

· 综 述 ·

核转录因子- κ B 在骨关节炎炎症反应中的作用应俊¹, 张元斌¹, 罗程¹, 金红婷¹, 肖鲁伟¹, 童培建²

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006)

摘 要 核转录因子 κ B (nuclear factor - kappa B, NF- κ B) 是机体中极为重要的转录因子, 参与机体的炎症与免疫反应、凋亡与抗凋亡以及细胞的周期调控与发育等诸多功能的调节。NF- κ B 信号通路在关节软骨的发育及骨关节炎的发生、发展中扮演着重要角色。本文对 NF- κ B 及其信号通路进行了简单的介绍, 并从 NF- κ B 信号通路、NF- κ B 核移位、NF- κ B 在骨关节炎炎症反应中的作用以及基于 NF- κ B 治疗骨关节炎的药物研究 3 个方面对 NF- κ B 在骨关节炎炎症反应中的作用进行了综述。

关键词 NF- κ B; 骨关节炎; 综述

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是临床上最常见的关节病之一, 好发于中老年人, 临床上以膝关节发病最多见, 此类疾病以关节疼痛、活动功能障碍为特点, 主要表现为进行性软骨退变、骨赘形成、关节内炎症及软骨下骨重塑, 是生物力学、生物学、基因遗传等多种因素共同作用下的退行性关节病。核转录因子 κ B (nuclear factor - kappa B, NF- κ B) 是机体中极为重要的转录因子, 参与机体的炎症与免疫反应、凋亡与抗凋亡以及细胞的周期调控与发育等诸多功能的调节。NF- κ B 信号通路在关节软骨的发育及 OA 的发生、发展中扮演着重要角色。因此对 NF- κ B 在 OA 发病机制中的作用进行研究, 有利于阐明 OA 的发病机制, 为临床治疗 OA 提供新思路。现就 NF- κ B 在 OA 炎症反应中的作用进展综述如下。

1 NF- κ B 及其信号通路

1986 年 Sen 等^[1]首先发现, 在成熟 B 细胞和浆细胞中存在一种能与免疫球蛋白 κ 轻链基因的增强子 κ B 序列特异结合的蛋白, 该蛋白还参与调控免疫球蛋白 κ 轻链的转录, 称之为 NF- κ B。NF- κ B 家族包括 p50 (NF- κ B1)、p52 (NF- κ B2)、p65 (RelA)、RelB 和 c-Rel, 这个家族的成员之间, 除了 RelB 之外, 均可以同源二聚, 彼此形成异质二聚体。NF- κ B 存在于细胞质中, 由于 κ B 抑制剂的调节蛋白作用使 NF- κ B 以非活性状态存在, 其中最重要的 κ B 抑制剂包括 I κ B α 、I κ B β 和 I κ B ϵ , I κ B α 与 NF- κ B 的暂时性活化有关, 而 I κ B β 参与 NF- κ B 的持续性活化^[2]。最常见的

活化 NF- κ B 二聚物是异质二聚体 p65/p50, 它可以结合到 NF- κ B 的启动子位点, 调节基因的转录^[3-6]。NF- κ B 被认为是关节组织发生炎症的关键调节器, 因为它控制着一系列能够调节细胞因子、趋化因子和黏附分子合成的促炎基因的转录。NF- κ B 家族的转录因子在生物学过程中扮演着重要角色, 包括免疫反应、炎症、增殖、分化及细胞凋亡^[7]。Largo 等^[8]研究已经表明, 在敲除 I κ B 激酶 α (I κ B kinase, IKK α) 和 IKK β 双基因小鼠中分离出来的小鼠胚胎成纤维细胞中, 肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor - α , TNF - α)、白细胞介素 - 1 (interleukin - 1, IL - 1) 和脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 的刺激影响不能使 NF- κ B 活化^[9]。各种 NF- κ B 蛋白质在机体对某些病原体的防御功能上发挥着关键作用, p65 (RelA) 基因敲除小鼠会出现胚胎死亡和肝功能退变, 而小鼠缺乏 p50 或 RelB 会存在免疫缺陷, RelB 在树突细胞的发育和分化中起重要作用, 其他的 NF- κ B 蛋白, 包括 C-Rel 和 p52 蛋白, 对于正常免疫功能也是必不可少的^[2]。

