

# 骨性关节炎发病机制的研究进展

唐金烁,周忠圣,肖建林,高忠礼,左建林  
(吉林大学中日联谊医院骨关节科,吉林 长春 130031)

**【摘要】** 骨性关节炎(osteoarthritis, OA)是最常见的关节疾病之一。随着中国社会跨入老龄化时代,OA 发病率逐年升高,对于其发病机制的研究也受到研究人员不断重视。研究发现,以白细胞介素 1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )为主的炎症细胞因子是组建起 OA 炎症网络的罪魁祸首。并且发现以基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)和含血小板反应蛋白基序的解聚素样金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS)为主的蛋白酶过度表达,是造成 OA 软骨缺如的直接原因。此外,基质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)和 Wnt 等信号通路,软骨细胞衰老与衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP),软骨细胞凋亡与自噬,雌激素等均在 OA 发病中发挥了重要作用。本文广泛查阅了近几年与 OA 发病机制有关的研究文献,从分子层次与细胞层次两方面对 OA 发病机制进行了系统阐述。并且于文末谈论预测了未来 OA 临床诊疗中的一些潜在方向。

**【关键词】** 骨关节炎; 发病机制; 综述文献

中图分类号:R684.3

DOI:10.12200/j.issn.1003-0034.2021.10.018

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**Research progression in the pathogenesis of osteoarthritis** TANG Jin-shuo, ZHOU Zhong-sheng, XIAO Jian-lin, GAO Zhong-li, and ZUO Jian-lin. Department of Orthopaedics and Joint, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130031, Jilin, China

**ABSTRACT** Osteoarthritis(OA) is one of the most common joint diseases. As Chinese society enters the age of aging, the incidence of OA has been soar year by year, and research on its pathogenesis has been continuously valued by researchers. Studies have found that inflammatory cytokines, mainly interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), were responsible for the construction of OA inflammatory networks. It was also found that the overexpression of proteases, mainly matrix metalloproteinases(MMPs) and a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs (ADAMTS), was the direct cause of OA cartilage deficiency. What's more, signaling pathways such as stromal cell derived factor-1 (SDF-1) and Wnt, chondrocytic senescence and the senescence-associated secretory phenotype (SASP), chondrocyte apoptosis and autophagy, and estrogen all play significant roles in OA pathogenesis. This paper extensively reviews the research literature relevant to the pathogenesis of OA in recent years, and systematically expounds the pathogenesis of OA from two aspects: molecular level and cell level. At the end of the paper, we discussed and predicted some potential directions in the future clinical diagnosis and treatment of OA.

**KEYWORDS** Osteoarthritis; Pathogenesis; Review literature

骨性关节炎(osteoarthritis, OA)是老年群体最常见的关节疾病,在 65 岁以上的人群中,约有 1/3 的人罹患此病<sup>[1]</sup>,且女性发病率明显高于男性。据流行病学调查<sup>[2]</sup>表明,随着社会的进步,现代医学的发展,人民生活水平的逐渐提升,平均寿命的不断增加,受年龄、性别、肥胖、遗传、机械应力等致病因素的影响,OA 的发病率越来越高,且随年龄增长,病情逐渐加重,最终导致关节畸形,严重影响患者生活质量。我们目前对 OA 发病机制的了解仍不完全,给患

者提供的治疗选择还具有一定的局限性<sup>[3]</sup>,往往无法有效遏制 OA 的发展。手术治疗成为患者最后的选择,给病人带来了精神压力和不小的经济负担。在 OA 的发生发展过程中,其病理特征在于关节软骨局灶性缺如,骨赘形成,软骨下骨改变及关节滑膜增生<sup>[4]</sup>,其中软骨的异常改变又是当今研究的主要方向。关节软骨由细胞聚集密度相对较低的软骨细胞(仅占总组织体积约 1%)和丰富的高度特异性细胞外基质(extracellular matrix, ECM)组成<sup>[5]</sup>。ECM 由软骨细胞产生,主要由 II 型胶原蛋白(type II collagen)和蛋白聚糖(proteoglycans)组成,且其产生及成熟周转速度异常缓慢<sup>[6]</sup>。本文从细胞因子、信号通路、蛋

通讯作者:左建林 E-mail: zuojl@jlu.edu.cn

Corresponding author: ZUO Jian-lin E-mail: zuojl@jlu.edu.cn

白酶、软骨细胞衰老、凋亡与自噬及雌激素等方面对 OA 的发病机制进行系统阐释。

## 1 细胞因子

OA 所涉及的细胞微环境极其复杂,包括多种型的细胞与其分泌的一系列细胞因子。细胞因子通过刺激细胞组织以内分泌,自分泌和旁分泌的方式建立起复杂的炎症网络<sup>[7]</sup>,负责激活局部细胞(滑膜细胞、软骨细胞、破骨细胞、成骨细胞等),进而引起软骨变性,血管增殖和骨赘形成等病理改变。这些细胞因子中又以白细胞介素 1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 的作用最为重要<sup>[8]</sup>。

