

NF- κ B 信号通路在骨性关节炎发生发展中作用机制的研究

周庄 张柳

中图分类号: R684.3;R681.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)01-0078-05

摘要: NF- κ B (Nuclear Factor- κ B) 是广泛存在于真核细胞内的一个信号通路,它通过 MAPKKK (Mitogen Activated Protein Kinase Kinase Kinase) 或细胞膜受体级联激活,导致 NIK (NF- κ B inducing kinase-1) 激活,进而活化 IKK (I κ B Kinase), 磷酸化 I κ B (Inhibitory κ B proteins), 最终导致 NF- κ B 向细胞核内转位指导目的基因表达。NF- κ B 在 OA (Osteoarthritis) 炎症反应及疾病发生发展过程中起到了至关重要的作用,最终导致软骨降解和关节损伤。NF- κ B 信号参与并调控软骨细胞的增殖、分化、凋亡,而 NF- κ B 信号的失调在骨关节炎的发生、发展中扮演着十分重要的角色,这提示深入研究 NF- κ B 信号在骨性关节炎发病机制中的确切作用将有助于骨性关节炎的靶向治疗,从而为骨性关节炎的治疗开辟更加广阔的前景。

关键词: NF- κ B 信号通路; 骨性关节炎; 软骨细胞; 关节软骨

The research of mechanism of NF- κ B signaling pathway in the initiation and development of osteoarthritis ZHOU Zhuang, ZHANG Liu. Department of Orthopaedics, Affiliated Hospital of Hebei Union University, Tangshan 063000, China

Corresponding author: ZHANG Liu, Email: zhliu130@sohu.com

Abstract: Nuclear factor - κ B (NF- κ B) is a signaling pathway widely present in eukaryotic cells. It can active mitogen activated protein kinase kinase kinase (MAPKKK) or membrane receptors cascades to active NF- κ B inducing kinase-1 (NIK). Then it can active I κ B Kinase (IKK) and phosphorylate inhibitory κ B proteins (I κ B). Eventually it can lead to NF- κ B translocation to the nucleus to guide the expression of target gene. NF- κ B signaling pathway plays a vital role in inflammation responses and the development of osteoarthritis (OA), which leads to cartilage degradation and joint damage finally. NF- κ B signaling pathway participates and regulates the proliferation, differentiation, and apoptosis of chondrocytes. The dysfunction of NF- κ B signaling pathway plays a very important role in the initiation and development of OA. This suggests that the research of definite mechanism of NF- κ B signaling pathway on OA can contribute to the targeted therapy and can bring more strategies for the treatment of OA in the future.

Key words: NF- κ B signaling pathway; Osteoarthritis; Chondrocyte; Cartilage

骨性关节炎是最常见的慢性退行性关节病损,又称为退行性骨关节病、肥大性关节病和老年性骨关节病。骨性关节炎的病变特点为关节软骨的退行性改变,进而导致关节软骨损伤、破坏,关节边缘和软骨下骨反应性增生,骨赘形成等^[1]。

NF- κ B 信号通路普遍存在于真核细胞,因它能与 B 细胞免疫球蛋白 κ 轻链基因的增强子 κ B 序列

(5'GGGACTTTCC3') 特异性结合而得名。有研究表明, NF- κ B 信号通路在关节软骨的发育及骨性关节炎的发生、发展中扮演着重要的角色。

1 NF- κ B 信号通路

1.1 NF- κ B/Rel 蛋白家族

NF- κ B 蛋白是一种表达广泛的 TFs (Transcription Factors) 家族蛋白中的一员,在大多数免疫应答和炎症反应中起到重要的作用。在脊椎动物中, TFs 蛋白在防止细胞凋亡及调节细胞间信号

基金项目:河北省科技领军人才创新基金项目(06547008D-8)

