

骨关节炎中软骨及软骨下骨间信号交流

钟京谕 姚伟武

摘要 软骨及软骨下骨间信号交流在骨关节炎(OA)中有重要作用。转化生长因子(TGF)- β /骨形态发生蛋白(BMP)、Wnt、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路可维持软骨及软骨下骨正常形态与功能。OA中信号通路改变使软骨及软骨下骨稳态失衡,出现软骨基质破坏、骨囊肿和骨赘、骨小梁微骨折等病变,软骨与软骨下骨间的信号交流是OA进展的关键。该文总结了OA中TGF- β /BMP、Wnt、MAPK信号通路在软骨及软骨下骨间交流的机制和作用,以期对OA及其他骨关节疾病研究和治疗带来新的方向。

关键词 骨关节炎;骨软骨单元;信号通路;软骨;软骨下骨

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2019.04.004

骨关节炎(OA)是一种以软骨退行性变为主要特征的疾病,目前普遍认为整个关节均受累^[1]。近来提出的骨软骨单元包括关节软骨、钙化软骨、软骨下骨皮质及骨小梁,强调软骨与软骨下骨间信号交流在OA的启动与进展中的重要作用^[2-3]。

正常软骨与软骨下骨相互支撑,共同承担关节应力,维持关节正常形态。软骨与软骨下骨间存在大量微血管及微裂隙,骨与软骨细胞局部甚至可能直接接触,为软骨与软骨下骨间信息交流提供了可能。OA中的软骨基质破坏、微裂隙增多、新生血管及神经形成、骨囊肿和骨赘形成、骨小梁微骨折等改变,使软骨与软骨下骨间交流途径进一步扩大^[2-3]。

软骨与软骨下骨均参与OA的发生与发展,且该过程受信号通路调控。软骨与软骨下骨间的信号交流是两者互相影响、不断恶化的纽带^[4],也是延缓OA进展的潜在靶点^[5]。本文对信号交流在OA中软骨与软骨下骨病变的作用作一综述,以期对OA及其他骨关节疾病的研究和治疗带来新方向。

1 TGF- β /BMP 信号通路

转化生长因子(TGF)- β 超家族主要包括TGF- β 和骨形态发生蛋白(BMP),在胚胎骨骼发育、维持出生后骨骼稳态及OA中有重要作用^[6-7]。TGF- β /BMP信号通路包括经典的Smad蛋白依赖通路及非经典的其他通路,均与OA中软骨与软骨下骨间信号交流有关。

1.1 TGF- β /BMP 信号通路对软骨的作用

TGF- β /BMP信号通路在生理状态下调控软骨细胞的增殖分化。van Caam等^[8]研究发现,TGF- β 1激活活化素受体样激酶(ALK)5,通过Smad2/3及Smad1/5蛋白磷酸化的介导,调控软骨终末分化。Zhao等^[9]研究发现,BMP通过维持转录因子Sox9的表达来促进软骨细胞增殖和分化,BMP-2和BMP-4的协同作用是骨骼发育过程中软骨细胞增殖、分化和凋亡的必要条件。

TGF- β /BMP信号通路对维持软骨稳态同样有重要作用。生理状态下ALK1介导的Smad1/5/8磷酸化相对被抑制,防止软骨细胞增生肥大^[6]。虽然软骨基质中含有大量TGF- β ,但在正常负荷关节中仅有部分TGF- β 得以活化,以激活ALK5,保持适当的ALK1/ALK5比值,维持软骨稳态并通过Sox9介导促进软骨细胞外基质更新^[10-11]。Kobayashi等^[12]研究发现,BMP-7和BMP受体1A能调节软骨新陈代谢,促进软骨基质合成,抑制炎症因子,辅助维持软骨稳态。此外,TGF- β 还能通过Smad3/4介导软骨细胞间隙连接形成,使软骨细胞通过该间隙连接进行交流^[13]。

