

· 综述 ·

## 雌激素及其受体在骨关节炎中的研究进展<sup>△</sup>

陈威<sup>1</sup>, 苏耀辉<sup>2</sup>, 周明旺<sup>1\*</sup>, 魏长浩<sup>2</sup>

(1. 甘肃省中医院, 甘肃兰州 730050; 2. 甘肃中医药大学, 甘肃兰州 730000)

**摘要:** 骨关节炎是中老年常见的慢性关节病, 在绝经后妇女中发病率最高, 提示该疾病应与绝经后雌激素水平的变化密切相关。雌激素及其受体在代谢机制中发挥多种作用, 通过多种途径涉及关节软骨和软骨下骨的细胞增殖和凋亡, 这成为绝经后女性骨关节炎高发的有力论据。目前, 虽然关于雌激素及其受体代谢与骨关节炎相关性的研究并不缺乏, 但最新的统一讨论仍然很少。因此, 本文从雌激素及其受体影响经典 Notch 信号通路和胰岛素样生长因子、白细胞介素 1 $\beta$ 、基质金属蛋白酶等软细胞代谢调节关节的共同机制, 综述了雌激素及其受体与骨关节炎的关系。为今后进一步可能的研究方向提供参考。

**关键词:** 雌激素, 雌激素受体, 骨关节炎, 绝经

**中图分类号:** R683.4      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1005-8478 (2022) 03-0235-05

**Research progress on estrogen and estrogen receptors in osteoarthritis // CHEN Wei<sup>1</sup>, SU Yao-hui<sup>2</sup>, ZHOU Ming-wang<sup>1</sup>, WEI Chang-hao<sup>2</sup>. 1. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China; 2. Gansu College of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China**

**Abstract:** Osteoarthritis, a common chronic joint disease in the middle-aged and the elderly with the highest incidence in the postmenopausal women, has been suggested that this disease should be closely related to the changes of postmenopausal estrogen levels. Estrogen and its receptors play many roles on metabolic mechanisms, involving cell proliferation and apoptosis of articular cartilage and subchondral bone by multiple ways, which has become a strong argument for the high incidence of osteoarthritis in postmenopausal women. At present, although there is no lack of studies on the correlation of estrogen and its receptor metabolism with osteoarthritis, the latest unified discussion on this topic remains rare. Therefore, this paper reviews the relationship of estrogen and its receptors with osteoarthritis by the common mechanism, such as estrogen and its receptors influencing the classic Notch signal channel and insulin-like growth factor, interleukin 1 beta, matrix metalloproteinases and other soft cell metabolism regulation of joint mechanism, to provide a reference for the future possible research direction further.

**Key words:** estrogen, estrogen receptor, osteoarthritis, menopause

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种多因素引起的关节退行性病变<sup>[1]</sup>, 表现为软骨侵蚀, 软骨下骨破坏、硬化等病理特点<sup>[2]</sup>。常引起关节周围肿痛、僵硬、关节活动受限<sup>[3]</sup>。全球近 3 亿人罹患 OA, 其中大多为中老年患者<sup>[1]</sup>, 已成为老龄化社会的公共健康问题之一<sup>[4]</sup>。据统计, 我国膝关节症状性 OA 发病率高达 8.1%, 且女性 (10.3%) 明显高于男性 (5.7%)<sup>[5]</sup>, 不同性别的 OA 发病率为何差距明显? 早前便有学者根据年龄和性别的发病差异提出并证实绝经后雌激素水平变化与 OA 发病关系密切<sup>[6]</sup>。因而, 深入研究雌激素相关代谢机制与 OA 发生发展的分子

生物学规律尤为重要, 阐明该机制规律, 可能为明确 OA 发病机制、临床防治提供更多理论参考<sup>[7]</sup>, 将会成为 OA 防治的重要工作。

### 1 雌激素及其受体与 OA 关系

#### 1.1 雌激素与 OA 关系

雌激素是人体非常重要的类固醇性激素, 由卵巢、睾丸及肾上腺皮质细胞分泌产生, 包括雌酮、雌二醇、雌三醇和雌甾醇<sup>[8]</sup>。雌激素经典信号传递过程是依靠自身的脂溶性进入细胞, 与胞内雌激素受体

