

骨关节炎软骨细胞凋亡机制的研究进展

刘江涛 郭雄

中图分类号: R392.11 文献标识码: 文章编号: 1006-7108(2010)10-0776-05

摘要: 骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种常见的关节退行性疾病,严重影响人类健康。近年研究显示,软骨细胞过度凋亡在 OA 的发病中产生了重要影响。软骨细胞凋亡的机制目前尚不明确,一般认为,体内外各种凋亡诱导因子通过刺激细胞内多条信号转导通路,导致下游凋亡途径的激活,最终大多汇集为 caspase 级联放大反应这一共同通路。阐明关节软骨细胞凋亡的机制,将有助于 OA 的防治。为此,本文针对这方面的研究现状作了简要的综述。

关键词: 软骨细胞; 凋亡; 信号转导; 骨关节炎

Progress in research of the mechanism of chondrocyte apoptosis in osteoarthritis LIU Jiangtao, GUO

Xiong. College of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Corresponding author: GUO Xiong, Email: guox@mail.xjtu.edu.cn

Abstract: Osteoarthritis (OA) is one of the most common articular degenerative diseases that seriously affect human health. Recent studies have shown that excessive apoptosis of the chondrocyte plays an important role in the pathogenesis of OA. The mechanism of the chondrocyte apoptosis is unclear yet. It is thought that exterior and interior apoptosis inducing factors activate down-stream apoptosis pathway through the stimulation of multiple intracellular signal transduction pathways, and eventually through caspase cascade. The elucidation of the apoptosis mechanism of the chondrocyte can contribute to the prevention and treatment of OA. This paper reviews the recent research progress in the field.

Key words: Chondrocyte; Apoptosis; Signal transduction; Osteoarthritis

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是活动关节的一种慢性、进行性疾病,以软骨细胞明显减少和软骨基质崩解为主要特征,目前对其病因及发病机制还不是很清楚。软骨细胞是成熟软骨中唯一的细胞类型,它分散于软骨基质中,在维持软骨的完整性及关节软骨的负重功能方面起着重要作用。研究表明,软骨细胞凋亡是 OA 发生的重要病理学特征,涉及多条信号转导通路,且与疾病进程密切相关^[1]。本文主要对 OA 关节软骨细胞凋亡的机制作一综述,以期为本病的防治提供新的思路。

1 关节软骨细胞凋亡的特点

细胞凋亡(apoptosis)是由基因控制的细胞自主性的有序死亡。对关节软骨连续切片观察发现,OA

关节软骨细胞凋亡表现为灶性,软骨的表面有许多类似溶酶体和基质小泡样空的腔隙,是软骨细胞破碎及细胞核固缩所致^[2]。OA 关节软骨细胞凋亡主要位于软骨表层和中层,而正常关节软骨细胞也可出现凋亡,但检出率低,且主要位于表层^[3]。Blanco 等^[4]研究也表明软骨细胞凋亡主要位于浅层和中层,但发现细胞凋亡并不是在所有的软骨细胞中同时发生,这和 OA 软骨退化是一个缓慢的过程相符合。但 Hashimoto 等^[5]发现,正常关节软骨的 Fas 表达位于浅层和中层,而在 OA 中,则由于软骨浅层纤维化, Fas 表达位于软骨的较深层,提示 OA 中软骨深层可能也有凋亡产生。

软骨细胞凋亡的比例各报道尚不一致。Heraud 等^[2]检测了正常人及 OA 患者的髌关节软骨,发现有 18%~21% 的 OA 软骨细胞出现凋亡,而在正常软骨细胞只有 2%~5%。Blanco 等^[4]对这一比例的报道是 51% 和 11%, Hashimoto 等^[5]是 28.7% 和 6.7%,结果差异可能同检测方法的不同有关。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30972556,30630058),
教育部博士点基金资助项目(20090201110049)

作者单位: 710061 西安,西安交通大学医学院

通讯作者: 郭雄, Email: guox@mail.xjtu.edu.cn

2 软骨细胞凋亡的诱因

2.1 物理因素

物理因素有机械力学作用、紫外线辐射、电离辐射、热休克等。机械性损伤是引起 OA 发生的一个重要的因素,它引起的软骨细胞凋亡与细胞粘多糖的丧失、活性氧及 NO 的生成增加有关^[6]。外力引起软骨细胞凋亡,与外力的大小、作用于组织的时间、周期性变化的频率等有关。