由软骨细胞、成骨细胞、滑膜细胞和白细胞产生的 IL-1 $\beta$  被认为是 OA 发病机制中的降解软骨最有效的细胞因子<sup>[9]</sup>,它可独立或与其他细胞因子协同作用引起关节软骨降解及关节炎症反应<sup>[10]</sup>。Wojdasiewicz 等<sup>[11]</sup>论述了 IL-1 $\beta$  通过激活其下游转录因子,从而使数百种基因得到表达,其产物包括一氧化氮 (nitric oxide, NO) 和前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 等炎症介质,从而引起关节滑膜血管扩张增生及关节腔疼痛;产生间质胶原酶(matrix metalloproteinase, MMP-1),基质溶素 1 (MMP-3) 和胶原酶 3 (MMP-13) 等基质金属蛋白酶(MMPs)家族酶<sup>[12]</sup>及含血小板反应蛋白基序的解聚素样金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS)等其他酶,主要通过分解软骨细胞和细胞外基质,从而破坏软骨结构,甚至使关节软骨出现局灶性缺如;通过诱导软骨细胞、成骨细胞、滑膜细胞和白细胞以自分泌的方式生成 TNF- $\alpha$ , 白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和白细胞介素 8 (interleukin-8, IL-8) 等其他细胞因子, CCL5 趋化因子及各种黏附分子,协同加强 IL-1 $\beta$  细胞因子作用;在疾病发生发展过程中还可刺激活性氧 (reactive oxygen species, ROS)<sup>[13]</sup>的产生,进而生成各种过氧化物,直接损害关节软骨,使 OA 患者症状进一步加重。

如果将 IL-1 $\beta$  认为是骨性关节炎发展过程中的最重要软骨破坏因子,那么 TNF- $\alpha$  则是刺激 OA 炎症反应加剧<sup>[14]</sup>的最主要炎症因子。TNF- $\alpha$  可单独或与 IL-1 $\beta$ 、IL-6 等其他细胞因子协同作用,刺激软骨、滑膜和软骨下骨层相关细胞产生 MMP-1, MMP-3 和 MMP13 的释放,使软骨胶原蛋白和蛋白聚糖逐渐丧失,并抑制蛋白聚糖和 II 型胶原的合成,间接导致了软骨细胞的死亡,打破了软骨损伤与修复之间的稳态平衡<sup>[15]</sup>,致使软骨出现不同程度的溶解与损伤。同时, Wang 等<sup>[16]</sup>研究发现 TNF- $\alpha$  可通过刺激组织表达血管内皮生长因子 (vascular endothelial

growth factor, VEGF), 碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF) 和血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGFB) 等生长因子,刺激血管内皮细胞增殖,促进骨性关节炎期间软骨下骨和滑膜组织血管扩张增生,导致 OA 炎症症状进一步加剧。此外, TNF- $\alpha$  可导致蛋白激酶 CK2 (protein kinase CK2) 活性下降<sup>[17]</sup>,通过凋亡和自噬相双重作用诱导软骨细胞死亡,进而进一步加重 OA 的软骨损伤。

细胞因子在关节软骨、滑膜及软骨下骨等组织中的作用是双向的。维持关节组织稳态需要一定水平的细胞因子,但是当细胞因子过度表达时,则会引起 MMPs 等下游物质过度表达,从而引起软骨降解等病理改变。所以说,细胞因子所维持的稳态平衡被打破是致使 OA 发病的主要原因之一。

