软骨发育过程中软骨基质降解的重要调节因素。免疫染色显示,EGFR在健康软骨的表层具有较高的活性,但在OA发生时活性却大大降低。在OA模型小鼠中可观察到,EGFR活性的降低不仅可促进软骨细胞的凋亡,还会加速蛋白聚糖的降解^[34]。Jia等^[35]通过构建敲除软骨特异性EGFR的条件性基因敲除(conditional gene knockout, CKO)小鼠模型,并在小鼠出生后3个月时手术诱导OA后,发现CKO小鼠很快发展出最严重的OA表型,包括软骨完全丧失、软骨下骨板增厚和关节疼痛加剧。同时发现EGFR的缺乏严重破坏了关节软骨中的胶原纤维,显著降低了PCM的弹性模量。这些开创性的试验证实了EGFR信号是关节软骨的稳态和OA发生过程中重要的调节因子,OA时EGFR表达的降低,与PCM刚度的下降相关,从而进一步促进了晚期OA的退行与再生

效应^[36]。

值得注意的是,关于EGFR信号在OA中的作用的研究,结果似乎并不完全一致:在某些情况下,EGFR信号的失活被证明可以保护关节免受手术诱导的OA的影响^[37]。EGFR信号通路在OA中具体发挥着怎样的作用,有待进一步研究。

(3) 其他生长因子 除了TGF- β 和EGF以外,一些其他的细胞生长因子例如成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)也被证明与OA的发展关系密切。有报道^[38]称在软骨基质负载和(或)损伤过程中,碱性FGF(basic FGF, bFGF)的过度释放可能导致OA的发生或发展;此外,Yao等^[39]发现,FGF18通过磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)-AKT信号转导抑制白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)诱导的细胞凋亡,恢复线粒体功能,减少活性氧的产生,从而在细胞水平上证明了FGF18的抗OA作用,也提示了其在治疗早期OA的潜在应用价值。这些研究揭示了FGF在OA中扮演了重要角色。然而其与PCM究竟有何联系,目前的研究尚未涉及。是否还有其他的生长因子作为PCM加速OA进展的介质,仍需进一步探索。

3 结语

PCM的主要结构与功能目前研究得较为透彻,PCM可作为起始或进行性因素影响OA发生发展的观点也得到越来越多的证实。大量研究提示PCM的重塑不仅可以通过减弱软骨细胞的保护作用诱发OA,而且可以通过影响力感受器介导的机械转导通路和调控生长因子释放加速OA进展、加重OA病理学改变。

目前的研究大多局限于基础水平,PCM与OA疾病关系的临床转化问题亟待解决。将空间细胞组织用作基于图像的生物标志物,在细胞水平上进行局部组织变性的检测,可为OA的诊断提供新的思路。此外,OA软骨单位表现出组织工程与mRNA表达的优越性,植入自体软骨单位治疗OA具有较大的潜能。同时,靶向PCM的药物研究,在OA的治疗中具有广泛的前景。这些针对OA诊断与治疗的新技术,具有极大的潜在临床转化价值。

