

骨关节炎相关信号通路的研究进展

罗淦, 汤样华, 康仪, 辛大伟, 熊振飞, 徐灿达, 岳振双, 曾林如

(浙江中医药大学附属江南医院, 浙江 杭州 311201)

摘要 骨关节炎是一种严重影响患者生活质量的关节退行性疾病,其病因及发病机制尚不完全清楚。目前,国内外大量研究已证实骨关节炎的病理变化过程与众多信号通路有密切联系,其中部分信号通路与介导骨关节炎软骨破坏及调控软骨细胞凋亡有关,如 p38 丝裂原活化蛋白激酶、c-Jun 氨基末端激酶、Toll 样受体等信号通路等;还有部分信号通路对骨关节炎软骨细胞增殖和凋亡具有双重调节作用,如细胞外调节蛋白激酶、Notch、Wnt 等信号通路。本文就骨关节炎相关信号通路的研究进展进行了综述。

关键词 骨关节炎; p38 丝裂原活化蛋白激酶类; c-Jun 氨基末端激酶; Toll 样受体; 蛋白酪氨酸激酶类; STAT3 转录因子; 趋化因子 CXCL12; 受体, CXCR4; 受体, Notch; Wnt 信号通路; 转化生长因子 β ; 骨保护素; 核因子 κ B 受体活化因子; 综述

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是临床上常见的慢性退行性骨关节疾病, 又称退行性关节炎、老年性关节炎、肥大性关节炎等。临床上主要表现为缓慢发展的关节疼痛、压痛、肿胀、畸形及关节僵硬。该病以中老年患者多见, 女性多于男性, 60 岁以上的患病率可达 50%、75 岁以上则达 80%, 严重影响患者生活质量并有较高的致残率^[1]。目前有关该病的病因尚不明确, 学者们认为可能与年龄、肥胖、炎症、创伤及遗传因素有关; 其发病机制也尚未阐明, 大多数学者认为可能是关节软骨细胞、细胞外基质和软骨下骨三者降解与合成耦联失衡的结果^[2]。近年来, 大量的研究表明多条信号通路与 OA 的发生、发展均有密切联系, 对其深入研究可为 OA 的早期确诊和靶向治疗提供新的方向^[3]。本文就 OA 相关信号通路的研究进展进行了综述, 以为骨关节炎的研究和治疗提供新的思路。

1 与 OA 软骨破坏及软骨细胞凋亡相关的信号通路

1.1 p38MAPK 信号通路 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinases, p38MAPK) 属丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 主要分为 4 种亚型: p38 α 、p38 β 、p38 δ 和 p38 γ , 其中 p38 α 和 p38 β 几乎可以在

全身各个组织细胞中得到表达, p38 δ 和 p38 γ 的分布则相对具有组织特异性。研究表明, p38MAPK 信号通路在 OA 病理过程中可被炎症因子、生长因子等多种细胞外的应激原激活, 然后将信号传递给转录因子, 调节靶基因的表达, 具有调节软骨细胞增殖和分化、调控基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 的合成以及介导炎症因子的分泌和疼痛介质的产生等作用, 在 OA 软骨破坏中处于枢纽地位^[4]。除此以外, 该通路还能通过一氧化氮 (nitric oxide, NO) 途径和 Fas 途径诱导关节软骨细胞凋亡^[5]。研究证实, p38 的特异阻断剂 SB203580 不仅可以明显抑制软骨细胞的凋亡, 减轻关节退变, 还可以抑制炎症因子如环氧化酶-2、膜结合型前列腺素 2、一氧化氮合成酶的产生及 MMP-13 的表达, 达到阻止细胞外基质降解的目的^[6], 这为 OA 的治疗方法指出了新的方向。见图 1。

1.2 JNK 信号通路 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 也称为应激激活蛋白激酶, 包括 3 种基因编码: JNK1、JNK2 和 JNK3, 其中 JNK1 和 JNK2 在全身广泛表达, 而 JNK3 在脑、心脏、睾丸等组织特异表达。JNK 对调控细胞的凋亡发挥着重要作用; 当肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 水平升高, JNK 信号通路被激活并开始参与软骨细胞凋亡过程, 而且凋亡抑制蛋白如 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、髓样细胞白血病-1 (myeloid cell leukemia-1, Mcl-1) 的表达也明显下降^[7]。此外, JNK 还参与抑制 Sox-9 的表达, 阻断 NO 诱导