随着年龄增长,异常应力等刺激因素导致TGF- β 通路失衡,下游ALK1/ALK5比值增大,ALK5介导的保护性Smad2/3表达减少,在ALK1介导的Smad1/5/8诱导下,软骨基质降解,软骨向肥大表型转化^[6,14]。Shen等^[15]研究发现,抑制软骨中TGF- β 会上调Runx2、基质金属蛋白酶(MMP)-13及血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81771790)

作者单位:200050, 上海交通大学医学院附属同仁医院影像科

通信作者:姚伟武 E-mail: yaoweiwuhuan@163.com

(ADAMTS)⁵等导致软骨退变的基因表达。BMP在OA中对软骨有保护和破坏的双重作用^[3],BMP信号通路失衡可能促进OA病情进展。Retting等^[16]研究发现,BMP促进软骨细胞终末分化,使MMP-13大量分泌,降解蛋白多糖并使软骨维持肥大表型。此外,OA患者软骨分泌的BMP拮抗因子水平较高,也可能参与其发病过程^[17]。

1.2 TGF- β /BMP信号通路对软骨下骨的作用

正常软骨下骨不会暴露于高浓度的TGF- β 中^[10],BMP通过Smad途径刺激软骨下骨成骨,调节成骨细胞和破骨细胞活性^[16]。Chen等^[18]研究发现,BMP刺激降低可能导致软骨下骨骨密度减低及骨胶原纤维排列紊乱,表明BMP在软骨下骨正常重塑过程中具有一定作用。

OA的骨赘大部分来自于骨膜,小部分与软骨生长板有关。TGF- β 可诱导骨赘形成,BMP-2在其中起辅助作用,在过表达BMP-2的小鼠中,骨赘形成进一步增加;但若抑制TGF- β ,过表达BMP-2则只能诱导少量骨赘形成^[10]。研究发现,TGF- β 诱导的骨赘与OA中的骨赘更为接近,而BMP-2诱导的骨赘则含有软骨样细胞,表明TGF- β 在软骨下骨骨赘形成中起主要作用,BMP-2能促进这一过程^[19]。

1.3 TGF- β /BMP信号通路介导软骨与软骨下骨间的交流

在TGF- β 水平较低且靶向软骨时,补充TGF- β /BMP能保护软骨,并维持软骨下骨正常重塑;在软骨趋向于肥大表型时,抑制TGF- β /BMP才有助于维持软骨正常表型及抑制骨赘形成^[5-6]。OA中软骨几乎不表达TGF- β ^[10],但在疾病、衰老或异常应力刺激下,软骨下骨的TGF- β 异常增多,从而促进MMP表达并降低骨保护因子表达^[4],破坏骨与软骨,加速OA进展。

Zheng等^[20]研究发现,OA中软骨下骨TGF- β 水平升高,可导致间充质干细胞(MSC)增加。这与骨重塑过程异常、血管新生和骨赘形成有关^[4]。破骨细胞重吸收过程中会产生TGF- β ,诱导骨髓MSC迁移至骨吸收处,分化为成骨细胞,但两者不能发挥协同作用,反而导致软骨下骨异常重塑,使局部应力结构进一步恶化^[21],促进骨赘形成^[18]。TGF- β 还可诱导MSC在软骨下骨骨髓腔中聚集,形成骨髓骨样细胞,伴随血管新生及骨赘形成,最终引发软骨与骨的功能丧失及破坏,形成软骨及软骨下骨间恶性循环,使OA难以治愈。

TGF- β /BMP信号通路在不同程度和阶段的OA中的作用各异,在机体正常功能调控中也起到重要作用,如何通过调控TGF- β /BMP的表达来干预OA发生及进展值得深入研究。

2 Wnt信号通路

Wnt信号通路参与软骨内骨化、关节形成、骨骼生长和修复过程^[22]。Wnt信号通路包括 β -连环蛋白(catenin)依赖的经典通路及其他非经典通路。Wnt信号通路激活时,可抑制 β -catenin磷酸化降解,使其在细胞质内累积,并最终进入细胞核调节基因转录^[23]。该信号通路也受Wnt信号抑制剂如分泌性卷曲受体相关蛋白(sFRP)3、硬化蛋白(SOST)、Dickkopf蛋白(DKK)及激动剂如Wnt诱导分泌蛋白(WISP)等的调控^[24]。

