

软骨影像学

意义·技术·新进展

Cartilage Imaging

Significance, Techniques, and New Developments

主编 Thomas M. Link

主译 周智洋

邹学农

谢学斌

审校 方昆豪



人民卫生出版社

014.36149

R681
09

软骨影像学

意义·技术·新进展

Cartilage Imaging

Significance, Techniques, and New Developments

主 编

Thomas M. Link

主 译

周智洋 邹学农 谢学斌

审 校

方昆豪

人民卫生出版社

Translation from the English edition:

Cartilage Imaging—Significance, Techniques, and New Developments by Thomas M. Link

Copyright © Springer Science+Business Media, LLC 2011

Springer is a part of Springer Science+Business Media

All Rights Reserved

图书在版编目 (CIP) 数据

软骨影像学: 意义·技术·新进展/(美)托马斯
(Link, T. M.) 主编; 周智洋, 邹学农, 谢学斌译.

—北京: 人民卫生出版社, 2014

ISBN 978-7-117-18664-3

I. ①软… II. ①托… ②周… ③邹… ④谢…

III. ①软骨疾病-影像诊断 IV. ①R681.304

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 021470 号

人卫社官网 www.pmph.com 出版物查询, 在线购书
人卫医学网 www.ipmph.com 医学考试辅导, 医学数
据库服务, 医学教育资
源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

图字号: 01-2013-2158

软骨影像学: 意义·技术·新进展

主 译: 周智洋 邹学农 谢学斌

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 15

字 数: 486 千字

版 次: 2014 年 3 月第 1 版 2014 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-18664-3/R·18665

定 价: 112.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)



软骨影像学

意义·技术·新进展

Cartilage Imaging

Significance, Techniques, and New Developments

主 编 Thomas M. Link

主 译 周智洋 邹学农 谢学斌

审 校 方昆豪

译 者 (按姓氏笔画排序)

马林峰	王小群	王伟财	邓小雯	叶佳成	代学俊
刘得超	李文儒	何沛恒	余国威	张忠平	陈少明
林杨皓	周 晨	周治宇	周腾龙	练延帮	袁 芬
高蔓蔓	郭 玮	郭泳楠	黄 帅	黄保丁	黄梓尧
梁堂钊	蔡晓琳	潘 滔			

译者单位 中山大学附属第六医院

中山大学附属第一医院

澳门镜湖医院

人民卫生出版社

编者

Thomas Baum, MD

Department of Radiology and Biomedical Imaging, Musculoskeletal and Quantitative Imaging Research Group, University of California, San Francisco, CA, USA
and

Department of Radiology, Technische Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 Munich, Germany

Arijitt Borthakur, PhD

Department of Radiology, Center for Magnetic Resonance and Optical Imaging, School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

Deborah Burstein, PhD

Department of Radiology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA

Julio Carballido-Gamio, PhD

Grupo Tecnológico Santa Fe, S.A. de C.V., Mexico City, Mexico
and

Department of Radiology and Biomedical Imaging, University of California at San Francisco, San Francisco, CA, USA

Sunny Cheung, MD

Division of Orthopedic Sports Surgery, Mission Bay Orthopedic Institute, University of California, San Francisco, CA, USA

Bernard J. Dardzinski, PhD

Exploratory and Translational Sciences – Imaging, University of Pennsylvania, Merck & Co., Inc., Children's Hospital of Pennsylvania, West Point, PA, USA

Stephan Domayer, MD

Department of Orthopaedics, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Jeffrey Duryea, PhD

Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA

Felix Eckstein, MD

Institute of Anatomy & Musculoskeletal Research, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria
and

Chondrometrics GmbH, Ainring, Germany

Martha L. Gray, PhD

Department of Electrical Engineering and Computer Science, MIT, Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology (HST), New England Baptist (NEB) Bone and Joint Center, BIDMC, Cambridge, MA, USA

Ali Guermazi, MD

Department of Radiology, Boston University, Quantitative Imaging Center (QIC), Boston, MA, USA

Daichi Hayashi, MBBS, BSc

Department of Radiology, Boston University School of Medicine, Boston, MA, USA

Andrew Horvai, MD, PhD

Department of Pathology, University of California, San Francisco, CA, USA

Martin Hudelmaier, MD

Paracelsus Medical University, Institute of Anatomy and Musculoskeletal Research, Salzburg, Austria

David J. Hunter, MBBS, PhD, FRACP

Division of Research, New England Baptist Hospital, Boston, MA, USA
and

Rheumatology Department, Royal North Shore Hospital, University of Sydney, Australia

Vladimir Juras, PhD

Department of Radiology, MR Center, General Hospital of Vienna, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

J. Bruce Kneeland, MD

Department of Radiology, Center for Magnetic Resonance and Optical Imaging, School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

Frédéric E. Lecouvet, MD, PhD

Department of Radiology and Medical Imaging, Cliniques Universitaires Saint-Luc – UC Louvain, Brussels, Belgium

Xiaojuan Li, PhD

Department of Radiology and Biomedical Imaging, University of California, San Francisco, CA, USA

Hans Liebl

Medical School, Technical University of Munich, Munich, Germany

Thomas M. Link, MD

Department of Radiology and Biomedical Imaging, University of California at San Francisco, San Francisco, CA, USA

C. Benjamin Ma, PhD

Sports Medicine and Shoulder Service, Department of Orthopedic Surgery, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, USA

Sharmila Majumdar, PhD

Department of Radiology and Biomedical Imaging, University of California at San Francisco, San Francisco, CA, USA