鉴于PCM在OA发生发展中的关键作用,对伴有OA的PCM重塑及其下游促OA发展途径的进一步研究,可为了解该病发病机制与诊断治疗提供新的思路。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Zhang ZY, Huang CB, Jiang Q, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis in China (2019 edition)[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(19): 1213.
- [2] Mantovani V, Maccari F, Volpi N. Chondroitin sulfate and glucosamine as disease modifying anti-osteoarthritis drugs (DMOADs)[J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(11): 1139-1151.
- [3] Jeon OH, Kim C, Laberge RM, et al. Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment[J]. *Nat Med*, 2017, 23(6): 775-781.
- [4] Guilak F, Nims RJ, Dicks A, et al. Osteoarthritis as a disease of the cartilage pericellular matrix[J]. *Matrix Biol*, 2018, 71-72: 40-50.
- [5] Poole CA, Flint MH, Beaumont BW. Chondrons in cartilage: ultrastructural analysis of the pericellular microenvironment in adult human articular cartilages[J]. *J Orthop Res*, 1987, 5(4): 509-522.
- [6] Lee GM, Paul TA, Slabaugh M, et al. The incidence of enlarged chondrons in normal and osteoarthritic human cartilage and their relative matrix density [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2000, 8(1): 44-52.
- [7] Zhang ZJ. Chondrons and the pericellular matrix of chondrocytes[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2015, 21(3): 267-277.
- [8] Han SK, Federico S, Herzog W. A depth-dependent model of the pericellular microenvironment of chondrocytes in articular cartilage[J]. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 2011, 14(7): 657-664.
- [9] Hofmann UK, Steidle J, Danalache M, et al. Chondrocyte death after mechanically overloading degenerated human intervertebral disk explants is associated with a structurally impaired pericellular matrix[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12(9): 2000-2010.
- [10] Wilusz RE, Sanchez-Adams J, Guilak F. The structure and function of the pericellular matrix of articular cartilage[J]. *Matrix Biol*, 2014, 39: 25-32.
- [11] Di Federico E, Bader DL, Shelton JC. 3D models of chondrocytes within biomimetic scaffolds: effects of cell deformation from loading regimens[J]. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 2020, 79: 104972.
- [12] Rodgers KD, Sasaki T, Aszodi A, et al. Reduced perlecan in mice results in chondrodysplasia resembling Schwartz-Jampel syndrome[J]. *Hum Mol Genet*, 2007, 16(5): 515-528.
- [13] Wang B, Lai XH, Price C, et al. Perlecan-containing pericellular matrix regulates solute transport and mechanosensing within the osteocyte lacunar-canalicular system[J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(4): 878-891.
- [14] Wilusz RE, Sanchez-Adams J, Guilak F. The structure and function of the pericellular matrix of articular cartilage[J]. *Matrix Biol*, 2014, 39: 25-32.
- [15] Peters HC, Otto TJ, Enders JT, et al. The protective role of the pericellular matrix in chondrocyte apoptosis[J]. *Tissue Eng Part A*, 2011, 17(15-16): 2017-2024.
- [16] Poole CA, Matsuoka A, Schofield JR. Chondrons from articular cartilage. III. Morphologic changes in the cellular microenvironment of chondrons isolated from osteoarthritic cartilage[J]. *Arthritis Rheum*, 1991, 34(1): 22-35.
- [17] Lotz MK, Otsuki S, Grogan SP, et al. Cartilage cell clusters[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(8): 2206-2218.
- [18] Rolauffs B, Williams JM, Aurich M, et al. Proliferative remodeling of the spatial organization of human superficial chondrocytes distant from focal early osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(2): 489-498.
- [19] Danalache M, Kleinert R, Schneider J, et al. Changes in stiffness and biochemical composition of the pericellular matrix as a function of spatial chondrocyte organisation in osteoarthritic cartilage[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(5): 823-832.
- [20] Danalache M, Erler AL, Wolfgart JM, et al. Biochemical changes of the pericellular matrix and spatial chondrocyte organization: two highly interconnected hallmarks of osteoarthritis[J]. *J Orthop Res*, 2020, 38(10): 2170-2180.
- [21] Yuan X, Yang S. Primary cilia and intraflagellar transport proteins in bone and cartilage[J]. *J Dent Res*, 2016, 95(12): 1341-1349.
- [22] Ruhlen R, Marberry K. The chondrocyte primary cilium[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(8): 1071-1076.
- [23] Zhao ZX, Li YF, Wang MJ, et al. Mechanotransduction pathways in the regulation of cartilage chondrocyte homeostasis[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(10): 5408-5419.
- [24] Zelenski NA, Leddy HA, Sanchez-Adams J, et al. Type VI collagen regulates pericellular matrix properties, chondrocyte swelling, and mechanotransduction in mouse articular cartilage[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(5): 1286-1294.
- [25] Wann AK, Knight MM. Primary cilia elongation in response to interleukin-1 mediates the inflammatory response[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(17): 2967-2977.
- [26] Xiang W, Zhang J, Wang R, et al. Role of IFT88 in icariin-regulated maintenance of the chondrocyte phenotype[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 4999-5006.
- [27] Chen JQ, Tu XL, Esen E, et al. WNT7B promotes bone formation in part through mTORC1[J]. *PLoS Genet*, 2014, 10(1): e1004145.
- [28] Zhang Y, Vasheghani F, Li YH, et al. Cartilage-specific deletion of mTOR upregulates autophagy and protects mice from osteoarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(7): 1432-1440.
- [29] Zhou YC, Wang TY, Hamilton JL, et al. Wnt/ β -catenin signaling in osteoarthritis and in other forms of arthritis[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19(9): 53.
- [30] Woods S, Barter MJ, Elliott HR, et al. miR-324-5p is up regulated in end-stage osteoarthritis and regulates Indian Hedgehog signalling by differing mechanisms in human and mouse[J]. *Matrix Biol*, 2019, 77: 87-100.
- [31] Rockel JS, Yu CY, Whetstone H, et al. Hedgehog inhibits β -catenin activity in synovial joint development and osteoarthritis[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(5): 1649-1663.
- [32] Deng Q, Li P, Che MJ, et al. Activation of hedgehog signaling in mesenchymal stem cells induces cartilage and bone tumor formation via Wnt/ β -catenin[J]. *Elife*, 2019, 8: e50208.
- [33] van der Kraan PM. The changing role of TGF β in healthy, ageing and osteoarthritic joints[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(3): 155-163.
- [34] Zhang XR, Zhu J, Liu F, et al. Reduced EGFR signaling enhances cartilage destruction in a mouse osteoarthritis model[J]. *Bone Res*, 2014, 2: 14015.
- [35] Jia H, Ma X, Tong W, et al. EGFR signaling is critical for maintaining the superficial layer of articular cartilage and preventing osteoarthritis initiation[J]. *PNAS*, 2016, 113(50): 14360-14365.
- [36] Janssen JN, Batschkus S, Schimmel S, et al. The influence of TGF- β 3, EGF, and BGN on SOX9 and RUNX2 expression in human chondrogenic progenitor cells[J]. *J Histochem Cytochem*, 2019, 67(2): 117-127.
- [37] Qin L, Beier F. EGFR signaling: friend or foe for cartilage?[J]. *JBMR Plus*, 2019, 3(2): e10177.
- [38] Im HJ, Muddasani P, Natarajan V, et al. Basic fibroblast growth factor stimulates matrix metalloproteinase-13 via the molecular cross-talk between the mitogen-activated protein kinases and protein kinase C δ pathways in human adult articular chondrocytes[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(15): 11110-11121.
- [39] Yao XD, Zhang JM, Jing XZ, et al. Fibroblast growth factor 18 exerts anti-osteoarthritic effects through PI3K-AKT signaling and mitochondrial fusion and fission[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 139: 314-324.

[收稿日期] 2020-08-18

[本文编辑] 包玲