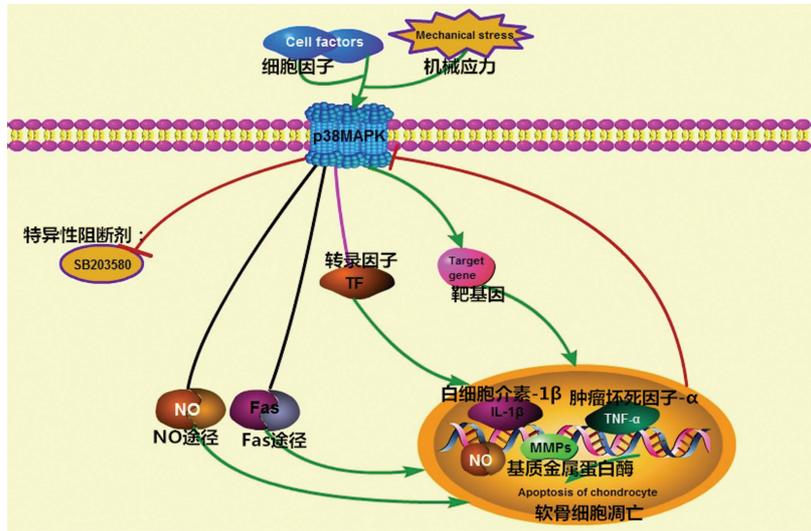
基金项目: 杭州市科技计划引导项目 (20171226Y97); 杭州市萧山区重大科技攻关项目 (2017308); 杭州市萧山区重大科技计划项目 (2018211)

通讯作者: 曾林如 E-mail: zh0303@126.com

软骨细胞凋亡,而 JNK 的抑制剂 SP600125 可以明显抑制软骨的病理性损伤^[8],为 OA 的治疗又提供了一个方向。

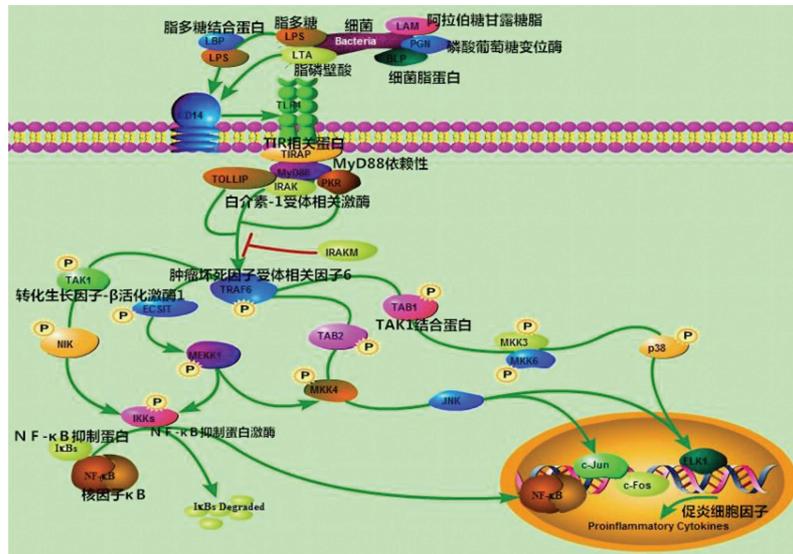
1.3 TLR 信号通路 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)是一类天然免疫受体,目前被发现的人类 TLR 有 10 种(TLR1 ~ TLR10)。其中,TLR4 是人类发现的第一个 TLR 相关蛋白,也是介导内毒素/脂多糖应答的最主要受体,在 OA 的病理进展中起着关键作用^[9]。根据信号转导过程中衔接蛋白的不同,TLR4 信号转导途径分为 MyD88 依赖途径和 MyD88 非依赖途径,而两种信号传导途径最终均需激活核因子 κ B (nuclear factor kappa - B, NF - κ B)引起下游级联反应(图 2)。TLR2、TLR4 均在 OA 的关节软骨和滑膜

成纤维细胞中表达,且 TLR4 及其下游信号转导通路参与并介导了 OA 的软骨和滑膜的破坏过程^[10]。过度活化 CD14/TLR - 4 - NF - κ Bp65 及 MMPs - 13 的表达会升高,这可能是导致关节软骨破坏,从而诱发 OA 发展的重要原因之一^[11]。因此,可尝试通过抑制 TLR4 下游信号的转录因子 NF - κ B,来减缓 OA 的关节破坏过程。此外,TLR4 信号通路还参与了软骨细胞的凋亡。钱臣等^[12]使用凋亡抑制剂 ZVF 和凋亡诱导剂喜树碱刺激体外培养的膝 OA 软骨细胞,发现 TLR4 的表达活化与软骨细胞的凋亡有密切联系,并认为这可能与 TLR4 - MyDD8 信号通路的活化引发促炎性因子白细胞介素 - 1 β (interleukin - 1 β , IL - 1 β)释放有关。



