

关节软骨与软骨下骨病变的研究进展

郭 磊 牛啸博

摘 要 骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是以关节软骨 (articular cartilage, AC) 和软骨下骨 (subchondral bone, SCB) 进行性退变为特征的全关节疾病 (包括滑膜、半月板、韧带、肌腱和关节脂肪垫等), 研究证明在 OA 的进展中伴随着软骨基质的丢失、潮线的复制、钙化软的前移、软骨下骨的微损伤、骨髓病变、囊肿的发生以及骨的代谢失衡。这些病理改变不仅影响了关节的正常力线结构, 还增加了关节内异常的分子信号交流, 引发关节的疼痛以及变性。本文就 AC 和 SCB 的病理改变和其机制进行综述, 分析骨与软骨、与 OA 发展的潜在联系, 为临床评估患者病情及制定治疗方案提供参考。

关键词 骨关节炎 关节软骨 软骨下骨 骨软骨单元

中图分类号 R684

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.05.003

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是关节炎中最常见的类型, 也是我国最常见的老年慢性退行性疾病之一, 研究报告指出, 在我国 60 岁以上的人口关节发生率高达 44.68%^[1]。随着我国人口老龄化的增加, 骨性关节炎发生率逐年增长。其主要的临床特征是引起关节的疼痛及活动受限。典型的病理改变是由多因素引发的以关节软骨 (articular cartilage, AC) 的退行性改变和软骨下骨 (subchondral bone, SCB) 的异常重塑。伴随病情的演变, 还伴有骨赘的形成、滑膜的增生以及关节间隙进行性的狭窄, 最终导致患者关节畸形甚至残疾, 因此 OA 也是中老年人关节畸形和残疾最重要的原因之一^[2]。因此本文分析关节软骨与软骨下骨在病变过程中的演变机制及潜在关联, 以期探寻 OA 新的防治思路。

一、关节软骨的改变及其机制

1. 炎性细胞因子的影响: 正常的关节软骨主要由Ⅱ型胶原、透明质酸、富含蛋白多糖的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 以及软骨细胞有序排列构成, 其稳态的维持主要靠 ECM 和各类胶原蛋白的动态调节来维持, 但在异常的应力作用或损伤机制下, AC 内出现异常的信号交流及细胞表型的改变, 这个过程中, 软骨细胞和免疫细胞产生许多炎性介质, 如肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 和白细胞介素 (interleukin, IL) - 1 β 和 IL - 6 等, 这些

炎性细胞因子尽管不是引起软骨退变的成因, 但是其联级放大效应却加剧了软骨的破坏^[3,4]。研究表明, IL - 1 和 TNF - α 可激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK) 和核因子 κ B (nuclear factor kappa - B, NF - κ B) 信号通路促使软骨细胞中的前列腺素 E₂ (PGE₂)、一氧化氮 (NO)、基质金属蛋白酶家族 (matrix metalloproteinase, MMP) 和解聚蛋白样金属蛋白酶 (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTs) 等因子过表达, 这些因子对软骨的损伤均有促进作用^[5-7]。其中 MMP 家族可以降解 ECM 的所有成分, 特别是 MMP13 除了降解Ⅱ型胶原外, 还能降解蛋白多糖分子聚集素, 从而在 ECM 中起到双重破坏作用^[8]。

2. 肥胖: 肥胖无疑是 OA 发病的一个重要的危险因素, 脂肪组织生理学的最新进展为理解肥胖和骨关节炎之间的关系提供了新的见解, 肥胖不仅与 OA 患病率增高呈正相关, 而且在 OA 发展中扮演着重要的角色。研究表明, 肥胖本身是一种低度炎症性疾病, 脂肪组织是细胞因子、趋化因子和称为脂肪因子 (如瘦素、脂联素、抵抗素) 等代谢活性介质的主要来源, 而这些脂肪细胞因子具有促炎和分解代谢的特性。他们还是几种促炎性细胞因子 (如 IL - 1 β 、IL - 6 和 TNF - α 等) 的重要来源, 因此可以推断脂肪组织通过介导炎性反应诱导分解代谢过程而对 AC 造成损伤^[9]。值得一提的是, 在传统观念中肥胖一直被认为是会导致负重关节 (如膝、髌) 的 OA, 因为肥胖会增加关节所承受的机械应力。这个概念似乎合乎逻辑, 因为 OA 患者在减肥后感觉症状会明显缓解。然而, 据 Joseph 等^[10]对 2271 例 OA 患者对照研究后发现

