

软骨细胞中内质网应激信号通路的研究进展

闻娟综述 李煌审校

(南京大学医学院附属南京市口腔医院正畸科 南京 210093)

[摘要] 内外环境多种刺激均可导致内质网中未折叠蛋白的积聚,引起细胞内的应激反应,改变细胞的功能和存活状态,这个过程称为内质网应激(ERS)。软骨细胞是关节软骨内唯一的细胞成分,低糖性损伤、白细胞介素-1 β 和一氧化氮以及一些药物均能使其发生 ERS。ERS 可引发蛋白激酶 R 样内质网调节激酶(PERK)、肌醇需酶(IRE)1和活化转录因子(ATF)6三条主要的信号通路构成未折叠的蛋白反应(UPR)。UPR 中多种信号分子对软骨细胞的生长、程序性死亡以及软骨的炎症都有重要的影响,本文就 ERS 信号通路机制、PERK 信号通路、IRE1 信号通路和 ATF6 信号通路等研究进展作一综述。

[关键词] 内质网应激; 未折叠蛋白反应; 软骨细胞

[中图分类号] Q 51 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1673-5749.2012.06.015

Research progress on endoplasmic reticulum stress signaling pathways in chondrocytes Wen Juan, Li Huang. (Dept. of Orthodontics, The Affiliated Stomatological Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210093, China)

[Abstract] The endoplasmic reticulum is susceptible to various stresses that provoke the accumulation of unfolded proteins in it, inducing stress response in cells, and altering the growth and function of cells. This is the endoplasmic reticulum stress(ERS). ERS will happen in chondrocytes, the only cells in cartilage, after exposing to glucose deprivation, interleukin-1 β , nitric oxide and some drugs. ERS triggers an evolutionarily conserved series of signal transduction events, which constitutes the unfolded protein response(UPR). The three major transducers of the UPR are inositol-requiring(IRE)1, protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase(PERK), and activating transcription factor(ATF)6. They trigger major signal pathways of UPR, which affect the growth, apoptosis of chondrocytes and the inflammation of cartilage. Advances in the research into ERS, PERK, IRE1 and ATF6 signal pathways are reviewed in this article.

[Key words] endoplasmic reticulum stress; unfolded protein response; chondrocyte

内质网是细胞内的一个精细的膜系统,在细胞生长、存活和功能行使方面起着重要的作用。内质网主要影响细胞内蛋白质分泌、脂质合成和钙离子平衡等生理过程^[1-2]。内外环境中多种刺激,例如组织低氧、氧化还原损伤、高脂饮食、低糖血症、蛋白质包涵体和病毒性感染等均可引起内质网中未折叠蛋白积聚,从而导致细胞内的应激反应,这个过程称为内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)。ERS 可以引发一系列的信号转导,构成未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)。起初,这些信号转导能缓解内

质网中未折叠蛋白的积聚,帮助细胞适应外界刺激;但是随着 UPR 的加剧或时间延长,则会引起程序性细胞死亡。ERS 影响着多种疾病的发生发展,例如阿尔兹海默症、帕金森病、糖尿病和骨关节炎等^[3-5]。

由于内质网是细胞内蛋白质转运的主要细胞器,所以在一些分泌性蛋白质的细胞内例如分泌抗体的浆细胞和分泌胶原的造骨细胞,ERS 的作用更为显著。软骨细胞即为此种类型的细胞,它主要负责合成和转运细胞外基质分子^[6]。低糖性损伤、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和一氧化氮以及一些药物例如衣霉素(tunicamycin, TM)和毒胡萝卜素(thapsigargin, TG)均能引起软骨细胞内的ERS^[7-8],促成一系列信号转导,对细胞的存活及程序性死亡产生影响。

[收稿日期] 2011-08-04; **[修回日期]** 2012-06-26

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81070807)