p38MAPK;p38 丝裂原活化蛋白激酶

图 1 p38MAPK 信号通路对骨关节炎的作用机制示意图



TLR:Toll 样受体

图 2 Toll 样受体 4 信号通路对骨关节炎的作用机制示意图

1.4 JAK2/STAT3 信号通路 近年来,酪氨酸蛋白激酶/信号转导和转录激活子(janus activated kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)被发现是重要的细胞内信号转导通路。其中, JAK2/STAT3 信号通路是重要的炎症通路及细胞促存活通路,在 OA 中主要介导软骨细胞代谢、抗氧化应激及调控软骨细胞的凋亡^[13]。研究显示,在 OA 大鼠模型的关节软骨中, P-JAK2、P-STAT3、Bcl-2 蛋白表达水平降低,而 Bax 蛋白表达水平升高,这表明 JAK2/STAT3 信号通路受到抑制,使软骨细胞的凋亡加快,从而加速了 OA 的病理进程^[14]。而使用染料木素、薯蓣皂苷元、姜黄素可以激活 OA 关节软骨细胞中的 JAK2/STAT3 信号通路,进而降低凋亡相关蛋白 Bax 的表达,增加促细胞存活蛋白 Bcl-2 的表达,最终起到抑制 OA 软骨细胞凋亡的作用^[14-16]。

1.5 SDF-1/CXCR4 信号通路 基质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)是由骨髓基质细胞持续分泌的一种炎性趋化因子,属于 G 蛋白偶联受体超家族。CXCR4 是 SDF-1 的受体,属于 CXCR 类趋化因子。研究表明,当 SDF-1 与 CXCR 相互结合就能启动相关信号通路,激活软骨溶解的过程,诱导软骨细胞释放 MMP-3、MMP-9 和 MMP-13,使软骨细胞遭到破坏,最终导致 OA 的发生^[17]。CXCR4 受体拮抗剂 AMD3100、T140 和 TN14003 均能阻止 SDF-1 与 CXCR4 结合,但其效果各有差异^[18]。其中 AMD3100 为部分阻滞剂,且不良反应较大;T140 虽是完全阻滞剂且不良反应较小,但因其 C-末端 Arg 容易裂解,使其血清稳定性极差;而 TN14003 作为 T140 的衍生物,具有更好的阻断效果,并且可以克服 T140 的血清不稳定性^[19],有望成为治疗 OA 的理想药物。

2 对 OA 软骨细胞增殖和凋亡具有双重调节作用的信号通路

2.1 ERK 信号通路 细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)是脯氨酸导向的丝氨酸/苏氨酸激酶,广泛存在于哺乳动物细胞中。ERK 包括 ERK1-5、ERK7/8 等亚型,其中 ERK1 和 ERK2 与 ERK 同源性高达 90%。与 p38、JNK 不同的是,ERK 在 MMPs 的产生中没有起到促进作用,对细胞外基质降解也没有直接影响,其主要介导软骨细胞的增殖和终末分化,导致软骨钙化和骨赘的形成。

Ras 蛋白和 ERK 相互之间构成了一条完整 Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路,并依次激活可参与细胞增殖和凋亡等信号传导^[20]。陈泽华等^[21]也发现 ERK1/2 信号转导通路在 OA 发病过程中持续发挥作用,能被多种细胞外刺激信号激活,进而参与调节细胞的增殖、分化和凋亡。另有研究^[22-23]表示,一方面,ERK1/2 的激活可以使转录因子磷酸化,来调节基因表达、促进细胞增殖和阻止细胞凋亡;另一方面,ERK1/2 又可以通过增加 p53 活性、增强 Bax 表达等引起细胞凋亡。

2.2 Notch 信号通路 Notch 信号通路广泛存在于无脊椎动物和哺乳动物中,是高度保守的细胞间信号通路,由 Notch 受体、配体和细胞内效应器分子 3 部分组成。只有当 Notch 受体与配体相结合而激活 Notch 信号时,才能在细胞增殖、分化、凋亡中发挥重要的调控作用。目前在哺乳动物体内已被证实 Notch 受体有 4 个(Notch1、Notch2、Notch3 和 Notch4)、配体有 5 种(Jagged1、Jagged2、DLL1、DLL3 和 DLL4)^[24]。Notch 信号通路主要在调节软骨细胞增殖与分化、维持软骨细胞表型以及平衡软骨基质代谢等方面起着重要作用^[25]。

