

膝关节骨关节炎软骨下骨囊肿的研究进展

董继朝¹ 李明²

1.滨州医学院附属医院 山东 滨州 256600

2.山东大学齐鲁医院德州医院 山东 德州 253000

【摘要】：膝关节骨关节炎是一种常见且多发的退行性疾病，严重影响患者生活质量，而软骨下骨囊肿作为其重要病变之一，近年来备受关注。国内外学者围绕软骨下骨囊肿展开了广泛研究。在成因方面，机械应力相关假说、滑液入侵假说以及其他潜在因素如炎症因子和代谢异常等被提出。病理特征上，从宏观病理表现到微观组织结构及分子生物学特征均有深入探讨。临床意义涵盖了膝关节疼痛和关节功能的影响。诊断方法包括影像学检查、实验室检查。治疗进展涉及保守治疗、手术治疗及新兴治疗技术。本研究全面梳理相关成果，为该领域进一步发展提供理论依据，以推动膝关节骨关节炎软骨下骨囊肿的精准诊疗研究。

【关键词】：膝关节骨关节炎；软骨下骨囊肿；治疗进展

Research advances in knee osteoarthritis combined with subchondral bone cysts

Jizhao Dong¹ Ming Li²

1.Binzhou Medical University hospital, Binzhou Shandong, 256600, P. R. China

2.Dezhou Hospital of QiLu Hospital of Shandong University,Dezhou Shandong, 253000, P. R. China

Abstract: Knee osteoarthritis is a common and prevalent degenerative joint disease that severely affects patients' quality of life. Subchondral bone cysts, as one of its important pathological features, have recently attracted increasing attention. Researchers worldwide have conducted extensive studies on subchondral bone cysts. With regard to pathogenesis, several hypotheses have been proposed, including mechanical stress-related mechanisms, synovial fluid intrusion theory, and other potential factors such as inflammatory cytokines and metabolic abnormalities. In terms of pathological characteristics, in-depth investigations have been carried out ranging from macroscopic pathological manifestations to microstructural organization and molecular biological features. Clinically, subchondral bone cysts are associated with knee pain and impaired joint function. Diagnostic approaches include imaging modalities and laboratory tests. Therapeutic advances encompass conservative management, surgical interventions, and emerging treatment technologies. This review systematically summarizes current research findings to provide a theoretical foundation for further advancements in the field, promoting precise diagnosis and targeted therapy for subchondral bone cysts in knee osteoarthritis.

Keywords: Knee osteoarthritis; Subchondral bone cyst; Treatment progress

DOI:10.12417/2811-051X.26.06.007

膝关节骨关节炎（Knee Osteoarthritis, KOA）作为一种常见的慢性退行性疾病，严重影响中老年人群的生活质量，其高发性与致残率已成为全球公共卫生问题之一。据流行病学统计，约50%的膝骨关节炎患者伴有软骨下骨囊肿，而在健康人群中该病变的发生率亦达13.7%。软骨下骨囊肿作为膝骨关节炎的重要病理特征之一，不仅与疾病的进展密切相关，还可能加剧关节软骨的损伤，进而导致疼痛和功能障碍。近年来，随着对膝骨关节炎发病机制研究的深入，软骨下骨的作用逐渐受到关注，尤其是其在力学传导、骨重塑及分子交互中的关键地位。软骨下骨囊肿的形成和发展被认为是多种因素共同作用的结果。本文旨在全面梳理国内外关于膝关节骨关节炎软骨下骨囊肿的研究进展，重点探讨其成因假说、病理特征、临床意义及治疗策略，以期为该领域的进一步研究和治疗实践提供理论依据。

