

文章编号: 1004-0374(2009)02-0201-04

理解生物组织细胞力学信号传导机制的 必要分析: 以关节软骨为例

MOW Van C

(美国哥伦比亚大学生物医学工程系)

摘要: 关节软骨是覆盖于骨关节面的一薄层低摩擦、耐磨损、负重的水化组织。这种功能通过散在镶嵌于软骨组织深层致密胞外组织内的软骨细胞的代谢和生物合成作用来维持。这种代谢和生物合成进程很大一部分是由物理因素, 如应力、张力、电流及电势、液压及渗透压等来调控的。这两者都存在于这一带电的、渗透性的基质当中。本文主要讲述关节软骨及软骨细胞的机械-电化学行为及理论模型的最近进展, 同时着眼于软骨细胞生物合成活动的物理调控及其对于组织维持、功能组织工程软骨修复及再生医学的意义。

关键词: 生物力学; 信号传导; 软骨细胞

中图分类号: Q66; Q954.657 **文献标识码:** A

Necessary analyses for the understanding cellular mechano-signal transduction mechanisms in biological tissues: the articular cartilage paradigm

MOW Van C

(Department of Biomedical Engineering, Columbia University, New York, NY)

Abstract: Articular cartilage is a thin layer of low-friction, wear-resistant, load-bearing, soft hydrated tissue covering articulating bony ends in diarthrodial joints. This vital mechanical function is maintained by the metabolism and biosynthetic activities of a sparse distribution of chondrocytes deeply embedded within the dense extracellular matrix of the tissue. These metabolic and biosynthetic processes are largely controlled by the physical factors such stresses, strains, currents and electrical potentials, diffusional and fluid flows within the charged, porous-permeable matrix. In this presentation, recent studies on the mechano-electrochemical behaviors and theoretical models for articular cartilage and chondrocytes are reviewed with the particular emphasis on physical regulation of chondrocytes biosynthetic activities toward tissue maintenance, and its application in functional tissue engineering for cartilage repair and regenerative medicine.

Key words: biomechanics; cellular mechano-signal transduction; chondrocyte

生物力学研究已经走过了近三十个年头, 相当一部分是与临床相关、与外科医生协作进行的生物力学研究。随着这一领域研究的进展, 进入21世纪以来, 细胞的力学信号传导机制成为生物力学研究中一个重大的问题。这方面的研究需要进一步深化, 而事实上目前主要困难在于缺少必要的分析,

如果没有正确的分析, 任何生物力学、生物化学实验室作出的结果都不能得到正确的解读。但这也意味着这是一个很好的机会: 如果能把需要的因素结

收稿日期: 2008-12-15

通讯作者: vcml@columbia.edu

合起来, 就能对结果作出准确分析。正如史蒂芬·霍金在《时间简史》中写道: 理解问题最重要的是分析、模型和方程式。如果要对骨和关节进行正确的量化分析, 需要具备以下几个要素: 相关解剖及组织的了解; 多层次多角度的结构分析, 这是由于大多数生物组织并非均一; 准确真实的结构模型, 这可能最重要的一步, 否则将无法对实验结果进行分析; 可控的数序和计算方法; 准确有效的结果和与生理环境一致的解读。对大多数生物组织的认识, 都应该从其组分复合体的分子结构开始, 从超微及微观层面了解各个成分是如何排列形成组织, 了解细胞是如何包埋于组织和胞外基质中。

生物力学领域的核心问题是细胞-基质的互动。肉眼观察一个关节可以发现它是非常光滑和充满水份的, 当压力过度作用于关节面(比如长距离行走), 传导至细胞的信号会发生变化, 进而导致细胞代谢活动的变化。过去三四十年的研究已经阐明了胶原结构在一些组织内的排列组合情况: 包括软骨、半月板、椎间盘、韧带、肌腱和骨等, 其中尤以关节软骨的研究最多。关节软骨中孤立的软骨细胞陷于大量的胞外基质中, 基质由大分子框架结构结合水份组成。这种固体基质是多孔的、可渗透的和柔软的。水存在于孔隙中, 压力差或基质的压缩会导致水分在基质中流动, 因而关节软骨可以被看作是由带电固体基质、组织间液和离子组成的三相复合体。关节的活动导致组织负重, 产生力、

