

การเสื่อมของกระดูกอ่อน

ทิพย์ภาภรณ์ อุบโย^{1*}, กรกฎ งานวงศ์พานิชย์¹

¹ห้องปฏิบัติการวิจัยโรคกระดูกและข้อในสัตว์ ภาควิชาชีวศาสตร์ทางสัตวแพทย์และสัตวแพทย์สาธารณสุข
คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 50100

บทคัดย่อ กระดูกอ่อน (Cartilage) เป็นเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิดหนึ่งของร่างกายที่สามารถต้านทานแรงกด แรงยืด และแรงเฉือน สามารถกระจายแรงให้แก่อวัยวะในร่างกาย กระดูกอ่อนผิวข้อ เป็นกระดูกอ่อนชนิดไฮยาลิน มีหน้าที่ในการรับและกระจายแรงที่กระทำต่อข้อต่อที่สามารถเคลื่อนไหวได้อย่างอิสระ กระดูกอ่อนผิวข้อประกอบด้วยเซลล์กระดูกอ่อนและเนื้อกระดูกอ่อน มีโครงสร้างที่สำคัญ ได้แก่ โปรตีโอไกลแคน คอลลาเจน ไฮยาลูโรแนน และ แอกรีแคน ฯลฯ เซลล์กระดูกอ่อนสามารถผลิตเอนไซม์ในการทำลายเนื้อกระดูก เช่น เอนไซม์เมทริกซ์เมทัลโลโปรทีเนส แอกรีแคนเนสและคอลลาจีเนส ในภาวะที่มีการเสื่อมของกระดูกอ่อน จะเกิดกระบวนการสลายมากกว่ากระบวนการสร้าง เกิดการผลิตสารสื่ออักเสบและเอนไซม์ในการย่อยเนื้อกระดูกต่างๆ มากกว่าปกติ เช่น อินทีเรียลินชนิดที่ 1 เบต้า และ ทูเมอร์เนคโครซิสแฟกเตอร์ แอลฟา สามารถกระตุ้นให้เซลล์กระดูกอ่อนผลิตเอนไซม์ในการทำลาย เนื้อกระดูกอ่อน เช่น เอนไซม์เมทริกซ์เมทัลโลโปรทีเนส เอนไซม์คอลลาจีเนส และเอนไซม์แอกรีแคนเนส ทำให้เกิดการเสื่อมของกระดูกอ่อนผิวข้อได้แก่ การถลอก การเกิดร่องหลุม การสึกกร่อน และเกิดการเสื่อมของกระดูกอ่อนผิวข้อในที่สุด บทความนี้จึงมีขึ้นเพื่อทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทางชีวเคมี พยาธิวิทยาและโรคที่สัมพันธ์กับการเสื่อมของกระดูกอ่อนผิวข้อ เพื่อนำไปสู่การพัฒนาในการรักษาการเสื่อมของกระดูกอ่อนผิวข้อต่อไป เชียงใหม่สัตวแพทยสาร 2558; 13(1): 23-31

คำสำคัญ : กระดูกอ่อน, การเสื่อม, ข้อเสื่อม, สารชีวโมเลกุล

ติดต่อขอสำเนาบทความได้ที่ : ทิพย์ภาภรณ์ อุบโย ภาควิชาชีวศาสตร์ทางสัตวแพทย์และสัตวแพทย์สาธารณสุข คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 50100 โทร 038-3581-134 : E-mail address: kat_kung@hotmail.com วันที่ได้รับบทความ 24 ธันวาคม 2557

บทนำ

กระดูกอ่อน เป็นเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) ชนิดหนึ่งที่สามารถต้านทานแรงกด แรงยืด แรงเฉือน และกระจายแรงให้แก่อวัยวะที่อยู่ด้านล่าง ซึ่งมักเกิดความเสียหายหรือผิดรูปเมื่อมีแรงกระทำได้ง่ายกว่ากระดูกแข็งเนื่องจากกระดูกอ่อนเป็นโครงสร้างที่ไม่มีหลอดเลือด หลอดน้ำเหลือง และเส้นประสาทมาเลี้ยง (Fosang & Beier, 2011) โครงสร้างกระดูกอ่อนผิวข้อแบ่งเป็น 4 ชั้น (รูปที่ 1) ได้แก่