[作者简介] 闻娟(1987—),女,江苏人,硕士

[通讯作者] 李煌, Tel: 13805158713

1 ERS 信号通路

当细胞受到外界刺激时会诱发ERS,内质网内未折叠蛋白增多,蛋白激酶R(protein kinase R, PKR)样内质网调节激酶(PKR-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)和肌醇需酶(inositol-requiring, IRE)1以及活化转录因子(activating transcription factor, ATF)6的伴侣分子葡萄糖调节蛋白(glucose regulated protein, GRP)78开始释放,结合未折叠的蛋白质,促进蛋白质的正确折叠。PERK和IRE1蛋白与GRP78解离后,发生低聚反应及自身磷酸化而被激活,然而游离的ATF6则转入高尔基体内被蛋白质水解酶水解成转录因子^[9]。这些活性成分诱导ERS下游信息传递及其基因表达,启动UPR。UPR主要通过增加内质网伴侣分子的表达和抑制蛋白质的翻译以及加速蛋白质从内质网反向转运至细胞质内,进而被蛋白质水解酶水解来降低未折叠蛋白^[10]。当UPR不能缓解ERS状态时,会启动程序性细胞死亡程序。目前认为,ERS是细胞面对外界刺激的首发反应。在软骨细胞中,UPR中的PERK、IRE1和ATF6三条信号通路同样发挥着重要的作用,可影响软骨细胞的生长和程序性细胞死亡以及面对外界刺激的软骨炎症反应等。

2 PERK 信号通路

PERK是一种丝氨酸/苏氨酸(serine/threonine, Ser/Thr)蛋白激酶,与GRP78解离后,能形成同源二聚体,诱导自身磷酸化而被激活。PERK磷酸化后,伴随翻译起始因子真核生物起始因子(eukaryotic initiation factor, eIF)2 α 的磷酸化及活性抑制,从而关闭其mRNA的翻译,减少内质网的蛋白质负荷,比如能抑制翻译控制肿瘤蛋白的表达^[11];但是,一些特殊的mRNA如ATF4基因,在eIF2 α 磷酸化后仍会选择性优先翻译^[12]。ATF4是碱性亮氨酸拉链家族中的一员,能调节UPR中一些基因,例如上调内质网伴侣分子GRP78和GRP94,调节合成谷胱甘肽和抗氧化作用的基因,调节合成和转运氨基酸的基因^[13]等。ATF4与这些基因的启动子结合后,能使细胞重获氧化还原平衡,上调伴侣分子,帮助内质网折叠或降解蛋白质;而ATF4持续过表达将导致CCAAT增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT enhancer binding protein-homologous protein, CHOP)等程序性细胞死

亡诱导基因的表达上调。生长抑制和DNA损伤诱导基因(growth arrest and DNA damage inducible gene, GADD)34作为ATF4的下游基因,与蛋白质磷酸化酶PP1相互作用后,能使eIF2 α 去磷酸化,缓解其对翻译的抑制,该负性调节对ERS时蛋白质的翻译和细胞的存活意义重大^[13];然而B细胞淋巴瘤/白血病基因(B cell lymphoma/leukemia, BCL)2联合的永生基因(BCL2 associated athanogene, BAG)1可减弱GADD34与PP1结合的能力,抑制GADD34介导的负性调节^[14]。

Yang等^[8]利用原代和传代大鼠关节软骨细胞发现:BAG1能降低软骨细胞ERS介导的程序性死亡,低糖性损伤、TM和TG这些ERS的诱导因素均能引起软骨细胞内BAG1基因下调;用RNA干扰直接抑制BAG1的表达,软骨细胞生长停滞甚至发生程序性死亡;将BAG1质粒转染入细胞时,可缓解ERS引起的程序性细胞死亡。研究^[15-16]显示:在用药物间苯三酚衍生物BFPP[2,4-bis(2-fluorophenylacetyl)phloroglucinol, BFPP]和厚朴酚处理软骨肉瘤细胞株时,ATF4的靶标内质网伴侣分子GRP78表达升高,细胞内钙离子蓄积,从而引发细胞内的ERS,增加肿瘤程序性细胞死亡;而将GRP78的小分子干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)转染入细胞,可以缓解BFPP引起的肿瘤细胞的程序性死亡;更重要的是动物试验证实,药物在体内也有相当的疗效。Yu等^[17]采用ERS诱导剂2-脱氧-D-葡萄糖作用于软骨细胞,ATF4的下游分子GRP94表达增加,软骨细胞中环加氧酶2的转录降低。他们还发现,抑制Src信号通路能抑制GRP94的表达,恢复环加氧酶2的活性,增加地诺前列酮(旧称前列腺素E₂)的表达量,加重软骨的炎症反应。