电和理化信号来帮助调节软骨细胞的合成和降解活动。

正如之前所说, 力学信号传导机制是 21 世纪生物力学研究的核心问题。软骨细胞的代谢可以由很多因素调控, 包括: 细胞在组织关节内的位置; 细胞形态的改变; 液压和渗透压; 黏性流体剪应力; 张应力、压应力和剪应力; 电势、电流和梯度; 胞内组分和结构; 胞外组分和结构; 细胞因子和生长因子等。这些因素调控进行过广泛的研究, 但仍有诸多问题有待阐明。

图1是关节软骨细胞力学-电化学传导途径的示意图, 整个组织事实上是一个力学-电化学信号导体, 它在表面接受力学载荷, 并将其传导至组织内, 从而产生应力应变、时空电化变化、液压渗透、液体流以及电流等等。这些信号都作用于软骨细胞, 软骨细胞进而制造特定物质调整间质结构。这是一个非常复杂的反馈机制, 时刻都在起作用。当因为受到外伤而制动时, 或者登月或乘坐太空船时, 由于缺少力学刺激, 都会因为这个机制而丢失骨质。为了进一步研究这个问题, 我们可以先从最简单的细胞形变开始入手。在 20 世纪 90 年代之前, 人们一直缺乏合适的工具对细胞形变进行观察, Mow 采用共聚焦显微镜观察在组织加压情况下的软骨细胞算是最早的尝试(图 2)。细胞和基质会在压力下产生形变, 从而改变胞间和胞内距离。当胞外基质受压, 会改变其电荷密度及离子浓度, 从

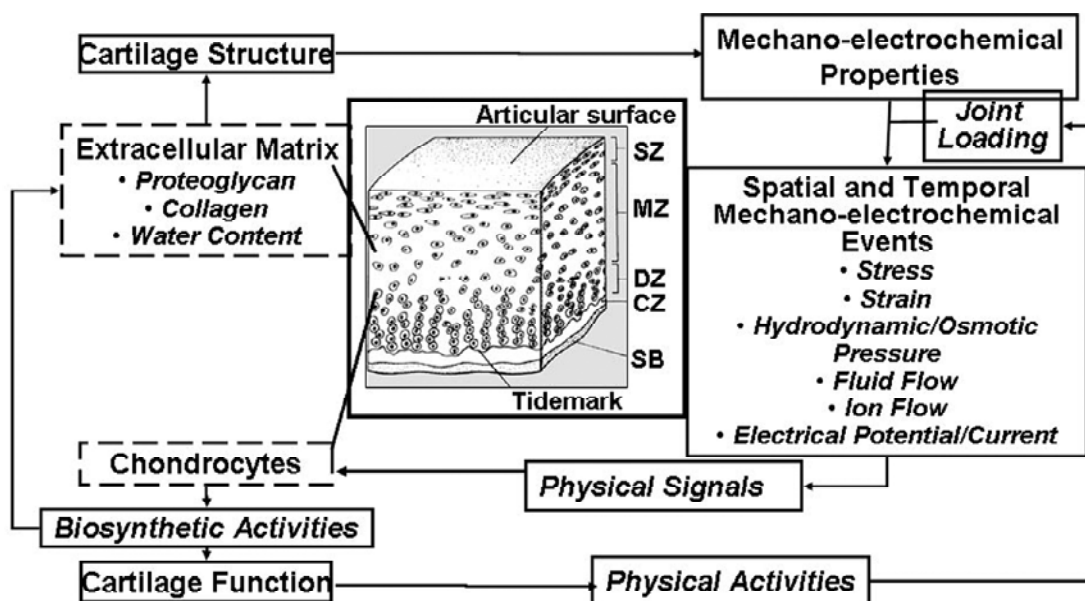


图1 力学-电化学信号传导

而对细胞活性产生影响。而当细胞受压，细胞核也会产生形变，但我们并不清楚细胞核的形变会不会对其合成功能产生影响。细胞和胞外基质的形变量和恢复后体积也可以通过计算获得，这种形变完全是由于水分被挤出所致，这是因为细胞间大分子是可