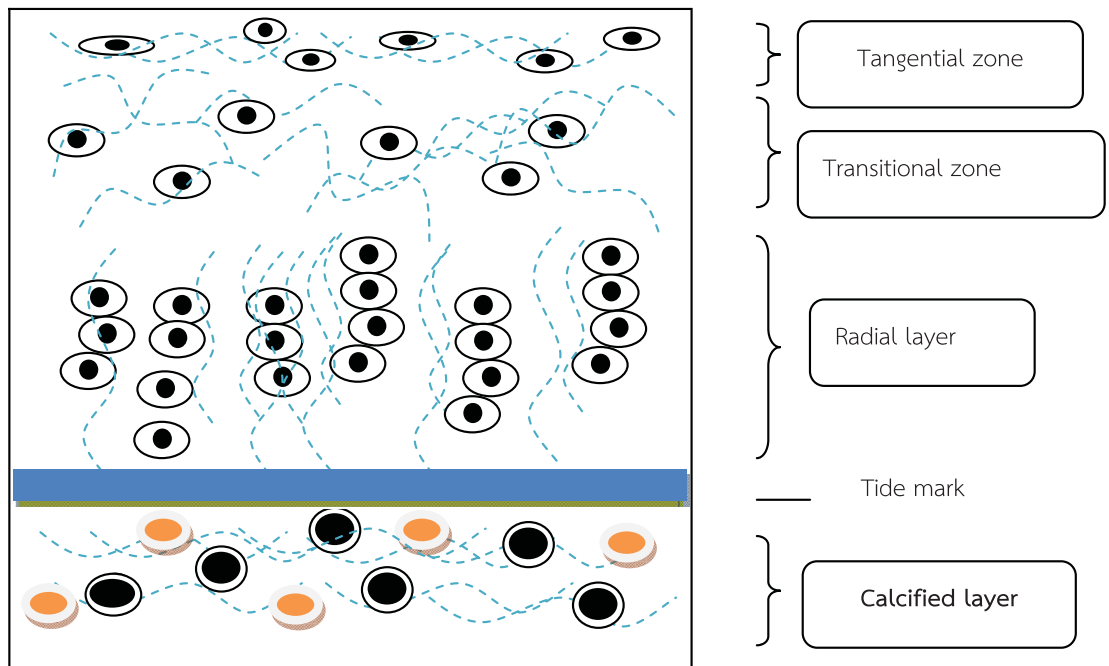
1.กระดูกอ่อนชั้นผิว (Superficial or tangential zone) เซลล์กระดูกอ่อนมีลักษณะแบน ทำงานน้อย เรียงตัวขนานกับผิวข้อ เส้นใยคอลลาเจนมีขนาดเล็ก บาง และเรียงตัวขนานกับผิวข้อเช่นกัน บริเวณผิวกระดูกอ่อนผิวข้อจะมีคอลลาเจนหนาประมาณ 3 ไมโครเมตร เรียกว่า lamina splendens

2.กระดูกอ่อนชั้นกลาง (Intermediate or transitional zone) เซลล์กระดูกอ่อนจะกระจายตัวกันอยู่ในชั้นนี้เป็นจำนวนมาก อย่างไม่เป็นระเบียบ

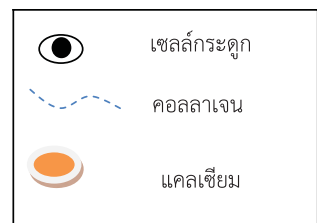
เซลล์กระดูกอ่อนมีลักษณะค่อนข้างกลม เส้นใยคอลลาเจน มีขนาดใหญ่กว่ากระดูกอ่อนชั้นผิวและเรียงตัวแน่น

3.กระดูกอ่อนชั้นลึก (Deep or radial layer) เป็นชั้นที่มีพื้นที่มากที่สุด เซลล์กระดูกอ่อนมีจำนวนมากที่สุด เรียงตัวตั้งฉากกับผิวข้อเช่นเดียวกับเส้นใยคอลลาเจน ซึ่งมีขนาดใหญ่และหนาแน่นมาก มีโปรตีโอไกลแคนจำนวนมากที่สุดเมื่อเทียบกับชั้นอื่น

4.กระดูกอ่อนชั้นสะสมแคลเซียม (Calcified layer) เป็นชั้นลึกที่สุดติดกับกระดูกใต้กระดูกอ่อน (subchondral bone) เซลล์กระดูกอ่อนมีนิวเคลียสใหญ่ไซโทพลาซึมน้อย เป็นชั้นที่เริ่มพบการแทรกของแคลเซียม มีลักษณะเส้นที่ขนานกับผิวกระดูกอ่อนรูปร่างเป็นคลื่นสีฟ้า เรียกว่า tidemark ซึ่งเกิดจากเส้นใยคอลลาเจนมีการหมุนในแนวตั้งฉาก จะพบในสัตว์ที่เจริญเติบโตเต็มที่ และพบจำนวนมากเมื่อเกิดการเสื่อมของกระดูกอ่อน



รูปที่ 1 ลักษณะการเรียงตัวของเซลล์กระดูกอ่อนและคอลลาเจนในเนื้อกระดูก



การเสื่อมของกระดูกอ่อน (Cartilage degradation)

