

# 关节软骨生物力学与力学生物学 2022 年研究进展

张春秋, 高丽兰

(天津理工大学 天津市先进机电系统设计与智能控制重点实验室, 机电工程国家级实验教学示范中心, 天津 300384)

**摘要:** 关节软骨是动关节内骨表面具有弹性的负重结缔组织, 能提供低磨损润滑、缓冲震荡、传递载荷等支撑作用, 具有层级纤维复合结构和优异的力学性能。软骨内没有血管、神经和淋巴, 代谢缓慢, 损伤后难以实现自我修复。目前, 高发的关节炎疾病仍是基础与临床研究的一大热点。关节软骨是力学敏感组织, 力学环境影响着组织不同方向的发展。2022年, 学者们继续对关节软骨的生物力学与力学生物学开展大量研究; 对软骨形态、功能与力学状态, 以及不同条件下软骨力学状态的研究报道较多; 研究设计了一些软骨相关的动物、组织及细胞水平的加载装置, 也开展了体外及在体力学载荷下软骨退变、损伤的修复研究, 获得了重要的修复方法及手段。关节软骨的生物力学与力学生物学研究是关节炎、软骨缺损及修复的基础, 关节软骨损伤修复定量力学条件的影响还需体内和体外深入研究。

**关键词:** 关节软骨; 载荷; 关节炎; 生物力学; 力学生物学

**中图分类号:** R 318.01      **文献标志码:** A

**DOI:** 10.16156/j.1004-7220.2023.01.002

## Research Progress on Biomechanics and Mechanobiology of Articular Cartilage in 2022

ZHANG Chunqiu, GAO Lilan

(National Demonstration Center for Experimental Mechanical and Electrical Engineering Education, Tianjin Key Laboratory for Advanced Mechatronic System Design and Intelligent Control, Tianjin University of Technology, Tianjin 300384, China)

**Abstract:** As a kind of elastic load-bearing connective tissues on bone surface in dynamic joints, articular cartilage can provide low wear lubrication, shock absorption, load transfer and other supporting functions, and has hierarchical fiber composite structures and excellent mechanical properties. As an avascular and aneural tissue, the degenerated articular cartilage lacks the capability of self-healing after damage. The high incidence of arthritis is still a hot spot in basic and clinical researches. Articular cartilage is a mechanical sensitive tissue, and mechanical environment will affect the development of tissues in different directions. Extensive researches on biomechanics and mechanobiology of articular cartilage were conducted in 2022. Many studies on morphology, function and mechanical state of cartilage, as well as mechanical state of cartilage under different conditions were reported. Some cartilage-related loading devices were designed at animal, tissue and cell levels. Researches on the repair of cartilage degeneration and injury under mechanical loads were carried out *in vitro* and *in vivo*, and some important repair method and means were obtained. The biomechanical and mechanobiology research on articular cartilage is the basis of arthritis, cartilage defect and repair. The influence of quantitative mechanical conditions on the repair of articular cartilage injury needs further study *in vivo* and *in vitro*.

**Key words:** articular cartilage; loading; arthritis; biomechanics; mechanobiology

关节软骨是动关节上的主要承重部位,主要功能是以极小摩擦和磨损将软骨表面载荷均匀传递到软骨的下骨部分,对活动关节起着非常重要的支撑、保护作用。人一生中膝关节软骨要承受数百万次的周期性冲击负荷,同时伴有压缩与剪切的共同作用。

关节软骨具有层区纤维特征的结构,同时也是一种带有孔隙结构的黏弹性组织,由固体相-胶原纤维、蛋白多糖( proteoglycan, PG)和液体相-水及电解质等组成,其中固体相显微结构属于纤维增强型的复合结构。软骨的特殊结构展现了不同力学性能:双相性、渗透性、各向异性、黏弹性、层区特性等。关节软骨含有丰富的细胞外基质,主要包括 II 型胶原、PG 和透明质酸等;其形态与功能相适应,呈明显的层状结构,包括浅表层、中间层、深层和钙化层;各层胶原纤维的排列和走向,以及细胞和 PG 分布都具有随深度变化的结构特征;并且,力学环境变化会影响软骨组织的结构和功能。

关节软骨没有血管、淋巴和神经,通过力学载荷作用软骨细胞获得物质、能量和信息的传输,维持关节软骨正常生理状态。载荷作用时,软骨中液体逐渐被挤压出去;载荷除去时,软骨逐渐吸收液体恢复原来状态,这种液体的进出形成了软骨物质、能量和信息的输送。当软骨损伤后,自愈能力较差,如何有效地治疗软骨缺损等疾病成为困扰医学界的难题。关节软骨是人体的承重组织,具有结构与功能相适应的特征。力学刺激是促进关节软骨形成,保持软骨细胞正常生理表型的重要因素。在日常运动过程中,人体关节软骨对复杂的动态载荷具有高度的敏感性,以确保其能适应周围的环境。

2022 年,针对关节软骨的生物力学与力学生物学研究继续对关节软骨形态、损伤特性和表面摩擦规律进行探索,对不同运动状态、关节组织损伤、手术等引起软骨力学状态的研究也较多;同时,开展了关节软骨加载装置、体外及在体力学载荷下软骨退变、损伤修复的力学生物学研究。然而体内关节软骨力学生物学研究较少,故在体不同力学条件下软骨修复的力学生物学研究是将来重要的研究方向。

## 1 关节软骨生物力学研究

### 1.1 关节软骨形态、功能和力学状态研究

关节软骨形态、功能已经积累了大量研究。骨和软骨之间的功能关系受到力学因素的调节。关于骨形状和软骨厚度的空间分布之间的关系缺乏数据。Schneider 等<sup>[1]</sup>以 51 例年轻人的健康膝关节为对象,研究膝关节软骨厚度和骨形态的耦合变化,以及其与性别、身高、体重和年龄的函数关系。结果表明,软骨厚度和其分布与骨形态有关,随着骨骼尺寸、骨干尺寸的增加和股骨偏斜的减少,软骨厚度增加;性别和身高可以影响健康成年人膝关节的骨形态和软骨厚度,但体重和年龄没有影响(见图 1)。