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金资助项目 (2021MS08036); 内蒙古医科大学百万工程联合项目 [YKD0218KJBW (LH) 063]

作者单位: 010110 呼和浩特, 内蒙古医科大学 (郭磊); 010017 呼和浩特, 内蒙古自治区人民医院关节外科 (牛啸博)

通信作者: 牛啸博, 硕士生导师, 电子信箱: docnxb@163.com

体重的增加和减轻与 AC 的退变及生化成分的改变并无相关性。

3. 缺氧:由于 AC 没有毛细血管神经网络,所以正常软骨微环境是处于低氧状态。当关节内氧需求超过供应量时,缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF) - 2α 的表达上调^[11]。HIF - 2α 是软骨破坏的分解代谢调节剂,HIF - 2α 不仅使基质降解酶和炎性介质的表达上调,并且通过一种独特的基因表达程序促进软骨细胞变性肥大。肥大软骨细胞体积较大,增殖较少,基质生成、矿化和重塑模式也与正常软骨细胞不同。它们还表达较高水平的 MMP13、X 型胶原和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),以及较低水平的 II 型胶原。且 VEGF 表达增加能够促进血管生成和软骨内骨形成,从而加快了软骨侵蚀使关节内的氧气浓度的进一步降低,二者形成一个恶性循环,加速软骨的退行性病变,进而促进 OA^[12]。HIF - 1α 与 HIF - 2α 的作用截然相反,HIF - 1α 不仅在早期软骨细胞分化中起一定的作用,还通过抑制 HIF - 2α 介导的 NF - κ B 信号通路减少 MMP13 等分解代谢因子的表达从而起到保护关节软骨的作用^[13]。

二、软骨下骨的改变及其机制

1. 微损伤:人体的关节在面对不同的机械应力时,SCB 通过不断调整自身的微观结构适应其机械载荷,从而实现应力传导。在自我调节的过程中导致的骨显微结构的改变称为骨的微损伤。伴随微损伤的积累,钙化软骨中微裂隙大量生成,逐渐蔓延并侵入 AC,同时纤维血管会随着微裂隙进入软骨区域,增加了 SCB 与 AC 间的异常交流途径,加速软骨的退变,而软骨的退变又进一步加重 SCB 的异常负载,诱导异常骨重塑,形成恶性循环^[14]。

Malekipour 等^[15]利用 Micro - CT 对赛马最易累积微损伤的第 3 掌骨研究后发现,受损 SCB 局部区域的骨刚度降低,骨刚度降低的区域的承载应力降低,而相邻区域正常骨以及关节表面的应力增加。由于骨对其载荷环境高度敏感,SCB 损伤局部载荷变化抑制了 SCB 的正常重塑从而导致随后的 OA。且局部受损区域的骨体积分数较正常区域显著增加,这一变化与后期的关节僵硬关系密切。

2. 软骨下骨骨髓病变:骨髓水肿(bone marrow edema - like lesions, BMLs)基于 OA 患者 SCB 的异常重建,对于 OA 患者 SCB 骨髓在 MRIT2 加权像上的非囊性、边界不清的高信号区表现。其发病机制尚不

明确,但 BMLs 在关节疼痛和软骨退变起到促进作用,这一观点已得到广泛认可,且研究表明,这一病理早于软骨损伤,可以作为早期 OA 的诊断依据之一^[16]。

研究表明,BMLs 一般出现在应力增加的区域,例如膝关节排列不良的区域,在这些区域内,发现了典型的组织病理学变化(脂肪坏死、局部骨髓纤维化和骨小梁微骨折),且病变大小与关节疼痛显著相关,这表明 BMLs 也是引发 OA 疼痛的成因之一^[17]。