การเสื่อมของกระดูกอ่อนเกิดจากความไม่สมดุลของกระบวนการสร้างและกระบวนการสลายสารชีวโมเลกุลของกระดูกอ่อน โดยมีกระบวนการสลายมากกว่ากระบวนการสร้าง ซึ่งเกิดจากปัจจัยต่างๆ เช่น แรงเค้นเชิงกล (mechanical stress) เป็นปัจจัยเสี่ยงภายนอกที่ทำให้เกิดการเสื่อมของกระดูกอ่อนหากแรงที่มากระทำต่อข้อต่อมากเกินไป (Sun, 2010) โดยเป็นตัวเร่งในสถานะที่มีการอักเสบของข้อ เมื่ออยู่ในสถานะที่ใช้ข้อมากเกินไปทำให้เกิดการทำลายกระดูกแบบไม่สามารถฟื้นกลับได้ (irreversible destruction) ส่วนปัจจัยกระตุ้นทางชีวภาพ (biological stimuli) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีเกิดการหลั่งสารสื่ออักเสบ (inflammatory cytokine) ได้แก่ อินเตอร์ลิวคิน 1 เบต้า (Interleukin-1 β ; IL-1 β) และ ทูเมอร์เนกโครซิสแฟกเตอร์ แอลฟา (tumor necrosis factor- α ; TNF- α) ที่ผลิตจากเซลล์เยื่อหุ้มข้อ (synovocyte) เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด mononuclear cells และเซลล์กระดูกอ่อน (Goldring & Goldring, 2004) ทำให้เกิดการเสื่อมของกระดูกอ่อนผิวข้อโดยกระตุ้นเอนไซม์เมทริกซ์เมทัลโลโปรทีเนส (Matrix metalloproteinases; MMPs) เช่น MMP-1, MMP-3, MMP-8, และ MMP-13 นอกจากนี้ IL-1 β และ TNF- α ยังสามารถกระตุ้นการสังเคราะห์ prostaglandin E2 (PGE2) ทำให้เกิดการแสดงออกของยีน COX-2, microsomal PGE synthesis-I (mPGES-I) และ soluble phospholipase A2 (sPLA2) และสามารถเพิ่มการผลิต nitric oxide (NO) ผ่านทาง inducible nitric oxide synthetase (iNOS หรือ NOS2) และ proinflammatory cytokines ชนิดอื่น เช่น IL-6, leukemia inhibitory factor (LIF), IL-17 และ IL-18 (Goldring & Goldring, 2004) ทำให้เกิดการทำลายเนื้อกระดูกอ่อนตามมา

ภาวะปกติจะมีการสังเคราะห์สารยับยั้งเอนไซม์ MMPs ที่เรียกว่า tissue inhibitor of metalloproteinase

(TIMPs) ซึ่งสมดุลระหว่าง MMPs และ TIMPs ในกระดูกอ่อนเป็นตัวกำหนดการสลายกระดูกอ่อน (Gargiulo, Gamba, Poli, & Leonarduzzi, 2013) เมื่อเกิดการเสื่อมของกระดูกอ่อน การสังเคราะห์ TIMPs จะลดลง เอนไซม์ที่ทำลายกระดูกอ่อนผิวข้อจะทำงานมากขึ้น โดยย่อยสลายโครงสร้างโปรตีนในเนื้อกระดูก ชั้นส่วนโปรตีนที่ถูกย่อยสลายนี้นี้จะกระตุ้นเซลล์กระดูกอ่อนและเยื่อหุ้มข้อที่บริเวณตัวรับที่ผิวเซลล์ (Guilak et al., 2004) กระตุ้นให้เกิดการจับที่ toll-like receptor (TLR) โดย endogenous ligand เช่น hyaluronan fragment, heparan sulfate (Johnson, Brunn, Kodaira, & Platt, 2002), และ fibronectin extra domain A (Okamura et al., 2001) ซึ่งถูกปล่อยออกมาจากเนื้อเยื่อที่เกิดความเสียหายหรือเกิดการซ่อมแซม เซลล์กระดูกอ่อนและเซลล์เยื่อหุ้มข้อที่ถูกทำลายจากโรคข้อเสื่อม จึงมีการแสดงออกของยีน TLR2 และ TLR4 ทำให้เพิ่มการผลิตสารในกลุ่ม MMPs, nitric oxide (NO), และ PGE2 และลดการสร้าง matrix macromolecules คอลลาเจนชนิดที่ 2 และแอกกรีแคน (Aggrecan; AGG) จากเซลล์กระดูกอ่อนลดลง ทำให้เกิดการเสื่อมของโครงสร้างเนื้อกระดูกอ่อน การสลายคอลลาเจนในการเสื่อมของกระดูกอ่อน (Collagenolysis in cartilage degradation)

