

骨关节炎中软骨细胞与成骨细胞的协调作用

陈浙南¹, 何磊^{2*}

¹绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴

²绍兴市人民医院骨科, 浙江 绍兴

收稿日期: 2026年3月8日; 录用日期: 2026年4月2日; 发布日期: 2026年4月10日

摘要

为明确骨关节炎(OA)进程中软骨细胞与成骨细胞的病理协调机制, 本文整合软骨细胞异常活化、成骨细胞表型重塑、软骨-骨细胞串扰、代谢重编程的作用机制, 梳理Wnt/ β -catenin、NF- κ B、TGF- β 1、Hedgehog等关键信号通路在软骨基质降解与骨重塑中的作用; 分析软骨下骨板孔隙增加、血管侵入等结构改变介导的分子通讯; 解析成骨细胞诱导软骨细胞糖酵解增强、软骨细胞Hedgehog信号上调成骨细胞骨保护素(OPG)的实验证据。软骨细胞与成骨细胞通过信号分子、代谢重编程、结构通道形成恶性循环, 驱动关节退变, 靶向细胞间通讯节点、代谢干预能够为OA提供新型治疗策略。

关键词

骨关节, 软骨细胞, 成骨细胞, 协调作用

The Coordinated Role of Chondrocytes and Osteoblasts in Osteoarthritis

Zhenan Chen¹, Lei He^{2*}

¹Medical College, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²Department of Orthopedics, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Zhejiang

Received: March 8, 2026; accepted: April 2, 2026; published: April 10, 2026

Abstract

To clarify the pathological coordination mechanism between chondrocytes and osteoblasts during the progression of Osteoarthritis (OA), this paper integrates mechanisms involving abnormal activation of chondrocytes, osteoblast phenotype remodeling, cartilage-bone cell crosstalk, and metabolic reprogramming. Key signaling pathways such as Wnt/ β -catenin, NF- κ B, TGF- β 1, and Hedgehog are

*通讯作者。

文章引用: 陈浙南, 何磊. 骨关节炎中软骨细胞与成骨细胞的协调作用[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 2266-2272.

DOI: 10.12677/acm.2026.1641474

reviewed in terms of their roles in cartilage matrix degradation and bone remodeling. The study analyzes molecular communication mediated by structural changes, including increased subchondral bone plate porosity and vascular invasion. Experimental evidence is discussed showing that osteoblasts induce enhanced glycolysis in chondrocytes, while upregulated Hedgehog signaling in chondrocytes stimulates osteoblast production of Osteoprotegerin (OPG). Chondrocytes and osteoblasts form a vicious cycle through signaling molecules, metabolic reprogramming, and structural channels, driving joint degeneration. Targeting intercellular communication nodes and metabolic interventions may provide novel therapeutic strategies for OA.

Keywords

Joints, Chondrocytes, Osteoblasts, Coordinated Interaction

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

关节软骨与软骨下骨是动态功能单元, 在病理状态下, 生物力学失衡、炎症微环境、血管异常侵入等因素促使两类细胞在可溶性因子、外泌体、骨板微孔等结构通道发生异常[1]。本文立足全关节视角, 梳理软骨细胞、成骨细胞在 OA 中的病理互作网络, 旨在突破单一靶点治疗局限、发展关节整体干预策略。

2. 骨关节炎中软骨细胞与成骨细胞的病理机制

2.1. 软骨细胞异常活化与基质降解机制 1~10

软骨细胞的异常活化呈现多通路协同调控的特征, 骨关节炎(OA)患者关节软骨、血清中 KIAA1199 表达升高, 聚集蛋白聚糖(aggreacan)和II型胶原表达回升。Wnt/ β -catenin 通路分子 β -catenin 的核转位足以触发软骨退化性变, Wnt 家族的其他成员也参与异常活化, 能直接下调软骨细胞增殖, 抑制II型胶原的表达[2]。辅激活子相关精氨酸甲基转移酶 1 (CARM1)在 OA 软骨中表达上调, 与细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2)直接结合, 促进其磷酸化, 驱动分解代谢酶表达、诱发软骨细胞凋亡[3]。软骨细胞的免疫反应异常中, 病理状态下胞质内线粒体双链 RNA (mt-dsRNA)蓄积, 可激活线粒体抗病毒信号蛋白(MAVS), 随后经过核因子 κ B (NF- κ B)信号通路诱导 MMP3 与 MMP13 的表达[4]。软骨细胞内转录因子 ZBTB20 的活性受大肿瘤抑制激酶 1 (LATS1)调控, ZBTB20 激活会抑制磷酸酶与张力蛋白同源物(PTEN)表达, 激活 NF- κ B 信号通路扰乱基质稳态[5]。细胞器功能障碍亦被卷入异常活化进程, OA 软骨中线粒体融合蛋白 2 (MFN2)表达降低导致线粒体碎片化, 破坏了其与内质网间的交互及钙离子稳态, 加剧细胞衰老。

