

MAPK 信号通路在骨关节炎发病机制中的研究进展

高世超, 殷海波, 刘宏潇, 眭蕴慧

(中国中医科学院广安门医院风湿免疫科, 北京 100053)

【摘要】 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是真核细胞信号传递的重要途径之一, 在调节控制细胞结构和功能活动中发挥关键作用。在真核生物中 MAPK 信号通路包括 p38、ERK、JNK、ERK5 等多个亚家族。随着研究的不断深入, 发现 p38、ERK、JNK 信号转导途径的活化与骨关节炎(osteoarthritis, OA)软骨损伤密切相关, 诱导软骨细胞产生基质金属蛋白酶, 加速关节软骨病理性降解, 并参与软骨细胞增殖、凋亡与分化等一系列反应, 明确 MAPK 信号通路在 OA 中的发生发展机制已成为研究的新热点。

【关键词】 骨关节炎; 丝裂原活化蛋白激酶; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2014.05.022

Research progress on MAPK signal pathway in the pathogenesis of osteoarthritis GAO Shi-chao, YIN Hai-bo, LIU Hong-xiao, and SUI Yun-hui. Department of Rheumatology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

ABSTRACT Mitogen-activated protein kinases (MAPKs) signal is one of the important ways in eukaryotic cell, which adjusts and controls the structure and function of the cell. MAPKs in eukaryotes include p38, ERK, JNK and ERK5, etc. With the deepening research, we found that the activation of p38, ERK, JNK signal pathways were closely related with osteoarthritis (OA) cartilage injury. MAPKs are the key signaling systems involved in the production of matrix metalloproteinases and the regulation of cartilage cell proliferation, apoptosis and differentiation. Especially the matrix metalloproteinases can accelerate the degradation of articular cartilage. So it has been the new spot in pathogenesis of osteoarthritis study.

KEYWORDS Osteoarthritis; Mitogen-activated protein kinases; Review literature

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2014, 27(5): 441-444 www.zggszz.com

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种常见于老年人的退行性关节疾病,严重影响患者的身体健康和生活质量,给家庭及社会带来了巨大的经济负担。临床上以慢性的关节疼痛、僵硬、骨性肥大、骨性摩擦音及活动受限最为常见,其病因及发病机制至今尚未完全明确,一般认为是年龄、肥胖、创伤、炎症、遗传易感性等力学和生物学因素共同作用导致软骨细胞、细胞外基质以及软骨下骨三者降解和合成偶联失衡的结果^[1]。近些年,随着信号通路在 OA 发病机制中的深入研究,发现丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)信号通路在 OA 发病机制中发挥关键性作用,涉及软骨损伤的一系列改变。

1 MAPK 信号通路概述

MAPK 信号通路是在真核细胞内广泛存在的一类丝/苏氨酸蛋白激酶,可以被细胞外信号或刺激如物理应激、炎性细胞因子、生长因子、细菌复合物等激活,以此将细胞外信号逐

级放大传至细胞核内,调节转录因子的活性,调控相应基因的表达,进而引起细胞反应的一类重要信号系统。MAPK 信号转导是以 3 级激酶级联的方式进行的,首先 MAPKKK 受有丝分裂原刺激磷酸化而激活,在此基础上 MAPKKK 转而磷酸化激活 MAPKK,最后由 MAPKK 磷酸化 MAPK,使其活化进而转入核内。MAPKs 家族包括:p38 MAPK、细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、c-Jun N-末端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNK)、ERK3、大 MAPK 通路(BMK1/ERK5)、ERK27、NLK 和 ERK8 等 8 个亚家族^[2],它们可以由不同的刺激因素激活,形成各自的转导通路,激活各不相同的转录因子介导不同的生物学效应,但这几条通路存在广泛的“cross talk”,从而导致通路间产生相互协同或抑制作用。目前已经证实参与 OA 发病的有 JNK、p38 激酶及 ERK^[3],其中,在软骨损伤过程中,除了 JNK、p38 激酶、ERK 等,上游的影响因子及下游转录因子、核蛋白如 MEK1/2、c-Jun、AP-1、c-Fos、AFT-2 也都参与了细胞内的信号转导^[4]。在 MAPKs 家族中 ERK1/2 信号转导通路是受外界刺激时决定细胞命运的关键因素,它主要是促进增殖,调控细胞的终末分化,而 JNK 和 p38 MAPK 信号转导通路是参与炎症反应调控的重要信号,外界多种应激原如细胞因子及低氧因素都可以致 JNK 和 p38 的磷酸化,引起细胞内蛋白激酶的连锁反应^[5],是目前

