

· 综述 ·

骨关节炎发病相关细胞因子的研究现状[△]

黄鹏飞^{1,2}, 赵俊杰^{1,2}, 张兆坤^{1,2}, 赵海燕^{2,1*}

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院骨科, 甘肃兰州 730000)

摘要: 骨关节炎是老年人群中最常见的慢性退行性疾病。近些年, 骨关节炎的全球发病率日益增加, 但因对骨关节炎的机制及其发展规律缺乏全面了解, 目前仍无法彻底治愈骨关节炎, 所以本文详细介绍了与骨关节炎发病机制有关的致病因子, 如细胞因子、基质金属蛋白酶、炎症介质酶以及其他一些致病因子, 并对其在骨关节炎中的作用和机制进行综述。

关键词: 骨关节炎, 病因, 发病机制, 细胞因子

中图分类号: R684.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2025) 01-0052-06

Research status of cytokines related to osteoarthritis pathogenesis // HUANG Peng-fei^{1,2}, ZHAO Jun-jie^{1,2}, ZHANG Zhao-kun^{1,2}, ZHAO Hai-yan^{2,1}. 1. The First Clinical College, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. Department of Orthopaedics, The First Hospital, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

Abstract: Osteoarthritis is the most common chronic degenerative disease in the elderly population. In recent years, the global incidence of osteoarthritis has been increasing, but there is still no complete cure for osteoarthritis, partly because of the lack of a comprehensive understanding of the mechanism of osteoarthritis and its development. Therefore, this article introduced in detail the pathogenic factors related to the pathogenesis of osteoarthritis, such as cytokines, matrix metalloproteinases, inflammatory mediators and other pathogenic factors, and reviewed their roles and mechanisms in osteoarthritis.

Key words: osteoarthritis, etiology, pathogenesis, cytokines

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是老年人群中慢性关节疼痛的最常见原因, 其临床表现包括关节疼痛及压痛、关节活动受限、关节肿大或畸形、活动障碍和关节僵硬等。之前的研究一直专注于改善关节疼痛和活动障碍的症状, 而不是去控制疾病的发生及其进展。近年来, OA 的治疗策略逐渐转向早期预防和在未达到疾病终末期时控制其进展。因此, 了解和研究 OA 发生和发展的潜在致病介质和治疗靶点迫在眉睫。目前认为骨关节炎的发展与细胞因子、基质金属蛋白酶、炎症介质酶以及其他一些致病因子息息相关, 所以本文总结了与 OA 发病相关的细胞因子、病理信号通路及其发病机制, 并且将这些关键因子及其信号通路在 OA 中的作用及其相关临床意义做一综述。

1 细胞因子和趋化因子

1.1 促炎细胞因子

在 OA 发生过程中, 白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、IL-15、IL-17、IL-18、IL-21、IL-22 等为有效的促炎因子。

IL-1 β 参与了许多疾病的发病机制, 它通过与 I 型 IL-1 受体 I (iL-1 receptor I, IL-1RI) 结合来实现其作用, 与受体结合后, IL-1 β 会激活几种信号通路, 首先 IL-1 β 通过丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号传导, 并且通过 MAPK 信号通路诱导软骨降解^[1]。其次, IL-1 β 在 OA 中还会激活 NF- κ B 信号通路^[2], 导致 II 型胶原表达受到抑制。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)、血小板反应蛋白解整合素金属肽酶 (adisintegrin and metalloproteinase with thrombospondin, ADAMTS)、环氧化酶-2 (cy-

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.100841

[△]基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 82060394); 兰州市人才创新创业项目 (编号: 2020-RC-45); 兰州大学第一医院院内基金项目 (编号: ldyyn2022-73)

作者简介: 黄鹏飞, 研究生在读, 研究方向: 骨与关节外科, (电子信箱) 1091440147@qq.com

* 通信作者: 赵海燕, (电子信箱) zhaohaiyan8606@163.com

cloxygenase-2, COX-2)、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 和一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的表达上调^[3, 4]。此外, IL-1 β 激活的 NF- κ B 通路还会促进如 IL-6 和 TNF- α 等促炎细胞因子的合成和分泌。