2.2 生物化学因素

药物、毒物、强酸、强碱和重金属等生物化学因素也可引起软骨细胞凋亡。硝普钠(SNP)作为 NO 供体,可产生的外源性 NO,从而诱导软骨细胞发生凋亡^[7]。T-2 毒素通过上调 Bax/Bcl-2 比例,促使关节软骨和髌板软骨细胞凋亡和坏死,是大骨节病等地方性骨关节炎的重要致病因素^[8]。

2.3 氧化应激

活性氧簇(ROS)是生理和病理状态下重要的生物活性分子,在炎症刺激或外源性供体,如过氧化氢(H₂O₂)等作用下产生,可通过引起细胞脂质过氧化或调节细胞凋亡相关基因,从而抑制软骨细胞增殖和诱导软骨细胞凋亡,导致软骨组织破坏,与 OA 病理过程密切相关^[9]。

2.4 年龄

年龄也是 OA 非常重要的危险因素之一^[10]。关节软骨耐磨,但不耐冲击和碰撞。年龄的增长必然伴随着关节劳损的日积月累,导致软骨细胞凋亡增加。此外,老年人各种功能减退,关节软骨组织修复力减低。因而,原发性骨关节炎多见于老年人。

3 软骨细胞凋亡信号转导的上游通路

软骨细胞凋亡的信号转导通路十分复杂,是目前国内外研究的热点问题,上游主要涉及 MAPKs 信号转导通路、磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)-Akt 通路、JAKs/STAT1 信号转导通路及核因子 κ B 通路。

3.1 MAPKs 信号转导通路

MAPKs 通路是细胞外信号由细胞膜传至细胞核的一条信息大道。目前,在哺乳动物细胞中已鉴定有 3 条 MAPKs 信号通路,包括细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)通路、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)通路、p38 蛋白激酶通路。其中,JNK 和 p38 信号转导通路主要抑制细胞生长、促进细胞凋亡,属于关节软骨细胞凋亡的上游信号通路。JNK 信号通路在细胞的存活与凋亡中起着非常重要的作用。JNK 短暂的

激活使细胞增殖,而持久的激活则引起细胞凋亡^[11]。JNK 的靶标包括 AP1 相关的转录因子(如 c-Jun)、TNF- α 和 IL-1 等细胞因子,可以诱导短暂的 MAPK 激活,参与基因表达、增殖和分化。JNK 信号转导通路的大致模式可归纳为:应激等→生发中心激酶(GCK)→MEKK→SEK1→JNK→生长阻滞、凋亡。已知经 TNF- α 处理后的软骨细胞可激活 JNK 而介导软骨细胞凋亡^[12]。JNK 通过诱导 Wnt 蛋白表达(Wnt-3 α , Wnt-7 α ; Wnt-3 α 再通过 JNK 使 c-Jun 蛋白表达与磷酸化进而激活 AP-1、激活的 AP-1 抑制 Sox-9 的表达、Sox-9 是调节 II 型胶原表达的转录因子),参与软骨细胞凋亡信号转导、抑制软骨细胞分化。

p38 信号通路是关节软骨细胞凋亡的上游信号通路之一,与软骨细胞表型的维持和分化、软骨细胞的肥大和钙化、软骨细胞凋亡、软骨基质金属蛋白酶的合成、炎性细胞因子产生等有密切关系,在 OA 的发生发展中起了重要作用^[13]。在 NO 诱导的软骨细胞凋亡过程中,p38 通过使 p53 蛋白表达增加而引起软骨细胞凋亡^[14]。在 CD95 介导的 OA 软骨细胞凋亡和坏死中,p38 通过激活 ATF-2 和 caspase-3,介导软骨细胞凋亡信号的转导^[15]。