Notch 信号通路在 OA 发病中具有保护和破坏双重作用。Liu 等^[26]发现,持续的 Notch 信号通路被激活会引起早期 OA 进一步发展,而短暂的 Notch 激活能在正常生理条件下促进软骨基质的合成和抑制软骨的退变。吴绍军等^[27]研究结果显示,Notch 信号通路被激活后,通过凋亡途径上调 Bax 蛋白和下调 Bcl-2 蛋白,能促进软骨细胞凋亡,进而使 OA 病情加重。相反,Notch 信号通路被抑制后,通过凋亡途径下调 Bax 蛋白和上调 Bcl-2 蛋白,可抑制软骨细胞凋亡,从而减轻 OA 病情。因此,通过调整 Bax 蛋白和 Bcl-2 蛋白的表达,可以减轻关节软骨的损伤而抑制 OA 的发展。另外,在软骨细胞的分化过程中,RBPJ 可能是 Notch 信号通路唯一的调节物^[28],转录因子 Hes1 可能是 Notch 信号通路下游调节软骨细胞的重要基因^[29]。而 Notch 信号通路特异性阻断剂 2,4-二氨基-5-苯噻唑可以特异性地抑制 γ -分泌酶,并通过抑制关节软骨内 MMP-13 表达而减少 II 型胶原蛋白降解,进而控制 OA 的发展^[30]。见图 3。

2.3 Wnt 信号通路 Wnt 通路是一类高度保守的信号通路,其信号途径由配体(Wnt 家族分子)、调节蛋白(腺瘤性结肠息肉病蛋白、散乱蛋白、糖原合成酶激酶-3 β 、轴蛋白等)、跨膜受体(低密度脂蛋白受体相关蛋白-5/6、Frizzled 家族分子)以及核内转录因子(T 细胞因子/淋巴增强结合因子 1 家族)组成。目前,大部分学者认为 Wnt 通路包括了一条经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路和其他 3 条非经典的信号通路(平面极细胞信号通路、Wnt/ Ca^{2+} 信号通路、调节纺锤体定向和不对称细胞分裂的信号通路)^[31]。其中,经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路是一条以 Wnt/Frizzled 蛋白- β -catenin-T 细胞因子为主干的线性通路,也是目前研究最多、最清晰的一条信号通路(图 4)。Wnt/ β -catenin 通路主要参与调

节软骨基质分解代谢、关节软骨细胞的去分化以及软骨细胞的凋亡。Wnt/ β -catenin 信号通路对软骨细胞的调节是双向的,如在软骨化生阶段,Wnt5a 和 Wnt5b 可以加速软骨小体的形成而促进软骨化生,并通过对周期蛋白 D1 和 p130 基因表达的调节促进软骨细胞增殖与分化;但在软骨细胞成熟分化阶段,Wnt5a 和 Wnt5b 的异常表达反而会抑制软骨细胞增殖与分化^[32]。另外,该通路对成骨细胞的形成与分化也具有调控作用, β -catenin 分子既可调节软骨内成骨,也可调节膜内成骨^[33]。

Wnt/ β -catenin 信号通路的主要抑制因子有 Dickkopf 蛋白和分泌型卷曲相关蛋白。Dickkopf 被抑制与 OA 关节软骨损伤部分逆转有关,而单克隆 Dickkopf 抗体可以抵消由 IL-1 β 诱导的半胱天冬酶 3