NF- κ B 信号通路包括受体和受体近端信号衔接蛋白、I κ B 激酶复合物、I κ B 蛋白和 NF- κ B 二聚体。当细胞受到各种胞内外刺激后, I κ B 激酶被激活, 从而导致 I κ B 蛋白磷酸化、泛素化, 然后 I κ B 蛋白被降解, NF- κ B 二聚体通过各种翻译后的修饰作用而被进一步激活, 并转移到细胞核中。在细胞核中, 它与目的基因结合, 以促进目的基因的转录。NF- κ B 信号通路包括 NF- κ B 的经典信号通路和非经典信号通路。在经典信号通路中, I κ B 蛋白的降解使 NF- κ B 二聚体得到释放; 在非经典信号通路中, 则是通过 p100 到 p52 的加工处理, 使信号通路激活。

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81373669); 浙江省科技计划项目 (2012C13017-2); 浙江省省部共建项目 (201487674)

通讯作者: 童培建 E-mail: tongpeijian@163.com

2 NF- κ B 在 OA 炎症反应中的作用

2.1 NF- κ B 信号通路在 OA 炎症反应中的作用 过量的炎症细胞因子产物在 OA 的发病过程中起着重要作用。在 OA 的发病过程中, NF- κ B 信号通路被激活的概率大大提高。NF- κ B 信号通路激活后会增强促炎基因表达和促炎产物的生成, 加重炎症反应。当 NF- κ B 信号通路被激活后, 体内会出现某些促炎细胞因子如 IL-1 β 、TNF α 等数量明显增加, 继而引起一系列反应, 包括其他炎症介质的释放、抑制软骨细胞增殖和诱导软骨细胞死亡, 这些均会破坏软骨细胞功能和细胞外基质的完整性, 导致软骨损伤, 造成骨代谢-降解信号的不平衡^[10-13]。IL-1 β 诱导的基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 表达的上调, 尤其是 MMP-3 和 MMP-13 的上调, 是造成软骨基质不可逆破坏的重要因素^[14]。此外, 高迁移率族蛋白 B1 与 IL-1 β 共同作用会增强 NF- κ B 的转录活性, 导致促炎性介质和代谢介质的产生, 尤其是 IL-6、IL-8、CC 族趋化因子配体 2 (chemokine C-C motif ligand 2, CCL2)、CCL20、MMPs 转录, 从而诱导滑膜炎和关节破坏^[15]。在内皮细胞和促血管生成细胞中, 缓激肽能激活 NF- κ B 促炎转录因子, 然后反过来又促进各种炎症基因如 IL、趋化因子、环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和 MMPs 的表达^[16]。在 OA 的发病过程中, IL-1、TNF 或 LPS 在滑膜成纤维细胞、软骨细胞、成骨细胞和单核巨噬细胞中特异性诱导转录因子 (epithelium-specific Ets transcription factor 1, ESE-1), 这种诱导依赖于 NF- κ B 家族成员 p50 和 p65 转运到细胞核, 通过亲和力强的 NF- κ B 结合位点反式激活 ESE-1 启动子^[17]。

NF- κ B 也能够配合其他的转录因子如激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1) 发挥功能, 在受 IL-1 或 TNF- α 刺激的滑膜细胞中, AP-1 和 NF- κ B 能同时被激活, OA 患者的滑膜内膜衬是体内 MMPs 产生的区域, 能协同刺激并激活 NF- κ B 和 AP-1, 最终造成骨骼和关节软骨的破坏^[18]。Han 等^[19]研究证明, AP-1 和 NF- κ B 通过依赖 p42/p44 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 和 c-Jun 氨基端激酶 1/2 (c-Jun N-terminal kinase, JNK1/2) 活化, 进而促使 IL-1 β 诱导 MMP-9 表达。NF- κ B 信号转导途径与 p38MAPK 在 OA 的发病过程中也起着重要作用, 软骨和滑膜分泌

