

膝骨关节炎炎性因子及信号通路的研究进展

王迷娜^{1,2}, 刘璐¹, 赵洛鹏^{1,3}, 袁芳¹, 付渊博¹, 徐晓白¹, 李彬¹
(1. 首都医科大学附属北京中医医院针灸中心 针灸神经调控北京市重点实验室, 北京 100010; 2. 北京中医药大学, 北京 100029; 3. 北京市中医研究所, 北京 100010)

【摘要】 膝骨关节炎是关节炎中最常见的类型,以关节软骨变形、退化、患者感到关节疼痛活动不适为表现,影响了患者的生活质量,加重了社会的医疗负担。膝骨关节炎的发病机制十分复杂,本文对膝骨关节炎涉及的炎性因子及信号通路进行综述,发现所涉及的炎性因子大多为白细胞介素类,如 IL-1 β 、IL-6、IL-15、IL-17、IL-18 等,以及肿瘤坏死因子类,如 TNF- α 。这些炎性因子通过激活相应通路以及促进炎性介质释放,从而加重膝骨关节炎。膝骨关节炎涉及的炎性信号通路纷繁复杂,Notch 通路、Wnt 通路、SDF-1/CXCR4 通路、TLRs 通路、MAPKs 通路、Hippo-YAP 通路、OPG-RANK-RANKL 通路和 TGF- β 通路等均可参与膝骨关节炎的调节,其中与炎性机制相关的通路以 MAPKs 通路、TLRs 通路为主。不同的信号通路均可引起膝关节软骨的破坏,促进软骨细胞凋亡,最终导致膝关节内环境稳态的进一步失衡。同时,信号通路的激活又能促进炎性因子的释放,故在炎性因子与信号通路级联反应作用下,膝骨关节炎不断加重。

【关键词】 骨关节炎; 膝; 信号通路; 炎性因子; 综述

中图分类号: R683.42

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2020.04.020

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Research of inflammatory factors and signaling pathways in knee osteoarthritis WANG Mi-na, LIU Lu, ZHAO Luo-peng, YUAN Fang, FU Yuan-bo, XU Xiao-bai, and LI Bin*. *Department of Acupuncture and Moxibustion, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing Key Laboratory of Acupuncture Neuromodulation, Beijing 100010, China

ABSTRACT Knee osteoarthritis is the most common type of arthritis, which is manifested by the deformation and degeneration of articular cartilage and the discomfort of patients with joint pain, which affects the quality of life of patients and aggravates the medical burden of society. The pathogenesis of knee osteoarthritis is very complex. This paper reviews the inflammatory factors and signal pathways involved in knee osteoarthritis. It is found that most of the inflammatory factors involved are interleukin, such as IL-1 β , IL-6, IL-15, IL-17, IL-18, and tumor necrosis factors, such as TNF- α . These inflammatory factors aggravate knee osteoarthritis by activating corresponding pathways and promoting the release of inflammatory mediators. The inflammatory signaling pathways involved in knee osteoarthritis are complex. Notch pathway, Wnt pathway, SDF-1/CXCR4 pathway, TLRs pathway, MAPKs pathway, hippo Yap pathway, OPG-RANK-RANKL pathway and TGF- β pathway are all involved in the regulation of knee osteoarthritis, and the pathways related to inflammatory mechanism are mainly MAPKs pathway and TLRs pathway. Different signaling pathways can cause the destruction of articular cartilage, promote the apoptosis of chondrocytes, and finally lead to the further imbalance of homeostasis in the knee joint. At the same time, the activation of signal pathway can promote the release of inflammatory factors, so under the cascade reaction of inflammatory factors and signal pathway, knee osteoarthritis is aggravating.

