

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2021.07.011

NF- κ B 信号通路在骨性关节炎软骨破坏中的研究进展*

郑晓慧¹ 董博² 袁普卫¹ 郑洁^{1△}(¹ 陕西中医药大学, 西安 712046, ² 陕西中医药大学附属医院骨科, 咸阳 712000)

摘要 骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种与软骨磨损、炎症和衰老有关的关节疾病。机械应力和滑膜炎促进软骨细胞外基质的降解, 导致关节软骨破裂。核因子 κ B (nuclear factor-kappaB, NF- κ B) 转录因子早已被认为是一种致病因子, 已成为 OA 的治疗靶点之一。全面了解 NF- κ B 在 OA 病理中的功能或调节将有助于制定有针对性的治疗策略, 以保护软骨免受 OA 损伤, 减少潜在不良反应的风险。本文将对 NF- κ B 在 OA 软骨细胞和相关信号通路中的作用作以综述, 以更好地理解病理软骨重塑, 为 OA 软骨破坏的研究提供新的思路。

关键词 NF- κ B; 骨性关节炎; 软骨; 软骨细胞; 分解代谢

骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一类以关节软骨细胞外基质进行性破坏为特点, 并伴有滑膜、软骨下骨及关节周围组织病变的复杂性关节疾病。随着人口老龄化进程的加快, OA 患病率不断升高。OA 引发的关节功能障碍不仅影响病人的生活质量而且是导致残疾的主要原因。因发病机制不明, 治疗 OA 的药物, 如非甾体消炎镇痛药 (NSAIDs) 和氨基葡萄糖, 仅限于缓解症状, 无法阻止疾病的发展进程, 手术通常是治疗膝关节 OA 的最后手段。因此, 界定导致 OA 启动和进展的危险因素, 有助于揭示该疾病的生物标志物和治疗靶点。

关节软骨主要由细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 和软骨细胞构成, 软骨细胞作为关节软骨中仅有的一种细胞, 在骨性关节炎的发病过程中起着重要作用。生理条件下, 软骨细胞的合成和分解维持着细胞外基质的动态平衡, 从而保持软骨的结构和功能完整性。病理环境下, 炎症细胞因子、过度的机械应激或 ECM 降解产物等因素激活的 NF- κ B 转录因子可诱导分解基因转录, 软骨细胞分解代谢压倒合成代谢, 最终导致软骨退变, 加速 OA 进程。此外, NF- κ B 转录因子作为致病因子在 OA 中异常激活, 还参与了软骨细胞存活和滑膜炎的相关活动^[1,2]。NF- κ B 上游调节因子、辅助因子和下游效应因子被认为是 OA 治疗干预的潜在靶点^[1]。近年来, 国内外学者对 NF- κ B 信号通路以及相关调控机制进行了一系列的研究。本文对 NF- κ B 在 OA 病理生理、关

节软骨稳态维持以及在软骨分解代谢促进作用进行综述, 为 OA 软骨破坏的深入研究及临床治疗方法的确定提供新的研究思路。

一、NF- κ B 的一般功能及调节

NF- κ B 是一种诱导转录因子, 在免疫反应、炎症反应、细胞分化以及正常细胞和恶性细胞的存活中起着重要作用, 关节炎、癌症和自身免疫性疾病和肿瘤等多种病变均存在 NF- κ B 通路功能失调的现象。在哺乳动物中, NF- κ B 由 Rel 家族五个成员的同源和异源二聚体组成, 包括 NF- κ B1 (p105/p50)、NF- κ B2 (p100/p52)、Rela (p65)、RelB 和 c-Rel。NF- κ B 信号系统由多达 15 种不同的细胞类型和刺激特异性二聚体组合组成。在结构上, 反式激活结构域在 Rela、RelB 和 c-Rel 中是有限的, 因此 p50 和 p52 之间的同源和异源二聚体不能作为转录激活剂。在 NF- κ B 二聚体中, p65/p50 异源二聚体是其原型, 这种复合物存在于大多数细胞类型中, 并作为一种有效的转录因子发挥作用。在未受刺激的细胞中, NF- κ B 二聚体通过与抑制性 I κ B 蛋白的相互作用而保留在细胞质中。刺激后, I κ B 被 I κ B 激酶 (I κ B-kinases, IKKs) 磷酸化, 并被蛋白酶降解, 使游离的 NF- κ B 复合物转移到细胞核, 与 NF- κ B 反应物结合激活数百种免疫调节蛋白、促炎细胞因子、趋化因子、粘附分子和生长因子的表达。NF- κ B 还诱导 I κ B α , 通过负反馈机制抑制 NF- κ B。除了动态亚细胞易位外, NF- κ B 活性还受到其翻译后修饰的调

