

· 综述 ·

骨膜蛋白在创伤性关节炎软骨损伤中的作用[△]

李梓瑶¹, 徐博¹, 薛云², 李旭升^{1, 2*}

(1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃兰州 730050; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院骨科中心, 甘肃兰州 730050)

摘要: 创伤性关节炎是最常见和最典型的继发性关节炎。目前多项体外及体内实验研究证明, 骨膜蛋白在损伤后软骨基质中的表达增加, 并导致创伤性关节炎的发展和进展。骨膜蛋白可以与软骨细胞外基质相互作用, 作为多条信号通路的上游因子影响软骨细胞外基质的代谢。与原发性骨关节炎相比, 创伤性关节炎的性质和时间通常是已知的, 因此提供了一个独特的窗口, 对疾病进行干预。但目前手术治疗并未降低创伤性关节炎的发病率。因此通过对骨膜蛋白在创伤性关节炎发生发展中的作用机制深入研究, 有助于为创伤性关节炎的治疗提供新的方法。

关键词: 骨膜蛋白, 创伤性关节炎, 软骨损伤

中图分类号: R684.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2023) 09-0823-05

Role of periostin in cartilage damage in posttraumatic osteoarthritis // LI Zi-yao¹, XU Bo¹, XUE Yun², LI Xu-sheng^{1,2}. 1. The Second College of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730050, China; 2. Orthopedic Center, 940th Hospital, Joint Logistic Support Force of PLA, Lanzhou 730050, China

Abstract: Posttraumatic arthritis is the most common and typical secondary arthritis. A number of experimental studies in vitro and in vivo have demonstrated that the expression of periostin in the cartilage matrix after injury increases and leads to the development and progression of posttraumatic arthritis. The periostin interacts with the extracellular matrix of chondrocytes as upstream factors of multiple signaling pathways to affect the metabolism of the extracellular matrix of chondrocytes. In contrast to primary osteoarthritis, the nature and timing of posttraumatic arthritis are often known, and thus provide a unique window for intervention in the disease. However, surgical treatment has not reduced the incidence of traumatic arthritis. Therefore, in-depth researches on the mechanism of periostin playing in the occurrence and development of posttraumatic arthritis might be helpful to provide a new approach for the treatment of posttraumatic arthritis.

Key words: periostin, posttraumatic arthritis, cartilage damage

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是以关节软骨退变、软骨下骨重塑、骨赘形成、滑膜炎为主要特征的退行性疾病。OA 有两种类型: 即以随着年龄的增长而逐渐发生的, 但没有特定原因的原发性 OA; 还有由某些疾病引起的, 如关节损伤、自身免疫性、炎症性关节炎和先天性关节畸形所致的继发性 OA。创伤性关节炎 (posttraumatic osteoarthritis, PTOA) 是最常见和最典型的继发性 OA, 软骨或韧带的损伤是最常见的致病原因。骨膜蛋白 (periostin, POSTN) 作为一种细胞外基质蛋白, 已被确认具有调节功能而非结构功能^[1]。可以通过多种信号通路调节创伤后关节软骨细胞外基质的代谢。在相关临床研究中, 已发现 OA 患者的 POSTN 表达是上调的^[2-5], 并已被确定为

关节软骨中的相关基因^[6-8]。因此, 探讨 POSTN 在 PTOA 中的作用机制有利于为 PTOA 的治疗提供新思路。现就 POSTN 在 PTOA 软骨损伤中的作用机制相关研究综述如下。

1 PTOA 概述

1.1 PTOA 流行病学与治疗现状

与 OA 相同, PTOA 常发生于负重关节 (髋关节、膝关节或踝关节), 约占所有 OA 病例的 12%。发病人群特别偏向于最有可能遭受严重关节损伤的年龄组, 即中青年人群^[9]。22%~50% 的患者在急性膝关节创伤后的短短几年内出现 PTOA 的临床症状, 而