作者单位:063000 河北唐山,河北联合大学附属医院骨科

通讯作者:张柳,Email: zhliu130@sohu.com

通路中起到了重要的作用。然而,细胞外刺激信号如何激活 NF- κ B 的发生尚未被完全阐述。

在哺乳动物中,NF- κ B 家族包括 5 个成员:RelA (p65)、RelB、c-Rel、NF- κ B1 (p50 及其前体 p105) 和 NF- κ B2 (p52 及其前体 p100),它们的 N 端共同拥有一个由 300 个氨基酸酸性区域组成的 Rel 同源区 (Rel Homology Domain, RHD),内含 DNA 结合区、二聚体结构域和核因子信号区 (Nuclear Translation Signal, NLS),具有调节与 DNA 的结合、家族间二聚化及核因子转位等功能^[2,4]。RelA、RelB、c-Rel 的 C 端存在富含 Ser、酸性氨基酸和疏水性氨基酸的反式激活域 (Transactivation Domain, TAD),而 p50 及 p52 中无此结构。在 p50 及 p52 的前体蛋白 p105 和 p100 的 C 端,含有锚蛋白重复序列 (Ankyrin Repeat Motif, ARM),可以通过 ATP 依赖的蛋白水解过程裂解成为成熟的 p50 和 p52^[5]。

它们之间可形成多种同源二聚体及异源二聚体,且不同的二聚体可以激活各自不同的基因。在这些二聚体中,最常见的是由 RelA (p65) 和 p50 组成的异源二聚体,几乎存在于所有细胞。这些二聚体可以与其相对应的启动子结合到特定的 DNA 位点调节目的基因的表达^[6]。

1.2 κ B 抑制蛋白家族

在正常哺乳动物细胞浆内,同源二聚体及异源二聚体与抑制因子 I- κ B 蛋白结合形成三聚体,使其处于失活状态。抑制因子 I- κ B 蛋白包括 I- κ B α 、I- κ B β 、I- κ B ϵ 和 I- κ B γ 。他们均含有一个 C 肽端锚定蛋白重复序列 (Ankyrin Repeats) 和一个 N 肽端富含亮氨酸核输出序列 (Leucine-Rich Nuclear Export Sequence)。前者参与结合 NF- κ B 亚基 RHD,稳定三聚体结构。后者参与调节 I- κ B 在细胞浆内和核内的穿梭,这种穿梭作用对细胞浆内 I- κ B α -p50-p65 三聚体的稳定起到了重要的作用。因此,I- κ B 蛋白可以同时也在细胞浆内和核内对 NF- κ B 信号通路进行调节^[3,4]。

1.3 IKK 复合物

大部分刺激因子如 TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) 或 IL-1 β (Interleukin-1 β)、细菌病毒产物、紫外辐射等都能通过触发 I- κ B 磷酸化,继而被 E3^{ub} 泛素连接酶混合物泛素化,最终导致 26S 蛋白酶体降解。I- κ B 的磷酸化是通过特定丝氨酸/苏氨酸激酶 I- κ B (IKK) 进行的。IKK 激酶至少包括三种亚单位:激酶 IKK α 和 IKK β (各自通常称作 IKK-1 和 IKK-2) 以及一个调节性亚单位 IKK- γ /NF- κ B 必须调节因子 (NF- κ B essential modulator, NEMO)。

IKK α 分子量 85kD,由 745 个氨基酸组成;IKK β 分子量 87kD,由 756 个氨基酸组成。通过激酶功能区,IKK α 和 IKK β 可使 I- κ B 特定 Ser 位点磷酸化,在 I- κ B 降解中发挥作用。IKK α 和 IKK β 之间通过亮氨酸拉链基序紧密结合在一起,而作为调节亚基的 IKK γ 则是通过 IKK α 和 IKK β C 端的螺旋-环-螺旋结构与之结合形成稳定的三聚体。IKK α 和 IKK β 的同源性达 52%,它们的 N 端含有激酶功能区 and 亮氨酸拉链基序,C 端拥有螺旋-环-螺旋基序。尽管 IKK α 和 IKK β 的结构相似,在激活 NF- κ B 过程中 IKK β 起到了支柱性的作用,而 IKK α 则起到了补充的作用。IKK-g/NEMO 并没有激酶的活性,但在 IKK 激酶激活过程中起到重要的作用^[7]。