研究表明,BMLs 区的 SCB 与非 BMLs 区比较出现了异常的骨重塑,BMLs 区域内的骨细胞数量和小动脉密度增加,血管出现特征性改变,特别是壁厚和壁腔比增加,这表明血管增生对 BMLs 的发展有贡献,且与非 BMLs 区比较,BMLs 区域软骨下骨板增厚,骨小梁体积增大,骨小梁增多,以板状为主^[18]。Bowes 等^[16]通过对 88 例患有 BMLs 的 OA 患者的研究发现,约 2/3 患者的软骨侵蚀发生在 BMLs 的浅表区域,这表明 BMLs 对软骨丢失起到促进作用,这一发现有助于在早期 OA 预测局部软骨丢失情况。

3. 软骨下囊肿(subchondral bone cysts, SBCs):SBCs 也是 OA 典型的病理改变之一。2006 年 Carrino 等^[19]对 32 例 OA 患者的随访研究发现,92% 的软骨下囊肿起源于 BMLs 的信号区域,且 SBCs 的病变区域的大小随着 BMLs 发展而发生改变,这提示二者间可能存在密切的联系。Cerna 等^[20]对 1283 例 OA 患者的前瞻性临床研究表明二者在空间和时间上具有显著的相关性,推测二者可能为同一病理过程中的不同阶段,并提出猜想 BMLs 可能为“软骨下骨囊肿前病变”。

Weber 等^[21]在先前理论的基础上结合近期研究结论,提出 SBCs 发病机制可能是在异常或高频的机械应力作用下,SCB 不断累积微损伤,激活自身免疫反应,在淋巴细胞的浸润下,骨桥蛋白、转化生长因子(transforming growth factor, TGF) - β 以及骨形态发生蛋白等骨代谢相关因子被激活,启动 SCB 的异常重建,在此期间形成了 BMLs,随着病程的发展,未被吸收者形成了 SBCs,直至终末期软骨下硬化,在此过程中,被覆关节软骨逐渐变薄,磨损增加。研究表明受损 SCB 区域内 SBCs 的直径与被覆软骨量呈显著负相关,与毗邻的 SCB 所受的异常应力呈正相关,同时骨内应力的增加会导致局部骨质破坏和随后的 SBCs 扩张^[22]。这一现象与 Weber 等^[21]得出的结论一致。虽然现在对于其成因仍有争议,但为揭示 OA 进展的重要性不可忽视,其作用机制仍有待于进一步研究。

4. 软骨下骨异常重塑: SCB 的异常重塑无疑是 OA 进展中的重要组成部分。现有研究认为在关节异常载荷的影响下, 关节的应力传导分布不均导致 AC 内环境的紊乱以及 SCB 的组织架构的改变, 促进成骨细胞与破骨细胞的异常激活, 导致骨的动态平衡被破坏, 形成 SCB 的异常重塑, 且这一过程的发生先于 AC 退变, 这一观点已在现有文献中得到广泛认可。

在早期 OA 中, 应力分布的变化导致 SCB 重塑平衡发生变化, 主要体现在 4 个过程: 骨转换减少、SCB 的厚度减少、钙化软骨增厚和骨小梁变薄, 直至晚期 SCB 出现明显骨体积和密度的增加, 骨质增生硬化, 骨髓腔隙减小, 骨赘和游离体形成^[23]。研究表明, 尽管晚期硬化的 SCB 的骨密度增加, 但其 SCB 中碳酸盐磷灰石与羟基磷灰石的比值升高, 提示骨基质矿化不足。另外, 晚期 SCB 胶原合成增加, 但沉积的胶原减少, 胶原比明显降低, 进一步影响了骨的矿化过程, 促进了 SCB 的异常重塑^[24]。