上述结果提示,BAG1对软骨细胞ERS具有负性调节的作用,能降低PERK通路中的软骨细胞的程序性死亡;GRP78的上调能诱发细胞内的ERS,内质网钙离子蓄积,增加软骨肉瘤细胞的程序性死亡;而GRP94能缓解软骨的炎症反应。

3 IRE1 信号通路

作为型跨膜蛋白,IRE1含Ser/Thr激酶区域和内切核糖核酸酶区域,可剪切X盒结合蛋白(X box binding protein, XBP)1的mRNA并促使其翻译成蛋白质。XBP1可以与核因子(nuclear factor, NF)-Y形成二聚体,与UPR中一些基因

启动子结合,其中包括*CHOP/GADD153*、蛋白二硫键异构酶(protein disulfide isomerase, *PDI*)^[18]和钙网蛋白^[19]等。除了上调*XBP1*的表达,IRE1还能清除和降解许多分泌型蛋白的 mRNA,降低内质网的蛋白负荷。IRE1可以与肿瘤坏死因子受体相关因子(tumor necrosis factor receptor-associated factor, *TRAF*)2结合,两者共同激活程序性细胞死亡信号调节激酶(apoptosis-signal-regulating kinase, *ASK*)1,从而激活 c-Jun N 末端激酶(c-Jun NH₂-terminal kinase, *JNK*)信号通路^[20-21]和 p38 促丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, *MAPK*)信号通路。IRE1-ASK1-JNK 信号通路与细胞相关,原癌基因*BCL2*和*BCLX1*能抑制 *JNK* 活性,减少由 TG 引起的程序性细胞死亡^[22]。一些 *BCL2* 家族蛋白,例如 *BCL2* 相关蛋白 X(*BCL2* associated protein X, *BAX*)和 *BAK*能与 IRE1 相互作用并激活 IRE1,调节 UPR^[23]。IRE1 和 *TRAF2* 还能共同激活半胱氨酸天冬酰胺特异蛋白酶(cysteiny aspartate specific protease, *caspase*)12,进而依次激活 *caspase 9*和*caspase 3*,诱导程序性细胞死亡。

Hamamura等^[5]在用 TM、TG 作用于 C-28/I2 颞下颌软骨细胞株时发现,ERS 发生时细胞内 p38MAPK 的磷酸化程度升高,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, *MMP*)13 的 mRNA 量增加。*MMP13* 作为一种胶原酶,在类风湿性关节炎和骨关节炎中对关节有破坏作用。他们还发现,p38MAPK 抑制剂能明显降低药物作用后细胞内升高的 *MMP13* mRNA。这些结果提示当颞下颌软骨细胞发生 ERS 时,p38MAPK 信号通路的激活能增加 *MMP13* 基因的表达,增强软骨炎症时的骨关节破坏。Chen 等^[16]探讨了和厚朴酚对软骨肉瘤细胞株 JJ012 和 SW1353 的作用,结果显示药物既可引起软骨肿瘤细胞的 ERS,上调细胞中的 *BAX* 和 *BAK*,降低 *BCLX1*;还可引起线粒体功能障碍,增加肿瘤程序性细胞死亡。Yang 等^[8]通过对传代软骨细胞的低糖性损伤处理发现,*BAG1* 能抑制 *BAX* 从细胞质转移到线粒体和内质网膜,减少 ERS 引起的细胞。他们在野生型传代软骨细胞中观察到,*BAG1* 位于线粒体和内质网膜上,低糖性损伤 24 h 后,*BAG1* 水平急剧下降,此时细胞质内大部分 *BAX* 转入线粒体和内质网膜上;然而在稳定表达 *BAG1* 的细胞中,*BAX* 没有该变化。从而,他们推断出了 *BAG1* 和 *BAX* 参与了

ERS,其中 *BAG1* 起着降低软骨细胞的作用。

这些研究表明,与 IRE1 相关的 p38MAPK 信号通路能增强软骨炎症时的关节破坏,*BAG1* 能降低软骨细胞以及 *BAX*、*BAK* 和 *BCL-X1* 与软骨肿瘤细胞的联系。