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2023.09.11

[△]基金项目: 甘肃省自然科学基金项目 (编号: 21JR7RA003); 兰州市人才创新创业项目 (编号: 2019-RC-65)

作者简介: 李梓瑶, 硕士研究生, 研究方向: 骨与关节损伤, (电话) 18629201204, (电子信箱) liziyao1204@126.com

* 通信作者: 李旭升, (电话) 13993190677, (电子信箱) lixush1968@sina.com

关节损伤引发的分子变化，导致受伤部位在 10~15 年后进展为 PTOA^[10, 11]。近年来，尽管关节内骨折和韧带重建的外科手术方法取得了进步，但 PTOA 的发生率并没有下降，这表明单靠手术治疗是不够的，需要额外的新策略来预防 PTOA^[11-13]。在 PTOA 中，受伤的性质和时间通常是已知的，因此在受伤后立即进行有效的临床干预，进行疾病调节治疗，有可能防止 PTOA 的发生发展^[10, 14]。

1.2 PTOA 的关节软骨代谢

软骨的平衡是由软骨细胞的新陈代谢和分解代谢之间的调节来维持的。软骨细胞是关节软骨中唯一的细胞类型，是关节软骨细胞外基质合成的唯一来源^[15]。PTOA 的发病机制可造成关节软骨的退化和破坏，并导致关节功能的显著损害和日常生活中的活动受限。急性创伤的关节是发生软骨细胞凋亡的理想微环境，最初的损伤会导致关节的永久性结构变化，从而导致软骨的异常负荷，进一步促成 PTOA 的进展^[16, 17]。Lee 等^[18]的一项体外共同培养研究表明，在有关节囊的情况下，软骨的机械性损伤使软骨细胞的代谢转向促进代谢的途径，这一转变可能导致基质降解。此外，急性机械创伤也会导致软骨细胞死亡。除了机械损伤外，在最初损伤后的几天里，关节内促炎症细胞因子的水平会突然增加，如 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 。这些细胞因子可以扩散到软骨中，引起细胞外基质水解酶活性的上调，导致软骨细胞外基质的多种大分子被基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases, MMPs）和聚蛋白多糖酶（aggrecanases）降解^[19-21]。

2 POSTN 在 PTOA 软骨细胞外基质中的表达变化

骨膜蛋白又称成骨细胞特异性因子-2（osteoblast-specific factor 2, OSF-2），是一种分子量为 90 kDa 的分泌型细胞外基质蛋白^[22, 23]。由 1 个 N 端分泌信号肽、1 个富含半胱氨酸的结构域、4 个内部同源重复序列和 1 个 C 端亲水结构域组成^[22, 24]。正是由于这种特殊的多域结构，POSTN 可以帮助细胞外基质（extracellular matrix, ECM）蛋白组装成高度复杂的细胞外网络结构。因此，POSTN 的多域结构是其在 ECM 环境中发挥支架作用的基础^[25]。而软骨细胞介导的 ECM 的产生、组装和周转是维持软骨内环境平衡所必需的。POSTN 可与软骨细胞相互作用，促进细胞增殖和存活、迁移和转移。目前已知的 POSTN 剪接变体都是由蛋白质编码，且具有调节

功能而不是结构功能。其中异构体 1 和 8 在软骨细胞中明显高表达，而其他异构体主要在前交叉韧带祖细胞中表达。这表明，不同的剪接变体在不同组织和提取的细胞中可能有部分重叠的功能^[26]。在内侧半月板失稳或前交叉韧带切断/部分内侧半月板切除等动物模型中，POSTN 在小鼠膝关节损伤后软骨基质中的表达增加，并导致 PTOA 的发展和进展^[6, 27, 28]。免疫定位研究进一步显示，POSTN 可在侵蚀面层的软骨细胞及其外围基质中检测到，特别是在变性软骨的裂隙附近^[3, 6]。