KEYWORDS Osteoarthritis, knee; Signaling pathway; Inflammatory factors; Review

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种退行性关节疾病,以其进行性关节软骨的退化和关节的炎症为特征,严重影响了人们的健康和生活质量。据报道约 80% 以上的膝骨关节炎患者年龄>60 岁,并在发达国家占据了每年的高住院比例^[1]。膝骨关节炎的发病与多种因素有关:年龄,肥胖,糖尿病,关

节外伤,关节过度使用等导致关节软骨受损,关节炎反应,膝关节内环境稳态受到破坏,患者出现膝关节酸痛、肿胀、弹响等表现。这种病理状况的产生离不开内在机制的调节,只有掌握了内在机制的调节才能够精确有效地阻止膝骨关节炎的进一步发展。因此,近年来膝骨关节炎成为了一个研究热点,以细胞因子、炎性因子、基因表达、信号通路、生物节律等方面的研究为主^[2]。虽然膝骨关节炎发病机制复杂,目前尚无定论,但是炎性改变仍是导致膝骨关节炎

通讯作者:李彬 E-mail: libin@bjzhongyi.com
Corresponding author: LI Bin E-mail: libin@bjzhongyi.com

发生的重要原因，而炎症改变又离不开通路的级联传导，两者相辅相成，密不可分。本文就膝骨关节炎涉及的炎症因子及炎症信号通路进行分析，以期对日后治疗膝骨关节炎提供思路。

1 炎症因子

炎症因子在 KOA 的发病机制中占有重要地位，它们参与膝关节的新陈代谢，对膝关节内环境的稳态维持具有重大影响。然而，目前还未明确的是，炎症因子究竟是软骨破坏的原因还是结果。但是许多炎症因子都能在 KOA 患者的关节中检测到，并且伴有严重的炎症反应，如红、肿、热、痛等。常见的致炎因子有白细胞介素 (interleukin IL) IL-1 β 、IL-6、IL-15、IL-17、IL-18 以及肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α ^[3]。其中影响最深远的是 IL-1 β 和 TNF- α ，下面将进行详细的分析。

1.1 IL-1 β 的作用机制

IL-1 β 被认为是导致 KOA 产生的关键因素，它可以独立地诱导炎症反应和软骨分解，也可以和其他介质一同发挥致炎作用。IL-1 β 是 IL-1 中的一种亚型，主要由活化的单核-巨噬细胞产生。在 KOA 患者的滑液、滑膜、软骨和软骨下层中都可以发现 IL-1 β 含量的升高^[4]。IL-1 β 发挥作用需要与膜受体 IL-1R1 结合，然后与衔接蛋白 MyD88 结合，然后与丝-苏氨酸激酶组 IRAK 黏合，继而影响 TRAF6 蛋白。TRAF6 蛋白又能诱导结合 TAK1、TAB1 和 TAB2。TAK1 影响 I κ B 激酶 (IKK) 复合物的磷酸化，从而激活转录因子 NF- κ B。除此之外，p38MAPK、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 信号通路都被激活。激活后的通路迅速传递信号从而导致大量相关基因的表达，增加炎症因子、趋化因子、黏附因子、炎症介质和酶分泌。研究发现，IL-1 β 可使基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 1、MMP3、MMP13 含量增加，导致蛋白聚糖和 II 型胶原降解，因此，不仅能促进细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的降解，还能抑制 ECM 的合成。IL-1 β 还能上调聚蛋白多糖酶-4 (ADAMTS-4)、ADAMTS-5、一氧化氮 (NO)、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 等表达水平，从而加重关节炎症反应。IL-1 β 可以通过自分泌的方式刺激自身的分泌，还能增加其他细胞因子的合成，例如：IL-6、IL-8、TNF- α 和 CCL5 趋化因子等^[5]。综上所述，IL-1 β 作用机制复杂，可以从多方面影响 KOA 的发生与发展。