的大量炎性细胞因子 IL-1、TNF- α 等可以通过 p38MAPK、NF- κ B 信号转导途径的激活而诱导炎性介质如诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、COX-2 及 MMP-1、MMP-9、MMP-13 等金属蛋白酶的基因表达^[20]。

软骨细胞外基质的主要成分是蛋白聚糖, OA 早期的显著变化之一就是蛋白聚糖酶降解蛋白聚糖。软骨中可以分离出 2 种不同的蛋白聚糖酶, 即蛋白聚糖酶-1 (ADAMTS-4) 和蛋白聚糖酶-2 (ADAMTS-5), 在 ADAMTS5 基因近端启动子 1.4 kb 的区域中, 有 3 个 NF- κ B 结合序: -1,196/-1,187 bp、-896/-887 bp 和 -424/-415 bp, 而 RelA/p65 的核心反应部分是与 -896/-887bp 和 -424/-415bp 特异性结合区域^[21-23]。Kobayashi 等^[24]通过把 Cre 转染到取自 RelA (fl/fl) 老鼠的关节软骨细胞中来剔除 RelA, 发现内源性 ADAMTS-5 的表达能被抑制; 同时在 ATDC5 细胞中, 内源性 ADAMTS-5 表达增加是通过增加 RelA/p65 的表达, 敲除 RelA/p65 的 siRNA 则内源性 ADAMTS-5 表达下降; 这说明在 OA 的发展过程中, 软骨细胞中的 RelA/p65 是 ADAMTS-5 转录的一个非常高效的活化剂。Tomita 等^[25]应用反义核糖核酸技术阻断 NF- κ B 的转录活性, 可以减轻关节炎的炎症。陈连旭等^[26]通过在关节内抑制 NF- κ B p65 的表达来降低 NF- κ B 的转录活性, 进而降低关节内 IL-1 β 和 TNF- α 的表达, 从而可以显著降低关节软骨的退变和缓解滑膜炎。

2.2 NF- κ B 核移位在 OA 炎症反应中的作用 OA 的病理特征是滑膜及软骨细胞持续性产生促炎细胞因子以及造成软骨的不可逆破坏。当细胞外刺激物如病毒、炎症细胞因子等诱导抑制性亚基 (I κ B 家族的一个成员) 磷酸化并发生降解, 使处于非活性状态的 NF- κ B 与 I κ B 解离, 激活的聚合物能够迁移到细胞核, 然后识别能引起关节炎和组织破坏的基因启动子区域, 并与这些区域中特定的 DNA 结合位点结合, 调节诱导促炎基因表达, 包括 iNOS、IL、TNF 等靶基因发生转录并表达。

关节损伤和滑膜炎继发于局部促炎细胞因子 (IL-1 β 和 TNF α)、蛋白水解活性酶和促炎活性酶增加, 而在软骨细胞和滑膜中, 这些蛋白出现表达增强均与 NF- κ B 核转位相关^[27]。软骨细胞中 IL-1 是通过激活 NF- κ B 和 AP-1 核移位来实现诱导 MMP-

3、MMP-13、COX-2、NOS-2、IL-1 β 和 TNF- α 的表达增加。Zhong 等^[28] 研究证明了 IL-1 β 会增加 I κ B α 的降解,促进 NF- κ B p65 从细胞质到细胞核的核移位,结合到如 MMPs 和 iNOS 的靶基因启动子区域。通过伏力诺他治疗 OA,能够抑制 I κ B α 降解,从而减少 NF- κ B p65 的核转位。在 IL-1 β 信号中,NF- κ B 被认为是在细胞核内主要的转录调节因子;软骨细胞经 IL-1 β 处理后 NF- κ B 核移位增强,且淋巴样增强因子-1 表达上调;用 NF- κ B 移位抑制剂 SN-50 治疗后,IL-1 β 诱导的淋巴样增强因子-1 mRNA 表达水平减少 85%,且淋巴样增强因子-1 蛋白表达也下降^[29]。