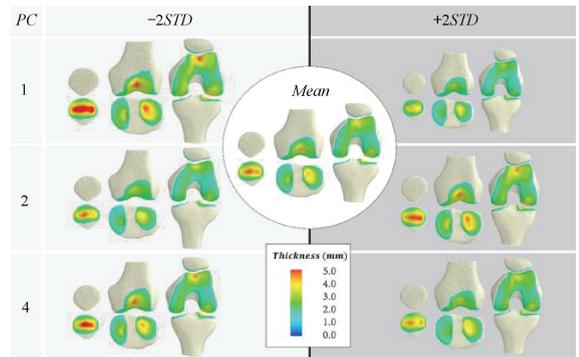


图 1 身高(PC1 和 PC2)或性别(PC4)对膝关节骨形状和软骨厚度耦合变化的影响<sup>[1]</sup>

Fig. 1 Effects of body height (PC1 and PC2) or gender (PC4) on coupled variations in bone shape and cartilage thickness<sup>[1]</sup>

关节软骨形态、结构与功能相适应,关节表面的超滑性能与其表面的高分子刷结构有关系。虽然实验表明软骨表面的高分子刷边界(polymer brush border, PBB)在调节接触间隙中的流体渗透性方面具有重要作用,但目前对关节润滑的理论认识仍然有限。Liao 等<sup>[2]</sup>建立了包含 PBB 的多尺度软骨接触模型,特别研究其对接触间隙流体渗透性的影响。当间隙尺寸小于  $1 \mu\text{m}$  时,间隙渗透率随 PG 浓度的增加呈指数下降,而 PG 浓度与间隙尺寸成反比变化;然后,将间隙渗透性引入宏观尺度软骨接触模型,将接触间隙空间和关节软骨建模为两个相互作用的孔隙弹性系统,这两种介质之间的流体

交换通过施加压力和正常通量连续性边界条件来实现。模型结果表明, PBB 可以通过增加间隙流体负载支撑来显著增强软骨润滑; PBB 的流体流动阻

力使软骨间质流体压力维持较长时间,从而减少了组织的垂直变形,可以推断 PBB 厚度的减少会损害软骨的润滑能力(见图 2)。

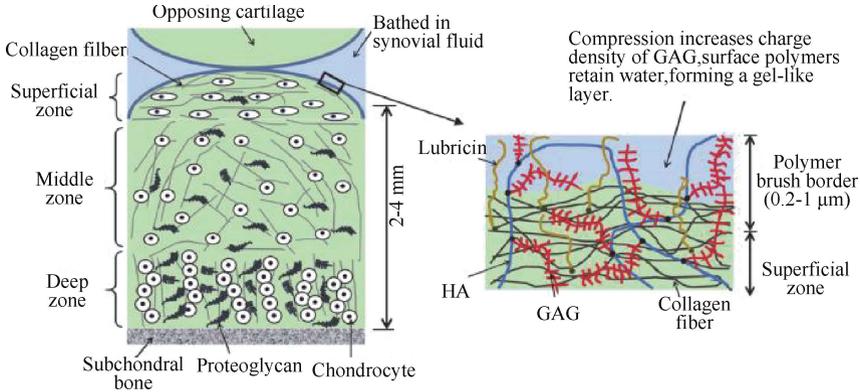


图 2 软骨结构和表面细节示意图<sup>[2]</sup>

Fig. 2 Schematic diagram showing details of cartilage structure and surface<sup>[2]</sup>

Hua 等<sup>[3]</sup>提出了一个关节软骨多尺度模型,研究在多步态循环生理载荷下髌关节软骨的长期双相行为。在多步态载荷作用期间,软骨内的间隙液体压力支撑超过 89% 负荷;当接触区域位于关节软骨中心时,从第 1 次循环到第 80 次循环,接触压力和流体压力随载荷施加逐渐增加;而当接触区域接近边缘时,这两种压力随载荷作用先急剧下降,然后缓慢下降;固体基质中的峰值应力和应变保持在较低水平,但随着加载的进行也有所增加;在生理负荷下,髌关节软骨双相行为的长期时间变化显

著。该研究的方法学在人体软骨生物力学研究和软骨构建中具有潜在的重要意义。

关节软骨的水分流失和表面缺陷极大地加剧了骨关节疾病的风险。含水量和表面缺陷对软骨力学性能的影响需要进一步考虑。Liu 等<sup>[4]</sup>采用自行研发的原位拉伸试验机研究不同含水量和微缺损下软骨的应力-应变关系和实时微观形貌变化,证实了组织的结构和渗透性是影响软骨强度和延展性的主要因素。软骨内较少的含水量会导致较低的渗透性、较高的强度和较差的塑性(见图 3)。

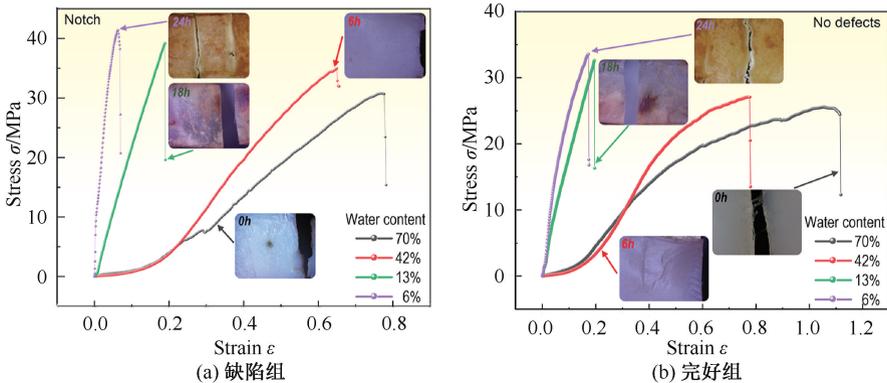


图 3 含水量不同软骨拉伸应力-应变关系<sup>[4]</sup>

Fig. 3 Tensile stress-strain relationship of cartilage with different water contents<sup>[4]</sup> (a) Defective group, (b) Defect-free group