คอลลาเจนชนิดที่ 2 เป็นโครงสร้างโปรตีนที่ทนต่อการย่อยด้วยเอนไซม์โปรทีเนส และมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาว แต่เมื่อเกิดการสลายของคอลลาเจนชนิดนี้แล้ว จะใช้ระยะเวลายาวนานมากในการสังเคราะห์ขึ้นใหม่ จนอาจกล่าวได้ว่าไม่สามารถสร้างมาทดแทนได้อีก แต่ในทางกลับกัน การเสื่อมของแอกกรีแคนสามารถกลับคืนสู่สภาวะปกติได้ (Little et al., 2007) มีการศึกษาในห้องปฏิบัติการโดยใช้ชิ้นกระดูกอ่อน พบว่าการสลายคอลลาเจนจะเกิดขึ้นในระยะท้าย ถึงแม้จะถูกกระตุ้นให้เกิดการสลายตั้งแต่ระยะแรก เอนไซม์คอลลาจีเนส ถูกสังเคราะห์จาก zymogen precursors ซึ่งจะถูกเปลี่ยนเป็นรูปที่ออกฤทธิ์ได้ (active form) เมื่อส่วนของ prodomains

ถูกสลายโดยกระบวนการ proteolysis และถูกกระตุ้นโดยอ้อมจาก serine proteinases โดยการกระตุ้นจาก MMP-2 (gelatinase A) และ MMP-3 (stromelysin) ซึ่งทำให้เกิดการกระตุ้นเอนไซม์ คอลลาจีเนสตามมา (Milner, Patel, & Rowan, 2008) ผลที่เกิดขึ้นคือทำให้เกิดการเสื่อมของคอลลาเจนได้

การสลายแอกกรีแคนในการเสื่อมของกระดูกอ่อน (Aggrecanolytic in cartilage degradation)

การสลายแอกกรีแคนเป็นกระบวนการเริ่มต้นที่ทำให้เกิดการถลอกของกระดูกอ่อน โดยการทำงานของเอนไซม์ แอกกรีแคนเนส (Aggrecanase) และ A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs (ADAMTs) NO มีผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์แอกกรีแคนเนสที่ post-transcriptional level เมื่อกระตุ้นด้วย TNF- α แต่ไม่มีผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าวเมื่อกระตุ้นด้วย IL-1 β ในชั้นกระดูกอ่อน (Stevens, Wheeler, Tannenbaum, & Grodzinsky, 2008) เอนไซม์แอกกรีแคนเนสถูกกระตุ้นโดยตรงจาก proprotein convertase (PC) เช่น serine proteinases โดยมีหน้าที่ตัด aggrecanase propeptide ที่ R/KXnR/K consensus motif สำหรับ ADAMT-5 เป็นเอนไซม์ในกลุ่ม peptidase จะถูกกระตุ้นใน ECM (Koo et al., 2006) ADAMT-9 จะถูกกระตุ้นที่ผิวเซลล์ (Koo et al., 2006) ทำให้เกิดการสลายแอกกรีแคนเมื่อเกิดการอักเสบและการติดเชื้อมันและทำให้เกิดการเสื่อมของกระดูกอ่อนผิวข้อตามมา

พยาธิวิทยากระดูกอ่อนผิวข้อ (Pathology of articular cartilage)

ปัจจุบันได้มีการศึกษาในชั้นกระดูกอ่อนที่เพาะเลี้ยงนอกร่างกาย (*In vitro*) เพื่อใช้เป็นต้นแบบ (model) ในการศึกษาการเสื่อมของชั้นกระดูกอ่อนที่เหนียวแน่นด้วยเอนไซม์คอลลาจีเนส ให้เกิดการเสื่อม

ของข้อ (Grenier, Bhargava, & Torzilli, 2014) โดยดูจากการย้อมสี Safranin-O ซึ่งเป็นสีย้อมประจุบวกเมื่อย้อมเนื้อกระดูกอ่อนที่มีการเสื่อม กระดูกอ่อนจะติดสีจางลง โดยเฉพาะชั้นบนสุดเนื่องจากโปรตีโอไกลแคนและไกลโคซามิโนไกลแคน (glycosaminoglycan) ในเนื้อกระดูกถูกทำลาย การย้อมติดสี Picrosirius red เพื่อดูลักษณะของเส้นใยคอลลาเจน และยืนยันด้วยการใช้ Coll1-3/4Cshort antibody เพื่อดูการแตกของเส้นใยคอลลาเจนในชั้นกระดูก จะพบว่ามีการย้อมติดสีจางบริเวณที่มีคอลลาเจนเหลืออยู่น้อย ส่วนระดับความรุนแรงของข้อเสื่อมตามลักษณะทางพยาธิวิทยากระดูกอ่อนผิวข้อถูกกำหนดโดยสมาคมวิจัยโรคข้อเสื่อมนานาชาติ (Osteoarthritis Research Society International; OARSI) (Moskowitz, 2006) ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยมีอ้างอิงไว้สำหรับสัตว์หลายชนิด เช่น ม้า (McIlwraith et al., 2010) แกะและแพะ (Little et al., 2010) หนูตะเภา (Kraus, Huebner, DeGroot, & Bendele, 2010) และสุนัข (Cook et al., 2010) โดยการเสื่อมของกระดูกอ่อนในระยะแรกจะพบพยาธิสภาพบางส่วนบนกระดูกอ่อนผิวข้อ ตำแหน่งที่พบรอยโรคมากที่สุดเป็นตำแหน่งที่มีการรับน้ำหนักและเคลื่อนไหวมากที่สุด และเมื่อมีการดำเนินไปของโรคมากขึ้น รอยโรคจะกว้างขึ้นและอาจเกิดความเสียหายลงไปถึงชั้นกระดูกใต้กระดูกอ่อนได้ เกิดการขยายขนาดของเซลล์กระดูกอ่อน (chondrocyte hypertrophy) เซลล์กระดูกอ่อนตาย (chondrocyte necrosis) และ chondrocyte apoptosis) การฝ่อของเซลล์กระดูกอ่อน (chondrocyte atrophy) ลักษณะทางพยาธิวิทยาของเนื้อกระดูกอ่อนที่เกิดความเสื่อมที่พบได้แก่ การถลอก (abrasion) ของผิวกระดูกอ่อนผิวข้อ การเกิดริ้ว (fibrillation) การเกิดร่อง (fissure) เกิดหลุม (ulceration) ความหนาแน่นของเส้นใยคอลลาเจนในเนื้อกระดูกลดลง เกิด fibrosis และการบวมน้ำของเนื้อกระดูกอ่อน (matrix oedema)