3 POSTN 在 PTOA 软骨损伤中的作用机制

3.1 POSTN 对 NF- κ B 信号通路的影响

NF- κ B（nuclear factor- κ B）分子是个普遍表达的转录因子家族，可参与免疫、应激反应、炎症性疾病、细胞增殖和细胞死亡^[29]。关节软骨细胞在其表面表达机械感受器、细胞因子受体、TNF-R 和 TL-R。这些受体被纤维蛋白片段、机械压力、老化因素或促炎症介质，如 TNF- α 或 IL-1 激活，导致 NF- κ B 信号通路的诱导^[30]。NF- κ B 转录因子引起许多降解酶的分泌，包括 MMPs 和“具有血栓软骨素结构的分解酶和金属蛋白酶域”（ADAMTS）ADAMTS 4 和 ADAMTS 5，导致关节软骨破裂^[31]。此外，OA 软骨细胞表达各种 NF- κ B 介导的分解细胞因子和趋化因子，如 TNF- α 、IL-1、IL-6、NF- κ B（RANK）配体的受体激活剂（RANKL）和 IL-8，增加 MMPs 的产生，减少胶原和蛋白多糖的合成，在一个正反馈回路中起作用，增强 NF- κ B 激活^[21, 32]。

根据 Tajika^[33] 研究，POSTN 与细胞表面的受体 α v 整合素结合，从而介导 MMPs 的上调所导致软骨基质的降解。在正常的软骨细胞中，p65 处于失活状态^[34]。目前已有研究表明，通过免疫组化染色检测，在 OA 软骨细胞中检测到作为 NF- κ B 信号成分的 p65。虽然 p65 在对照组软骨细胞中有核定位，但 POSTN 刺激的软骨细胞在其细胞核中显示出更强的信号^[3]。这表明 NF- κ B 途径的激活是通过 p65 的核转位来确定的。在 Chijimatsu 等^[3] 的研究中，NF- κ B 信号已被证明是由 POSTN 诱导的下游信号，认为 POSTN 可以激活 NF- κ B 信号通路，进而上调炎症细胞因子和 MMPs。目前一些体外数据显示，POSTN 在软骨细胞中的功能获得可以增加 MMP-13 的表达。相反，POSTN 的功能缺失则减少了 IL-1 诱导的 MMP-13 的表达^[6, 27]。POSTN 以剂量和时间依赖的

方式诱导白细胞介素 (IL) -6、IL-8、基质金属蛋白酶 (MMP) -1、MMP-3、MMP-13 和一氧化氮合酶-2 (NOS2)、ADAMTS5 的表达^[3, 35]。

在 Fan 等^[35]的关于颞下颌关节骨关节炎的体外研究中,发现通过添加外源性骨膜蛋白重组蛋白可以有效激活 NF- κ B 信号通路。同时也验证了骨膜蛋白对软骨细胞 NF- κ B 信号通路的影响,即 POSTN 可以诱导 I κ B α 的磷酸化及其随后的降解—总 I κ B α 水平下调, p-I κ B α 水平上调。导致随之而来的 p65 核转位和随后诱导 ADAMTS5 的表达。然而 ADAMTS5 不利于软骨细胞外基质的生成,当 POSTN 在外源 POSTN 重组蛋白的作用下过表达时,ADAMTS5 在软骨细胞中的表达显著上调。此外, BAY 11-7082 以剂量依赖性方式抑制 POSTN 诱导的 ADAMTS5 的上调。

而 NF- κ B 抑制剂不仅抑制 POSTN 诱导的炎症细胞因子的上调,还抑制了 NOS2、MMP1、MMP3 和 MMP13 的上调。已知 NOS2 和 MMPs 是由炎症细胞因子通过 NF- κ B 信号在人类软骨细胞中诱导的。此外,通过抑制 I κ B 磷酸化来抑制 NF- κ B 信号转导的 BAY11-7082 以剂量依赖的方式抑制 POSTN 诱导的 MMP1、MMP3、MMP13、IL6、IL8 和 NOS2 的表达^[3]。