基金项目:国家自然科学基金(编号:81072805)

Fund program: National Natural Science Foundation of China (No. 81072805)

通讯作者:殷海波 E-mail: srujia@163.com

Corresponding author: YIN Hai-bo E-mail: srujia@163.com

研究的热点。

2 MAPK 信号通路与骨关节炎

关节软骨是骨关节炎发生、发展过程中最易侵犯的部位, 软骨细胞是关节软骨内合成软骨基质的惟一细胞, 对维持关节软骨的正常结构和功能至关重要。当软骨细胞受到炎症因子、机械应力等刺激时, 会通过细胞内的信号转导途径, 将信号传递给各种转录因子, 调控着软骨组织的发生、改建、内环境的稳定以及创伤修复等病理生理过程, 而其中 MAPKs 信号通路是介导骨关节炎软骨损伤最重要的信号转导系统^[6]。研究表明, 骨关节炎主要的病理改变是细胞外基质的进行性降解, 导致了软骨成分的进行性丢失和软骨细胞结构、功能的破坏^[7]。主要表现在受累关节, 炎症因子(白细胞介素-1 和肿瘤坏死因子- α 等)、生长因子等特异性通过与细胞膜上的受体结合, 激活细胞内的 MAPKs 信号转导途径, 引起基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)表达增加、软骨细胞凋亡、软骨破坏等一系列反应^[8]。目前认为, 在关节软骨的退变病理过程中, 基质金属蛋白酶因能降解几乎所有的软骨细胞外基质而被认为在 OA 发病过程中起重要作用^[9], 其中 MMP-1、MMP-3、MMP-13 是加速 OA 细胞外基质病理性降解的主要蛋白酶。除此之外, 在骨关节炎病理过程中 MAPKs 信号通路也参与并调节软骨细胞的凋亡、肥大化、钙化以及增殖等生物学反应^[10]。因此, 调节 MAPKs 信号通路的稳定与 OA 的病理变化过程密切相关, 为治疗 OA 提供新的作用靶点^[11]。

3 MAPK 亚家族在骨关节炎软骨损伤中的作用

3.1 p38 蛋白激酶在骨关节炎软骨破坏中处于枢纽地位

p38 MAPK 可分为 p38 α 、p38 β 、p38 δ 和 p38 γ 等 4 种亚型, 其中 p38 α 和 p38 β 分布广泛, 几乎可以在所有的组织细胞中得到表达, p38 δ 和 p38 γ 分布相对具有组织特异性。研究发现, p38 MAPK 在骨关节炎发病过程中可以被多种因素如炎症因子、应力诱导、高渗液等信号激活, 而将信号传递给转录因子, 调节靶基因的表达, 参与软骨细胞增殖、细胞表型的维持和分化、MMPs 的合成、炎症因子和疼痛介质的产生等, 在 OA 退化过程中扮演着重要的角色^[12]。

研究证实^[13], 在炎症过程中 p38 MAPK 作为重要的信号通路诱导 MMP-13 的表达, 导致 II 型胶原的进行性降解, 促进了软骨的破坏, 虽然 MMP-13 的表达涉及多条信号通路, 如核因子 κ B、JAK-STAT 等通路的参与, 但 p38 MAPK 信号通路却起着关键性作用^[14-15]。除了软骨基质降解和合成平衡失调, 软骨细胞凋亡也与骨关节炎密切相关, p38 信号通路是 NO 诱导软骨细胞凋亡的上游信号通路之一, 阻断 p38 可以抑制骨性关节炎软骨细胞的凋亡^[16]。而 Wei 等^[12]研究发现, Fas 介导凋亡信号转导时 p38 亦参与其中, 并且参与促进 p53、Caspase-3 的表达。除此之外, 在机械及热应力下, p38 下调可以明显减少细胞凋亡^[17]。Joos 等^[18]研究表明, p38 MAPK 激活还参与介导炎症因子及促进环氧化酶 (COX)-2 和前列腺素 (PGE)E2 的合成, 引发骨关节炎疼痛并使关节软骨的内环境发生恶性循环。另外 Prasad 等^[19]发现, p38 在促进软骨细胞肥大化的病理过程中也起到了重要的调控作用, X 型胶原的确定被认为是软骨细胞发生肥大分化的标志, 为软骨基质的钙化做准备。Stanton 等^[20]更进一步证实 p38 MAPK 的激活是软骨细胞发生肥大化和钙化的必需条件。在体外培养