细胞外基质的降解由多酶协同网络执行, MMP-13 酶能降解II型胶原, 还可切割蛋白聚糖分子。研究显示, 白细胞介素-1 β (IL-1 β)刺激能直接诱导软骨细胞 MMP-13、ADAMTS-4、ADAMTS-5 的 mRNA 表达上调, 导致基质失染、降解, 酸敏感离子通道 1a (ASIC1a)被细胞外酸环境或 IL-1/6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)激活后, 会提升软骨细胞中 MMP3/13 和 ADAMTS5 的 mRNA 表达[16]。前列腺素 E2 (PGE2)经过其 EP2 和 EP4 受体, 能与 IL-1 产生协同作用, 上调诱导型一氧化氮合酶(iNOS)等炎症介质的表达, 加剧分解代谢。软骨细胞的异常活化通路与基质降解网络存在大量交汇点, 形成正反馈循环[7]。Wnt/ β -catenin 通路在被 KIAA1199 等因素激活后, 上调 MMP-13 及 ADAMTS-5 表达。由 MAVS 活化的 NF- κ B 通路、由 CARM1 活化的 ERK1/2 通路、由 ZBTB20 扰动的 NF- κ B 通路, 下游效应均受到 MMP-13 等关

键降解酶的转录增加影响[8]。降解酶大量水解基质成分(如II型胶原和聚集蛋白聚糖)所产生的碎片, 可作为损伤相关分子模式(DAMP)反馈激活软骨细胞内的固有免疫信号(如 MAVS)或炎症信号, 维持细胞的异常活化状态。

2.2. 成骨细胞表型重塑与软骨下骨结构紊乱

在骨关节炎进程中, 成骨细胞的表型发生重塑, 特征包括成骨相关基因表达谱的异常、矿化功能失调[9]。骨关节炎关节中的成骨细胞基因表达显著不同于正常骨或骨质疏松骨中的成骨细胞。骨关节炎成骨细胞的矿化能力减弱, 伴随着I型胶原 α 链 mRNA 表达比例的异常, 即 COL1A1:COL1A2 比值升高[10]。转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)在此过程中, 骨关节炎成骨细胞相比于正常细胞产生更多的 TGF- β 1, 而高水平的 TGF- β 1 会抑制矿化功能的恢复, 并维持异常的胶原比例。GF- β 1 诱导 DKK2 (Dickkopf 相关蛋白 2) 增加; 在细胞中沉默 TGF- β 1 或 DKK-2 基因, 均能刺激其矿化功能趋向正常化[11]。基因表达谱分析揭示了骨关节炎原代成骨细胞存在异常表达的 mRNA, 如 TWIST1、TGF β 1、SMAD 家族成员。在动物模型中过表达 TGF- β 1 成功诱导出骨关节炎表型; TGF- β 信号减少软骨中表达基质金属蛋白酶 13 (MMP13)、X 型胶原的软骨细胞比例。

软骨下骨发生微损伤或微骨折, 骨基质中的骨细胞感知到损伤后, 产生核因子 κ B 配基受体激动剂 (RANKL) 等因子, 启动修复机制, 激活破骨细胞加强骨吸收。早期骨关节炎软骨下骨重塑活动增强且伴随血管增生, 晚期则表现为骨吸收减少、骨形成增加[12]。关节内不同区域的骨重塑存在异质性, 如膝关节内侧与外侧之间、病变核心区与周边区域之间存在差异。持续的异常骨重塑引发骨结构改变, 包括松质骨的骨体积分数(BV/TV)增加及骨赘形成。由于矿化作用减弱、软骨下骨特征改变, 导致骨小梁数量增加、骨小梁间距减小, 造成骨硬度降低。结构紊乱在影像学上表现为软骨下骨的“骨髓病变”区域, 可采用磁共振成像(MRI)观测到[13]。研究显示, 骨髓病变常出现在当前、未来即将发生软骨退变的区域, 骨血流灌注的改变及发生的骨细胞死亡, 其恢复程度也决定了骨重塑的幅度[14]。