3.2 JAKs/STAT1 信号转导通路

JAK/STAT 信号转导途径是细胞因子信号转导中最常见的途径,也是最直接的途径。JAKs/STAT1 信号途径从分子水平调节细胞的增殖、分化以及凋亡。STAT1 是 STAT 家族发现的第一个成员,介导细胞凋亡过程的信号转导,它的激活将会导致细胞生长抑制,负性调节 c-myc 启动子表达。通过对 II 型骨发育不全(TD)病人软骨细胞研究发现,纤维细胞生长因子 3 (FGF3) 与其受体结合后,可使 STAT1 发生核易位,从而激活 JAKs/STAT1 信号途径,激活的 STAT1 能增加凋亡信号通路下游的 caspase 表达,Bcl-2/Bax 比例下降,并伴有凋亡软骨细胞出现^[16]。在对 STAT1 基因剔除小鼠的研究中发现,STAT1 基因剔除小鼠在整个生长期的凋亡水平比一般小鼠低,在转染 FGF 基因的原代培养软骨细胞中,FGF 诱导的软骨细胞凋亡可因 STAT1 基因剔除而减少^[17]。

3.3 核因子 κ B 通路

核因子 κ B(nuclear factor kappa β , NF- κ B) 通路是细胞在各种细胞因子作用后广泛被激活的信号转导通路,具有促细胞存活和凋亡的双向作用。NF- κ B 以潜在的状态存在于细胞浆中,并与其抑制性

$\kappa\beta$ 蛋白 (inhibitor $\kappa\beta$, $I\kappa\beta$) 结合组成异源多聚体。蛋白酶介导 $I\kappa\beta$ 降解, 可导致 NF- $\kappa\beta$ 释放, 转移到细胞核, 结合到启动子/增强子区域, 激活靶基因, 包括抗凋亡基因如 Bcl-2 和促凋亡基因如 p53, 这与细胞的种类和细胞外的刺激有关。在原代的软骨细胞中, NF- $\kappa\beta$ 通过增加凋亡蛋白抑制物 (IAP) 与 Bcl-2 表达水平而抑制软骨细胞的凋亡。在 NO 诱导的软骨细胞凋亡中, NO 可激活 p38, 而 p38 通过磷酸化 $I\kappa\beta$ 的一个上游激酶 (IKK), 从而使 NF- $\kappa\beta$ 活化, 进而增加 p53 的转录表达, p53 通过诱导促凋亡因子 Bax 的表达而引起细胞凋亡^[18]。

4 软骨细胞凋亡的下游途径

软骨细胞凋亡的下游途径主要包括: 线粒体途径、死亡受体途径和内质网应激反应性凋亡途径。

4.1 线粒体途径

线粒体不仅是细胞呼吸链和氧化磷酸化的中心, 而且是细胞凋亡的调控中心。Blanco 等^[19]研究发现, OA 软骨细胞线粒体跨膜电位下降, 通透性转变孔道 (PTP) 开放, 外膜通透性增高, 位于膜间隙的可溶性蛋白, 包括细胞色素 C (cytochrome C)、线粒体粗凋亡蛋白 Smac/Diablo、天门冬氨酸半胱氨酸蛋白酶 (caspase) 前体、凋亡诱导因子 (AIF) 以及内切核酸酶 G (endonuclease G, endo G) 等, 被释放到细胞质中。释放到细胞质的 cytochrome C 能与凋亡蛋白酶活化因子 1 (apoptotic protease activating factor1, Apaf-1) 结合, 使其形成多聚体, 并促使 caspase-9 与其结合形成凋亡酶体复合物, caspase-9 被激活, 被激活的 caspase-9 激活 caspase-3 等, 从而诱导细胞凋亡。Smac 在正常不发挥凋亡, 只在受损的细胞中起作用, 通过活化 caspase 引起细胞凋亡。另外, 凋亡诱导因子 (AIF) 是近年来发现的一种重要的凋亡效应分子。当有凋亡信号刺激时, AIF 分子从线粒体释放到细胞浆, 再通过其核定位信号转位到细胞核中, 直接引起染色体凝集和 DNA 片断裂解, 导致细胞凋亡。Endo G 是另一种凋亡因子, 功能与 AIF 相似, 一旦释放, 能够诱导细胞 DNA 核小体间断裂, 形成凋亡特性的 DNA 片断。大多数研究认为, AIF 和 endo G 依赖的细胞凋亡是非 caspase 依赖性的, 且不受 Bcl-2 过表达的影响^[20]。

4.2 死亡受体途径

已知的死亡受体包括 Fas、TNFR-1、DR3、DR4、DR5 等, 其中研究最透彻的是 Fas/FasL 系统。OA 软骨细胞 Fas 分子通过与其配体 FasL 结合后启动

