

胫骨高位截骨促进软骨再生治疗膝骨关节炎

付强昌^{1, 2, 3, 4}, 郑力铭^{1, 2, 3, 4}, 蒋利锋^{1, 2, 3, 4}<https://doi.org/10.12307/2024.495>

投稿日期: 2023-08-02

采用日期: 2023-09-25

修回日期: 2023-10-20

在线日期: 2023-10-26

中图分类号:

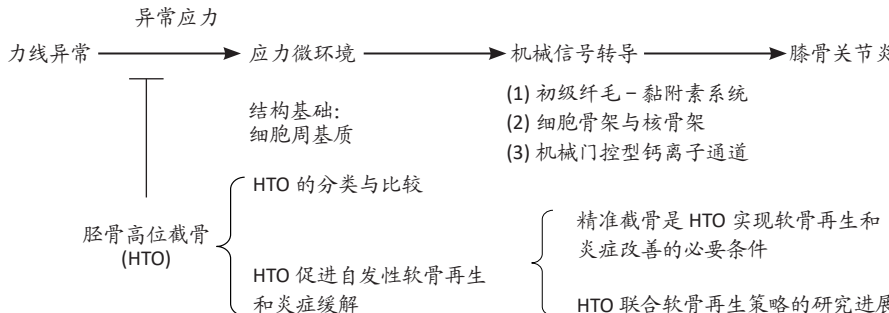
R459.9; R318; R687.4

文章编号:

2095-4344(2024)32-05243-06

文献标识码: A

文章快速阅读: 胫骨高位截骨改善力学微环境促进软骨再生治疗膝骨关节炎



文题释义:

胫骨高位截骨术: 是治疗内翻型膝骨关节炎的经典保膝手术, 通过胫骨高位截骨矫正异常的下肢力线, 在膝关节间室中重新分配应力负荷, 从而减轻患者疼痛并改善膝关节活动功能, 延缓甚至避免全膝关节置换。

膝骨关节炎: 是一种可累及包括关节软骨、软骨下骨、滑膜、关节囊、半月板、韧带和关节周围肌肉在内的全关节疾病, 其主要病理特征是关节软骨退行性变和继发性骨质增生。膝骨关节炎作为最常见的骨关节炎, 主要症状是慢性疼痛和关节活动受限, 会升高患者死亡和残疾的风险。

摘要

背景: 对于全膝关节置换无法取得满意疗效的早期膝骨关节炎, 胫骨高位截骨能促进受损软骨再生, 缓解患者症状, 是治疗膝骨关节炎的经典保膝治疗方案。

目的: 对胫骨高位截骨刺激膝骨关节炎软骨再生的有效性、作用机制及应用前景展开回顾与讨论, 为利用胫骨高位截骨术联合软骨再生策略治疗膝骨关节炎提供理论基础。

方法: 计算机检索PubMed数据库、Web of Science、中国知网、万方医学数据库收录的相关文献。英文检索词为“knee osteoarthritis, high tibial osteotomy, limb alignment, chondrocytes, biomechanics, intra-articular”, 中文检索词为“膝骨关节炎, 胫骨高位截骨术, 下肢力线, 软骨细胞, 生物力学, 关节腔注射”, 主要收集数据库中2013–2023年相关的文献, 最终纳入75篇文献进行分析。

结果与结论: ①胫骨高位截骨纠正下肢力线能有效缓解患者的症状, 延缓甚至避免全膝关节置换, 是骨科阶梯化治疗的重要组成部分; ②正常的力学微环境对软骨细胞的表型和功能维持是必须的, 异常的力学信号可以通过初级纤毛、整合素、细胞骨架和核骨架成分等机械传感器转化为细胞内的化学信号, 导致软骨基质代谢和炎症调控的紊乱; ③异常应力作用后的软骨细胞在合适的应力下仍有恢复为正常表型的潜能, 胫骨高位截骨术纠正力学微环境后可导致自发性软骨修复和滑膜炎缓解; ④对于尚不满足全膝关节置换的早期膝骨关节炎患者, 胫骨高位截骨术联合软骨再生策略的前景值得期待。

关键词: 膝骨关节炎; 胫骨高位截骨术; 下肢力线; 软骨再生; 炎症; 生物力学; 力学微环境; 关节腔注射

High tibial osteotomy promotes cartilage regeneration in the treatment of knee osteoarthritis

Fu Qiangchang^{1, 2, 3, 4}, Zheng Liming^{1, 2, 3, 4}, Jiang Lifeng^{1, 2, 3, 4}¹Department of Orthopedic Surgery, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, Zhejiang Province, China;²Orthopedics Research Institute of Zhejiang University, Hangzhou 310052, Zhejiang Province, China; ³Key Laboratory of Motor System Disease Research and Precision Therapy of Zhejiang Province, Hangzhou 310052, Zhejiang Province, China; ⁴Clinical Research Center of Motor System Disease of Zhejiang Province, Hangzhou 310052, Zhejiang Province, China

Fu Qiangchang, Master candidate, Department of Orthopedic Surgery, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, Zhejiang Province, China; Orthopedics Research Institute of Zhejiang University, Hangzhou 310052, Zhejiang Province, China; Key Laboratory of Motor System Disease Research and Precision Therapy of Zhejiang Province, Hangzhou 310052, Zhejiang Province, China; Clinical Research Center of Motor System Disease of Zhejiang Province, Hangzhou 310052, Zhejiang Province, China

¹浙江大学医学院附属第二医院骨科, 浙江省杭州市 310052; ²浙江大学骨科研究所, 浙江省杭州市 310052; ³浙江省运动系统疾病研究与精准诊治重点实验室, 浙江省杭州市 310052; ⁴浙江省运动系统疾病临床研究中心, 浙江省杭州市 310052

第一作者: 付强昌, 男, 1997年生, 云南省保山市人, 汉族, 在读硕士, 主要从事骨关节炎临床与基础研究。

通讯作者: 蒋利锋, 博士, 副主任医师, 浙江大学医学院附属第二医院骨科, 浙江省杭州市 310052; 浙江大学骨科研究所, 浙江省杭州市

310052; 浙江省运动系统疾病研究与精准诊治重点实验室, 浙江省杭州市 310052; 浙江省运动系统疾病临床研究中心, 浙江省杭州市 310052

共同通讯作者: 郑力铭, 博士, 特聘研究员/医师, 浙江大学医学院附属第二医院骨科, 浙江省杭州市 310052; 浙江大学骨科研究所, 浙江省

杭州市 310052; 浙江省运动系统疾病研究与精准诊治重点实验室, 浙江省杭州市 310052; 浙江省运动系统疾病临床研究中心, 浙江省杭州市

310052

<https://orcid.org/0009-0000-0796-6842>(付强昌)

基金资助: 国家自然科学基金青年项目(81801371), 项目负责人: 蒋利锋; 中国博士后面上科学基金(2022M722769), 项目负责人: 郑力铭

引用本文: 付强昌, 郑力铭, 蒋利锋. 胫骨高位截骨促进软骨再生治疗膝骨关节炎[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(32):

5243-5248.