的单层细胞中, 封锁 p38 信号通路能够抑制软骨细胞去分化为成纤维细胞, 促进软骨组织的再生^[21]。p38 其在关节软骨的破坏中处于枢纽地位。

p38 MAPK 信号激活与多种生物效应如凋亡、肥大化、钙化、炎症因子都有密切关系, 但近期研究表明, p38 MAPK 通路是参与炎症反应调控的重要信号, 给予特异性的阻断剂, 调控 p38 MAPK 的表达和活化成为急性炎症反应的一条新途径。p38 阻断剂的广泛应用对骨关节炎起到了重要的保护作用^[22], 其中以 SB203580 的应用最为普遍。应用 SB203580 抑制剂可以明显减轻大鼠 OA 模型软骨退变程度及减轻疼痛^[23]。并且可以抑制炎症因子如环氧化酶 (COX)-2、膜结合型前列腺素 (PGE)2、一氧化氮合成酶 (iNOS) 的产生及 MMP-13 的表达, 阻止细胞外基质的降解^[24]。此外, SB203580 还可抑制软骨细胞的肥大进程, 减少 X 型胶原的合成^[25], 延缓了软骨细胞的衰老进程。

3.2 JNK 在骨关节炎软骨应激损伤中发挥重要作用

c-JUN 氨基末端激酶 (JNK) 家族也被称为应激活化蛋白激酶 (SAPK), 编码 JNK 的基因有 JNK1、JNK2 和 JNK3, 其编码产物 JNK1 和 JNK2 在全身广泛表达, 而 JNK3 分布相对特异。JNK 信号通路的模式可大致为: 应激、紫外线等 \rightarrow 生发中心激酶 (germinalcenter kinase, GCK) \rightarrow MEKK \rightarrow MEK4/7 \rightarrow JNK \rightarrow 细胞凋亡、增殖、分化等。

近些年, JNK 的研究也不断的增加, 但多集中在炎症因子对关节软骨损伤过程中, 磷酸化的 JNK 通过其下游转录因子 AP-1 蛋白 (c-JUN、c-Fos、AFT-2 等)^[26], 参与对 MMP-3、MMP-13 增量表达的调控上, 引起软骨细胞基质降解。Akhtar 等^[27]研究证实, 炎症因子如 IL-1 β 可通过诱导 JNK 的磷酸化来增加 miR-27b 的表达, 从而促进 MMP-13 的上调。NO 诱导软骨细胞表达 MMP-13 依然需要 JNK 介导, 并且 MMP-13 的上调只有 JNK 抑制剂 (SP600125) 和 NF- κ B 抑制剂 (SN-50) 才能阻止^[28]。除了调控 MMPs 的表达外, JNK 信号通路持久的激活也与软骨细胞凋亡密切相关, Yoon 等^[29]研究 TGF- α 持续作用软骨细胞时, JNK 同时被激活并参与介导软骨细胞的凋亡过程, 而且凋亡抑制蛋白如 Bcl-2、Mcl-1 的表达明显下调。抑制 JNK 通路也可以阻断 NO 诱导软骨细胞凋亡^[30]。除此之外, JNK 还参与抑制 Sox-9 的表达, 而 Sox-9 在软骨细胞中是调节 II 型胶原表达的转录因子, Sox-9 的下调可以抑制软骨的形成^[31]。Nishitani 等^[32]研究发现, 前列腺 E2 (PGE2) 虽然是促炎介质之一, 但是 PGE2 却可以通过 EP4-MKK4-JNK-c-JUN 信号转导途径来抑制 MMP-1、MMP-13 的表达。JNK 抑制剂 SP600125 的应用可以明显抑制软骨的病理性损伤^[33]。JNK 信号通路激活参与软骨细胞多种基质代谢, 但多集中在促进 MMPs 的合成, 促进细胞外基质降解方面。

3.3 ERK 在骨关节炎软骨细胞分化和增殖中发挥重要作用

RAS/RAF/MEK/ERK 通路是 MAPK 信号转导的经典途径, 多数信号因子对 ERK 的活化都始于对 Ras 的激活, 活化的 Ras 进一步激活 Raf, Raf 磷酸化激活 MEK1/MEK2, 进而高度选择性活化 ERK1 和 ERK2 (即 p44 MAPK 和 p42 MAPK), 其下游的转录因子 Ets, Elk, and c-Fos 进入细胞核, 参与调控着细胞的生长、发育、增殖和分化等多种病理生理过程^[34]。与 p38、JNK 不同的是 ERK 介导软骨细胞的增殖和细胞的终末分化, 而其下调的转录因子同时参与多种病理变化。