2.1 Wnt信号通路对软骨的作用

Wnt信号通路在软骨膜、滑膜中均有表达,可调节骨、软骨及关节形成,参与正常软骨细胞分化、发育,维持软骨细胞表型及基质稳态^[22]。适当水平的 β -catenin对于软骨稳态是必须的,但Wnt/ β -catenin信号通路过表达则使软骨细胞过早分化、成熟、凋亡,导致OA发病^[24]。

Shi等^[25]研究发现,早期OA软骨细胞中Wnt5A上调与II型胶原蛋白破坏有关。Chen等^[26]研究发现,OA患者组蛋白-赖氨酸N-甲基转移酶(EZH2)在软骨细胞中水平显著增加,可激活Wnt信号通路及其下游MMP-13、ADAMTS4/5、Runx-2c等软骨基质降解相关基因。反之,抑制Wnt5A及EZH2均能抑制软骨破坏,延缓OA进展。此外,Wnt信号通路还能介导软骨细胞成熟和凋亡,调节软骨内骨化,促进OA进展^[27]。

诱导及抑制Wnt信号通路可影响OA发展。Zhong等^[28]研究发现,在机械应力、氧化应激或退变产物刺激下,白细胞介素(IL)-1 β 能通过一氧化氮介导下调sFRP及DKK表达,从而激活Wnt信号通路目标基因,抑制蛋白多糖和胶原蛋白合成,激活MMP,促进炎症反应并介导软骨凋亡。Bouaziz等^[29]研究发现,抑制SOST表达能上调Wnt信号通路,增加MMP和蛋白聚糖酶的表达,从而导致软骨损伤,促进OA进展。Funck-Brentano等^[30]研究发现,高表达DKK,抑制Wnt信号通路,可减少软骨细胞MMP产生,甚至减小骨赘体积,减轻OA严重程度。

2.2 Wnt信号通路介导软骨与软骨下骨间的交流

Wnt信号通路参与骨骼发育及稳态维持,调控

骨重塑过程,还能调节成骨细胞和破骨细胞功能。软骨细胞中的 β -catenin 对于关节发育过程中骨化中心形成和软骨化骨形成十分重要。Wang 等^[31]研究发现,过表达 β -catenin 能使成骨增加,软骨下骨硬化、软骨细胞肥大可调控骨小梁形成。研究发现,软骨中 β -catenin 能通过骨保护素(OPG)/核因子- κ B受体活化因子配体(RANKL)信号通路介导调控破骨细胞活性,促进骨重塑^[32]。因此,在 OA 中软骨细胞 Wnt 信号通路水平改变可影响软骨下骨破坏与重塑,并与骨赘形成相关。

2.3 Wnt 与 TGF- β /BMP 信号通路的交流

Wnt 信号通路与 TGF- β /BMP 信号通路间存在互通,WISP1 是关键节点^[33]。姜旭等^[34]研究发现,膝 OA 软骨中 WISP1 表达明显增高。WISP1 能促进巨噬细胞及软骨细胞 MMP、蛋白聚糖酶释放,破坏软骨基质;诱导软骨破坏性的 Smad1/5/8 信号通路,在 BMP-2 介导下使软骨向肥大表型分化;调节成骨及破骨细胞功能,影响软骨下骨稳态,进一步加重 OA。因此,WISP1 可能是 OA 中软骨与软骨下骨间交流的关键节点,有成为治疗靶点的潜力。

3 MAPK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族为保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,将细胞外信号通过磷酸化级联反应传至细胞核,调控细胞生物学过程,包括 c-Jun-氨基末端激酶(JNK)、外信号调节蛋白激酶(ERK)和 p38 等 8 个成员,其中 p38、ERK 和 JNK 信号通路被证明在 OA 中起作用^[35-37]。