Corresponding author: Jiang Lifeng, MD, Associate chief physician, Department of Orthopedic Surgery, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, Zhejiang Province, China; Orthopedics Research Institute of Zhejiang University, Hangzhou 310052, Zhejiang Province, China; Key Laboratory of Motor System Disease Research and Precision Therapy of Zhejiang Province, Hangzhou 310052, Zhejiang Province, China; Clinical Research Center of Motor System Disease of Zhejiang Province, Hangzhou 310052, Zhejiang Province, China

Co-corresponding author: Zheng Liming, MD, Researcher, Department of Orthopedic Surgery, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, Zhejiang Province, China; Orthopedics Research Institute of Zhejiang University, Hangzhou 310052, Zhejiang Province, China; Key Laboratory of Motor System Disease Research and Precision Therapy of Zhejiang Province, Hangzhou 310052, Zhejiang Province, China; Clinical Research Center of Motor System Disease of Zhejiang Province, Hangzhou 310052, Zhejiang Province, China

Abstract

BACKGROUND: For early knee osteoarthritis in which total knee arthroplasty fails to achieve satisfactory results, high tibial osteotomy that has been found to promote regeneration of damaged cartilage and alleviate symptoms in patients is considered a classic knee-preserving procedure.

OBJECTIVE: To review and discuss the effectiveness, mechanism, and application prospects of high tibial osteotomy in stimulating cartilage regeneration in knee osteoarthritis and to provide a theoretical basis for the use of high tibial osteotomy in the treatment of knee osteoarthritis.

METHODS: A computerized search was conducted in PubMed, Web of Science, CNKI and WanFang databases for relevant literature published from 2013 to 2023. The search terms used were "knee osteoarthritis, high tibial osteotomy, limb alignment, chondrocytes, biomechanics, intra-articular" in both English and Chinese. Finally, 75 articles were included for review.

RESULTS AND CONCLUSION: High tibial osteotomy correcting the lower limb alignment has been found to be effective in alleviating symptoms and potentially delaying or preventing the need for total knee arthroplasty. This is an important aspect of orthopedic step-down treatment in knee osteoarthritis. Maintaining a normal mechanical microenvironment is crucial for the proper functioning and maintenance of chondrocyte phenotype. Abnormal mechanical signals can be converted into intracellular chemical signals through mechanosensors like primary cilia, integrins, cytoskeleton and nucleus, resulting in disruptions to the balance of matrix metabolism and regulation of inflammatory responses. Chondrocytes after abnormal stress action still have the potential to revert to a normal phenotype under appropriate stress; correction of the mechanical microenvironment by high tibial osteotomy leads to spontaneous cartilage repair and remission of synovial inflammation. The combination of high tibial osteotomy and cartilage regeneration strategy holds promising prospects for patients with early knee osteoarthritis who are not candidates for total knee arthroplasty.

Key words: knee osteoarthritis; high tibial osteotomy; lower limb alignment; cartilage regeneration; inflammation; biomechanics; mechanical microenvironment; intra-articular injection

Funding: National Natural Science Foundation of China (Youth Project), No. 81801371 (to JLF); China Postdoctoral Science Foundation (General Project), No. 2022M722769 (to ZLM)

How to cite this article: FU QC, ZHENG LM, JIANG LF. High tibial osteotomy promotes cartilage regeneration in the treatment of knee osteoarthritis. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2024;28(32):5243-5248.

0 引言 Introduction

膝关节关节炎是最常见的骨关节炎，是一种可累及关节软骨、软骨下骨、滑膜、关节囊、半月板、韧带和关节周围肌肉的全关节疾病，主要病理特征为关节软骨退行性变和继发性骨质增生^[1]。目前广泛接受的骨关节炎发病机制通常假设生物力学因素导致上述某一结构初始损伤后，继发炎性递质的释放，从而激活多条不同的炎症途径导致软骨结构的破坏^[2]。膝关节关节炎的管理是在综合评估患者的症状、体征和影像学检查后，根据阶梯化治疗的原则，针对个体实施最佳的个性化治疗方案^[3]。膝关节关节炎的阶梯化治疗分为非药物治疗、药物治疗和手术治疗3个阶段^[4-5]。最近关节腔内注射透明质酸、富血小板血浆也在逐步推广应用，但具体疗效仍需进一步评价^[6-8]。手术治疗可以分为保膝手术和全膝关节置换术。尽管全膝关节置换是膝关节关节炎有效的治疗方法，但是它只适用于终末期的膝关节关节炎患者^[9]。对于术前影像学评级较低的患者和年轻、活动较多的患者，全膝关节置换后无法获得满意的疗效，保膝治疗针对这部分患者却取得了不错的成绩，因而受到了关注。

近年来，保膝理念下利用一系列侵入性较小的保膝手术，如关节镜手术、胫骨/股骨截骨术和单髁置换术在保留患者自身膝关节结构的同时缓解患者症状，延缓甚至避免全膝关节置换术^[9]。胫骨高位截骨术(high tibial osteotomy, HTO)作为经典保膝手术之一，通过在胫骨高位截骨纠正下肢力线，在膝关节内外侧关节间室重新分配应力负荷，从而减轻膝关节疼痛，减缓膝关节关节炎的进展，改善膝关节功能，并延迟对全膝关节置换术的需求^[10]。胫骨高位截骨术被视为药物治疗与全膝关节置换术之间的过渡，目前的研究集中在胫骨高位截骨术对内翻性膝关节关节炎患者症状的改善、术后关节软骨的反应性再生和机械相关性炎症的缓解以及胫骨高位截骨术联合软骨再生策略提高疗效3个方面^[11-12]。相对于仅仅缓解症状的关节镜检查，截骨术能纠正下肢力线，改善膝关节生物力学，从根本上解除膝关节关节炎的病因。相比较全膝关节置换和单髁置换术后需要控制活动量以尽量减少假体磨损，胫骨高位截骨术保留了膝关节的结构，对手术后的活动无任何限制。对于需要更高的身体活动需求的年轻患者，胫骨高位截骨术可能是更佳的选择。

尽管有明确的临床研究证明胫骨高位截骨术可以改善患者症状、刺激软骨反应性再生并缓解机械相关性炎症，但由于胫骨高位截骨术动物实验开展成本过大，目前胫骨高位截骨术促进软骨再生和缓解炎症的机制尚无直接证据。基于动物实验中膝关节关节炎与异常力学微环境的明确关联，细胞实验中解除异常力学信号可以改善软骨细胞的基质合成和炎

症水平，作者推测胫骨高位截骨术可能通过重新分配应力负荷改善软骨细胞力学微环境促进软骨再生和缓解炎症。因此，该综述拟就骨关节炎中力学微环境改变、软骨细胞稳态中力学信号转导的作用、胫骨高位截骨术刺激膝关节软骨再生的有效性展开回顾与讨论，关注力学微环境在胫骨高位截骨术治疗膝关节关节炎中可能的作用，进一步探讨胫骨高位截骨术联合软骨再生策略的应用前景。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

- 1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在2023年6月进行检索。
1.1.2 检索文献时限 主要为2013-2023年，同时引用少量远期经典文献。
1.1.3 检索数据库 PubMed、Web of Science、中国知网、万方医学数据库。
1.1.4 检索词 英文检索词包括：“knee osteoarthritis, management, high tibial osteotomy, limb alignment, chondrocytes, stress, biomechanics, intra-articular”;中文检索词包括：“膝关节关节炎, 治疗, 胫骨高位截骨术, 下肢力线, 软骨细胞, 应力, 生物力学, 关节腔注射”。
1.1.5 检索文献类型 研究原著、综述、病例报告、系统评价和荟萃分析。
1.1.6 手工检索情况 手工检索引用文献中价值较高的参考文献，阅读评估是否符合纳入标准。
1.1.7 检索策略 以PubMed、中国知网数据库检索策略为例，见图1。

Table with 2 columns: PubMed 数据库, 中国知网数据库. It lists search strategies for 10 different keywords like 'Knee osteoarthritis', 'Limb Alignment', etc., showing how they are translated into Chinese search terms.

