

# 细胞因子在骨关节炎软骨退变中的作用

顾翔, 杜宁

(上海交通大学医学院附属瑞金医院骨科 上海市伤骨科研究所, 上海 200025)

**【摘要】** 骨关节炎 (Osteoarthritis, OA) 是一种以关节软骨破坏, 软骨下骨和滑膜反应为特征的慢性进行性骨关节疾病。近年报道细胞因子作为调节者, 通过各种机制调节软骨细胞的功能活动, 在关节软骨退变中起到了重要的作用, 本文就相关因子作一综述。

**【关键词】** 骨关节炎; 细胞因子类; 软骨退变

**The role of cytokines in the osteoarthritis cartilage degeneration** GU Xiang, DU Ning Department of Traumatology, Ruijin Hospital, Shanghai Institute of Traumatology and Orthopaedics, Shanghai Jiaotong University Medical School, Shanghai 200025, China

**ABSTRACT** Osteoarthritis (OA) is a chronic joint disease that involves degeneration of articular cartilage, limited intra-articular inflammation manifested by synovitis and changes in the subchondral bone. It has been reported laterly that cytokines, such as mediator, regulate the functions of chondrocytes through various mechanisms and play important roles in joint cartilage degeneration. This review will focus on the correlative cytokines and their roles in the osteoarthritis cartilage degeneration.

**Key words** Osteoarthritis; Cytokines; Cartilage degeneration

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2007, 20(11): 792-795 www.zggszz.com

细胞因子 (Cytokines, CK) 是指由免疫细胞和某些非免疫细胞经刺激而合成并分泌的一类生物活性蛋白质分子, 包括由淋巴细胞产生的淋巴因子, 单核-巨噬细胞产生的单核因子, 及其他细胞因子, 如趋化因子、黏附因子、生长因子等, 它们介导细胞之间的信息交换与相互调节, 参与免疫应答与炎症反应过程。目前经实验或临床发现与骨关节炎 (OA) 有关的细胞因子有近 10 种, 主要分为分解代谢因子、合成代谢因子、抗分解代谢因子、调节性因子等<sup>[1]</sup>, 现就几种主要的细胞因子分述如下。

## 1 白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)

IL-1 有 2 种, 分别称为 IL-1 和 IL-1 $\beta$ , 共同作用于同一个受体, 发挥类似的生物活性, 但其氨基酸序列仅 1/4 有同源性。正常软骨细胞合成的 IL-1 量少, IL-1 在关节软骨的代谢中有多方面的作用<sup>[2]</sup>, 一方面促进透明软骨型胶原的降解, 一方面促进纤维软骨型胶原的增生, 同时还抑制软骨基质的合成, 促进基质大分子的分解, 是介导软骨破坏最直接的细胞因子<sup>[3]</sup>。Wood 等<sup>[4]</sup>在 1983 年首先报道了关节炎滑液中有 IL-1 存在, 并随之发现类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 和 OA 关节滑液中都检测到高水平的 IL-1, Landsberg 等<sup>[5]</sup>通过对 OA 患者膝关节软骨细胞及滑膜细胞体外培养, 发现其合成的 IL-1 和 IL-1 $\beta$  均有升高。OA 软骨中 IL-1 介导金属蛋白酶组织抑制因子-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1) 与金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases,