OA 局部损伤能够产生纤连蛋白片段,而纤连蛋白片段通过结合软骨细胞中 α 5 β 1 整合素受体,激活蛋白激酶 C、富含脯氨酸的蛋白酪氨酸激酶、细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular-signal regulated kinase, ERK1/2)、p38MAPK 和 c-Jun 氨基末端激酶,从而增加软骨细胞,使滑膜巨噬细胞和滑膜细胞中 NF- κ B 的核转位,最终导致 MMP-3 和 MMP-1 的表达增强,促使软骨破坏^[26,30]。硫酸软骨素 (chondroitin sulfate, CS) 及其双糖可能通过减少 ERK1/2、p38MAPK 和 c-Jun 氨基末端激酶的活化来降低 NF- κ B 的核移位。另外,CS 二糖 Δ di-6S 能减少滑膜细胞中 67% 的 IL-1 β 诱导的 NF- κ B 核转位^[31]。

3 基于 NF- κ B 治疗 OA 的药物研究

治疗 OA 的药物主要有非甾体抗炎药和皮质类固醇,如糖皮质激素、阿司匹林、水杨酸钠和柳氮磺胺吡啶,这些药物均是 NF- κ B 活性抑制剂,然而这些药只能缓解疼痛,并不能够抑制软骨破坏或抑制疾病的进一步发展,而且还有不同程度的胃肠道不良反应^[32-33]。随着人们对 NF- κ B 的深入研究,采用相关药物尤其是中药抑制 NF- κ B 活化进行抗炎性治疗的研究取得了一定的成就。

OA 最明显的变化之一是晚期糖化终产物 (advanced glycation end products, AGEs) 积聚,导致软骨的硬度大幅增加,软骨的机械性能变差。Yang 等^[34] 研究认为,姜黄素能通过抑制 κ B α 磷酸化、I- κ B α 降解和 p65 核转位,抑制 NF- κ B 激活,显著减少 AGEs 刺激所引起的 TNF- α 和 MMP-13mRNA 表达增加。Ying 等^[35] 研究结果显示,胡椒碱通过抑制细胞质中 I κ B α 降解,抑制 NF- κ B 活化,进而抑制前列腺素 E2

和一氧化氮的产生,显著减少 IL-1 β 诱导的 MMP-3、MMP-13、iNOS 和 COX-2 的基因及其产物表达。Largo 等^[36] 研究结果表明,在人软骨细胞的细胞质和它们的亚单位 p50 和 p65 核转移中,氨基葡萄糖能阻止 I κ B α 的降解,抑制 IL-1 β 诱导的 NF- κ B 活化;此外,用氨基葡萄糖对人软骨细胞的预培养能有效抑制在 OA 发病机制中起关键作用的 NF- κ B 的控制蛋白——COX-2 的表达与合成,但是氨基葡萄糖不会改变 IL-1 β 诱导的 AP-1 的结合及其表达。Ownby 等^[37] 研究认为,人参皂甙 Rb1 能通过抑制 NF- κ B 活性,下调诱导一氧化氮合成酶合成表达,从而抑制 IL-1 β 诱导的一氧化氮产物生成。研究证明鳄梨/大豆皂化物与儿茶素没食子酸盐组合能通过阻断 NF- κ B 信号通路,抑制细胞因子诱导的 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、COX-2、IL-8、TNF、IL-1、IL-32 的基因表达^[38-39]。Akhtar 等^[39] 研究结果显示,钩藤提取物和氨基酸混合对软骨细胞中 NF- κ B 的活性具有很强的抑制作用,而且还具有保护软骨和抗炎作用,能使软骨基因表达从分解代谢向合成代谢和再生方向转变。Toegel 等^[40] 发现苏木提取物通过废除 NF- κ B (p65/p50) 驱动的 MMP-13 启动子活化,能够显著抑制 IL-1 β 介导 MMP-13mRNA 和蛋白质水平上调;此外,软骨细胞在苏木提取物作用下,IL-1 β 诱导的 MMP-1、MMP-3、MMP-7 和 MMP-9 的 mRNA 表达水平均下降。