图1 | 中英文数据库检索策略

- 1.1.8 检索文献量 共检索文献862篇，其中英文568篇、中文294篇。
1.2 入组标准
1.2.1 纳入标准 ①膝关节关节炎与下肢力线异常的关联；②骨关节炎中

软骨细胞的生物力学机制；③胫骨高位截骨术治疗膝骨关节炎的疗效、并发症和研究进展。

1.2.2 排除标准 ①不符合研究目的文献；②年代较远、结论过时的文献；③相同研究中结论重复的文献。

1.3 质量评估和数据提取 根据检索策略，计算机共检索到 862 篇文献，排除重复文献后，阅读摘要和文献，根据纳入标准和排除标准进行筛选，结合引用文献的参考文献进行手工检索，最后共纳入 75 篇文献进行综述分析，见图 2。

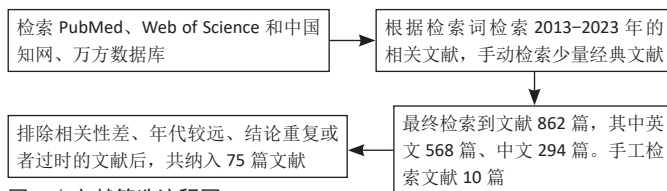


图 2 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

正常膝关节的内侧间室承受了 60%-80% 的压缩负荷，而下肢力线的微小改变会使应力负荷再分布，从而导致局部异常应力微环境，通过机械信号转导激活细胞内一系列级联生化反应，导致软骨基质的分解和炎症反应的加剧。在一项针对 Kellgren-Lawrence 分级 1/2 级的膝骨关节炎患者为期 24 个月随访中发现，胫骨内侧近端角每降低 1°，内侧间室狭窄进展的概率增加了 21%^[13]。同时，下肢力线异常可导致软骨下骨发生骨质病变，包括微骨折伴骨碎片、坏死、纤维化，进而通过软骨下骨-软骨轴加速软骨的退行性改变^[14]。总的来说，下肢力线的异常是导致软骨磨损、退变的重要原因，深入理解软骨细胞对异常力学微环境的响应对于治疗膝骨关节炎具有重要的科学价值。

2.1 软骨细胞外基质与力学微环境的研究进展 关节软骨处在复杂的力学微环境中，受到多种动态力学刺激，主要包括压缩、剪切以及旋转应力。合适的应力水平可通过调节软骨基质合成-分解代谢、局部炎症水平以维持关节软骨稳态。过度的应力负荷打破软骨基质代谢和促炎-抗炎平衡，导致膝骨关节炎的发生和进展^[15]。膝关节活动时软骨不同层面的机械应力各不相同，阐明软骨的组织结构有助于深入了解软骨细胞所处的力学微环境。

关节软骨的细胞外基质结构和组成并不是均匀的，而是通过高度差异化的结构以实现降低摩擦和承载负荷的功能。软骨从关节软骨表面向软骨下骨可以分为浅表区、中间区、深层区 3 个部分。在浅表区，小而扁平的软骨细胞和横向分布的 II 型胶原纤维分散关节活动中的剪切力，并分泌润滑素实现润滑；中间区同时承受压缩力和剪切力，因此 II 型胶原纤维通过随机排列以抵抗来自多个方向的力；在深层区，软骨细胞更大更圆，分泌数量更多的细胞外基质，II 型胶原纤维更厚且垂直于关节表面排列以抵抗压缩负荷，蛋白多糖浓度更高以保留水分和发挥减震作用^[16]。除了力的大小和频率，细胞外基质的完整性在负荷是否启动软骨细胞的细胞外基质分解代谢中发挥重要作用。

从微观角度，软骨主要由细胞外基质和软骨细胞构成，占组织体积 5% 的软骨细胞分散在高度结构化的细胞外基质中。细胞外基质由 II 型胶原蛋白网络和充填其中的蛋白聚糖（如聚集聚糖、润滑素、串珠素）和糖胺聚糖（如透明质酸）组成^[17]。近年研究表明，靠近软骨细胞周围 2-4 μm 区域中存在一类特殊的细胞外基质，其特征是富含 VI 型胶原蛋白且不含 II 型胶原蛋白，同时含有基底膜蛋白多糖、聚集蛋白聚糖、透明质酸、双糖链蛋白多糖、IX 型胶原蛋白、层粘连蛋白和纤连蛋白等成分，被称为细胞周基质。细胞周基质与软骨细胞形成了相互联系的结构、功能和代谢单元，称为“软骨单元”。研究表明细胞周基质的变性是膝骨关节炎中最早发生的事件之一，其破坏可以作为膝骨关节炎启动或进展的关键事件^[18]。由于其独特的组成和结构，细胞周基质比邻近的细胞外基质硬度低一个数量级左右，在应力载荷下往往优先压缩^[19]。细胞周基质作为一种桥梁，在应力从细胞外基质到软骨细胞的传递中起着关键调节作用。研究表明，细胞周基质一方面在高组织应力的软骨浅表区中降低驻留的软骨细胞应力，一方面在低组织应力的软骨深层区中放大驻留的软骨细胞应力^[20]。细胞周基质通过自身的应力调节作用使得细胞水平的应力在整个软骨组织中更加均匀。此外，细胞周基质的形变会改变软

骨细胞周围微环境中的流体流动和渗透应力，从而激活软骨细胞的机械传感器，调节软骨细胞的生理活动。除了调节软骨细胞的力学微环境外，细胞周基质还作为软骨细胞所需的生长因子和调节因子的存储库，存储成纤维细胞生长因子 2、转化生长因子 β、结缔组织生长因子等。当生理水平的应力作用于细胞周基质时，其响应性释放存储的细胞因子作用于软骨细胞，促进损伤软骨的修复^[21]。因此，给予软骨细胞合适的力学微环境，有助于延缓甚至逆转膝骨关节炎软骨损伤的进展。

2.2 软骨细胞对力学微环境的响应机制 如上所述，软骨细胞处于一个动态的应力环境中，为了识别和响应应力刺激，细胞外应力需要通过机械传感器转换为细胞内的生化信号或电信号以诱导细胞反应。机械传感器是力学信号转换为生化信号或电信号的关键组成部分，目前参与软骨细胞机械信号转导的主要传感器包括初级纤毛、整合素、细胞骨架和核骨架、机械敏感离子通道和线粒体^[22-24]。由于机械应力负荷必须通过机械传感器才能诱导细胞功能的改变，因此作者根据机械传感器的种类分别总结其在应力调控软骨细胞中的作用，关注机械传感器在骨关节炎发生、发展中的研究现状。

2.2.1 初级纤毛-整合素系统 初级纤毛是一种细胞骨架细胞器，从细胞表面发出后伸入周围的细胞周基质中，在机械应力作用下会发生弯曲、形变，具有机械敏感性^[22]。当软骨细胞遭受过度的周期性压缩应力时，初级纤毛的数量和长度呈可逆性减少，这种变化在解除应力后能得到逆转^[25]。细胞水平研究发现，纤毛的存在是应力刺激调控软骨细胞的细胞外基质合成-分解代谢的关键^[26]。THOMPSON 等^[27]也发现，只有在完整的纤毛存在时，10% 循环拉伸应变才能诱导血小板反应蛋白整合素金属肽酶 5 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 5, ADAMTS-5) 的表达。当应变幅度达到 20%，软骨细胞过度拉伸将引起初级纤毛拆卸，从而导致应变无法诱导 ADAMTS-5 的上调。在转基因小鼠中特异性敲除软骨细胞中的初级纤毛，软骨组织厚度增加但硬度降低，且膝骨关节炎的生物标志物（如 X 型胶原蛋白、Runt 相关转录因子 2、基质金属蛋白酶 13 和 ADAMTS-5）显著性上升^[28]。

