

文章编号: 1004-7220(2022)01-0001-03

# 从基质黏弹性和钙信号深入理解骨性关节炎发病机制

张全有, 陈维毅

(太原理工大学 生物医学工程学院, 太原 030024)

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2022.01.001

近年来, 科学家们普遍认为细胞外基质(extracellular matrix, ECM)力学特性是调控细胞生物学行为的一个重要影响因素。几乎所有的活组织和ECM都具有显著的黏弹性特征。大量研究证实, 细胞能够感受和响应ECM力学特性。细胞通过基于整合素的黏附、力敏感离子通道激活以及下游信号通路的激活来感受基质力学特性的变化<sup>[1]</sup>。软骨细胞周围是以VI型胶原为主、厚度约2 μm的细胞周基质(pericellular matrix, PCM), 其在软骨发育、生物物理信号转导和骨性关节炎(osteoarthritis, OA)中发挥关键作用。OA的显著特征是关节软骨受力异常引起的软骨结构改变, 其最终影响整个关节生物力学特性。关节软骨机械负荷引起一系列软骨细胞敏感的物理刺激, 其中包括PCM力学特性。早期研究已证实, 软骨细胞PCM从微/纳米尺度定义了软骨细胞生物力学和生物化学的基质微环境, 其生物物理特性调控软骨细胞与基质之间相互作用<sup>[2]</sup>。这种相互作用最终影响基因表达和蛋白合成的变化, 从而实现物理信号向软骨细胞生理响应转化这一关键力转导过程。软骨细胞与基质之间生物化学和生物物理信号的复杂相互作用决定着软骨组织的健康与疾病。OA发展涉及多种蛋白酶的分泌, 这些蛋白酶的分泌能彻底改变软骨ECM的结构和组成, 从而使ECM对机械应力和应变刺激呈现出时间依赖性的黏弹性响应。ECM黏弹性力学特性调控软骨细胞增殖、基因表达和表型<sup>[3-4]</sup>。此外, ECM黏弹性也调控着很多其他

细胞行为, 如细胞体积变化和钙信号等。然而, 软骨细胞感受基质物理特性(如基质黏弹性)并转化成细胞内信号的力转导分子机制, 目前尚不清楚。

Agarwal等<sup>[5]</sup>揭示了基质黏弹性调控健康和OA软骨细胞的一种不同形式的力转导机制。该研究团队把软骨细胞悬浮在三维海藻酸凝胶中, 探讨基质黏弹性对软骨细胞功能的影响。在慢应力松弛凝胶中, 软骨细胞关键基质分子聚集蛋白聚糖和二型胶原表达下降, 而且出现显著的促炎症表型。这种响应表明了一种稳态反馈回路, 即软骨细胞通过合成更多细胞外基质增加基质硬度; 反之, 软骨细胞通过降低基质合成和激活分解代谢途径来响应硬基质微环境。此外, 慢应力松弛凝胶还限制软骨细胞体积膨胀。深入研究证实, TRPV4离子通道调控正常软骨细胞胞内钙浓度, 而随基质黏弹性改变的胞内钙浓度调控着糖原合成激酶-3β(glycogen synthase kinase 3β, GSK3β)的活性。因此, OA软骨细胞TRPV4-GSK3β通路功能障碍使其对微环境中基质黏弹性的变化不能做出正常响应, 表明人OA软骨细胞明显丧失了这种感受基质力学特性的能力。这种缺陷意味着OA软骨细胞失去了机械力驱动稳态平衡的重要功能, 从而导致损伤软骨组织不能完全重塑。Agarwal等<sup>[5]</sup>的研究成果科学地阐述了基质黏弹性如何调控健康和疾病状态下的软骨细胞功能。

软骨细胞感受和响应基质力学微环境的生物学机制是修复损伤软骨组织和发展治疗OA新

收稿日期: 2022-02-11; 修回日期: 2022-02-14

基金项目: 国家自然科学基金项目(11872263, 11632013)