MMPs) 之间失衡, 是其引起软骨分解的主要机制<sup>[2]</sup>。IL-1 通过上调 MMPs 基因 mRNA 表达, 引起胶原酶、明胶酶、基质溶解素等各种 MMP 的酶原合成、分泌以及活性的增加, 从而促进基质大分子降解。IL-1 刺激软骨细胞出现特定的基因图谱, 涉及软骨基质降解性蛋白质的产生, 参与血管形成、重塑、软骨基质的破坏和修正<sup>[6]</sup>。IL-1 还可以调节软骨细胞线粒体的功能, 抑制软骨细胞合成具有透明软骨特性的蛋白多糖以及 I 型胶原, 促进生成有纤维母细胞特性的 II 型胶原, 从而使软骨细胞变性<sup>[7-8]</sup>。另外实验还证明, IL-1 能够下调蛋白多糖基因 mRNA 的表达, 上调蛋白水解酶活性受体 2 的 mRNA 的表达, 从而诱导蛋白多糖的丢失<sup>[9-10]</sup>。另外, IL-1 还有快速强大的促炎症作用<sup>[3]</sup>, 主要是刺激滑膜细胞合成并释放前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2), 引起滑膜炎和骨的吸收, 而形成的 PGE2 反过来又进一步加强 IL-1 对软骨的分解作用<sup>[11]</sup>。同时, IL-1 介导的 MMPs 的释放也与滑膜炎有关。

## 2 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )

来源于巨噬细胞、纤维母细胞、软骨细胞等的 TNF- $\alpha$ , 是软骨基质降解的重要介质, 并且在滑膜炎中起重要作用。TNF- $\alpha$  与 IL-1 只有 3% 的同源性, 二者作用于不同的受体, 但表现出许多相似的生物学特性。TNF- $\alpha$  作用机制类似 IL-1, 通过增加 MMP 的活性来抑制基质中糖蛋白和胶原的合成, 加速了软骨基质的分解代谢。实验证明 TNF- $\alpha$  不但可以上调蛋白水解活性受体 2 的 mRNA 的表达, 引起基质的破坏<sup>[10]</sup>, 而且抑制软骨细胞线粒体的活性, 抑制基质的修复<sup>[8]</sup>, 这与 IL-1 的作用机制相似。在动物和人体关节中增加任何

一种物质都可以引起显著的软骨和软骨下骨的退变<sup>[1]</sup>。一般来说, TNF- 引起急性炎症的发生, 而 L-1则在炎症的维持以及软骨的破坏中起重要作用<sup>[12]</sup>。另外, 实验还证明二者都具有诱导软骨细胞凋亡的作用, 且作用的途径不同<sup>[13]</sup>。

### 3 白细胞介素-6( interleukin-6, IL-6)

IL-6来源于巨噬细胞、纤维母细胞、软骨细胞、破骨细胞等, IL-1和 TNF- 可以诱导产生 IL-6, 损伤可以刺激 IL-6的产生。在 OA 关节滑液中发现了高浓度的 IL-6, 表明 IL-6在 OA 中起一定的作用。IL-6可增加滑膜组织的炎症细胞, 刺激软骨细胞增殖; 诱导放大 IL-1增加 MMP 的合成作用和抑制蛋白多糖产生, Carter等<sup>[14]</sup>的研究也证明了 IL-6在诱导蛋白质溶酶, 引起软骨丢失中起的重要作用。但由于 IL-6能诱导 TMP 的产生<sup>[15]</sup>, 不是 MMP, 故此因子被认为与限制蛋白分解损伤的负反馈机制有关。另外, 还有研究表明, 在滑液中 IL-6的增高与软骨细胞蛋白聚糖存在正相关。因此认为 IL-6具有刺激软骨分解代谢和合成代谢的双重作用。对此, 也有人持不同意见, Ishikawa等<sup>[16]</sup>认为 IL-6不参与细胞外基质的降解, 所以认为关节软骨基质的降解与 IL-6无直接关系。

### 4 胰岛素样生长因子( insulin-like growth factor, IGF)

IGF可由巨噬细胞、软骨细胞、成骨细胞产生, 它和人类前胰岛素肽段有高度的同源性, 存在 IGF-1和 IGF-2两种形式, IGF-1是软骨合成的介质, 可以减少软骨的降解, 增加蛋白聚糖的合成。在 OA 患者中, 血清中 IGF-1浓度低而软骨细胞中 IGF-1和 IGF-1mRNA 的浓度高。软骨细胞培养发现, IGF-1能刺激软骨细胞合成型胶原和蛋白多糖, 还能刺激软骨细胞集落形成和细胞增殖, 另外, IGF增高的程度与软骨损害的程度相关, 可以看作是机体修复软骨的一种积极反应<sup>[17]</sup>, 但是也导致了骨刺的形成。Massicotte等<sup>[18]</sup>也通过实验证明, 高浓度 IGF在骨质硬化过程中发挥了重要的作用。