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.03.09

<sup>△</sup>基金项目: 中医药传承创新平台建设项目

作者简介: 陈威, 住院医师, 硕士, 研究方向: 中医药防治骨与关节疾病, (电话)15117192717, (电子信箱)513832115@qq.com

\* 通信作者: 周明旺, (电子信箱)xaowei781@163.com

(estrogen receptor, ER) 结合并激活受体靶基因的转录活性, 启动相关基因表达, 能够对生殖系统、中枢神经系统、胰岛功能、心血管、骨代谢平衡等多个方面产生影响<sup>[9-14]</sup>。

谈到雌激素与骨代谢平衡, 无法避免的就是软骨下骨及关节软骨的代谢全程。雌激素对上述两种骨代谢过程影响深远<sup>[15]</sup>。有学者通过去势大鼠的动物模型研究发现, 模型组雌激素水平下降, 促使软骨下骨转化率明显增高, 导致软骨下骨发生微损伤和重塑, 频发重塑引起软骨下骨硬度明显增加, 进一步改变关节局部的生物力学状态, 以引发关节软骨的损伤加剧, 形成并加剧 OA 进展<sup>[16-18]</sup>。众所周知, 关节软骨并无血管、神经和淋巴分布, 关节液是关节软骨维持低代谢活动的重要途径<sup>[19]</sup>。研究指出, 关节液和外周循环血液中的雌激素水平呈正相关, 当体内雌激素缺乏时, 关节液中雌激素水平也将随之下降, 从而减弱对关节软骨破坏性炎症因子的抑制作用, 诸如最为常见的白细胞介素 1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等, 这些炎症因子可以通过信号通路产生严重的软骨破坏作用<sup>[20]</sup>, 也有研究发现雌激素可通过 PI3K-AKT-mTOR 途径降低 ASIC1a 的表达和自噬水平, 从而降低血清炎症因子水平<sup>[21]</sup>。可见雌激素对 OA 的影响途径众多, 上述的典型影响已足以说明雌激素与 OA 之间存在极为密切的关联。重要的是, 雌激素作为调节成骨与破骨平衡的重要调节剂之一, 当绝经后雌激素呈现波动性下降状态, 直至卵巢彻底衰竭不再分泌雌激素, 从相对不足逐渐发展为基本缺乏<sup>[22]</sup>; 雌激素的不足最终引起关节软骨和软骨下骨的破坏加剧, 从而发生典型的软骨侵蚀与软骨下骨破坏、硬化的 OA 病理特点<sup>[2]</sup>, 直接或间接的影响 OA 病程。

## 1.2 雌激素受体与 OA 关系

ER 分为细胞核受体和细胞膜性受体两种。其中细胞核受体又分为细胞核受体 ER $\alpha$  和 ER $\beta$ ; 而细胞膜性受体则以 G 蛋白偶联雌激素膜受体 (G protein coupled estrogen receptor, GPER) 为代表。ER 能够调节细胞增殖、凋亡和代谢, 提示 ER 在维持细胞内稳态中发挥重要作用; 同时 ER 还能与雌激素产生特异性结合, 从而形成 ER 复合物, 促进雌激素发挥其生物学效应, 维持正常的生理功能<sup>[23]</sup>。

### 1.2.1 细胞核受体

ER $\alpha$  和 ER $\beta$  两种细胞核受体亚型均是以细胞核分布为主的“核受体”。细胞核受体与雌激素结合后可以介导基因转录, 进一步产生相应的效应蛋白, 从