Tallal C. Mamisch, MD

Department of Orthopaedic Surgery, University of Bern, Bern, Switzerland
and

Department of Radiology, MR Center, General Hospital of Vienna, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Patrick Omoumi, MD

Department of Radiology and Medical Imaging, Saint-Luc University Hospital – UC Louvain, Brussels, Belgium

Ravinder Reddy, PhD

Department of Radiology, School of Medicine, University of Pennsylvania,
Philadelphia, PA, USA

Frank W. Roemer, MD

Department of Radiology, Klinikum Augsburg, Augsburg, Germany;
Department of Radiology, Boston University, Quantitative Imaging Center (QIC),
Boston, MA, USA

Christoph Stehling, MD

Department of Clinical Radiology, University of Muenster,
Muenster, Germany

Siegfried Trattinig, MD

Department of Radiology, MR Center, Medical University of Vienna,
General Hospital of Vienna, Vienna, Austria

Bruno C. Vande Berg, MD, PhD

Department of Radiology and Medical Imaging, Saint-Luc University Hospital – UC
Louvain, Brussels, Belgium

Goetz H. Welsch, MD

Department of Radiology, MR Center, General Hospital of Vienna, Medical University
of Vienna, Vienna, Austria
and
Department of Trauma Surgery, University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany

Wolfgang Wirth, PhD

Institute of Anatomy and Musculoskeletal Research, Paracelsus Medical University,
Salzburg, Austria

Walter R.T. Witschey, PhD

Department of Radiology, Center for Magnetic Resonance and Optical Imaging,
School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

序 一

国家 973 计划“新型医用材料的功能化设计及生物适配基础科学问题研究”项目(2012CB619100)的实施,汇集了一批我国从事生物医用材料研究的精英人才,以及软骨修复材料研究的第五课题组的从事软骨部分中青年专家们合力翻译了 *Cartilage Imaging: Significance, Techniques, and New Developments*,我非常高兴地向国内同道们推荐中文版《软骨影像学:意义·技术·新进展》这本新书。

众所周知,软骨是一种特殊的结缔组织,没有血管、神经和淋巴管。传统的一些影像学方法不能显示软骨形态,更无法判断软骨的异常。毋庸置疑,磁共振成像(MRI)技术以其无创伤、无射线辐射伤害、良好的软组织分辨力和获取信息量大等优势,而越来越受到重视。虽然一系列常规 MRI 技术可以清晰地显示软骨形态,然而如何更早地、在出现形态学改变之前即能探测到软骨的异常,一直是全世界学者们不断探索的目标。

本书是第一本系统地介绍软骨影像学研究与应用的专著,它反映了当今世界最新的研究成果。在分子影像学水平,软骨成像与无创量化分析技术为软骨研究开创了新的领域。美轮美奂的图片展示了精细的软骨微细结构;在形态学还没有发生变化之前,即可非常早期地定量分析评价软骨的生化改变,为骨关节疾病的早期临床干预和康复治疗提供了客观的科学依据。

该书内容新颖,学术价值极高。对广大的影像科医生、风湿病科医生、骨科医生、运动医学工作者均具有临床指导意义,亦对其他相关学科如组织工程、生物材料的研究者颇具参考价值。本书的及时翻译出版为推动我国在该方面的研究与应用具有非常重要的意义。

我期待,在不久的将来,通过我国学者的共同努力,结合我们丰富的临床实践经验和研究成果而积集成册的专著也将问世。这是我们的任务,也是我国在软骨及软骨修复材料研究方面必须做的工作。

国家人体组织功能重建工程技术研究中心主任 **王迎军**
国家重点基础研究发展计划项目首席科学家

2012 年 11 月 23 日于华南理工大学

序 二

五年前,在充满北欧童话气息的丹麦王国,我们在奥尔胡斯大学附属医院磁共振研究中心一起用 7.0T MR 机进行软骨定量分析的基础研究工作。五年后,我们在珠江河畔美丽的中山大学,一同组织翻译 *Cartilage Imaging: Significance, Techniques, and New Developments* (中文版《软骨影像学:意义·技术·新进展》)这本书,祈望将该领域世界最新的研究成果与进展介绍给国内同道们。

众所周知,骨关节炎早期软骨退变主要表现为软骨组织内生化成分和结构的改变,即蛋白多糖的丢失、胶原网络结构的破坏与水分的增多。然而,在这个阶段关节软骨形态学上多无明显变化,所以传统的 X 线平片和 CT 检查均不能发现异常改变。常用的 MR 关节软骨成像序列技术也不能检测出这个阶段的信号异常。近年来,随着 MR 新技术的发展,MR 分子成像可提供软骨生化和代谢的信息,为探测软骨形态学变化之前关节软骨的生化改变提供了可能性。

本书是系统地介绍软骨影像学方面应用的第一本专著。全书共 18 章,从软骨的解剖组织学基础开始叙述,结合临床风湿病科医生和骨科医生的观点阐述关节病变对影像学的需求。主要内容还是影像技术尤其是 MR 技术在软骨方面的研究最新进展,本书的华彩篇章是软骨的生化 MR 与量化分析技术。本书内容翔实新颖、专业性强,学术价值高,是一本影像诊断医生日常临床工作的指导性专业书,亦是风湿病科、骨科和运动医学工作者,以及从事组织工程和生物材料等相关学科研究工作者颇有价值的参考书。

承蒙人民卫生出版社的委托,本书的翻译团队主要是参与国家 973 计划项目(2012CB619100)第五课题组从事软骨相关研究的主要成员,并邀请澳门镜湖医院放射科部分同道,以及我们的博士硕士生们一同参与本书的翻译。