Thorp等<sup>[19]</sup>在猪患骨软骨病时软骨细胞分化障碍, 基质矿化并被骨质代替时, 研究发现在骨软骨病病灶附近的软骨细胞中缺乏 IGF-1和转化生长因子- (transforming growth factor, TGF- )。Ekensted等<sup>[20]</sup>的实验研究证明, 长期的 IGF缺乏可以加重 OA 大鼠的关节软骨损坏程度, 但并不引起骨质的损害。也有实验对大鼠关节软骨细胞体外单层培养发现 TGF- 和 IGF-1之间具有良好的协同作用<sup>[21]</sup>。IGF-2对骨生长刺激作用比 IGF-1弱, 但也有促进作用。另外还有实验表明<sup>[22]</sup>, IGF在营养软骨细胞外基质的过程中发挥着积极的作用。

### 5 转化生长因子- (transforming growth factor-, TGF- )

TGF- 是一族具有多种功能的蛋白多肽, 广泛存在于动物正常组织细胞以及转化细胞中, 是 OA 过程中介导软骨合成、抑制胶原和蛋白聚糖分解的主要细胞因子<sup>[23]</sup>, 不同种属间具有高度的同源性。现已证实, TGF- 具有促进细胞增殖、调节细胞分化、促进细胞外基质合成作用<sup>[24]</sup>。从骨组织中分离出来的 TGF- 1和 TGF- 2都可以诱导间充质细胞转变为软骨细胞。TGF- 可以下调蛋白水解酶活性受体的 mRNA 表达, 抑制蛋白多糖的丢失<sup>[10]</sup>。另一方面, 早期实验证明<sup>[25]</sup> TGF- 还可以降低软骨细胞 IL-1 的表达及增加 IL-1Ra 的表达, 又可以诱导生成 IL-1, 具有双重作用。

### 6 白细胞介素-17( interleukin-17, IL-17)

IL-17是由活化的 T 辅助细胞 (helper T cell, CD4) 分泌的血栓调节蛋白 (thrombomodulin, TM) 细胞因子。其受体在多种细胞中存在, 包括软骨细胞。IL-17是典型的促炎症细胞因子, 因为它能诱导多种与炎症过程有关的基因表达, 包括一氧化氮 (nitric oxide, NO)、IL-6、PGE<sub>2</sub>、IL-1 等。Cai等<sup>[26]</sup>发现 IL-17可诱发小鼠膝关节 OA 的发生并加重滑膜的破坏。受 IL-17影响的细胞无处不在, 并且其调节的基因谱很广泛, 这也提示它在很多生物学过程中处于核心地位<sup>[27]</sup>。虽然如此, IL-17与 OA 和 RA 的关系是近几年才受到重视, 并且发现 IL-17与 RA 和 OA 中的炎症和破坏过程有关<sup>[28]</sup>。关于 IL-17引起 OA 发生的机制, 实验证明是由于它能上调与炎症和软骨破坏的基因表达有关, 包括可诱导的一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS), 环氧化酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、IL-6 和基质溶解素等的基因<sup>[29]</sup>, 另外 IL-17还直接参与并促进关节软骨的降解, 抑制软骨细胞蛋白多糖合成, 增强单核细胞对软骨细胞的破坏<sup>[26]</sup>。

### 7 OA 中细胞因子的相互协同作用

综上所述, 在 OA 的发病过程中, IL-1、IL-6 与 TNF- 是细胞因子网络中的重要成分, 其共同特点是可由单核巨噬细胞等多种细胞分泌, 并且具有广泛的生物学活性。可通过调节免疫功能、调节细胞生长分化、诱导炎症反应发生, 参与多种生理和病理过程。特别是 IL-1, 在各种细胞因子网络的失衡中起关键作用, 被认为是导致 OA 慢性进行性发展中最核心的因子<sup>[2]</sup>。