3.1 MAPK 信号通路对软骨的作用

MAPK 信号通路影响正常软骨形成,可能介导机械应力影响软骨发育过程,其中 p38 和 ERK 信号通路介导软骨细胞增殖和分化过程。同时,MAPK 信号通路能调控成骨及破骨细胞分化,影响骨重塑过程。成骨细胞对细胞外基质及机械应力刺激的反应也与 ERK 信号通路有关^[17]。

在 OA 中,MAPK 信号通路涉及软骨细胞肥大、软骨细胞凋亡及软骨细胞基质降解。Sun 等^[38]研究发现,p38 信号通路参与软骨细胞凋亡、肥大分化及钙化,涉及炎症因子释放。JNK 信号通路可促进炎症因子释放,减少蛋白多糖合成,促进 MMP、ADAMTS 释放,增加软骨基质降解,共同参与 OA 中炎症发生和软骨退化过程^[35]。Shi 等^[39]研究发现,JNK 及 p38 信号通路共同抑制 OA 早期软骨细

胞自噬,参与 OA 进程。Liu 等^[40]研究发现,ERK 信号通路介导软骨细胞增殖和肥大、分化及钙化,促进骨赘形成,还与 MMP-13 释放及软骨基质破坏有关,参与蛋白聚糖酶介导的软骨退变^[17]。

3.2 MAPK 信号通路介导软骨与软骨下骨间交流

MAPK 信号通路除直接影响软骨退变外,还介导了 OA 中软骨与软骨下骨间的交流,参与 OA 进展。OA 中软骨 MAPK 信号通路上调可以增加 Runx 基因表达,促进成骨细胞分化。软骨下骨中成骨细胞在应力刺激下激活 ERK 信号通路,表达 MMP-13、IL-6,从而促进软骨退变;促进 ERK 信号通路,抑制 p38 信号通路介导的软骨细胞肥大与钙化^[36]。

异常应力作用下成骨细胞 ERK 1/2 信号通路激活与 TGF- β 1 表达增加有关,因此 TGF- β /BMP 信号通路与 MAPK 信号通路存在互通^[4]。此外,MAPK 信号通路与 Wnt 信号通路也存在交叉,共同促进 OA 发展^[37]。MAPK 信号通路与其他信号通路有广泛、复杂的联系,在软骨及软骨下骨间信号交流中的作用尚未完全阐明,有待进一步研究。

4 结语

TGF- β /BMP、Wnt、MAPK 等信号通路在维持软骨及软骨下骨稳态、OA 发生发展中均有重要作用。软骨与软骨下骨间的异常信号交流促进了 OA 不断进展,不同信号通路间的交互使 OA 治疗靶点的选择愈发困难。这些信号通路与机体正常功能有关,因此整体阻断可能会带来严重不良反应,阐明 OA 中软骨与软骨下骨相互作用的网络,识别并干预异常下游靶点,可能是研究、治疗 OA 及其他骨关节疾病有希望的方向。

参考文献

- [1] Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16072.
- [2] Findlay DM, Kuliwaba JS. Bone-cartilage crosstalk: a conversation for understanding osteoarthritis[J]. Bone Res, 2016, 4: 16028.
- [3] Goldring SR, Goldring MB. Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function and cartilage-bone crosstalk[J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(11): 632-644.
- [4] Zhang LZ, Zheng HA, Jiang Y, et al. Mechanical and biologic link between cartilage and subchondral bone in osteoarthritis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(7): 960-967.
- [5] 李广广,郭杨,戴国达,等.基于骨-软骨交互作用探析骨关