2.3. 软骨 - 骨细胞双向串扰与关节功能单元失衡

软骨下骨板的微结构发生重塑, 特征包括骨小梁增粗、骨板增厚、骨矿化密度升高, 在关节的硬化区域较为明显。结构性硬化改变了骨骼的力学性能, 破坏了其吸收分散应力的生物力学功能[15]。软骨下骨与钙化软骨交界处的超微结构也发生显著变化, 为两者间的异常通讯提供了物理通道。研究显示, 软骨下骨板在疾病过程中出现大量孔隙增加, 伴随不典型骨髓病变区域的出现, 成为血管侵入关节软骨深层的通道[16]。血管异常侵入带来了促炎因子, 还可输送如基质金属蛋白酶(MMP)等软骨降解酶类, 破坏软骨基质, 使原本分隔两个腔室的生理屏障功能丧失, 导致骨髓环境与关节腔之间发生异常的分子扩散, 影响了关节功能单元的稳定性。

关节功能单元的结构失衡直接为软骨细胞与骨细胞(包括成骨细胞、破骨细胞)之间异常的双向分子串扰创造了条件, 形成了推动疾病进展的恶性循环。多种信号分子和细胞因子可经由增多的骨板孔隙、新生的血管通道、骨小管系统在骨与软骨组织间穿梭[17]。例如, 转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)可以从软骨下骨转移至软骨层, 对软骨细胞产生不良影响, 使用其受体抑制剂则可减轻软骨退变。Wnt/ β -catenin 信号通路在此类串扰中, 在软骨细胞和成骨细胞中均被过度激活, 能通过缝隙连接等方式直接介导细胞间交流。Wnt 信号过度激活后, 加重软骨的 OA 样退变, 成骨细胞中表达的 Wnt 信号通路抑制剂(如 Dickkopf)可以拮抗血管内皮生长因子(VEGF)对软骨细胞的作用, 抑制其基质的分解代谢, 证明了骨源性信号对软骨代谢的主动调控能力。细胞间的通讯还涉及外泌体等囊泡运输机制, 破骨细胞来源的外泌体, 包含特定的 miRNAs, 可以经过循环系统转移至软骨细胞, 促进 OA 进展[18]。软骨细胞在力学刺激下能分泌携

带 miR-9-5p 的外泌体, 外泌体可以作用于成骨细胞, 抑制其分化, 体现了软骨细胞对骨重塑的反向调控作用。当使用炎症介质如白介素-1 (IL-1) 预处理来源于 OA 软骨下骨硬化区的成骨细胞时, 与软骨细胞共培养会更大程度地减少软骨细胞蛋白聚糖的合成并增加 MMP3、MMP13 的表达。OA 软骨细胞过量产生的 IL-1、IL-6、抑瘤素 M 等物质, 作用于邻近的成骨细胞, 形成反馈环路。

3. 成骨细胞对软骨细胞的协调作用机制

3.1. 成骨细胞对软骨细胞糖酵解的影响

在骨关节炎的病理环境中, 软骨下骨组织中的成骨细胞与关节软骨内的软骨细胞存在相互作用[19]。有研究采用 Transwell 小室构建了非接触式共培养体系, 模拟两种细胞在体内的邻近关系。转录组测序结果显示, 软骨细胞中涉及糖酵解途径的多个基因表达上调, 包括 GPII、PFKL、LDHA、ALDOC、PGK1、GAPDH 及 TPI1 等。qRT-PCR 与 Western blot 在 mRNA 与蛋白水平验证了 GPII 与 PFKL 的表达升高[20]。成骨细胞释放的某些可溶性因子或信号分子, 能够跨越物理间隔调控软骨细胞的基因表达程序, 增强其糖酵解通量。