* 基金项目: 国家青年科学基金项目 (81804162); 国家中医药行业科研专项项目 (201507001); 陕西中医药大学校级学科创新团队项目 (2019-YL02); 陕西省骨退行性疾病中西医结合防治重点实验室项目 (2018) 32 号; 陕西省第二批“三秦学者”岗位特聘教授 (2017) 4 号; 陕西省教育厅青年创新团队科研项目 (21JP034)

△ 通信作者 郑洁 13892980566@163.com

节，如磷酸化、乙酰化、甲基化和泛素化。IκB 家族的两个非经典成员 B 细胞淋巴瘤 3(Bcl-3) 和 IκBζ 也参与调节 NF-κB。与经典的 IκB 蛋白不同的是，它们与细胞核中的 p50 或 p52 相关，并选择性调节 NF-κB 依赖基因的表达^[3]。

激活 NF-κB 是由两种不同的信号通路介导的，即经典通路和非经典通路（见图 1）^[4]。这些途径主要由促炎症信号或因子的激活。经典通路涉及由 p65、c-Rel 和 p50 亚基组成的 NF-κB 二聚体，需要 IKK 复合物 (IKKα/β/γ)。由于 IκB 依赖的负反馈机制，该途径是快速作用并且可逆的。相反，非经典途径主要通过 IKKα 激活 p52 和 RelB。与经典通路相比，非经典通路中 NF-κB 的激活更慢、更持久。

二、NF-κB 信号在 OA 软骨细胞分解代谢的作用

生理情况下，关节软骨细胞的合成代谢与分解代谢处于相对平衡状态。OA 环境下，软骨细胞分解代谢加快，导致软骨细胞外基质完整性被破坏^[5]。OA 炎性过程及机械负荷均可激活 NF-κB 通路，加速软骨细胞分解代谢。在培养的软骨细胞中，用 NF-κB 抑制剂治疗可降低白细胞介素 1β (IL-1β) 诱导的分解代谢基因的表达。在动物模型中，通过 IA 注射特异性 siRNA 技术敲除 NF-κB p65，可减轻损伤诱导膝 OA 软骨病变^[6]。因此，了解 NF-κB 开启软骨分解代谢途径的机制，可以为 OA 软骨破坏提供新的思路。

1. NF-κB 对基质降解酶的异常调控加速软骨细胞分解代谢

NF-κB 可直接或间接诱导软骨细胞外基质降解酶和其他 OA 相关因子的表达，并协调其他软骨分解途径加速 OA 软骨破坏。NF-κB 通过位于基质金属蛋白酶 1 (matrix metalloproteinases-1, MMP-1)、MMP9 和软骨寡聚基质蛋白 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS) 5 基因启动子中的 NF-κB 反应因子诱导以上软骨基质降解酶的基因表达，并促进 OA 主要促炎和破坏性介质的表达，包括环氧合酶 2 (cyclooxygenase 2, COX2)、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 和诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)。NF-κB 还能够上调其他转录因子，如缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF)-2α、ETS 结构域蛋白 1 (ETS domain-containing protein-1, ELK1) 和 E74 样因子 3 (E74-likefactor 3, ELF3)，进而通过调节炎性过程及分解代谢加速 OA 软骨退变。活化的 HIF-2α 通过与位于促软骨分解代谢基因启动子中的 HIF-2α 结合阈结合来促进软骨基质降解酶