1 软骨下骨囊肿的成因

1.1 机械应力相关假说

1.1.1 应力异常与骨重塑

机械应力异常在软骨下骨囊肿的形成过程中扮演了重要角色。研究表明，膝关节长期承受异常机械应力会导致骨重塑的增加，从而引发软骨下骨结构的改变^[1-4]。骨重塑是一种动态过程，涉及骨吸收和骨形成的平衡，而异常应力会打破这一平衡，导致骨小梁减少和骨密度下降^[5]。这种病理变化进一步促进了软骨下骨微环境的恶化，最终可能形成囊肿^[6]。此外，机械应力异常还可能通过激活特定的信号通路，诱导骨细胞凋亡，从而加剧骨组织的损伤。这些机制共同作用，为软骨下骨囊肿的形成奠定了基础。

1.1.2 微骨折与囊肿形成

软骨下骨微骨折是囊肿形成的重要环节之一。微骨折通常

由关节超负荷或创伤引起,表现为线性微损伤或弥漫性微损伤两种形式^[7]。线性微损伤能够触发骨重塑过程,通过激活破骨细胞的骨吸收作用,清除受损区域并启动修复机制。然而,当微骨折未能得到及时修复时,损伤区域可能逐渐扩大,并形成骨髓水肿样病变(BMELs),最终发展为软骨下骨囊肿^[8]。弥漫性微损伤则因其不集中的特点,难以诱导有效的骨重塑反应,可能导致局部骨组织的持续退化。此外,微骨折还会改变软骨下骨的生物力学特性,进一步加剧关节功能的紊乱^[7]。因此,微骨折不仅是囊肿形成的直接诱因,也是骨关节炎进展的重要推动因素。

1.2 滑液入侵假说

“滑液入侵假说”是解释软骨下骨囊肿形成的经典理论之一。该假说认为,关节滑液通过某些通道流入软骨下骨,导致纤维组织增生和新骨形成,最终封闭通道并形成囊肿^[9]。具体而言,关节滑液中富含多种生物活性分子,如炎症因子和生长因子,这些分子可能刺激软骨下骨内的细胞反应,促进纤维结缔组织的形成。同时,滑液的侵入还可能改变局部微环境,导致骨重塑过程的紊乱。研究表明,滑液入侵通常发生在软骨下骨微骨折或骨小梁损伤的基础上,这些损伤为滑液提供了进入软骨下骨的通道。尽管该假说在一定程度上解释了囊肿的形成机制,但其具体细节仍需进一步研究验证。

1.3 其他潜在因素

除了机械应力和滑液入侵外,炎症因子和代谢异常等其他潜在因素也可能参与软骨下骨囊肿的形成。炎症因子如白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)在骨关节炎患者的关节组织和滑液中显著升高,这些因子可能通过促进骨吸收和抑制骨形成,间接影响囊肿的发展。此外,脂代谢紊乱也被认为是囊肿形成的危险因素之一,高水平的血脂可能导致软骨下骨内脂质沉积,进而引发骨组织损伤。分子生物学研究进一步揭示,某些基因和蛋白的表达异常可能与囊肿的形成密切相关,例如RANKL的高表达和OPG的低表达会加剧骨吸收过程。这些潜在因素的复杂相互作用,为软骨下骨囊肿的形成提供了多维度的解释,但仍需更多研究以明确其具体机制。

2 软骨下骨囊肿的病理特征

2.1 宏观病理表现

软骨下骨囊肿在膝关节中的分布位置、大小及形态等宏观特征是理解其病理机制的重要基础。研究表明,软骨下骨囊肿主要分布于膝关节负重区域的软骨下骨板附近,尤其是股骨髁和胫骨平台等部位。这些囊肿通常呈圆形或椭圆形,直径范围从数毫米到数厘米不等,且其大小与骨关节炎的严重程度呈正相关^[10]。此外,囊肿的宏观形态特征还表现出一定的异质性,部分囊肿边界清晰,内部充满液体或纤维组织,而另一些则呈现不规则形状,可能与周围骨组织的水肿活动密切相关。