凋亡信号的死亡受体途径^[5]。3 个 Fas 受体与 1 个 Fas 三聚体配体结合后, Fas 通过胞内死亡结构域 (death domain, DD) 与其适配子 FADD 羧基端的 DD 相互作用, 募集细胞中的 FADD, 同时, FADD 的死亡效应域 (death effector domain, DED) 与 caspase-8 原域中的 DED 相互作用, 募集细胞中的 Caspase-8。Fas、FADD 与 caspase-8 构成死亡诱导信号复合体 (DISC)。在 DISC 中, caspase-8 自活化, 启动级联反应, 激活下游的效应 caspase, 如 caspase-6, caspase-7 和 caspase-3, 而 caspase-3 可以激活 DNA 降解酶, 降解 DNA 成为特异性片断, 导致细胞凋亡的发生。

4.3 内质网应激反应性凋亡途径

内质网在维持细胞内钙离子内环境稳定以及膜蛋白的合成、修饰和折叠等方面发挥关键性作用, 在几乎所有肌肉细胞中钙离子的储存、释放和摄取都受到内质网蛋白的调控。大量研究表明, 内质网在软骨细胞凋亡信号处理过程中发挥重要作用, 导致下游 caspases 和其他蛋白酶的激活, 但机理还不明确^[21]。caspase-12 位于内质网膜, 是内质网应激诱导凋亡所必需的。内质网应激诱导 caspase-12 表达, 同时也导致胞质中的 caspase-7 转移到内质网表面, caspase-7 激活 caspase-12 而导致细胞死亡。

5 软骨细胞凋亡的调控

5.1 Bcl-2 基因家族和 p53

人类 Bcl-2 基因家族可分为抑制和促进细胞凋亡两大类。凋亡抑制蛋白如 Bcl-2、Bcl-W、Bcl-XL、Bcl-w、Brag-1、Mcl-1 等, 凋亡促进蛋白如 Bax、Bcl-Xs、Bad、Bak、Bid、Blk 等。Bcl-2 分布在线粒体外膜的浆膜面, 通过稳定线粒体膜, 阻止线粒体释放细胞色素 C、AIF 和 caspases 等作用来减少软骨细胞凋亡。Bax 蛋白可直接和线粒体膜结合, 形成线粒体跨膜通道, 促进细胞色素 C 的释放。研究表明, OA 患者和正常人软骨细胞都表达 Bax 和 Bcl-2, 但 OA 患者 Bax/Bcl-2 比例显著高于正常人^[22]。Bcl-2 和 Bax 共同参与软骨细胞凋亡的调节, 两者的比例决定细胞的命运。如 Bcl-2 过量, 形成 Bcl-2 二聚体, 细胞就存活; 如 Bax 过量, 形成 Bax 二聚体, 细胞就走向凋亡。两者共同调节的结果可能是 OA 患者软骨细胞凋亡增加, 但凋亡率不高、病理过程发展缓慢的一个重要原因。

凋亡因子 p53 在关节软骨中的表达与细胞凋亡之间存在密切关联。在固定膝关节的野生型老鼠 OA 模型身上, 表现出软骨细胞凋亡增加与 p53 基

因上调有着密切的关系。在 OA 与类风湿性关节炎的软骨中用原位末端标记的方法发现阳性细胞出现频率与 p53 基因表达密切相关。Islam 等^[23]使用流体静力压作用于培养的人软骨细胞诱导其凋亡,从而发现该凋亡的发生伴随 p53 mRNA 及其蛋白表达的增加。在培养的兔软骨细胞 NO 供体能诱导经 p38 的促细胞分裂原活化蛋白激酶和核转录因子 NF- κ B 途径的 p53 的表达,同时异位表达的 p53 能增强 NO 供体诱导的细胞死亡。在骨关节疾病相关过程中,软骨细胞的死亡虽然有 p53 的参与,但其精确的机制有待进一步阐明。

5.2 一氧化氮(NO)及前列腺素 E₂(PGE₂)