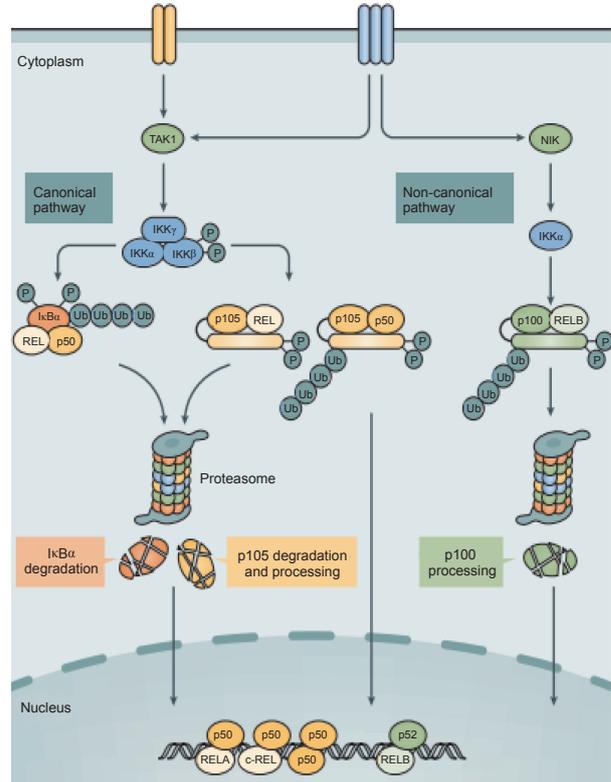


图 1 经典通路和非经典通路^[4]

典型的 NF-κB 信号通路是由多种免疫受体的信号触发激活 TAK1。TAK1 通过磷酸化 IKKβ 激活 IKK 复合物。刺激后，IKK 复合物在细胞质中隔离 NF-κB 成员主要通过 IκB 家族抑制剂的成员，如 IκBα 和 p105。在 IKK 磷酸化后，IκBα 和 p105 靶向于蛋白酶体中泛素 (Ub) 依赖性降解，导致典型 NF-κB 家族成员的核易位，这些家族成员以各种二聚体复合物的形式存在，包括 RELA-p50、c-REL-p50 和 p50-p50。相反，非经典的 NF-κB 信号是基于对 p100 的处理，通过激活 NF-κB 诱导激酶 (NIK)。然后 NIK 磷酸化并激活 IKKα，进而磷酸化 p100 的羧基末端丝氨酸残基，并触发 p100 的 C 端 IκB 样结构的选择性降解，导致 p52 的产生和 p52 和 RELB4 的核易位。

的表达^[7]。CCAAT/增强子结合蛋白 β (CCAAT/enhancer-binding protein-β, C/EBPβ) 是 HIF-2α 的靶基因，通过直接诱导 MMP13 的表达而加重 OA 的进展^[8]。在碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 处理的软骨细胞中，ELK1 直接增加 MMP13 的表达^[9]。ELF3 既是 NF-κB 的下游靶点和辅助因子，也是 NF-κB 信号的激活因子，可驱动 COX2、iNOS 和 MMP13 等的基因表达，促进软骨基质降解^[10]。这些研究表明，NF-κB 可参与多种基因表达程序，通过多层信号网络促进软骨基质降解酶、促炎细胞因子及炎症介质的高表达，加快 OA 软骨退变进程。

2. NF- κ B 调节因子的异常表达加速软骨细胞分解代谢

软骨细胞中存在多种可激活或抑制 NF- κ B 活性的调节基因。生理情况下,可激活 NF- κ B 的基因与抑制 NF- κ B 活性的基因处于动态平衡,共同维持软骨内稳态。OA 环境下,NF- κ B 活化因子较 NF- κ B 抑制因子的表达明显上调。

(1) 通过直接作用调节 NF- κ B 活性的因子:最近发现 I κ B ζ 可能是代替 OA 中 NF- κ B 发挥抑制作用的治疗靶点。I κ B ζ 作为非经典的 I κ B 家庭成员,由 NF- κ B 诱发,而且又是 NF- κ B 在免疫细胞中的转录辅激活物。在软骨细胞中,I κ B ζ 过度表达与 NF- κ B p65、p50 和 p52 亚基形成复合物响应 IL-1 β 并增强 NF- κ B 依赖性转录反应和分解基因的表达^[2]。因此,I κ B ζ 似乎是 NF- κ B 激活 OA 软骨细胞基因转录过程所必需的。