## 2 蛋白酶

早期 OA 涉及关节软骨变性的各种蛋白酶被认为是 OA 诊断和治疗的靶标。关节在受到外界刺激以后,细胞组织和免疫细胞会产生多种炎症介质,例如 IL-1、白细胞介素 7 (interleukin-7, IL-7) 和 TNF- $\alpha$ <sup>[18]</sup>。这些炎症介质会刺激 MMPs、解整合素金属蛋白酶 (adisintegrin and metalloprotease, ADAM) 和 ADAMTS 等多种蛋白酶产生,这些蛋白酶可以破坏关节软骨或软骨周围其他组织<sup>[19]</sup>,进而引起关节结构损伤。MMPs 是一种锌依赖性肽链内切酶,在机体正常生理活动中, MMPs 在调节细胞基质组成方面发挥着重要作用。而在 OA 病理环境下, MMPs 被认为是参与软骨 ECM 降解的最主要蛋白酶<sup>[20]</sup>。软骨 ECM 主要由蛋白聚糖和胶原蛋白构成,其最重要功能是维持关节软骨的特定机械结构和生化特性,胶原蛋白是其主要结构成分,可保持软骨的稳定性并支持其结构完整性。Mehana 等<sup>[18]</sup>论述了主要由软骨细胞和成纤维细胞产生的 MMP-13 在 MMPs 家族中被认为是最有效的胶原蛋白降解酶,此外它还是降解蛋白聚糖的有效酶,因其对 ECM 的双重降解效应,使其成为造成软骨 ECM 损失的强力杀手<sup>[21-22]</sup>。MMPs 家族中 MMP-1 是降解胶原蛋白的有效酶,主要由关节滑膜细胞产生。而 OA 疾病过程中, MMPs 家族其他成员,例如明胶酶 A (MMP-2), MMP-3 和明胶酶 B (MMP-9) 的表达均会升高,且这些酶可以降解软骨 ECM 中的其他成分。因此,在 OA 病理环境下, MMPs 家族酶的过度表达,是引起关节软骨机械退化及关节结构变形扭曲的主要原因。ADAMTS 蛋白酶家族是具有血小板反应蛋白基序的锌金属蛋白酶<sup>[23]</sup>,与 MMPs 类似,在正常状态下, ADAMTS 的基因表达有助于维持机体的稳态,然而在 OA 的病

理环境下,通过 IL-1 $\beta$  和 TNF $\alpha$  等炎性细胞因子的刺激,ADAMTS 的含量大大增加,进而通过其下游连锁反应,促进了 OA“非经典炎症”的发展<sup>[24]</sup>。关节软骨由细胞聚集密度相对较低的软骨细胞和丰富的细胞外基质组成,Apte<sup>[25]</sup>阐述了关节软骨 ECM 中高含量的聚集蛋白聚糖可使软骨抵抗压缩负荷,使 ECM 在结构上专门用于有效吸收机械冲击。ADAMTS 对聚集蛋白聚糖的蛋白水解被鉴定为 OA 软骨破坏的早期步骤。研究文献表明,ADAMTS 蛋白酶家族中的聚蛋白多糖酶 4 (ADAMTS-4) 和聚蛋白多糖酶 5 (ADAMTS-5) 是造成 OA 关节软骨 ECM 聚集蛋白聚糖损失的最主要水解酶<sup>[26]</sup>。此外,由于 ADAMTS 在整个组织更新中起着至关重要的作用,ADAMTS 的表达升高不仅与关节的退化和恶化有关,还可能反映了 OA 炎症和损伤的持续,说明 OA 是一个不受控制的修复过程<sup>[27]</sup>。见图 1。

### 3 信号通路

细胞信号通路涉及众多生物学行为过程,例如细胞增殖,分化,极化和命运决定,他们也与某些疾病的发生和发展关系重大<sup>[28]</sup>。越来越多的研究证据表明,SDF-1、Wnt、Notch、MAPK 等信号通路是 OA 发展过程中细胞和相关大分子物质的关键调节剂和激活剂<sup>[29]</sup>。基质细胞衍生因子 1(stromal cell derived factor-1,SDF-1) 是属于 CXC 趋化因子家族的小型细胞因子<sup>[30]</sup>,Kanbe 等<sup>[31]</sup>的研究证明 SDF-1 主要通过刺激 MMP-3 和 MMP-13 的释放来调节软骨细胞的分解代谢活动。Chen 等<sup>[32]</sup>研究发现 OA 患者膝关节标本中的 SDF-1 的含量较正常人明显升高,高水平的 SDF-1 通过刺激软骨细胞 MMP-3 和 MMP-13 的释放,从而导致软骨 II 型胶原蛋白的过度降解,使软骨出现损伤。早先研究人员表明 SDF-1 能够激活 Erk 信号传导<sup>[33]</sup>,并因此促进人间充质干细胞(mesenchymal stem cell,MSCs)的成骨分化。Chen 等<sup>[32]</sup>研