近来研究发现,在骨关节炎损伤中 ERK 同样扮演着重要的角色,同 p38 通路一样,ERK 信号转导同样在骨关节炎中高表达^[35]。在兔骨关节炎的模型中,抑制 ERK 通路的上游靶点 MEK1/2 可以阻碍 ERK 的活化,并明显减少软骨的损伤和骨赘的形成^[36]。Prasad 等^[37]研究发现,透明质酸联合 U0126 (ERK 抑制剂) 的应用可以明显抑制 ERK 的磷酸化,减少 RUNX2 及 MMP-13 的表达,延缓软骨细胞肥大分化及软骨退化。此外 IL-1 β 诱导 MMPs 表达同样需要 ERK 信号的转导,在应用 ERK 基因沉默技术的情况下,体外培养的人软骨细胞 MMP-13、MMP-3 mRNA、II 型胶原、聚集蛋白聚糖及 COX-2 和 PGE2 的表达都受到抑制,并且证实 ERK1 和 ERK2 联合沉默的情况下,这种抑制效果更明显^[38-39]。Sondergaard 等^[40]研究发现,虽然 p38MAPK、P44/42 和 src 酪氨酸激酶抑制剂都可以通过对 MMPs 的抑制而阻止细胞外基质的降解,但是 P44/42 抑制剂对延缓蛋白聚糖的降解是必不可少的。激活 ERK1/2 信号通路可促进人骨关节炎软骨细胞增殖,而 ERK1/2 特异性抑制剂可抑制细胞增殖反应^[41]。Shakibaei 等^[42]研究发现姜黄素和白藜芦醇可以激活 ERK1/2 信号通路来维持软骨细胞的分化和生存并且抑制 IL-1 β 诱导的细胞凋亡。此外在软骨细胞和成骨细胞共培养下,正常软骨细胞发生肥大分化,其中 p38 与 ERK1/2 信号通路发挥着重要介导作用^[43]。ERK 的活化是决定细胞命运的关键。虽然 ERK 没有像 p38、JNK 一样在基质金属蛋白酶产生中起到促进作用,对细胞外基质降解没有直接影响,但 ERK 信号通路其主要是介导软骨细胞的增殖和肥大分化,导致软骨钙化和骨赘的形成,软骨细胞作为关节软骨唯一的细胞,软骨细胞的命运决定了骨关节炎的形成发展。

4 结语

近些年,人们在研究 MAPK 信号转导途径活化与 OA 病理改变方面取得了很大进步,揭示了 p38 MAPK 及 JNK 信号通路参与降解软骨细胞外基质,介导炎症反应,ERK 促进软骨细胞肥大化等重要作用,并且涉及上下游多种激酶及底物,为进一步研究 OA 病理机制打下了坚实的基础。但同时也应认识到,胞内其他信号通路对其交互整合作用仍需进一步阐明。这不仅有助于对信号通路的认识,也将有利于转向临床应用。虽然现在大量实验研究表明,MAPK 相关蛋白激酶抑制剂对 OA 软骨有一定的保护作用,但由于其临床耐受性及其毒副作用等,因此急需进一步研究 MAPK 信号转导通路,以开发新的药物用于延缓或阻止骨关节炎的发生发展。随着多领域对 MAPK 信号通路的渗透,MAPK 信号通路作为靶点治疗将是一个值得研究的崭新课题。