通信作者: 陈维毅, 教授, E-mail: chenweiyi@tyut.edu.cn

方法的基础。肥胖引起的慢性关节超负荷、关节创伤产生的急性超负荷和解剖异常产生的应力集中等机械力因素是引起 OA 发展的根源。目前研究者对软骨细胞感受机械力的认识 and 关注主要集中在 ECM 或软骨组织层面上,并在体外软骨细胞实验中反演这些机械力,如细胞所承受的压缩力、剪切力和牵张力等,但往往却忽略了与软骨细胞直接物理接触的 ECM(更确切的说是 PCM)所实时传递的机械力信号(动态应变、流体剪应力、基质黏弹性、拓扑、几何等物理特性)[见图 1(A)]。然而,探究健康和 OA 关节软骨 ECM(或 PCM)机械力信号对软骨细胞的调控机制,是揭开软骨生长发育和 OA 病因学神秘面纱的首要前提。尽管研究者已经熟知上述关节软骨疾病形成的机械力因素,但机械力刺激启动 OA 分解代谢和炎症通路的力转导机制却鲜有报道。Agarwal 等<sup>[5]</sup>的工作为更好理解软骨细胞感受基质力学微环境的机制以及钙信号在早期 OA 病理中的作用提供新方法和新思路,也为深入研究引起 OA 发生的各种炎症通路提供良好开端。

关节软骨细胞很多力转导通路与机械力敏感离子通道的参与密不可分[见图 1(B)]。TRPV4 和 PIEZO<sub>s</sub> 离子通道无疑是近几年软骨细胞力学生物学研究中最为活跃的两类力敏感离子通道<sup>[6]</sup>,它们在钙信号依赖性通路以及力信号相关急性事件中发挥重要作用。TRPV4 最早作为软骨细胞渗透压敏感的 Ca<sup>2+</sup> 通道被广泛研究。但后续研究表明,TRPV4 对生理动态压缩载荷也具有敏感性。TRPV4 介导的细胞内钙信号是软骨细胞内重要的力信号通路,而且参与调控 ECM 生物合成<sup>[7]</sup>。例如,鼠软骨细胞敲除 TRPV4 可导致严重 OA 状外观<sup>[8]</sup>。TRPV4 在合成代谢中的作用表明,其可能被当作 OA 治疗的靶向。生理载荷(低应变)能够激活 TRPV4 离子通道诱导软骨细胞进行合成代谢,而力敏感离子通道 PIEZO1 和 PIEZO2 参与损伤性机械刺激(超生理应变)的力转导,而且 PIEZO1 和 PIEZO2 与机械力诱导的软骨细胞死亡有关<sup>[9]</sup>。PIEZO1 和 PIEZO2 也参与软骨细胞力转导,并且与软骨细胞内几个下游过程有关,其中包括与 OA 相关的细胞周期进程<sup>[10]</sup>。

近期,力敏感 TRPV4 和 PIEZO<sub>s</sub> 离子通道在介导炎症通路中的新发现使人们对 OA 发病机理的认

识更加深入。当软骨细胞受到炎症和机械力刺激共同作用时,TRPV4 和 PIEZO<sub>s</sub> 参与力转导的过程也是各不相同,如 IL-1 $\alpha$  使软骨细胞对损伤性机械力的敏感通过 PIEZO1 力转导过程实现。PIEZO1 使软骨细胞静息 Ca<sup>2+</sup> 增加,还引起炎症启动下机械力诱导的 Ca<sup>2+</sup> 内流,但 TRPV4 和电压门控 Ca<sup>2+</sup> 通道在炎症和机械力刺激共同作用下并不发挥作用,这表明炎症引起软骨细胞对机械刺激的敏感性具有选择性。Agarwal 等<sup>[5]</sup> 也通过实验证实软骨细胞感受基质黏弹性的过程依赖于钙信号。抑制三维细胞培养中 TRPV4 介导的钙信号能使健康软骨细胞失去对基质黏弹性响应的能力。因此,钙信号不仅在软骨细胞感受基质力信号的力转导过程中至关重要,而且 TRPV4 在细胞外基质稳态中的作用也不容忽视。此外,软骨细胞感受基质力学微环境过程中,TRPV4 和 PIEZO<sub>s</sub> 启动钙信号参与软骨细胞力转导且与多个下游通路相互作用,其中包括磷脂酶 C $\gamma$ (PLC $\gamma$ )、GSK3 $\beta$  以及与 OA 相关的促分裂素原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)等通路[见图 1(B)]<sup>[6]</sup>。