2.2 微观组织结构

软骨下骨囊肿的内部及周围组织在微观结构上表现出显著的变化,这些变化不仅反映了囊肿的病理进程,也为深入理解其发病机制提供了重要线索。从组织病理学角度来看,囊肿内部常包含液体、纤维组织以及不同程度的骨小梁破坏,而周围骨组织则表现出骨吸收与骨形成并存的动态平衡失调^[11]。具体而言,囊肿周围的骨小梁密度显著降低,孔隙率增加,并伴有骨髓成分的异常改变,如脂肪细胞增多和造血组织减少。这种微观结构的变化可能与软骨下骨的微损伤修复机制密切相关。研究表明,线性微损伤可触发骨重塑过程,导致破骨细胞性骨吸收增强,从而为囊肿的形成提供空间。与此同时,囊肿内部的纤维组织增生可能是对局部力学环境变化的一种适应性反应,进一步加剧了骨组织的退化。此外,囊肿周围骨小梁的排列方向也发生了显著改变,表现出与主应力方向不一致的现象,这可能与囊肿形成后的应力重新分布有关。

2.3 分子生物学特征

软骨下骨囊肿相关组织中的分子生物学标志物变化为其病理机制的研究提供了更深层次的视角。近年来,越来越多的研究表明,囊肿的形成与发展涉及多种基因和蛋白表达的异常调控。例如,OPG/RANKL/RANK系统在囊肿周围的骨组织中表现出显著的表达失衡,其中RANKL水平升高而OPG水平下降,导致破骨细胞活性增强,进而促进骨吸收和囊肿的扩展。此外,TGF- β 信号通路在囊肿相关组织中也呈现出异常激活状态,该通路通过调控Smad2/3和Smad1/5/8信号传导,影响软骨细胞和骨细胞的代谢平衡,从而加速软骨下骨硬化及囊肿的形成。炎症因子如IL-1 β 和TNF- α 在囊肿周围的骨组织中同样表现出高表达,这些因子通过诱导基质金属蛋白酶(MMPs)的分泌,破坏细胞外基质,进一步加剧骨组织的降解。值得注意的是,囊肿内部液体中某些特定分子的含量也发生了显著变化,如SDF-1表达水平增高,可能通过与其受体CXCR4结合,促进软骨分解代谢并破坏关节软骨。这些分子生物学特征不仅揭示了囊肿形成的复杂机制,也为未来开发针对性的治疗策略提供了潜在靶点。

3 软骨下骨囊肿的临床意义

3.1 与膝关节疼痛的关系

软骨下骨囊肿在膝关节骨关节炎患者中与疼痛程度密切相关,其存在可能加剧患者的疼痛感。研究表明,囊肿的形成与关节软骨损伤及韧带结构的破坏具有显著的正相关性,而这些病理变化是导致膝关节疼痛的重要因素^[12]。具体而言,囊肿的出现往往伴随软骨下骨的微骨折和重塑异常,这种机械应力改变可能刺激骨膜中的神经末梢,从而引发疼痛信号传导^[13]。此外,囊肿内部的压力升高以及周围组织的炎症反应也可能进一步加重疼痛症状。有研究通过对281例膝关节骨性关节炎患

者的MRI分析发现,囊肿的存在与膝关节疼痛评分之间存在显著的相关性,提示囊肿可能是膝关节疼痛的重要来源之一。

3.2 对关节功能的影响

软骨下骨囊肿对膝关节的功能表现具有显著的负面影响,尤其是在关节活动度和稳定性方面。囊肿的存在会导致软骨下骨的力学结构发生变化,进而削弱膝关节的承载能力,影响其正常的运动功能。研究表明,囊肿引起的软骨下骨硬化和骨水肿会降低关节的灵活性,使患者在日常活动中出现明显的活动受限。此外,囊肿的发展还可能导致关节面的不平整,进一步加剧关节软骨的磨损,从而形成恶性循环。功能评估研究显示,伴有囊肿的膝关节骨关节炎患者在关节活动范围、肌肉力量及步态分析等方面均表现出明显的功能障碍,这与其对关节稳定性的破坏密切相关。