Zuo 等^[25]在晚期 OA 患者硬化性骨小梁中发现, 病变区域的低骨转换使硬化区矿物晶体的异常聚集, 形成无序的胶原纤维和矿物晶体排列, 导致骨骼结构骨脆性显著增加, 骨骼承受变形的能力降低。同时纤维与晶体的非平行排列改变了正常的载荷传递, 关节表面能量吸收减少而传导增加, 使骨小梁微损伤不断累积, 导致 SCB 硬化增加。

三、骨 - 软骨单元

随着对 OA 认识的不断加深, 越来越多的研究表明 OA 是一种波及全关节的疾病, AC 与 SCB 二者作为一个相互影响、相互作用的复合骨功能单元, 参与了 OA 的发展进程, 而不是仅由于软骨退变导致的。正常成人的关节是一种复杂的结构, AC 可以缓冲关节所承受的机械应力, 减少运动过程中的滑动摩擦, 但 SCB 同样重要——AC 的内环境稳定和完整性依赖于与 SCB 的生化和生物力学相互作用。骨 - 软骨单元 (osteochondral unit, BCU) 在结构上可分为软骨层、钙化层和软骨下骨, 软骨下骨又可分为表层的软骨下骨板以及紧邻的松质骨, 其中软骨层与钙化层之间有一明显的组织学边界为潮线, 起到连接二者的作用。

作为软组织到硬组织的过渡区, 骨软骨界面易发生“微损伤”和“神经 - 血管化”, 累积的微损伤激活骨重塑过程。研究表明, 经微损伤嵌入骨基质中的转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) - β , 在

OA 早期破骨细胞介导的重塑过程中被释放, 且 TGF - β 信号增强伴随着 SCB 的灌注异常、血管生成增强和骨髓水肿等病理改变。在此过程中, SCB 孔隙率增高, 这有助于血管和神经从 SCB 侵蚀到 AC。

Taheri 等^[26]研究发现, 在 OA 患者的软骨钙化层中分布有来自于 SCB 的微通道, 可以联通软骨与骨髓, 并且在 AC 最厚的区域, 微通道的局部密度通常最高。这表明在 OA 进展过程中, AC 与 SCB 存在异常的信号交流。研究发现来自 OA 患者 SCB 的成骨细胞可以诱导健康 AC 细胞形成促分解代谢表型, 使 MMP 家族成员表达上调, 特别是 MMP3 和 MMP13 的表达增加, ADAMTs 产生减少, 加速了 ECM 的降解^[27]。

Yan 等^[28]通过建立动物实验模型发现, SCB 局部受损后, 削弱了 SCB 吸收、分散和传递来自 AC 传导的载荷的能力。另外在受损 SCB 区域, 其血管网络遭到破坏, 降低了向软骨深层提供营养的能力。受损区域被覆软骨出现显著退化。而与之对应的骨水泥填充组在一定程度上对 AC 起到了支持作用, 缓冲了其作用力, 虽然 AC 仍然发生了退变, 但其退变程度明显低于骨缺损组。这表明在 OA 进展过程中软骨损伤与骨重塑是耦合的, 当 SCB 出现微结构的改变, 同样会造成额外的软骨损伤。

另一方面, OA 患者的关节软骨细胞也影响 SCB 的重塑, Prasad 等^[27]将正常软骨细胞与 OA 患者的软骨细胞做对照, 分别与软骨下骨细胞混合培养后发现, OA 患者的软骨细胞可显著激活细胞外信号调节蛋白激酶 1/2 (tracellular signal - regulated kinase1/2, ERK1/2) 的 MAPK 信号通路, 使软骨下骨成骨细胞的表型发生变化, 导致成骨标志物如碱性磷酸酶、骨桥蛋白、骨钙素表达显著上调, 而正常软骨细胞的条件培养液则不影响 ERK1/2 磷酸化, 且能够产生延迟成骨细胞分化的因子。这表明正常软骨细胞对软骨下骨成骨细胞分化的抑制性调节可能是调节 SCB 重塑的因素之一, 而这一机制的失调可导致骨代谢增加, 导致 SCB 结构的改变和随后的骨硬化, 这是 OA 的一个显著特征。但目前关于骨与软骨的相互作用机制尚不明确, 相关文献报道较少, 仍需要开展进一步的研究予以论证。