HIF-1 α 蛋白的稳定性增加, 发生核转位, 激活其下游靶基因的转录, PDK1 表达随之上升。PDK1 蛋白可抑制线粒体丙酮酸脱氢酶复合体活性, 限制丙酮酸进入三羧酸循环。共培养软骨细胞内活性氧生成减少, 提示线粒体有氧呼吸受到抑制[21]。上游信号机制研究表明, 丝裂原活化蛋白激酶信号通路参与该过程, 共培养软骨细胞中 ERK1/2、p38 的磷酸化水平升高, 表明 MAPK 信号的激活是 HIF-1 α 上调的重要介导因素。因此, 成骨细胞可能经由 MAPK-HIF-1 α 轴, 重塑软骨细胞的代谢格局, 使其倾向于糖酵解供能[22]。线粒体特异性荧光染色与透射电镜观察发现, 软骨细胞内线粒体网络变得稀疏, 线粒体数量减少, 且形态向更圆、更短的方向变化, 线粒体总面积占比下降。在机制层面, 线粒体生物发生关键调控因子 PGC-1 α 的表达降低, 上游调节因子 SIRT1 在细胞核内的分布也减少[23]。介导线粒体融合的蛋白(如 MFN1、MFN2、OPA1)、介导分裂的蛋白(如 DRP1、FIS1)表达均下调, 表明线粒体动力学过程受到全面抑制。自噬流检测显示, 共培养软骨细胞中线粒体自噬通量减弱。线粒体与 LC3B 的荧光共定位减少, 自噬双标腺病毒实验表明自噬溶酶体形成减少[24]。在生物发生、动力学、质量控制层面的功能障碍, 导致线粒体有氧代谢能力衰减, 加剧了软骨细胞对于糖酵解的能量依赖。

3.2. 成骨细胞对软骨细胞碳代谢影响

在骨软骨复合单元中, 成骨细胞与软骨细胞间的旁分泌通讯能改变软骨细胞的能量代谢模式, 特征是糖酵解途径增强、线粒体有氧呼吸抑制。有研究利用 Transwell 小室建立的成骨细胞 - 软骨细胞非接触式共培养模型证实, 成骨细胞诱导可显著改变软骨细胞的碳代谢产出。实验数据显示, 共培养 3 天后, 软骨细胞内腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)水平达到单独培养组的 1.496 倍($P < 0.01$)乳酸分泌量分别为单独培养组的 1.428 倍、1.561 倍、1.426 倍和 2.025 倍。共培养后软骨细胞内的线粒体数量减少至单独培养组的约 0.688 倍($P < 0.01$) [25]。线粒体是进行三羧酸(Tricarboxylic Acid, TCA)循环和氧化磷酸化的细胞器, 数量下降说明有氧呼吸产能途径受损。表型变化由碳代谢关键酶基因、蛋白表达的协同改变驱动。蛋白质免疫印迹、免疫荧光技术在蛋白水平上证实了 Gpi、Pfk1、Aldoc 和 Pgk1 表达的增加。相反, 参与 TCA 循环的关键酶, 如谷氨酸草酰乙酸转氨酶 1 (Got1)和柠檬酸合成酶(Cs), mRNA 和蛋白表达均出现下调[26]。软骨细胞在成骨细胞旁分泌信号作用下, 能量生成方式从高效的线粒体氧化磷酸化向效率较低但速度更快的糖酵解途径倾斜, 导致 ATP 总产出增加。

成骨细胞诱导的软骨细胞碳代谢重编程由细胞内特定的信号通路所介导, Akt 与 P38 丝裂原活化蛋白激酶通路激活。蛋白质免疫印迹分析显示, 与成骨细胞共培养 8 小时、12 小时、16 小时后, 软骨细胞

内磷酸化 Akt (pAkt)、总 Akt、磷酸化 P38 (pP38)及总 P38 的蛋白表达水平均呈现上调, 增幅超过 1.750 倍($P < 0.01$) [27]。研究表明, Akt 信号通路的上调能够促进葡萄糖转运蛋白的膜转位, 增加细胞对葡萄糖的摄取; 可直接或间接上调包括己糖激酶、6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2, 6-二磷酸酶在内的多种糖酵解酶活性, 提升糖酵解通量[5]。活化的 Akt 通路还能通过调控叉头框转录因子 O 亚族-1、缺氧诱导因子-1 α 等下游转录因子, 强化糖酵解相关基因的转录并抑制 TCA 循环[28]。P38 信号通路激活也能促进葡萄糖转运, 直接上调己糖激酶等糖酵解限速酶。P38 通路是维持缺氧诱导因子-1 α 稳定性的途径, 成骨细胞释放的未知可溶性因子, 以旁分泌方式激活了软骨细胞内的 Akt、P38 信号轴, 驱动软骨细胞的碳代谢状态向糖酵解增强、TCA 循环抑制的方向发生偏移。