1.2 TNF- α 的作用机制

TNF- α 与 IL-1 β 一样，都被认为是重要的与 KOA 发病相关的炎症因子，在骨关节炎的软骨基质

降解及骨破坏中起举足轻重的作用。TNF- α 主要由巨噬细胞、成纤维细胞和软骨细胞产生。凡是 IL-1 β 含量升高的部位，都能检测到 TNF- α 含量的升高。TNF- α 可以与两种膜受体结合：TNF-R1 和 TNF-R2，其中 TNF-R1 能在溶解的状态和膜形式下被有效地激活，而 TNF-R2 只能在膜形式下被激活。目前来看，TNF-R1 对软骨的破坏影响大于 TNF-R2，但是它们在信号传导中都发挥着重要的作用。TNF- α 和 TNF-R1 的结合可导致 TRADD 衔接蛋白与其他衔接蛋白 (TRAF2、cIAP1、cIAP2、和 RIP1) 相互作用。所形成的复合物继而被 RIP1 泛素化，同时结合 TAK1、TAB1 和 TAB2，最终共同导致 IKK 的磷酸化，激活转录因子 NF- κ B。与 IL-1 β 相似，p38MAPK、JNK 和 ERK 信号通路都被激活^[5]。激活后的信号通路共同导致 MMP1、MMP3、MMP13 含量增加，导致蛋白聚糖和 II 型胶原降解，促进 ECM 的降解。与 IL-1 β 不同的是 TNF- α 只能上调 ADAMTS-4，对 ADAMTS-5 没有太大影响。在 TNF- α 增加 NO、PGE2 表达的同时能诱导 IL-6、IL-8 表达增加^[6]。研究还发现 TNF- α 可以刺激滑膜周围血管导致滑膜腺体萎缩间接影响 KOA 的发生^[7]。总之，TNF- α 在造成 KOA 患者关节的炎症反应中扮演重要角色，是导致 KOA 发生的重要影响因素。

2 炎症信号通路

目前研究较多的涉及促进或抑制 KOA 发生相关的信号通路有十余条，如 Notch 信号通路、Wnt 信号通路、基质细胞衍生因子 1 (SDF-1) 趋化因子受体 4 (CXCR4) 信号通路、TLRs 信号通路、MAPKs 信号通路、Hippo-YAP 信号通路、OPG-RANK-RANKL 信号通路和 TGF β 信号通路等^[8]。其中与炎症反应相关的信号通路以 MAPKs 信号通路、TLRs 信号通路为主，也涉及 Notch 信号通路、Wnt 信号通路和 OPG-RANK-RANKL 信号通路。OPG-RANK-RANKL 信号通路参与成骨细胞和破骨细胞的增殖、分化和凋亡，引起关节软骨的吸收和合成之间的平衡被破坏，与炎症机制关系较不密切，故不在此进行详细分析。

2.1 MAPKs 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 是一类能被不同的细胞外刺激，如炎症细胞因子、生长因子、神经递质激活并广泛存在于哺乳动物的丝/苏氨酸蛋白激酶。MAPK 信号通路调控着关节软骨细胞的增殖、分化、凋亡以及关节的炎症改变等，在 KOA 的发生发展中起着重要的作用。MAPK 信号转导是以 3 级激酶级联的方式进行的，首先 MAPKKK 受有丝分裂原刺激磷酸化而激活，在

此基础上 MAPKKK 转而磷酸化激活 MAPKK, 最后由 MAPKK 磷酸化 MAPK。MAPKs 家族信号通路包括: p38MAPK、JNK 和 ERK、ERK5/BMK1 等, 其中 p38MAPK、JNK 及 ERK1/2 与 KOA 关系密切^[9]。