究又进一步发现 OA 患者膝关节标本中软骨下骨中存在较高水平的 SDF-1,证实了 SDF-1 通过激活 Erk 信号传导,可能诱发 OA 的软骨下骨异常变化如软骨下微骨折、微损伤或骨硬化。此外,SDF-1 通过过度表达 VEGF,加速滑膜血管形成,滑膜出现炎症因子和巨噬细胞浸润<sup>[34]</sup>,使 OA 的炎症症状进一步加重。Wnt 是一种胞外分泌糖蛋白<sup>[28]</sup>,其所主导的信号传导涉及 19 个 Wnt 基因和各种 Wnt 受体,它们调节经典的  $\beta$ -catenin 依赖性信号传导等细胞通路。Wnt/ $\beta$ -catenin 广泛分布于软骨组织中的细胞质、细胞核及细胞膜中,维持软骨稳态需要  $\beta$ -catenin 活性的微妙平衡<sup>[35]</sup>,他们的激活对早期软骨生长发育十分重要。但 Zhu 等<sup>[36]</sup>的实验结果发现  $\beta$ -catenin 信号传导在 OA 的发展中也起着关键作用,通过直接影响骨骼,软骨和滑膜组织而在骨骼和关节病理中发挥作用。Wnt 使下游的 Wnt1 诱导信号通路蛋白 1 (Wnt1-inducible signaling pathway protein 1, WISP-1) 表达显著增加。WISP-1 刺激巨噬细胞和软骨细胞分泌 MMPs 和 ADAMTS 等多种金属蛋白酶,进而诱导关节软骨降解<sup>[37]</sup>。再者,分泌型卷曲相关蛋白 3(secreted frizzled related protein 3,sFRP3) 和硬化素是 Wnt 信号传导的有效拮抗剂,在 OA 患者中该两种拮抗剂的表达被改变<sup>[38]</sup>,从而进一步加剧了 OA 的发展。SDF-1、Wnt 等已被研究证明是 OA 潜在的治疗靶标,动物研究一直在使用相关抑制剂来研究其对减轻关节退行性变的作用,并取得了良好的治疗效果。信号通路相关研究不仅可以为 OA 治疗提供新视角,并可作为 OA 严重程度的客观评价<sup>[39]</sup>。展望未来,信号通路相关治疗有望成为早期 OA 的新型诊疗法则。

### 4 软骨细胞衰老

关节软骨细胞是静止的细胞,一旦关节发育完成,就会在成年后保持稳定,除非发生创伤或病理事

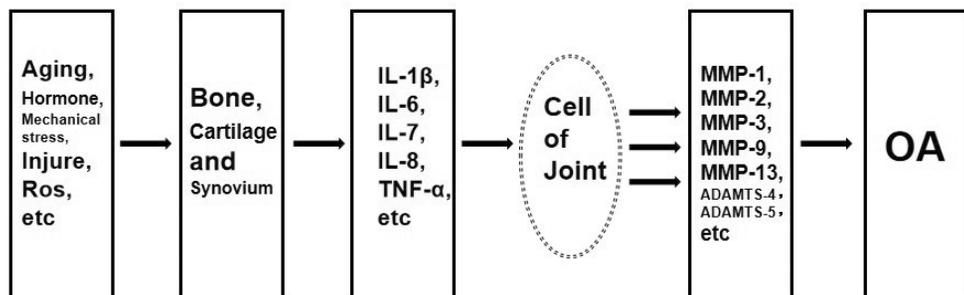


图 1 关节组织在受到衰老、机械应力、损伤等诱导性刺激后,基础组织细胞和免疫细胞会产生 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  等炎性介质,刺激 MMPs、ADAMTS 等多种蛋白酶产生,引起关节软骨和关节其他组织损伤,进而 OA 发生

Fig.1 Inflammatory mediators such as IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  are produced by basic tissue cells and immune cells after aging, mechanical stress, damage and other inducing stimuli, which will stimulate the production of MMPs, ADAMTS and other proteases, resulting in the injury of articular cartilage and other joint tissues, which in turn leads to OA.

件,否则关节软骨细胞不会增殖<sup>[40]</sup>,而细胞衰老的特征恰恰就在于其生长停滞,代谢改变和增殖能力丧失,所以不管是关节软骨细胞伴随个体年龄增长因端粒达到临界长度引起的生理性衰老,还是因应力事件破坏了软骨细胞 DNA 复制保真度的非生理性衰老,都会减慢关节软骨细胞的增殖速度,继而影响关节软骨的修复能力。除了生长停滞,衰老细胞还分泌多种炎症细胞因子,趋化因子,生长因子和基质金属蛋白酶,这些物质统称为衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)<sup>[41]</sup>。这些因子分泌到组织微环境中,可以改变组织的微环境,进而对关节软骨等周围组织造成损害。诸如 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  等炎症细胞因子可加强 MMPs、ADAMTS 等金属蛋白酶的表达,进而分解软骨 ECM; VEGF 等生长因子致成骨失调和骨赘形成<sup>[42]</sup>。McCulloch 等<sup>[42]</sup>研究表明活跃的细胞自噬活动是维持关节软骨细胞稳态的重要机制,但该活动会随着机体年龄的增长,因细胞衰老而减少活跃程度,细胞自噬活动被抑制后活性氧水平的升高又进一步促进了细胞的衰老<sup>[43]</sup>,而衰老细胞的凋亡活动却会大大增加,这种双重活动加重了软骨的损伤。衰老软骨细胞会有高水平的 ROS 产出<sup>[44]</sup>,ROS 水平升高可导致细胞氧化损伤,进而导致细胞分解和合成代谢信号的失衡,从而导致基质基因表达和基质蛋白合成减少。而 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  等炎症细胞因子基因表达会增加,且老年人的软骨细胞对炎症细胞因子的刺激反应更加敏感<sup>[45]</sup>。见图 2。