3.3. 人骨关节炎软骨细胞上调成骨细胞中骨保护素的作用

在骨关节炎病理环境中, 人骨关节炎软骨细胞能够主动调节软骨下骨微环境, 机制是经由印度刺猬蛋白信号通路上调成骨细胞中骨保护素的表达。有研究采用全膝关节置换术患者获取的胫骨平台标本, 鉴定了原代人骨关节炎软骨细胞与成骨细胞。为模拟体内非接触性旁分泌通讯, 实验将海藻酸钠珠包埋的软骨细胞与成骨细胞置于 Transwell 小室中共培养 48 小时, 成骨细胞内印度刺猬蛋白信号通路下游目的基因 Gli1 的 mRNA 表达水平显著升高[29]。核因子 κ B 受体活化因子配体的表达未呈现与骨保护素完全相反的显著变化, 但骨保护素与核因子 κ B 受体活化因子配体的比值计算显示, 其变化趋势与骨保护素及 Gli1 的表达趋势一致[30]。结果证实, 骨关节炎软骨细胞通过旁分泌信号, 激活了成骨细胞内的印度刺猬蛋白-Gli1 信号轴, 特异性驱动了骨保护素基因与蛋白的表达上调。

骨关节炎软骨细胞诱导的成骨细胞骨保护素上调, 影响着软骨下骨的骨重塑平衡。成骨细胞是骨保护素、核因子 κ B 受体活化因子配体的主要来源细胞, 两者在骨表面构成的相对浓度决定了破骨细胞分化、骨吸收的活性。骨保护素是核因子 κ B 受体活化因子配体的诱饵受体, 抑制破骨细胞前体成熟及骨吸收功能[31]。因此, 骨保护素与核因子 κ B 受体活化因子配体比值是调节骨转换方向的指标。骨关节炎软骨细胞共培养导致成骨细胞骨保护素表达增加及骨保护素/核因子 κ B 受体活化因子配体比值升高, 提示该细胞间对话将骨微环境的信号平衡导向抑制骨吸收、促进骨形成的方向。印度刺猬蛋白是软骨细胞分泌的配体, 在正常成人关节软骨中几乎不表达, 在骨关节炎软骨中被重新激活并高表达。共培养体系中成骨细胞 Gli1 表达的上调, 提示软骨细胞来源的印度刺猬蛋白配体成功激活了成骨细胞膜上的 Patched-Smoothed 受体复合物, 解除了对 Gli 转录因子的抑制, 使其进入细胞核启动靶基因转录。

4. 分子靶点与微流控治疗策略展望

4.1. 分子机制在靶向药物研发中的应用前景

Wnt/ β -catenin、Hedgehog、TGF- β 1 等信号通路构成复杂的细胞内通讯网络, 驱动骨关节炎病理进程。软骨细胞异常活化、成骨细胞表型重塑均受上述信号轴调控。靶向分子节点具备广阔的应用前景, 抑制 Wnt/ β -catenin 信号能够下调 MMP13、ADAMTS5 表达; 阻断 Hedgehog 通路可逆转成骨细胞 OPG/RANKL 比值失衡; 干预 TGF- β 1/SMAD 信号能够恢复成骨细胞矿化功能、减少纤维化表型。单一信号通路阻断因网络代偿疗效受限, 应研发联合靶向策略。成骨细胞旁分泌诱导软骨细胞糖酵解增强、线粒体功能障碍提示, 调控 HIF-1 α 稳定性、恢复 PGC-1 α 介导线粒体生物发生可作为潜在治疗切入点, 在能量代谢层面打破软骨细胞与成骨细胞间的恶性循环。

4.2. 现有体外模型的局限性及未来发展方向

现有体外模型单层培养无法模拟软骨与骨组织间的三维结构及力学微环境; Transwell 共培养能部分

再现旁分泌通讯, 却无法重建软骨下骨板孔隙、血管侵入等关键结构基础。动物模型因种属异常无法准确还原人类 OA 分子病理特征。制约靶向药物筛选临床转化效率。应用类器官、微流控芯片技术, 骨软骨类器官能够重现软骨细胞肥大化、成骨细胞矿化异常等表型, 但当前仍存在标准化程度低、难以模拟复杂体内微环境等问题。相较而言, 微流控芯片技术可整合原代软骨细胞与成骨细胞分区培养, 构建动态力学刺激与生化浓度梯度, 模拟关节微环境。利用人源间充质干细胞构建包含软骨、骨、滑膜的多组织“微型关节”芯片系统, 能够再现炎症诱导的关节退变表型。性别分层芯片能够明确 OA 发病的性别特异性分子应答, 集成 3D 生物打印构建分级聚合物微架构的骨软骨模型用于抗炎药物筛选。未来发展方向应聚焦构建多组织集成、患者细胞来源的个体化芯片模型, 结合高通量成像、组学分析, 实现靶点验证、药物评价转化。