而发挥其生物学效应。随着 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  两种亚型研究的逐步深入, 发现 ER $\alpha$  可以在骨和骨髓中有效表达, 并且 ER $\alpha$  作为主要的受体类型, 与雌激素结合发挥调节骨代谢的重要作用, 并可调节软骨细胞生长; 而 ER $\beta$  能参与骨的形成和吸收, 且在女性生殖系统中具有高度的组织特异性表达<sup>[24, 25]</sup>, 二者可能通过上述调节机制参与 KOA 的病理发展过程, 从而对 OA 病程产生重要影响。虽目前不乏此类研究, 但具体机制不尽如意。

### 1.2.2 细胞膜性受体

细胞膜性受体类型很多, 包括核受体型、核受体类型型、GPER 及其他类型。其以 GPER 为最主要的膜受体, 常以 GPR30/GPER1 发挥主要作用。GPR30/GPER1 是以细胞膜或内质网为主要分布区域的受体, 与雌激素结合后, 常以非转录模式直接快速激活 cAMP 和 EGFR 等一系列信号通路, 提高胞内 Ca<sup>2+</sup> 的释放率, 直接调节下游的信号通路, 产生诸多下游效应; 当然, GPR30 / GPER1 在运动系统中广泛表达, 已被证实与骨代谢密切相关, 在 OA 发生发展的过程有着不容忽视的影响<sup>[26]</sup>。近来一项研究也能证实 GPER 与 OA 关系密切, 该研究通过 RT-PCR、Western blot 及免疫组化方法检测到临床 OA 患者软骨组织中 GPER 的表达, 并通过激光共聚焦显微镜下观察、Western blot 等研究发现 GPER 与软骨变性呈负相关, 并提出 GPER 直接以 YAP 为靶点, 通过广泛抑制机械应力机械应力介导的 RhoA/LIMK/cofilin 途径, 改善 OA 病情<sup>[27]</sup>。从而能够进一步说明雌激素的细胞膜性受体与 OA 关系密切, 未来有望深入研究并进一步明确作用机制, 从而为 OA 的精准治疗提供理论依据。

## 2 雌激素及其受体与信号通路代谢机制

### 2.1 雌激素与 Notch 信号通路

哺乳动物的 Notch 基因包括一个跨膜信号受体家族, 即 Notch-1、Notch-2、Notch-3 和 Notch-4, 以及它们对应的配体 Delta 和 jagged。Notch 信号通路参与诸多细胞发育过程, 如调节软骨细胞分化、成熟、增殖等过程。Notch-1 和 Notch-2 分别在软骨深层和软骨区广泛表达, 且大量 Notch 信号分子出现在破坏的软骨中, 提示 Notch 的表达很可能与软骨修复相关<sup>[28]</sup>。付超<sup>[29]</sup>通过构建卵巢摘除大鼠 OA 模型、大鼠 OA 模型、卵巢摘除大鼠模型、空白对照, 对比雌激素的缺乏对大鼠 OA 模型 Notch 信号通的影响, 发

现在两组 OA 大鼠软骨中 Notch-2 表达明显高于非 OA 大鼠, 卵巢摘除大鼠 OA 模型的 Notch-2 表达低于卵巢未摘除大鼠 OA 模型, 说明在 OA 大鼠中雌激素的缺乏会降低 Notch-2 的表达。此类研究虽然较少, 作用机制也未完全阐明, 但对于雌激素与 OA 之间关系的研究却有着重要意义, 从 Notch 信号通路为切入点探讨雌激素及其受体与 OA 的机制研究可能具有一定科研前景。