ตารางที่ 1 จากการแบ่งระดับความรุนแรงของข้อเสื่อมดัดแปลงจากลักษณะทางพยาธิวิทยากระดูกอ่อนผิวข้อสุนัขโดยอ้างอิงระดับความรุนแรง ที่กำหนดโดยสมาคมวิจัยโรคข้อเสื่อมนานาชาติ (Osteoarthritis Research Society International; OARSI) (Moskowitz,2006)

คะแนน	ลักษณะ
0	ลักษณะพื้นผิวกระดูกอ่อนผิวข้อปกติ เซลล์กระดูกอ่อนมีการเรียงตัวอย่างเหมาะสม ไม่ได้รับความเสียหาย
1	ลักษณะพื้นผิวกระดูกอ่อนผิวข้อปกติ แต่พบเนื้อกระดูกอ่อนถลอก เนื้อกระดูกอ่อนบริเวณผิวบางลง เซลล์กระดูกอ่อนตาย เกาะเป็นกลุ่ม เซลล์ขยายขนาดใหญ่ขึ้น เกิดริ้วบริเวณผิวกระดูกอ่อน
2	ลักษณะพื้นผิวกระดูกอ่อนไม่เรียบ เกิดริ้วและร่องลึก อาจย้อมติดสี Safranin-O หรือ Toluidine จางเป็นพื้นที่ 1 ใน 3 ส่วน อาจมีการเรียงตัวของเซลล์กระดูกอ่อนอย่างไม่เป็นระเบียบ เซลล์กระดูกอ่อนตาย เกาะเป็นกลุ่ม มีการขยายขนาดของเซลล์
3	เกิดร่องลึกในแนวตั้งฉากกับพื้นผิวกระดูกอ่อน (cleft) ย้อมติดสี Safranin-O หรือ Toluidine จางเป็นพื้นที่ 2 ใน 3 ส่วน คอลลาเจนมีการจัดเรียงตัวที่ไม่ปกติ เซลล์กระดูกอ่อนตายเกาะกันเป็นกลุ่ม มีการขยายขนาดของเซลล์
4	เกิดการกร่อนหรือลอกหลุดของกระดูกอ่อน เนื้อกระดูกแข็งเกิดรอยแยก เกิด cyst formation บริเวณกลางเนื้อกระดูกแข็ง เกิดความเสียหายหรือเสื่อมของเนื้อกระดูกแข็งบริเวณชั้นผิวกระดูกและชั้นกลาง
5	เกิดร่องหลุม มีการสร้าง fibrocartilage มาซ่อมแซมบริเวณร่องหลุม และรอยแตกเล็กๆ (microfracture) ที่กระดูก
6	กระดูกอ่อนผิดปกติ เกิดกระบวนการซ่อมแซมกระดูก เช่น กระดูกงอก เกิดรอยแตกเล็กๆ ที่กระดูก มีการสร้าง fibrocartilage มาซ่อมแซม

โรคที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดการเสื่อมของกระดูกอ่อน (Disease associated cartilage degradation)