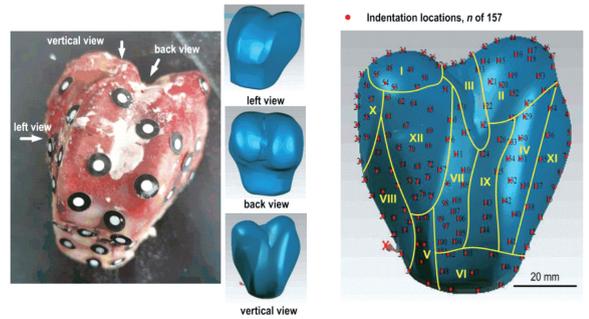
关节软骨作为一种承重结缔组织的功能主要来源于 PG 基质和抗张力胶原纤维网络之间的相互

平衡作用。这种平衡在关节疾病,如骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 时,由于 PG 和/或胶原的降解,

关节软骨会受到损害。而 PG 降解通常被认为是蛋白质的丧失,胶原蛋白的降解更为复杂,因为它可以由胶原蛋白含量的减少、纤维结构的混乱和单根胶原纤维的软化引起。全面了解 PG 和胶原网络降解的初始轨迹,可以提高找到潜在 OA 治疗解决方案的机会。Moo 等<sup>[5]</sup>基于多相混合理论,发展了考虑几何、结构、组分和特定样本的有限元模型,其中通过对多步压痕应力松弛力-时间的数值优化,估计健康和患病软骨中胶原纤维的弹性模量和 PG 承载质量。结果发现,胶原纤维的固有质量,通过其弹性模量来测量,对健康和患病的软骨保持不变;结合先前的研究结果,在 OA 早期胶原含量没有改变,但胶原纤维网络的紊乱是胶原 OA 软骨退变的第 1 种形式;PG 降解不仅涉及蛋白质丰度的损失,而且还包括剩余 PG 在产生足够渗透压时的质量。该研究阐明了 OA 发病机制,并强调软骨胶原组织的恢复是 OA 的关键医疗干预。

不规则的关节软骨形状表明了在不同区域的潜在特性差异,由于缺乏全域表面微观力学性能,限制了软骨结构失效机制的揭示,阻碍了仿生软骨的设计。Ma 等<sup>[6]</sup>根据近似曲率原理,将全区域的膝关节软骨表面合理地划分为微区域,通过深度依赖的压痕阵列,揭示了力学性能的区域依赖性差异;并且,首次通过实验获得了全域软骨结构表面的硬度和弹性模量分布;建立了软骨微观结构与性能的相关性,验证了微观结构相关的负载适应性,由于最大硬度和弹性模量的区域(髌上滑膜囊附近,承载能力最低的区域显示出胶原纤维剥离(见图 4)。

关节软骨受力时超过生理限度可引起关节软骨的损伤,这是关节炎进展过程的重要方面。本课题组开展了单轴蠕变和循环拉伸载荷下开裂关节软骨的力学特性研究<sup>[7]</sup>。结果显示,关节软骨开裂的过程可分为两个阶段,即裂纹尖端钝化阶段和裂纹扩展阶段;开裂软骨的蠕变应变随时间先快速增加,然后缓慢增加,与完整软骨相比,开裂软骨产生了更大的蠕变应变。同时,通过非线性黏弹性蠕变模型很好预测了开裂软骨的蠕变性能。在循环加载期间,开裂软骨的平均应变、颈缩程度和裂纹尖端钝化随着峰值应力的增加而增加,而随着加载频



(a) 软骨表面完整的数字模型 (b) 压痕细分微区形貌和曲率

图 4 膝关节软骨切片方法和压痕位置<sup>[6]</sup>

**Fig. 4 Methods of articular cartilage section and location of indentation<sup>[6]</sup>** (a) Digital model of the full domain knee joint cartilage surface, (b) Divided microregions for subsequent indentations dependent on the contour and curvature

率的增加而减小;裂纹尖端形态表明,循环加载导致软骨发生不可逆变形,并进一步破坏软骨的胶原纤维网络;然而,在现有试验条件下,没有观察到裂纹扩展。

生长板是一种软骨组织,其功能是延长儿童的骨骼。然而,当断裂时,生长板可能会失去这一关键功能。目前,对生长板断裂和力学生物学的研究较少。Eckstein 等<sup>[8]</sup>对 9 周龄新西兰大白兔的胫骨近端生长板进行微压痕实验,并使用线弹性模型和非线性超弹性模型,表征其力学性能的空间变化;同时,通过共聚焦荧光显微镜和拉曼光谱定位对生长板的区域结构和细胞外基质含量进行表征。比较整个生长板的力学性能和基质含量发现,蛋白聚糖含量与压缩模量相关。该研究首次在生长板软骨上采用微压痕测量了其超弹性力学性能,并且测量了上、下增厚区的力学性能。

## 1.2 关节软骨不同条件下的力学状态

肌骨系统生物力学模型具有精确的人体解剖结构和良好的生物逼真度,能够较为精准有效地描述肌骨生物力学状态、预测肌骨内部力学响应,故被广泛应用于人体肌骨系统生物力学研究、骨科疾病诊断和治疗、植入体优化设计及术前规划<sup>[9]</sup>。关节软骨的力学状态与关节的动力学、关节结构有关,特别是关节手术后关节的韧带、骨结构、软骨、半月板等组织改变影响关节软骨的受力状态,这种力学状态与软骨关节炎的发生及正常生理、退化、