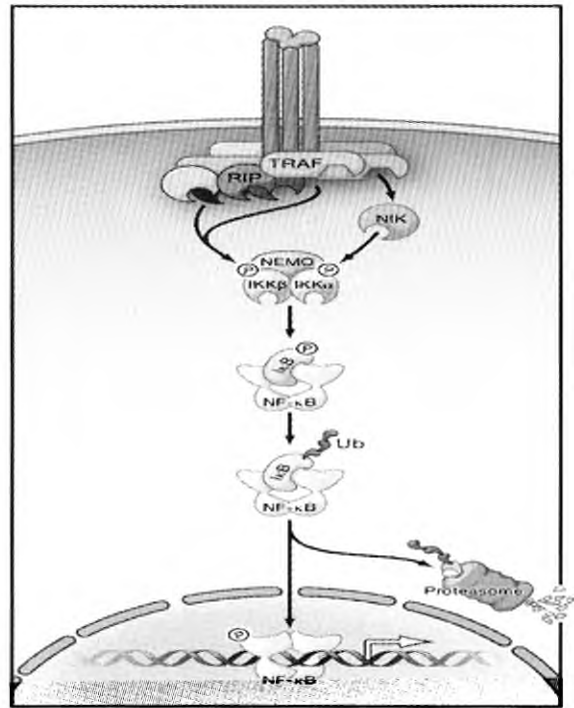


图 1 细胞内 NF- κ B 激活过程^[5]

2 NF- κ B 的功能和调节

激活 IKK 的机制尚未明了,目前主要有两种假说:一是 MAPKKK 的激活可以增加 IKK 的活性,而另一种假说则是细胞膜受体激活引起 IKK 自身磷酸化继而激活下游通路。尽管 IKK 的磷酸化对于 NF- κ B 信号通路很重要,但泛素化及多种因子降解同样对 NF- κ B 的激活起到重要作用^[8,9]。

NF- κ B 信号通路分为两种:一种是经典通路,另一种是非经典通路。它们的不同点在于:IKK β 通过磷酸化 I- κ B 来激活 NF- κ B 经典信号通路;IKK α 则通过磷酸化 p100,继而引起 p52 激活启动非经典通

路,有资料表明 TNF- α 的炎症作用中只激活经典 NF- κ B 通路^[10]。在非经典通路中,NIK-1 对于 p100 磷酸化过程是必须的^[11]。最近研究表明 IKK α 可以启动经典 NF- κ B 信号通路^[9,12-13]。

I κ B 的降解暴露出 NF- κ B 的一个核位点通路, NF- κ B 可以由此进入核内并刺激特定基因的转录。NF- κ B 指导转录的基因很多,约超过 150 多种,其中包括免疫、炎症、抗衰老、细胞增殖和 NF- κ B 的负反馈作用。

基因敲除研究表明 NF- κ B 家族蛋白功能各不相同。p65 (Rel A) 缺失小鼠由于肝细胞凋亡死于孕育期第 15、16 天。这些动物身体中胚胎成纤维细胞不能增加 IKK 的水平并且在 TNF- α 刺激后不能提高 M-CSF (Macrophage-Colony Stimulating Factor) 的 mRNA 水平^[14]。P50 敲除表现出表型接近正常,但特定 B 淋巴细胞免疫功能缺陷和对炎症的非特异性反应。这些动物也表现出一些特定认知功能的缺失,比如很少表现出焦虑样行为^[15]。

3 关节炎中 NF- κ B 的作用

尽管 NF- κ B 在正常的生理机能中扮演着非常重要的角色,但是 NF- κ B 病理性的激活则参与了多种炎症和风湿性疾病的发生发展,例如骨性关节炎、类风湿关节炎、动脉粥样硬化、哮喘、慢性多发性脱髓鞘性神经炎等^[16]。OA 滑膜中存在大量的 NF- κ B, OA 滑膜中 NF- κ B1 + 和 RelA + 细胞数同其他非关节炎组织相同^[17]。动物实验研究表明,在关节炎的发展进程中 NF- κ B 起到了很重要的作用^[14]。NF- κ B 的激活要优先于关节炎的临床表现,这已在两种动物模型中得到证明,一种是 II 型胶原诱导的小鼠关节炎模型,另一种是药物诱导的关节炎模型。在前一种模型中, NF- κ B 的表达与 MMP-3 (Matrix Metalloproteinases-3), MMP-13 及 AP-1 的表达相偶联^[18]。同样, DBA/1 小鼠关节炎早期中发现软骨细胞有 NF- κ B 的核内转移^[19]。在第二种实验模型中,炎症滑膜表层和血管壁周围存在激活型 NF- κ B p65 水平的提高,注射药物侧表达程度大于非注射侧^[20]。此外,在正常大鼠中关节内基因转录 IKK β 可导致关节炎,表现为爪子肿胀、组织学炎症改变、IKK 活性增加、NF- κ B DNA 结合能力增加等。因此,这些实验证实了 IKK 的激活关节炎的发生起到了重要作用^[16]。