2.1.1 p38MAPK 信号通路 p38MAPK 信号通路调控关节软骨细胞增殖、分化、凋亡, 炎症因子和疼痛介质产生, 在 KOA 发展中起到重要作用。p38MAPK 可分为 p38 α 、p38 β 、p38 δ 和 p38 γ 等 4 种亚型, 各自受到相应的基因编码, 例如 p38 α 由 MAPK14 编码。其上游激酶 MMK6 能激活所有类型的 p38MAPK, 而 MMK3 只能激活 p38 α 、p38 δ 和 p38 γ 。p38 α 和 p38 β 分布广泛, 几乎可以在所有的组织细胞中得到表达, p38 δ 和 p38 γ 分布则相对具有组织特异性^[10]。在炎症过程中, p38MAPK 信号通路能诱导 MMP-13 的表达, 从而导致具有软骨特性的 II 型胶原进行性降解, 破坏关节软骨。此外 p38MAPK 信号通路能促进炎症因子如 IL-1 β 、TNF 的合成以及促进环氧化酶(cyclooxygenase, COX)-2 和 PGE2 的合成, 从而引发关节疼痛并且使关节软骨内环境的稳态失调。研究还发现 p38MAPK 信号通路可以磷酸化 p53 介导 Fas 凋亡从而诱导细胞凋亡并且参与 NO 诱导细胞凋亡的调控。p38MAPK 信号通路还可以促进组蛋白脱乙酰基酶 4(HDAC4) 降解从而使 RUNX2 的释放增加, 促进软骨细胞的肥大化^[10-11]。不可否认, p38MAPK 信号通路在 KOA 发病机制中占有枢纽地位。

2.1.2 JNK 信号通路 JNK 信号通路参与关节软骨细胞增殖、分化、凋亡, 炎症因子的产生, 在 KOA 发展中发挥重要作用。JNK1、JNK2 和 JNK3 参与 JNK 的基因编码, 其编码产物 JNK1 和 JNK2 在全身广泛表达, 而 JNK3 分布则相对特异。JNK 信号通路需要有细胞外刺激, 生发中心激酶 (germinal center kinase, GCK)、凋亡信号调节激酶 (apoptosis signal regulating kinase, ASK)、JNK 的直接上游激酶 MEK4/7 等的参与, 最终导致软骨细胞增殖、分化、凋亡^[8-9]。研究表明炎症因子如 IL-1 β 可以诱导 JNK 磷酸化, JNK 又通过对下游转录因子 AP-1 蛋白 (c-JUN、c-Fos、AFT-2 等) 调控, 促进 MMP-3、MMP-13 表达增加, 导致软骨细胞基质降解。同时 TGF- α 的持续作用可以激活 JNK 信号通路使得凋亡抑制蛋白如 Bcl-2、Mcl-1 的表达明显下降, 加速软骨细胞凋亡。此外, NO 诱导软骨细胞表达 MMP-13 需要 JNK 介导。JNK 还参与抑制 Sox-9 的表达, Sox-9 是调控 II 型胶原表达的转录因子^[12]。由此可见, JNK 信号通路对 KOA 发生有多方面的影响。

2.1.3 ERK1/2 信号通路 ERK1/2 信号通路是控

制软骨细胞增殖、分化、凋亡的重要途径。ERK1/2 磷酸化, RUNX2 表达增强, 加重软骨细胞的增殖和肥大分化, 导致软骨钙化和骨赘形成。软骨细胞的存活与 ERK1/2 信号通路密切相关, II 型胶原、软骨蛋白多糖和整合素 β 1 的表达都需要 ERK1/2 信号途径的转导。但是在 IL 和 TNF 共同作用下可使软骨基质降解大于合成, 引起软骨细胞凋亡, 导致软骨破坏。ERK1/2 信号通路在 TGF- α 、IL-1 β 等炎症因子诱导下, 通过增强 p53 活性、增强 MMPs 活性, 增强 Bax 表达等方式来诱导软骨细胞的凋亡。TNF- α 通过激活 ERK 信号通路还能导致细胞外基质的降解, 一同达到破坏软骨, 形成 KOA 的目的^[12-13]。综上所述, MAPKs 信号通路主要通过调控软骨细胞的增殖、分化、凋亡, 增加炎症因子的释放, 促进 MMPs 的表达, 在 KOA 的发病机制中发挥关键性作用。