变性和损伤有直接关系<sup>[10]</sup>。因此,关节软骨在不同动力学、关节手术后的力学状态需要被确定。

Wang 等<sup>[11]</sup>针对肌肉骨骼多体系统,开展了人体正逆动力学建模框架研究,提出一种综合模拟方法,以满足估计脚底反作用力、肌腱弹性和肌肉力优化的要求。首先,通过静态优化算法解决肌肉力问题,并将获得的肌肉激活量作为初始值进一步模拟;然后,由肌肉肌腱平衡方程和逆动力学计算的关节扭矩的误差来进行扭矩跟踪程序;再次,通过最小化由肌腱平衡方程和逆动力学计算的关节力矩的误差来进行扭矩跟踪程序。该模拟框架提供了一种预测关节扭矩、肌肉肌腱力和肌肉激活的可靠方法,有助于理解正常和病理步态的生物力学。

肌肉力对关节接触力的研究可以帮助评估肌肉功能,同时有利于关节损伤预防、步态障碍治疗和关节置换术规划。有一些肌肉在站姿阶段对关节施加负荷。在跑步和步行站姿阶段,对关节负荷有贡献的单个肌肉功能的分布模式可能会显著不同。Xiong 等<sup>[12]</sup>基于“步态-肌肉骨骼系统-有限元”的综合建模方法,分析髋关节动力学特性及整个步态周期内髋关节接触应力的变化。结果显示,髋关节反作用力的最大值为 2.9 倍体重,出现在站立阶段的终点末端,双峰出现在初始接触阶段和站立阶段的终点末端。在 1 个步态周期内,髋臼接触应力主要分布在髋臼圆顶和股骨头顶部的前外侧区域。髋臼接触面积在 293.8~998.4 mm<sup>2</sup> 之间;而最大的接触面积出现在步态的中段或步态的负载反应阶段,髋臼的最大接触应力达到 6.92 MPa。基于人体步态轨迹及其 CT 图像,可以实现个性化模拟建模,受试者特定的步态与肌肉的逆向动态分析相结合,为有限元模拟提供预处理参数更准确的髋关节生物力学分析。Shih 等<sup>[13]</sup>通过整合步态分析数据与有限元分析,建立下肢三维肌肉骨骼模型,获得肌肉骨骼下肢的全场位移和应力分布,较准确模拟了人体下肢自然运动步态周期中的四肢位移,以及下肢的高骨应力区域。结果表明,此肌肉骨骼下肢模型可研究未来骨折风险或关节疾病时下肢的生物力学特性。

膝关节的稳定性比较复杂,韧带、半月板、下肢力线、不同运动状态都影响膝关节的稳定<sup>[14]</sup>。膝盖是世界上人体最复杂的关节之一,其三维运动包括

胫骨的旋转和移位以及股骨髁的滚动,周围的韧带和肌腱使膝关节在静态和动态状态下保持稳定。Wu 等<sup>[15]</sup>利用有限元技术分析膝关节外侧复合体不同损伤对关节稳定的影响,通过在胫骨上施加 1 150 N 压缩负荷和 134 N 前部负荷,模拟腓肌腱、外侧副韧带组成韧带和腓韧带的不同断裂损伤。结果表明,膝关节在不同运动方向发生较大位移。Ma 等<sup>[16]</sup>采用有限元技术研究内侧单室膝关节置换术中不同冠位股骨假体的生物力学效应。结果显示,高分子假体上表面和松质骨表面上的应力随着股骨假体外翻/内翻的增加而增加,并且在假体平移过程中应力逐渐增加,压力变化在外翻和平移过程中更为重要;然而,软骨表面的应力在内翻至外翻和平移过程中下降;股骨假体冠状面倾斜超过 6° 可能会显著增加假体表面的应力,而内翻超过 6° 则可能显著增加软骨表面的应力。对于位于股骨远端的股骨假体位置股骨髁,建议放置在中心。

在站立、单腿冲刺、站立阶段的步态等日常活动的生理负荷下,可以观察到软骨的蠕变变形。如果不能及时完全恢复,可能会引起软骨不可逆的损伤,并进一步导致早期 OA。本课题组对 18 头公牛的 36 个十字形样本进行单轴和双轴蠕变实验,建立黏弹性本构模型,对其蠕变恢复行为进行预测<sup>[17]</sup>。结果表明,蠕变应变及其 3 个分量,即瞬时弹性应变、延迟弹性应变和黏性流动应变随应力水平的增加或双轴应力比的减小而增大。与单轴蠕变-恢复相比,双轴蠕变-恢复时,蠕变应变较小,蠕变应变恢复速度较快,残余应变较小。此外,所建黏弹性模型可以很好预测软骨的蠕变-恢复行为。

Santos 等<sup>[18]</sup>使用低能量力学冲击在软骨胶原网络中制造微米级裂纹;然后,跟踪模拟 12 000 步步行的循环压缩后微裂纹的扩展,并且探讨加入京尼平对软骨裂纹产生及扩展的影响。该研究制备了 49 个全层圆柱形的骨软骨标本,在力学治疗之间加入 1~2 个剂量的京尼平,即单一的低能量学冲击产生微裂纹和非围限循环压缩载荷扩展微裂纹,测量量化形态(长度、宽度和深度)的变化和微裂纹的角度,并使用单独的混合回归模型来评估京尼平处理对力学诱导的微裂纹的影响。结果显示,京尼平处理的标本在力学冲击后出现明显的微裂纹。两剂量京尼平能引起更长更宽的微裂纹。

在 OA 中已经观察到软骨下骨结构的改变。然而,尚不清楚早期 OA 变化如何影响骨软骨单元的力学(应力和应变)。为了探究软骨下骨结构和力学性能对骨软骨单元力学的影响,Orava 等<sup>[19]</sup>建立了压痕蠕变载荷下骨软骨单元有限元模型,考察下骨体积分数、厚度及模量变化对骨软骨单元力学性能的影响。结果显示,这些变化对于骨软骨界面力学有一定的影响,但对于软骨组织的力学性能影响甚小。