- 节炎发病机制及治疗策略[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(24): 3924-3930.
- [6] 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.
- [7] 张立智, 李双, 吴文美, 等. 转化生长因子 β 信号与软骨的发生、发育和维持[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2018, 11(7): 556-560.
- [8] van Caam A, Madej W, Garcia de Vinuesa A, et al. TGF β 1-induced SMAD2/3 and SMAD1/5 phosphorylation are both ALK5-kinase-dependent in primary chondrocytes and mediated by TAK1 kinase activity[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 112.
- [9] Zhao L, Li G, Zhou GQ. SOX9 directly binds CREB as a novel synergism with the PKA pathway in BMP-2-induced osteochondrogenic differentiation[J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(5): 826-836.
- [10] van der Kraan PM. Differential role of transforming growth factor-beta in an osteoarthritic or a healthy joint[J]. *J Bone Metab*, 2018, 25(2): 65-72.
- [11] Chavez RD, Coricor G, Perez J, et al. SOX9 protein is stabilized by TGF- β and regulates PAPSS2 mRNA expression in chondrocytes[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(2): 332-340.
- [12] Kobayashi T, Lyons KM, McMahon AP, et al. BMP signaling stimulates cellular differentiation at multiple steps during cartilage development[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(50): 18023-18027.
- [13] Wang Q, Zhou C, Li X, et al. TGF- β 1 promotes gap junctions formation in chondrocytes via Smad3/Smad4 signalling[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(2): e12544.
- [14] van der Kraan PM. Age-related alterations in TGF beta signaling as a causal factor of cartilage degeneration in osteoarthritis[J]. *Biomed Mater Eng*, 2014, 24(1 Suppl): 75-80.
- [15] Shen J, Li J, Wang B, et al. Deletion of the transforming growth factor β receptor type II gene in articular chondrocytes leads to a progressive osteoarthritis-like phenotype in mice[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(12): 3107-3119.
- [16] Retting KN, Song B, Yoon BS, et al. BMP canonical Smad signaling through Smad1 and Smad5 is required for endochondral bone formation[J]. *Development*, 2009, 136(7): 1093-1104.
- [17] Sharma AR, Jagga S, Lee SS, et al. Interplay between cartilage and subchondral bone contributing to pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(10): 19805-19830.
- [18] Chen AL, Fang C, Liu C, et al. Expression of bone morphogenetic proteins, receptors, and tissue inhibitors in human fetal, adult, and osteoarthritic articular cartilage[J]. *J Orthop Res*, 2004, 22(6): 1188-1192.
- [19] Blaney Davidson EN, Vitters EL, Bennink MB, et al. Inducible chondrocyte-specific overexpression of BMP2 in young mice results in severe aggravation of osteophyte formation in experimental OA without altering cartilage damage[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(6): 1257-1264.
- [20] Zheng L, Pi C, Zhang J, et al. Aberrant activation of latent transforming growth factor- β initiates the onset of temporomandibular joint osteoarthritis[J]. *Bone Res*, 2018, 6: 26.
- [21] Crane JL, Cao X. Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF-beta signaling in bone remodeling[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(2): 466-472.
- [22] Lories RJ, Corr M, Lane NE. To Wnt or not to Wnt: the bone and joint health dilemma[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2013, 9(6): 328-339.
- [23] Zhou Y, Wang T, Hamilton JL, et al. Wnt/ β -catenin signaling in osteoarthritis and in other forms of arthritis[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19(9): 53.
- [24] De Santis M, Di Matteo B, Chisari E, et al. The role of wnt pathway in the pathogenesis of oa and its potential therapeutic implications in the field of regenerative medicine[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 7402947.
- [25] Shi S, Man Z, Li WS, et al. Silencing of Wnt5a prevents interleukin-1 β -induced collagen type II degradation in rat chondrocytes[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(5): 3161-3166.
- [26] Chen L, Wu Y, Wu Y, et al. The inhibition of EZH2 ameliorates osteoarthritis development through the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29176.
- [27] 钟庆, 贾兆锋, 卢敏强, 等. 转化生长因子- β 影响骨性关节炎发生发展作用机制的研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2018, 39(3): 129-132.
- [28] Zhong L, Schivo S, Huang X, et al. Nitric oxide mediates crosstalk between interleukin 1 β and WNT signaling in primary human chondrocytes by reducing dkk1 and frzb expression[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): E2491.
- [29] Bouaziz W, Funck-Brentano T, Lin H, et al. Loss of sclerostin promotes osteoarthritis in mice via β -catenin-dependent and -independent Wnt pathways[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 24.
- [30] Funck-Brentano T, Bouaziz W, Marty C, et al. Dkk-1-mediated inhibition of Wnt signaling in bone ameliorates osteoarthritis in mice[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(11): 3028-3039.
- [31] Wang B, Jin H, Zhu M, et al. Chondrocyte β -catenin signaling regulates postnatal bone remodeling through modulation of osteoclast formation in a murine model[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(1): 107-120.

