

# 膝骨关节炎中天然免疫和 TLR/NF- $\kappa$ B 信号通路的研究进展

陈金伟 吕杰 俞银贤 马金忠

**【摘要】** 膝骨关节炎(OA),是由多种因素引起关节软骨纤维化、破损、降解、脱失而导致的关节退行性疾病。目前,有越来越多的研究表明,骨关节炎的发生、进展有 toll 样受体(TLR)介导的天然免疫系统的参与,其中 TLR/NF- $\kappa$ B 信号通路扮演了重要角色。一般认为,遗传、代谢或机械因素造成关节软骨的初始伤害,导致软骨释放特定的自身抗原触发自身免疫反应。包括 T 细胞、B 细胞和巨噬细胞在内的免疫细胞渗透到关节组织,释放各种细胞因子和趋化因子,例如基质金属蛋白酶(MMPs)和前列腺素 E2(PGE2)释放,补体系统被激活,导致软骨降解,关节软骨进一步被破坏。本文回顾在 OA 发病机制中的天然免疫系统和 TLR/NF- $\kappa$ B 信号通路的作用。

**【关键词】** 骨关节炎; 补体系统蛋白质类; 细胞因子类; Toll 样受体; NF- $\kappa$ B

**The research on natural immunity and Toll-like receptor/NF- $\kappa$ B signaling pathways in the knee osteoarthritis** CHEN Jin-wei, LV Jie, YU Yin-xian, MA Jin-zhong. Department of Orthopedic, The First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201620, China  
Corresponding author: MA Jin-zhong, Email: majingzhong007@sina.com

**【Abstract】** Knee osteoarthritis is a degenerative joint disease induced by many factors and result in articular cartilage fibrosis, damage, degradation and depigmentation. Currently, there are an increasing number of studies have shown that Toll-like receptor (TLR) mediated innate immune system has participated in the incidence and progress of osteoarthritis, among which TLR/NF- $\kappa$ B signaling pathways play an important role. Genetic, metabolic or mechanical factors cause an initial injury to the cartilage resulting in release of several cartilage specific auto-antigens, which trigger the activation of immune response. Immune cells including T cells, B cells and macrophages infiltrate the joint tissues, cytokines and chemokines are released from different kinds of cells present in the joint, complement system is activated, and cartilage degrading factors such as matrix metalloproteinases (MMPs) and prostaglandin E2 (PGE2) are released, resulting in further damage to the articular cartilage. Here we reviewed the studies implicating nature immune system and the TLR /NF- $\kappa$ B signaling pathways in the pathogenesis of osteoarthritis.

**【Key words】** Osteoarthritis; Complement system proteins; Cytokines; Toll-like receptors; NF-kappa B

## 一、引言

膝骨关节炎(OA)是一种慢性疾病,由遗传、代谢、生化及生物力学等的相互作用诱导的关节软骨损伤,激活软骨、软骨下骨及滑膜中的炎症反应,导致关节软骨病变<sup>[1]</sup>。肥胖、遗传因素和创伤等都与骨关节炎发生有关。普遍认为大多数 OA 是有关节组织受到物理创伤或长期重复的微创伤导致关节损伤,机械性超负荷<sup>[2]</sup>。物理损伤导致软骨停止合成代谢和释放更多的代谢酶,如基质金属蛋白酶,导致软骨分解,分解后基质释放进一步引起机体炎症反应<sup>[3]</sup>。天然免疫反应和 TLR/NF- $\kappa$ B 信号通路广泛参与 OA 的发病机制中,其基于如下依据:(1)大量的研究显示在 OA 患者中,炎症滑膜或滑膜炎可以增加软骨损伤和局部疼痛<sup>[4]</sup>。(2)在 OA 患者软骨中表达 TLRs 和 NF- $\kappa$ B 蛋白,促进软骨分解<sup>[1]</sup>。(3)在 OA 患者血清、

软骨和滑膜中检测到免疫球蛋白和抗软骨组织免疫复合物<sup>[5]</sup>。(4)在 OA 滑膜中证实了补体激活的关键作用<sup>[6]</sup>。本文就天然免疫系统和 TLR/NF- $\kappa$ B 信号通路在骨关节炎中的发病机制做一综述。