关节软骨是一种空间异质性、类似水凝胶,具有高流体体积分数。虽然能量耗散在延迟软骨损伤的背景下很重要,但有关关节软骨在不同渗透压和黏度下介质平衡的动态行为,尚不清楚。Hwang 等<sup>[20]</sup>研究了软骨样本被压缩到不同的偏移应变水平,在低(1 Hz)和高(75~300 Hz)频率下的动态模量和相移。结果发现,在低频和高频下,溶液渗透压和黏度的增加分别导致更大的能量耗散和动态模量的降低;不同渗透压引起的力学性能变化可能是由于组织内渗透性和流体体积分数的变化。溶液黏度的影响很可能是由于固-流体界面上的摩擦相互作用,影响了能量耗散。这些发现突出了组织液对组织能量耗散能力的意义,可以影响软骨损伤的发生。

## 2 关节软骨力学生物学研究

生物力学的研究已经从器官组织水平深入到细胞分子、基因水平,由此产生了力学生物学的研究。力学生物学的问题包括外力或者肌肉如何传导至组织内、细胞如何感受力学信号、力学信号如何刺激细胞的表达和分化。关节软骨的力学生物学研究主要包括加载装置研究、体外及在体力学载荷下软骨退变、损伤的修复研究。

### 2.1 软骨力学生物学研究的加载装置

关节软骨构建中有较多力学加载类型的生物反应器,常见组织水平的加载方式主要有拉伸加载、压缩载荷、液体压力以及灌流剪切加载。Hui 等<sup>[21]</sup>提出一种全新的“关节运动”装置,用于体外关节应力对软骨组织影响的研究。关节运动装置能够实现关节伸屈运动,可以定量给出膝关节上的剪切反作用力和轴向压力反作用力,并对整个小鼠膝关节(即膝关节)进行培养研究。

力学载荷是体内成功再生软骨的最重要因素之一。鉴于此,一些学者对于体内关节软骨非生理加载的力学生物学装置进行研发。Li 等<sup>[22]</sup>研制了膝关节加载装置,可以对膝关节施加正弦波的动态循环载荷。结果显示,当施加峰值载荷为 1 N、频率为 5 Hz,加载 2 周后,力学刺激通过促进间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的迁移和成软骨分化,修复了软骨缺损。采用联合加载模式,即动态横向对肘部、膝盖和脚踝等滑膜关节进行加载,认为力学载荷导致循环髓内压力变化,驱动液体振荡流动与骨小管内的分子输运。

目前,对于细胞加载的生物反应器主要有流体剪切和液体压力,近期也出现了细胞直接的固体压力加载装置。Onal 等<sup>[23]</sup>综述了基于微器件的活细胞力学压缩的研究进展。压缩应力对于细胞生长、分化、迁移和侵袭起着重要作用,固体应力可以通过从外部引入静态或动态压缩,研究细胞响应和力学诱导细胞形态和行为的变化;微流体是一种有用的工具,芯片上培养系统中模拟体内微环境可以在空间和时间上控制应用;微流体系统可在 2D 和 3D 培养模型中对单个细胞施加压缩力。目前越来越多的学者开展基于微流体的柔性微器件开发,并用于活细胞功能性压缩,该器件可以实现细胞的实时压缩。

### 2.2 体外力学生物学研究

尽管现代医学有多种治疗的新技术、新方法,但对于软骨组织的缺损修复总体疗效普遍不令人满意。关节软骨损伤后的再生修复成为临床医学的巨大挑战,也是再生医学研究的热点之一。随着细胞生物学和组织工程学的迅猛发展,用组织工程技术体外构建具有生物学特征和功能的软骨组织,成为解决这一难题最有希望的方法。目前,国内外学者采用组织工程技术修复软骨缺损取得了一定的进展。

Gu 等<sup>[24]</sup>通过酶促交联后的冷冻干燥法制备了一种独特的基于再生丝素纤维的多孔支架,该支架具有良好的孔隙尺寸、力学性能及细胞相容性;并进行阶梯式动态静压(dynamic hydrostatic pressure, DHP)下体外组织工程软骨的培养和体内动态负荷微环境对软骨再生的影响。与传统静态培养相比,DHP 能明显促进软骨细胞生长和软骨特异性基质

沉积;与体内无载荷微环境相比,相应的动态负荷微环境显著改善软骨再生,表现出明显的软骨腔隙结构和新形成的软骨组织。该研究结果揭示了基于复合支架的体内外动态力学刺激对增强软骨再生的作用。

本课题组在 10% 压缩载荷下对软骨细胞/支架复合物进行成熟构建,然后将构建的组织植入体内软骨缺损处进行修复,并对其再生进行评估<sup>[25]</sup>(见图 5)。3D 打印了丝素蛋白/II 型胶原支架,并测试发现支架具有良好的孔隙率、降解性、力学性能及生物相容性能,可以满足关节软骨缺损修复的目标。通过对体外细胞/支架复合体施加不同幅值的动态压缩载荷进行培养,发现 10% 压缩应变是最佳的体外压缩载荷,在体外最佳压缩负荷下软骨细胞可以在支架上快速增殖和生长,培养物可以获得更好的“成熟”。体外培养的软骨细胞/支架复合物可以有效改善体内软骨缺损的修复效果。