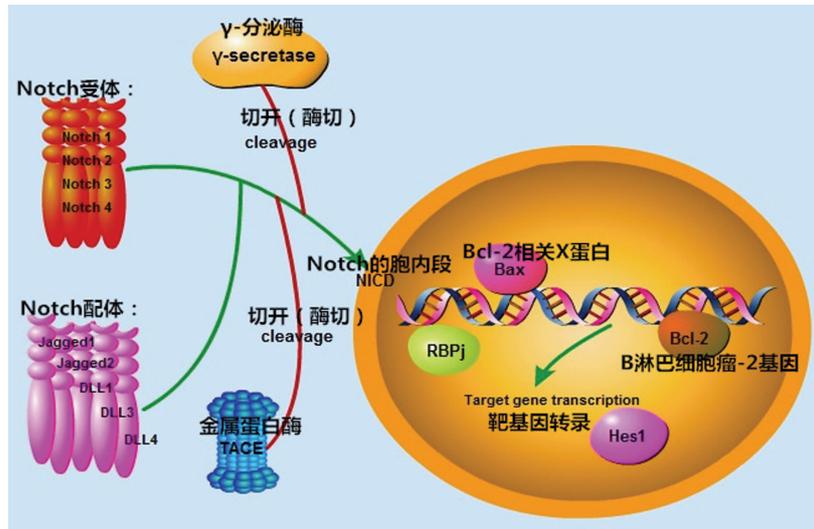


图 3 Notch 信号通路对骨关节炎的作用机制示意图

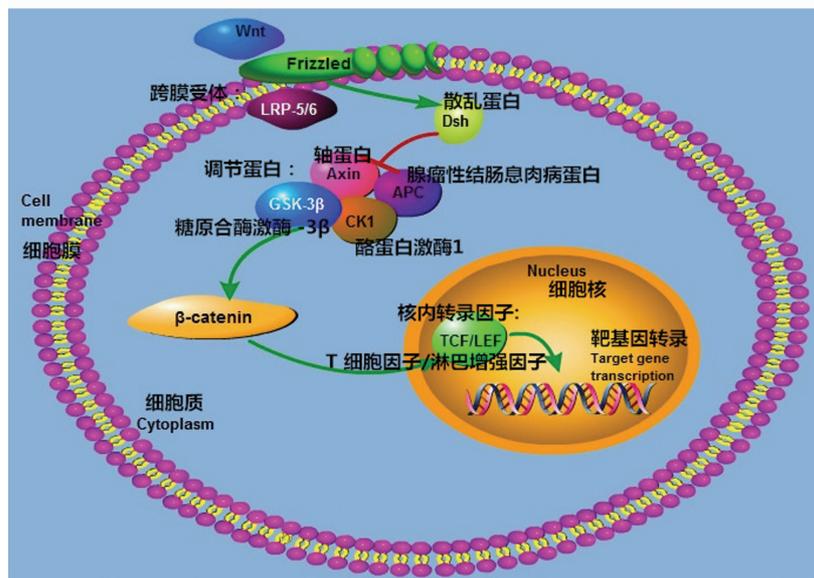


图 4 Wnt/ β -catenin 信号通路对 OA 的作用机制示意图

调控的软骨细胞分裂和凋亡作用;同时,分泌型卷曲相关蛋白则是通过与 Frz 受体竞争性结合 Wnt,最终对 Wnt/ β -catenin 信号通路起抑制作用^[34]。

2.4 TGF- β 信号通路 转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 是一种多功能的生长因子, TGF- β 家族的受体分为 I、II 型两种,拥有 3 种亚型(TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3);而骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)是一种分泌型多功能蛋白,除 BMP-1 外,均属于 TGF- β 家族的重要成员^[35]。另外,二者还存在互动性, TGF- β 可以提高 BMP 信号,同时也受到 BMP-2 的抑制。TGF- β 信号通路既可通过 ALK5/Smad2/3 抑制软骨细胞的肥大分化,以保护软骨细胞,还可通过 ALK1/Smad1/5/8 促进软骨细胞退变,同时还能通过调控下游因子 Nkx3.2/Bapx1 的表达而决定软骨细胞表型分化^[36-37]。不仅如此, TGF- β 信号通路与其他信号通路相互交汇、相互影响,具有复杂性、多样性和可调控性。miR-140 可以通过 TGF- β /BMP 信号通路调控软骨细胞退变,但具体机制尚需进一步研究^[38]。

2.5 Hippo-YAP 信号通路 Hippo 信号通路是一条较为保守的信号通路,广泛存在于生命体中,并且可以通过 Yes 激酶相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)调节细胞的增殖和凋亡。YAP 是 Hippo 通路中的信号分子,主要衔接该通路的上下游因子,负责从细胞膜到细胞核的信号传导^[39]。同时, YAP 对细胞增殖分化起促进作用,在 OA 病程中介导软骨细胞凋亡,可能是促进关节软骨凋亡的重要因子。何正言等^[40]研究发现,在 OA 的发病过程中关节滑液中的 Bcl-2 浓度显著降低,且关节滑液中的 YAP 与 BCL-2 呈正相关,这说明 Hippo-YAP 信号通路参与了软骨细胞的凋亡过程。此外, Gong 等^[41]提出,在关节内注射 YAP siRNA 可以抑制 YAP 在软骨细胞中的高表达,减少异常软骨下骨的形成,从而延缓 OA 病情发展。

2.6 OPG/RANK/RANKL 信号通路 骨保护素(osteoprotegerin, OPG)、细胞核因子 κ B 受体活化因子(receptor activator of the nuclear factor kappa B, RANK)以及细胞核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of the nuclear factor kappa B ligand, RANKL)均属于 TNF 受体、配体家族的 3 个成员,是偶联成骨细胞、基质细胞以及破骨细胞分化和活化的 3 种细胞因子,在骨重构与破骨细胞分化过程中起重