需要注意的是, 在 OA 发病的过程中, 各细胞因子的相互作用、互相调节远远超过任何一个细胞因子的单独作用。比如 IL-1和 TNF- 之间有显著的协同作用。IL-1的效力作用是 TNF- 的 100 ~ 1 000 倍, 当这两种因子联合应用时能产生很强的协同作用, 实验证明<sup>[11]</sup>, 将重组 IL-1注射到大鼠或家兔的关节内能够刺激关节软骨的破坏, 与 TNF- 联合注射时, 促进关节软骨破坏的程度远远超过单独注射 IL-1所引起的效果。另外, 除了具有促进分解代谢的作用外, IL-1和 TNF- 也具有抑制软骨细胞合成代谢的作用<sup>[30]</sup>。

虽然 TNF 与 IL-1只有 3% 的同源性, 并且作用的受体和途径不同<sup>[13]</sup>, 但两者表现出许多相似的生物学活性, 如两者都可以促进软骨基质大分子的分解, 抑制软骨细胞型胶原及蛋白多糖的合成等<sup>[1, 2, 8, 10, 30]</sup>。在 TNF 浓度很高时, 可产生与 IL-1相同的作用。协同作用的产生通过产生 IL-1和 TNF 的细胞相互正反馈性调节和 TNF 促进 IL-1R 蛋白磷酸化实现。

在 OA 发病的不同阶段, 相关的细胞因子起着不同的作用<sup>[1]</sup>。研究表明, 在 OA 的炎性活动期, IL-1在关节滑液中的含量显著增高, 这与 IL-1的强大致炎作用相一致, 说明 IL-1在 OA 的炎性活动期作用明显。对于 IL-6, 实验证明, 血清中 IL-6水平与 OA 软骨的破坏程度有关, 在 OA 的早期阶段, 软骨破坏尚不明显, 血清中 IL-6的水平升高不多; 在出现明显的关节间隙狭窄时, 软骨基质破坏明显, 这时血清中 IL-6水平最高; 在 OA 的晚期阶段, 软骨基质破坏殆尽, 软骨细胞的代谢活动明显下降, 血清中 IL-6水平也随之下降。对于 TNF-

在 OA 的早期阶段,血清 TNF- 含量已有升高,如果病情继续进展,即关节间隙确定有狭窄时,血清中 TNF- 含量有继续升高的趋势。在 OA 病变的晚期,关节间隙严重狭窄甚至消失时,血清中 TNF- 含量则出现显著上升。说明血清中 TNF- 的水平与 OA 的严重程度成正相关。

### 8 OA 中细胞因子相互间的拮抗作用

有些细胞因子具有抑制分解代谢和对抗致炎细胞因子的作用,如 L-4, 10 等,因为它们能够竞争性与 L-1 的受体结合,抑制 L-1 的作用。实验证明<sup>[31-32]</sup>, L-4 与 L-10 能够抑制软骨降解蛋白酶的 mRNA 的表达,并能抵抗促分解代谢细胞因子的某些作用,在 OA 的基因治疗上有一定潜力。在体内实验中,它们具有协同作用并抑制关节软骨的破坏。另外,体外实验还证明 L-1 能阻滞 L-1a 的活性,是最早用来对抗细胞因子治疗关节疾病的因子之一。

总之,OA 发病过程中细胞因子分泌异常,尤其是与软骨破坏有关的单核因子 L-1、L-6、TNF2 的分泌异常及 L-1/L-Ra、IGF-1/IGFBP-3 等因子平衡的破坏,导致 MMPs/TMPs 的失衡,是 OA 发病的中心环节。随着细胞因子研究的不断深入,OA 的药物治疗和生物学治疗有了一定的进步,如 L-1 的抑制剂已经开始应用于临床实验中,并取得了一定的疗效<sup>[32-33]</sup>。详细分析正常软骨和 OA 软骨细胞中细胞因子及其受体的基因表达,基质降解酶的诱导生成,以及它们下游信号传导通路的机制,将为 OA 的治疗提供更新的途径。