TNF- α 是一种有效的促炎细胞因子, 它主要参与细胞的分化、增殖与凋亡。在 OA 发病过程中, TNF- α 不仅会阻断软骨细胞合成蛋白聚糖成分和 II 型胶原, 还可以像 IL-1 β 通过诱导 MMP 和 ADAMTS 产生导致细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 降解^[5]。此外, 激活与 IL-1 β 相同的信号通路还会导致 IL-1 β 和 TNF- α 协同促进 OA 的发生^[6]。

IL-6 是一种对白细胞之间通讯至关重要的蛋白质, 据研究表明, 在离体软骨细胞中单独使用 IL-6 可诱导基质金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, TIMP-1) 产生^[7]。动物研究表明, IL-6 关节内注射可诱导 OA 样软骨病变, 并且使用抗 IL-6 进行全身治疗还可缓解小鼠的实验性 OA^[8]。所以 IL-6 在 OA 中的确切作用很难确定, 但目前的研究还是更趋向于把 IL-6 作为一个促炎因子来对待。

IL-15 在 OA 中也具有促炎作用, 目前的研究表明, IL-15 可增强 MMP 的产生, 如膝关节滑液中 IL-15 的浓度与 MMP-1 和 MMP-3 的浓度成正比例关系, 血清中 IL-15 的浓度也与血清中 MMP-7 的浓度成正相关^[9]。

IL-17, 又称 IL-17A, 其通过与其受体 (interleukin 17 receptor A, IL17RA 和 interleukin 17 receptor C, IL17RC) 结合可以激活下游的 NF- κ B、MAPK 和 C/EBP 途径。此外, 研究发现, IL-17 还可上调 OA 患者软骨细胞中的分解代谢因子 (MMP1、3 和 13) 和合成代谢因子 (TIMP3、II 型胶原基因 A1 (type II collagen gene A1, COL2A1) 和 SOX9), 并诱导牛外植体软骨降解^[10]。并且研究还表明, IL-17 可以增加 OA 中 IL-6 和 TNF- α 的产生^[11]。

IL-18 是一种主要被确定为 γ 干扰素 (interferon, IFN- γ) 诱导因子的细胞因子, 其导致 OA 的发生机制多样复杂, 例如: IL-18 可以诱导软骨细胞表面受体数量的增加以及金属蛋白酶 MMP-1、MMP-3 和 MMP-13 的合成, 还可以上调 IL-6 和 TNF- α 等促炎因子表达并与其相互作用, 导致炎症加重的恶性循环^[12]。

IL-21 在 OA 中的潜在免疫机制目前仍有待确定, 由 Scanzello 和 Shan 等最近的一项研究发现, 软骨变性患者的大多数滑液样本中, IL-21 和 IL-21 滤

泡辅助性 T 细胞的水平升高与 OA 严重程度相关, 这表明 IL-21 可作为 OA 的潜在生物标志物^[13]。

IL-22 主要由辅助性 T 细胞 10 (helper T cell 10, Th10) 和自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 产生的 IL-17 家族的成员。当存在活动性滑膜炎时, 关节滑液中 IL-22 浓度会升高, 这是 RA 的常见表现, 但在 OA 中也被发现^[14]。

1.2 抗炎细胞因子

IL-4 是免疫系统的一种有效调节剂。研究表明, IL-4 具有明显的软骨保护作用, 它可以抑制 MMPs 金属蛋白酶的分泌, 还抑制 OA 过程中关节软骨中蛋白多糖的降解^[15]。Silvestri 等的研究发现, 与健康对照组相比, 所有 OA 患者的血清可溶性白细胞介素-4 受体 (sIL-4R) 浓度显示更高, 并且滑液和滑液细胞内的 IL-4 浓度也升高^[16]。此外, 单独使用 IL-4 或与 IL-10 联合使用可防止血液诱导的软骨损伤, 并抑制软骨细胞和成纤维样滑膜细胞 (fibroblast-like synoviocytes, FLS) 的凋亡。

另一种具有多效性抗炎特性的细胞因子是 IL-10, 其结构与干扰素相似。在 OA 病程中, IL-10 通过与其受体 IL-10R (由 IL-10R1 和 IL-10R2 亚基组成的异二聚体) 结合来抑制巨噬细胞和树突状细胞中促炎细胞因子的表达, 进而直接抑制 CD4 T 细胞的活化和细胞因子分泌来抑制炎症反应, 同时, IL-10 还可以促进调节性 T 细胞的表达和扩增来实现对炎症反应的抑制^[17]。