参考文献

- [1] Berenbaum F. New horizons and perspectives in the treatment of osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(Suppl 2):S1.
- [2] Fecher LA, Amaravadi RK, Flaherty KT. The MAPK pathway in melanoma[J]. *Curr Opin Oncol*, 2008, 20(2):183-189.
- [3] Kimura H, Yukitake H, Suzuki H, et al. The chondroprotective agent ITZ-1 inhibits interleukin-1 β -induced matrix metalloproteinase-13 production and suppresses nitric oxide-induced chondrocyte death[J]. *J Pharmacol Sci*, 2009, 110(2):201-211.
- [4] Kim EK, Choi EJ. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(4):396-405.
- [5] Prasad I, Friis T, Shi W, et al. Osteoarthritic cartilage chondrocytes alter subchondral bone osteoblast differentiation via MAPK signalling pathway involving ERK1/2[J]. *Bone*, 2010, 46(1):226-235.
- [6] Chowdhury TT, Salter DM, Bader DL, et al. Signal transduction pathways involving p38 MAPK, JNK, NF κ B and AP-1 influences the response of chondrocytes cultured in agarose constructs to IL-1 β and dynamic compression[J]. *Inflamm Res*, 2008, 57(7):306-313.
- [7] Stoddart MJ, Grad S, Eglin D, et al. Cells and biomaterials in cartilage tissue engineering[J]. *Regen Med*, 2009, 4(1):81-98.
- [8] 刘宏潇, 殷海波, 王海南. 白介素-1 在骨关节炎发病机制中的研究进展[J]. *中国骨伤*, 2012, 25(2):175-178.
Liu HX, Yin HB, Wang HN. Research progression of interleukin-1 in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2012, 25(2):175-178. Chinese with abstract in English.
- [9] Murphy G, Knöuper V, Atkinson S, et al. Matrix metalloproteinases in arthritic disease[J]. *Arthritis Res*, 2002, 4(Suppl 3):S39-49.
- [10] Huang D, Ding Y, Luo WM, et al. Inhibition of MAPK kinase signaling pathways suppressed renal cell carcinoma growth and angiogenesis in vivo[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(1):81-88.
- [11] Chun JS. Expression, activity, and regulation of MAP kinases in cultured chondrocytes[J]. *Methods Mol Med*, 2004, 100:291-306.
- [12] Wei L, Sun XJ, Wang Z, et al. CD95-induced osteoarthritic chondrocyte apoptosis and necrosis; dependency on p38 mitogen-activated protein kinase[J]. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8(2):R37.
- [13] Long DL, Loeser RF. p38 γ mitogen-activated protein kinase suppresses chondrocyte production of MMP-13 in response to catabolic stimulation[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(9):1203-1210.
- [14] Lim H, Kim HP. Matrix metalloproteinase-13 expression in IL-1 β -treated chondrocytes by activation of the p38 MAPK/c-Fos/AP-1 and JAK/STAT pathways[J]. *Arch Pharm Res*, 2011, 34(1):109-117.
- [15] Hamamura K, Goldring MB, Yokota H. Involvement of p38 MAPK in regulation of MMP13 mRNA in chondrocytes in response to surviving stress to endoplasmic reticulum[J]. *Arch Oral Biol*, 2009, 54(3):279-286.
- [16] Wang H, Wang Z, Chen J, et al. Apoptosis induced by NO via phosphorylation of p38 MAPK that stimulates NF- κ B, p53 and caspase-3 activation in rabbit articular chondrocytes[J]. *Cell Biol Int*, 2007, 31(9):1027-1035.
- [17] Takebe K, Nishiyama T, Hayashi S, et al. Regulation of p38 MAPK phosphorylation inhibits chondrocyte apoptosis in response to heat stress or mechanical stress[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 27(3):329-335.
- [18] Joos H, Albrecht W, Laufer S, et al. Differential effects of p38 MAP kinase inhibitors on the expression of inflammation-associated genes in primary, interleukin-1 β -stimulated human chondrocytes[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 160(5):1252-1262.
- [19] Prasad I, van Gennip S, Friis T, et al. ERK-1/2 and p38 in the regulation of hypertrophic changes of normal articular cartilage chondrocytes induced by osteoarthritic subchondral osteoblasts [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(5):1349-1360.