โรคที่มีความสัมพันธ์กับการเสื่อมของกระดูกอ่อน เช่น โรคข้อเสื่อม (osteoarthritis) โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) และโรคข้ออักเสบติดเชื้อ (septic arthritis) โดยโรคข้อเสื่อมเป็นโรคข้ออักเสบอยู่ในกลุ่มที่มีการเสื่อมสลายอย่างเรื้อรัง (chronic degenerative disorder) (Das & Farooqi, 2008) เป็นภาวะความเสื่อมที่เกิดขึ้นตามอายุขัยของข้อ เกิดขึ้นอย่างซับซ้อนและมีปัจจัยการเกิดจากหลายระบบ แบ่งได้เป็น 2 ชนิดคือ โรคข้อเสื่อมแบบปฐมภูมิ (primary osteoarthritis) จะเกิดขึ้นเองโดยไม่ทราบสาเหตุ การเกิดที่แน่ชัด และโรคข้อเสื่อมแบบทุติยภูมิ (secondary osteoarthritis) เกิดจากสาเหตุและปัจจัยเสี่ยง เช่น พันธุกรรม อายุที่มากขึ้น น้ำหนักร่างกายที่เพิ่มขึ้น

ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางชีวเคมี และกระบวนการเมแทบอลิซึมในกระดูกอ่อน เริ่มมีการศึกษาทางชีวโมเลกุลของโรคข้อเสื่อมมากขึ้นตั้งแต่ปี ค.ศ. 1990 พบว่ามีการหลั่ง cytokine หรือ prostaglandin มากขึ้น ทำให้เพิ่มการผลิตเอนไซม์ เมทริกซ์เมทัลโลโปรทีเนส เหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบเกิดขึ้น (Berenbaum, 2013) ซึ่งต่างจากโรคข้ออักเสบ รูมาตอยด์ เป็นโรคที่เกิดจากภูมิคุ้มกันของร่างกาย ที่ทำให้เกิดการอักเสบของข้ออย่างเรื้อรัง (Andreas et al., 2008) การอักเสบที่เกิดขึ้นของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เกิดจากเซลล์เม็ดเลือดขาว นิวโทรฟิล (neutrophil) และลิมโฟไซต์ (lymphocyte) หลั่งสารสื่ออักเสบ หลั่ง chemokine ได้แก่ กลุ่ม CXC, CC, C และ CXC และ growth factors มายังบริเวณเยื่อหุ้มข้อและน้ำไขข้อ โดยเยื่อข้อของผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์จะพบเซลล์ macrophage ซึ่งผลิต chemokine

ทำให้เกิดการอักเสบตามมาได้มากที่สุด พบว่ามี autoantibodies ได้แก่ rheumatoid factor (RF) และ anti-citrullinated protein antibodies (anti-CCP) ซึ่งสามารถใช้ตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้ (Lee, Beck, & Hall, 2008) และโรคข้ออักเสบติดเชื้อ เป็นโรคที่เกิดขึ้นได้ทั้งในมนุษย์และสัตว์ เกิดจากการอักเสบบริเวณข้อต่อจากเชื้อแบคทีเรีย ได้แก่ *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Escherichia coli* และ *Burkholderia pseudomallei* ทำให้ข้อไม่สามารถเคลื่อนไหวได้ มีความรุนแรงจนอาจทำให้เสียชีวิตได้ เกิดการหลั่งสารสื่ออักเสบ เช่น TNF- α , IL-1 β , IL-6 และ Interferon gamma (IFN- γ) ผ่านทาง NF- κ B pathway โดยสารสื่ออักเสบที่หลั่งมากเกินไปในข้อนี้ทำให้เกิดการเสื่อมของกระดูกอ่อนผิวข้อตามมา หลังจากเกิดโรคข้ออักเสบติดเชื้อแม้ว่าจะรักษาโรคข้ออักเสบติดเชื้อหายแล้วก็ตาม

การรักษาโรคข้อเสื่อมด้วยสมุนไพร (Herbs for osteoarthritis treatment)

ปัจจุบันได้มีการคิดค้นหาวิธีที่สามารถยับยั้งการเกิดการเสื่อมของกระดูกอ่อนผิวข้อจากความรู้พื้นฐานทางชีวเคมีมากขึ้น โดยเฉพาะการค้นหาพืชสมุนไพรเพื่อมาใช้เป็นยาในการชะลอหรือยับยั้งกระบวนการเสื่อมสลายของกระดูกอ่อนผิวข้อ (วารณี ประดิษฐ์ และคณะ, 2557) ในบทความนี้ขอยกตัวอย่างสารบางชนิด เช่น การใช้สาร Shikonin จากพืชสมุนไพรจีน *Lithospermum erythrorhizon* หรือต้นชิงคิง ที่มีผลต่อการปกป้องกระดูกอ่อนผิวข้อ เนื่องจากสารนี้สามารถยับยั้งการตายแบบอะพอพโทซิส (apoptosis) ของเซลล์กระดูกอ่อนผิวข้อของหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นโรคข้อเสื่อมด้วย IL-1 β ผ่านทางกระบวนการ PI3K/Akt signaling pathway ทำให้ลดการผลิตเอนไซม์ MMP-13 และเพิ่มการแสดงออกของยีน TIMP-1 ได้ (Wang et al., 2015) โดยก่อนหน้านี้มีผลการศึกษาว่า shikonin สามารถ