同样在关节软骨中,软骨细胞接受各种刺激并做出应答,表现出由 NF- κ B 激活导致的进展性细胞

外基质的损伤和关节软骨降解。大量实验现已证明了 NF- κ B 在软骨细胞中的作用。在大鼠前软骨细胞和关节软骨细胞中, NF- κ B 和 MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) 中 ERK1/2 共同参与抑制 II 型胶原的表达和促进 TNF- α 蛋白基因的表达^[21]。在人关节软骨细胞内和软骨肉瘤细胞中,通过 TNF- α 或 IL-1 β 的诱导, NF- κ B 和 MAPK 可以调节由 TNF- α 或 IL-1 β 介导的 MMP-1, MMP-3, MMP-13 基因和蛋白的表达^[22-24]。这些结果说明通过特异性抑制 NF- κ B 和 MAPK 通路也就是抑制 TNF- α 和 IL-1 β 炎症反应机制调节 MMP 水平减少关节软骨的降解是一种潜在的治疗骨性关节炎的手段。NF- κ B 可以增加软骨细胞前炎症因子、化学因子以及 MMPs 的表达,比如人关节软骨细胞中 IL-6、IL-8、MCP-1 (Methyl-accepting Chemotaxis Protein-1)、GRO- α (Growth-Related Oncogene- α)、GRO- β 、GRO-g 和 MMP-13^[25]。在牛软骨细胞中,含氧量低和再氧合软骨细胞中 DNA 结合的 NF- κ B 和 AP-1 (Activator Protein-1) 量要明显高于正常氧含量软骨细胞^[26]。机械刺激同样可以激活 NF- κ B 信号通路,超负荷反应诱导的关节软骨表现出与炎症因子诱导关节炎一样的细胞内反应^[27]。

除可以调节炎症作用外, NF- κ B 还可以调节软骨细胞凋亡。有研究表明 NF- κ B 的激活可以调节关节软骨 NO (Nitric Oxide) 的致凋亡作用。在此过程中的信号途径非常复杂,不过部分已经阐明。这包括由 NO 导致的 P38 激酶激活,激活的 P38 反过来引起 PKC ξ (Protein Kinase C ξ) 激酶的抑制。PKC ζ 的抑制导致 NF- κ B 的激活,进一步通过 P53 的激活使半胱天冬酶-3 活化导致凋亡^[28]。

4 NF- κ B 与 OA 治疗

目前,越来越多的研究表明, NF- κ B 信号通路在调控骨性关节炎发生发展过程,维持软骨细胞表型、基因蛋白表达,以及软骨基质代谢平衡方面起着十分重要的角色。通过调节抑制 NF- κ B 有望达到治疗 OA 的作用。已有大量研究表明,治疗 OA 的许多临床常用药物具有抑制 NF- κ B 活性的作用^[29],例如,非甾体类抗炎药 (NSAIDs) 如阿司匹林、布洛芬、舒林酸可以抑制 IKK 的活性,防止 I κ B 磷酸化,从而阻止 NF- κ B 通路的激活^[30]。糖皮质激素具有强大的抗炎与免疫抑制效应,其作用机制为激素进入细胞质与其相应受体相结合,并进入细胞核与某些基因结合,作为一种核转录因子调节基因的转录。

有资料表明糖皮质激素可以诱导 I κ B 的表达,最终可以保留胞质内 NF- κ B。糖皮质激素还可以通过其受体与 NF- κ B 结合位点的多种基因启动子的相互作用来抑制 NF- κ B 的 DNA 结合区域的活性^[31]。临床上鲑鱼降钙素 (Calcitonin, CT) 常用于骨性关节炎的预防治疗,表现出良好的软骨下骨及软骨细胞的保护作用。在既往实验研究发现,鲑鱼降钙素可以降低体外软骨细胞和体内关节软骨内 MMP-1/3/13 的水平同时增加 II 型胶原的表达^[32-34],其可能通过 NF- κ B 信号通路发生作用。