## 2.2 雌激素与 PI3K 信号通路

### 2.2.1 通过胰岛素样生长因子-1 介导的 PI3K 信号通路

胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 是一种结构上类似于胰岛素原的单链多肽, 能够调节软骨形成与代谢<sup>[30]</sup>。有学者以间充质干细胞为基础进行软骨治疗, 采用慢病毒载体将 IGF-1 基因导入人滑膜间充质干细胞以提高 IGF-1 表达量, 发现 IGF-1 高表达可明显提高软骨分化能力<sup>[31]</sup>, 说明 IGF-1 与软骨代谢与修复关系密切, 但此研究并不能说明雌激素是否通过 IGF-1 对 OA 产生具体何种影响。同期有学者采用不同浓度的雌二醇干预大鼠生长板软骨细胞, 发现其 IGF-1 的表达升高, 雌激素能明显促进大鼠生长板软骨细胞的增殖效应, 可能是通过 IGF-1 轴调控生长板软骨细胞生长, 初步表明雌激素可能会通过 IGF-1 对软骨修复具有较为重要的影响<sup>[32]</sup>。但上述机制通过何种途径影响 OA 病理进程? 查阅文献可知, IGF-1 对人软骨细胞中 IL-1 $\beta$  诱导的 NF- $\kappa$ B 活化有抑制作用, NF- $\kappa$ B 活化与软骨降解密切相关, 并参与 PI3K 信号通路发挥作用; 当然, 也有可能是雌激素干预下的 IGF-1 通过其他信号通路发挥作用。

### 2.2.2 通过白细胞介素 1 $\beta$ 介导的 PI3K 信号通路

白细胞介素 1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 作为重要的细胞炎性因子, 可诱导软骨细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 降解, 调节多种促炎细胞因子和趋化因子的表达水平, 是临床上评判治疗 OA 效果的常用观察指标。同时, IL-1 $\beta$  诱导软骨细胞凋亡是体外实验常用的 OA 造模方式<sup>[33, 34]</sup>。正常关节组织中含有微量 IL-1 $\beta$ , 而在 OA 患者的关节滑液中 IL-1 $\beta$  明显高于正常人, 且 IL-1 $\beta$  的表达水平与 OA 的严重程度呈正相关<sup>[35]</sup>。有研究发现, 绝经后女性 OA 患者微小核糖核酸-203 (miR-203) 通过 ER $\alpha$  结合能调控 IL-1 $\beta$  诱导的细胞炎症和细胞损伤<sup>[36]</sup>, 这也从侧面说明 ER $\alpha$  调控 IL-1 $\beta$  对 KOA 的发生发展产生深远影响。也有研究通过 17 $\beta$ -雌二醇在体内和体外

干预小鼠 OA 模型, 发现雌二醇治疗可改善软骨破坏和骨赘形成, 降低血清 IL-6 水平<sup>[37]</sup>。上述研究从多方位初步证实, ER 和 IL-1 $\beta$  综合作用对 OA 产生重要影响, 但 IL-1 $\beta$  可通过激活复杂的信号通路网络触发强烈的炎症反应, 其中 PI3K/AKT 信号通路与 IL-1 $\beta$  诱导的炎症密切<sup>[38]</sup>; 雌激素可能通过影响 IL-1 $\beta$  而对 PI3K-AKT-mTOR 途径发挥作用, 降低 ASIC1a 的表达和自噬水平, 从而降低血清炎症因子水平<sup>[21]</sup>, 但未来需要更深入的研究去阐明具体作用机制。

### 2.2.3 基质金属蛋白酶类与 PI3K 信号通路

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是与 OA 发生、发展关系密切的蛋白酶家族。其中 MMP-3 是由关节滑膜细胞、软骨细胞分泌, 可以通过溶解胶原蛋白中的 IV 型胶原并破坏关节软骨表面而引发 OA, 降解关节软骨。雌激素对于 MMP-3 具有抑制作用, 生理浓度和高浓度雌激素均能显著降低原发性 OA 关节软骨细胞 MMP-3 mRNA 的表达<sup>[39]</sup>。有研究指出, 雌激素可通过降低人髓核细胞中的 MMP-3 的表达, 从而阻止 ECM 的降解, MMP-3 下调可通过 PI3K/Akt/FOXO3 信号通路实现<sup>[40]</sup>。因此, 雌激素可能通过影响 MMPs 的表达, 进而对 PI3K 信号通路发挥作用以影响 OA 病情。