整合素存在于软骨细胞的初级纤毛上，将细胞内细胞骨架连接到细胞外的细胞周基质上，由此参与机械刺激转导。研究表明，机械压力可通过整合素依赖性途径激活 FAK/ERK/PI3K 等多条信号通路，保护软骨细胞免于凋亡^[29]。另外，机械刺激可诱导软骨细胞通过整合素途径提高白细胞介素 4 的分泌，从而抑制白细胞介素 1β 介导的软骨基质降解^[30]。而过高的机械应力则可通过刺激骨架重组从而触发 αV 整合素介导的转化生长因子 β 活化，导致转化生长因子 β 在机械应力集中的软骨区域表达高活性，促进局部的软骨损伤^[31]。

2.2.2 细胞骨架与核骨架 软骨细胞周围的机械负荷会直接引起细胞形变，导致由细胞微管、微丝和中间纤维组成的细胞骨架和核骨架结构的变化，通过间接影响细胞器和直接作用于细胞骨架相关分子 2 种方式调节细胞的活动。

关于机械应力通过细胞骨架间接影响的细胞器主要有细胞核和线粒体 2 种。一方面，细胞核受细胞骨架结构的动态变化影响，通过核骨架介导的信号传导进一步影响软骨细胞 DNA 浓度和基因表达谱，调节软骨基质的代谢。例如，应力压迫导致软骨细胞变形、细胞核体积变小，改变软骨基质的代谢平衡^[32]。最近 REYNOLDS 等^[33]发现将软骨细胞中细胞骨架的收缩力增加到与成纤维细胞相关的水平，软骨细胞会出现部分成纤维细胞的表型，从而导致细胞外基质的异常矿化。另一方面，线粒体也可响应机械应力的刺激以激活一系列下游信号通路。机械负荷既可通过细胞骨架引起线粒体变形，又可产生高能导致急性线粒体功能障碍和细胞呼吸改变，诱导软骨细胞损伤。JIANG 等^[24]发现生理负荷刺激软骨细胞线粒体产生少量活性氧，参与细胞内信号传导。然而，过度的机械负荷会损害呼吸链复合功能，导致线粒体释放大量活性氧并下调超氧化物歧化酶 2 表达，破坏氧化还原平衡，导致软骨细胞凋亡和软骨变性，进而导致软骨损伤。

除了间接影响重要细胞器的功能外，机械应力还可以直接影响细胞骨架相关的途径和分子，调控软骨细胞的功能。例如软骨细胞的循环压缩应变会导致肌动蛋白解聚，而压缩应变或静水压力都会诱导肌动蛋白细胞骨架可逆性重塑，进而导致 II 型胶原分泌的增加^[34]。过载应力（细胞收缩力 > 40 pN）则被证明可激活肌动蛋白介导的转化生长因子 β 过表

达, 诱导骨关节炎软骨变性^[31]。总的来说, 机械应力可以通过影响细胞骨架/核骨架可逆性调控膝骨关节炎的进展。

2.2.3 机械门控型钙离子通道 机械门控型钙离子通道作为软骨细胞中的经典机械传感器, 在机械刺激下发生构象变化, 导致作为第二信使的Ca²⁺内流, 参与细胞行为的调控^[35], 常见的有TRPV4和Piezo通道2种。TRPV4主要调节细胞内Ca²⁺来转导软骨细胞感受到的机械负荷和渗透压刺激^[36-37]。适度机械负荷通过激活TRPV4增强软骨细胞合成代谢并抑制分解代谢基因表达, 促进基质的积累和机械性能的增强, 同时抑制白细胞介素1 β 介导的一氧化氮和前列腺素E2释放来调节骨关节炎的炎症反应, 从而起到治疗膝骨关节炎的作用^[36, 38]。过度的机械应力则可以通过TRPV4诱导软骨细胞凋亡^[39]。与主要通过响应生理负荷诱导软骨细胞合成代谢反应的TRPV4不同, Piezo机械敏感离子通道与有害机械刺激的机械转导有关^[40]。Piezo通道中的Piezo1和Piezo2都存在于软骨细胞中, 它们通过协同作用在机械应力超载的情况下导致骨降解和炎症^[41]。机械应力升高会激活Piezo1和Piezo2, 导致细胞内钙离子达到毒性浓度, 过度激活下游途径, 诱导细胞凋亡和软骨细胞降解^[40, 42]。过度的机械拉伸通过上调Piezo1表达导致软骨细胞周期停滞并最终抑制软骨细胞增殖^[43]。

2.3 胫骨高位截骨术通过纠正下肢力线促进软骨再生和改善炎症的研究现状

2.3.1 单侧胫骨高位截骨术即可促进膝骨关节炎患者软骨再生和炎症改善。胫骨高位截骨术主要用于治疗以内侧间室退变为主的膝骨关节炎。该手术通过针对胫骨的截骨矫形, 纠正下肢力线, 在内外侧间室重新分配应力负荷, 从而起到治疗膝骨关节炎的效果。手术的主要目的都是恢复下肢冠状面上的理想机械轴, 使下肢力线从髌关节中心穿过膝关节到达踝关节中心^[44]。相比较全膝关节置换术和单侧膝关节置换术, 胫骨高位截骨术保留了膝关节的结构, 改善了膝关节的活动范围^[45]。目前多项研究已证明, 在纠正下肢力线后的患者中, 异常应力负荷的去除改善了力学微环境, 在改善患者症状的同时观察到了受损软骨的再生和炎症的缓解, 见表1^[11-12, 46-54]。据JUNG等^[11]报道, 在利用胫骨高位截骨术充分矫正内翻畸形后2年, 无需额外的软骨再生策略, 原磨损区域可被再生纤维软骨覆盖。后续的多项研究也证明了仅行胫骨高位截骨术改变内侧关节的异常负荷就会激活软骨的反应性修复, 在软骨缺损处产生纤维软骨^[46-52]。外侧闭合楔形截骨术和内侧开放楔形截骨术在促进软骨再生上都能取得良好的效果^[46]。影响术后关节软骨再生的因素包括术前股骨角、术前ICRS分级、体质量指数、年龄和术后力线矫正程度^[11, 47-48, 50]。除了促进软骨再生, 胫骨高位截骨术还可以改善膝关节的炎症反应^[54]。ATKINSON等^[53]通过检测行走时膝关节内收力矩以观察膝关节内侧负荷, 同时利用核磁共振检测膝关节髌上积液-滑膜炎体积表示关节炎水平, 证明了膝关节内侧负荷的减少与关节腔内炎症显著相关。近期研究表明, 这种变化可能与巨噬细胞M1/M2的极化相关^[12]。