要作用^[42]。研究发现, OPG 是 RANKL 的受体,当二者结合后能够抑制 OA 中软骨细胞的凋亡;而 RANK 是 RANKL 的又一受体,二者结合后会起到与前者相反的作用^[43]。因而, OPG/RANKL/RANK 信号通路与 OA 的发生、发展密切相关,并且只有当 OPG 和 RANK 保持一定的比例,才能保持骨代谢轴平衡,防止 OA 的发生。

3 小结

近年来,随着分子生物学的发展,国内外学者对 OA 相关信号通路的研究取得了很大的进步。各信号通路主要通过参与或调控 OA 中的炎症反应、软骨细胞的增殖与凋亡、细胞外基质的降解等而发挥重要的作用,但其具体作用机制以及各信号通路之间如何共同作用于 OA 的病理过程尚不十分明确,有待于更进一步的研究。基于目前已知与 OA 相关的信号通路研制出治疗 OA 的靶向药物,为 OA 的临床治疗提供更有效的方法,将是今后研究工作的重点。

4 参考文献

- [1] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715.
- [2] KEEN H I, HENSOR E M, WAKEFIELD R J, et al. Ultrasound assessment of response to intra-articular therapy in osteoarthritis of the knee[J]. Rheumatology (Oxford), 2015, 54(8): 1385-1391.
- [3] 李龙滕, 李彦林, 王坤, 等. 信号通路在骨性关节炎发病中的作用[J]. 昆明医科大学学报, 2017, 38(4): 137-141.
- [4] 赵永胜, 李发东, 杨新成, 等. 雪莲强筋壮骨方对膝骨关节炎软骨细胞 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号传导通路的影响[J]. 中医正骨, 2018, 30(7): 1-5.
- [5] 窦天旭, 李旭. MAPK 信号通路与骨关节炎[J]. 解剖科学进展, 2017, 23(6): 649-652.
- [6] JOOS H, ALBRECHT W, LAUFER S, et al. Differential effects of p38MAP kinase inhibitors on the expression of inflammation-associated genes in primary, interleukin 1beta stimulated human chondrocytes[J]. Br J Pharmacol, 2010, 160(5): 1252-1262.
- [7] YOON H S, KIM H A. Prolongation of c-Jun N-terminal kinase is associated with cell death induced by tumor necrosis factor alpha in human chondrocytes[J]. J Korean Med Sci, 2004, 19(4): 567-573.
- [8] 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.