目前已有 POSTN 敲除对 PTOA 体内治疗效果的研究^[10],POSTN 敲除可以抑制来自 OA 患者的软骨细胞和实验性 PTOA 小鼠模型中 MMP-13 的表达。也明显抑制了 ADAMTS-4 和 IL-1 的表达,表明关节内 POSTN siRNA 纳米复合物代表了一种有前途的临床方法,可以延迟或减轻 PTOA 的发展。此外,说明 POSTN 敲除抑制了 NF- κ B 的活性,这是牵涉到 OA 发展的经典途径。

3.2 POSTN 对 Wnt- β -catenin 信号通路的影响

间充质干细胞的成骨细胞分化是由 Wnt- β -catenin 信号 (经典 Wnt 途径) 决定的。因此,在缺乏 β -catenin 的情况下,这些干细胞不会分化为成熟的成骨细胞,而是分化为软骨细胞^[36, 37]。骨骼中典型的 Wnt 途径的调节是由受体抑制剂的产生来引导的,如 sclerostin,由骨细胞在机械负荷下产生。在骨组织中,POSTN 也可以直接与 sclerostin 作用,以降低其活性。这种调节可能是通过抑制 Wnt- β -catenin 信号通路的其他调节因子和减少 β -catenin 的降解来实现的^[21, 38]。同时,软骨下骨的僵化可能导致软骨到骨的无效负荷转移。这被认为是软骨损伤的一个可能来源,并可能解释在过度负荷下 OA 的加剧^[39]。因此,POSTN 也可能通过 sclerostin-Wnt 信号

传导扰乱软骨下的骨质而诱发软骨的退化。

目前,小鼠 OA 模型和人类 OA 软骨中都观察到 Wnt 目标基因 (WISP1) 的表达增加^[40]。Attur^[28] 的研究支持 POSTN 通过激活典型的 Wnt 途径和下游诱导 MMP-13 和 ADAMTS4 的表达来促进胶原蛋白和蛋白多糖的降解。而 Wnt/ β -catenin 信号传导途径的抑制剂 CCT031374 氢溴酸盐可抑制由 POSTN 诱导的 MMP-13 表达。这说明 POSTN 在 OA 中通过上调 MMP-13 来促进软骨变性的作用,以应对损伤。而 POSTN 诱导的 MMP13 的上调需要与盘状结构域受体 1 (DDR1) 相互作用并激活^[6, 28]。

盘状结构域受体 (discoidin domain receptor, DDRs),可在哺乳动物体内广泛表达。DDR1 和 DDR2 都为非整合胶原蛋白受体,是受体酪氨酸激酶家族成员。目前的研究显示 POSTN 与 DDR1 相互作用,DDR2 可激活软骨细胞中 MMP-13 的表达,即 DDR1 和 DDR2 都与胶原蛋白结合。在与胶原蛋白结合后,DDR1 二聚体,酪氨酸残基的自磷酸化和下游信号通路的激活,包括 p38、ERK1/2 和 JNK MAP 激酶,以及 PI3 激酶-AKT 和 Wnt/ β -catenin 信号。DDR1 - β -catenin 介导软骨细胞中的 POSTN 信号传导,抑制 Wnt 信号传导途径可以阻断 POSTN 诱导 OA 软骨细胞中 MMP-13 的表达^[6, 28]。