1.3 趋化因子

趋化因子, 也称为趋化细胞因子, 是具有在多种细胞中诱导趋化性的小分子, 其广泛作用影响细胞反应的增殖、分化和激活。与 OA 发展最相关的趋化因子 (chemokine C-C ligand, CCL) 为 CCL2、CCL3、CCL4 和 CCL5, 例如: CCL2 可以与 CCR2 受体结合而募集记忆 T 淋巴细胞 (memory T lymphocytes, TM) 和 NK 细胞。此外, 有研究表明, 膝关节损伤患者和膝关节 OA 患者的滑液中 CCL2、CCL3, CCL4 和 CCL5 水平上调^[18]。同时, Takabe 等还发现 CCR5 缺陷小鼠可以部分免受创伤后的软骨侵蚀^[19]。总之, 趋化因子最主要的是对免疫效应细胞运输和引导到感染或炎症部位的作用, 现阶段对于趋化因子的研究还不够细致, 尚需更深层次的研究来阐述其发病机制与靶向药物。

OA 的发病机制很大程度上取决于促炎和抗炎介质的失衡, 这也是软骨退化、骨重塑和滑膜增殖的原因, 学者通过对多种细胞因子的研究阐述了其与 OA

的发病机制之间的关系，但对于其治疗靶点以及炎症介质间的相互作用，本研究仍然有限，还需要进一步的研究来充分了解其在 OA 中的作用。

2 金属蛋白酶引起 ECM 降解

2.1 基质金属蛋白酶

MMP 是锌依赖性细胞外基质重塑内肽酶家族，具有降解 ECM 几乎所有成分的能力。例如：在 OA 中，关节细胞和免疫细胞会产生许多炎症介质，如 TNF- α 、IL-1 和 IL-7，这些炎症介质会刺激 MMP 的产生，而 MMP 会降解 ECM^[20]。研究表明，MMP-1 和 MMP-13 在 OA 中起主要作用，这两者都可以降解胶原蛋白，并且 MMP-13 还可以降解蛋白多糖分子聚集聚糖，从而在基质破坏中起到双重作用^[21]。此外，其他 MMP，如 MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 的表达在关节炎中也升高，这些酶会降解关节的非胶原基质成分。总之，MMP 被认为是降解 ECM 主要发挥作用的酶，未来研究更多的抑制 MMP 的靶向药物可能有助于控制 OA 的发生和进展。

2.2 ADAMTS 金属蛋白酶

ADAMTS 金属蛋白酶是一种分泌型锌内肽酶，其与多种疾病有关，包括遗传性疾病、关节炎、心血管疾病和癌症^[22]。Wang 等^[23]研究表明，ADAMTS-1 在 OA 软骨和骨赘中表达增强。此外，研究还发现，ADAMTS-4 和 ADAMTS-5 在 OA 进展过程中参与软骨和聚集聚糖的降解^[24]。综上所述，ADAMTS 金属蛋白酶也作为致病细胞因子参与 OA 发生的多种生理和病理过程。

3 炎症介质酶

3.1 诱导型 NO 合酶

NO 的产生由一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 催化。研究表明，OA 患者软骨中的 NO 水平升高，并且在滑液中也发现了 NO 依赖性氧化损伤的标志物一硝基酪氨酸浓度升高^[25-27]。也有研究表明，与 OA 患者的滑膜细胞相比，软骨细胞中发现 iNOS 的表达更加增强^[28]。所以笔者得出结论，软骨是 OA 关节中 NO 的主要来源，控制软骨及滑液中 NO 的产生，可避免软骨细胞的氧化损伤和细胞凋亡，进而阻止 OA 的进展。