## 2.3 雌激素受体与 RhoA 信号通路

有学者通过对软骨细胞中与机械应力相关的 ER 进行研究发现, 与机械应力相关的 ER 为 GPER。GPER 作为膜受体主要代表, 能够调节软骨细胞机械应力转导的应答。GPER 通过促进 YAP 和 ARHGAP29 的表达和 YAP 核定位, 抑制机械应力介导的 RhoA/LIMK/cofilin 激活、肌动蛋白聚合和 Piezo1 的激活, 减弱软骨细胞的凋亡, 从而改变 OA 进程<sup>[41]</sup>。该信号通路有别于上述细胞因子等干预的作用机制发挥作用, 本信号通路是机械应力刺激学说的有效佐证, 可能为 OA 发病机制与治疗的相关研究提供基础。

## 3 结 论

从分子生物学角度深入研究绝经后女性 OA 的发生机制, 微观精准地认识疾病, 寻找精确的药物靶点, 是近年来学者关注的热点之一。雌激素及其受体在人体中对各种因子发挥作用, 使得其在人体多种疾病中有着重要的调控功能。雌激素及受体作为成骨细胞和破骨细胞之间的平衡剂, 在绝经后女性骨质疏松

松症研究较多,而在对软骨细胞产生的作用研究相对较少。本文虽就雌激素及其受体与OA之间的关系和信号通路等机制进行初步综述,但内容仍有不完善,期待未来可以从雌激素及其受体通过转化生长因子、软骨自噬、基因多态性、脂质代谢紊乱及AMPK、MAPK、Wnt、sox9等相关机制研究OA的发生发展。同时,对于肥胖、劳损、遗传、环境因素、内分泌及代谢异常等方面也可以与雌激素及其受体展开相关性研究,进而从多维度明确OA的发生发展机制,对认识绝经后女性OA的病理变化和疾病防治具有积极而深远的现实意义。