4 小 结

在 OA 的发生、发展过程中,NF- κ B 充当了重要角色,与慢性炎症的发生、发展机制有着密切的关系。因此,研究 NF- κ B 信号转导途径在 OA 炎症发病机制中的作用,不仅有利于阐明 OA 炎症的发病机制,也为临床治疗 OA 提供新的思路。

5 参考文献

- [1] Sen R, Baltimore D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein NF-kappa B by a posttranslational mechanism[J]. Cell, 1986, 47(6): 921-928.
- [2] 张焱, 张文, 曾小峰, 等. CD154 (CD40L) 诱导人 Ramos B 淋巴细胞株中转录因子 NF- κ B 活化研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2004, 24(9): 5-8.
- [3] Tak PP, Firestein GS. NF-KappaB: a key role in inflammatory diseases[J]. J Clin Invest, 2001, 107(1): 7-11.
- [4] Baldwin AS. Series introduction: the transcription factor NF-kappaB and human disease[J]. J Clin Invest, 2001, 107

- (1): 3 – 6.
- [5] Roman – Blas JA, Jimenez SA. NF – kappaB as a potential therapeutic target in osteoarthritis and rheumatoid arthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14(9): 839 – 848.
 - [6] Chen ZJ, Parent L, Maniatis T. Site – specific phosphorylation of IkappaBalpha by a novel ubiquitination – dependent protein kinase activity [J]. *Cell*, 1996, 84(6): 853 – 862.
 - [7] Lee FS, Hagler J, Chen ZJ, et al. Activation of the IkappaB kinase complex by MEKK1, a kinase of the JNK pathway [J]. *Cell*, 1997, 88(2): 213 – 222.
 - [8] Largo R, Alvarez – Soria MA, Díez – Ortego I, et al. Glucosamine inhibits IL – 1 – induced NFkappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2003, 11(4): 290 – 298.
 - [9] Li Q, Estepa G, Memet S, et al. Complete lack of NF – kappaB activity in IKK1 and IKK2 double – deficient mice; additional defect in neurulation [J]. *Genes Dev*, 2000, 14(14): 1729 – 1733.
 - [10] Beg AA, Baltimore D. An essential role for NF – kappaB in preventing TNF – alpha – induced cell death [J]. *Science*, 1996, 274(5288): 782 – 784.
 - [11] Terzuoli E, Meini S, Cucchi P, et al. Antagonism of bradykinin B2 receptor prevents inflammatory responses in human endothelial cells by quenching the NF – kappaB pathway activation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): 84358.
 - [12] Toegel S, Wu SQ, Otero M, et al. Caesalpinia sappan extract inhibits IL1beta – mediated overexpression of matrix metalloproteinases in human chondrocytes [J]. *Genes Nutr*, 2012, 7(2): 307 – 318.
 - [13] Lotz M. Cytokines in cartilage injury and repair [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2001, 391(391 Suppl): 108 – 115.
 - [14] Vincenti MP, Brinckerhoff CE. Early response genes induced in chondrocytes stimulated with the inflammatory cytokine interleukin – 1beta [J]. *Arthritis Res*, 2001, 3(6): 381 – 388.
 - [15] Chen J, Crawford R, Xiao Y. Vertical inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway for the treatment of osteoarthritis [J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(2): 245 – 249.