## 二、天然免疫

### (一) 细胞因素

天然免疫是机体非特异性免疫,作用范围广,主要功能包括通过产生包括细胞因子在内的多种化学因子将免疫细胞召集到感染或炎症区域、通过激活补体系统来促进抗体-抗原复合物形成、通过抗原呈现过程激活后天免疫系统和利用特化的白细胞如巨噬细胞、NK 细胞、树突细胞及肥大细胞等来识别和消除外来物质<sup>[1]</sup>。巨噬细胞是目前在 OA 滑膜炎症浸润细胞中发现的最丰富的细胞类型<sup>[7]</sup>。巨噬细胞产生的细胞因子如 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$ , 是 OA 软骨破坏的主要参与者。一些引起巨噬细胞产生趋化作用的细胞因子在 OA 病程发展中起作用。使用胶原酶诱导的小鼠关节炎模型结果表明,关节腔内注射胶原介导的脂质体耗竭滑膜中的巨噬细胞可以减少骨赘形成<sup>[8]</sup>。应用同样

的小鼠模型, Blom 等<sup>[9]</sup>研究显示需要基质金属蛋白酶和软骨损伤才能激活滑膜中的巨噬细胞。Bondeson 等通过使用 CD14 共轭磁培养了缺乏巨噬细胞的滑膜细胞。移除了滑膜巨噬细胞, 导致了细胞因子 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的显著减少, 表明这些细胞因子的来源滑膜巨噬细胞。此外, 缺乏巨噬细胞的滑膜中 IL-6、IL-8、MMP-1 和 MMP-3 的产生也减少了<sup>[10]</sup>。有报道, 在全膝关节置换的患者滑膜组织中获得自然杀伤细胞, 其在 CD45<sup>+</sup> 单核细胞浸润中占 30% 左右<sup>[11]</sup>。另有研究显示在 OA 滑膜中树突状细胞的活化程度低<sup>[12]</sup>。有报道在术后 2 周和 4 周的家兔早期骨关节炎模型滑膜组织中检测到树突状细胞浸润<sup>[13]</sup>。然而, NK 细胞和树突状细胞在 OA 发病机制中的作用尚未详细阐明。

## (二) 体液因素

1. 补体系统的激活在 OA 发病机制中的作用: 补体系统是免疫系统中一个关键效应机制, 由级联非常紧密、受调控的蛋白质组成, 用以清除病原体和免疫复合物, 如果调控失调可能会导致自体组织的损伤。最近的一项研究显示, 补体系统中凝集素途径在 RA 和 OA 进展中起作用, 检测 RA 和 OA 血清和滑液中甘露聚糖结合凝集素 (MBL) 含量较正常人高表达<sup>[14]</sup>。一些研究已经证实了在 OA 患者和正常人的滑液<sup>[15]</sup>、血清<sup>[16]</sup>和软骨<sup>[17]</sup>中补体系统蛋白的差异表达。通过转录基因分析 OA 患者中受损区与光滑区的关节软骨组织发现, 受损区关节软骨中促衰变因子 (DAF) 和补体因子 (IF) 的基因上调<sup>[18]</sup>, 这些补体因子的合成和分泌主要是在局部关节组织获得而不是从血液中获得<sup>[18]</sup>。有研究表明, 补体 1s 作为一种丝氨酸蛋白酶, 降解软骨蛋白营养因子 IGFBP-5 导致关节炎发生, 抑制补体 1s 可以改善 OA 的症状<sup>[19]</sup>。Rozelle 等建立了三个小鼠 OA 模型, 和对照组野生型小鼠 OA 模型相比, 在缺乏合成膜攻击复合物 (MAC) 的小鼠模型中, OA 的进展得到延缓; 而在缺乏 MAC 抑制因子 CD59a 的小鼠模型中, OA 的进展加剧了<sup>[6]</sup>。本研究还表明, MAC 介导的软骨破坏是由软骨降解酶和促炎因子的过表达引起, 而不是由 MAC 本身导致的软骨细胞溶解。