3.2 COX

COX 的活化可以增强 MMP-3 的产生，刺激前列

腺素 (prostaglandin, PG) 的合成和软骨细胞的凋亡。在关节软骨的炎症发生状态中，机体会产生和释放许多 COX 酶产物，包括 PGE2、PGD2、PGF2a、血栓素和 PGI2。在这些介质中，PGE2 被认为是关节炎炎症性疼痛的主要因子，它通过多种前列腺素 E 受体 (recombinant prostaglandin E receptor, EP) 发挥其作用，如 EP1、EP2、EP3、EP4 等。有研究表明，PGE2 在人类成人关节软骨稳态中具有重要作用，机制如下：PGE2 利用 EP2 和 EP4 受体诱导其下游信号对软骨产生分解代谢作用，并且当与分解代谢细胞因子 IL-1 结合时，PGE2 还可以在体外协同上调 IL-6 和 iNOS mRNA 水平^[29]。因此，COX 的活化是导致 OA 发展的重要原因，抑制其活化可成为未来治疗策略的潜在靶标。

总之，iNOS 和 COX-2 活化会使 MMP-3 产生增强，并且阻碍蛋白质多糖与胶原的形成，从而引发软骨细胞凋亡。现阶段我国大部分医院将 iNOS 与 COX-2 抑制剂用于膝关节骨关节炎患者的初始治疗，但目前还没有完善评估其使用疗效的体系，尚需使用长期的数据进一步评估和治疗。

4 其他相关因子

4.1 神经生长因子

神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 作为一种神经营养因子，通常在炎症后传递疼痛信息^[30]。研究表明，在转化生长因子 β -1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 诱导的牛软骨细胞中，NGF 的上游因子激活素受体样激酶 5 (activin receptor-Like kinase-5, ALK5) 和 Smad 2/3 蛋白表达增强，并且当 ALK5-Smad2/3 抑制剂 (SB-505124) 与 TGF- β 1 诱导下的奶牛外植体共培养时，ALK5-Smad2/3 和 NGF 的表达受到抑制^[31]。所以，NGF 可能是 OA 发生的重要介质。

4.2 缺氧诱导因子

缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) 是诱导缺氧基因和修复细胞氧环境的核心调节因子。HIF-1 α 、HIF-2 α 和 HIF-3 α 是人类 HIF- α 蛋白家族的 3 个成员，它们在正常氧气条件下几乎不表达，但在缺氧应激下的表达显著上调^[32]。例如：在处于正常空气状态时，HIF-1 α 会被快速降解，但在缺氧条件下，它的降解过程就会被阻碍，并且会出现更高水平的表达，然后进入细胞核并与相应的亚基结合形成活性 HIF-1 α 转录因子，进而引起软骨细胞自噬及凋

亡。此外, HIF 能利用 VEGF 和 EPO 对免疫系统中的炎症状况产生双向的影响, 一方面可以促进软骨细胞适应缺氧环境, 而另一方面, 能刺激软骨细胞中分解代谢酶的提高并增强 Fas (一种促使组织衰退、坏死的关键分子) 的表达, 促进软骨细胞的凋亡, 加剧炎症反应, 从而导致关节软骨的破坏^[33]。所以, 对于 HIF 靶向药物的应用, 未来还需要进一步的研究, 更有效的治疗膝关节骨关节炎。

4.3 成纤维细胞生长因子

成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 是一个广泛分布的基因家族, 其信号转导途径对许多生命活动具有重要影响, 例如细胞增殖、迁移和分化。在 OA 发展过程中, FGF 主要与 FGF 受体 (FGFR1、FGFR2、FGFR3) 结合而发挥作用, 例如, FGF 与 FGFR3 结合可以激活 STAT1/p21 下游信号通路诱导 STAT1 的核易位、p21 的表达和细胞的生长停滞, 触发软骨细胞的过早凋亡, 进而导致 OA 的发生^[34], 此外, FGFR3 激酶结构域激活环中 Lys650 突变为 Glu, 还可以导致致命的人类骨骼综合征 II 型发育不良^[35]。综上所述, FGF 信号传导紊乱在膝关节骨关节炎发病过程中起着重要的作用。