4 ATF6 信号通路

ATF6 是一种内质网型跨膜蛋白,通过一段疏水序列与内质网膜连接。当其 ATF6 释放的 GRP78 到达高尔基体中后,此处的蛋白酶 S1P(site 1 protease)和 S2P(site 2 protease)在 ATF6 近膜区的位点上剪切,释放转录因子到细胞质中,这些转录因子可起到细胞核内调节基因表达^[24]。ATF6 有 ATF6 α 和 ATF6 β 两种构型,其中 ATF6 α 较 ATF6 β 的转录活性高。ATF6 α 本身形成同型二聚体或者通过与其他碱性亮氨酸拉链家族转录因子(包括 *XBP1*)形成异型二聚体,均能激活 ERS。ATF6 α 也能够与 IRE1 合作诱导 *XBP1* 基因的表达:ATF6 α 诱导 *XBP1* mRNA 的转录,再由 IRE1 内切核糖核苷酸酶活性部分将其剪切。ATF6 α 可以通过对靶基因 *GRP78*、*PDI* 和内质网降解增强因子 α -甘露糖苷酶样蛋白(endoplasmic reticulum degradation enhancing α -mannosidase-like protein, *EDEM*)1 等的调节,增强内质网伴侣分子的活性,降解错误折叠的蛋白^[25]。

BBF2H7(BBF2 human homolog on chromosome 7)与 ATF6 的结构相似,同属 ATF 家族,它联接于内质网膜上,在 ERS 时被剪切和释放,进入细胞核内调节基因表达^[26]。*BBF2H7* 在软骨细胞中高表达。Saito 等^[27]发现:*Bbf2H7*^{-/-}小鼠有严重的软骨发育不良,软骨细胞外基质蛋白明显减少;而将 *Bbf2H7* 的下游基因 *Sec23a* 转入 *Bbf2H7*^{-/-} 软骨细胞后,软骨细胞能重获基质蛋白的转运和分泌功能。他们还证实了在软骨细胞 ERS 中,*Bbf2H7*-*Sec23a* 信号通路激活基质蛋白的分泌和转运,直接影响软骨的生长发育。

5 结语

综上所述,ERS 中 UPR 主要的三条信号通路影响软骨细胞的生长和发育以及基质蛋白的分泌和转运。在类风湿性关节炎和骨关节病中,软骨细胞增加^[28-29],而假性软骨发育不良和致死性发育不良等疾病与内质网内异常蛋白质的蓄积有关^[30],因此,ERS 可能与这些疾病的发生发展有

关。口腔颌面部的软骨主要分布于双侧髁突表面,该处软骨细胞的生长和发育以及蛋白质分泌的改变会引起一系列的颞下颌关节疾病。当髁突软骨细胞受到外界力学刺激后,细胞中的PDI、钙网蛋白、肽基脯氨酰顺反异构酶(peptidyl-prolyl cis-trans isomerase, PPIase)和翻译控制肿瘤蛋白等ERS相关分子表达改变,这表明ERS在一些颞下颌关节易患性疾病,如骨关节炎^[31]、类风湿性关节炎和软骨肉瘤等中可能发挥着重要的调控作用,但其具体的作用及其机制有待于进一步的研究。