2. 细胞因子在 OA 发病机制中的作用: 滑膜炎是 OA 的主要特征, 炎性滑膜释放可溶性因子如细胞因子和趋化因子, 导致 OA 进一步进展<sup>[20]</sup>。在 OA 进程中, 软骨的合成代谢和分解代谢平衡由于炎性机制的刺激和释放多种细胞因子而受到干扰。IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  是 OA 进程两个主要的促炎细胞因子, 加速软骨的分解代谢和软骨退化。

IL-1 $\beta$  在 OA 软骨和滑膜组织中过度表达, IL-1R 拮抗剂可以减少其表达<sup>[21]</sup>。在一些动物 OA 模型研究中, 也突出 IL-1 $\beta$  在 OA 症状与进展中发挥的重要作用<sup>[22]</sup>。有资料显示 IL-1 $\beta$  可以上调 MMP 家族分解代谢酶, 包括 MMP-1、MMP-3 和 MMP-13<sup>[23]</sup>。IL-1 $\beta$  通过抑制软骨细胞外基质两个主要成分 II 型胶原和蛋白聚糖的表达来抑制软骨组织中的合成代谢<sup>[24]</sup>。IL-1 $\beta$  通过抑制合成葡糖胺聚糖中的关键酶  $\beta$ -半乳糖-1, 3-葡萄糖醛酸转移酶 I 来阻止蛋白聚糖的合成。据报道, 用 IL-1 $\beta$  处理软骨细胞可以加速软骨细胞的凋亡, 包括线粒体的去极化和上调促凋亡基因 Bcl-2 家族<sup>[25]</sup>。有研究显示 IL-1 $\beta$  通过上调 iNOS 增加 NO 合成<sup>[26]</sup>或增加 ROS 生成<sup>[27]</sup>来诱导软骨细胞凋亡。

TNF- $\alpha$  在骨关节炎中显示对关节软骨的作用与 IL-1 $\beta$  类似, 并协同 IL-1 $\beta$  促进 OA 的发生。TNF- $\alpha$  已被证明在 OA 软骨中过度表达, 并可在 OA 滑膜检测到。肿瘤坏死因子受体的表达在 OA 软骨和 OA 滑膜较正常者明显增加<sup>[28]</sup>。组织培养中 TNF- $\alpha$  刺激软骨吸收和抑制蛋白多糖在软骨中的合成<sup>[1]</sup>, 另外, TNF- $\alpha$  可以刺激 MMP-1、MMP-3 和 MMP-13<sup>[29]</sup>的表达。虽然抗 TNF 治疗在 RA 中取得不错的效果, 但通过阻断 IL-1 $\beta$  或 TNF- $\alpha$  来治疗 OA 的效果却不佳<sup>[30]</sup>, 这可能提示还有其他发病机制参与 OA 发病。

此外, IL-6 通过抑制结合 Sp1/Sp3 的 II 型胶原蛋白启动子来抑制 II 型胶原蛋白的表达<sup>[31]</sup>, 从而影响软骨的合成代谢。有研究显示英国女性的 BMI 和膝关节骨关节炎 X 线与血清 IL-6 水平成正相关<sup>[32]</sup>, 其他促炎作用细胞因子包括 OSM、IL-7、IL-8、白血病抑制因子 (LIF)、IL-11、IL-17 和 IL-18 和抗炎性细胞因子包括 IL-4、IL-10 和 IL-13 也可能在 OA 软骨细胞代谢中发挥作用<sup>[30]</sup>。