5. 结语

骨关节炎的本质是软骨-骨功能单元的失衡, 软骨细胞异常活化源于内在信号紊乱, 受成骨细胞旁分泌信号驱动的代谢重编程影响; 软骨细胞通过 Hedgehog 信号特异性上调成骨细胞骨保护素表达, 反馈调控骨重塑方向。双向串扰依托软骨下骨板孔隙增加、血管侵入等结构基础, 形成自我强化的病理循环。

参考文献

- [1] Atkins, G.J. and Findlay, D.M. (2012) Osteocyte Regulation of Bone Mineral: A Little Give and Take. *Osteoporosis International*, **23**, 2067-2079. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1915-z>
- [2] Burleigh, A., Chanalaris, A., Gardiner, M.D., Driscoll, C., Boruc, O., Saklatvala, J., et al. (2012) Joint Immobilization Prevents Murine Osteoarthritis and Reveals the Highly Mechanosensitive Nature of Protease Expression *in Vivo*. *Arthritis & Rheumatism*, **64**, 2278-2288. <https://doi.org/10.1002/art.34420>
- [3] Burr, D.B. and Gallant, M.A. (2012) Bone Remodelling in Osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, **8**, 665-673. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.130>
- [4] Chan, B.Y., Fuller, E.S., Russell, A.K., Smith, S.M., Smith, M.M., Jackson, M.T., et al. (2011) Increased Chondrocyte Sclerostin May Protect against Cartilage Degradation in Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, **19**, 874-885. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.04.014>
- [5] 陈高扬, 张桂珍, 王庆宇, 杜珍武, 宋旸. 成骨细胞与软骨细胞在骨性关节炎中的相互作用综述[J]. 中国体视学与图像分析, 2017, 22(2): 230-237.
- [6] Dell'Accio, F., De Bari, C., Eltawil, N.M., Vanhummelen, P. and Pitzalis, C. (2008) Identification of the Molecular Response of Articular Cartilage to Injury, by Microarray Screening: Wnt-16 Expression and Signaling after Injury and in Osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*, **58**, 1410-1421. <https://doi.org/10.1002/art.23444>
- [7] 房君, 魏奥, 刘乐, 徐鸿洋, 张焱如, 周欢敏. 马的骨髓间充质干细胞诱导为软骨细胞和成骨细胞及其鉴定[J]. 动物学杂志, 2020, 55(3): 353-362.
- [8] Fazzalari, N.L. and Parkinson, I.H. (1998) Femoral Trabecular Bone of Osteoarthritic and Normal Subjects in an Age and Sex Matched Group. *Osteoarthritis and Cartilage*, **6**, 377-382. <https://doi.org/10.1053/joca.1998.0141>
- [9] Findlay, D.M. and Kuliwaba, J.S. (2016) Bone-Cartilage Crosstalk: A Conversation for Understanding Osteoarthritis. *Bone Research*, **4**, Article No. 16028. <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.28>
- [10] 关鹏, 赵伟, 张全有, 谢静, 尹利军, 赵虎成, 许建文. 成骨细胞旁分泌影响软骨细胞中 MMPs 与 TIMPs 的表达[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(33): 5306-5311.
- [11] Jørgensen, A.E.M., Kjær, M. and Heinemeier, K.M. (2017) The Effect of Aging and Mechanical Loading on the Metabolism of Articular Cartilage. *The Journal of Rheumatology*, **44**, 410-417. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160226>
- [12] Kumarasinghe, D.D., Hopwood, B., Kuliwaba, J.S., Atkins, G.J. and Fazzalari, N.L. (2011) An Update on Primary Hip Osteoarthritis Including Altered Wnt and TGF- β Associated Gene Expression from the Bony Component of the Disease. *Rheumatology*, **50**, 2166-2175. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker291>
- [13] 李家乐, 罗达胜, 郑刘杰, 刘伟, 姚运峰. 人骨关节炎软骨细胞上调成骨细胞中骨保护素的作用途径[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(26): 4194-4201.
- [14] 李家驰. 成骨细胞对软骨细胞糖酵解影响因素的实验研究[D]: [博士学位论文]. 成都: 四川大学, 2022.