4.4 Runt 相关转录因子 2

Runt 相关转录因子 2 (runt related transcription Factor 2, Runx2) 是一种含有缺失结构域的转录因子。研究表明, 在 OA 患者的半月板、滑膜和软骨下骨等各种关节组织中, Runx2 因子的表达均上调^[36]。此外, Runx2 还参与成骨细胞分化, 例如: 小鼠 Runx2 纯合子缺乏可导致新生鼠致死, 并且会完全缺乏骨骼的骨化, 而杂合子 Runx2 缺乏可导致颅骨发育不良, 其特征是锁骨和颅骨形成缺陷^[37]。综上所述, Runx2 的表达对骨骼发育和骨骼重塑至关重要。

4.5 胰岛素样生长因子

胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 包括 IGF-1、IGF-2 两种形式。IGF-1 对软骨细胞的分化有深远的影响, 其不仅可促进 II 型胶原、蛋白多糖的产生, 还可以抑制胞外基质的降解, 例如: Wen 等发现 IGF-1 通过增加 HIF-1 α 蛋白的表达, 间接促进成软骨分化及细胞外基质产生^[38]。所以, IGF 是软骨发育最重要的因子之一。

4.6 微小 RNA (miRNA)

miRNA 是一种内源性非编码 RNA, 在 OA 发展过程中, 其通过调控软骨细胞自噬相关基因的表达而起到促进或抑制 OA 发展的作用^[39]。此外, miRNA 还可以通过调控炎症相关信号通路来调控 OA 的发生

发展, 与之相反, Tao 等^[40]报告, miRNA-106 可以通过激活 Wnt3a/ β -catenin 信号通路, 使 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 表达上调, 进一步促进 OA 的进程。综上所述, miRNA 参与 OA 调控机制不一, 未来开发 miRNA 的小分子药物可以为 OA 的治疗提供新的思路。

除以上所述因子外, 还有生长激素、甲状腺激素、甲状腺激素相关蛋白等对 OA 也具有重要的调节作用^[41-43], 但具体的靶向治疗以及疗效还需进一步的探索。

5 小结与展望

OA 是一种非常复杂的关节疾病, 其起始因素多种多样, 包括过度的机械负荷、炎症因子、衰老等, 这些因素使得早期 OA 具有独特的分子信号特征。总之, 相比于在 OA 晚期进行药物治疗或关节置换手术, 在 OA 的早期阶段对于这些致病分子信号进行干预将是一种更有效的策略, 但目前对 OA 的细胞和分子机制的研究仍处于起步阶段, 未来还需进一步探索 OA 关键分子的靶向治疗。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 黄鹏飞: 论文写作及论文审阅; 赵俊杰: 论文审阅; 张兆坤: 论文审阅; 赵海燕: 论文审阅及指导。

参考文献

- [1] Jenei-Lanzl Z, Meurer A, Zaucke F. Interleukin-1 β signaling in osteoarthritis - chondrocytes in focus [J]. Cell Signal, 2019, 53: 212-23. DOI: 10.1016/j.cellsig.2018.10.005.
- [2] 尤从新, 骆文生, 陈威, 等. NF- κ B 信号通道在膝骨关节炎的作用 [J]. 中国矫形外科杂志, 2023, 31 (15): 1397-1400. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.15.10. You CX, Luo WS, Chen W, et al. The role of NF- κ B signal channel in knee osteoarthritis [J]. Orthopedic Journal of China, 2023, 31 (15): 1397-1400. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.15.10.
- [3] Choi MC, Jo J, Park J, et al. NF- κ B signaling pathways in osteoarthritic cartilage destruction [J]. Cells, 2019, 8 (7): 734. DOI: 10.3390/cells8070734.
- [4] Lepetsos P, Papavassiliou KA, Papavassiliou AG. Redox and NF- κ B signaling in osteoarthritis [J]. Free Rad Biol Med, 2019, 132: 90-100. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.025.
- [5] Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. Med Inflamm, 2014, 2014: 561459. DOI: 10.1155/2014/561459.
- [6] Wang Y, Che M, Xin J, et al. The role of IL-1 β and TNF- α in intervertebral disc degeneration [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 131: 110660. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110660.