3. 趋化因子在 OA 发病机制中的作用: 趋化因子是小的分泌分子, 对免疫细胞起趋化作用。趋化因子以四个半胱氨酸残基形成两对双硫键以构成趋化因子的特殊结构, 通过七个跨膜 GI 蛋白质偶联受体起作用<sup>[33]</sup>。有报道一些趋化因子包括 IL-8/CXCL-8、GRO $\alpha$ /CXCL-1、MCP-1/CCL-2、RANTES/CCL-5、MIP-1 $\alpha$ /CCL-3 和 MIP-1 $\beta$ /CCL-4 等在人体软骨细胞中表达, 其中一部分在 OA 中过度表达<sup>[34]</sup>。有资料显示促炎症因子 IL-1 $\beta$  可以刺激趋化因子在 OA 软骨中的表达<sup>[35]</sup>。Endres 等<sup>[36]</sup>报道在正常人、RA 患者和 OA 患者的滑液中存在一些趋化因子, 当软骨受到微损伤时, 这些趋化因子可以招募来自软骨下骨的骨髓间充质干细胞。MIP-1 $\gamma$ /CCL-9 被证明是小鼠 OA 模型滑膜组织中活化的 CD4<sup>+</sup>T 细胞产生的, 具有激活破骨细胞的作用<sup>[37]</sup>。SDF-1/CXCL-12 可以诱导人体软骨细胞的凋亡和坏死, 还可以刺激人滑膜成纤维细胞产生 IL-6<sup>[38]</sup>。Hsu 等<sup>[39]</sup>报道趋化因子 -1/CCL-11 在 OA 患者中表达较对照组高, 用趋化因子 -1/CCL-11 治疗 OA 后发现其受体 CCR-3、CCR-5 及 MMP-3、MMP-13 表达提高。Brul 等<sup>[40]</sup>在 RA 和 OA 患者的滑膜成纤维细胞中检测到 CCR-7 的表达, 激活 CCR-7 可导致细胞迁移和增加血管内皮生长因子的分泌, 这些都提示趋化因子参与了 OA 的发病, 其具体机制需要进一步研究。

## 三、TLR/NF- $\kappa$ B 信号通路在 OA 中的作用

人类 toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 包括 TLR1~TLR10, 是一类细胞表面信号转导跨膜受体, 它通过识别病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMP), 包括各种细菌胞壁成分、病毒 DNA 和 RNA, 启动天然免疫从而对入侵病原体的识别发挥重要作用。在组织损伤时, TLRs 可以被内源性损伤相关性分子模式 (DAMPs) [如透明质酸、高迁移率族蛋白-1 (HMGB-1)、S100 家族蛋白等] 激活。骨关节炎的损伤类似于慢性损伤, 其骨关节炎中 HMGB-1、S100 钙粒蛋白等的表达均高于正常人<sup>[41]</sup>。这些骨关节炎产生的内源性物质可能与 PAMP 激活天然免疫受体引发免疫反应类似<sup>[42]</sup>。TLR2 和 TLR4 可以在 OA 滑膜组织中检测到, 其含量少于 RA 患者,

反映了 TLR 存在并且过度表达于 OA 滑膜组织中<sup>[43]</sup>。有研究显示, 通过去除交叉韧带诱导的狗骨关节炎滑膜组织中, TLR4 基因表达上升, 而 TLR2 基因表达无明显变化<sup>[44]</sup>。人体软骨中表达 TLRs, 并且激活 TLRs 可以导致软骨分解代谢途径增强。有报道, 在小鼠 OA 模型中, 经小剂量透明质酸和 HMGB-1 诱导, MyD88 依赖 TLR-2/TLR-4 信号通路是软骨分解代谢的关键通路<sup>[45]</sup>。S100A8 和 S100A9 蛋白可以通过激活 TLR4 诱导人体 OA 软骨分解途径<sup>[46]</sup>。失去调控的软骨分解代谢酶类及某些炎症因子如 MMPs、TNF 及 IL-1 等过度表达导致软骨基质成分蛋白多糖和胶原纤维的进行性丢失, 软骨逐渐破坏导致 OA 的进展。有研究表明 TLR 信号通路的激活和这些参与关节破坏的分解代谢物质的产生有密切关联。Zhang 等<sup>[47]</sup>的研究证实了骨关节炎中 TLR 的表达的同时, 也验证了不同种类外源性 TLR 配体都能刺激 OA 软骨细胞产生种类不相同的 MMPs, 且发现 TLR2 的激活具有促进软骨细胞吸收的作用。在 OA 患者滑液中发现的血浆蛋白如 Gc 球蛋白、 $\alpha$ 1-微球蛋白、 $\alpha$ 2-微球蛋白等可以通过激活 TLR4 信号通路刺激巨噬细胞分泌促炎细胞因子<sup>[48]</sup>。最近, 有报道, CD14/TLR2, 4 通路可以增加早期骨关节炎患者成纤维样滑膜组织对 TLRs 的敏感性<sup>[49]</sup>。以上研究显示, 骨关节炎时产生的内源性物质可以激活关节软骨中的 TLR, 且通过 TLR 信号通路介导软骨基质分解反应。