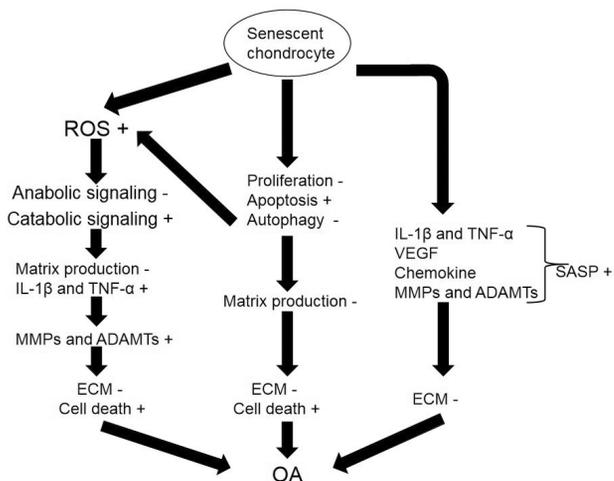


图 2 软骨细胞衰老与 OA 的关系。  
Fig.2 The relationship between chondrocyte senescence and OA.

### 5 凋亡和自噬

综上所述,如果 MMPs、ADAMTS 是从细胞外基质方面解释 OA 发病发展的原因,那么细胞的凋亡<sup>[46]</sup>

与自噬<sup>[47]</sup>则是从软骨细胞方面来对 OA 的发病机制详加诠释。凋亡是机体细胞程序性细胞死亡的一种自然形式,意义在于消除不必要的和不健康的细胞,且细胞死亡后而不会向周围区域释放有害物质,使机体持续保持一个积极健康的状态。现有文献<sup>[48]</sup>表明,软骨损伤程度与软骨细胞凋亡之间存在明确的相关性,虽然对 OA 软骨细胞凋亡有关的细胞因子、信号通路有了一个初步的研究<sup>[49]</sup>,但至今仍尚不清楚软骨细胞凋亡是软骨变性的诱导性原因还是软骨破坏的副产物,有学者<sup>[46]</sup>表明软骨细胞死亡和 ECM 降解之间可能形成一个恶性循环,进而加剧了关节软骨的损伤,促进了 OA 的发展。细胞自噬是在不致细胞死亡的情况下,通过分解功能紊乱的细胞器和大分子物质而使细胞得到翻新的一种稳态机制<sup>[50]</sup>,细胞加强代谢和缺乏营养都会增加自噬,从而加强细胞的应激能力。自噬的主要调节成分之一为蛋白激酶 mTOR,它在一定条件下可抑制细胞自噬, Vinatier 等<sup>[51]</sup>表明在实验性 OA 小鼠模型中进行的开创性研究发现,mTOR 在 OA 小鼠模型中过度表达,自噬异常降低。在 OA 的发展过程中,自噬可能会作为一种维持软骨稳态的适应性反应而存在,但是受年龄、环境等各种因素影响,自噬的调节能力是有限的,适应性失败,则会导致软骨退化<sup>[52]</sup>。

### 6 雌激素

据流行病学调查显示,在同一年龄段,女性 OA 的发病率明显高于男性,而绝经后 OA 患病率会进一步增加<sup>[53]</sup>,这可能是因为绝经后雌激素水平下降的结果,雌激素和雌激素信号传导与 OA 发病机理有关,例如动物实验模型表明缺乏雌激素受体- $\alpha$  的小鼠关节会有骨赘形成<sup>[54]</sup>,也会发生软骨下骨重塑。研究表明,雌激素对骨和软骨的代谢具有重要影响。雌激素(主要是雌二醇)可以调节细胞因子的分泌,例如 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  等,并且可以影响一些关键的代谢途径,例如转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 途径,进而影响骨和软骨的新陈代谢<sup>[55]</sup>。若骨与软骨微环境中雌激素的含量发生明显改变,导致其与雌激素相关的各类细胞因子的表达发生变化,进而打破了骨与软骨各自的稳态平衡,则会致使 OA 的发病率明显升高。如在绝经后,女性 OA 的发病率急剧上升并且明显高于男性,且绝经后妇女的 OA 症状较男性更为严重,此外,约 60% 的女性在更年期 4 年内报告有手部骨性关节炎症状发作<sup>[56]</sup>,虽然现有研究成果尚不能完全证明 OA 与雌激素的因果关系,但这足以暗示了 OA 和雌激素之间的密切联系。选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERM)等雌激素相关药