### 参考文献

- 1 Goldring SR, Goldring MB. The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis Clin Orthop Relat Res, 2004, (427 Suppl): 27-36.
- 2 Jacques C, Gosset M, Berenbaum F, et al The role of L-1 and L-1Ra in joint inflammation and cartilage degradation Vitam Horm, 2006, 74: 371-403.
- 3 De Isla NG, Yang JW, Huselstein C, et al L-1beta synthesis by chondrocyte analyzed by 3D microscopy and flow cytometry: effect of rhein. Biotheology, 2006, 43 (3-4): 595-601.
- 4 Wood DD, Ihrie EJ, Dinarello CA, et al Isolation of an interleukin-1-like factor from human joint effusions Arthritis Rheum, 1983, 26 (8): 975-983.
- 5 Landesberg R, Takeuchi E, Puzas JE. Differential activation by cytokines of mitogen-activated protein kinases in bovine temporomandibular joint disc cells Arch Oral Biol, 1999, 44 (1): 41-48.
- 6 Dozin B, Malpeli M, Camardella L, et al Response of young, aged and osteoarthritic human articular chondrocytes to inflammatory cytokines: molecular and cellular aspects Matrix Biol, 2002, 21 (5): 449-459.
- 7 Kama E, Milyk W, Palka JA, et al Hyaluronic acid counteracts interleukin-1-induced inhibition of collagen biosynthesis in cultured human chondrocytes Pharmacol Res, 2006, 54 (4): 275-281.
- 8 Lopez-Amada MJ, Carames B, Martin MA, et al Mitochondrial activity is modulated by TNFalpha and L-1beta in normal human chondrocyte cells Osteoarthritis Cartilage, 2006, 14 (10): 1011-1022.
- 9 Gregg AJ, Fortier LA, Mohammed HO, et al Assessment of the catabolic effects of interleukin-1beta on proteoglycan metabolism in equine cartilage cocultured with synoviocytes Am J Vet Res, 2006, 67 (6): 957-962.
- 10 Xiang Y, Masuko-Hongo K, Sekine T, et al Expression of proteinase-