### 参考文献

- [1] Hawker GA. Osteoarthritis is a serious disease [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37 (Suppl 120): 3-6.
- [2] Sharma L. Osteoarthritis of the knee [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (1): 51-59.
- [3] Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options [J]. *Med Clin*, 2020, 104 (2): 293-311.
- [4] Chow YY, Chin KY. The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *MediatInflamm*, 2020, 2020: 8293921.
- [5] Tang X, Wang S, Zhan S, et al. The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in China: results from the China Health and Retirement Longitudinal Study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68 (3): 648-653.
- [6] Dai X, Ying P, Ding W, et al. Genetic estrogen receptor alpha gene PvuII polymorphism in susceptibility to knee osteoarthritis in a Chinese Han population: a southern Jiangsu study [J]. *Knee*, 2020, 27 (3): 803-808.
- [7] Tang J, Liu T, Wen X, et al. Estrogen-related receptors: novel potential regulators of osteoarthritis pathogenesis [J]. *Mol Med*, 2021, 27 (1): 1-12.
- [8] Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms [J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2019, 116 (1): 135-170.
- [9] Hewitt SC, Korach KS. Estrogen receptors: new directions in the new millennium [J]. *Endocrine Rev*, 2018, 39 (5): 664-675.
- [10] Tang ZR, Zhang R, Lian ZX, et al. Estrogen-receptor expression and function in female reproductive disease [J]. *Cells*, 2019, 8 (10): 1123.
- [11] Russell JK, Jones CK, Newhouse PA. The role of estrogen in brain and cognitive aging [J]. *Neurotherapeutics*, 2019, 16 (3): 649-665.
- [12] Dashti SG, Simpson JA, Karahalios A, et al. Adiposity and estrogen receptor positive, postmenopausal breast cancer risk: quantification of the mediating effects of fasting insulin and free estradiol [J]. *Int J Cancer*, 2020, 146 (6): 1541-1552.
- [13] Somani Y B, Pawelczyk J A, De Souza M J, et al. Aging women and their endothelium: probing the relative role of estrogen on vasodilator function [J]. *Am J Physiol Heart Circul Physiol*, 2019, 317 (2): H395-H404.
- [14] Trevisan C, Alessi A, Girotti G, et al. The impact of smoking on bone metabolism, bone mineral density and vertebral fractures in postmenopausal women [J]. *J Clin Densitometr*, 2020, 23 (3): 381-389.
- [15] Xu X, Li X, Liang Y, et al. Estrogen modulates cartilage and subchondral bone remodeling in an ovariectomized rat model of postmenopausal osteoarthritis [J]. *Med Sci Monitor*, 2019, 25: 3146.
- [16] Ziemian SN, Ayobami OO, Rooney AM, et al. Low bone mass resulting from impaired estrogen signaling in bone increases severity of load-induced osteoarthritis in female mice [J]. *Bone*, 2021, 152 (24): 116071.
- [17] Wu Y, Kadota-Watanabe C, Ogawa T, et al. Combination of estrogen deficiency and excessive mechanical stress aggravates temporomandibular joint osteoarthritis in vivo [J]. *Arch Oral Biol*, 2019, 102 (1): 39-46.
- [18] Hughbanks ML, Rodriguez-Fontan F, Kleck CJ, et al. Estrogen receptor Alpha in human knee articular cartilage of healthy and osteoarthritic females [J]. *J Orthop*, 2021, 27 (1): 1-8.
- [19] Le H, Xu W, Zhuang X, et al. Mesenchymal stem cells for cartilage regeneration [J]. *J Tissue Engin*, 2020, 11: 2041731420943839.
- [20] Ye T, He F, Lu L, et al. The effect of oestrogen on mandibular condylar cartilage via hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  during osteoarthritis development [J]. *Bone*, 2020, 130: 115123.
- [21] Hang X, Zhang Z, Niu R, et al. Estrogen protects articular cartilage by downregulating asic1a in rheumatoid arthritis [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 843.
- [22] Wahhab DN, Alta'ee AH, Hindawi AH. Assessment of circulating estrogen and osteoprotegerin levels in osteoporosis post-menopausal women in Babylon Province [J]. *Biochem Cell Arch*, 2020, 20 (2): 4793-4796.
- [23] Taheri M, Shoorei H, Dinger ME, et al. Perspectives on the role of non-coding RNAs in the regulation of expression and function of the estrogen receptor [J]. *Cancers*, 2020, 12 (8): 2162.
- [24] Gustafsson KL, Nilsson KH, Farman HH, et al. ER $\alpha$  expression in T lymphocytes is dispensable for estrogenic effects in bone [J]. *J Endocrinol*, 2018, 238 (2): 129-136.
- [25] Wu G, Xu R, Zhang P, et al. Estrogen regulates stemness and senescence of bone marrow stromal cells to prevent osteoporosis via ER $\beta$ -SATB2 pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233 (5): 4194-4204.
- [26] 康文博. 雌激素膜受体 GPR30/GPER1 在骨质疏松治疗中的作用与机制研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2016.
- [27] Sun Y, Leng P, Guo P, et al. G protein coupled estrogen receptor attenuates mechanical stress-mediated apoptosis of chondrocyte in osteoarthritis via suppression of Piezo1 [J]. *Mol Med*, 2021, 27 (1): 1-19.
- [28] Yan F, Feng J, Yang L, et al. The effect induced by alternated mechanical loading on Notch-1 in mandibular condylar cartilage of growing rabbits [J]. *Bone Joint Res*, 2021, 10 (7): 437.
- [29] 付超. 初探雌激素缺乏对骨关节炎中 Notch 信号的影响 [D]. 重庆医科大学, 2017.