值得一提的是,2007 年 5 月参加德国柏林 ISMRM 会议之际,我们有幸与美国加利福尼亚大学李晓娟教授相逢,一起探讨 T1 ρ 成像与量化分析技术。五年后,欣闻由她参与撰写的 *Cartilage Imaging: Significance, Techniques, and New Developments* 出版,在春暖花开的五月,我们特邀她回国来广州讲学,并请她本人亲自审阅本书中文版的部分章节,在此深表感谢。

由于译者水平有限,有误译、疏漏和欠妥之处,敬请读者原谅并不吝指正。

周智洋 鄧学农 谢学斌

2012 年 11 月于中山大学

前言

早在 1843 年,由德国学者 Ecker 编著的《关节软骨缺损与破坏》一书中就已系统地阐述了关节软骨组织[1]。Bennett 等学者于 1942 年指出,关节软骨退变是引起骨关节炎的病因,并且这种退变是由于软骨组织自身的衰老所致[2]。多年以来,软骨丢失和退变被认为是不可逆的变化,最终将导致关节功能减退、骨关节炎和关节强直。此时,可供选择的治疗手段就很有限。

软骨退变是当今老龄化社会的一大威胁,影响到社会保健的方方面面,更是主要的社会经济负担。当今,在防止软骨缺损方面有大量的发展战略;治疗措施也正在蓬勃地开展。主要包括有预防软骨损伤、软骨修复,以及口服的药物治疗和局部治疗等方面。虽然这些治疗手段尚处于初期阶段,仍然需要发展更可靠的敏感的软骨成像和量化分析技术,这些技术用于监测新疗法的效果和评价预防策略的作用是必不可少的。因此,软骨成像在退化性骨关节疾病的治疗中必将发挥重要的作用。

本书目的不仅仅是简单地总结目前评估软骨的成像技术,而且从临床角度展望了未来的发展。在这个快速发展的领域的主要专家参与撰写了这本书,因此它很适合于放射科医师、骨科医师、风湿病学专家、临床与基础研究者。我们相信软骨成像、无创性软骨量化分析将成为必要的工具,帮助我们保护关节功能和解决我们社会日益增长的针对骨关节炎的挑战。

最后,我要感谢迈克尔·格里芬编辑在本书的准备和编撰过程中,所付出的辛勤工作和所给予的大力支持。

Thomas M. Link, 医学博士
于美国 加州旧金山

参考文献

1. Ecker A. Ueber Abnutzung und Zerstörung der Gelenkknorpel. Arch Physiol Heilk. 1843;2:235-48.
2. Bennett G, Waine H, Bauer W. Changes in the knee joint at various ages. New York: Commonwealth Fund; 1942.

目 录

第 1 章	软骨的组织学和解剖学	1
第 2 章	临床方面:风湿病学家的观点	11
第 3 章	临床方面:骨科医师的观点	19
第 4 章	常规 X 线摄影技术间接测量软骨病变	26
第 5 章	CT 关节造影评估软骨病变的价值	35
第 6 章	软骨 MRI:标准化技术	46
第 7 章	软骨 MRI:病理学表现	63
第 8 章	软骨病理改变的 MRI 半定量分级评分系统	85
第 9 章	图谱:软骨异常及其评分	94
第 10 章	软骨分割	111
第 11 章	骨关节炎软骨形态学的定量 MR 成像	120
第 12 章	软骨和半月板的 MR T2 弛豫时间测量	138
第 13 章	软骨的 MR T1 ρ 弛豫时间定量分析	152
第 14 章	应用 dGEMRIC 评估软骨基质	163
第 15 章	软骨修复成像	175
第 16 章	软骨的生物学标志	194
第 17 章	软骨分子影像学前沿:未来的发展	200
第 18 章	软骨成像技术及量化的前景和意义	214

第1章 软骨的组织学和解剖学

Andrew Horvai

关键词:解剖学·组织学·软骨·基质构成·骨关节炎·肿瘤形成·纤维软骨

引言

软骨是一种结缔组织,由富含胶原、蛋白多糖的细胞外基质和单细胞类型的软骨细胞组成。软骨是结缔组织中唯一缺乏血管和神经,仅依靠弥散获取营养的一种组织[1]。在胎儿时期,软骨构成大部分骨骼的框架,但成年期后,在一些特定部位如关节表面、肋骨、外耳和气管支气管等仍保留着软骨成分。在结构上,软骨是一种坚韧的材料,具有抗压和抗张性能。在功能上,软骨在骨骼的发育、生长和修复,关节的连接、润滑,以及呼吸道的开放和通畅上发挥着重要的作用。尽管细胞外基质赋予了软骨机械性能,软骨细胞却支配着基质的合成和组成。尽管数量很少,目前已深入认识到软骨细胞在很大程度上也介导各种关键信号转导通路调控软骨生长发育和软骨再生[2,3]。

软骨的大部分病理改变都与退行性疾病有关,尤其是骨关节炎。然而,软骨肿瘤特别是良性肿瘤,在

原发性骨肿瘤中是最常见的肿瘤,并且其病理变化与影像学表现密切相关。

原发性骨肿瘤中是最常见的肿瘤,并且其病理变化与影像学表现密切相关。

解剖学

大体形态上,软骨由半透明浅蓝色到黄白色的(取决于不同的软骨和胶原蛋白含量)橡胶样弹性组织组成(图1.1)。软骨膜是一种致密的纤维结缔组织,覆盖在除了关节面以外的大部分软骨。软骨内没有穿过软骨膜的神经和血管,软骨只能通过弥散摄取营养,这使得软骨厚度仅有数毫米——即使在最大体型的动物中也是如此。当软骨老化时,它从蓝白色转化成淡黄色且变得不透明,这与脱水以及与衰老密切相关的色素沉积有关[4]。软骨下骨的放射状胶原纤维穿透骨与软骨而形成复杂的三维界面,使软骨附着于软骨下骨。然而,软骨自身特有的胶原纤维并不延伸至软骨下骨。