2.2 TLR 信号通路

Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 是一种细胞表面跨膜信号转导受体, 目前在哺乳动物中发现了 13 种不同的 TLR, 其中有 11 种在人体当中发挥作用。TLRs 由细胞外区、跨膜区和细胞内区三个部分组成, TLRs 信号通路则分为 MyD88 依赖性和 MyD88 非依赖性信号通路, 大部分的信号通路都属于 MyD88 依赖性信号通路^[14]。通常 MyD88 依赖性信号通路能够刺激激活 NF- κ B, 并促进它转入核内, 还能刺激干扰素调节因子以及 MAPKs 信号通路, 导致一系列的促炎因子、干扰素、趋化因子和粘附因子的释放。研究发现 TLR2/TLR4 通常在软骨细胞膜上表达, 两个分子都通过含有 Toll/IL-1 受体结构域 (TIR) 接收子蛋白的同型蛋白相互作用发出信号。TLR2/TLR4 信号通路可以通过支配两个 TIR 域接收子蛋白依赖 MyD88 发出信号, 有动物实验证明 MyD88 与 TLR4 和 NF- κ B 的相对表达量均呈较强的正相关关系^[15], 不过 TLR4 信号通路也可以支配另外两个 TIR 域接收子蛋白而不依赖 MyD88 发出信号。TLR2/TLR4 信号通路诱导 IL-1 和 MMPs 的基因表达, 从而增加 NO 和 PGE2 的产生, 加速蛋白聚糖和 II 型胶原的降解, 导致关节软骨的破坏, 从而促进 KOA 的形成^[16]。需要注意的是 NF- κ B 信号通路可以产生级联炎症反应, 而 TLRs 信号通路是活化 NF- κ B 一个重要的上游信号通路。NF- κ B 家族与细胞的存活、增殖、分化、凋亡、衰老、炎症改变、免疫应答密切相关。在静息状态下, 游离的 NF- κ B 二聚体在细胞液中与 I κ B 蛋白结合, 当受到一些化学或物理信号, I κ B 蛋白就会被 I κ B 激酶磷酸化继而降解, I κ B 蛋白降解后, NF- κ B 二聚体就可以从细胞质中转移到核内从而调节免疫蛋白、促炎因子、黏附因

子、趋化因子和生长因子的表达^[17]。因其能诱导多种炎症相关因子的表达,包括 MMPs、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、IL-1 β 和 TNF- α ^[18],反过来,这些炎症相关的因子又能加强 NF- κ B 信号通路,最终导致膝关节软骨的破坏、衰老和炎性改变^[19]。所以,NF- κ B 信号通路在 KOA 的发生发展中扮演重要角色。

2.3 Notch 信号通路

Notch 信号通路是一条进化高度保守的信号通路,它的激活需要有受体与配体的结合以及 Notch 基因的编码来完成。Notch 信号通路中的受体有 Notch1、Notch2、Notch3、Notch4,配体有 Delta-like1、Delta-like3、Delta-like4 以及 Jagged1、Jagged2,下游调节基因有 Hes1、Hes5、Hes7 等。Hes1 能诱导许多炎症相关因子如:IL-6 和 IL-受体样 1(IL1RL1),从而增加 MMP13 和 ADAMTS5 的表达,在 KOA 的炎性改变中发挥作用^[20]。

2.4 Wnt 信号通路

Wnt 信号通路分为经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路和非经典的其他如 Wnt/ Ca^{2+} 信号通路。值得注意的是 Wnt 信号通路自身可以在 KOA 的发生中独立发挥作用,也可以与 MAPKs 信号通路一同发挥促进软骨细胞再生和炎性反应的作用。 β -catenin 的聚集可以增加 COX2 的在软骨细胞表达从而引发软骨的炎症反应^[21], β -catenin 过度表达不仅能明显增加 MMPs 表达,如 MMP2、MMP3、MMP7、MMP9 等,还能增加聚蛋白多糖酶 5(ADAMTS5)的表达,导致蛋白聚糖和 II 型胶原降解,最终促进 KOA 形成^[22]。研究发现几个非经典 Wnt 的亚型,如:Wnt5a 和 Wnt11 涉及 IL-1 β 诱导的关节软骨细胞的去分化。其中 Wnt5a 通过 JNK 的信号通路诱导增加 IL-1 β 从而增加 MMP1、MMP3、MMP9 和 MMP13,破坏关节软骨,因此,Wnt5a 和 JNK 的相互作用是形成 KOA 的重要机制^[23]。