转录因子 TCF4 是 Wnt 信号通路的下游效应因子。软骨细胞中 TCF4 的过度表达与 NF- κ B p65 直接结合诱导 MMPs 的表达并加速 NF- κ B 的激活,从而与 NF- κ B 的内源性抑制剂 I κ B α 竞争^[8]。RNA 结合蛋白 SAM68 可调节多种细胞类型的 NF- κ B 活性,在肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 处理的软骨细胞中,SAM68 可介导激活 NF- κ B 和分解基因的表达^[11]。导入 α 家族的成员核转运蛋白 α 2 (KPNA2) 可调节 p65 核易位,在 IL-1 α 处理的软骨细胞中,KPNA2 促进 p65 核转运而加速软骨细胞的分解代谢^[12]。因此,了解干扰 NF- κ B 信号的因子可以为 OA 治疗提供新方向。

(2) 在 OA 条件下激活 NF- κ B 的因子:研究表明 OA 关节滑膜液和关节软骨中的分泌蛋白或多肽异常积累,分泌蛋白可作为生物标志物发挥靶向作用。过度的机械负荷已被证明会激活 NF- κ B 和促进 OA 的发展,而生理负荷能防止软骨丢失,并抑制 NF- κ B 在多个方面的激活,包括抑制转化生长因子 β 激活激酶 1 (TAK1) 和 IKK β 。虽然小鼠膝关节 gremlin-1 水平的增加导致了 OA 样表型,但软骨细胞 gremlin-1 的失活可抑制创伤后和自发性 OA^[13]。因此,过度机械负荷激活的 RAC1-ROS-NF- κ B 途径诱导 gremlin-1,使分泌的 gremlin-1 进一步激活 NF- κ B 依赖性软骨细胞分解代谢并抑制骨形成蛋白 (bone morphogenetic proteins, BMPs) 依赖性代谢。

传统的炎性细胞因子 (如 IL-1 β 和 TNF- α) 治疗软骨细胞已被广泛用于制备体外 OA 模型。而 NF- κ B 靶基因 IL-6 在 OA 进展中也有致病作用。最近,IL-36 α 作为 IL-1 细胞因子亚家族的成员,因在

炎症关节中高度表达而被认为是一种有效的 OA 诱导因子。研究发现 OA 软骨中 IL-36 α 与正常软骨相比有明显上调,并表明在软骨细胞中 IL-36 α 的分解作用是通过激活 NF- κ B 信号。TGF- β -IL-36 α 轴被认为是 OA 病理中的一个关键信号通路^[14]。在正常关节中,TGF- β 信号在软骨细胞中起保护作用。研究发现关节损伤使 TGF- β 2 型受体 (TGFB2) 失活而触发 IL-36 α 的感应,导致 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 依赖的 MMP13 激活,并最终导致 OA 软骨破坏^[14]。染色质蛋白高迁移率组盒 1 (HMGB1) 具有核因子和细胞外因子的功能,能调节 IL-1 β 诱导激活 NF- κ B 和软骨细胞分解代谢基因的表达^[15]。这些研究确定了 NF- κ B 发挥抑制作用的潜在信号通路和靶点。