透明软骨是人体内软骨的主要类型,形成所有运动关节的关节面、椎间盘髓核的最外围部分、肋骨和气管支气管树的一部分。在骺板(生长板)中也可见一种特殊类型的透明软骨。纤维软骨可见于颞颌关



图1.1 软骨的肉眼观。(a)在年轻患者中,透明软骨可见于软骨表面和生长板,通常呈半透明蓝白色的橡胶样弹性材料;(b)随着年龄增长,软骨表面变得不透明黄白色;(c)在纤维环中,椎间盘的纤维软骨为致密的纤维状灰白色外观、呈同心圆排列的纤维层

节及胸锁关节,椎间盘的纤维环,以及膝关节的半月板和肩关节的盂唇。最后,弹性软骨仅见于外耳道和少数其他部位。所有的软骨都具有很好的抗压能力。然而,纤维软骨和弹性软骨中存在 I 型胶原和弹性蛋白,也使软骨组织能抵抗张力。三种主要类型的软骨在解剖学和功能上的不同见表 1.1。虽然不同类型的软骨其解剖特点稍有不同,但从生物化学和组织学特征方面考虑,关节软骨分布最广且最具研究价值。

表 1.1 三种主要软骨类型的总结

类型	机械功能	位置	特有成分
透明软骨	抗压缩	关节,生长板	I 型胶原
纤维软骨	抗牵张	颞颌关节,胸锁关节,纤维环,半月板,关节盂唇	
弹性软骨	抗牵张	外耳,黄韧带,会厌	弹性蛋白

基质组成

软骨基质的主要成分包括细胞外的水分(66%~78%),其余部分由蛋白多糖、胶原和特殊蛋白质组成[5]。表 1.2 列出了透明软骨各种成分的大体分布情况。在关节软骨中,水分的分布不均匀,在关节表面水分含量最高[6]。依靠关节的挤压,使关节软骨中的水分得以持续扩散和潮汐样进出软骨基质内外,从而使营养物质到达软骨细胞。蛋白多糖是导致软骨内高含水量的直接原因,在下面将详细讨论。蛋白多糖由带有碳水化合物侧链的高分子量蛋白质组成,侧链上含有的大量负电荷吸引阳离子如 Na⁺,从而产生渗透压,通过渗透压平衡(Donnan 平衡),吸引水分子进入软骨内,因而显著增加了关节软骨的含水量。

表 1.2 透明软骨各种成分的构成比

成 分	百分比(%)
水	80
Ⅱ型胶原	10
蛋白多糖	8
其他软骨-特殊胶原(Ⅸ,Ⅹ,Ⅺ)	<1
其他蛋白质	<1
无机盐	<1

胶原大约占基质干重的 50%。在软骨中,Ⅱ型胶原(由 COL2A1 基因编码)是主要成分,对维持基质的

抗张强度和硬度有重要作用[7,8]。基质中水的膨胀压力受胶原交联网络阻抑,这种交联网络限制了水的膨胀,从而形成一种稳态的膨胀压。这种膨胀压对维持基质的黏弹性至关重要。Ⅱ型胶原是由三条相同的 αI 多肽链组成,形成三螺旋体结构。αI 单体由具有较长 N-和 C-端的前肽产生,这对软骨细胞的组装是必需的。在细胞外基质中的蛋白酶 ADAMTS-3 和 BMPI 分别裂解 N-和 C-端[9,10]。然后,αI 三聚体通过共价交联交错排列;交联随着时间延长不断进行,同时伴随软骨纤维的强度增加。Ⅱ型胶原对大多数蛋白酶有较强的抵抗力;因此,在正常情况下难以觉察到胶原的降解,但是特殊的基质金属蛋白酶(MMPs)能够选择性地针对 αI 螺旋体上的特殊位点结合而使胶原降解[11]。MMPs,特别是 MMP-13,对关节退行性疾病的发生起着极其重要的作用,下文将进行详细解释。

纤维软骨以含有较少量的 I 型胶原为特征,三种类型的软骨都含有少量其他软骨特有胶原:Ⅸ型胶原(锚定蛋白)、X 型胶原(软骨钙素)及Ⅺ型胶原。Ⅸ型和Ⅺ型胶原可能主要在胎儿发育中发挥作用[7,8],在成年时期大量减少。Ⅸ型和Ⅺ型胶原存在于软骨细胞的表面,把细胞锚定至周围的基质中。X 型胶原普遍存在于生长板中,对软骨内骨化至关重要[5]。除骨关节炎外,这类胶原通常不存在于关节软骨中。除上述软骨特有的胶原外,软骨内还可见微量的Ⅵ型胶原,它是在各种间叶组织中相对常见的胶原类型。