 - [16] García – Arandis I, Guillén MI, Gomar F, et al. High mobility group box 1 potentiates the pro – inflammatory effects of interleukin – 1beta in osteoarthritic synoviocytes [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(4): R165.
 - [17] Terzuoli E, Meini S, Cucchi P, et al. Antagonism of bradykinin B2 receptor prevents inflammatory responses in human endothelial cells by quenching the NF – kappaB pathway activation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): 84358.
 - [18] Grall F, GU X, Tan L, et al. Responses to the proinflammatory cytokines Interleukin – 1 and tumor necrosis factor in cells derived from rheumatoid synovium and other joint tissues involve nuclear factor kappaB – mediated induction of the Ets [J]. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 48, No. 5, May 2003, pp1249 – 1260.
 - [19] Han Z, Boyle DL, Manning AM, et al. AP – 1 and NF – kappaB regulation in rheumatoid arthritis and murine collagen – induced arthritis [J]. *Autoimmunity*, 1998, 28(4): 197 – 208.
 - [20] Tseng HC, Lee IT, Lin CC, et al. IL – 1beta promotes corneal epithelial cell migration by increasing MMP – 9 expression through NF – kappaB – and AP – 1 – dependent pathways [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): 57955.
 - [21] Kapoor M, Martel – Pelletier J, Lajeunesse D, et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7(1): 33 – 42.
 - [22] Verma P, Dalal K. ADAMTS – 4 and ADAMTS – 5: key enzymes in osteoarthritis [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(12): 3507 – 3514.
 - [23] Brophy RH, Rai MF, Zhang Z, et al. Molecular analysis of age and sex – related gene expression in meniscal tears with and without a concomitant anterior cruciate ligament tear [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2012, 94(5): 385 – 393.
 - [24] Kobayashi H, Hirata M, Saito T, et al. Transcriptional induction of ADAMTS5 protein by nuclear factor – kappaB (NF – kappaB) family member RelA/p65 in chondrocytes during osteoarthritis development [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(40): 28620 – 28629.
 - [25] Tomita T, Takeuchi E, Tomita N, et al. Suppressed severity of collagen – induced arthritis by in vivo transfection of nuclear factor kappaB decoy oligodeoxynucleotides as a gene therapy [J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(1): 2532 – 2542.
 - [26] 陈连旭, 于长隆. 腺病毒介导核因子 kappaB65 特异性小干扰 RNA 抑制骨关节炎 [J]. *中国组织工程研究*, 2012(46): 8551 – 8555.
 - [27] Iovu M, Dumais G, du Souich P. Anti – inflammatory activity of chondroitin sulfate [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16 suppl 3: 14 – 18.
 - [28] Zhong HM, Ding QH, Chen WP, et al. Vorinostat, a HDAC inhibitor, showed anti – osteoarthritic activities through inhibition of iNOS and MMP expression, p38 and ERK phosphorylation and blocking NF – kappaB nuclear translocation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 17(2): 329 – 335.