6 参考文献

- [1] Anelli T, Sitia R. Protein quality control in the early secretory pathway[J]. *EMBO J*, 2008, 27(2) 315-327.
- [2] Pizzo P, Pozzan T. Mitochondria-endoplasmic reticulum choreography: Structure and signaling dynamics[J]. *Trends Cell Biol*, 2007, 17(10) 511-517.
- [3] Lindholm D, Wootz H, Korhonen L. ER stress and neurodegenerative diseases[J]. *Cell Death Differ*, 2006, 13(3) 385-392.
- [4] Eizirik DL, Cardozo AK, Cnop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus[J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(1) 42-61.
- [5] Hamamura K, Goldring MB, Yokota H. Involvement of p38MAPK in regulation of MMP13 mRNA in chondrocytes in response to surviving stress to endoplasmic reticulum[J]. *Arch Oral Biol*, 2009, 54(3) 279-286.
- [6] 吴拓江, 许跃, 李煌, 等. 不对称牵引对成年大鼠髁突软骨型胶原的影响[J]. *华西口腔医学杂志*, 2009, 27(5): 548-552.
- [7] Oliver BL, Cronin CG, Zhang-Benoit Y, et al. Divergent stress responses to IL-1beta, nitric oxide, and tunicamycin by chondrocytes[J]. *J Cell Physiol*, 2005, 204(1) 45-50.
- [8] Yang L, McBurney D, Tang SC, et al. A novel role for Bcl-2 associated-athanogene-1(Bag-1) in regulation of the endoplasmic reticulum stress response in mammalian chondrocytes[J]. *J Cell Biochem*, 2007, 102(3) 786-800.
- [9] Patil C, Walter P. Intracellular signaling from the endoplasmic reticulum to the nucleus: The unfolded protein response in yeast and mammals[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2001, 13(3) 349-355.
- [10] Schröder M, Kaufman RJ. ER stress and the unfolded protein response[J]. *Mutat Res*, 2005, 569(1/2) 29-63.
- [11] Bommer UA, Heng C, Perrin A, et al. Roles of the translationally controlled tumour protein(TCTP) and the double-stranded RNA-dependent protein kinase, PKR, in cellular stress responses[J]. *Oncogene*, 2010, 29(5) 763-773.
- [12] Lu PD, Harding HP, Ron D. Translation reinitiation at alternative open reading frames regulates gene expression in an integrated stress response[J]. *J Cell Biol*, 2004, 167(1) 27-33.
- [13] Novoa I, Zeng H, Harding HP, et al. Feedback inhibition of the unfolded protein response by GADD34-mediated dephosphorylation of eIF2alpha[J]. *J Cell Biol*, 2001, 153(5) 1011-1022.
- [14] Hung WJ, Roberson RS, Taft J, et al. Human BAG-1 proteins bind to the cellular stress response protein GADD34 and interfere with GADD34 functions[J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(10) 3477-3486.
- [15] Liu JF, Yang WH, Fong YC, et al. BFPP, a phloroglucinol derivative, induces cell apoptosis in human chondrosarcoma cells through endoplasmic reticulum stress[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(10) 1410-1417.
- [16] Chen YJ, Wu CL, Liu JF, et al. Honokiol induces cell apoptosis in human chondrosarcoma cells through mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress[J]. *Cancer Lett*, 2010, 291(1) 20-30.
- [17] Yu SM, Kim SJ. Endoplasmic reticulum stress(ER-stress) by 2-deoxy-D-glucose(2DG) reduces cyclooxygenase-2(COX-2) expression and N-glycosylation and induces a loss of COX-2 activity via a Src kinase-dependent pathway in rabbit articular chondrocytes[J]. *Exp Mol Med*, 2010, 42(11) 777-786.
- [18] Lee AH, Iwakoshi NN, Glimcher LH. XBP-1 regulates a subset of endoplasmic reticulum resident chaperone genes in the unfolded protein response[J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(21) 7448-7459.
- [19] Lee D, Singaravelu G, Park BJ, et al. Differential requirement of unfolded protein response pathway for calreticulin expression in *Caenorhabditis elegans*[J]. *J Mol Biol*, 2007, 372(2) 331-340.
- [20] Urano F, Wang X, Bertolotti A, et al. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1[J]. *Science*, 2000, 287(5453) 664-666.
- [21] Nishitoh H, Matsuzawa A, Tobiume K, et al. ASK1 is essential for endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death triggered by expanded polyglutamine repeats[J]. *Genes Dev*, 2002, 16(11) 1345-1355.
- [22] Srivastava RK, Sollott SJ, Khan L, et al. Bcl-2 and Bcl-X(L) block thapsigargin-induced nitric oxide generation, c-Jun NH(2)-terminal kinase activity, and apoptosis[J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(8) 5659-5674.
- [23] Hetz C, Bernasconi P, Fisher J, et al. Proapoptotic BAX and BAK modulate the unfolded protein response by a direct interaction with IRE1alpha[J]. *Science*, 2006, 312(5773) 572-576.
- [24] Ye J, Rawson RB, Komuro R, et al. ER stress induces cleavage of membrane-bound ATF6 by the same proteases that process SREBPs[J]. *Mol Cell*, 2000, 6(6):