- [7] Molnar V, Matisic V, Kodvanj I, et al. Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (17): 9208. DOI: 10.3390/ijms22179208.
- [8] Latourte A, Cherifi C, Maillet J, et al. Systemic inhibition of IL-6/Stat3 signalling protects against experimental osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76 (4): 748-755. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209757.
- [9] Warner SC, Nair A, Marpadga R, et al. IL-15 and IL15RA in osteoarthritis: association with symptoms and protease production, but not structural severity [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1385. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01385.
- [10] Sinkeviciute D, Aspberg A, He Y, et al. Characterization of the interleukin-17 effect on articular cartilage in a translational model: an explorative study [J]. *BMC Rheumatol*, 2020, 4: 30. DOI: 10.1186/s41927-020-00122-x.
- [11] Zhang Y, Chandra V, Riquelme Sanchez E, et al. Interleukin-17-induced neutrophil extracellular traps mediate resistance to checkpoint blockade in pancreatic cancer [J]. *J Exper Med*, 2020, 217 (12): 354. DOI: 10.1084/jem.20190354.
- [12] Vecchic A, Bonaventura A, Toldo S, et al. IL-18 and infections: Is there a role for targeted therapies [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236 (3): 1638-1657. DOI: 10.1002/jcp.30008.
- [13] Shan Y, Qi C, Liu Y, et al. Increased frequency of peripheral blood follicular helper T cells and elevated serum IL-21 levels in patients with knee osteoarthritis [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15 (3): 1095-1102. DOI: 10.3892/mmr.2017.6132.
- [14] Yi C, Yi Y, Wei J, et al. Targeting IL-22 and IL-22R protects against experimental osteoarthritis [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18 (5): 1329-1331. DOI: 10.1038/s41423-020-0491-y.
- [15] Liu S, Deng Z, Chen K, et al. Cartilage tissue engineering: From proinflammatory and anti-inflammatory cytokines to osteoarthritis treatments (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25 (3): 12615. DOI: 10.3892/mmr.2022.12615.
- [16] Brown MA, Hural J. Functions of IL-4 and control of its expression [J]. *Crit Rev Immunol*, 2017, 37 (2-6): 181-212. DOI: 10.1615/CritRevImmunol.v37.i2-6.30.
- [17] Shen H, Xu B, Yang C, et al. A DAMP-scavenging, IL-10-releasing hydrogel promotes neural regeneration and motor function recovery after spinal cord injury [J]. *Biomaterials*, 2022, 280: 121279. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.121279.
- [18] Raghu H, Lepus CM, Wang Q, et al. CCL2/CCR2, but not CCL5/CCR5, mediates monocyte recruitment, inflammation and cartilage destruction in osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76 (5): 914-922. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210426.
- [19] Xu M, Wang Y, Xia R, et al. Role of the CCL2-CCR2 signalling axis in cancer: Mechanisms and therapeutic targeting [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54 (10): e13115. DOI: 10.1111/cpr.13115.
- [20] Chan CM, Macdonald CD, Litherland GJ, et al. Cytokine-induced MMP13 expression in human chondrocytes is dependent on activating transcription factor 3 (ATF3) regulation [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292 (5): 1625-1636. DOI: 10.1074/jbc.M116.756601.
- [21] Karila T, Tervahartiala T, Cohen B, et al. The collagenases: are they tractable targets for preventing cartilage destruction in osteoarthritis [J]. *Exp Opin Ther Targ*, 2022, 26 (2): 93-105. DOI: 10.1080/14728222.2022.2035362.
- [22] Mead TJ, Apte SS. ADAMTS proteins in human disorders [J]. *Matrix Biol*, 2018, 71-72: 225-39. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.06.002.
- [23] Wang L, Pi C, Sun J, et al. The alteration of A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs (ADAMTS) in the knee joints of osteoarthritis mice [J]. *J Histotechnol*, 2021, 44 (2): 99-110. DOI: 10.1080/01478885.2020.1861908.
- [24] Tayman MA, Koyuncu . Differential gene expression of ADAMTS-1, ADAMTS-9 and TIMP-3 in periodontitis [J]. *Biotech Histochem*, 2023, 98 (2): 126-131. DOI: 10.1080/10520295.2022.2121857.
- [25] Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options [J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104 (2): 293-311. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.10.007.
- [26] Ostojic M, Zevrnja A, Vukojevic K, et al. Immunofluorescence analysis of NF-B and iNOS expression in different cell populations during early and advanced knee osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (12): 6461. DOI: 10.3390/ijms22126461.
- [27] 蔡惠, 孙磊. 一氧化氮在软骨病变中的作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2012, 20 (21): 1969-1971. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2012.21.13.
- Qi H, Sun L. The role of nitric oxide in cartilage lesions [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2012, 20 (21): 1969-1971. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2012.21.13.
- [28] Ahmad N, Ansari MY, Haqqi TM. Role of iNOS in osteoarthritis: Pathological and therapeutic aspects [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235 (10): 6366-6376. DOI: 10.1002/jcp.29607.
- [29] Takeuchi K, Komatsu Y, Nakamori Y, et al. A rat model of ischemic enteritis: pathogenic importance of enterobacteria, iNOS/NO, and COX-2/PGE2 [J]. *Curr Pharm Design*, 2017, 23 (27): 4048-4056. DOI: 10.2174/1381612823666170220154815.
- [30] 付鑫, 何锦泉, 马信龙. 神经生长因子在骨关节炎疼痛中的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28 (1): 58-61. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.01.11.
- Fu X, He JQ, Ma XL. Research progress of nerve growth factor in osteoarthritis pain [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2020, 28 (1): 58-61. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.01.11.
- [31] Blaney Davidson EN, Van Caam AP, Vitters EL, et al. TGF- is a potent inducer of Nerve Growth Factor in articular cartilage via the ALK5-Smad2/3 pathway. Potential role in OA related pain [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23 (3): 478-486. DOI: 10.1016/j.joca.2014.12.005.
- [32] Zhang L, Zhang L, Huang Z, et al. Increased HIF-1 in knee osteoarthritis aggravate synovial fibrosis via fibroblast-like synovio-cyte pyroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 6326517. DOI: 10.1155/2019/6326517.
- [33] Li X, Mei W, Huang Z, et al. Casticin suppresses monoiodoacetic