(3) 在 OA 条件下抑制 NF- κ B 的因子:当 NF- κ B 受到维持软骨稳态的因子抑制时,OA 的发展会减慢。这些降低软骨细胞分解代谢中 NF- κ B 活性的抑制因子包括 Yes 相关蛋白 1 关键效应基因 (YAP1)、皮质抑素 (CST)、胰岛素样生长因子 II (IGF-II)、丝氨酸蛋白酶抑制剂 E2 (SERPINE2)、低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (LRP1) 和细胞因子信号-1 抑制因子 (SOCS1)。YAP1 作为 OA 中 NF- κ B 活性的重要负调节因子。机制上,炎性细胞因子诱导激活海马信号并依赖 TAK1 降解 YAP1,导致 IKK α / β -NF- κ B 级联激活,而通过软骨特异性敲除 YAP1 可增强软骨细胞分解代谢来扩大实验 OA。此外,在海马信号通路中,作为 YAP1 上游抑制激酶的 MST1/2 的下调减轻了 OA 的发展。CST 可通过与 TNF 受体直接结合而阻滞 TNF- α 功能并抑制软骨细胞中 NF- κ B 的激活。自发和手术诱导的 OA 模型的研究表明,CST 缺乏导致 OA 样表型加速,而外源性 CST 则减弱体内 OA 的发展。OA 软骨中 IGF-II 的表达明显下调^[16]。在小鼠膝关节或软骨细胞中过度表达 IGF-II 可降低 IL-1 β 诱导的 NF- κ B 激活或实验性 OA 进展。对 SERPINE2、LRP1 和 SOCS1 的研究仅限于体外软骨细胞,但这些蛋白对炎症细胞因子诱导激活 NF- κ B 激活和分解因子在软骨细胞中的表达有负调控作用。这些抑制因子可能有助于克服 OA 软骨破坏中 NF- κ B 激活。

三、NF- κ B 相关表观遗传变化在 OA 软骨破坏中的作用

OA 的发病及进程受到多种表观遗传机制的调控,包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和微小 RNA (miRNA)^[17]。软骨细胞基因的表达影响 OA 发生和发展,很多软骨细胞基因受 NF- κ B 信号的调控,

这里主要介绍与 NF- κ B 相关的组蛋白去乙酰化酶 (HDACs)、微小 RNA (miRNA) 在 OA 的作用。

HDACs 由两大家族构成, 分别为经典的 HDAC 家族和 NAD⁺ 依赖 SIRT2 家族。HDACs 影响 NF- κ B 活性和分解代谢基因在软骨细胞中的表达。通过抑制经典的锌依赖的组蛋白去乙酰化酶 (I 类和 II 类) 或 NAD⁺ 依赖的去乙酰化酶 (III 类) 后, 观察到对 OA 病理的变化。III 类 HDACs, 包括 SIRT1-7, 共有 1 个共同的催化核心结构域。其中, SIRT1 和 SIRT6 可通过直接去乙酰化 NF- κ B p65 亚基在赖氨酸 310 (SIRT1) 或组蛋白 H3 在 NF- κ B 靶基因启动子 (SIRT6) 的去乙酰化来抑制 NF- κ B p65 活性^[18]。在关节中, 使用 SIRT1 激活剂或 SIRT6 过度表达, 可抑制促炎细胞因子诱导的软骨细胞分解代谢基因的表达来减轻实验性 OA 进展, 而 SIRT1 的软骨特异性敲除加速了 OA 的发展, 表明 SIRT1 和 SIRT6 在维持软骨完整性方面起重要作用。相反, 经典的组蛋白去乙酰化酶 (I 类和 II 类) 促进 OA 的发展。用泛 HDAC 抑制剂如 HDAC1-10 或 HDAC-6 特异性抑制剂 (ACY-1215) 可抑制软骨细胞中 NF- κ B 的激活和 IL-1 β 刺激的分解基因的表达^[17]。另一种泛 HDAC 抑制剂 TSA 可减轻实验性 OA 进展。这些研究表明, HDACs 对软骨细胞的基因表达具有重要调控作用。

与正常关节软骨相比, OA 软骨细胞多种 miRNA 的表达发生显著变化, 表现为表达上调或表达受抑。受 NF- κ B 信号正调控的 miRNA 包括 miR-27b、miR-140、miR-146a、miR-204 和 miR-365, 而受 NF- κ B 负调控的 miRNA 有 miR-26a-5p、miR-92a-3p、miR-320 和 miR-558。这说明 NF- κ B 信号在 OA 中 miRNA 起到重要作用。MIR-365 在 OA 病人膝关节中表达增加, 并通过靶向 HDAC4 促进分解因子的表达。由 NF- κ B 响应衰老信号刺激诱导的 miR-204 通过靶向多组分的蛋白多糖生物合成途径促进 OA 软骨破坏, 而抑制 miR-204 可改善实验性 OA。研究发现, 许多类型的 miRNA 可通过抑制 NF- κ B 信号通路的基质降解酶或分子来抑制软骨细胞分解代谢。如 MMP13 受 miR-27b、miR-140 的影响表达上调和 miR-320 的影响表达受抑^[19]。而 miR-92a-3p 抑制 ADAMTS4/5 在软骨细胞的表达^[20]。MiR-138 和 miR-9 直接抑制 NF- κ B 亚基 p65 或 p105/50^[2,21]。MiR-558 和 miR-26-5p 的下调分别诱导 NF- κ B 下游 COX2 和 iNOS 的表达^[22,23]。MIR-146a 可通过靶向来自椎间盘的软骨细胞和髓核细胞中的 TRAF6 来降低分解因子的表达, 还可通过靶向 Smad4 或增加