4 软骨下骨囊肿的诊断方法

4.1 影像学检查

影像学检查在软骨下骨囊肿的诊断中具有重要作用,其中X线、MRI和CT是最常用的技术手段^[10]。X线检查能够显示软骨下骨囊肿的宏观特征,如囊肿的硬化边缘和透明区域,这些表现在终末期骨关节炎患者中尤为明显。然而,X线对早期病变的敏感性较低,难以捕捉细微的病理变化。相比之下,MRI在检测软骨下骨囊肿方面表现出更高的灵敏度和特异性,特别是在评估囊肿与周围软组织的关系时具有显著优势。研究表明,MRI可通过高信号区域清晰显示囊肿的存在,并能够区分囊肿与其他骨髓病变^[14]。此外,CT扫描在评估骨皮质完整性及骨小梁结构变化方面具有独特价值,尤其在复杂病例中,可为囊肿的定性诊断提供补充信息^[15,16]。综合应用这些影像学技术,能够有效提高软骨下骨囊肿的诊断准确性。

4.2 实验室检查

实验室检查在软骨下骨囊肿的诊断中虽不占据主导地位,但相关血液和关节液指标的变化可为疾病的辅助诊断提供重要线索。例如,血清中的骨代谢标志物如骨保护素(OPG)和核因子 κ B受体活化因子配体(RANKL)水平的变化,可反映软骨下骨重塑的异常状态,进而间接提示囊肿的存在。此外,关节液中炎症因子(如IL-1 β 、TNF- α)水平的升高,常与囊肿的形成和发展密切相关,这为进一步探讨囊肿的病理机制提供了依据。尽管实验室检查结果不能直接确诊软骨下骨囊肿,但其与影像学表现结合分析,有助于更全面地评估病情严重程度及制定个性化治疗方案。

5 软骨下骨囊肿的治疗进展

5.1 保守治疗

保守治疗在膝关节骨关节炎软骨下骨囊肿的管理中占据重要地位,其主要目标为缓解囊肿相关症状、延缓囊肿发展以及改善患者的生活质量。药物治疗是保守治疗的核心手段之

一,非甾体抗炎药(NSAIDs)通过抑制炎症反应和减轻疼痛,在短期内能够有效缓解患者的不适感。此外,富血小板血浆(PRP)作为一种新兴的生物制剂,近年来在修复软骨损伤和改善软骨下骨微环境方面展现出显著优势。研究表明,PRP通过释放多种生长因子,可促进软骨下骨组织的再生与修复,从而对囊肿的发展起到一定的抑制作用。物理治疗则通过改善局部血液循环、增强关节稳定性以及减轻机械应力,进一步巩固药物治疗的效果。例如,低强度脉冲超声被证实能够刺激软骨下骨的重塑过程,并在一定程度上减少囊肿的形成风险。然而,保守治疗的应用范围有限,尤其对于囊肿体积较大或症状严重的患者,其疗效往往难以达到预期。

5.2 手术治疗

手术治疗在软骨下骨囊肿的管理中主要用于解决保守治疗无法控制的严重症状或结构性问题。关节镜手术因其微创性和恢复快的优势,已成为治疗软骨下骨囊肿的重要手段之一。该技术通过清除囊肿内的积液和坏死组织,同时修复受损的关节软骨和半月板,从而恢复关节的正常功能^[17-19]。研究表明,关节镜手术在短期内能够显著缓解患者的疼痛症状,并提高关节活动。然而,其长期疗效仍需进一步观察,尤其是对于囊肿复发率的评估尚缺乏大规模临床研究支持。开放手术则适用于囊肿体积较大或伴有严重骨缺损的患者,其治疗原理包括囊肿切除、骨移植、内固定以及膝关节置换术等^[20-22]。尽管开放手术能够更彻底地清除病变组织,但其创伤较大且术后恢复时间较长,因此需严格掌握适应症。