转录因子 NF- $\kappa$ B 主要调控几种蛋白的表达, 这些蛋白主要参与炎症反应、免疫应答和细胞凋亡。大部分 NF- $\kappa$ B 通过与  $\kappa$ B 抑制蛋白结合以无活性形式存在于细胞质。多种病原组分包括脂多糖, 炎性细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ , 自由基等通过降解  $\kappa$ Bs 抑制蛋白的方式来活化 NF- $\kappa$ B。在早期 OA 中, 促炎细胞因子、过度的机械应力和细胞外基质降解产物可激活 NF- $\kappa$ B, 激活的 NF- $\kappa$ B 调节多种细胞因子、趋化因子、炎症介质及一些基质降解酶<sup>[50]</sup>。I $\kappa$ Bs 首先在 I $\kappa$ Bs 激酶 (IKK) 催化下使其两个保守的丝氨酸残基磷酸化, 接着磷酸化的 I $\kappa$ Bs 在泛素化酶复合体的催化下被蛋白酶降解。活化的 NF- $\kappa$ B 转位到细胞核内与相关的 DNA 基因结合以诱导靶基因的转录。I $\kappa$ Bs 的降解有赖于特定的信号通路包括 TLR, TLR 信号通路使激活的 NF- $\kappa$ B 转移到细胞核内<sup>[51]</sup>。TLR 信号转导途径可分为 MyD88 依赖途径和 MyD88 非依赖途径, NF- $\kappa$ B 在 TLR 信号通路两条转导途径的下游级联反应中都具有重要作用<sup>[52]</sup>。有研究显示 NF- $\kappa$ B 通过调节细胞外基质蛋白的积累和重建及间接调控下游通路中终末期软骨细胞分化而至软骨肥厚, 从而在 OA 进展中的占有重要作用<sup>[50]</sup>。由于 NF- $\kappa$ B 信号通路途径在 OA 基因调控中起到的关键作用, NF- $\kappa$ B 在所有 TLR 信号下游通路中都处于中心地位, 体内许多细胞程序如炎症、凋亡等也都受到 NF- $\kappa$ B 的调控, 因此抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路可以为 OA 的靶向治疗提供新的思路。通过特异性抑制 IKK 活化与 I $\kappa$ B 磷酸化来阻止 NF- $\kappa$ B 从复合物中脱离, 抑制 NF- $\kappa$ B 向细胞核内转移或阻止 NF- $\kappa$ B 与 DNA 结合, 以及运用干扰 RNA (siRNA) 对 NF- $\kappa$ B 相关基因进行抑制, 是目前研究的主要方向<sup>[50]</sup>。在手术诱发的大鼠 OA 模型中, 腺病毒载体介导的特异性 siRNA 抑制 NF- $\kappa$ B p65 蛋白的表达从而减少了滑液中 IL-1 $\beta$  及 TNF- $\alpha$  的含量, 减轻了滑膜炎和软骨损失<sup>[53]</sup>。

由于免疫反应及其他机械和生化因素参与在 OA 中, 使得 OA 的发病机制极为复杂, 也使得在 OA 的治疗上更加困难。由于 OA 进展中的慢性损伤, 组织损伤持续刺激导致机体天然免疫反应的参与, 进而导致一个累计所有关节的退行性变。TLR 信号受体通路是在天然免疫反应中一条重要通路, 在 OA 的发生及发展过程中具有重要作用。NF- $\kappa$ B 在 TLR 信号通路下游级联反应中具有重要作用, 对 OA 具有重要影响。目前, 对于 OA 复杂的发病机制尚不完全清楚, 对于参与 OA 过程的天然免疫及 Toll 样受体-NF- $\kappa$ B 信号通路的相关探讨, 可以为解释骨关节炎的发病机制及病理过程提供帮助, 并为 OA 的治疗提供新的靶点和策略。