四、展 望

综上所述, 软骨与软骨下骨在 OA 的发展过程中并不是作为两个独立因素介导, 而是建立在二者应力学、解剖学以及生物学的共同影响下, 双向相互作用

发生改变,骨-软骨界面的异常应力分布会使上覆的软骨退化,软骨损伤反过来会影响软骨下骨的重塑。过往的研究已证实单纯的软骨修复或是软骨下骨重建并不能对延缓 OA 有明显的作用,甚至还促进了的 OA 的全面发展,而对于骨与软骨组成的骨软骨单元整体,在 OA 的发生、发展中产生的作用被严重低估,如软骨下骨异常重塑对软骨细胞基质降解之间的相关性,软骨细胞变性对软骨下骨微结构的影响及机制等尚缺乏客观的实验依据,国内外对此也鲜有报道。随着 OA 患者数量的增多以及患者的年轻化,对于 OA 治疗的需求不仅仅停留于晚期的关节置换,但遗憾的是,目前的非手术治疗只能暂时缓解症状,而手术治疗面临太多复杂的困难和局限性。但可预见的是,未来的变革性研究需要多学科共同开发具有更高临床疗效的治疗策略,笔者认为关于如何阻断或影响 AC 与 SCB 的异常信号交流途径,维持骨软骨单元的完整性,必将会为骨关节炎延缓和治疗思路提供新的方向。

参考文献

- 黎艳娜,王艺桥.我国老年人慢性病共病现状及模式研究[J].中国全科医学,2021,24(31):3955-3962,3978
- Conaghan PG, Cook AD, Hamilton JA, *et al.* Therapeutic options for targeting inflammatory osteoarthritis pain[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(6): 355-363
- Peng Z, Sun H, Bunpetch V, *et al.* The regulation of cartilage extracellular matrix homeostasis in joint cartilage degeneration and regeneration[J]. *Biomaterials*, 2021, 268: 120555
- Wang ZW, Chen L, Hao XR, *et al.* Elevated levels of interleukin-1 β , interleukin-6, tumor necrosis factor- α and vascular endothelial growth factor in patients with knee articular cartilage injury[J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7(11): 1262-1269
- Ohashi H, Nishida K, Yoshida A, *et al.* Adipose-derived extract suppresses IL-1 β -induced inflammatory signaling pathways in human chondrocytes and ameliorates the cartilage destruction of experimental osteoarthritis in rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9781
- Nambi G. Does low level laser therapy has effects on inflammatory biomarkers IL-1 β , IL-6, TNF- α , and MMP-13 in osteoarthritis of rat models-a systemic review and Meta-analysis[J]. *Lasers Med Sci*, 2021, 36(3): 475-484
- Xu F, Zhao LJ, Liao T, *et al.* Ononin ameliorates inflammation and cartilage degradation in rat chondrocytes with IL-1 β -induced osteoarthritis by downregulating the MAPK and NF- κ B pathways[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2022, 22(1): 25
- Yang CY, Chanalaris A, Troeberg L. ADAMTS and ADAM metalloproteinases in osteoarthritis-looking beyond the 'usual suspects'[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(7): 1000-1009
- Hülser ML, Luo Y, Frommer K, *et al.* Systemic versus local adipo-

kine expression differs in a combined obesity and osteoarthritis mouse model[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 17001