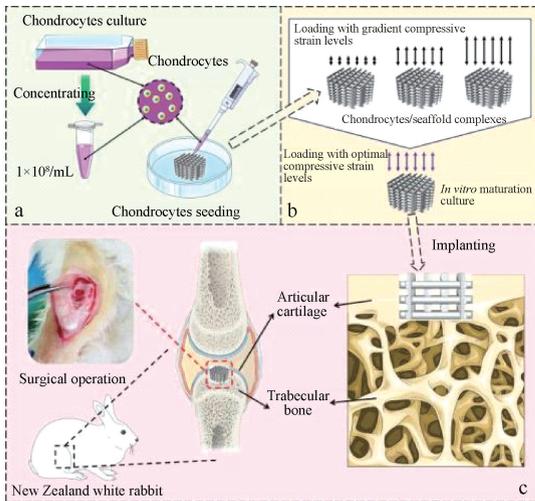


图 5 体外压缩载荷下促进组织再生的成熟人工软骨培养及关节软骨缺损修复过程示意图<sup>[25]</sup>

Fig. 5 Schematic diagram of mature artificial cartilage construction under *in vitro* compressive loading to promote tissue regeneration<sup>[25]</sup>

注:a、b、c 分别为接种软骨细胞进入支架、在体外压缩载荷下构建成熟的人工软骨、成熟软骨细胞/支架的植入缺损示意图。

脱细胞细胞外基质 (decellularized extracellular matrix, dECM) 具有较强的生物相容性和生物活性,被考虑作为一种适用于组织工程应用的天然支架。胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1,

IGF-1) 和力学压缩都能刺激软骨 ECM 产生,调节力学特性和基因表达。Sani 等<sup>[26]</sup>的研究旨在通过软骨 dECM、IGF-1 和力学刺激,在仿生条件下暴露软骨细胞,制造高质量的可塑人工软骨。在这项研究中,设计了 1 个特别的生物反应器,应用动态力学刺激 (10% 应变, 1 Hz, 12 周, 3 h/d) 对添加/不添加 IGF 的软骨细胞/支架复合物进行加载。结果显示,力学刺激对细胞活力和增殖没有不良影响;然而,它提高了软骨生成标志物如 II 型胶原 (collagen type II alpha 1, COL2A1)、agrgcan (ACAN) 和蛋白聚糖-4 (Prg-4) 的表达,并降低了基质金属蛋白酶-3 (matrix metalloproteinase-3, MMP-3) 表达;力学刺激也促进了更多的糖胺聚糖 (glycosaminoglycan, GAG) 产生,并产生更多排列的纤维,这些可以提高人工软骨的杨氏模量。尽管 IGF-1 在新软骨的发育过程中表现出一定程度的改善,但它不如力学刺激有效;压缩和 IGF-1 对提高 COL2A1 水平有协同作用,但对其他因素没有协同作用。对可塑软骨 dECM 进行力学刺激是一种制造高功能人工软骨的好技术。

Hui 等<sup>[21]</sup>采用“关节运动”装置研究了高糖水平和力学应力对关节软骨破坏的效果。体外将整只小鼠的膝关节置于 1 个封闭的培养基室中,以 0.5 Hz、8 h/d、持续 7 d 的动态应力加载于腿部,同时给与不同水平的葡萄糖作用。结果显示,通过补充培养基或关节内注射 GAG 实现高血糖,使得关节软骨中的聚集蛋白聚糖含量降低;此外,高血糖水平使 II 型胶原含量略有降低。高水平的葡萄糖和动态应力耦合作用,引起关节软骨 GAG 的降低和聚集蛋白聚糖的降解,这些研究有利于揭示 OA 的发病机制。

### 2.3 在体力学生物学研究

在体条件下软骨力学生物学研究较难精准确定关节的力学状态,根据现有人体正常生活或动物自由活动力学条件下研究的成果,获得合理的载荷范围作用将有益于软骨损伤的修复。

OA 是人类面临的主要健康问题之一,其特征是进行性软骨退化。大量文献介绍了使用关节软骨来源的软骨祖细胞进行软骨修复的可能性,来自体外和体内的研究都显示有积极效果<sup>[27]</sup>,但修复软骨缺损时力学条件不是很明确。

Li 等<sup>[22]</sup>通过动态横向对 OA 小鼠膝关节加载,

评估了力学加载通过促进干细胞募集对退变软骨的修复效果。结果表明,接受力学负荷的 OA 小鼠表现出抗软骨损伤的特性,与 OA 组相比,力学负荷促进了 Piezo1 的表达,通过 SDF-1/CXCR4 轴促进了 Piezo1 的表达,通过 SDF-1/CXCR4 轴促进干细胞

的迁移;负载通过促进内源性干细胞的迁移和软骨分化促进软骨生成,增强合成代谢活性,从而修复软骨。由力学传导机制图可见,力学负载通过 Piezo1,招募内源性干细胞,促进软骨分化(见图 6)。