近年来,在抑制 NF- κ B 信号通路各过程的新型治疗策略方面得到了长足的发展,并得到了广泛的关注^[35-37]。主要包括以下几类:1. 抑制 I κ B 的磷酸化,例如 NSAIDs (阿司匹林、布洛芬、奇诺力)、5-氨基水杨酸、SC-514 等。2. 抑制 26S 蛋白酶复合体活性,例如硼替佐米、环孢菌素-A、SC-514、乳胞素等;3. 减少 NF- κ B 亚单位 p65、p50、c-Rel 和其他因子的量,例如 siRNA (small interfering RNA) 技术;4. 抑制 NF- κ B 亚单位 p65、p50、c-Rel 及其他转位,例如 FK-506、BMS-205820、I- κ B 超家族抑制剂及 Tat-srI κ B α ;5. 抑制 NF- κ B 与 DNA 结合药物,例如糖皮质激素、NF- κ B ODN 及 NF- κ B 吗啉代。

其中,siRNA 技术近来得到了长足进展。其是利用小分子 RNA 的细胞转染调节基因或 mRNA 的表达及现有数量。有研究表明,siRNA 技术可使目的 mRNA 下降 75% ~ 95%^[38],同时可以全面调控 TNF- α 诱导的 NF- κ B 信号通路的激活^[39],并且可以抑制 IL-1 β 和 TNF- α 诱导的软骨细胞 COX-2, NOS-2 和 MMP-9 的表达,从而达到在 OA 早期的预防和治疗效果^[40]。

NF- κ B 在 OA 疾病炎症反应过程中起到至关重要的作用,首先由于细胞外刺激,通过细胞内的级联反应,最终导致软骨降解和关节损伤。在炎性细胞中,IKK 和 NF- κ B 的量无论在滑膜细胞还是在软骨细胞中都较为丰富。动物关节炎模型支持 NF- κ B 和 IKK 的激活是引起 MMPs 增高和关节炎组织学改变的原因之一。

在软骨细胞中,NF- κ B 调节炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 、纤维结合蛋白碎片和机械信号对细胞的作用。NF- κ B 参与炎症反应的结果是降低软骨特定基因的表达 (II 型胶原,连接蛋白基因) 和增高 MMPs 的表达 (MMP-1/-3/-13)、细胞因子 (IL-6, IL-8) 和其他化学因子。NF- κ B 还可以调节关节软骨内软骨细胞的凋亡,表现出抗凋亡作用。

因此,在 OA 治疗方法中抑制 NF- κ B 是一个理想的目标。NSAIDs、糖皮质激素、一些营养制品、天然产品以及一些抗风湿药物可以减少 NF- κ B 的激活。然而,针对 NF- κ B 中重要组成部分如 IKK、26S 蛋白酶体、p65 和 p50 亚单位的新治疗策略近年来得到了广泛的关注和长足的发展。

因此,NF- κ B 是治疗 OA 疾病的有效靶点之一。然而,一些关于其药物反应的全身性及非选择性的抑制影响了其治疗作用。未来会有越来越多的研究针对 NF- κ B 信号通路来治疗 OA。总之,阐明 NF- κ B 在 OA 中的激活途径或信号转导系统,从而发现特异性更强的靶点,以控制 NF- κ B 的过度激活,防止其他严重的免疫反应的发生。随着 NF- κ B 不同位点的抑制及人类基因组计划和后基因组计划的顺利的实施,针对 NF- κ B 策略的 OA 治疗方案将不断完善,可以有效地改善 OA 病情,缓解症状,可能在预防及治疗骨关节炎方面提供理论基础,进而对提高老年人的生活质量起到重要意义。