细胞凋亡来破坏 TGF- β 信号, 从而促进 OA 的发病^[24]。最近发现 miR-146a 在 OA 中起保护作用, 因此 miR-146a 基因敲除或抑制剂的 IA 治疗都能减轻内侧半月板失稳术 (DMM) 引起的软骨病变来维持膝关节稳态^[25]。

四、小结

在 OA 发生发展过程中, NF- κ B 信号通路通过多种途径加速软骨破坏, 且与 OA 慢性炎症的发生、发展机制有着密切的关系。因此, 全面深入研究 NF- κ B 信号及其通路在 OA 软骨破坏中的作用有利于进一步阐明 OA 炎症的发病机制, 以便更好地为临床治疗 OA 提供全新的方向。

参 考 文 献

- [1] Lepetsos P, Papavassiliou KA, Papavassiliou AG. Redox and NF- κ B signaling in osteoarthritis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 132:90-100.
- [2] Gu R, Liu N, Luo S, *et al*. MicroRNA-9 regulates the development of knee osteoarthritis through the NF-kappaB1 pathway in chondrocytes[J]. *Medicine*, 2016, 95(36): e4315.
- [3] Nogai H, Wenzel SS, Hailfinger S, *et al*. IkappaB-zeta controls the constitutive NF-kappaB target gene network and survival of ABC DLBCL[J]. *Blood*, 2013, 122(13):2242-2250.
- [4] SUN SC. The non-canonical NF-kappaB pathway in immunity and inflammation [J]. *Nature reviews Immunology*, 2017, 17(9):545-558.
- [5] 郑洁, 王瑞辉, 寇久社. 炎症反应在骨关节炎软骨退变中的作用 [J]. *基础医学与临床*, 2014, 34(8):1146-1149.
- [6] Yan H, Duan X, Pan H, *et al*. Suppression of NF-kappaB activity via nanoparticle-based siRNA delivery alters early cartilage responses to injury[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(41): E6199-E6208.
- [7] Pi Y, Zhang X, Shao Z, *et al*. Intra-articular delivery of anti-Hif-2alpha siRNA by chondrocyte-homing nanoparticles to prevent cartilage degeneration in arthritic mice[J]. *Gene Ther*, 2015, 22(6):439-448.
- [8] Zhang FJ, Luo W, Lei GH. Role of HIF-1alpha and HIF-2alpha in osteoarthritis[J]. *Joint bone spine*, 2015, 82(3):144-147.
- [9] Muddasani P, Norman JC, Ellman M, *et al*. Basic fibroblast growth factor activates the MAPK and NFkappaB pathways that converge on Elk-1 to control production of matrix metalloproteinase-13 by human adult articular chondrocytes[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(43):31409-31421.
- [10] Wondimu EB, Culley KL, Quinn J, *et al*. Elf3 Contributes to cartilage degradation in vivo in a surgical model