- Fernández-Torres J, Zamudio-Cuevas Y, Martínez-Nava GA, *et al.* Hypoxia-inducible factors (HIFs) in the articular cartilage: a systematic review[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(12): 2800-2810
- Joseph GB, Ramezanpour S, McCulloch CE, *et al.* Weight cycling and knee joint degeneration in individuals with overweight or obesity: four-year magnetic resonance imaging data from the osteoarthritis initiative[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2021, 29(5): 909-918
- Pei YA, Chen S, Pei M. The essential anti-angiogenic strategies in cartilage engineering and osteoarthritic cartilage repair[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(1): 71
- Okada K, Mori D, Makii Y, *et al.* Hypoxia-inducible factor-1 α maintains mouse articular cartilage through suppression of NF- κ B signaling[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 5425
- 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
- Malekipour F, Hitchens PL, Whitton RC, *et al.* Effects of in vivo fatigue-induced subchondral bone microdamage on the mechanical response of cartilage-bone under a single impact compression[J]. *J Biomech*, 2020, 100: 109594
- Bowes MA, McLure SW, Wolstenholme CB, *et al.* Osteoarthritic bone marrow lesions almost exclusively colocalize with denuded cartilage: a 3D study using data from the osteoarthritis initiative[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(10): 1852-1857
- O'Neill TW, Felson DT. Mechanisms of osteoarthritis (OA) pain[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2018, 16(5): 611-616
- Muratovic D, Findlay DM, Cicuttini FM, *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
- Carrino JA, Blum J, Parellada JA, *et al.* MRI of bone marrow edema-like signal in the pathogenesis of subchondral cysts[J]. *OSTeoarthritis Cartilage*, 2006, 14(10): 1081-1085
- Crema MD, Roemer FW, Zhu Y, *et al.* Subchondral cystlike lesions develop longitudinally in areas of bone marrow edema-like lesions in patients with or at risk for knee osteoarthritis: detection with MR imaging—the MOST study[J]. *Radiology*, 2010, 256(3): 855-862
- Weber A, Chan PMB, Wen C. Do immune cells lead the way in subchondral bone disturbance in osteoarthritis? [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2019, 148: 21-31
- Anwar A, Hu Z, Zhang Y, *et al.* Multiple subchondral bone cysts cause deterioration of articular cartilage in medial OA of knee: a 3D simulation study[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 573938
- Aizah N, Chong PP, Kamarul T. Early alterations of subchondral bone in the rat anterior cruciate ligament transection model of osteoarthritis[J]. *Cartilage*, 2021, 13(2_ suppl): 1322S-1333S

(下转第 38 页)

及生存时间,证明 NLRP3 及 NLRP3 炎性小体活化的标记因子 caspase - 1 可能参与了急进高原失血性休克大鼠早期肾损伤的过程,表明藏红花素抑制 NLRP3 炎性小体可能是急进高原失血性休克大鼠肾脏损伤的保护机制。所以 NLRP3 炎性小体可作为急进高原失血性休克肾损伤的治疗靶点。

综上所述,藏红花素具有抗氧化应激、抗炎、抗组胺、改善焦虑和抑郁、催眠、改善脑代谢、调节血脂、抗肿瘤、免疫调节等作用^[4]。在休克后肾保护方面可明显抑制 NLRP3 炎性小体相关的信号通路活化,并改善肾功能,提高休克大鼠生存率。所以藏红花素通过 NLRP3 炎性小体相关信号通路来介导失血性休克后肾损伤的发生、发展,并起到明显的保护作用。本研究为临床上治疗急进高原地区休克后肾脏损伤提供了新的治疗靶点和临床策略。

参考文献

- Meng XM, Mak TS, Lan HY. Macrophages in renal fibrosis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 285 - 303
- Bortolotti P, Faure E, Kipnis E. Inflammasomes in tissue damages and immune disorders after trauma[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1900
- Ni J, Jiang L, Shen G, *et al.* Hydrogen sulfide reduces pyroptosis and alleviates ischemia - reperfusion - induced acute kidney injury by inhibiting NLRP3 inflammasome[J]. *Life Sci*, 2021, 284: 119466
- Ahmed S, Hasan MM, Heydari M, *et al.* Therapeutic potentials of crocin in medication of neurological disorders[J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 145: 111739
- Yang L, Dong X. Inhibition of inflammatory response by crocin attenuates hemorrhagic shock - induced organ damages in rats[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2017, 37(7): 295 - 302
- Liu Y, Yao C, Wang Y, *et al.* Protective effect of crocin on liver function and survival in rats with traumatic hemorrhagic shock[J]. *J Surg Res*, 2021, 261: 301 - 309
- Roy M, Burggraf M, Lendemann S, *et al.* Tranexamic acid prolongs survival after controlled hemorrhage in rats[J]. *J Surg Res*, 2017, 208: 104 - 110