通过对磷酸化的 DDR1 和 AKT 以及总的 β -catenin 的 Western 印迹分析显示, Han 等^[41] 使用 POSTN (5 μ g/ml) 处理人 OA 软骨细胞诱导 DDR1 和 AKT 的磷酸化,并以时间依赖的方式增加 β -catenin 水平。此外,DDR1 抑制剂 7 rh 阻断了 POSTN 对 AKT 磷酸化的诱导,并降低了 β -catenin 水平,证明 POSTN 对 DDR1 的激活导致了人软骨细胞中 β -catenin 的信号传导和 MMP-13 的表达。这表明共同免疫沉淀实验显示 POSTN 与 DDR1 有关联,但与 DDR2 没有关联;人类软骨细胞暴露于 POSTN 可以诱导 DDR1 的磷酸化,但不能诱导 DDR2 的磷酸化;periostin-DDR1 相互作用导致 AKT 激活和 β -catenin 水平增加。说明 POSTN 对 MMP-13 表达的影响需要与 DDR1 相互作用,并激活 Wnt/ β -catenin 信号通路。POSTN 激活 Wnt/ β -catenin 信号,Wnt 信号抑制剂 CCT031374 氢溴酸盐能阻断 β -catenin 的稳定,可以消除 POSTN 对人软骨细胞中 MMP-13 表达的诱导。DDR1 抑制剂 7rh 也阻断了 POSTN 诱导的 MMP-13 上调,以及 AKT 磷酸化和 β -catenin 稳定化^[41]。这些发现表明,POSTN-DDR1 信号是由 β -catenin 稳定介导的,因此也是由典型的 Wnt 信号介

导的。

4 小 结

POSTN 所介导的软骨变性的机制可能与 NF- κ B 和 Wnt 信号传导有关。MMP-13 的上调需要与 DDR1 相互作用并激活，DDR1 通过 AKT-Wnt/ β -catenin 途径发出信号。因此，通过 DDR1 抑制 POSTN 的信号传递，可以为 OA 提供治疗机会。关节内 POSTN siRNA 纳米复合物代表了一种有疗效的临床方法，可以延迟或减轻 PTOA 的发展。在 PTOA 中，创伤的性质和时间通常是已知的，因此提供了准确的窗口，对疾病进行干预治疗。POSTN 缺失能保护关节免受软骨变性和骨质改变的影响，这说明抗 POSTN 疗法可能对治疗及预防 PTOA 有作用。深入研究 POSTN 介导的引起关节软骨变性所涉及的信号通路和基因，可为 PTOA 的预防与治疗相关研究提供新的研究思路。