## 参 考 文 献

- [1] Haseeb A, Haqqi TM. Immunopathogenesis of osteoarthritis. *Clinical immunology*, 2013, 146: 185-196.
- [2] Brandt KD, Dieppe P, Radin E. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *The Medical clinics of North America*, 2009, 93: 1-24.
- [3] Lane Smith R, Trindade MC, Ikenoue T, et al. Effects of shear stress on articular chondrocyte metabolism. *Biorheology*, 2000, 37: 95-107.
- [4] Hill CL, Hunter DJ, Niu J, et al. Synovitis detected on magnetic resonance imaging and its relation to pain and cartilage loss in knee osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2007, 66: 1599-1603.
- [5] Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 2013, 5: 77-94.
- [6] Wang Q, Rozelle AL, Lepus CM, et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. *Nature medicine*, 2011, 17: 1674-1679.
- [7] Walsh DA, Bonnet CS, Turner EL, et al. Angiogenesis in the synovium and at the osteochondral junction in osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage/OARS. Osteoarthritis Research Society*, 2007, 15: 743-751.
- [8] van Lent PL, Blom AB, van der Kraan P, et al. Crucial role of synovial lining macrophages in the promotion of transforming growth factor beta-mediated osteophyte formation. *Arthritis and rheumatism*, 2004, 50: 103-111.
- [9] Blom AB, van Lent PL, Libregts S, et al. Crucial role of macrophages in matrix metalloproteinase-mediated cartilage destruction during experimental osteoarthritis: involvement of matrix metalloproteinase 3. *Arthritis and rheumatism*, 2007, 56: 147-157.
- [10] Bondeson J, Wainwright SD, Lauder S, et al. The role of synovial macrophages and macrophage-produced cytokines in driving aggrecanases, matrix metalloproteinases, and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis. *Arthritis research & therapy*, 2006, 8: 187.
- [11] Huss RS, Huddleston JI, Goodman SB, et al. Synovial tissue-infiltrating natural killer cells in osteoarthritis and periprosthetic inflammation. *Arthritis and rheumatism*, 2010, 62: 3799-3805.
- [12] Pettit AR, Ahern MJ, Zehntner S, et al. Comparison of differentiated dendritic cell infiltration of autoimmune and osteoarthritis synovial tissue. *Arthritis and rheumatism*, 2001, 44: 105-110.
- [13] E X, Cao Y, Meng H, et al. Dendritic cells of synovium in experimental model of osteoarthritis of rabbits. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 2012, 30: 23-32.
- [14] Ammitzboll CG, Thiel S, Ellingsen T, et al. Levels of lectin pathway proteins in plasma and synovial fluid of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Rheumatology international*, 2012, 32: 1457-1463.
- [15] Mateos J, Lourido L, Fernandez-Puente P, et al. Differential protein profiling of synovial fluid from rheumatoid arthritis and osteoarthritis