【参 考 文 献】

- [1] Goranov NV. Serum markers of lipid peroxidation, antioxidant enzymatic defense, and collagen degradation in an experimental (Pond-Nuki) canine model of osteoarthritis. *Vet Clin Pathol*, 2007, 36(2): 192-195.
- [2] Savinova OV, Ghosh G, Hoffmann A. The Nfkb1 and Nfkb2 proteins p105 and p100 function as the core of high-molecular-weight heterogeneous complexes. *Mol Cell*, 2009, 34(5): 591-602.
- [3] Vallabhapurapu S, Karin M. Regulation and function of NF- κ B transcription factors in the immune system. *Annu. Rev. Immunol*, 2009, 27: 693-733.
- [4] Kenneth B, Marcul, Miguel Otero, Eleonora Olivotto. NF- κ B Signaling: Multiple angles to target OA. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(5): 599-613.
- [5] Hayden MS, Ghosh S. Shared Principles in NF-kappaB signaling. *Cell*, 2008, 132(3): 344-362.
- [6] Yamamoto Y, Gaynor RB. I κ B kinases: key regulators of the NF- κ B pathway. *Trends Biochem Sci*, 2004, 29(2): 72-79.
- [7] Yamaoka S, Courtois G, Bessia C, et al. Complementation cloning of NEMO, a component of the IKK complex essential for NF- κ B activation. *Cell*, 1998, 93(7): 1231-1240.
- [8] Hu Y, Baud V, Delhase M, et al. Abnormal morphogenesis but intact IKK activation in mice lacking the IKKa subunit of I κ B kinase. *Science*, 1999, 284(5412): 316-320.
- [9] Yilmaz ZB, Weih DS, Sivakumar V, et al. RelB is required for Peyer's patch development: differential regulation of p52-RelB by lymphotoxin and TNF. *EMBO J*, 2003, 22(1): 121-130.
- [10] Rauert H, Wicovsky A, Muller N, et al. Membrane tumor necrosis factor (TNF) induces p100 processing via TNF receptor-