- chilles tendon ruptures [J]. *Foot Ankle Int*, 2005, 26 (4) : 286 – 290.
- [24] Karabinas PK, Benetos IS, Lampropoulou – Adamidou K, et al. Percutaneous versus open repair of acute Achilles tendon ruptures [J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2014, 24 (4) : 607 – 613.
- [25] Rosso C, Vavken P, Polzer C, et al. Long – term outcomes of muscle volume and Achilles tendon length after Achilles tendon ruptures [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2013, 21 (6) : 1369 – 1377.
- [26] Chen Z, Wei JS, Hou ZY, et al. Application of internal fixation of steel – wire limited loop in early Achilles tendon rupture [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2013, 6 (11) : 902 – 907.
- [27] Boyer MI, Goldfarb CA, Gelberman RH. Recent progress in flexor tendon healing. The modulation of tendon healing with rehabilitation variables [J]. *J Hand Ther*, 2005, 18 (2) : 80 – 85.
- [28] Lyras DN, Kazakos K, Verettas D, et al. The influence of platelet – rich plasma on angiogenesis during the early phase of tendon healing [J]. *Foot Ankle Int*, 2009, 30 (11) : 1101 – 1106.
- [29] Abrahamsson SO, Lohmander S. Differential effects of insulin – like growth factor – I on matrix and DNA synthesis in various regions and types of rabbit tendons [J]. *J Orthop Res*, 1996, 14 (3) : 370 – 376.
- [30] Majewski M, Porter RM, Betz OB, et al. Improvement of tendon repair using muscle grafts transduced with TGF – β 1 cDNA [J]. *Eur Cell Mater*, 2012, 23 : 94 – 101.
- [31] Chen L, Dong SW, Tao X, et al. Autologous platelet – rich clot releasate stimulates proliferation and inhibits differentiation of adult rat tendon stem cells towards nontenocyte lineages [J]. *J Int Med Res*, 2012, 40 (4) : 1399 – 1409.
- [32] 姜苗苗, 谭勇海, 李佳林, 等. 局部注射血小板源性生长因子对大鼠跟腱末端病组织结构的影响 [J]. *中医正骨*, 2013, 25 (2) : 8 – 12.
- [33] Chen X, Yin Z, Chen JL, et al. Scleraxis overexpressed human embryonic stem cell – derived mesenchymal stem cells for tissue engineering with knitted Silk – collagen scaffold [J]. *Tissue Eng Part A*, 2014, 20 (11 – 12) : 1583 – 1592.
- (2014-11-27 收稿 2015-01-05 修回)
- (上接第 43 页)
- [29] Yun K, Choi YD, Nam JH, et al. NF – kappaB regulates Lef1 gene expression in chondrocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 357 (3) : 589 – 595.
- [30] Loeser RF, Yammani RR, Carlson CS, et al. Articular chondrocytes express the receptor for advanced glycation end products; Potential role in osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52 (8) : 2376 – 2385.
- [31] Alvarez – Soria MA, Largo R, Calvo E, et al. Differential anticatabolic profile of glucosamine sulfate versus other anti – osteoarthritic drugs on human osteoarthritic chondrocytes and synovial fibroblast in culture [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2005, 13 : 153.
- [32] Khan M, Fraser A. Cox – 2 inhibitors and the risk of cardiovascular thrombotic events [J]. *Ir Med J*, 2012, 105 (4) : 119 – 121.
- [33] Fendrick AM, Greenberg BP. A review of the benefits and risks of nonsteroidal anti – inflammatory drugs in the management of mild – to – moderate osteoarthritis [J]. *Osteopath Med Prim Care*, 2009, 3 : 1.
- [34] Yang Q, Wu S, Mao X, et al. Inhibition effect of curcumin on TNF – α and MMP – 13 expression induced by advanced glycation end products in chondrocytes [J]. *Pharmacology*, 2013, 91 (1 – 2) : 77 – 85.
- [35] Ying X, Chen X, Cheng S, et al. Piperine inhibits IL – β induced expression of inflammatory mediators in human osteoarthritis chondrocyte [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 17 (2) : 293 – 299.
- [36] Largo R, Alvarez Soria MA, Díez – Ortego I, et al. Glucosamine inhibits IL – 1 β – induced NF – kappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2003, 11 (4) : 290 – 298.
- [37] Ownby SL, Fortuno LV, Au AY, et al. Expression of pro – inflammatory mediators is inhibited by an avocado/soybean unsaponifiables and epigallocatechin gallate combination [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2014, 11 (1) : 8.
- [38] Zhu T, Zhang L, Ling S, et al. Scropolioside B inhibits IL – 1 β and cytokines expression through NF – κ B and inflammasome NLRP3 pathways [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, (卷期缺失) : 819053.
- [39] Akhtar N, Miller MJ, Haqqi TM. Effect of a Herbal – Leucine mix on the IL – 1 β – induced cartilage degradation and inflammatory gene expression in human chondrocytes [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2011, 11 : 66.
- [40] Toegel S, Wu SQ, Otero M, et al. Caesalpinia sappan extract inhibits IL1 β – mediated overexpression of matrix metalloproteinases in human chondrocytes [J]. *Genes Nutr*, 2012, 7 (2) : 307 – 318.
- (2015-01-28 收稿 2015-03-02 修回)