- of post-traumatic osteoarthritis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6438.
- [11] Xu L, Sun C, Zhang S, *et al.* Sam68 Promotes NF-kappaB activation and apoptosis signaling in articular chondrocytes during osteoarthritis[J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(11):895-902.
- [12] Liang P, Zhang H, Wang G, *et al.* KPNB1, XPO7 and IPO8 mediate the translocation of NF-kappaB/p65 into the nucleus[J]. *Traffic*, 2013, 14(11):1132-1143.
- [13] Chang SH, Mori D, Kobayashi H, *et al.* Excessive mechanical loading promotes osteoarthritis through the gremlin-1-NF-kB pathway[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):1442.
- [14] Li T, Chubinskaya S, Esposito A. TGF-beta type 2 receptor-mediated modulation of the IL-36 family can be therapeutically targeted in osteoarthritis[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(491):eaan2585.
- [15] Fu Y, Lei J, Zhuang Y, *et al.* Overexpression of HMGB1 A-box reduced IL-1beta-induced MMP expression and the production of inflammatory mediators in human chondrocytes[J]. *Exp Cell Res*, 2016, 349(1):184-190.
- [16] Uchimura T, Foote AT, Smith EL, *et al.* Insulin-like growth factor II (IGF-II) inhibits IL-1beta-induced cartilage matrix loss and promotes cartilage integrity in experimental osteoarthritis[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(12):2858-2869.
- [17] 郑洁, 刘焕, 郭海英, 等. 表观遗传调控与骨性关节炎研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2014, 20(9): 665-667, 670.
- [18] Tasselli L, Zheng W, Chua KF. SIRT6: Novel mechanisms and links to aging and disease[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(3):168-185.
- [19] Meng F, Zhang Z, Chen W, *et al.* MicroRNA-320 regulates matrix metalloproteinase-13 expression in chondrogenesis and interleukin-1beta-induced chondrocyte responses[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(5):932-941.
- [20] Mao G, Wu P, Zhang Z, *et al.* MicroRNA-92a-3p regulates Aggrecanase-1 and Aggrecanase-2 expression in chondrogenesis and IL-1beta-induced catabolism in human articular chondrocytes[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(1):38-52.
- [21] Wei ZJ, Liu J, Qin J. miR-138 suppressed the progression of osteoarthritis mainly through targeting p65[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(9):2177-2184.
- [22] Rasheed Z, Al-Shobaili HA, Rasheed N, *et al.* MicroRNA-26a-5p regulates the expression of inducible nitric oxide synthase via activation of NF-kappaB pathway in human osteoarthritis chondrocytes[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2016, 594:61-67.
- [23] Park SJ, Cheon EJ, Kim HA. MicroRNA-558 regulates the expression of cyclooxygenase-2 and IL-1beta-induced catabolic effects in human articular chondrocytes[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(7):981-989.
- [24] Jin L, Zhao J, Jing W, *et al.* Role of miR-146a in human chondrocyte apoptosis in response to mechanical pressure injury in vitro[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(2):451-463.
- [25] Zhang X, Wang C, Zhao J, *et al.* miR-146a facilitates osteoarthritis by regulating cartilage homeostasis via targeting Camk2d and Ppp3r2[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(4):e2734.
- Pain, 2018, 159(5):939-947.
- [29] Szczot M, Liljencrantz J, Ghitani N, *et al.* PIEZO2 mediates injury-induced tactile pain in mice and humans[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(462):eaat9892.
- [30] Murthy SE, Loud MC, Daou I, *et al.* The mechanosensitive ion channel Piezo2 mediates sensitivity to mechanical pain in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(462): eaat9897.
- [31] Eijkelkamp N, Linley JE, Torres JM, *et al.* A role for Piezo2 in EPAC1-dependent mechanical allodynia[J]. *Nat Commun*, 2013, 4:1682.
- [32] Ranade SS, Woo SH, Dubin AE, *et al.* Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice[J]. *Nature*, 2014, 516(7529):121-125.
- [33] Raouf R, Lolignier S, Sexton JE, *et al.* Inhibition of somatosensory mechanotransduction by annexin A6[J]. *Sci Signal*, 2018, 11(535):eaao2060.
- [34] Gisela Segond von Banchet, Boettger MK, König C, *et al.* Neuronal IL-17 receptor upregulates TRPV4 but not TRPV1 receptors in DRG neurons and mediates mechanical but not thermal hyperalgesia[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2013, 52:152-160.
- [35] El Karim I, McCrudden MT, Linden GJ, *et al.* TNF-alpha-induced p38MAPK activation regulates TRPA1 and TRPV4 activity in odontoblast-like cells[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(11):2994-3002.

(上接第 539 页)