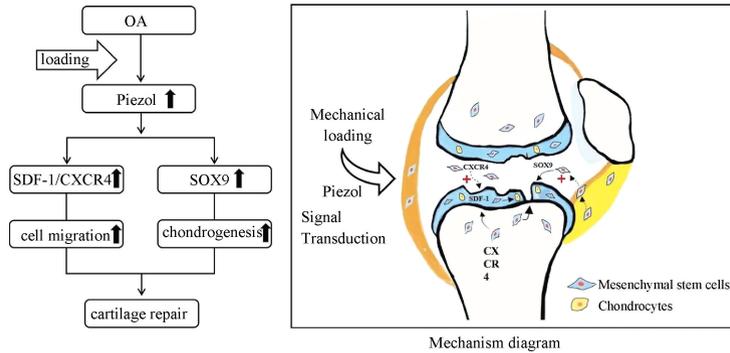


图 6 力学传导机制图<sup>[22]</sup>

Fig. 6 Mechanism diagram of mechanical conduction<sup>[22]</sup>

膝关节的力学负荷会导致不同的反应,这取决于组织(韧带、肌腱、半月板、软骨和骨骼)的局部能力以及这些组织随后如何在分子和细胞水平上适应该负荷。Logerstedt 等<sup>[10]</sup>综述了不同的负荷机制,这些机制可能会导致膝盖过度负荷,从而导致韧带、肌腱、半月板和软骨损伤或适应不良。在儿童和青少年训练中过度运动伤害很常见,这种负荷力大小、持续时间、频率等超过了正常生理范围,将扰乱于骺复合体的生长,这些损伤将会产生骨骼生长障碍和肢体畸形的可能性<sup>[28]</sup>。为了避免运动不足或过度运动的可能性,有必要对所施加的力进行量化。Alonso 等<sup>[29]</sup>提出了骨骼生长板力学生物学效应的现象学模型,该模型包含力学负荷对生长方向、生长速率和骨化速度的影响,还允许评估瞬态效应的发生;模型描述了在各种力学负载条件下骨生长的能力,预测的骨骺生长板厚度的变化以及纵向生长速度与施加静态张力或压缩的实验一致。关节不稳是引起关节炎疾病的重要原因之一<sup>[30]</sup>。通过手术切除内侧半月板和内侧副韧带形成大鼠膝关节 OA 是常用造模方法<sup>[31]</sup>。关节相关组织的改变影响了关节软骨承受的力学条件,最终导致 OA。

另外,康复力学生物学也需要大量研究。康复的主要目标是最大限度地提高患者在当前功能水平下对运动的反应,同时最大限度地降低愈合组织

再次受伤的风险。临床医生应清楚了解特定的损伤组织,康复应以组织愈合约束、膝关节复合体和下肢生物力学、神经肌肉生理学、涉及负重和非负重条件的任务特定活动以及训练原则的知识为基础。

目前需要提供一个有效软件用于根据康复过程中膝盖特定结构的力学负荷来规定锻炼、功能活动和活动任务的负荷进度;临床医生可以使用各种负荷干预来产生身体压力,以解决身体功能、身体损伤、活动限制和参与限制;通过修改力学负荷大小、频率和方向,临床医生可以改变组织适应性,促进运动学习,并修复相应的身体损伤;另外,还可以提供不同的载荷,通过力学传递和特殊性在组织上产生可变的拉伸、压缩和剪切变形,可以促进组织适当的应力适应,以提高组织容量和损伤耐受性。同时,监测膝关节康复训练负荷,以评估膝关节对力学负荷的反应,避免过度力学负荷,并有助于最佳康复<sup>[10]</sup>。

### 3 总结

膝骨关节炎是一种流程度较高的膝关节退行性疾病,主要以膝关节软骨的变性、破坏及关节周围骨质增生为特点。随着国内社会老龄化的加剧,膝骨关节炎的发病率每年以惊人速度增长,而终末期膝骨关节炎患者往往需要行膝关节置换治

疗,这将给社会医疗带来沉重的负担。关节软骨是一种无血管且柔韧的结缔组织,位于活动关节的骨表面。对于长期从事体力活动的年轻人或老年人的膝关节会出现不同程度的软骨退变或损伤、破坏。目前,临床上治疗关节炎软骨缺损的传统方法较多;结合生长因子、MSCs 和新的生物材料,包括 3D 打印、梯度水凝胶<sup>[31-34]</sup>等较新的治疗技术也在逐渐进入临床;另外,通过关节炎作用靶点的前沿探索也在陆续开展<sup>[35-36]</sup>。

关节炎治疗、关节软骨缺损修复、康复及维护都需要医工交叉深入研究,充分考虑关节软骨生物力学功能特性和力学生物学规律,才能较好地修复关节软骨。关节软骨的生物力学与力学生物学研究是关节炎、软骨缺损、修复的基础,关节软骨损伤修复定量力学条件的影响还需体内和体外深入研究。