物对关节组织或 OA 具有持续的保护作用,特别是可以用于治疗绝经后妇女 OA 或早期 OA,雌激素相关药物可能成为将来治疗 OA 的选择之一。

综上所述,OA 的发病机制是复杂而有趣的,各类细胞因子、多种金属蛋白酶、信号通路、软骨细胞衰老、软骨细胞凋亡与自噬、雌激素等多个方面均可在 OA 的发生发展中起到直接或间接的作用。它们既可独立发挥作用,又可在各个层面之间相互渗透,共同编织 OA 这一张复杂网络。基于 OA 的独特性,我们对其发病机制的认识还有待提高,但目前的基础研究已经能为开发 OA 新型治疗策略提供一些帮助。例如,信号通路相关研究不仅仅为早期 OA 的临床治疗扩展了新方案,并可作为 OA 严重程度的评价标准;在动物 OA 模型上使用雷帕霉素激活细胞自噬后,OA 软骨损伤和滑膜炎等症状均明显减轻;雌激素类似物及其受体调节剂也在动物实验上取得了可观的成果。随着科研的深入研究,技术的进步以及生物医学与临床医学的深度整合,在不久的将来会为 OA 患者提供更有效和更安全的新型疗法。

#### 参考文献

- [1] Hawker GA. Osteoarthritis is a serious disease[J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 37 Suppl 120(5): 3-6.
- [2] Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2014, 28(1): 5-15.
- [3] 张洪美. 膝关节关节炎的规范诊治与阶梯治疗[J]. 中国骨伤, 2019, 32(5): 391-395.  
ZHANG HM. Standardized diagnosis-therapy and stepwise treatment for knee osteoarthritis[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2019, 32(5): 391-395. Chinese.
- [4] Charlier E, Deroyer C, Ciregia F, et al. Chondrocyte dedifferentiation and osteoarthritis(OA)[J]. Biochem Pharmacol, 2019, 165: 49-65.
- [5] Correa D, Lietman SA. Articular cartilage repair: Current needs, methods and research directions[J]. Semin Cell Dev Biol, 2017, 62: 67-77.
- [6] Armiento AR, Stoddart MJ, Alini M, et al. Biomaterials for articular cartilage tissue engineering: Learning from biology[J]. Acta Biomater, 2018, 65: 1-20.
- [7] Rogoveanu OC, Calina D, Cucu MG, et al. Association of cytokine gene polymorphisms with osteoarthritis susceptibility[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(3): 2659-2664.
- [8] 刘军,甄平,周胜虎,等. TNF- $\alpha$  在构建大鼠骨性关节炎模型中对内质网应激的影响探讨[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(10): 1268-1275.  
LIU J, ZHEN P, ZHOU SH, et al. The influence of TNF- $\alpha$  on endoplasmic reticulum stress responses in the rat model of osteoarthritis[J]. Zhongguo Gu Zhi Shu Song Za Zhi, 2017, 23(10): 1268-1275. Chinese.
- [9] Vincent TL. IL-1 in osteoarthritis: time for a critical review of the literature[J]. F1000Res, 2019, 8: F1000 Faculty Rev-934.
- [10] Attur M, Krasnokutsky S, Statnikov A, et al. Low-grade inflammation in symptomatic knee osteoarthritis: prognostic value of inflammatory plasma lipids and peripheral blood leukocyte biomarkers[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(11): 2905-2915.
- [11] Wojdasiewicz P, Poniatowski A, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014: 561459.
- [12] Wang T, He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2018, 44: 38-50.
- [13] Afonso V, Champy R, Mitrovic D, et al. Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases[J]. Joint Bone Spine, 2007, 74(4): 324-329.
- [14] Singh M, Mastana S, Singh S, et al. Promoter polymorphisms in IL-6 gene influence pro-inflammatory cytokines for the risk of osteoarthritis[J]. Cytokine, 2020, 127: 154985.
- [15] 孔颖, 王国栋, 孟纯阳. 膝关节骨性关节炎血清炎性因子与血管生成因子的关系[J]. 中国矫形外科杂志, 2019, 27(10): 916-920.  
KONG Y, WANG GD, MENG CY. Relationship between serum inflammatory factors and angiogenesis factors in knee osteoarthritis[J]. Zhongguo Jiao Xing Wai Ke Za Zhi, 2019, 27(10): 916-920. Chinese.
- [16] Wang Y, Xu J, Zhang X, et al. TNF- $\alpha$ -induced LRG1 promotes angiogenesis and mesenchymal stem cell migration in the subchondral bone during osteoarthritis[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(3): e2715.
- [17] Charlier E, Relic B, Deroyer C, et al. Insights on molecular mechanisms of chondrocytes death in osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17, 2146.
- [18] Mehana EE, Khafaga AF, El-Blehi SS. The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: an updated review[J]. Life Sci, 2019, 234: 116786.
- [19] Alonso B, Bravo B, Mediavilla L, et al. Osteoarthritis-related biomarkers profile in chronic anterior cruciate ligament injured knee[J]. Knee, 2020, 27(1): 51-60.
- [20] 邬波, 马旭, 柳椰, 等. 膝关节骨关节炎患者软骨炎症因子表达与病变程度的相关性[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(2): 236-241.  
WU B, MA X, LIU Y, et al. Correlation of the expression of the inflammatory cytokines and the pathological degree in patients with knee osteoarthritis[J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu, 2020, 24(2): 236-241. Chinese.
- [21] Li H, Wang D, Yuan Y, et al. New insights on the MMP-13 regulatory network in the pathogenesis of early osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 248.
- [22] 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.
- [23] 陈则亦, 康翼, 付维力. 骨关节炎相关生物标志物[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2018, 34(11): 1175-1184.  
CHEN ZY, KANG Y, FU WL. Osteoarthritis Related Biomarkers[J]. Zhongguo Sheng Wu Hua Xue Yu Fen Zi Sheng Wu Xue Bao, 2018, 34(11): 1175-1184. Chinese.
- [24] Malemud CJ. Inhibition of MMPs and ADAM/ADAMTS[J]. Biochem Pharmacol, 2019, 165: 33-40.
- [25] Apte SS. Anti-ADAMTS5 monoclonal antibodies: implications for