- [20] Stanton LA, Sabari S, Sampaio AV, et al. p38 MAP kinase signalling is required for hypertrophic chondrocyte differentiation[J]. *Biochem J*, 2004, 378(Pt 1):53-62.
- [21] Rosenzweig DH, Ou SJ, Quinn TM. P38 mitogen-activated protein kinase promotes dedifferentiation of primary articular chondrocytes in monolayer culture[J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(4):508-517.
- [22] Prasadam I, Mao X, Wang Y, et al. Inhibition of p38 pathway leads to OA-like changes in a rat animal model[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51(5):813-823.
- [23] Brown KK, Heitmeyer SA, Hookfin EB, et al. P38 MAP kinase inhibitors as potential therapeutics for the treatment of joint degeneration and pain associated with osteoarthritis[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2008, 5:22.
- [24] Joos H, Albrecht W, Laufer S, et al. Differential effects of p38MAP kinase inhibitors on the expression of inflammation - associated genes in primary, interleukin-1beta-stimulated human chondrocytes[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 160(5):1252-1262.
- [25] Stanton LA, Sabari S, Sampaio AV, et al. p38 MAP kinase signalling is required for hypertrophic chondrocyte differentiation[J]. *Biochem J*, 2004, 378(Pt 1):53-62.
- [26] Fanjul-Fernández M, Folgueras AR, Cabrera S, et al. Matrix metalloproteinases: evolution, gene regulation and functional analysis in mouse models[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1803(1):3-19.
- [27] Akhtar N, Rasheed Z, Ramamurthy S, et al. MicroRNA-27b regulates the expression of matrix metalloproteinase 13 in human osteoarthritis chondrocytes[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(5):1361-1371.
- [28] Yang L, Guo A, Gu JC. c-Jun N-terminal kinase and nuclear factor κ B mediate nitric oxide-induced expression of matrix metalloproteinase-13[J]. *Int Orthop*, 2011, 35(8):1261-1266.
- [29] Yoon HS, Kim HA. Prolongation of c-Jun N-terminal kinase is associated with cell death induced by tumor necrosis factor alpha in human chondrocytes[J]. *J Korean Med Sci*, 2004, 19(4):567-573.
- [30] Malemud CJ, Islam N, Haqqi TM. Pathophysiological mechanisms in osteoarthritis lead to novel therapeutic strategies[J]. *Cells Tissues Organs*, 2003, 174(1-2):34-48.
- [31] Hwang SG, Yu SS, Lee SW, et al. Wnt-3a regulates chondrocyte differentiation via c-Jun/AP-1 pathway[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(21):4837-4842.
- [32] Nishitani K, Ito H, Hiramitsu T, et al. PGE2 inhibits MMP expression by suppressing MKK4-JNK MAP kinase-c-JUN pathway via EP4 in human articular chondrocytes[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 109(2):425-433.
- [33] Han Z, Boyle DL, Chang L, et al. c-Jun N-terminal kinase is required for metalloproteinase expression and joint destruction in inflammatory arthritis[J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(1):73-81.
- [34] Roskoski R Jr. ERK1/2 MAP kinases: structure, function, and regulation[J]. *Pharmacol Res*, 2012, 66(2):105-143.
- [35] Fan Z, Söder S, Oehler S, et al. Activation of interleukin-1 signaling cascades in normal and osteoarthritic articular cartilage [J]. *Am J Pathol*, 2007, 171(3):938-946.
- [36] Pelletier JP, Fernandes JC, Brunet J, et al. In vivo selective inhibition of mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 in rabbit experimental osteoarthritis is associated with a reduction in the development of structural changes[J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(6):1582-1593.
- [37] Prasadam I, Mao X, Shi W, et al. Combination of MEK-ERK inhibitor and hyaluronic acid has a synergistic effect on anti-hypertrophic and pro-chondrogenic activities in osteoarthritis treatment [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(3):369-380.
- [38] Wang X, Li F, Fan C, et al. Analysis of isoform specific ERK signaling on the effects of interleukin-1 β on COX-2 expression and PGE2 production in human chondrocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 402(1):23-29.
- [39] Wang X, Li F, Fan C, et al. Effects and relationship of ERK1 and ERK2 in interleukin-1 β -induced alterations in MMP3, MMP13, type II collagen and aggrecan expression in human chondrocytes [J]. *Int J Mol Med*, 2011, 27(4):583-589.
- [40] Sondergaard BC, Schultz N, Madsen SH, et al. MAPKs are essential upstream signaling pathways in proteolytic cartilage degradation-divergence in pathways leading to aggrecanase and MMP-mediated articular cartilage degradation[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(3):279-288.
- [41] Hayashi S, Nishiyama T, Miura Y, et al. DcR3 induces cell proliferation through MAPK signaling in chondrocytes of osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19(7):903-910.
- [42] Shakibaei M, Mobasheri A, Buhmann C. Curcumin synergizes with resveratrol to stimulate the MAPK signaling pathway in human articular chondrocytes in vitro[J]. *Genes Nutr*, 2011, 6(2):171-179.
- [43] Prasadam I, van Gennip S, Friis T, et al. ERK-1/2 and p38 in the regulation of hypertrophic changes of normal articular cartilage chondrocytes induced by osteoarthritic subchondral osteoblasts [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(5):1349-1360.

(收稿日期:2013-10-10 本文编辑:李宜)