参考文献

- [1] Conway SJ, Izuhara K, Kudo Y, et al. The role of periostin in tissue remodeling across health and disease [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71 (7): 1279-1288.
- [2] Honsawek S, Wilairatana V, Udomsinprasert W, et al. Association of plasma and synovial fluid periostin with radiographic knee osteoarthritis: Cross-sectional study [J]. *Joint Bone Spine*, 2015, 82 (5): 352-355.
- [3] Chijimatsu R, Kunugiza Y, Taniyama Y, et al. Expression and pathological effects of periostin in human osteoarthritis cartilage [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2015, 16: 215.
- [4] Lourido L, Calamia V, Mateos J, et al. Quantitative proteomic profiling of human articular cartilage degradation in osteoarthritis [J]. *J Proteome Res*, 2014, 13 (12): 6096-6106.
- [5] Rousseau JC, Sornay-Rendu E, Bertholon C, et al. Serum periostin is associated with prevalent knee osteoarthritis and disease incidence/progression in women: the OFELY study [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23 (10): 1736-1742.
- [6] Attur M, Yang Q, Shimada K, et al. Elevated expression of periostin in human osteoarthritic cartilage and its potential role in matrix degradation via matrix metalloproteinase-13 [J]. *FASEB J*, 2015, 29 (10): 4107-4121.
- [7] Chou CH, Wu CC, Song IW, et al. Genome-wide expression profiles of subchondral bone in osteoarthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15 (6): R190.
- [8] Loeser RF, Olex AL, McNulty MA, et al. Microarray analysis reveals age-related differences in gene expression during the development of osteoarthritis in mice [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64 (3): 705-717.
- [9] Brown TD, Johnston RC, Saltzman CL, et al. Posttraumatic osteoarthritis: a first estimate of incidence, prevalence, and burden of disease [J]. *J Orthop Trauma*, 2006, 20 (10): 739-744.
- [10] Duan X, Cai L, Pham C, et al. Amelioration of posttraumatic osteoarthritis in mice using intraarticular silencing of periostin via nanoparticle-based small interfering RNA [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73 (12): 2249-2260.
- [11] Marsh JL, Buckwalter J, Gelberman R, et al. Articular fractures: does an anatomic reduction really change the result [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2002, 84 (7): 1259-1271.
- [12] McKinley TO, Borrelli JJ, D'Lima DD, et al. Basic science of intra-articular fractures and posttraumatic osteoarthritis [J]. *J Orthop Trauma*, 2010, 24 (9): 567-570.
- [13] Cinque ME, Dorman GJ, Chahla J, et al. High rates of osteoarthritis develop after anterior cruciate ligament surgery: an analysis of 4108 patients [J]. *Am J Sports Med*, 2018, 46 (8): 2011-2019.
- [14] Krishnan Y, Grodzinsky AJ. Cartilage diseases [J]. *Matrix Biol*, 2018, 71-72: 51-69.
- [15] 刘帅, 白伦浩. 转化生长因子超家族在骨性关节炎软骨细胞退变中的作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (2): 140-144.
- [16] Kim HT, Lo MY, Pillarisetty R. Chondrocyte apoptosis following intraarticular fracture in humans [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2002, 10 (9): 747-749.
- [17] Stiebel M, Miller LE, Block JE. Post-traumatic knee osteoarthritis in the young patient: therapeutic dilemmas and emerging technologies [J]. *Open Access J SportsMed*, 2014, 5: 73-79.
- [18] Lee JH, Fitzgerald JB, Dimicco MA, et al. Co-culture of mechanically injured cartilage with joint capsule tissue alters chondrocyte expression patterns and increases ADAMTS5 production [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2009, 489 (1-2): 118-126.
- [19] Sward P, Frobell R, Englund M, et al. Cartilage and bone markers and inflammatory cytokines are increased in synovial fluid in the acute phase of knee injury (hemarthrosis) - A cross-sectional analysis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, 20 (11): 1302-1308.
- [20] Yamamoto K, Okano H, Miyagawa W, et al. MMP-13 is constitutively produced in human chondrocytes and co-endocytosed with ADAMTS-5 and TIMP-3 by the endocytic receptor LRP1 [J]. *Matrix Biology*, 2016, 56: 57-73.
- [21] 黄威, 尹宗生. 炎症与骨关节炎软骨退变 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27 (5): 448-452.
- [22] Horiuchi K, Amizuka N, Takeshita S, et al. Identification and characterization of a novel protein, periostin, with restricted expression to periosteum and periodontal ligament and increased expression by transforming growth factor beta [J]. *J Bone Miner Res*, 1999, 14 (7): 1239-1249.
- [23] Couto DL, Wu JH, Monette A, et al. Periostin, a member of a novel family of vitamin K-dependent proteins, is expressed by mesenchymal stromal cells [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283 (26): 17991-18001.
- [24] Takeshita S, Kikuno R, Tezuka K, et al. Osteoblast-specific factor 2: cloning of a putative bone adhesion protein with homology with the insect protein fasciclin I [J]. *Biochem J*, 1993, 294 (Pt 1):