- activated receptors (PAR)-2 in articular chondrocytes is modulated by L-1beta, TNF-alpha and TGF-beta Osteoarthritis Cartilage, 2006, 14 (11): 1163-1173.
- 11 Sanchez C, Mathy-Hartert M, Deberg MA, et al Effects of rhein on human articular chondrocytes in alginate beads Biochem Pharmacol, 2003, 65 (3): 377-388.
- 12 Van den Berg WB. Anti-cytokine therapy in chronic destructive arthritis Arthritis Res, 2001, 3 (1): 18-26.
- 13 Lopez-Amada MJ, Carames B, Lires-Dean M, et al Cytokines, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta, differentially regulate apoptosis in osteoarthritis cultured human chondrocytes Osteoarthritis Cartilage, 2006, 14 (7): 660-669.
- 14 Carter SD, Bames A, Gilmore WH. Canine rheumatoid arthritis and inflammatory cytokines Vet Immunol Immunopathol, 1999, 69 (2-4): 201-214.
- 15 Lotz M, Gueme PA. Interleukin-6 induces the synthesis of tissue inhibitor of metalloproteinases-1/erythroid potentiating activity (TMP-1/EPA). J Biol Chem, 1991, 266 (4): 2017-2020.
- 16 Ishikawa H, Nakagawa Y, Shimizu K, et al Inflammatory cytokines induced down-regulation of m-calpain mRNA expression in fibroblastic synoviocytes from patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis Biochem Biophys Res Commun, 1999, 266 (2): 341-346.
- 17 Iwanaga H, Matsumoto T, Enomoto H, et al Enhanced expression of insulin-like growth factor-binding proteins in human osteoarthritic cartilage detected by immunohistochemistry and in situ hybridization Osteoarthritis Cartilage, 2005, 13 (5): 439-448.
- 18 Massicotte F, Fernandes JC, Matel-Pelletier J, et al Modulation of insulin-like growth factor I levels in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts Bone, 2006, 38 (3): 333-341.
- 19 Thop BH, Ekman S, Jakowlew SB, et al Porcine osteochondrosis: deficiencies in transforming growth factor-beta and insulin-like growth factor-1. Calcif Tissue Int, 1995, 56 (5): 376-381.
- 20 Ekenstedt KJ, Sonntag WE, Loeser RF, et al Effects of chronic growth hormone and insulin-like growth factor I deficiency on osteoarthritis severity in rat knee joints Arthritis Rheum, 2006, 54 (12): 3850-3858.
- 21 Tsukazaki T, Usa T, Matsumoto T, et al Effect of transforming growth factor-beta on the insulin-like growth factor-I autocrine/paracrine axis in cultured rat articular chondrocytes Exp Cell Res, 1994, 215 (1): 9-16.
- 22 Sakimura K, Matsumoto T, Miyamoto C, et al Effects of insulin-like growth factor I on transforming growth factor beta 1 induced chondrogenesis of synovium-derived mesenchymal stem cells cultured in a polyglycolic acid scaffold Cells Tissues Organs, 2006, 183 (2): 55-61.
- 23 Aigner T, Vomehm SI, Belke J, et al Inflammatory cytokine mediated anti-anabolic effects: a potential mechanism in rheumatoid cartilage degeneration. Verh Dtsch Ges Pathol, 1996, 80: 282-287.
- 24 Livne E, Laufer D, Blumenfeld I. Osteoarthritis in the temporomandibular joint (TMJ) of aged mice and the in vitro effect of TGF-beta 1 on cell proliferation, matrix synthesis, and alkaline phosphatase activity Microsc Res Tech, 1997, 37 (4): 314-323.
- 25 Joyce ME, Jingshi S, Bolander ME. Transforming growth factor-beta in the regulation of fracture repair Orthop Clin North Am, 1990, 21 (1): 199-209.
- 26 Cai L, Yin JP, Starovasmnik MA, et al Pathways by which interleukin 17 induces articular cartilage breakdown in vitro and in vivo Cytokine, 2001, 16 (1): 10-21.

## · 综述 ·

## 生物陶瓷对体外培养大鼠成骨细胞的影响

朱元<sup>1</sup>, 毕大卫<sup>2</sup>, 全仁夫<sup>3</sup>

(1. 浙江中医药大学 2004级硕士研究生, 浙江 杭州 310053; 2. 杭州萧山区第一人民医院; 3. 杭州萧山中医院)

**【摘要】** 生物陶瓷是近 20年来研究的热点之一, 作为无机生物医学材料, 其良好的生物相容性, 在医学领域广阔的应用前景, 越来越受到学者们的重视。而大鼠成骨细胞的体外复合培养, 常被应用于评估材料与成骨细胞间的相互作用, 特别是材料对细胞增殖、功能、黏附的影响, 其结果往往成为材料体内植入实验的基地。随着相关文献的增多, 结合近年来有关文献就生物陶瓷对大鼠成骨细胞增殖、功能、黏附的影响作一回顾和分析。

**【关键词】** 生物陶瓷; 成骨细胞; 细胞, 培养的

**Effect of bioceramics on rat osteoblast cells cultured in vitro** ZHU Yuan<sup>\*</sup>, BIDAwei, QUAN Ren-fu<sup>\*</sup> Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China