5.3 新兴治疗技术

随着生物医学技术的快速发展,生物治疗和基因治疗等新兴技术在软骨下骨囊肿的治疗中展现出广阔的应用前景。生物治疗主要通过调控软骨下骨的微环境,促进组织再生与修复。例如,基质细胞衍生因子-1(SDF-1)/趋化因子受体4(CXCR4)通路抑制剂已被证明能够显著抑制软骨分解代谢,从而延缓囊肿的进展。此外,转化生长因子- β (TGF- β)抗体及其受体抑制剂在动物实验中表现出良好的治疗效果,能够显著减少软骨下骨硬化和骨赘形成,为未来临床试验提供了重要的理论依据。基因治疗则通过调控特定基因的表达,干预囊肿形成的分子机制。例如,针对OPG/RANKL/RANK系统的基因疗法已被提出作为潜在的治疗策略,通过调节破骨细胞的活性,有望从根本上改变囊肿的发展进程。然而,这些新兴技术目前仍处于研究阶段,其安全性、有效性以及转化应用的可行性尚需进一步验证。

6 研究展望

尽管目前关于膝关节骨关节炎软骨下骨囊肿的研究已取得诸多成果,但仍有许多问题尚未完全阐明。首先,囊肿的确切发病机制仍需进一步探索,尤其是在机械应力与分子生物学

变化之间的交互作用方面,未来研究可通过多学科交叉手段深入分析这一复杂过程。其次,现有诊断方法虽然能够较好地检测囊肿,但在早期识别和精准定位方面仍存在不足,因此开发更敏感、特异的诊断工具将是未来的重要方向。

在治疗领域,如何实现囊肿的个性化治疗是亟待解决的关键问题。传统治疗方法虽能在一定程度上缓解症状,但难以从根本上阻止囊肿的复发和进展。为此,未来研究应致力于寻找

更精准的治疗靶点,并开发基于分子机制的靶向药物。此外,生物治疗和基因治疗等新兴技术虽然尚处于实验阶段,但其潜在的应用前景令人期待。通过优化治疗策略和加强临床试验,这些技术有望在未来成为囊肿治疗的重要手段。最后,加强对软骨下骨囊肿与膝关节其他组织相互作用机制的研究,将有助于全面理解囊肿在疾病进展中的作用。例如,囊肿如何影响关节软骨的退变过程,以及其与周围软组织的关系等问题,仍需通过大规模队列研究和长期随访加以验证。

参考文献:

- [1] 陆锦炜,陈曦,叶陈毅,等.骨性关节炎中的软骨下骨囊肿:软骨下骨异常重建[J].中国组织工程研究,2019,23(32):5209-5215.
- [2] TÖNÜKŞB,YORGANCIOĞLU Z R,RAMADAN S U,等.Relationship between DXA measured systemic bone mineral density and subchondral bone cysts in postmenopausal female patients with knee osteoarthritis:a cross-sectional study :Osteoarthritis cysts and bone mineral density[J/OL].BMC musculoskeletal disorders,2024,25(1):50.
- [3] WANG W,DING R,ZHANG N,等.Subchondral bone cysts regress after correction of malalignment in knee osteoarthritis:comply with Wolff' s law[J/OL].International Orthopaedics,2021,45(2):445-451.
- [4] ANWAR A,HU Z,ZHANG Y,等.Multiple Subchondral Bone Cysts Cause Deterioration of Articular Cartilage in Medial OA of Knee:A 3D Simulation Study[J/OL].Frontiers in Bioengineering and Biotechnology,2020,8:573938.
- [5] CHEN Y,HU Y,YU Y E,等.Subchondral Trabecular Rod Loss and Plate Thickening in the Development of Osteoarthritis[J/OL].Journal of Bone and Mineral Research:The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research,2018,33(2):316-327.
- [6] 华秉讓,阎作勤.骨关节炎软骨下骨的变化及其分子机制的研究进展[J].复旦学报(医学版),2017(02 vo 44):231-237.
- [7] HAN X,CUI J,XIE K,等.Association between knee alignment,osteoarthritis disease severity,and subchondral trabecular bone microarchitecture in patients with knee osteoarthritis:a cross-sectional study[J/OL].Arthritis Research&Therapy,2020,22(1):203.
- [8] CHEN Y,WANG T,GUAN M,等.Bone turnover and articular cartilage differences localized to subchondral cysts in knees with advanced osteoarthritis[J/OL].Osteoarthritis and Cartilage,2015,23(12):2174-2183.
- [9] CHAN P M B,WEN C,YANG W C,等.Is subchondral bone cyst formation in non-load-bearing region of osteoarthritic knee a vascular problem?[J/OL].Medical Hypotheses,2017,109:80-83.
- [10] KASPIRIS A,HADJIMICHAEL A C,LIANOI I,等.Subchondral Bone Cyst Development in Osteoarthritis:From Pathophysiology to Bone Microarchitecture Changes and Clinical Implementations[J/OL].Journal of Clinical Medicine,2023,12(3):815.
- [11] LI G,YIN J,GAO J,等.Subchondral bone in osteoarthritis:insight into risk factors and microstructural changes[J/OL].Arthritis Research&Therapy,2013,15(6):223.
- [12] MAGNUSSON K,TURKIEWICZ A,KUMM J,等.Relationship Between Magnetic Resonance Imaging Features and Knee Pain Over Six Years in Knees Without Radiographic Osteoarthritis at Baseline[J/OL].Arthritis Care&Research,2021,73(11):1659-1666.
- [13] BURNETT W D,KONTULAINEN S A,MCLENNAN C E,等.Knee osteoarthritis patients with more subchondral cysts have altered tibial subchondral bone mineral density[J/OL].BMC Musculoskeletal Disorders,2019,20:14.
- [14] MCERLAIN D D,ULICI V,DARLING M,等.An in vivo investigation of the initiation and progression of subchondral cysts in a rodent model of secondary osteoarthritis[J/OL].Arthritis Research&Therapy,2012,14(1):R26.
- [15] GARCELON C,ABASCAL J,OLIVIER C,等.Quantification of cartilage and subchondral bone cysts on knee specimens based on a spectral photon-counting computed tomography[J/OL].Scientific Reports,2023,13(1):11080.
- [16] HAYASHI D,XU L,ROEMER F W,等.Detection of Osteophytes and Subchondral Cysts in the Knee with Use of Tomosynthesis[J/OL].Radiology,2012,263(1):206-215.

- [17] MEIRLAEN S,HAOUDOU R,THITEUX Q,等.Treatment of bone cysts by percutaneous injection of demineralized bone matrix mixed with bone marrow[J/OL].Acta Orthopaedica Belgica,2022,88(3):559-567.
- [18] ZENG G J,FOONG W S,LIE T T D.Knee subchondroplasty for management of subchondral bone cysts:a novel treatment method[J/OL].Singapore Medical Journal,2021,62(9):492-496.
- [19] POTTY A G R,GUPTA A,RODRIGUEZ H C,等.Intraosseous Bioplasty for a Subchondral Cyst in the Lateral Condyle of Femur[J/OL].Journal of Clinical Medicine,2020,9(5):1358.
- [20] LIU D,MIAO Z,ZHANG W,等.Biomechanical analysis of different techniques for residual bone defect from tibial plateau bone cyst in total knee arthroplasty[J/OL].Frontiers in Bioengineering and Biotechnology,2024,12:1498882.
- [21] TANG Q,GUO S,DENG W,等.Using novel porous metal pillars for tibial bone defects in primary total knee arthroplasty[J/OL].BMC Musculoskeletal Disorders,2023,24:829.
- [22] ZHAO G,YAO S,MA J,等.The optimal angle of screw for using cement-screw technique to repair tibial defect in total knee arthroplasty:a finite element analysis[J/OL].Journal of Orthopaedic Surgery and Research,2022,17(1):363.