2.3.2 准确的力线纠正是实现软骨再生的必要条件。前人研究证明, 下肢力线的矫正准确度与患者症状改善、术后软骨再生具有显著的相关性。术后股骨角大于0°且小于6°, 术后下肢负重线比率在62%更有利于患者软骨再生^[11, 48, 50, 55]。目前认为术后3°-6°外翻能达到最好的治疗效果, 过度矫正会导致功能结局恶化和外侧间室退化, 矫正不足则不能解决内侧间室的问题。正常的胫骨平台关节面有平均10°的后倾, 其中内侧后倾约12°, 外侧后倾约7°。胫骨平台后倾角会影响膝关节活动和矢状面的稳定性。因此术中应尽量不改变其角度, 保留胫骨平台生理性倾斜。正常的膝关节线为0°, 手术导致关节线倾斜角过大会增加关节面的剪切力, 降低关节面的软骨再生率^[56]。影响力线纠正的准确度主要取决于术前规划、手术方式和截骨精度3个方面。术前规划截骨的最佳角度目前缺乏成熟的方法, 基于人工智能的术前规划是未来可能的方向。胫骨高位截骨术最常见的手术方式包括外侧闭合楔形截骨术和内侧开放楔形截骨术, 两种手术方式都能有效纠正下肢力线, 同时也会改变膝关节各组成部分的空间关系。在力线纠正精度上, 通常认为外侧闭合楔形截骨术力线纠正仅局限于单个平面, 矫正精度较低, 而内侧开放楔形截骨术矫正精度高, 而且有机会进行双平面下肢力线纠正^[57]。无论使用哪种手术方式, 精准截骨对于术后力线纠正的准确度都是必不可少的, 应用计算机辅助技术、定制截骨导板、手术机器人系统可提高手术精确性, 提高力线矫正的准确性, 是未来的发展趋势^[58-62], 相关研究总结见表2^[11, 47-48, 50, 63-66]。

表1 | 胫骨高位截骨术促进软骨再生和改善炎症的临床研究汇总表

发表年份	作者	病例数	随访时间	关注重点	主要结论	
2014	JUNG等 ^[11]	159	159	2年	软骨再生	OWHTO术后2年, 股骨内侧髁和胫骨内侧平台的软骨缺损可以部分或全部被新生软骨覆盖
2017	KIM等 ^[47]	85	104	2年	软骨再生	OWHTO术后关节软骨的再生与术前股骨角、年龄、体质量指数、胫骨平台矫正角度有关, 其中较低的体质量指数是股骨内侧髁软骨修复最显著的预测指标
2017	KUMAGAI等 ^[48]	100	131	2年	软骨再生	OWHTO术后关节软骨的再生与体质量指数、术前ICRS分级、膝关节过度矫正有关; 年龄、性别不影响软骨再生; 临床结果与软骨再生之间没有相关性
2021	NAKAYAMA等 ^[49]	33	47	2年	软骨再生	截骨术后90%以上的患者股骨和胫骨关节面出现了软骨反应性修复
2021	AKAMATSU等 ^[46]	116	135	2年	软骨再生	CWHTO和OWHTO均能显著改善患者的膝关节评分和功能评分, 促进软骨修复; 术前ICRS评分是影响软骨修复的唯一因素
2022	OTSUKI等 ^[50]	142	142	1年	软骨再生	OWHTO术后WBLR为62%的患者软骨再生率最高, 并且临床结果较好
2023	WU ^[52]	50	50	1年	软骨再生	OWHTO术后1年, 膝关节内侧室软骨缺损区域形成软骨样组织, II型胶原蛋白的表达水平和正常软骨相同
2021	ATKINSON等 ^[53]	36	36	1年	炎症缓解	膝关节内收力矩的减轻与HTO术后积液-滑膜炎体积的减少呈正相关, 提示膝骨关节炎患者存在机械性炎症现象
2021	KUMAGAI等 ^[54]	50	50	1.5年	炎症缓解	HTO术后滑液中白细胞介素6、白细胞介素8、基质金属蛋白酶2、基质金属蛋白酶3、基质金属蛋白酶13、血管内皮生长因子和软骨寡聚蛋白的表达显著降低, 但因子的变化和软骨修复没有显著关联
2023	YOSHIDA等 ^[12]	31	31	1年	炎症缓解	HTO术后滑膜组织中炎症基因和通路下调, 滑膜炎评分减弱, 巨噬细胞从M1向M2转化。其中M2巨噬细胞相关基因CCL18和CD206的表达和临床效果正相关

表注: HTO为胫骨高位截骨术; CWHTO为外侧闭合楔形截骨术; OWHTO为内侧开放楔形截骨术; ICRS为国际软骨修复协会软骨损伤分级系统; KOOS为膝关节损伤与骨关节炎评分; IKDC为国际膝部文件委员会主观膝部评估表; WBLR为下肢负重线比例; CCL18为趋化因子(C-C基序)配体18。

表2 | 高位截骨术后下肢力线和角度与软骨再生相关研究汇总表

发表年份	作者	关节数	随访时间	主要结论
2003	KOSHINO等 ^[63]	146	2年	截骨术后2年后翻角度大于5°的膝关节比小于5°的膝关节更容易发生软骨再生
2014	JUNG等 ^[11]	159	2年	术后股骨角大于0°-6°的患者临床疗效最好, 软骨再生率最高
2017	KIM等 ^[64]	62	2年	术后膝关节线倾斜角小于5°的患者有更高的软骨再生率
2017	KIM等 ^[47]	104	2年	当术前内翻角为(6.0±2.2)°, 胫骨截骨术后矫正到外翻(1.8±3.2)°时, 矫正的角度越大, 患者软骨再生情况越好
2017	KUMAGAI等 ^[48]	131	2年	当术后下肢外翻角度在(5.4±2.9)°范围时, 术后外翻角度越大, 软骨再生率越高
2017	TSUKADA等 ^[65]	71	2年	术后股骨角为(165±1)°和术后胫骨角为(170±2)°的膝关节软骨再生率没有差异
2019	OTAKARA等 ^[66]	57	2年	胫骨近端内侧角矫正角度大于10°的患者软骨关节发生退行性变的概率增大
2022	OTSUKI等 ^[50]	142	1年	术后下肢负重线比率为62%的患者软骨再生率最高, 患者报告的临床结果更好

2.3.3 胫骨高位截骨术联合关节腔内注射/关节镜技术促进软骨再生的研究进展 尽管单独应用胫骨高位截骨术即可促进软骨再生, 但再生的纤维软骨的生物力学特性和功能远不如正常透明软骨^[11]。而且软骨再生耗费时间较长、覆盖面积小, 受限于患者年龄、体质量指数、术前关节损坏程度, 严重影响了胫骨高位截骨术的适用范围^[46-48]。如前所述, 通过改善力学微环境, 胫骨高位截骨术可为软骨再生和修复创造良好的理化环境, 以实现结构和功能恢复。因此, 胫骨高位截骨术联合软骨再生策略具有重要价值。研究表明, 胫骨高位截骨术联合关节镜技术可有效

缩短患者的住院时间、缓解疼痛、促进软骨再生，同时降低血清和滑膜液炎症因子白细胞介素 1 β 、白细胞介素 6 和白细胞介素 17 水平^[52, 67-68]。除了联合关节镜技术外，胫骨高位截骨术联合关节腔内注射透明质酸、富血小板血浆、血管基质组分、干细胞等亦受到了广泛重视。胫骨高位截骨术联合关节内注射富血小板血浆、血管基质组分能提高术后内侧膝关节能隙，缓解疼痛和改善关节活动范围^[69-70]。与单纯应用胫骨高位截骨术相比，联合应用同种异体人脐血间充质干细胞、脂肪间充质干细胞、骨髓间充质干细胞都提升了患者的治疗效果^[71-72]。有报道称，胫骨高位截骨术联合关节内注射自体外周血干细胞后，获得的再生软骨的质量与天然关节透明软骨非常相似^[73]。除了促进关节软骨的再生与修复，关节腔内注射也可以缓解关节炎^[70, 71, 74]。PRIZOV 等^[70]发现富血小板血浆和血管基质组分联合胫骨高位截骨术治疗能显著改变滑膜液的细胞因子浓度。随着新的材料、药物科学的进步，促软骨再生、调控局部炎症的药物不断涌现，联合药物治疗的胫骨高位截骨术有望成为全新的抗膝骨关节炎治疗策略，见表 3^[69-72, 75]。