NO 在 OA 软骨细胞凋亡的过程中扮演着重要的角色,它可在软骨细胞受到某些炎性介质刺激下产生,不仅与关节软骨基质的退变有关,而且在细胞凋亡的过程中也扮演着重要的角色。在 OA 的病人滑液和血液中,硝酸盐和亚硝酸盐的水平明显增高。在体外,NO 能使培养的软骨细胞 Bcl-2 表达下降、caspases-3 的活性增加,并且 caspases-3、caspases-9 抑制剂能减少 NO 诱导的软骨细胞凋亡^[24]。NO 还能通过软骨细胞中的环氧化酶(COX-2)引起 PGE₂ 的合成增加,PGE₂ 能加强软骨细胞对 NO 诱导细胞凋亡的反应。PGE₂ 加强 NO 促进细胞凋亡可能与 c-myc 基因有关,而 c-myc 基因可促进细胞凋亡;另外,可能还与它能提高 caspases 的水平有关^[25]。

5.3 细胞因子和生长因子

细胞因子和生长因子是调节细胞生长、分化和代谢的水溶性糖蛋白。目前认为细胞因子对软骨的作用机制是通过与细胞膜的相关高亲和力受体结合,然后信号通过转信号肽传入细胞质和细胞核,诱导蛋白酶的合成,导致 ECM 崩解。在关节软骨 ECM 中已发现的细胞因子有白介素(IL)1-13,肿瘤坏死因子(TNF)和干扰素。细胞因子在软骨代谢中以促分解效应为主。IL-1 能通过 NO 介导,抑制软骨细胞蛋白多糖和胶原的合成,诱导金属蛋白酶的合成和释放,导致基质降解,同时还可抑制软骨细胞的增殖^[26]。TNF 作用与 IL-1 类似,但作用较 IL-1 弱。生长因子如转化生长因子(TGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、生长激素(GH)及成纤维细胞生长因子(FGF)等,通过自分泌或旁分泌等形式调节软骨细胞的增殖、分化及基质金属蛋白酶抑制因子基因表达,拮抗细胞因子的效应,在软骨代谢中产生促成效应^[27]。细胞因子和生长因子之间的生理平衡影响着软骨基质内环境的稳定,两者在代谢水平上

的失衡,可能为 OA 的致病因素。

6 结语

OA 关节软骨细胞凋亡可能涉及到以上多种信号转导途径,各途径密切相关且相互作用,分别受到包括 Bcl-2 家族蛋白在内的许多因素的调控,共同完成了凋亡信号的传导并最终促进细胞凋亡。尽管各种凋亡信号可刺激细胞内多种信号转导途径,但最终大多汇集为 caspase 蛋白酶级联放大反应这一共同通路。如果能切断其信号转导途径,譬如利用药物阻止 p38 的激活,抑制 cytochrome C 的释放,减少 caspase-3 的活化,可能成为预防和早期治疗 OA 的有效方法。

【参 考 文 献】

- [1] Kim HA, Blanco FJ. Cell death and apoptosis in osteoarthritic cartilage. *Curr Drug Targets*, 2007, 8 (2) : 333-245.
- [2] Heraud F, Heraud A, Harmand M. Apoptosis in normal and osteoarthritic human articular cartilage. *Ann Rheum Dis*, 2000, 59 (12) : 959-965.
- [3] Pelletier JP, Fernandes JC, Jovanovic DV, et al. Chondrocyte death in experimental osteoarthritis is mediated by MEK 1/2 and p38 pathways: role of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase. *J Rheumatol*, 2001, 28 (11) : 2509-2519.
- [4] Blanco FJ, Guitian R, Vázquez-Martul E, et al. Osteoarthritis chondrocytes die by apoptosis. *Arthritis Rheum*, 1998, 41 (2) : 284-289.
- [5] Hashimoto S, Setareh M, Ochs RL, et al. Fas/Fas ligand expression and induction of apoptosis in chondrocytes. *Arthritis Rheum*, 1997, 40 (10) : 1749-1755.
- [6] Hunter DJ, Felson DT. Osteoarthritis. *BMJ*, 2006, 332 (7542) : 639-642.
- [7] Del Carlo M Jr, Loeser RF. Nitric oxide-mediated chondrocyte cell death requires the generation of additional reactive oxygen species. *Arthritis Rheum*, 2002, 46 (2) : 394-403.
- [8] Chen JH, Chu YL, Cao JL, et al. T-2 toxin induces apoptosis, and selenium partly blocks, T-2 toxin induced apoptosis in chondrocytes through modulation of the Bax/Bcl-2 ratio. *Food Chem Toxicol*, 2006, 44 (4) : 567-573.
- [9] Hensley K, Robinson KA, Gabbita SP, et al. Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. *Free Rad Biol Med*, 2000, 28 (10) : 1456-1462.
- [10] Martin JA, Buckwalter JA. Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis. *Biogerontology*, 2002, 3 (5) : 257-264.
- [11] Weston CR, Davis RJ. The JNK signal transduction pathway. *Curr Opin Cell Biol*, 2007, 19 (2) : 142-149.
- [12] Kamata H, Honda S, Maeda S, et al. Reactive oxygen species promote TNF alpha-induced death and sustained JNK activation