- patients using LC-MALDI TOF/TOF. *Journal of proteomics*, 2012, 75: 2869-2878.
- [16] Fernandez-Puente P, Mateos J, Fernandez-Costa C, et al. Identification of a panel of novel serum osteoarthritis biomarkers. *Journal of proteome research*, 2011, 10: 5095-5101.
- [17] Rosenthal AK, Gohr CM, Ninomiya J, et al. Proteomic analysis of articular cartilage vesicles from normal and osteoarthritic cartilage. *Arthritis and rheumatism*, 2011, 63: 401-411.
- [18] Geyer M, Grassel S, Straub RH, et al. Differential transcriptome analysis of intraarticular lesional vs intact cartilage reveals new candidate genes in osteoarthritis pathophysiology. *Osteoarthritis and cartilage/OARS, Osteoarthritis Research Society*, 2009, 17: 328-335.
- [19] Busby WH, Jr Yocum SA, Rowland M, et al. Complement 1s is the serine protease that cleaves IGFBP-5 in human osteoarthritic joint fluid. *Osteoarthritis and cartilage/OARS, Osteoarthritis Research Society*, 2009, 17: 547-555.
- [20] Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*, 2012, 51: 249-257.
- [21] Loeser RF, Carlson CS, Del Carlo M, et al. Detection of nitrotyrosine in aging and osteoarthritic cartilage: Correlation of oxidative damage with the presence of interleukin-1beta and with chondrocyte resistance to insulin-like growth factor 1. *Arthritis and rheumatism*, 2002, 46: 2349-2357.
- [22] Lai YC, Shaftel SS, Miller JN, et al. Intraarticular induction of interleukin-1beta expression in the adult mouse, with resultant temporomandibular joint pathologic changes, dysfunction, and pain. *Arthritis and rheumatism*, 2006, 54: 1184-1197.
- [23] Kobayashi M, Squires GR, Mousa A, et al. Role of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in matrix degradation of human osteoarthritic cartilage. *Arthritis and rheumatism*, 2005, 52: 128-135.
- [24] Stove J, Huch K, Gunther KP, et al. Interleukin-1beta induces different gene expression of stromelysin, aggrecan and tumor-necrosis-factor-stimulated gene 6 in human osteoarthritic chondrocytes *in vitro*. *Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology*, 2000, 68: 144-149.
- [25] Lopez-Armada 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 and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, 2006, 14: 660-669.
- [26] Tenor H, Hedbom E, Hauselmann HJ, et al. Phosphodiesterase isoenzyme families in human osteoarthritis chondrocytes--functional importance of phosphodiesterase 4. *British journal of pharmacology*, 2002, 135: 609-618.
- [27] Scott JL, Gabrielides C, Davidson RK, et al. Superoxide dismutase downregulation in osteoarthritis progression and end-stage disease. *Annals of the rheumatic diseases*, 2010, 69: 1502-1510.
- [28] Silvestri T, Pulsatelli L, Dolzani P, et al. *In vivo* expression of inflammatory cytokine receptors in the joint compartments of patients with arthritis. *Rheumatology international*, 2006, 26: 360-368.
- [29] Reboul P, Pelletier JP, Tardif G, et al. The new collagenase, collagenase-3, is expressed and synthesized by human chondrocytes but not by synoviocytes. A role in osteoarthritis. *The Journal of clinical investigation*, 1996, 97: 2011-2019.
- [30] Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nature reviews. Rheumatology*, 2011, 7: 33-42.
- [31] Poree B, Kypriotou M, Chadjichristos C, et al. Interleukin-6 (IL-6) and/or soluble IL-6 receptor down-regulation of human type II collagen gene expression in articular chondrocytes requires a decrease of Sp1. Sp3 ratio and of the binding activity of both factors to the COL2A1 promoter. *The Journal of biological chemistry*, 2008, 283: 4850-4865.
- [32] Livshits G, Zhai G, Hart DJ, et al. Interleukin-6 is a significant predictor of radiographic knee osteoarthritis: The Chingford Study. *Arthritis and rheumatism*, 2009, 60: 2037-2045.
- [33] Sallusto F, Mackay CR, Lanzavecchia A, et al. The role of chemokine receptors in primary, effector, and memory immune responses. *Annual review of immunology*, 2000, 18: 593-620.
- [34] Borzi RM, Mazzetti I, Macor S, et al. Flow cytometric analysis of intracellular chemokines in chondrocytes *in vivo*: constitutive expression and enhancement in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *FEBS letters*, 1999, 455: 238-242.
- [35] Akhtar N, Haqqi TM. Epigallocatechin-3-gallate suppresses the global interleukin-1beta-induced inflammatory response in human chondrocytes. *Arthritis research & therapy*, 2011, 13: 93.
- [36] Endres M, Andreas K, Kalwitz G, et al. Chemokine profile of synovial fluid from normal, osteoarthritis and rheumatoid arthritis patients: CCL25, CXCL10 and XCL1 recruit human subchondral mesenchymal progenitor cells. *Osteoarthritis and cartilage/OARS, Osteoarthritis Research Society*, 2010, 18: 1458-1466.
- [37] Shen PC, Wu CL, Jou IM, et al. T helper cells promote disease progression of osteoarthritis by inducing macrophage inflammatory protein-1gamma. *Osteoarthritis and cartilage/OARS, Osteoarthritis Research Society*, 2011, 19: 728-736.
- [38] Chen HT, Tsou HK, Hsu CJ, et al. Stromal cell-derived factor-1/CXCR4 promotes IL-6 production in human synovial fibroblasts. *Journal of cellular biochemistry*, 2011, 112: 1219-1227.
- [39] Hsu YH, Hsieh MS, Liang YC, et al. Production of the chemokine eotaxin-1 in osteoarthritis and its role in cartilage degradation. *Journal of cellular biochemistry*, 2004, 93: 929-939.
- [40] Bruhl H, Mack M, Niedermeier M, et al. Functional expression of the chemokine receptor CCR7 on fibroblast-like synoviocytes. *Rheumatology*, 2008, 47: 1771-1774.
- [41] Scanzello CR, Plaas A, Crow MK, et al. Innate immune system activation in osteoarthritis: is osteoarthritis a chronic wound? *Current opinion in rheumatology*, 2008, 20: 565-572.
- [42] Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol*, 2007: 1-5.
- [43] Radstake TR, Roelofs MF, Jenniskens YM, et al. Expression of toll-like receptors 2 and 4 in rheumatoid synovial tissue and regulation by proinflammatory cytokines interleukin-12 and interleukin-18 via interferon-gamma. *Arthritis and rheumatism*, 2004, 50: 3856-3865.
- [44] Kuroki K, Stoker AM, Sims HJ, et al. Expression of Toll-like receptors 2 and 4 in stifle joint synovial tissues of dogs with or without osteoarthritis. *American journal of veterinary research*, 2010, 71: 750-754.
- [45] Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Chondrocyte innate immune myeloid differentiation factor 88-dependent signaling drives pro-catabolic effects of the endogenous Toll-like receptor 2/Toll-like receptor 4 ligands low molecular weight hyaluronan and high mobility group box chromosomal protein 1 in mice. *Arthritis and rheumatism*, 2010, 62: 2004-2012.
- [46] Schelbergen RF, Blom AB, van den Bosch MH, et al. Alarmins S100A8 and S100A9 elicit a catabolic effect in human osteoarthritic chondrocytes that is dependent on Toll-like receptor 4. *Arthritis and rheumatism*, 2012, 64: 1477-1487.
- [47] Zhang Q, Hui W, Litherland GJ, et al. Differential Toll-like receptor-dependent collagenase expression in chondrocytes. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67: 1633-1641.
- [48] Sohn DH, Sokolove J, Sharpe O, et al. Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via