以压缩而水是不能被压缩的，从而产生胞内和胞外细胞骨架方向的改变。当然还应当考虑另外一个影响因素即渗透压，通过对细胞形态和渗透压的观察，人们已经发现细胞体积与环境渗透压存在线性相关(图3)。

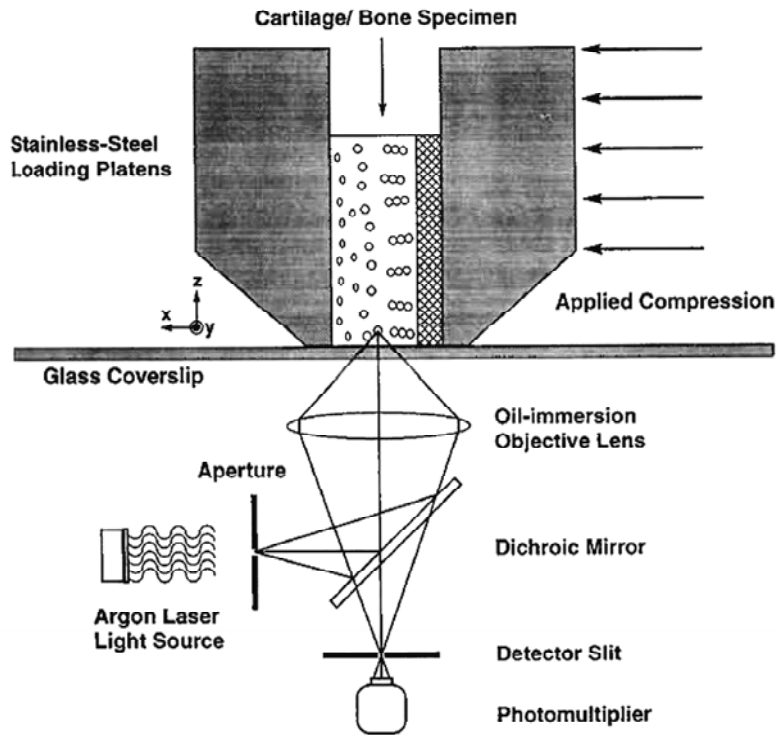


图2 共聚焦观察示意图

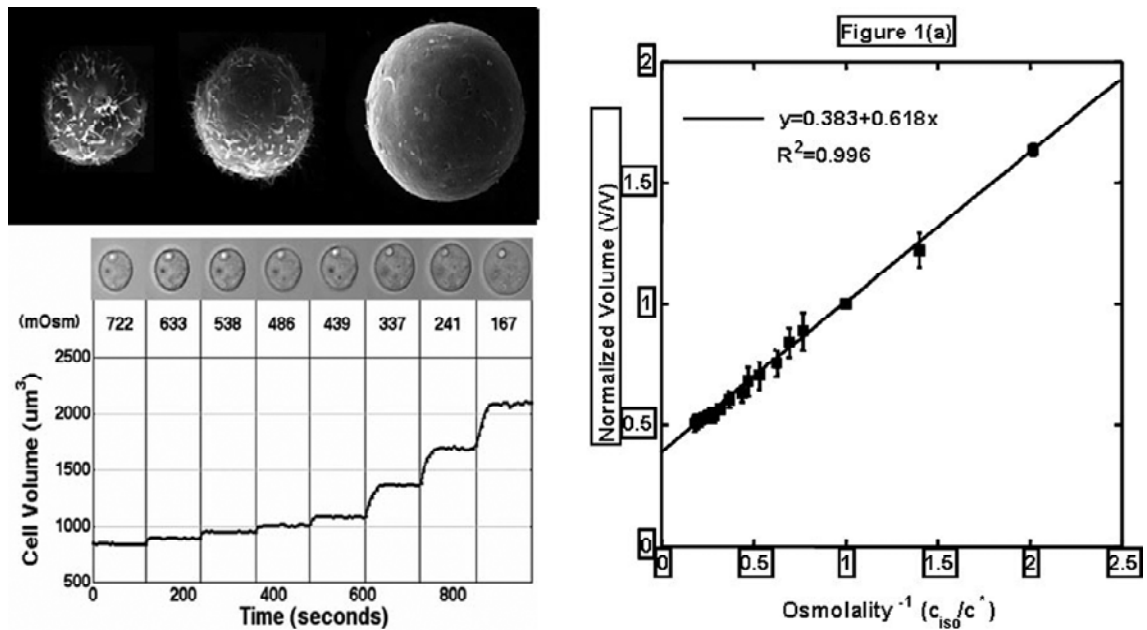


图3 软骨细胞对渗透压的反应

对于软骨细胞的力学 - 电化学信号传导的研究, 排除间质、水和离子中的任何一个都会导致对实验结果的误读, 为此建立一个合理的理论框架就显得尤为重要, 图 4 是目前应用最广泛的软骨三相混合模型的方程式, 它分别代表着对细胞产生影响的上述三个因素。

线形弹性固体和无穷小形变

$$\sigma = -pI + \sigma^e$$

水的化学势

$$\mu^w = \mu^w + [p - RT \sum_{\alpha=+,-} (\Phi_{\alpha} c^{\alpha}) + B_w \text{tr}(E)] / \rho_f^w$$

阴阳离子的电化学势

$$\mu^{\alpha} = \mu_{\alpha}^{\alpha} + (RT / M_{\alpha}) \ln(r_{\alpha} c^{\alpha}) + z_{\alpha} F_c \psi / M_{\alpha}$$

(Mow et al, 1980; Lai et al, 1991; Gu et al, 1998)