- [30] Boushell MK, Mosher CZ, Suri GK, et al. Polymeric mesh and insulin-like growth factor 1 delivery enhance cell homing and graft-cartilage integration [J]. *Ann New York Acad Sci*, 2019, 1442 (1): 138-152.
- [31] Yasutoshi I, Morito S, Ryota C, et al. IGF-1 gene transfer to human synovial MSCs promotes their chondrogenic differentiation potential without induction of the hypertrophic phenotype [J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 5804147.
- [32] 于波, 王俊祺, 王伟, 等. 雌二醇对大鼠生长板软骨细胞 C 型利钠肽及胰岛素样生长因子 1 表达的影响 [J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2017, 37 (8): 1074-1078.
- [33] Ruscitto A, Scarpa V, Morel M, et al. Notch regulates fibrocartilage stem cell fate and is upregulated in inflammatory TMJ arthritis [J]. *J Dent Res*, 2020, 99 (10): 1174-1181.
- [34] He L, He T, Xing J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes protect cartilage damage and relieve knee osteoarthritis pain in a rat model of osteoarthritis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11 (1): 1-15.
- [35] Zhao Q H, Lin L P, Guo Y X, et al. Matrix metalloproteinase-13, NF- $\kappa$ B p65 and interleukin-1 $\beta$  are associated with the severity of knee osteoarthritis [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19 (6): 3620-3626.
- [36] Guo Y, Tian L, Du X, et al. MiR-203 regulates estrogen receptor  $\alpha$  and cartilage degradation in IL-1 $\beta$ -stimulated chondrocytes [J]. *J Bone Miner Metab*, 2020, 38 (3): 346-356.
- [37] Ganova P, Zhivkova R, Kolarov A, et al. Influence of estradiol treatment on bone marrow cell differentiation in collagenase-induced arthritis [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69 (5): 533-543.
- [38] Park C, Jeong JW, Lee DS, et al. Sargassum serratifolium extract attenuates interleukin-1 $\beta$ -induced oxidative stress and inflammatory response in chondrocytes by suppressing the activation of NF- $\kappa$ B, p38 MAPK, and PI3K/Akt [J]. *Int J Molecul Sci*, 2018, 19 (8): 2308.
- [39] 苏永蔚, 周山健, 肖大伟, 等. 负载 miRNA-27b 的 BMSCs 来源的外泌体治疗实验性关节炎 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27 (8): 726-734.
- [40] Gao XW, Su X, Lu ZH, et al. 17 $\beta$ -Estradiol prevents extracellular matrix degradation by downregulating MMP3 expression via PI3K/Akt/FOXO3 pathway [J]. *Spine*, 2020, 45 (5): 292-299.
- [41] Sun Y, Leng P, Guo P, et al. G protein coupled estrogen receptor attenuates mechanical stress-mediated apoptosis of chondrocyte in osteoarthritis via suppression of Piezo1 [J]. *Molecul Med*, 2021, 27 (1): 1-19.

(收稿:2021-07-01 修回:2021-10-08)

(同行评议专家:袁普卫)

(本文编辑:宁桦)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊严查代写代投稿件等学术不端行为的通告

近期刊在稿件处理过程中不断发现有涉嫌代写、代投的问题,这种行为严重违反了中国科协等7部门联合印发的《发表学术论文“五不准”》要求,在很大程度上影响了编辑部正常的工作秩序。为了维护学术尊严,保证杂志的学术质量,维护期刊的声誉和广大作者与读者的正当权益,本刊郑重声明如下:

本刊坚决反对由第三方代写、代投、代为修改稿件的行为。自即日起,凡投给本刊的所有稿件必须是作者亲自撰写的,稿件内容和所留作者信息必须是真实的。在稿件处理过程中,本刊的同行评议专家和编辑人员将动态地对文稿反复核对,请作者理解并积极配合。以下情况将被判定为涉嫌代写代投等学术不端行为,无论稿件处理至哪个阶段,均终止稿件进一步处理或直接退稿:(1)作者信息中提供的手机和电子信箱等联系方式非第一作者或通讯作者本人,或无效;(2)不回应我们的问询,或回应不合逻辑;(2)内容描述不专业,或不符合逻辑,不符合医学伦理与规范;(3)数据或统计值不符合逻辑,或明显错误;(4)图片与正文描述不符合;(5)参考文献引用与正文内容不符合。

期待广大作者与读者与我们携手,共同反对学术不端行为,维护医学文献库的圣洁,打造经得起历史考验、值得信赖的诚信期刊。

《中国矫形外科杂志》编辑部

2021年8月13日