- Toll-like receptor 4. *Arthritis research & therapy*, 2012, 14: 7.
- [49] Nair A, Kanda V, Bush-Joseph C, et al. Synovial fluid from patients with early osteoarthritis modulates fibroblast-like synoviocyte responses to toll-like receptor 4 and toll-like receptor 2 ligands via soluble CD14. *Arthritis and rheumatism*, 2012, 64: 2268-2277.
- [50] Marcu KB, Otero M, Olivotto E, et al. NF-kappaB signaling: multiple angles to target OA. *Current drug targets*, 2010, 11: 599-613.
- [51] Bondeson J, Lauder S, Wainwright S, et al. Adenoviral gene transfer of the endogenous inhibitor IkappaBalpha into human osteoarthritis synovial fibroblasts demonstrates that several matrix metalloproteinases and aggrecanases are nuclear factor-kappaB-dependent. *J Rheumatol*, 2007, 34: 523-533.
- [52] Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature immunology*, 2010, 11: 373-384.
- [53] Chen LX, Lin L, Wang HJ, et al. Suppression of early experimental osteoarthritis by *in vivo* delivery of the adenoviral vector-mediated NF-kappaBp65-specific siRNA. *Osteoarthritis and cartilage/OARS, Osteoarthritis Research Society*, 2008, 16: 174-184.

(收稿日期: 2013-11-13)

(本文编辑: 张岚)

陈金伟, 吕杰, 俞银贤, 等. 膝关节关节炎中天然免疫和 TLR/NF-κB 信号通路的研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(24): 11602-11606.



中华医学会