- 自然科学版, 2005, 25(5) 356-358.
- [49] Chenevix-Trench G, Jones K, Green AC, et al. Cleft lip with or without cleft palate : Associations with transforming growth factor alpha and retinoic acid receptor loci[J]. Am J Hum Genet, 1992, 51(6) :1377-1385.
- [50] Kanno K, Suzuki Y, Yang X, et al. Lack of evidence for a significant association between nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate and the retinoic acid receptor alpha gene in the Japanese population[J]. J Hum Genet, 2002, 47(6) 269-274.
- [51] Stein J, Mulliken JB, Stal S, et al. Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate : Evidence of linkage to BCL3 in 17 multigenerational families [J]. Am J Hum Genet, 1995, 57(2) 257-272.
- [52] Wyszynski DF, Maestri N, McIntosh I, et al. Evidence for an association between markers on chromosome 19q and non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in two groups of multiplex families[J]. Hum Genet, 1997, 99(1) 22-26.
- [53] Fujita H, Nagata M, Ono K, et al. Linkage analysis between BCL3 and nearby genes on 19q13.2 and non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in multigenerational Japanese families [J]. Oral Dis, 2004, 10(6) 353-359.
- [54] Blanco R, Suazo J, Santos JL, et al. Association between 10 microsatellite markers and nonsyndromic cleft lip palate in the Chilean population[J]. Cleft Palate Craniofac J, 2004, 41(2) :163-167.
- [55] 静广平, 焦晓辉. 非综合征性唇腭裂与BCL3基因多态性的研究[J]. 口腔医学研究, 2005, 21(2) :156-159.
- [56] Shields ED, Bixler D, Fogh-Andersen P. Cleft palate : A genetic and epidemiologic investigation [J]. Clin Genet, 1981, 20(1) :13-24.
- [57] Shiang R, Lidral AC, Ardinger HH, et al. Association of transforming growth-factor alpha gene polymorphisms with nonsyndromic cleft palate only(CPO)[J]. Am J Hum Genet, 1993, 53(4) 836-843.
- [58] Lidral AC, Romitti PA, Basart AM, et al. Association of MSX1 and TGFB3 with nonsyndromic clefting in humans [J]. Am J Hum Genet, 1998, 63(2) 557-568.
- [59] Moore GE, Ivens A, Chambers J, et al. Linkage of an X-chromosome cleft palate gene [J]. Nature, 1987, 326(6108) 91-92.
- [60] Braybrook C, Warry G, Howell G, et al. Identification and characterization of *KLHL4*, a novel human homologue of the Drosophila Kelch gene that maps within the X-linked cleft palate and Ankyloglossia(CPX) critical region[J]. Genomics, 2001, 72(2) :128-136.
- [61] Marçano AC, Doudney K, Braybrook C, et al. *TBX22* mutations are a frequent cause of cleft palate[J]. J Med Genet, 2004, 41(1) 68-74.

(本文编辑 刘世平)

(上接第 759 页)

- 1355-1364.
- [25] Yamamoto K, Sato T, Matsui T, et al. Transcriptional induction of mammalian ER quality control proteins is mediated by single or combined action of ATF6alpha and XBP1[J]. Dev Cell, 2007, 13(3) 365-376.
- [26] Kondo S, Saito A, Hino S, et al. BBF2H7, a novel transmembrane bZIP transcription factor, is a new type of endoplasmic reticulum stress transducer[J]. Mol Cell Biol, 2007, 27(5) :1716-1729.
- [27] Saito A, Hino S, Murakami T, et al. Regulation of endoplasmic reticulum stress response by a BBF2H7-mediated Sec23a pathway is essential for chondrogenesis [J]. Nat Cell Biol, 2009, 11(10) :1197-1204.
- [28] Kim HA, Song YW. Apoptotic chondrocyte death in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1999, 42(7) :1528-1537.
- [29] 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.
- [30] Harada D, Yamanaka Y, Ueda K, et al. Sustained phosphorylation of mutated FGFR3 is a crucial feature of genetic dwarfism and induces apoptosis in the ATDC5 chondrogenic cell line via PLCgamma-activated STAT1[J]. Bone, 2007, 41(2) 273-281.
- [31] 王玉良, 杨驰, 邱亚汀, 等. 关节内窥镜辅助肋骨-软骨移植重建下颌髁突的临床应用[J]. 华西口腔医学杂志, 2008, 26(5) :534-540.

(本文编辑 刘世平)