- 271-278.
- [25] Kii I, Ito H. Periostin and its interacting proteins in the construction of extracellular architectures [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74 (23): 4269-4277.
- [26] Cai L, Brophy RH, Tycksen ED, et al. Distinct expression pattern of periostin splice variants in chondrocytes and ligament progenitor cells [J]. *FASEB J*, 2019, 33 (7): 8386-8405.
- [27] Chinzei N, Brophy RH, Duan X, et al. Molecular influence of anterior cruciate ligament tear remnants on chondrocytes: a biologic connection between injury and osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26 (4): 588-599.
- [28] Attur M, Duan X, Cai L, et al. Periostin loss-of-function protects mice from post-traumatic and age-related osteoarthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23 (1): 104.
- [29] Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF-kappaB family of transcription factors and its regulation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1 (4): a34.
- [30] Yasuda T. Activation of Akt leading to NF-kappaB up-regulation in chondrocytes stimulated with fibronectin fragment [J]. *Biomed Res*, 2011, 32 (3): 209-215.
- [31] Goldring MB, Marcu KB. Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases [J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11 (3): 224.
- [32] 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.
- [33] Tajika Y, Moue T, Ishikawa S, et al. Influence of periostin on synoviocytes in knee osteoarthritis. [J]. *In Vivo (Athens, Greece)*, 2017, 31 (1): 69-77.
- [34] 田明月, 丁小芬, 韩松辰, 等. 臭氧水对膝关节骨关节炎关节软骨修复作用及对 NF-κB 信号通路的影响 [J]. *中华骨科杂志*, 2021, 41 (23): 1717-1725.
- [35] Fan B, Liu X, Chen X, et al. Periostin mediates condylar resorption via the NF-κB-ADAMTS5 Pathway. [J]. *Inflammation*, 2020, 43 (2): 455-465.
- [36] Rossini M, Gatti D, Adami S. Involvement of WNT/beta-catenin signaling in the treatment of osteoporosis [J]. *Calcif Tissue Int*, 2013, 93 (2): 121-132.
- [37] 柳海平, 周明旺, 李盛华, 等. 骨关节炎软骨细胞增殖相关信号通路研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2018, 26 (23): 2163-2166.
- [38] Bonnet N, Garnerio P, Ferrari S. Periostin action in bone [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 432: 75-82.
- [39] Zhang L, Wen C. Osteocyte dysfunction in joint homeostasis and osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (12): 6522.
- [40] Ma B, van Blitterswijk CA, Karperien M. A Wnt/beta-catenin negative feedback loop inhibits interleukin-1-induced matrix metalloproteinase expression in human articular chondrocytes [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64 (8): 2589-2600.
- [41] Han T, Mignatti P, Abramson SB, et al. Periostin interaction with discoidin domain receptor-1 (DDR1) promotes cartilage degeneration [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (4): e231501.
- (收稿:2023-02-01 修回:2023-03-06)
(同行评议专家: 高明暄 滕 勇 邓银栓)
(本文编辑: 宁 桦)

(上接 822 页)

- [33] Cazzato RL, de Marini P, Auloge P, et al. Percutaneous vertebroplasty of the cervical spine performed via a posterior trans-pedicular approach [J]. *Eur Radiol*, 2021, 31 (2): 591-598.
- [34] Sakhrekar RT, Bhilare PD, Khurjekar KS, et al. A stepwise posterolateral approach for computed tomography guided C₂ (axis) transpedicular biopsy: a technical note [J]. *J Orthop Case Rep*, 2021, 11 (9): 77-81.
- [35] Moulin B, Servois V, Dbjay J, et al. CT-guided percutaneous vertebroplasty of the cervico-thoracic junction for the management of pathologic fracture or symptomatic lytic lesion in cancer patients [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2022, 45 (2): 244-248.
- [36] Rahman S. Anatomy, head and neck, cervical spine [M]. *Treasure Island (FL): StatPearls, StatPearls Publishing LLC*. 2022.
- [37] 虞文辉. 经前外侧 C₂ 椎体倾斜穿刺路径的影像解剖研究 [D]. 东南大学, 2017.
- [38] Guo WH, Meng MB, You X, et al. CT-guided percutaneous vertebroplasty of the upper cervical spine via a translateral approach [J]. *Pain Physician*, 2012, 15 (5): E733-741.
- [39] 李清涛, 周粟, 袁敏, 等. 磁共振成像导航系统辅助经皮穿刺活检术的初步应用 [J]. *介入放射学杂志*, 2017, 26 (3): 263-265.
- [40] Basma J, Rangarajan SV, Michael LM, et al. Robotic-assisted tubular transoral parapharyngeal approach to the ventral craniovertebral junction [J]. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 2021, 21 (1): 14-19.
- (收稿:2022-06-23 修回:2022-11-25)
(同行评议专家: 黄 勇 赵志刚)
(本文编辑: 宁 桦)