ยับยั้งการผลิตเอนไซม์ MMP-1 และเพิ่มการผลิตเอนไซม์ TIMP-1 ในหนูทดลองที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้ (Kim, Hong, & Yim, 2010) นอกจากนี้ยังมีการทดลองโดยใช้สาร astaxanthin ซึ่งเป็นสารสกัดในกลุ่มแซนโทฟิลล์ในตระกูล แคโรทีนอยด์ โดยสารนี้สามารถยับยั้งการแสดงออกของยีน MMP-1, MMP-3 และ MMP-13 โดยการฉีดสารเข้าข้อต่อในกระต่าย (Huang & Chen, 2015) และยังมีการศึกษาสารสกัด ginsenoside จากโสมในสกุล *Panax ginseng* พบว่าทั้ง n-BuOH fraction, ginsenoside diol-type-enriched fraction (GDF) และ ginsenoside diol type-F4-enriched fraction (GDF/F4) สามารถยับยั้งการแสดงออกของยีน MMP-13 ได้อย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่เหนี่ยวนำด้วย IL-1 β ในเซลล์มะเร็งกระดูกอ่อนของมนุษย์ SW1353 (human chondrosarcoma) โดย GDF/F4 มีประสิทธิภาพในการยับยั้งมากที่สุด โดยยับยั้งผ่านวิถี p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK), c-Jun-activated protein kinase (JNK) และ signal transducer and activator of transcription-1/2 (STAT-1/2) และ GDF/F4 ยังสามารถยับยั้งการหลุดของไกลโคซามิโนไกลแคนจากเนื้อกระดูกอ่อน จากการเหนี่ยวนำด้วย IL-1 α ในชิ้นกระดูกอ่อนกระต่ายที่เพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการได้ (Lee, Shehzad, Ko, Kim, & Kim, 2015)

บทสรุป (Conclusion)

สรุป กระดูกอ่อนผิวข้อเป็นอวัยวะที่มีความสำคัญในการเคลื่อนไหวของร่างกาย หากถูกทำลายหรือได้รับบาดเจ็บจากหลายสาเหตุ เช่น มีการใช้งานบริเวณข้อต่อมากเกินไป และการบาดเจ็บที่บริเวณเส้นเอ็นในข้อต่อ หรือเกิดความเสื่อมตามอายุขัย จะเกิดการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมี โดยมีการหลั่งสารสื่ออักเสบและเอนไซม์ต่างๆบริเวณข้อ ก่อให้เกิดความเสื่อมที่แสดงให้เห็นทาสรีรวิทยาและพยาธิวิทยา ทำให้เกิดโรคต่างๆ

ที่มีความสัมพันธ์กับกระดูกอ่อนผิวข้อ เมื่อทราบถึงสาเหตุ การเกิดโรคและกลไกการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว จึงนำไปสู่ การคิดค้นและพัฒนา เพื่อรักษาการเสื่อมของกระดูกอ่อน ผิวข้อต่อไปในอนาคตอันใกล้

References

- วารณี ประดิษฐ์ สิริวดี ชมเดช และกรกฎ งานวงศ์พานิชย์. (2557). งานวิจัยสมุนไพรรักษาโรคข้อเสื่อม. วารสาร วิทยาศาสตร์ มข, 42(2): 289-302.
- Andreas, K., Lübke, C., Häupl, T., Dehne, T., Morawietz, L., Ringe, J., ... Sittlinger, M. (2008). Key regulatory molecules of cartilage destruction in rheumatoid arthritis: an in vitro study. *Arthritis Research & Therapy*, 10(1), R9.
- Berenbaum, F. (2013). Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis). *Osteoarthritis and Cartilage*, 21(1), 16–21.
- Cook, J. L., Kuroki, K., Visco, D., Pelletier, J. P., Schulz, L., & Lafeber, F. P. (2010). The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the dog. *Osteoarthritis Cartilage*, 18 Suppl 3, S66–79.
- Das, S. K., & Farooqi, A. (2008). Osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 22(4), 657–675.
- Fosang, A. J., & Beier, F. (2011). Emerging Frontiers in cartilage and chondrocyte biology. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 25(6), 751–766.
- Gargiulo, S., Gamba, P., Poli, G., & Leonarduzzi, G. (2014). Metalloproteinases and Metalloproteinase Inhibitors in Age-Related Diseases. *Current Pharmaceutical Design*, 20(18):2993-3018.
- Goldring, S. R., & Goldring, M. B. (2004). The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (427 Suppl), S27–36.
- Grenier, S., Bhargava, M. M., & Torzilli, P. A. (2014). An in vitro model for the pathological degradation of articular cartilage in osteoarthritis. *Journal of Biomechanics*, 47(3), 645–652.
- Guilak, F., Fermor, B., Keefe, F. J., Kraus, V. B., Olson, S. A., Pisetsky, D. S., ... Weinberg, J. B. (2004). The role of biomechanics and inflammation in cartilage injury and repair. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (423), 17–26.
- Huang, L.-J., & Chen, W.-P. (2015). Astaxanthin ameliorates cartilage damage in experimental osteoarthritis. *Modern Rheumatology*, 1–19.
- Johnson, G. B., Brunn, G. J., Kodaira, Y., & Platt, J. L. (2002). Receptor-mediated monitoring of tissue well-being via detection of soluble heparan sulfate by Toll-like receptor 4. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 168(10), 5233–5239.
- Kim, Y. O., Hong, S. J., & Yim, S.-V. (2010). The efficacy of shikonin on cartilage protection in a mouse model of rheumatoid arthritis. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology: Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, 14(4), 199–204.
- Koo, B.-H., Longpré, J.-M., Somerville, R. P. T., Alexander, J. P., Leduc, R., & Apte, S. S. (2006). Cell-surface processing of pro-ADAMTS9 by furin. *The Journal of Biological Chemistry*, 281(18), 12485–12494.
- Kraus, V. B., Huebner, J. L., DeGroot, J., & Bendele, A. (2010). The OARSI histopathology initiative – recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the guinea pig. *Osteoarthritis and Cartilage*, 18, Supplement 3, S35–S52.
- Lee, A. N., Beck, C. E., & Hall, M. (2008). Rheumatoid factor and anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis: a review. *Clinical Laboratory Science: Journal of the American Society for Medical*