- aggrecanase inhibition in osteoarthritis[J]. *Biochem J*, 2016, 473(1):e1-4.
- [26] Yang CY, Chanalaris A, Troeberg L. ADAMTS and ADAM metalloproteinases in osteoarthritis-looking beyond the 'usual suspects' [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(7):1000-1009.
- [27] Bay-Jensen AC, Kjelgaard-Petersen CF, Petersen KK, et al. Aggrecanase degradation of type III collagen is associated with clinical knee pain[J]. *Clin Biochem*, 2018, 58:37-43.
- [28] Wang Y, Fan X, Xing L, et al. Wnt signaling: a promising target for osteoarthritis therapy[J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1):97.
- [29] 张栋, 王庆甫, 张晓哲, 等.  $\beta$ -catenin 与 NF- $\kappa$ B 信号通路在膝骨关节炎滑膜炎中的表达特点及意义[J]. *中国骨伤*, 2019, 32(8):721-726.  
ZHANG D, WANG QF, ZHANG XZ, et al. Expression and significance of  $\beta$ -catenin and NF- $\kappa$ B signaling pathway in knee osteoarthritis synovial inflammation[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2019, 32(8):721-726. Chinese with abstract in English.
- [30] Hu Y, Ran J, Zheng Z, et al. Exogenous stromal derived factor-1 releasing silk scaffold combined with intra-articular injection of progenitor cells promotes bone-ligament-bone regeneration [J]. *Acta Biomater*, 2018, 71:168-183.
- [31] Kanbe K, Takagishi K, Chen Q. Stimulation of matrix metalloproteinase 3 release from human chondrocytes by the interaction of stromal cell-derived factor 1 and CXCL12/CXCR4 [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(1):130-137.
- [32] Chen Y, Lin S, Sun Y, et al. Attenuation of subchondral bone abnormal changes in osteoarthritis by inhibition of SDF-1 signaling [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(6):986-994.
- [33] Liu C, Weng Y, Yuan T, et al. CXCL12/CXCR4 signal axis plays an important role in mediating bone morphogenetic protein 9-induced osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(9):1181-1192.
- [34] 何映红, 李彦林, 向耀宇, 等. SDF-1/CXCR4 及下游信号通路在骨性关节炎病程中的作用[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(22):3563-3567.  
HE YH, LI YL, XIANG YY, et al. The role of SDF-1/CXCR4 and downstream signaling pathways in the course of OA[J]. *Shi Yong Yi Xue Za Zhi*, 2019, 35(22):3563-3567. Chinese.
- [35] Deshmukh V, Hu H, Barroga C, et al. A small-molecule inhibitor of the Wnt pathway (SM04690) as a potential disease modifying agent for the treatment of osteoarthritis of the knee[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(1):18-27.
- [36] Zhu M, Tang D, Wu Q, et al. Activation of beta-catenin signaling in articular chondrocytes leads to osteoarthritis-like phenotype in adult beta-catenin conditional activation mice[J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(1):12-21.
- [37] Blom AB, Brockbank SM, van Lent PL, et al. Involvement of the Wnt signaling pathway in experimental and human osteoarthritis: prominent role of Wnt-induced signaling protein 1[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(2):501-512.
- [38] Zhou Y, Wang T, Hamilton JL, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in osteoarthritis and in other forms of arthritis[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19(9):53.
- [39] 王学宗, 丁道芳, 薛艳, 等. TLR4/NF- $\kappa$ B 通路参与大鼠膝关节炎滑膜早期病变的研究[J]. *中国骨伤*, 2019, 32(1):68-71.  