表 3 | 胫骨高位截骨术联合关节腔注射的临床研究汇总表

发表年份	作者	分组	病例总数	随访时间	主要结论
2020	SONG 等 ^[71]	hUCB-mSCs; HTO 联合 hUCB-mSCs	125 (52/73)	2 年	尽管 HTO 联合 hUCB-mSCs 组患者术前功能更差，但最终两组取得相同的治疗效果
2021	LEE 等 ^[75]	HTO 联合 BMAC; HTO 联合 hUCB-mSCs	74 (42/32)	1 年	HTO 联合 hUCB-mSCs 比 BMAC 更能促进膝关节内侧室关节骨关节炎的软骨再生，但临床结果无显著差异
2022	KIM 等 ^[72]	单纯 HTO; 联合 ADMSC	26 (13/13)	2 年	ADMSC 能促进 HTO 术后软骨再生和临床功能改善
2022	PRIZOV 等 ^[70]	HTO 联合 PRP; HTO 联合 SVF	20 (10/10)	1.5 年	PRP 组在 KOOS、KSS 和 VAS 评分中表现更好，而 SVF 组促进内侧软骨修复的同时减缓外侧的软骨破坏。PRP 组和 SVF 组滑膜液中的炎症因子都有显著变化
2022	ZHANG 等 ^[69]	单纯 HTO; HTO 联合 PRP	80 (41/39)	2 年	与 HTO 组相比，HTO 联合 PRP 组在术后 1 年内疗效明显更好（术后 6 个月差异最大），但长远看并无明显优势

表注：HTO：胫骨高位截骨术；hUCB-mSCs 为人脐血间充质干细胞；BMAC 为骨髓抽吸浓缩物；ADMSC 为脂肪间充质干细胞；PRP 为富血小板血浆；SVF 为血管基质组分；KOOS 为膝关节损伤与骨关节炎评分；KSS 为膝关节评分；VAS 为目测类比评分。

3 讨论 Discussion

3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 生理水平的机械应力在维持关节稳态、确定细胞表型、调节炎症反应和维持软骨稳态中发挥着重要作用。合适的应力能维持软骨细胞的结构和表型，异常应力造成软骨细胞的结构破坏和功能失调。异常应力在骨关节炎病理生物学中的作用不仅仅是组织的“磨损”，而是通过激活初级纤毛、细胞骨架和核骨架、机械门控型钙离子通道等机械信号传导途径调控软骨细胞的功能，产生促炎递质和分解代谢酶来促进骨关节炎进展。胫骨高位截骨术通过纠正下肢力线，改善软骨力学微环境以重新建立软骨合成-分解代谢动态平衡是科学可行的。利用计算机辅助导航技术、机器人技术结合术中力线测量、应力分布检测，有望将胫骨高位截骨术的截骨精度进一步提高，为膝关节软骨再生提供更加接近生理水平的力学微环境。目前胫骨高位截骨术后力学微环境和生物力学机制的探讨局限于下肢力线的评估，还未进一步深入到分子水平。从亚细胞结构、分子水平进一步研究胫骨高位截骨术后软骨细胞的力学微环境变化有助于研发出更加具有针对性的软骨再生策略，从而使患者获得更好的临床效果，具有较高的研究价值。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 异常应力作为骨关节炎的致病因素，其在软骨细胞中的力学信号传导机制已在多项综述中进行总结。胫骨高位截骨术作为单间室骨关节炎的成熟治疗方法，已有人关注到其术后软骨再生的现象。文章从应力维持软骨细胞正常表型和功能的重要作用出发，探讨应力微环境调控胫骨高位截骨术后软骨再生的可能机制，在此基础上对精准截骨和胫骨高位截骨术联合软骨再生策略的研究进展进行总结，从软骨力学微环境重新思考精准截骨的必要性，关注胫骨高位截骨术联合软骨再生策略的新进展。

3.3 综述的局限性 异常力学微环境导致软骨细胞的炎性改变，去除异常微环境后软骨细胞恢复正常表型。尽管观察到了胫骨高位截骨术后的软骨再生，但暂无研究证明其与力学微环境的改变直接相关。应力信号的传导是一个多种亚细胞结构和分子协作的过程，真实情况下复杂的力学微环境使这一过程更加复杂，全面深入研究胫骨高位截骨术后力学微环境仍有挑战。此外由于近年来相关中文文献较少且结论与国外文献相似，对国内的进展可能有一定误差。

3.4 综述的意义 该文综述了异常应力微环境通过多种机械信号传导途径导致软骨细胞发生骨关节炎改变，恢复正常应力微环境后骨关节炎样细胞有恢复为正常表型的潜能。上述机制是胫骨高位截骨术后软骨自发性再生的可能原因。通过精准截骨恢复生理水平力学微环境，联合基于力学微环境设计的软骨再生策略，能促进关节软骨再生和缓解炎症。胫骨高位截骨术联合软骨再生策略有望成为膝骨关节炎阶梯化治疗中的新手段。

作者贡献： 蒋利锋、郑力铭负责综述构思设计、文章写作校对，付强昌参与文献收集、分析总结，蒋利锋、郑力铭负责项目指导。

利益冲突： 文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明： 这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让： 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范： 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发表宗旨。

4 参考文献 References

- LOESER RF, COLLINS JA, DIEKMANN BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(7):412-420.
- SANCHEZ-LOPEZ E, CORAS R, TORRES A, et al. Synovial inflammation in osteoarthritis progression. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(5):258-275.
- SAKELLARIOU G, CONAGHAN PG, ZHANG W, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1484-1494.
- HUNTER DJ, BIERMA-ZEINSTRAS S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393(10182):1745-1759.
- KATZ JN, ARANT KR, LOESER RF. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA*. 2021;325(6):568-578.
- CAO Y, LUO J, HAN S, et al. A model-based quantitative analysis of efficacy and associated factors of platelet rich plasma treatment for osteoarthritis. *Int J Surg*. 2023;109(6):1742-1752.
- TSCHOPP M, PFIRRMANN CWA, FUCENTESE SF, et al. A Randomized Trial of Intra-articular Injection Therapy for Knee Osteoarthritis. *Invest Radiol*. 2023;58(5):355-362.
- BENNELL KL, PATERSON KL, METCALF BR, et al. Effect of Intra-articular Platelet-Rich Plasma vs Placebo Injection on Pain and Medial Tibial Cartilage Volume in Patients With Knee Osteoarthritis: The RESTORE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(20):2021-2030.
- HUANG Y, LOBENHOFFER P, JIANG XY. Development of knee-preserving osteotomy in China. *Sci Bull (Beijing)*. 2023;68(2):125-128.
- WU ZX, REN WX, WANG ZQ. Proximal fibular osteotomy versus high tibial osteotomy for treating knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2022;17(1):470.
- JUNG WH, TAKEUCHI R, CHUN CW, et al. Second-look arthroscopic assessment of cartilage regeneration after medial opening-wedge high tibial osteotomy. *Arthroscopy*. 2014;30(1):72-79.
- YOSHIDA S, NISHITANI K, YOSHITOMI H, et al. Knee Alignment Correction by High Tibial Osteotomy Reduces Symptoms and Synovial Inflammation in Knee Osteoarthritis Accompanied by Macrophage Phenotypic Change From M1 to M2. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(6):950-960.
- PALMER JS, JONES LD, MONK AP, et al. Varus alignment of the proximal tibia is associated with structural progression in early to moderate varus osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020;28(10):3279-3286.
- HAYASHI D, ENGLUND M, ROEMER FW, et al. Knee malalignment is associated with an increased risk for incident and enlarging bone marrow lesions in the more loaded compartments: the MOST study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(11):1227-1233.
- CHANG SH, MORI D, KOBAYASHI H, et al. Excessive mechanical loading promotes osteoarthritis through the gremlin-1-NF- κ B pathway. *Nat Commun*. 2019;10(1):1442.
- POOLE AR, KOJIMA T, YASUDA T, et al. Composition and structure of articular cartilage: a template for tissue repair. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;(391 Suppl):S26-33.
- HODGKINSON T, KELLY DC, CURTIN CM, et al. Mechanosignalling in cartilage: an emerging target for the treatment of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(2):67-84.
- CHERY DR, HAN B, LI Q, et al. Early changes in cartilage pericellular matrix micromechanobiology portend the onset of post-traumatic osteoarthritis. *Acta Biomater*. 2020;111:267-278.