#### 参考文献:

- [ 1 ] SCHNEIDER MT, ROOKS N, BESIER T. Cartilage thickness and bone shape variations as a function of sex, height, body mass, and age in young adult knees [J]. *Sci Rep*, 2022, 12: 11707.
- [ 2 ] LIAO J, SMITH DW, MIRAMINI S, *et al.* Investigation of role of cartilage surface polymer brush border in lubrication of biological joints [J]. *Friction*, 2022, doi: 10.1007/s40544-020-0468-y.
- [ 3 ] HUA X, SHU L, LI J. Multiscale modelling for investigating the long-term time-dependent biphasic behaviour of the articular cartilage in the natural hip joint [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2022, 21: 1145-1155.
- [ 4 ] LIU JZ, XU ST, MA ZC, *et al.* Water loss and defects dependent strength and ductility of articular cartilage [J]. *J Mater Res Technol*, 2022, 21: 1714-1723.
- [ 5 ] MOO EK, EBRAHIMI M, SIBOLE SC, *et al.* The intrinsic quality of proteoglycans, but not collagen fibres, degrades in osteoarthritic cartilage [J]. *Acta Biomater*, 2022, 153: 178-189.
- [ 6 ] MA ZC, HUANG B, LIU DN, *et al.* Full domain surface distributions of micromechanical properties of articular cartilage structure obtained through indentation array [J]. *J Mater Res Technol*, 2022, 17: 2259-2266.
- [ 7 ] SI Y, TAN Y, GAO L, *et al.* Mechanical properties of cracked articular cartilage under uniaxial creep and cyclic tensile loading [J]. *J Biomech*, 2022, 134: 110988.
- [ 8 ] ECKSTEIN KN, THOMAS SM, SCOTT AK, *et al.* The heterogeneous mechanical properties of adolescent growth plate cartilage: A study in rabbit [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2022, 128: 105102.
- [ 9 ] 宫赫,张萌,邹姗姗. 肌骨系统生物力学建模 2021 年研究进展[J]. *医用生物力学*, 2022, 37(1): 18-26.  
GONG H, ZHANG M, ZOU S. Research advances in musculoskeletal biomechanical modeling in 2021 [J]. *J Med Biomech*, 2022, 37(1): 18-26.
- [10] LOGERSTEDT DS, EBERT JR, MACLEOD TD, *et al.* Effects of and response to mechanical loading on the knee [J]. *Sports Med*, 2022, 52(2): 201-235.
- [11] WANG XY, GUO JQ, TIAN Q. A forward-inverse dynamics modeling framework for human musculoskeletal multibody system [J]. *Acta Mechanica Sinica*, 2022, 38(11): 522140-522141.
- [12] XIONG B, YANG P, LIN T, *et al.* Changes in hip joint contact stress during a gait cycle based on the individualized modeling method of " gait-musculoskeletal system-finite element" [J]. *J Orthop Surg Res*, 2022, 17: 267.
- [13] SHIH KS, HSU CC. Three-dimensional musculoskeletal model of the lower extremity: Integration of gait analysis data with finite element analysis [J]. *J Med Biol Eng*, 2022, 42: 436-444.
- [14] IVO R, RODRIGUES DSM, FILIPE M, *et al.* On the modeling of biomechanical systems for human movement analysis: A narrative review [J]. *Arch Comput Methods Eng*, 2022, 29: 4915-4958.
- [15] WU CC, YE LM, LI XF, *et al.* Sequential damage assessment of the posterolateral complex of the knee joint: A finite element study [J]. *J Orthop Surg Res*, 2022, 17(1): 185.
- [16] MA P, MUHEREMU A, ZHANG S, *et al.* Biomechanical effects of fixed-bearing femoral prostheses with different coronal positions in medial unicompartmental knee arthroplasty [J]. *J Orthop Surg Res*, 2022, 17(1): 150.
- [17] GAO L, LIU G, TAN Y, *et al.* Creep-recovery behaviors of articular cartilage under uniaxial and biaxial tensile loadings [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 10: 1085062.
- [18] SANTOS S, NEU CP, GRADY JJ, *et al.* Genipin does not reduce the initiation or propagation of microcracks in collagen networks of cartilage [J]. *Osteoarthr Cartil Open*, 2022, 4(1): 100233.
- [19] ORAVA H, HUANG L, OJANEN SP, *et al.* Changes in subchondral bone structure and mechanical properties do not substantially affect cartilage mechanical responses – A finite element study [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2022, 128: 105129.
- [20] HWANG JW, CHAWLA D, HAN G, *et al.* Effects of solvent osmolarity and viscosity on cartilage energy

- dissipation under high-frequency loading [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2022, 126: 105014.
- [21] HUI MINGALONE CK, NEHME CR, CHEN Y, *et al.* A novel whole "Joint-in-Motion" device reveals a permissive effect of high glucose levels and mechanical stress on joint destruction [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, doi: 10.1016/j.joca.2022.10.018.
- [22] LI J, WANG X, LI X, *et al.* Mechanical loading promotes the migration of endogenous stem cells and chondrogenic differentiation in a mouse model of osteoarthritis [J]. *Calcif Tissue Int*, 2022, doi: 10.1007/s00223-022-01052-1.
- [23] ONAL S, ALKAISI MM, NOCK V. Microdevice-based mechanical compression on living cells [J]. *iScience*, 2022, 25(12): 105518.
- [24] GU MJ, FAN SN, ZHOU GD, *et al.* Effects of dynamic mechanical stimulations on the regeneration of *in vitro* and *in vivo* cartilage tissue based on silk fibroin scaffold [J]. *Compos Part B-Eng*, 2022, 235: 109764.
- [25] LIN XL, GAO LL, LI K, *et al.* Construction and tissue regeneration evaluation for mature chondrocyte/scaffold complex under optimal compression loading [J]. *Mater Design*, 2022, 224: 111276.
- [26] SANI M, HOSSEINIE R, LATIFI M, *et al.* Engineered artificial articular cartilage made of decellularized extracellular matrix by mechanical and IGF-1 stimulation [J]. *Biomater Adv*, 2022, 139: 213019.
- [27] VINOD E, PADMAJA K, RAMASAMY B, *et al.* Systematic review of articular cartilage derived chondroprogenitors for cartilage repair in animal models [J]. *J Orthop*, 2023, 35: 43-53.
- [28] CAINE D, MEYERS R, NGUYEN J, *et al.* Primary periphyseal stress injuries in young athletes: A systematic review [J]. *Sports Med*, 2022, 52(4): 741-772.
- [29] ALONSO G, YAWNY A, BERTOLINO G. How do bones grow? A mathematical description of the mechanobiological behavior of the epiphyseal plate [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2022, 21(5): 1585-1601.
- [30] ESDAILLE CJ, UDE CC, LAURENCIN CT. Regenerative engineering animal models for knee osteoarthritis [J]. *Regen Eng Transl Med*, 2022, 8: 284-297.
- [31] CHILBULE SK, RAJAGOPAL K, WALTER N, *et al.* Role of WNT agonists, BMP and VEGF antagonists in rescuing osteoarthritic knee cartilage in a rat model [J]. *Indian J Orthop*, 2022, 56(1): 24-33.
- [32] ZHOU L, GUO P, D'ESTE M, *et al.* Functionalized hydrogels for articular cartilage tissue engineering [J]. *Engineering*, 2022, 13: 71-90.
- [33] YANG Y, ZHENG W, TAN W, *et al.* Injectable MMP1-sensitive microspheres with spatiotemporally controlled exosome release promote neovascularized bone healing [J]. *Acta Biomater*, 2022, 157: 321-336.
- [34] CAO D, DING J. Recent advances in regenerative biomaterials [J]. *Regen Biomater*, 2022, 9: rbac098.
- [35] ZHANG Y, LI S, JIN P, *et al.* Dual functions of microRNA-17 in maintaining cartilage homeostasis and protection against osteoarthritis [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2447.
- [36] 卢启贵, 谢平金, 罗臻, 等. MicroRNA-20b-5p 对早期膝关节炎模型大鼠软骨和软骨下骨血管新生的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(29): 4658-4665.