WANG XZ, DING DF, XUE Y, et al. Role of TLR4/NF- $\kappa$ B pathway for early change of synovial membrane in knee osteoarthritis rats[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2019, 32(1):68-71. Chinese with abstract in English.
- [40] Rahmati M, Nalesso G, Mobasheri A, et al. Aging and osteoarthritis: Central role of the extracellular matrix[J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 40:20-30.
- [41] Greene MA, Loeser RF. Aging-related inflammation in osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(11):1966-1971.
- [42] McCulloch K, Litherland GJ, Rai TS. Cellular senescence in osteoarthritis pathology[J]. *Ageing Cell*, 2017, 16(2):210-218.
- [43] Kang C, Elledge SJ. How autophagy both activates and inhibits cellular senescence[J]. *Autophagy*, 2016, 12(5):898-899.
- [44] Davalli P, Mitic T, Caporali A, et al. ROS, Cell Senescence, and novel molecular mechanisms in aging and age-related diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:3565127.
- [45] Loeser RF. The role of aging in the development of osteoarthritis [J]. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 2017, 128:44-54.
- [46] 张玉昌, 赵萍, 慕向前, 等. SOX2 基因对骨关节炎软骨细胞凋亡的影响研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(12):1773-1777.  
ZHANG YC, ZHAO P, MU XQ, et al. Effect of SOX2 gene on apoptosis of chondrocytes in patients with osteoarthritis[J]. *Zhongguo Gu Zhi Shu Song Za Zhi*, 2019, 25(12):1773-1777. Chinese.
- [47] Luo P, Gao F, Niu D, et al. The role of autophagy in chondrocyte metabolism and osteoarthritis: a comprehensive research review [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:5171602.
- [48] Tang L, Ding J, Zhou G, et al. LncRNA p21 promotes chondrocyte apoptosis in osteoarthritis by acting as a sponge for miR451 [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6):5295-5301.
- [49] Musumeci G, Castrogiovanni P, Trovato FM, et al. Biomarkers of chondrocyte apoptosis and autophagy in osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9):20560-20575.
- [50] 王刚, 陆超锋, 李敏, 等. 骨细胞研究的最新进展[J]. *中国骨伤*, 2016, 29(1):89-93.  
WANG G, LU CF, LI M, et al. Recent progress on osteocyte research [J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2016, 29(1):89-93. Chinese with abstract in English.
- [51] Vinatier C, Domínguez E, Guicheux J, et al. Role of the inflammation-autophagy-senescence integrative network in osteoarthritis[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:706.
- [52] Li YS, Zhang FJ, Zeng C, et al. Autophagy in osteoarthritis [J]. *Joint Bone Spine*, 2016, 83(2):143-148.
- [53] Watt FE. Musculoskeletal pain and menopause[J]. *Post Reprod Health*, 2018, 24(1):34-43.
- [54] Son YO, Park S, Kwak JS, et al. Estrogen-related receptor  $\gamma$  causes osteoarthritis by upregulating extracellular matrix-degrading enzymes[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):2133.
- [55] Peng X, Qiao Z, Wang Y, et al. Estrogen reverses nicotine-induced inflammation in chondrocytes via reducing the degradation of ECM [J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(4):666-676.
- [56] Watt FE. Hand osteoarthritis, menopause and menopausal hormone therapy[J]. *Maturitas*, 2016, 83:13-18.