蛋白多糖约占关节软骨干重的 40%,显示了关节软骨的不同层区结构。高度有序排列的蛋白多糖在核心蛋白的作用下,以非共价形式附着于中央的透明质酸侧链上,而该侧链的特殊位点通过连接蛋白结合形成稳态。一个蛋白多糖分子由一条蛋白主链组成,许多硫酸化碳水化合物侧链以大致直角的角度共价形式附着于蛋白质主链上。一个蛋白多糖可被 100~150 条侧链糖基化,形成类似瓶刷状的大分子结构。关节软骨中主要的蛋白多糖是蛋白聚糖(aggrecan),是一种含有 2316 个的氨基酸蛋白质,在 N-和 C-端具有球形结合域和大量密集糖基化的插入序列。硫酸软骨素和硫酸角质素是最常见的碳水化合物侧链[1,2]。硫酸软骨素是软骨内相对特异性的糖胺聚糖(glycosaminoglycan),它由大约 15~30 个二糖单位(N-乙酰半乳糖胺和葡萄糖醛酸)组成。硫酸角质素是一种 N-乙酰氨基葡萄糖和半乳糖的重复二糖单位,它比硫酸软骨素的分子更小(5~6 个二聚物),更普遍分布于体内。由于硫酸化碳水化合物侧链的大量存在并含有大量负电荷,因此,蛋白多糖能吸

引水分和扩大其容量。由于不同的负载导致蛋白多糖吸引或排出水分,蛋白多糖在关节软骨的抗压性能方面发挥其首要的作用。

与胶原的稳定性不同,蛋白多糖在生命过程中不断水解,释放出分裂碎片到滑液中[5]。软骨细胞分泌的 MMPs 对这一降解过程起主要作用。就蛋白聚糖来说,分解成为更小的分子反而更有利于对抗蛋白聚糖的降解,这说明降解过程具有自限性。虽然关节软骨也可通过合成新的蛋白多糖分子来维持稳态与平衡,这种平衡在病理情况下常常易被打破。

除了上述主要结构成分之外,软骨还包含有许多既有结构作用又有调节作用的其他微量蛋白,包括其他蛋白多糖、纤连蛋白、半乳凝素,以及促生长和促分解因子。

正常组织学

关节软骨

运动关节关节面的透明软骨是最普遍和最具特征的软骨类型。在显微镜下,关节软骨由大量表面光滑的细胞外基质组成,在细胞外基质中分布着数量相对稀少的软骨细胞,它们位于界限清楚的陷窝内(那种缺乏软骨样基质的细胞周围腔隙)(图 1.2)。



图 1.2 透明软骨在常规苏木素-伊红(H&E)染色上呈淡蓝色、玻璃样平滑外观。注意相对稀少的软骨细胞,典型表现为一个陷窝中仅有一个细胞

关节软骨可分为四个区域(浅表层、中间层、深层和钙化层;图 1.3)[13]。虽然前三个区域之间的过渡是渐进模糊的,但是深层和钙化层之间却被称为潮线的矿化

前边界清楚分隔。潮线是关节软骨独特的组织学特征,其他透明软骨中并不存在。细胞外基质成分以及软骨细胞本身的组成在不同区域是不同的。例如,在浅表层中,胶原纤维的走向平行于表面,而软骨细胞也趋向呈细长形并平行于表面(图 1.4a)。这种结构形式适应于对抗关节运动的剪切应力。但中间层和深层的胶原纤维排列呈放射状(图 1.4b),其中的软骨细胞趋向于垂直关节面排列。这种形式适应于对抗关节的压缩应力。钙化层附着于软骨下骨,此区的软骨细胞增大但分布非常稀疏。与其他软骨成分一样,蛋白多糖在关节软骨各区的含量不一,如浅表层含量最低,而在深层软骨细胞周围的含量最高[14],苏木素深染(蓝色)后可在软骨细胞或陷窝周围显示蛋白多糖在软骨各区分布不均这一特点(图 1.3)。

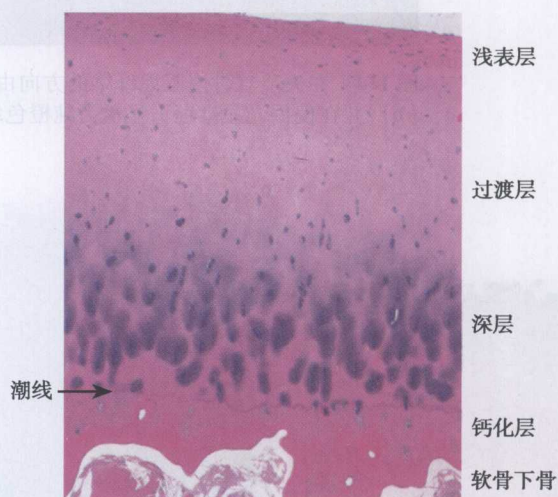


图 1.3 关节软骨的显微结构。潮线是关节软骨的组织学特征,清楚分隔钙化层和非钙化层。注意呈蓝色蛋白多糖的分布,苏木素染色(蓝色)分布不均匀,在深层软骨细胞周围最密集(H&E 染色)

在大多数情况下,组织学苏木素-伊红(H&E)染色足已解释软骨的病理改变并满足常规临床应用。然而,在某些情况下,特殊组织化学染色如阳离子染料番红-O(Safranin-O)(图 1.5a)或者阿尔新蓝(Alcian blue)(图 1.5b),可用来评价基质中蛋白多糖的含量。这些染色方法的优点是它们对酸性多糖(acid polysaccharides)有相对选择性。番红-O可与羧酸盐和硫酸多糖发生反应,而阿尔新蓝可用于选择性地使这两种物质(pH 2.5)被染色或仅染色硫酸多糖(pH 1.0)。尽管这些染料与硫酸软骨素和硫酸角质素的硫酸根结合可提高特异性并反映生化成分含量[15],需要注意的是,由于内在变异的原因,组织化学方法很少用于严格的定量分析,例如病理切片厚度不一、单个关节中基质分布不均和试剂本身的问题等。