- 温彬. 藏红花素预处理对缺血性脑损伤大鼠海马线粒体保护作用的研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(31): 3451 - 3455
- Sarshoori JR, Asadi MH, Mohammadi MT. Neuroprotective effects of crocin on the histopathological alterations following brain ischemia - reperfusion injury in rat[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2014, 17(11): 895 - 902
- Kuo K, Palmer L. Pathophysiology of hemorrhagic shock[J]. *J Vet Emerg Crit Care: San Antonio*, 2022, 32(S1): 22 - 31
- Huang Q, Gao S, Yao Y, *et al.* Innate immunity and immunotherapy for hemorrhagic shock[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 918380
- Correa R, Silva L, Ribeiro D, *et al.* Lysophosphatidylcholine induces NLRP3 inflammasome - mediated foam cell formation and pyroptosis in human monocytes and endothelial cells[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2927
- Kelley N, Jeltama D, Duan Y, *et al.* The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3328
- Patel NM, Yamada N, Oliveira F, *et al.* Inhibition of macrophage migration inhibitory factor activity attenuates haemorrhagic shock - induced multiple organ dysfunction in rats[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 886421
- Han SJ, Lovasz M, Kim M, *et al.* P2X4 receptor exacerbates ischemic AKI and induces renal proximal tubular NLRP3 inflammasome signaling[J]. *FASEB J*, 2020, 34(4): 5465 - 5482
- Aranda - Rivera AK, Srivastava A, Cruz - Gregorio A, *et al.* Involvement of inflammasome components in kidney disease[J]. *Antioxidants*, Basel, 2022, 11(2): 246
- Liang H, Xu F, Zhang T, *et al.* Inhibition of IL - 18 reduces renal fibrosis after ischemia - reperfusion[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 879 - 889
- Su X, Liu B, Wang S, *et al.* NLRP3 inflammasome: a potential therapeutic target to minimize renal ischemia/reperfusion injury during transplantation[J]. *Transpl Immunol*, 2022, 75: 101718
- 苗雪圆, 彭清, 孙柳, 等. 细胞焦亡在脓毒症中的作用及中医药干预研究进展[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2021, 27(1): 140 - 144

(收稿日期: 2022 - 11 - 01)

(修回日期: 2022 - 11 - 24)

(上接第 11 页)

- Li Y, Liem Y, Dall'Ara E, *et al.* Subchondral bone microarchitecture and mineral density in human osteoarthritis and osteoporosis: a regional and compartmental analysis[J]. *J Orthop Res*, 2021, 39(12): 2568 - 2580
- Zuo Q, Lu S, Du Z, *et al.* Characterization of nano - structural and nano - mechanical properties of osteoarthritic subchondral bone[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17(1): 367
- Taheri S, Yoshida T, Böker KO, *et al.* Investigating the microchannel architectures inside the subchondral bone in relation to estimated hip reaction forces on the human femoral head[J]. *Calcif Tissue Int*,

2021, 109(5): 510 - 524

- Prasad I, Crawford R, Xiao Y. Aggravation of ADAMTS and matrix metalloproteinase production and role of ERK1/2 pathway in the interaction of osteoarthritic subchondral bone osteoblasts and articular cartilage chondrocytes—possible pathogenic role in osteoarthritis[J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(3): 621 - 634
- Yan D, Liu TX, Liu BY, *et al.* Effects of structural changes in subchondral bone on articular cartilage in a beagle dog model[J]. *Biomed Environ Sci*, 2017, 30(3): 194 - 203

(收稿日期: 2020 - 04 - 28)

(修回日期: 2020 - 05 - 16)