- acid-induced knee osteoarthritis through inhibiting HIF-1 α /NLRP3 inflammasome signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 86: 106745. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106745.
- [34] Nakajima A, Shimizu S, Moriya H, et al. Expression of fibroblast growth factor receptor-3 (FGFR3), signal transducer and activator of transcription-1, and cyclin-dependent kinase inhibitor p21 during endochondral ossification: differential role of FGFR3 in skeletal development and fracture repair [J]. *Endocrinology*, 2003, 144 (10): 4659-4668. DOI: 10.1210/en.2003-0158.
- [35] Riba FRG, Gomes MES, Rabelo NC, et al. High-resolution melting analysis for rapid detection of mutations in patients with FGFR3-related skeletal dysplasias [J]. *Genet Test Mol Bioma*, 2021, 25 (10): 674-682. DOI: 10.1089/gtmb.2020.0330.
- [36] Chen D, Kim DJ, Shen J, et al. Runx2 plays a central role in Osteoarthritis development [J]. *J Orthop Transl*, 2020, 23: 132-139. DOI: 10.1016/j.jot.2019.11.008.
- [37] Aoki H, Suzuki E, Nakamura T, et al. Induced pluripotent stem cells from homozygous Runx2-deficient mice show poor response to vitamin D during osteoblastic differentiation [J]. *Med Mol Morphol*, 2022, 55 (3): 174-186. DOI: 10.1007/s00795-022-00317-w.
- [38] Wen C, Xu L, Xu X, et al. Insulin-like growth factor-1 in articular cartilage repair for osteoarthritis treatment [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23 (1): 277. DOI: 10.1186/s13075-021-02662-0.
- [39] 杨飞, 王国栋, 黄蓉, 等. miRNA 在骨关节炎软骨细胞自噬中的调控作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27 (19): 1777-1780. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.19.11.
- Yang F, Wang GD, Huang R, et al. The regulatory role of miRNA in autophagy of chondrocytes in osteoarthritis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2019, 27 (19): 1777-1780. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.19.11.
- [40] Tao SY, Zhou YL, Ni JD. Downregulated microRNA-106 inhibits apoptosis and promotes proliferation and differentiation of chondrocytes in osteoarthritis through restraining the activation of Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37 (1): 27-37. DOI: 10.1002/kjm2.12300.
- [41] Zhu S, Liu H, Davis T, et al. Promotion of joint degeneration and chondrocyte metabolic dysfunction by excessive growth hormone in mice [J]. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*, 2023, 75 (7): 1139-1151. DOI: 10.1002/art.42470.
- [42] Huang G, Zhong Y, Li W, et al. Causal relationship between parathyroid hormone and the risk of osteoarthritis: a mendelian randomization study [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 686939. DOI: 10.3389/fgene.2021.686939.
- [43] Zhang J, Pi C, Cui C, et al. PTHrP promotes subchondral bone formation in TMJ-OA [J]. *Int J Oral Sci*, 2022, 14 (1): 37. DOI: 10.1038/s41368-022-00189-x.