- Technology*, 21(1), 15–18.
- Lee, J. H., Shehzad, O., Ko, S. K., Kim, Y. S., & Kim, H. P. (2015). Matrix metalloproteinase-13 downregulation and potential cartilage protective action of the Korean Red Ginseng preparation. *Journal of Ginseng Research*, 39(1), 54–60.
- Little, C. B., Meeker, C. T., Golub, S. B., Lawlor, K. E., Farmer, P. J., Smith, S. M., & Fosang, A. J. (2007). Blocking aggrecanase cleavage in the aggrecan interglobular domain abrogates cartilage erosion and promotes cartilage repair. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(6), 1627–1636.
- Little, C. B., Smith, M. M., Cake, M. A., Read, R. A., Murphy, M. J., & Barry, F. P. (2010). The OARSI histopathology initiative – recommendations for histological assessments of osteoarthritis in sheep and goats. *Osteoarthritis and Cartilage*, 18, Supplement 3, S80–S92.
- McIlwraith, C. W., Frisbie, D. D., Kawcak, C. E., Fuller, C. J., Hurtig, M., & Cruz, A. (2010). The OARSI histopathology initiative – recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the horse. *Osteoarthritis and Cartilage*, 18, Supplement 3, S93–S105.
- Milner, J. M., Patel, A., & Rowan, A. D. (2008). Emerging roles of serine proteinases in tissue turnover in arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 58(12), 3644–3656.
- Moskowitz, R. W. (2006). Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthritis and Cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, 14(1), 1–2.
- Okamura, Y., Watari, M., Jerud, E. S., Young, D. W., Ishizaka, S. T., Rose, J., ... Strauss, J. F., 3rd. (2001). The extra domain A of fibronectin activates Toll-like receptor 4. *The Journal of Biological Chemistry*, 276(13), 10229–10233.
- Sun, H. B. (2010). Mechanical loading, cartilage degradation, and arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1211, 37–50.
- Tortorella, M. D., Arner, E. C., Hills, R., Gormley, J., Fok, K., Pegg, L., ... Malfait, A.-M. (2005). ADAMTS-4 (aggrecanase-1): N-terminal activation mechanisms. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 444(1), 34–44.
- Wang, L., Gai, P., Xu, R., Zheng, Y., Lv, S., Li, Y., & Liu, S. (2015). Shikonin protects chondrocytes from interleukin-1beta-induced apoptosis by regulating PI3K/Akt signaling pathway. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(1), 298–308.

Cartilage degradation

Thippaporn Euppayo^{1,*}, Korakot Nganvongpanit¹

*Bone and Joint Research Laboratory, Department of Veterinary Biosciences and
Public Health, Faculty of Veterinary Medicine, Chiang Mai University*

Abstract Articular cartilage is hyalin cartilage covering the two ends of bones in diarthrodial joints. It can resist compression and redistribute load of the joints. The tissue composed of chondrocytes embedded within extracellular matrix which majorly composed of collagen, proteoglycan, hyaluronan and aggrecan. Excessive catabolism within the cartilage tissue causes cartilage degradation. Proinflammatory cytokines such as interleukin-1 β and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) trigger the chondrocytes to produce matrix degraded enzymes such as matrix metalloproteinases, collagenases, and aggrecanases leading to cartilage erosion, fissure, denudation and degradation. The purpose of this article is to review biochemical changes, pathology, and diseases association with cartilage degradation for further studies of osteoarthritis treatment.

Keywords: biomolecules, cartilage, degradation, osteoarthritis