3 总结及展望

膝关节关节炎的发病机制十分复杂,多种原因导致关节软骨破坏,关节的内环境稳态失调,最终诱发 KOA。所涉及的炎性因子中 IL-1 β 和 TNF- α 发挥着主要的致炎作用,它们不仅可以激活多条信号通路,还能诱导多种炎症介质的释放,加重关节炎症和疼痛,促进关节软骨破坏,加速 KOA 进程。同时,本文阐述了几条与 KOA 炎性发病机制有关的信号通路。这些信号通路主要与软骨细胞的增殖、分化、凋亡,细胞外基质的合成、分解有关,不同信号通路之间可以相互协调影响,诱导多种炎性因子的释放,共同促进 KOA 的进展。因此在临床治疗 KOA 的应用中,可以使用信号通路靶点抑制剂来抑制信号通路的传

导,如:抑制剂 SB203580 可以通过抑制 p38MAPK 信号通路来抑制软骨细胞凋亡从而保护关节软骨^[24]。透明质酸联合 U0126 (ERK 抑制剂)的应用可有效阻止 ERK 磷酸化,从而降低 RUNX2 及 MMP-13 的表达,减轻软骨细胞增殖,肥大分化,延缓软骨退化^[25]。实验证明抑制剂 TAK-242 可以阻断 TLR4 信号通路,caspase-3 活性下降,从而缓解软骨细胞凋亡,延缓 KOA 进展^[26]。也可以通过多种药物通过下调促炎性因子的浓度来延缓关节炎症反应。目前研究还发现 miRNA 可通过调控转录因子、细胞因子、生长因子、促凋亡抗凋亡基因表达,来调控细胞的增殖与凋亡^[27-28],继而激活多条信号通路,促进炎性因子的释放^[29]。虽然本文未分析 IL-6、IL-15、IL-17、IL-18 等促炎因子因子,但是它们在 KOA 进程中发挥重要的作用,可以独自或辅助 IL-1 β 和 TNF- α 加重炎症反应。还有一些本文未分析的抗炎因子 IL-4、IL-11、TGF β 和 IGF 等,具有制约促炎因子,延缓关节软骨破坏,抑制 KOA 进一步发展,甚至是用于 KOA 的临床治疗,如:TGF β 1 关节腔内注射能明显延缓关节软骨退化,促进软骨细胞再生,增加软骨基质合成,帮助关节软骨损伤的修复从而缓解膝骨关节炎的症状^[30-31]。本研究发现目前存在的文献多讨论单个信号通路在 KOA 发病机制中的作用,但是不同信号通路之间存在着许多的联系和影响,在通路的激活和诱导释放炎症介质中存在许多交叉。同样,在炎性因子发挥作用时也存在相互影响,相互促进,相互制约。因此,在未来的实验研究中应更多地关注炎性因子之间的相互作用,以及不同信号通路之间的相互影响,才能完善地阐明 KOA 的炎性发病机制,为临床治疗提供更全面的思路。

参考文献

[1] Ding YJ, Wang LF, Zhao Q, et al. MicroRNA-93 inhibits chondrocyte apoptosis and inflammation in osteoarthritis by targeting the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. Int J Mol Med, 2018, 43(2): 779-790.

[2] Kwon H, Paschos NK, Hu JC, et al. Articular cartilage tissue engineering: the role of signaling molecules[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(6): 1173-1194.

[3] Kim JR, Yoo JJ, Kim HA. Therapeutics in osteoarthritis based on an understanding of its molecular pathogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3): 674.

[4] 黄庆恩, 黎金焕, 文立春, 等. 膝骨关节炎炎性细胞因子的研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(11): 74-76, 80.