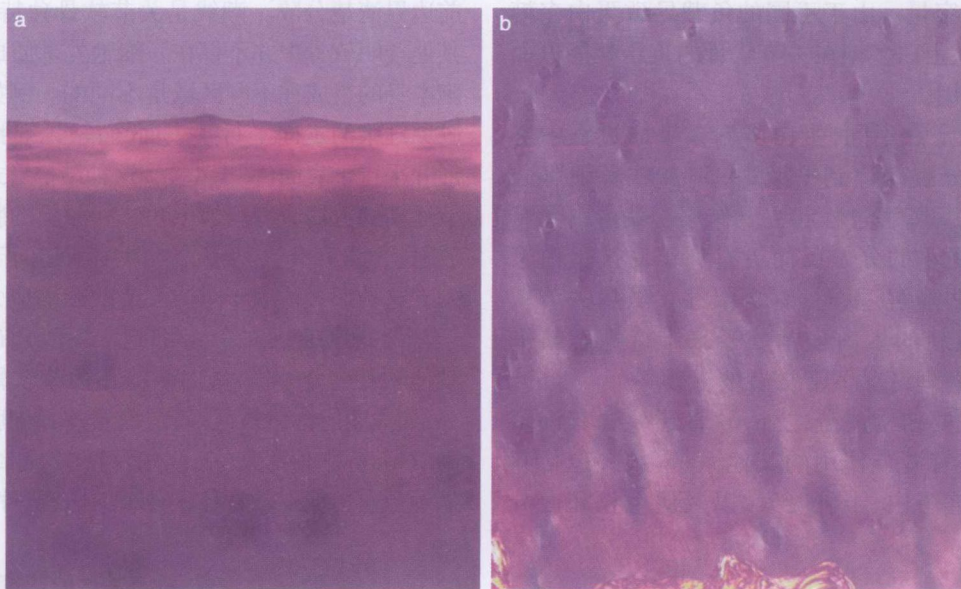


图1.4 在关节软骨内胶原纤维的方向由浅表层与关节表面平行走向(a),到深层变为放射状(b),并在偏振光显微镜下显示为纯橙色纤维(H&E染色)

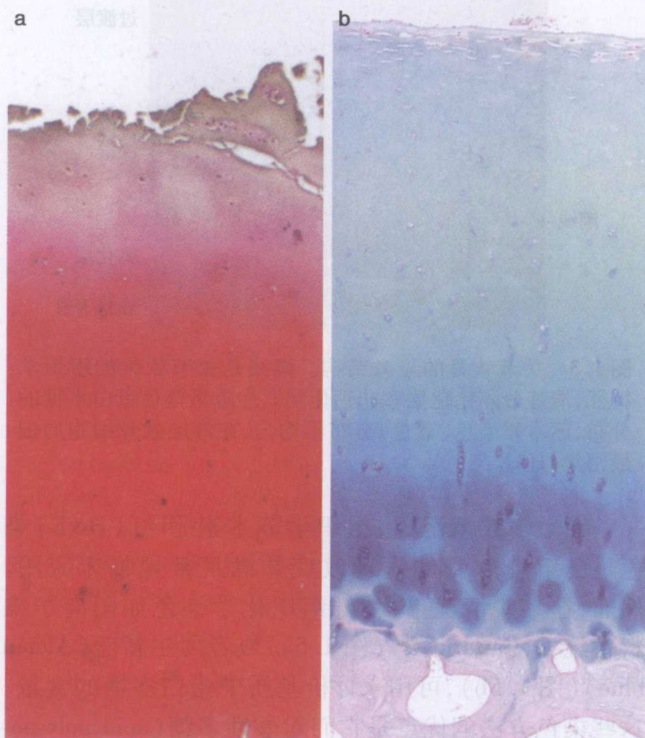


图1.5 特殊组织化学染色可用于确定蛋白多糖的分布和含量。番红-O(a)染色将酸性多糖(羧酸化物 and 硫酸化物两者)染成橙色,而阿尔新蓝在 pH 1.0 时(b)能相对特异地将硫酸多糖包括硫酸软骨素染成蓝绿色

正常关节软骨仅含有一种细胞类型即软骨细胞[16]。与其他类型结缔组织不同,软骨是缺乏血管、神经、炎症细胞或纤维母细胞的组织。软骨细胞是由胚胎早期未成熟间充质细胞分化而来,它不同于

脏、壁中胚层(图1.6),对软骨基质成分和调控分子的合成和维持起重要的作用。研究表明,成骨细胞也起源于同一前体干细胞,而缺乏血管的软骨基质有助于软骨细胞的分化[17]。重要的是软骨细胞也可从成体间充质干细胞分化而来,至少在体外实验中获得证实[18]。作为一种可能有助于关节退行性疾病的治疗方法,这一发现已引起了人们的关注。虽然转化生长因子 beta (TGF- β)、地塞美松和骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMPs)的共同作用可促使间充质干细胞分化为能合成 II 型胶原和 X 型胶原的软骨细胞,这