- [9] REUVEN E M, FINK A, SHAI Y. Regulation of innate immune responses by transmembrane interactions: lessons from the TLR family [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1838(6): 1586 - 1593.
- [10] 龚辉, 邓奕辉, 王衡新, 等. TOLL 样受体 2、4 及其介导的 NF- κ B 信号通路参与类风湿关节炎发病的研究进展 [J]. *中医正骨*, 2018, 30(7): 29 - 31.
- [11] 王永福, 林剑, 詹宏刚. CD14/TLR-4 - NF- κ B 信号通路参与骨关节炎发病机制的研究 [J]. *实用骨科杂志*, 2013, 19(6): 528 - 530.
- [12] 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.
- [13] PARK S K, DAHMER M K, QUASNEY M W. MAPK and JAK-STAT signaling pathways are involved in the oxidative stress-induced decrease in expression of surfactant protein genes [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 30(2): 334 - 346.
- [14] 胡炯, 王伟东, 王昌兴, 等. 染料木素调控 JAK2/STAT3 信号通路改善骨性关节炎大鼠软骨代谢的作用研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2018, 23(4): 383 - 388.
- [15] 刘军, 何晓乐, 甄平, 等. JAK2/STAT3 信号通路介导薯蓣皂苷元对骨性关节炎软骨细胞代谢的影响 [J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2016, 45(5): 452 - 459.
- [16] 李旭升, 陈慧, 甄平, 等. JAK2/STAT3 信号通路介导姜黄素在骨性关节炎软骨细胞代谢中的影响 [J]. *中国骨伤*, 2016, 29(12): 1104 - 1109.
- [17] WEI F, MOORE D C, WEI L, et al. Attenuation of osteoarthritis via blockade of the SDF-1/CXCR4 signaling pathway [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(4): R177.
- [18] 蒙旭晗, 李彦林, 毛健宇, 等. CXCR4 受体拮抗剂在骨性关节炎软骨退变中的作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2018, 26(5): 424 - 427.
- [19] LIAO Y X, FU Z Z, ZHOU C H, et al. AMD3100 reduces CXCR4-mediated survival and metastasis of osteosarcoma by inhibiting JNK and Akt, but not p38 or Erk1/2, pathways in in vitro and mouse experiments [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(1): 33 - 42.
- [20] 付长龙, 林洁, 赵忠胜, 等. 电针抑制 Ras/Raf/MEK1/2/ERK1/2 信号通路介导骨关节炎软骨超微结构退变 [J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(32): 5134 - 5139.
- [21] 陈泽华, 李楠. ERK1/2 信号通路与骨关节炎软骨细胞活性及其治疗的相关性研究 [J]. *风湿病与关节炎*, 2015, 4(1): 63 - 65.
- [22] XIAO J, CHEN X, XU L, et al. PDGF regulates chondrocyte proliferation through activation of the GIT1 and PLC γ 1-mediated ERK1/2 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(5): 2409 - 2414.
- [23] GÓMEZ R, CONDE J, SCOTECE M, et al. Endogenous cannabinoid anandamide impairs cell growth and induces apoptosis in chondrocytes [J]. *J Orthop Res*, 2014, 32(9): 1137 - 1146.
- [24] MUMM J S, KOPAN R. Notch signaling: from the outside in [J]. *Dev Biol*, 2000, 228(2): 151 - 165.
- [25] 张清, 向明, 陈杭, 等. Notch 信号通路在骨关节炎软骨细胞中的表达及意义 [J]. *局解手术学杂志*, 2018, 27(4): 240 - 245.
- [26] LIU Z, CHEN J, MIRANDO A J, et al. A dual role for NOTCH signaling in joint cartilage maintenance and osteoarthritis [J]. *Sci Signal*, 2015, 8(386): ra71.
- [27] 吴绍军, 刘俊才, 左银龙, 等. Notch 信号通路在膝骨关节炎软骨细胞凋亡中的作用研究 [J]. *华西医学*, 2018, 33(9): 1162 - 1167.
- [28] CHEN S, TAO J, BAE Y, et al. Notch gain of function inhibits chondrocyte differentiation via Rbpj-dependent suppression of Sox9 [J]. *J Bone Mineral Res*, 2013, 28(3): 649 - 659.
- [29] LIN N Y, DISTLER A, BEYER C, et al. Inhibition of Notch1 promotes hedgehog signalling in a HES1-dependent manner in chondrocytes and exacerbates experimental osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(11): 2037 - 2044.
- [30] 薛太阳, 曾娟, 刘士嘉, 等. 抑制 Notch 信号通路减少大鼠膝骨关节炎关节软骨内 MMP-13 的上调和 Col II 的降低 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2018, 27(3): 214 - 220.
- [31] LUO T, DUNPHY P S, LINA T T, et al. Ehrlichia chaffeensis exploits canonical and noncanonical host wnt signaling pathways to stimulate phagocytosis and promote intracellular survival [J]. *Infect Immun*, 2015, 84(3): 686 - 700.
- [32] 乔斌, 李盛华, 周明旺, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路与软骨代谢相关性研究进展 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2014, 22(10): 75 - 77.
- [33] SASTRE-PERONA A, SANTISTEBAN P. Wnt-independent role of β -catenin in thyroid cell proliferation and differentiation [J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(5): 681 - 695.
- [34] 丰哲, 肖茜, 练克俭. Wnt 信号通路与骨关节炎的研究进展 [J]. *吉林医学*, 2017, 38(2): 383 - 386.
- [35] WEISS A, ATTISANO L. The TGF beta superfamily signaling pathway [J]. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2013, 2(1): 47 - 63.
- [36] VAN DER KRAAN P M. The changing role of TGF β in

- healthy, ageing and osteoarthritic joints[J]. Nat Rev Rheumatol, 2017, 13(3): 155 - 163.
- [37] CARON M M, EMANS P J, SURTEL M A, et al. BAPX - 1/ NKX - 3. 2 acts as a chondrocyte hypertrophy molecular switch in osteoarthritis [J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(11): 2944 - 2956.
- [38] BUECHLI M E, LAMARRE J, KOCH T G. MicroRNA - 140 expression during chondrogenic differentiation of equine cord blood - derived mesenchymal stromal cells[J]. Stem Cells Dev, 2013, 22(8): 1288 - 1296.
- [39] KONSAVAGE W M Jr, YOCHUM G S. Intersection of Hippo/YAP and Wnt/ β - catenin signaling pathways[J]. Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai), 2013, 45(2): 71 - 79.
- [40] 何正言, 梅浩. Hippo - YAP 信号通路在人膝骨性关节炎中表达的意义[J]. 中国实用医药, 2013, 8(15): 24 - 25.
- [41] GONG Y, LI S J, LIU R, et al. Inhibition of YAP with siRNA prevents cartilage degradation and ameliorates osteoarthritis development[J]. J Mol Med(Berl), 2019, 97(1): 103 - 114.
- [42] REMUZGO - MARTINEZ S, GENRE F, LÓPEZ - MEJÍAS R, et al. Expression of osteoprotegerin and its ligands, RANKL and TRAIL, in rheumatoid arthritis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 29713.
- [43] KOURA H M, ZAKI S M, ISMAIL N A, et al. Relationship between Biochemical Bone Markers and Bone Mineral Density in Patients with Phenylketonuria under Restricted Diet[J]. Iran J Pediatr, 2014, 24(1): 23 - 28.
- (收稿日期: 2019-02-20 本文编辑: 时红磊)