- [15] 李家驰, 张德茂, 谢静, 周学东. 成骨细胞-软骨细胞共培养通过 MAPK 信号上调软骨细胞 HIF-1 通路的研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(1): 92-97.
- [16] Li, Z., Dai, L., Jiang, L. and Qiu, S. (2012) Difference in Subchondral Cancellous Bone between Postmenopausal Women with Hip Osteoarthritis and Osteoporotic Fracture: Implication for Fatigue Microdamage, Bone Microarchitecture, and Biomechanical Properties. *Arthritis & Rheumatism*, **64**, 3955-3962. <https://doi.org/10.1002/art.34670>
- [17] Maldonado, M. and Nam, J. (2013) The Role of Changes in Extracellular Matrix of Cartilage in the Presence of Inflammation on the Pathology of Osteoarthritis. *BioMed Research International*, **2013**, Article ID: 284873. <https://doi.org/10.1155/2013/284873>
- [18] Malekipour, F., Whitton, C., Oetomo, D. and Lee, P.V.S. (2013) Shock Absorbing Ability of Articular Cartilage and Subchondral Bone under Impact Compression. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **26**, 127-135. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2013.05.005>
- [19] Nakashima, T. (2016) Bone Homeostasis and Mechano Biology. *Clinical Calcium*, **26**, 1685-1695.
- [20] O'Brien, C.A., Nakashima, T. and Takayanagi, H. (2013) Osteocyte Control of Osteoclastogenesis. *Bone*, **54**, 258-263. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.08.121>
- [21] Oh, H., Chun, C. and Chun, J. (2012) Dkk-1 Expression in Chondrocytes Inhibits Experimental Osteoarthritic Cartilage Destruction in Mice. *Arthritis & Rheumatism*, **64**, 2568-2578. <https://doi.org/10.1002/art.34481>
- [22] Pesesse, L., Sanchez, C., Delcour, J., Bellahcène, A., Baudouin, C., Msika, P., *et al.* (2013) Consequences of Chondrocyte Hypertrophy on Osteoarthritic Cartilage: Potential Effect on Angiogenesis. *Osteoarthritis and Cartilage*, **21**, 1913-1923. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.08.018>
- [23] Ryser, M.D. and Murgas, K.A. (2017) Bone Remodeling as a Spatial Evolutionary Game. *Journal of Theoretical Biology*, **418**, 16-26. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2017.01.021>
- [24] 沈晓峰, 梁国强. 淫羊藿苷对成骨细胞/软骨细胞作用机制研究[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(12): 196-198.
- [25] 盛夏涵, 蔡协艺. Ccn2 在软骨内成骨过程中作用的研究进展[J]. 口腔颌面外科杂志, 2014, 24(6): 467-471.
- [26] van der Kraan, P.M. and van den Berg, W.B. (2012) Chondrocyte Hypertrophy and Osteoarthritis: Role in Initiation and Progression of Cartilage Degeneration? *Osteoarthritis and Cartilage*, **20**, 223-232. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.12.003>
- [27] Van Scoy, G.K., George, E.L., Opoku Asantewaa, F., Kerns, L., Saunders, M.M. and Prieto-Langarica, A. (2017) A Cellular Automata Model of Bone Formation. *Mathematical Biosciences*, **286**, 58-64. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2017.02.001>
- [28] 魏洁雅. 成骨细胞对软骨细胞碳代谢影响的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 四川大学, 2022.
- [29] 吴顺义, 张晓蓉. Runx2 在成骨细胞和软骨细胞分化中作用的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(7): 1302-1307.
- [30] Ye, S., Wang, J., Yang, S., Xu, W., Xie, M., Han, K., *et al.* (2011) Specific Inhibitory Protein Dkk-1 Blocking Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway Improve Protectives Effect on the Extracellular Matrix. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*, **31**, 657-662. <https://doi.org/10.1007/s11596-011-0577-y>
- [31] 尹拥军, 王炳南, 林勇. 接骨方含药血清孵育体外培养骨痂中破骨细胞、成骨细胞和软骨细胞生长的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(4): 671-674.