**ABSTRACT** Bioceramics is one of the popular research in lastest 20 years, being inorganic biomedical materials, with fine biocompatibility, the broad application perspective in medical area, scientists has paid more attention on it Combined cultivation of rat osteoblast cells in vitro, bioceramics always be used for evaluating the interaction between materials and osteoblast, especially the effects of materials on osteoblast cell proliferation, function, and adhesion, with the results being basic of implant experiment This article has reviewed, analyzed the effects of proliferation, function, adhesion of rat osteoblast cells cultured in vitro with bioceramics

**Key words** Bioceramics; Osteoblasts; Cells, cultured

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2007, 20(11): 795-797 www. zggszz. com

过去医学领域中应用最广泛的生物材料是金属和有机材料, 而金属长期埋植生物体内容易发生电解、腐蚀, 金属的磨屑会引起周围生物组织的吞噬或生化反应, 另外产生金属元素向各种器官转移, 造成其他组织或器官的损害和组织的变态反应等问题。而有机材料则由于强度问题, 在骨科领域的应用受到很大限制, 且存在材料的耐久性问题。故而近 20年来, 医学上广泛重视研究和应用各种生物陶瓷材料, 特别是以磷酸盐为基质材料的生物活性陶瓷<sup>[1]</sup>。

基金项目: 浙江省科技计划项目 (NO: 021103026)

通讯作者: 朱元 Tel: 0571-82732852 E-mail: zhuyuan1981@msn.com

## 1 生物陶瓷的分类

生物陶瓷 (bioceramics) 按体内性质可以分为两类, 一类为生物惰性陶瓷, 如氧化铝、氧化锆、碳素材料等。这类陶瓷材料的结构都比较稳定, 分子中的键力较强, 而且都具有较高的强度、耐磨性和化学稳定性。另一类为生物活性陶瓷, 如羟基磷灰石、生物玻璃陶瓷等, 在生理环境中可通过其表面发生的生物化学反应与生物体组织形成化学键性结合。还有在体内可发生降解和吸收的生物陶瓷, 如磷酸三钙生物活性陶瓷, 在生理环境中可被逐步降解和吸收, 并为新生组织所替代。

### 1.1 生物惰性陶瓷 生物惰性材料定义是指在生物体内能

- 27 Katz Y, Nadiv O, Beer Y. Interleukin-17 enhances tumor necrosis factor alpha-induced synthesis of interleukin-1, 6 and 8 in skin and synovial fibroblasts Arthritis Rheum, 2001, 44 (9): 2176-2184.
- 28 LeGrand A, Fennor B, Fink C, et al Interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-17 synergistically up-regulate nitric oxide and prostaglandin E<sub>2</sub> production in explants of human osteoarthritic knee menisci Arthritis Rheum, 2001, 44 (9): 2078-2083.
- 29 Rowan AD, Koshy PJ, Shingleton WD, et al Synergistic effect of glycoprotein 130 binding cytokines in combination with interleukin-1 on cartilage collagen breakdown Arthritis Rheum, 2001, 44 (7): 1620-1632.
- 30 Thomas B, Thirion S, Humbert L, et al Differentiation regulates interleukin-1 beta-induced cyclo-oxygenase-2 in human articular chondro-

cytes: role of p38 mitogen-activated protein kinase Biochem J, 2002, 362 (Pt 2): 367-373.

- 31 Bobacz K, Gruber R, Soleiman A, et al Expression of bone morphogenetic protein 6 in healthy and osteoarthritic human articular chondrocytes and stimulation of matrix synthesis in vitro Arthritis Rheum, 2003, 48 (9): 2501-2508.
- 32 Hegemann N, Wondimu A, Kohn B, et al Cytokine profile in canine immune-mediated polyarthritis and osteoarthritis Vet Comp Orthop Traumatol, 2005, 18 (2): 67-72.
- 33 Evans CH, Gouze JN, Gouze E, et al Osteoarthritis gene therapy Gene Ther, 2004, 11 (4): 379-389.

(收稿日期: 2006-04-13 本文编辑: 王宏)