图4 三相组成公式:理论框架

对于细胞和组织形变的研究可以通过原位软骨加压实验, 所需要的设备事实上很简单, 只要取出一块软骨, 采用配备了加压装置的倒置偏光显微镜进行加压和观察计量即可。事实上, 类似研究已经进行过数十年, 但是一直基于错误的理论模型而得出错误的结论。通过图像分析处理系统进行分析, 就可以测算出组织和细胞的形变量。但是需要说明

的一点是, 即使仅仅是垂直加压, 软骨的形变仍然是发生在多个方向的过程, 而不是仅仅改变高度, 一个方向的压缩可能伴有另一个方向的膨出, 在某个方向表现为压力, 而在其他方向则可能表现为张力, 所以在研究过程中需要生物学家和工程师的密切配合。除了细胞和组织的形变量, 加压实验还可以对细胞内电势及细胞的刚度进行测量。

液压和渗压的影响可以通过双相压痕试验进行研究。渗透压来自于蛋白多糖表面电荷, 它们吸引来的游离电荷形成所谓的Donnan 渗压, 它与液压不同, 液压源自水分子, 而Donnan 渗压主要由电解质形成。双相压痕试验虽然也是一个历史悠久的试验, 但人们对于蠕变发生的本质仍缺少认识。这个试验可以观察和测算加压情况下组织内压力场的变化。当开始加压时, 虽然没有液体流动, 但可以检测到渗压场, 因为压痕下的电荷不可压缩, 可以根据这点对蛋白多糖进行计量。另外, 在动态载荷下, 基质内部做往复运动, 也就意味着组织内部电势在不停的发生变化, 不同部位的细胞所受的影响也就不同。

生物力学的研究处在一个崭新的时期, 这些只是开始, 还有更多更重要的研究工作需要进行。

©1994 Elsevier