- [19] GUILAK F, ALEXOPOULOS LG, UPTON ML, et al. The pericellular matrix as a transducer of biomechanical and biochemical signals in articular cartilage. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068:498-512.
- [20] CHOI JB, YOUN I, CAO L, et al. Zonal changes in the three-dimensional morphology of the chondron under compression: the relationship among cellular, pericellular, and extracellular deformation in articular cartilage. *J Biomech.* 2007;40(12):2596-2603.
- [21] TANG X, MUHAMMAD H, MCLEAN C, et al. Connective tissue growth factor contributes to joint homeostasis and osteoarthritis severity by controlling the matrix sequestration and activation of latent TGF β . *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1372-1380.
- [22] TAO F, JIANG T, TAO H, et al. Primary cilia: Versatile regulator in cartilage development. *Cell Prolif.* 2020;53(3):e12765.
- [23] MOBASHERI A, MATTA C, UZIELIENÈ I, et al. The chondrocyte channelome: A narrative review. *Joint Bone Spine.* 2019;86(1):29-35.
- [24] JIANG W, LIU H, WAN R, et al. Mechanisms linking mitochondrial mechanotransduction and chondrocyte biology in the pathogenesis of osteoarthritis. *Ageing Res Rev.* 2021;67:101315.
- [25] MCGLASHAN SR, KNIGHT MM, CHOWDHURY TT, et al. Mechanical loading modulates chondrocyte primary cilia incidence and length. *Cell Biol Int.* 2010;34(5):441-446.
- [26] WANN AK, ZUO N, HAYCRAFT CJ, et al. Primary cilia mediate mechanotransduction through control of ATP-induced Ca²⁺ signaling in compressed chondrocytes. *FASEB J.* 2012;26(4):1663-1671.
- [27] THOMPSON CL, CHAPPEL JP, KNIGHT MM. Primary cilia disassembly down-regulates mechanosensitive hedgehog signalling: a feedback mechanism controlling ADAMTS-5 expression in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(3):490-498.
- [28] IRIANTO J, RAMASWAMY G, SERRA R, et al. Depletion of chondrocyte primary cilia reduces the compressive modulus of articular cartilage. *J Biomech.* 2014;47(2):579-582.
- [29] MA D, KOU X, JIN J, et al. Hydrostatic Compress Force Enhances the Viability and Decreases the Apoptosis of Condylar Chondrocytes through Integrin-FAK-ERK/PI3K Pathway. *Int J Mol Sci.* 2016;17(11):1847.
- [30] MILLWARD-SADLER SJ, WRIGHT MO, Lee H, et al. Integrin-regulated secretion of interleukin 4: A novel pathway of mechanotransduction in human articular chondrocytes. *J Cell Biol.* 1999;145(1):183-189.
- [31] ZHEN G, GUO Q, LI Y, et al. Mechanical stress determines the configuration of TGF β activation in articular cartilage. *Nat Commun.* 2021;12(1):1706.
- [32] LEE DA, KNIGHT MM, BOLTON JF, et al. Chondrocyte deformation within compressed agarose constructs at the cellular and sub-cellular levels. *J Biomech.* 2000;33(1):81-95.
- [33] REYNOLDS N, MCEVOY E, GHOSH S, et al. Image-derived modeling of nucleus strain amplification associated with chromatin heterogeneity. *Biophys J.* 2021;120(8):1323-1332.
- [34] LAUER JC, SELIG M, HART ML, et al. Articular Chondrocyte Phenotype Regulation through the Cytoskeleton and the Signaling Processes That Originate from or Converge on the Cytoskeleton: Towards a Novel Understanding of the Intersection between Actin Dynamics and Chondrogenic Function. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):3279.
- [35] DELCO ML, BONASSAR LJ. Targeting calcium-related mechanotransduction in early OA. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(8):445-446.
- [36] O'CONNOR CJ, LEDDY HA, BENEFIELD HC, et al. TRPV4-mediated mechanotransduction regulates the metabolic response of chondrocytes to dynamic loading. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(4):1316-1321.
- [37] CLARK AL, VOTTA BJ, KUMAR S, et al. Chondroprotective role of the osmotically sensitive ion channel transient receptor potential vanilloid 4: age- and sex-dependent progression of osteoarthritis in Trpv4-deficient mice. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):2973-2983.
- [38] FU S, MENG H, INAMDAR S, et al. Activation of TRPV4 by mechanical, osmotic or pharmaceutical stimulation is anti-inflammatory blocking IL-1 β mediated articular cartilage matrix destruction. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021;29(1):89-99.
- [39] XU B, XING R, HUANG Z, et al. Excessive mechanical stress induces chondrocyte apoptosis through TRPV4 in an anterior cruciate ligament-transected rat osteoarthritis model. *Life Sci.* 2019;228:158-166.
- [40] DU G, LI L, ZHANG X, et al. Roles of TRPV4 and piezo channels in stretch-evoked Ca²⁺ response in chondrocytes. *Exp Biol Med (Maywood).* 2020;245(3):180-189.
- [41] LEE W, LEDDY HA, CHEN Y, et al. Synergy between Piezo1 and Piezo2 channels confers high-strain mechanosensitivity to articular cartilage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(47):E5114-E5122.
- [42] LEE W, GUILAK F, LIEDTKE W. Role of Piezo Channels in Joint Health and Injury. *Curr Top Membr.* 2017;79:263-273.
- [43] SUN Y, LENG P, LI D, et al. Mechanism of Abnormal Chondrocyte Proliferation Induced by Piezo1-siRNA Exposed to Mechanical Stretch. *Biomed Res Int.* 2020;2020:8538463.
- [44] AMIS AA. Biomechanics of high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013;21(1):197-205.
- [45] CAO Z, MAI X, WANG J, et al. Unicompartmental Knee Arthroplasty vs High Tibial Osteotomy for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arthroplasty.* 2018;33(3):952-959.
- [46] AKAMATSU T, KUMAGAI K, YAMADA S, et al. No differences in clinical outcomes and cartilage repair between opening wedge and closed wedge high tibial osteotomies at short-term follow-up: A retrospective case series analysis. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2021;29(2):23094990211020366.
- [47] KIM KI, SEO MC, SONG SJ, et al. Change of Chondral Lesions and Predictive Factors After Medial Open-Wedge High Tibial Osteotomy With a Locked Plate System. *Am J Sports Med.* 2017;45(7):1615-1621.
- [48] KUMAGAI K, AKAMATSU Y, KOBAYASHI H, et al. Factors affecting cartilage repair after medial opening-wedge high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25(3):779-784.