HUANG QE, LI JH, WEN LC, et al. Research of inflammatory factors in knee osteoarthritis[J]. Feng Shi Bing Yu Guan Jie Yan, 2016, 5(11): 74-76, 80. Chinese.

[5] Wojdasiewicz P, Poniatowski LA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014: 1-19.

- [6] 袁颖超,廖秋菊. 炎性细胞因子与膝骨关节炎诊断及治疗的最新研究进展[J]. 药事实践杂志, 2018, 36(1): 9-12.
YUAN YC, LIAO QJ. Recent advances of inflammatory cytokines in the diagnosis and treatment of knee osteoarthritis[J]. Yao Xue Shi Jian Za Zhi, 2018, 36(1): 9-12. Chinese.
- [7] 薛艳,丁道芳,胡鸿扬,等. 血清炎症因子与膝骨关节炎及中医证型的相关性研究进展[J]. 河北中医, 2017, 39(01): 143-147.
XUE Y, DING DF, HU HY, et al. Research of correlation of serum inflammatory factors, knee osteoarthritis and chinese medicine syndromes[J]. He Bei Zhong Yi, 2017, 39(1): 143-147. Chinese.
- [8] 王华敏, 必铁群, 刚嘉鸿. 信号通路在膝骨关节炎实验研究中的进展[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(2): 267-272.
WANG HM, MI YQ, GANG JH. Experimental progress of signal transduction pathways in knee osteoarthritis[J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu, 2016, 20(2): 267-272. Chinese.
- [9] Zhang Y, Pizzute T, Pei M. A review of crosstalk between MAPK and Wnt signals and its impact on cartilage regeneration[J]. Cell Tissue Res, 2014, 358(3): 633-649.
- [10] Gu YT, Chen J, Meng ZL, et al. Research progress on osteoarthritis treatment mechanisms[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 93: 1246-1252.
- [11] Ashraf S, Cha BH, Kim JS, et al. Regulation of senescence associated signaling mechanisms in chondrocytes for cartilage tissue regeneration[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2016, 24(2): 196-205.
- [12] 高世超, 殷海波, 刘宏潇, 等. MAPK 信号通路在骨关节炎发病机制中的研究进展[J]. 中国骨伤, 2014, 27(5): 441-444.
GAO SC, YIN HB, LIU HX, et al. Research progress on MAPK signal pathway in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2014, 27(5): 441-444. Chinese with abstract in English.
- [13] Prasadam I, Friis T, Shi W, et al. Osteoarthritic cartilage chondrocytes alter subchondral bone osteoblast differentiation via MAPK signalling pathway involving ERK1/2[J]. Bone, 2010, 46(1): 226-235.
- [14] Tasneem S, Liu B, Li B, et al. Molecular pharmacology of inflammation: Medicinal plants as anti-inflammatory agents[J]. Pharmacol Res, 2019, 139: 126-140.
- [15] 王欢, 王庆甫, 史榕荇, 等. MyD88 依赖途径在膝骨关节炎进程中的基因表达相关性研究[J]. 中国骨伤, 2018, 31(10): 933-936.
WANG H, WANG QF, SHI RX, et al. Correlation of genes expression on MyD 88-dependent signaling pathway in progression of knee osteoarthritis[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2018, 31(10): 933-936. Chinese with abstract in English.
- [16] Herrero-Beaumont G, Pérez-Baos S, Sánchez-Pernaute O, et al. Targeting chronic innate inflammatory pathways, the main road to prevention of osteoarthritis progression[J]. Biochem Pharmacol, 2019, 165: 24-32.
- [17] Lepetsos P, Papavassiliou KA, Papavassiliou AG. Redox and NF- κ B signaling in osteoarthritis[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 132: 90-100.
- [18] 王学宗, 丁道芳, 薛艳, 等. TLR4/NF- κ B 通路参与大鼠膝骨关节炎滑膜早期病变的研究[J]. 中国骨伤, 2019, 32(1): 68-71.