(收稿:2023-11-17 修回:2024-07-12)

(同行评议专家: 李宏宇, 胡旭昌, 罗志强)

(本文编辑: 宁桦)

(上接 51 页)

- [8] 胡清华. 《浙江大学学报(农业与生命科学版)》2002—2011 年高被引论文特征分析及启示 [J]. *中国科技期刊研究*, 2013, 24 (4): 699-702. DOI: 10.3969/j.issn.1001-7143.2013.04.020.
- Hu QH. Characteristics analysis and implications of highly cited papers in the Journal of Zhejiang University (Agriculture and Life Sciences Edition) from 2002 to 2011s [J]. *Chinese Journal of Scientific and Technical Periodicals*, 2013, 24 (4): 699-702. DOI: 10.3969/j.issn.1001-7143.2013.04.020.
- [9] 李容, 孙波, 杨宇, 等. 《华西药理学杂志》高被引论文的特征分析 [J]. *华西药理学杂志*, 2017, 32 (6): 666-668. DOI: 10.13375/j.cnki.wcjs.2017.06.034.
- Li R, Sun B, Yang Y, et al. Characteristic analysis of highly cited papers in the West China Journal of Pharmacy in the past decade [J]. *West China Journal of Pharmacy Sciences*, 2017, 32 (6): 666-668. DOI: 10.13375/j.cnki.wcjs.2017.06.034.
- [10] 周德进. 打造世界一流科技期刊集群构建国际先进知识服务体系 [J]. *中国出版*, 2021, (19): 11-14. DOI: 10.3969/j.issn.1002-4166.2021.19.004.
- Zhou DJ. Building a world-class cluster of scientific journals and constructing an international advanced knowledge service system [J]. *China Publishing Journal*, 2021, (19): 11-14. DOI: 10.3969/j.issn.1002-4166.2021.19.004.
- [11] 花奇凯, 王林, 洗呈, 等. Ilizarov 胫骨横向骨搬运微循环重建技术治疗下肢慢性缺血性疾病的临床疗效 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2015, 23 (21): 2007-2011. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2015.21.21.
- Hua QK, Wang L, Xian C, et al. Clinical efficacy of Ilizarov tibial transverse bone transfer microcirculation reconstruction technique in the treatment of chronic ischemic diseases in the lower limbs [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2015, 23 (21): 2007-2011. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2015.21.21.
- [12] 郭秀婷, 宁志杰, 夏闽鹰, 等. 以读者为中心寻求期刊的自我发展——《中国矫形外科杂志》的办刊之道 [J]. *编辑学报*, 2004, 16 (4): 292-293. DOI: 10.16811/j.cnki.1001-4314.2004.04.030.
- Guo XT, Ning ZJ, Xia MY, et al. Centering on the reader and seeking self-development [J]. *Acta Editologica*, 2004, 16 (4): 292-293. DOI: 10.16811/j.cnki.1001-4314.2004.04.030.
- [13] 李宜, 王玉蔓, 朱嘉, 等. 《中国骨伤》2017—2021 年高被引论文特征分析 [J]. *科技传播*, 2023, 15 (15): 15-19. DOI: 10.16607/j.cnki.1674-6708.2023.15.031.
- Li Y, Wang YM, Zhu X, et al. Characteristics analysis of highly cited papers in Chinese Journal of Orthopedics from 2017 to 2021 [J]. *Public Communication of Science & Technology*, 2023, 15 (15): 15-19. DOI: 10.16607/j.cnki.1674-6708.2023.15.031.

(收稿:2024-08-16)

(同行评议专家: 李宏宇, 张现娜)

(本文编辑: 闫承杰)