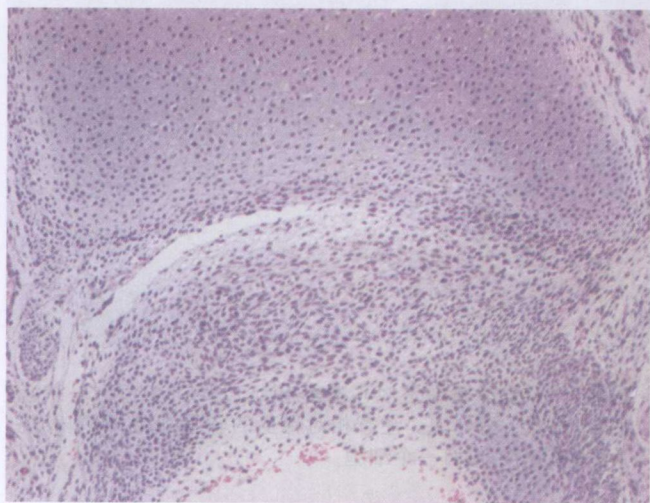


图1.6 在胚胎中,将来形成骨的部位有间充质细胞聚集成软骨原基,软骨细胞持续从软骨膜分化。图中所见,妊娠10周胚胎的软骨细胞已分泌细胞外基质(H&E染色)

—结果并不能再现生长发育期间软骨发生的全过程[19,20]。然而,间充质干细胞能在体外成软骨分化对建立以治疗为目的适宜条件来说是极为关键的一步。

在分子水平上,几个关键的调控蛋白在向软骨细胞分化方面具有重要作用。转录因子 Sox-9 可能是前体细胞向软骨细胞分化的主要调控因子,但 Sox-9 可能不具有谱系特异性,除调控向软骨细胞分化外,它也调控成骨祖细胞的分化[22]。除了 Sox-9 外,Runx2 和 Ihh 这两种转录因子致力于软骨细胞成熟的调节,这三种蛋白的异常表达被认为是一些软骨肿瘤发生的重要因素[23]。

通常,软骨细胞有一圆形浅嗜伊红染色的胞浆和

一个小的深染中心核。常规苏木素和伊红染色玻片上软骨细胞周围界限清楚的特征性腔隙(陷窝)实际上是玻片处理过程中的人造假象。这一特征性腔隙是在福尔马林固定后基质回缩和细胞间分离而形成的。实际上,软骨细胞在体内主要与一层少胶原的特殊基质相接触。不同于其他间充质细胞,软骨细胞很少有细胞间接触,每个细胞都处于独立的陷窝中,并不接触;偶尔会有多个细胞处于同一个陷窝中(一种被称为克隆或者集落的表现),以及在陷窝中由于细胞胞突而形成细胞与细胞的接触。在超微结构上,可见软骨细胞有大量内质网和高尔基体,但很少线粒体(图 1.7)。

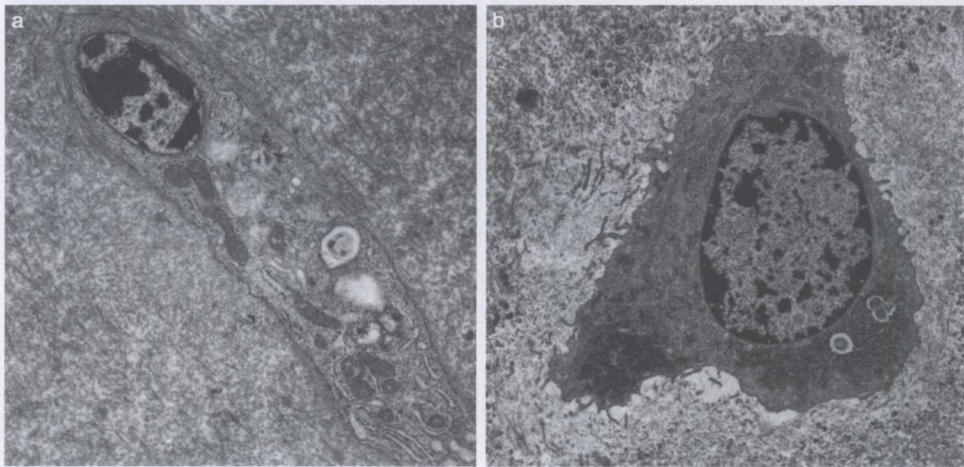


图 1.7 关节软骨中软骨细胞的超微结构。邻近关节面的表层细胞(a)呈梭形纺锤状,而深层软骨细胞(b)则呈圆形或者多角形且有明显的胞突形成

软骨细胞除在不同层区中走行不同外,浅表层的软骨细胞有更多的基底细胞胞突,而深层的软骨细胞有更丰富的内质网和高尔基体。这些差异可能与不同层区的胶原纤维排列相关。

生长板

长骨的纵向生长依靠称为生长板或骺板(physis)的初级骨化中心(图 1.1a)。在功能性生长板内,有一种特殊类型的透明软骨精细调控细胞增殖、矿化和程序性细胞死亡过程从而导致骨骼的生长。成熟的骺板可分成不同的区域(静止区、增殖区、肥大区和成熟带),与软骨细胞不同的成熟期相对应(图 1.8)[24]。这些软骨细胞不能随意在软骨基质中移动,而是在软骨细胞增殖、肥大和凋亡的部位累积软骨基质,直至生长板的干骺端被类骨质取代,最终结果是骨的纵向生长。生长板的软骨细胞有丰富的胞浆和大的细胞核。在增殖区,软骨细胞有规律地排列成线性巢状,这种巢状形式是生长板软骨的一种显著特征。如上