- by inhibiting MAP kinase phosphatases. *Cell*, 2005, 120 (5) : 649-661.
- [13] Zarubin T, Han J. Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway. *Cell Res*, 2005, 15 (1) : 11-48.
- [14] Kühn K, Shikhman AR, Lotz M. Role of nitric oxide, reactive oxygen species, and p38 MAP kinase in the regulation of human chondrocyte apoptosis. *J Cell Physiol*, 2003, 197 (3) : 379-387.
- [15] Wei L, Sun XJ, Wang ZK, et al. CD95-induced osteoarthritic chondrocyte apoptosis and necrosis: dependency on p38 mitogen-activated protein kinase. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8 (2) : R37.
- [16] Legendre F, Dudhia J, Pujol JP, et al. JAK/STAT but not ERK1/ERK2 pathway mediates interleukin (IL)-6/soluble IL-6R down-regulation of Type II collagen, aggrecan core, and link protein transcription in articular chondrocytes. Association with a down-regulation of SOX9 expression. *J Biol Chem*, 2003, 278 (5) : 2903-2912.
- [17] Sahni M, Ambrosetti DC, Mansukhani A, et al. FGF signaling inhibits chondrocyte proliferation and regulates bone development through the STAT-1 pathway. *Genes Dev*, 1999, 13 (11) : 1361-1366.
- [18] Roman-Blas JA, Jimenez SA. NF-kappa B as a potential therapeutic target in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14 (9) : 839-848.
- [19] Blanco FJ, López-Armada MJ, et al. Mitochondrial dysfunction in osteoarthritis. *Mitochondrion*, 2004, 4 (5-6) : 715-728.
- [20] Vieira H, Kroemer G. Mitochondria as targets of apoptosis regulation by nitric oxide. *UBMB Life*, 2003, 55 (10-11) : 613-201.
- [21] Rajpar MH, McDermott B, Kung L, et al. Targeted induction of endoplasmic reticulum stress induces cartilage pathology. *Plos Genet*, 2009, 5 (10) : 600-691.
- [22] Iannone F, De Bari C, Scioscia C, et al. Increased Bcl-2/p53 ratio in human osteoarthritic cartilage: a possible role in regulation of chondrocyte metabolism. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64 (2) : 217-221.
- [23] Islam N, Haqqi TM, Jepsen KJ, et al. Hydrostatic pressure induces apoptosis in human chondrocytes from osteoarthritic cartilage through up-regulation of tumor necrosis factor-alpha, inducible nitric oxide synthase, p53, c-myc, and bax-alpha, and suppression of bcl-2. *J Cell Biochem*, 2002, 87 (3) : 266-278.
- [24] Cherng YG, Chang HC, Lin YL, et al. Apoptotic insults to human chondrocytes induced by sodium nitroprusside are involved in sequential events, including cytoskeletal remodeling, phosphorylation of mitogen-activated protein kinase kinase-1/c-Jun N-terminal kinase, and Bax-mitochondria-mediated caspase activation. *J Orthop Res*, 2008, 26 (7) : 1018-1026.
- [25] Notoya K, Jovanovic DV, Reboul P, et al. The induction of cell death in human osteoarthritis chondrocytes by nitric oxide is related to the production of prostaglandin E₂ via the induction of cyclooxygenase-2. *J Immunol*, 2000, 165 (6) : 3402-3410.
- [26] Yasuhara R, Miyamoto Y, Akaike T, et al. Interleukin-1 β induces death in chondrocyte-like ATDC5 cells through mitochondrial dysfunction and energy depletion in a reactive nitrogen and oxygen species-dependent manner. *Biochem J*, 2005, 389 (Pt 2) : 315-323.
- [27] Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology*, 2002, 39 (1-2) : 237-246.