- 2 (TNFR2). *J Biol Chem*, 2010, 285(10): 7394-7404.
- [11] Shih VFS, Kearns JD, Basak S, et al. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009, 106(24): 9619-9624.
- [12] Yamamoto Y, Verma UN, Prajapati S, et al. Histone H3 phosphorylation by IKK-alpha is critical for cytokine-induced gene expression. *Nature*, 2003, 423(6940): 655-659.
- [13] Anest V, Hanson JL, Cogswell PC, et al. A nucleosomal function for I κ B kinase-alpha in NF-kappaB-dependent gene expression. *Nature*, 2003, 423(6940): 659-663.
- [14] Sha WC, Liou HC, Tuomanen EI, et al. Targeted disruption of the p50 subunit of NF-kappa B leads to multifocal defects in immune responses. *Cell*, 1995, 80(2): 321-330.
- [15] Kato A, Edwards MJ, Lentsch AB. Gene deletion of NF-kappa B p50 does not alter the hepatic inflammatory response to ischemia/reperfusion. *J Hepatol*, 2002, 37(1): 48-55.
- [16] Karin M, Cao Y, Greten R, et al. NF-kB in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(4): 301-310.
- [17] Beg AA, Sha WC, Bronson RT, et al. Embryonic lethality and liver degeneration in mice lacking the RelA component of NF-kappa B. *Nature*, 1995, 376(6536): 167-170.
- [18] Eguchi J, Koshino T, Takagi T, et al. Nfkappa B and I-kappa B overexpression in articular chondrocytes with progression of type II collagen-induced arthritis in DBA/1 mouse knees. *Clin Exp Rheumatol*, 2002, 20(5): 647-652.
- [19] Tsao PW, Suzuki T, Totsuka R, et al. The effect of dexamethasone on the expression of activated NF-kappa B in adjuvant arthritis. *Clin Immunol Immunopathol*, 1997, 83(2): 173-178.
- [20] Tak PP, Gerlag DM, Aupperle KR, et al. Inhibitor of nuclear factor kappaB kinase beta is a key regulator of synovial inflammation. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(8): 1897-1907.
- [21] Pulai JI, Chen H, Im HJ, et al. NF-kappa B mediates the stimulation of cytokine and chemokine expression by human articular chondrocytes in response to fibronectin fragments. *J Immunol*, 2005, 174(9): 5781-5788.
- [22] 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. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(3): 279-288.
- [23] Yung CL, Thanasekaran J, Yeh FD. Chondroprotective Role of Sesamol by Inhibiting MMPs Expression via Retaining NF-KB Signaling in Activated SW1353 Cells. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(9): 4969-4978.
- [24] Da Silva MA, Yamada N, Clarke NM, et al. Cellular and epigenetic features of a young healthy and a young osteoarthritic cartilage compared with aged control and OA cartilage. *J Orthop Res*, 2009, 27(5): 593-601.
- [25] Forsyth CB, Cole A, Murphy G, et al. Increased matrix metalloproteinase-13 production with aging by human articular chondrocytes in response to catabolic stimuli. *J Gerontol ABiol Sci Med Sci*, 2005, 60(9): 1118-1124.
- [26] Deschner J, Hofman CR, Piesco NP, et al. Signal transduction by mechanical strain in chondrocytes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2003, 6(3): 289-293.
- [27] Agarwal S, Long P, Seyedain A, et al. A central role for the nuclear factor-kappaB pathway in anti-inflammatory and proinflammatory actions of mechanical strain. *FASEB J*, 2003, 17(8): 899-901.
- [28] Kim SJ, Chun JS. Protein kinase C alpha and zeta regulate nitric oxide-induced NF-kappa B activation that mediates cyclooxygenase-2 expression and apoptosis but not dedifferentiation in articular chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 303(1): 206-211.
- [29] Yamamoto Y, Gaynor RB. Therapeutic potential of inhibition of the NF2kappaB pathway in the treatment of inflammation and cancer. *J Clin Invest*, 2001, 107(2): 135-142.
- [30] Tegedar I, Pfeilschifter J, Geisslinger G. Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors. *FASEB J*, 2001, 15(12): 2057-2072.
- [31] De Bosscher K, Vanden Berghe W, Vermeulen L, et al. Glucocorticoids repress NF-kappaB-driven genes by disturbing the interaction of p65 with the basal transcription machinery, irrespective of coactivator levels in the cell. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(8): 3919-3924.
- [32] Li S, Zhang L, Zhang SQ, et al. Protection effects of calcitonin on articular cartilage and subchondral bone of rat knee joint with osteoarthritis. *Orthopedic Journal of China*, 2009, 17(15): 1175-1179.
- [33] Zhang L, Hu HY, Tian FM, et al. Enhancement of subchondral bone quality by alendronate administration for the reduction of cartilage degeneration in the early phase of experimental osteoarthritis. *Clin Exp Med*, 2011: 9.
- [34] Zhang N, Zhang L, Zheng H, et al. Protection of calcitonin on articular cartilage of rabbit knee joint with osteoarthritis in vivo and in vitro. *Orthopedic J China*, 2008, 16(1): 66-69.
- [35] Firestein GS. NF-kB: holy grail for rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*, 2004, 50(8): 2381-2386.
- [36] Bacher S, Schmitz ML. The NF-kappaB pathway as a potential target for autoimmune disease therapy. *Curr Pharm Des*, 2004, 10(23): 2827-2837.
- [37] Lewis AJ, Manning AM. New targets for anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Chem Biol*, 1999, 3(4): 489-494.
- [38] Jarvis R, Ford L. The siRNA target site is an important parameter for inducing RNAi in human cells. *Ambion Tech Notes*, 2001: 8.
- [39] Choudhary S, Rosenblatt KP, Fang L, et al. Brasier AR. High throughput siRNA screening of the human kinome identifies novel kinases controlling the canonical NF-kB activation pathway. *J Biol Chem*. 2011 7. [Epub ahead of print]
- [40] Lianxu C, Hongti J, Changlong Y. NF-kBp65-specific siRNA inhibits expression of genes of COX-2, NOS-2 and MMP-9 in rat IL-1b-induced and TNF-a-induced chondrocytes. *OsteoArthritis Cartilage*, 2006, 14, 367-376.

(收稿日期: 2011-07-08)

NF- κ B信号通路在骨性关节炎发生发展中作用机制的研究

作者: 周庄, 张柳, ZHOU Zhuang, ZHANG Liu
作者单位: 河北联合大学附属医院骨科, 河北唐山, 063000
刊名: 中国骨质疏松杂志 
英文刊名: Chinese Journal of Osteoporosis
年, 卷(期): 2012, 18(1)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201201019.aspx