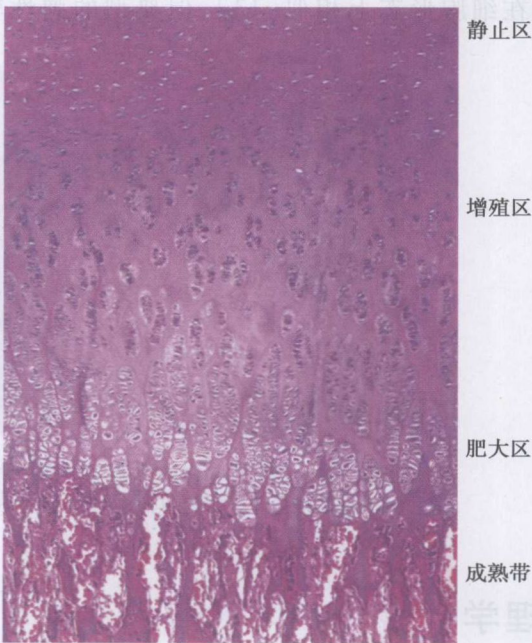


图 1.8 成熟生长板的显微结构显示软骨内骨化区软骨细胞的形态学特征

所述,软骨(尤其在成熟带)含有大量分布于细胞周围的X型胶原(软骨钙素)。

纤维软骨

椎间盘的纤维环代表最普遍存在于人体内的纤维软骨。在膝关节的半月板和肩、髋关节的盂唇也含有纤维软骨。纤维环呈一种独特的编织结构(图1.1c),从上面观察其表面可见纤维组织在

横断面上呈同心圆排列[13]。宽大的胶原纤维束斜行交替排列组成纤维环。在显微镜下观察,可见纤维软骨比透明软骨具有更多的纤维样嗜酸性基质成分,其中软骨细胞更稀少和更小,而且分布更加杂乱无章(图1.9a)。三色染色法可将胶原蛋白染成深蓝色、将胞浆和其他蛋白质染成红色,这有助于显示为抵抗牵张力而大量单向排列的胶原纤维(图1.9b)。

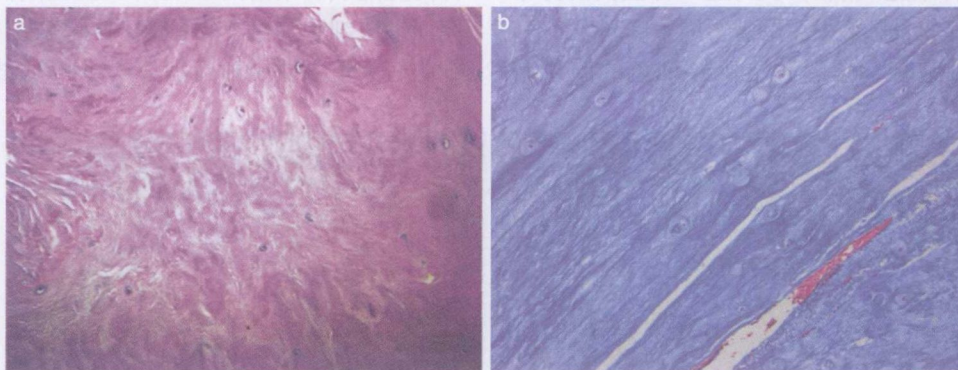


图1.9 纤维环的纤维软骨比透明软骨染色呈更深的粉红色(嗜酸性),同时软骨细胞的排列更加杂乱无章(a,苏木素-伊红染色)。Gomori 三染法亮蓝染色突出了大量单向排列的胶原纤维(b)

弹性软骨

在外耳(耳廓)、黄韧带和会厌的软骨都是由弹性软骨组成的。虽然弹性软骨和透明软骨的软骨细胞在细胞形态上相似[13],但典型的弹性软骨

有更多的软骨细胞而且细胞分布也更加杂乱。常规苏木素-伊红染色丰富的弹性纤维呈现出非晶型蓝色,与透明软骨的玻璃状外观存在微细的区别。应用银染的特殊组织化学法可以很好地显示这些纤维。

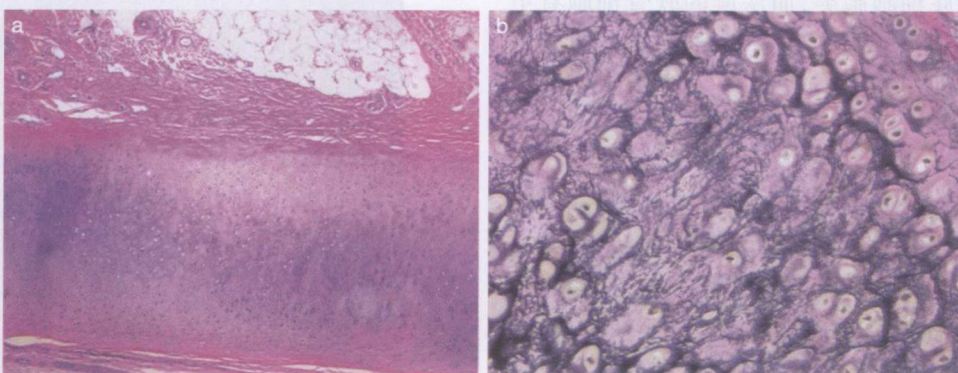


图1.10 从外耳取材的常规苏木素-伊红染色,外耳的弹性软骨与透明软骨相似(a)。但在Verhoeff 染色下,大量的弹性纤维显示为黑丝状(b)

病理学

软骨的病理学变化主要包括先天发育异常、退行

性变和肿瘤性病变。对这些病变作全面的讨论将超过本章范围,此处仅选择几个主要病变,结合图例就病变的病理特征,尤其是与放射学表现相关的改变叙述如下。