(上接第 27 页)

- [14] 张庆红, 武雯华, 张庆刚. 中药膏方的制备工艺及临床应用研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(12): 18 - 19.
- [15] 李晓锋, 吴弢, 莫文, 等. 论慢性筋骨病从痹辨治[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(3): 1 - 4.
- [16] 李晓锋, 叶洁, 薛纯纯, 等. 施杞应用膏方防治慢性筋骨病的思路[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8): 3389 - 3392.
- [17] HUNTER D J, FELSON D T. Osteoarthritis[J]. BMJ, 2006, 332(7542): 639 - 642.
- [18] ZHU M, TANG D, WU Q, et al. Activation of beta - catenin signaling in articular chondrocytes leads to osteoarthritis - like phenotype in adult beta - catenin conditional activation mice[J]. J Bone Miner Res, 2009, 24(1): 12 - 21.
- [19] 陈文超, 周然, 王永辉, 等. 骨灵膏及其拆方制剂对骨关节炎软骨细胞凋亡及胞外基质降解的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(1): 143 - 148.
- [20] 陈文超, 周然, 王永辉, 等. 骨灵膏及其拆方制剂对骨关节炎大鼠关节软骨 Wnt/ β - catenin 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(6): 2288 - 2294.
- [21] 马军华, 孟永久. 沈钦荣运用膏方治疗骨关节病经验[J]. 浙江中医杂志, 2013, 48(7): 475.
- [22] 石隰. 膏方调治骨质疏松症探析[J]. 中医正骨, 2016, 28(6): 53 - 55.
- [23] 刘丹, 赵培, 李跃华. 李跃华教授膏方治疗骨质疏松[J]. 吉林中医药, 2016, 36(10): 988 - 990.
- [24] 温鑫柱, 任兰群, 王楠. 骨痠膏方应用于骨质疏松性椎体骨折 PKP 术后的临床研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(10): 1280 - 1282.
- [25] 赵雪圆, 王平. 益气健脾中药膏方改善脾胃虚弱型骨质疏松症患者平衡能力临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(6): 1212 - 1213.
- [26] 柳明明, 池敏. 膏方治疗绝经后骨质疏松症临床研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(9): 768 - 770.
- [27] 郑智智, 田永志, 李孟飞, 等. 中医三胶膏方治疗股骨头坏死临床观察及对血清炎症因子、红细胞沉降率和骨代谢指标影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(11): 2747 - 2749.
- [28] 周巧, 刘健, 宋倩, 等. 滋补药在风湿病膏方中的应用及作用机制[J]. 中国临床保健杂志, 2017, 20(3): 326 - 329.
- [29] 黄旦, 刘健, 万磊, 等. 风湿病膏方中健脾化湿中药应用[J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(5): 620 - 622.
- [30] 郭锦晨, 刘健, 汪元, 等. 刘健教授运用冬令膏方调治类风湿关节炎的特色初探[J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(7): 34 - 36.
- [31] 汪元, 刘佳佳, 郭锦晨, 等. 健脾活血膏方治疗缓解期类风湿关节炎的临床疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(9): 2158 - 2160.
- [32] 李枝发, 周先明, 刘万祥, 等. 侧路椎间孔镜技术配合不同康复疗法治疗腰椎间盘突出症疗效观察[J]. 广西中医药大学学报, 2018, 21(3): 25 - 28.
- [33] 范利锋, 王楠, 廖莎, 等. 风湿 6 号膏方治疗急性痛风性关节炎[J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(2): 380 - 382.
- [34] 范利锋, 王楠, 廖莎, 等. 风湿 6 号膏方对急性痛风性关节炎患者外周血白细胞介素 1 及肿瘤坏死因子 α 的影响[J]. 河北中医, 2016, 38(9): 1313 - 1316.
- [35] 李益亮, 孙绍裘. 孙达武教授运用口服宣痹通络膏治疗痛风湿热痹阻证的经验[J]. 中医正骨, 2016, 28(2): 75 - 76.
- (收稿日期: 2019-03-03 本文编辑: 郭毅曼)