Transl Res, 2018, 10(6): 1900-1907.

[23] Feng C, Luo X, He N, et al. Efficacy and persistence of allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells combined with hyaluronic acid in osteoarthritis after intra-articular injection in a sheep model[J]. Tissue Eng Part A, 2018, 24 (3-4): 219-233.

[24] Jacer S, Shafaei H, Soleimani Rad J. An investigation on the regenerative effects of intra articular injection of co-cultured adipose derived stem cells with chondron for treatment of induced osteoarthritis[J]. Adv Pharm Bull, 2018, 8 (2): 297-306.

[25] Wang J, Jiang X, Li CH, et al. An experimental study on human adiposed derived stem cells for treatment of osteoarthritis[J]. J Bio Tis Eng, 2018, 8(4): 482-488.

[26] Stancker TG, Vieira SS, Serra AJ, et al. Can photobiomodulation associated with implantation of mesenchymal adipose-derived stem cells attenuate the expression of MMPs and decrease degradation of type II collagen in an experimental model of osteoarthritis?[J]. Lasers Med Sci, 2018, 33(5): 1073-1084.

[27] Tofino-Vian M, Guillén MI, Pérez Del Caz MD, et al. Extracellular vesicles from adipose-derived mesenchymal stem cells downregulate senescence features in osteoarthritic osteoblasts[J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, [Epub ahead of print].

[28] Mei L, Shen B, Ling P, et al. Culture-expanded allogenic adipose tissue-derived stem cells attenuate cartilage degeneration in an experimental rat osteoarthritis model[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0176107.

(收稿:2019-04-01)

(本文编辑:李圆圆)

(上接第 210 页)

[32] Wang B, Jin H, Shu B, et al. Chondrocytes-specific expression of osteoprotegerin modulates osteoclast formation in metaphyseal bone[J]. Sci Rep, 2015, 5: 13667.

[33] van den Bosch MH, Gleissl TA, Blom AB, et al. Wnts talking with the TGF- β superfamily: WISPs about modulation of osteoarthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2016, 55(9): 1536-1547.

[34] 姜旭, 吴成爱, 王莹, 等. 膝关节骨性关节炎中 WISP-1 调控机制的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(5): 537-540.

[35] Ge HX, Zou FM, Li Y, et al. JNK pathway in osteoarthritis: pathological and therapeutic aspects [J]. J Recept Signal Transduct Res, 2017, 37(5): 431-436.

[36] Gu YT, Chen J, Meng ZL, et al. Research progress on osteoarthritis treatment mechanisms[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 93: 1246-1252.

[37] 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.

[38] Sun HY, Hu KZ, Yin ZS. Inhibition of the p38-MAPK signaling pathway suppresses the apoptosis and expression of proinflammatory cytokines in human osteoarthritis chondrocytes[J]. Cytokine, 2017, 90: 135-143.

[39] Shi J, Zhang C, Yi Z, et al. Explore the variation of MMP3, JNK, p38 MAPKs, and autophagy at the early stage of osteoarthritis[J]. IUBMB Life, 2016, 68(4): 293-302.

[40] Liu Z, Cai H, Zheng X, et al. The involvement of mutual inhibition of ERK and mTOR in PLC γ 1-Mediated MMP-13 expression in human osteoarthritis chondrocytes [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(8): 17857-17869.

(收稿:2019-03-01)

(本文编辑:李圆圆)