WANG XZ, DING DF, XUE Y, et al. Role of TLR4/NF- κ B pathway for early change of synovial membrane in knee osteoarthritis rats[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2019, 32(1): 68-71. Chinese with abstract in English.
- [19] Saito T, Tanaka S. Molecular mechanisms underlying osteoarthritis development: Notch and NF- κ B[J]. Arthritis Res Therapy, 2017, 19(1): 94.
- [20] Sugita S, Hosaka Y, Okada K, et al. Transcription factor Hes1 modulates osteoarthritis development in cooperation with calcium/calmodulin-dependent protein kinase 2[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(10): 3080-3085.
- [21] Kim SJ, Im DS, Kim SH, et al. Beta-catenin regulates expression of cyclooxygenase-2 in articular chondrocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 296: 221-226.
- [22] Tamamura Y, Otani T, Kanatani N, et al. Developmental regulation of Wnt/beta-catenin signals is required for growth plate assembly, cartilage integrity, and endochondral ossification[J]. J Biol Chem, 2005, 280: 19185-19195.
- [23] Ge X, Ma X, Meng J, et al. Role of Wnt-5A in interleukin-1 β -induced matrix metalloproteinase expression in rabbit temporomandibular joint condylar chondrocytes[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60: 2714-2722.
- [24] Brown KK, Heitmeyer SA, Hookfin EB, et al. P38 MAP kinase inhibitors as potential therapeutics for the treatment of joint degeneration and pain associated with osteoarthritis[J]. J Inflamm (Lond), 2008, 5: 22.
- [25] Prasadam I, Mao X, Shi W, et al. Combination of MEK ERK inhibitor and hyaluronic acid has a synergistic effect on anti hypertrophic and pro chondrogenic activities in osteoarthritis treatment[J]. J Mol Med (Berl), 2013, 91(3): 369-380.
- [26] 钱臣, 卞晓星. Toll 样受体 4 表达与膝骨关节炎软骨细胞凋亡的关系[J]. 江苏大学学报: 医学版, 2015, 25(2): 128-132.
QIAN C, BIAN XX. Toll-like receptor 4 and knee osteoarthritis chondrocytes apoptosis[J]. Jiang Su Da Xue Xue Bao: Yi Xue Ban, 2015, 25(2): 128-132. Chinese.
- [27] Xiao Y, Yan X, Yang Y, et al. Downregulation of long noncoding RNA HOTAIRM1 variant 1 contributes to osteoarthritis via regulating miR-125b/BMP2 axis and activating JNK/MAPK/ERK pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 1569-1577.
- [28] Papanagnou P, Stivarou T, Tsironi M. The role of miRNAs in common inflammatory arthropathies: osteoarthritis and gouty arthritis[J]. Biomolecules, 2016, 6(4): 44.
- [29] 赵勇, 王钢. MicroRNA 基因调控在膝骨关节炎发生发展作用中的研究进展[J]. 中国骨伤, 2016, 29(4): 383-385.
ZHAO Y, WANG G. Progress on the regulation of MicroRNA gene on the pathogenesis of knee osteoarthritis[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2016, 29(4): 383-385. Chinese with abstract in English.
- [30] 樊志强, 庞炜, 杨连甲, 等. 白介素 1 受体拮抗剂及转化生长因子 β 1 对兔膝关节骨性关节炎(OA)的治疗研究[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(13): 2447-2450.
FAN ZQ, PANG W, YANG LJ, et al. Interleukin-1 receptor antagonist and transforming growth factor- β 1 for rabbits with osteoarthritis[J]. Xian Dai Sheng Wu Yi Xue Jin Zhan, 2011, 11(13): 2447-2450. Chinese.
- [31] van der Kraan PM. The changing role of TGF β in healthy, ageing and osteoarthritic joints[J]. Nat Rev Rheumatol, 2017, 13(3): 155-163.

(收稿日期: 2019-04-20 本文编辑: 王玉蔓)