- [49] NAKAYAMA H, KANTO R, ONISHI S, et al. Cartilage repair examined by second-look arthroscopy following double-level osteotomy performed for osteoarthritic knees with severe varus deformity. *Knee.* 2021;29:411-417.
- [50] OTSUKI S, IKEDA K, ISHITANI T, et al. Impact of the Weightbearing Line on Cartilage Regeneration of the Medial Knee Compartment after Open-Wedge High Tibial Osteotomy, Based on Second-Look Arthroscopy. *Cartilage.* 2022;13(4):87-93.
- [51] SPAHN G, KLINGER HM, HARTH P, et al. Knorpelregeneration nach valgusierender Tibiakopffosteotomie. Ergebnisse einer arthroskopischen Studie [Cartilage regeneration after high tibial osteotomy. Results of an arthroscopic study]. *Z Orthop Unfall.* 2012;150(3):272-279.
- [52] WU J, ZHAO B, LUO W, et al. Arthroscopy combined with high tibial osteotomy promotes cartilage regeneration in osteoarthritis. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2023;31(1):10225536231165357.
- [53] ATKINSON HF, BIRMINGHAM TB, PRIMEAU CA, et al. Association between changes in knee load and effusion-synovitis: evidence of mechano-inflammation in knee osteoarthritis using high tibial osteotomy as a model. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021;29(2):222-229.
- [54] KUMAGAI K, FUJIMAKI H, YAMADA S, et al. Changes of synovial fluid biomarker levels after opening wedge high tibial osteotomy in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021;29(7):1020-1028.
- [55] 张润杰, 王浩浩, 芦升升, 等. 胫骨高位截骨术后软骨再生影响因素的研究进展 [J]. *实用骨科杂志*, 2021,27(2):153-156.
- [56] NAKAYAMA H, SCHRÖTER S, YAMAMOTO C, et al. Large correction in opening wedge high tibial osteotomy with resultant joint-line obliquity induces excessive shear stress on the articular cartilage. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018;26(6):1873-1878.
- [57] DENG Y, YUAN Y, REN Y, et al. Differences between open-wedge versus closed-wedge high tibial osteotomy on clinical and radiological outcomes and adverse events. *Int J Clin Exp Med.* 2018;11(5):4371-4388.
- [58] JACQUET C, SHARMA A, FABRE M, et al. Patient-specific high-tibial osteotomy's 'cutting-guides' decrease operating time and the number of fluoroscopic images taken after a Brief Learning Curve. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020;28(9):2854-2862.
- [59] PREDESCU V, GROSU AM, GHERMAN I, et al. Early experience using patient-specific instrumentation in opening wedge high tibial osteotomy. *Int Orthop.* 2021;45(6):1509-1515.
- [60] CERCIELLO S, OLLIVIER M, CORONA K, et al. CAS and PSI increase coronal alignment accuracy and reduce outliers when compared to traditional technique of medial open wedge high tibial osteotomy: a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2022;30(2):555-566.
- [61] 范少勇, 龚礼, 周明, 等. 3D 打印截骨导板辅助开放楔形胫骨高位截骨治疗膝骨性关节炎 [J]. *江西中医药*, 2023,54(8):43-45.
- [62] 李军, 梁帅, 王健. 模拟手术结合 3D 打印个性化导航模板在胫骨高位截骨术中的应用 [J]. *中国临床解剖学杂志*, 2023,41(3):354-359.
- [63] KOSHINO T, WADA S, ARA Y, et al. Regeneration of degenerated articular cartilage after high tibial valgus osteotomy for medial compartmental osteoarthritis of the knee. *Knee.* 2003;10(3):229-236.
- [64] KIM CW, SEO SS, LEE CR, et al. Factors affecting articular cartilage repair after open-wedge high tibial osteotomy. *Knee.* 2017;24(5):1099-1107.
- [65] TSUKADA S, WAKUI M. Is overcorrection preferable for repair of degenerated articular cartilage after open-wedge high tibial osteotomy? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25(3):785-792.
- [66] OTAKARA E, NAKAGAWA S, ARAI Y, et al. Large deformity correction in medial open-wedge high tibial osteotomy may cause degeneration of patellofemoral cartilage: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(5):e14299.
- [67] ZHAO B, XIAO Q, LIU B. Effects of High Tibial Osteotomy Combined with Arthroscopy on Pain and Inflammation Markers in Patients with Medial Knee Osteoarthritis. *J Invest Surg.* 2022;35(4):891-897.
- [68] LI Q, WANG H, WANG D. Effects of high tibial osteotomy combined with arthroscopy on local inflammation degree and gait activity index in patients with medial knee osteoarthritis. *Pak J Med Sci.* 2023;39(1):161-165.
- [69] ZHANG Q, XU W, WU K, et al. Intra-articular Pure Platelet-Rich Plasma Combined With Open-Wedge High Tibial Osteotomy Improves Clinical Outcomes and Minimal Joint Space Width Compared With High Tibial Osteotomy Alone in Knee Osteoarthritis: A Prospective Study. *Arthroscopy.* 2022;38(2):476-485.
- [70] PRIZOV A, TCHETINA E, EREMIN I, et al. Differences in Synovial Cytokine Profile Associated with Long-Term Clinical Outcomes in Patients with Knee Osteoarthritis Undergoing Corrective Osteotomy with Platelet-Rich Plasma or Stromal Vascular Fraction Post-Treatments. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):12835.
- [71] SONG JS, HONG KT, KONG CG, et al. High tibial osteotomy with human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells implantation for knee cartilage regeneration. *World J Stem Cells.* 2020;12(6):514-526.
- [72] KIM JH, KIM KI, YOON WK, et al. Intra-articular Injection of Mesenchymal Stem Cells After High Tibial Osteotomy in Osteoarthritic Knee: Two-Year Follow-up of Randomized Control Trial. *Stem Cells Transl Med.* 2022;11(6):572-585.
- [73] SAW KY, ANZ A, JEE CS, et al. High Tibial Osteotomy in Combination With Chondrogenesis After Stem Cell Therapy: A Histologic Report of 8 Cases. *Arthroscopy.* 2015;31(10):1909-1920.
- [74] WONG KL, LEE KB, TAI BC, et al. Injectable cultured bone marrow-derived mesenchymal stem cells in varus knees with cartilage defects undergoing high tibial osteotomy: a prospective, randomized controlled clinical trial with 2 years' follow-up. *Arthroscopy.* 2013;29(12):2020-2028.
- [75] LEE NH, NA SM, AHN HW, et al. Allogenic Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells Are More Effective Than Bone Marrow Aspiration Concentrate for Cartilage Regeneration After High Tibial Osteotomy in Medial Unicompartmental Osteoarthritis of Knee. *Arthroscopy.* 2021;37(8):2521-2530.

(责任编辑: LCH, MZH, ZN, WL)