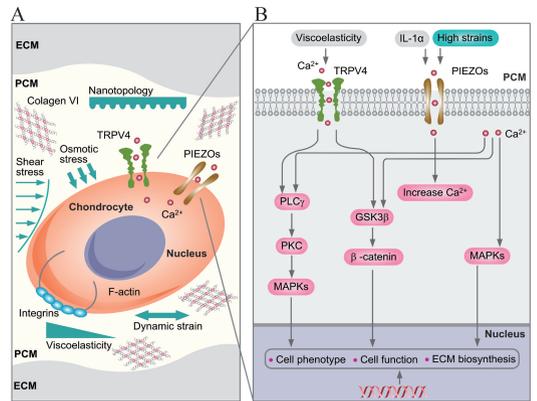


图 1 PCM 微环境中生物力学信号(A)和软骨细胞力转导(B)示意图

Fig. 1 Schematic of biomechanical cues in PCM microenvironment (A) and mechanotransduction in chondrocyte (B)

从本文对 Agarwal 等<sup>[5]</sup>工作的评述及引用的相关文献可以看出,基质微环境力学信号是维持正常关节软骨稳态的关键因素。软骨细胞感受和响应这些力学信号所表现的力学生物学行为决定着细胞表型和 OA 进程。随着后续研究对软骨细胞感受基质力学微环境的机制和信号通路的不断深入,未来软骨组织工程研究可以利用三维力敏感生物材

料反演软骨细胞基质力学微环境,从而实现 OA 和缺损软骨组织的修复。值得一提的是,当前研究主要集中在特定条件(如基质力学特性、力敏感生物材料、促炎因子、动态应变)对软骨细胞特定功能的影响和下游信号通路的调控,但忽视了这些生物学和力学信号之间的相互作用。此外,整合素  $\alpha 5 \beta 1$ 、YAP、TGF $\beta$ 、MAPKs 和 Wnt 等信号通路在软骨细胞感受基质力学微环境过程的调控机制目前还尚不明朗。已知 YAP 介导的力转导使硬基底上软骨细胞变得肥大,而 Wnt 信号通路下调能促进软骨细胞表型维持<sup>[11]</sup>。后续研究可以尝试以钙信号为纽带揭示关键力敏感离子通道(如 TRPV4 和 PIEZO<sub>s</sub>)参与调控上述信号通路的机制,这将为 OA 病理研究和靶向治疗提供新思路和新途径。

#### 参考文献:

- [ 1 ] CHAUDHURI O, COOPER-WHITE J, JANMEY PA, *et al.* Effects of extracellular matrix viscoelasticity on cellular behaviour [J]. *Nature*, 2020, 584(7822): 535-546.
- [ 2 ] 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.
- [ 3 ] LEE HP, GU L, MOONEY DJ, LEVENSTON ME, *et al.* Mechanical confinement regulates cartilage matrix formation by chondrocytes [J]. *Nat Mater*, 2017, 16(12): 1243-1251.
- [ 4 ] RICHARDSON BM, WILCOX DG, RANDOLPH MA, *et al.* Hydrazone covalent adaptable networks modulate extracellular matrix deposition for cartilage tissue engineering [J]. *Acta Biomater*, 2019, 83: 71-82.
- [ 5 ] AGARWAL P, LEE HP, SMERIGLIO P, *et al.* A dysfunctional TRPV4-GSK3 $\beta$  pathway prevents osteoarthritic chondrocytes from sensing changes in extracellular matrix viscoelasticity [J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(12): 1472-1484.
- [ 6 ] HODGKINSON T, KELLY DC, CURTIN CM, *et al.* Mechanosignalling in cartilage: An emerging target for the treatment of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18(2): 67-84.
- [ 7 ] O'CONNOR CJ, LEDDY HA, BENEFIELD HC, *et al.* TRPV4-mediated mechanotransduction regulates the metabolic response of chondrocytes to dynamic loading [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(4): 1316-1321.
- [ 8 ] CLARK AL, VOTTA BJ, KUMAR S, *et al.* Chondroprotective role of the osmotically sensitive ion channel transient receptor potential vanilloid 4: Age- and sex-dependent progression of osteoarthritis in TRPV4-deficient mice [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(10): 2973-2983.
- [ 9 ] LEE W, NIMS RJ, 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.
- [ 10 ] SUN Y, LENG P, LI D, *et al.* Mechanism of abnormal chondrocyte proliferation induced by piezo1-siRNA exposed to mechanical stretch [J]. *Biomed Res Int*, 2020; 8538463.
- [ 11 ] LEE J, JEON O, KONG M, *et al.* Combinatorial screening of biochemical and physical signals for phenotypic regulation of stem cell-based cartilage tissue engineering [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(21): eaaz5913.