

交感神经递质及其受体在软骨代谢中的作用

徐新月 任高彤 洪江 焦凯

摘 要 软骨组织周围分布大量交感神经纤维,其分泌的交感神经递质可通过软骨细胞表面的多种肾上腺素能受体作用于软骨细胞及其前体细胞,在软骨组织生长发育、增殖分化、凋亡退化等生理病理过程中发挥重要作用。本文就交感神经递质及其受体在软骨代谢中的作用进行综述。

关键词 软骨细胞 交感神经递质 肾上腺素能受体

中图分类号 R3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.07.002

交感神经是自主神经系统的重要组成部分,负责调节人体的应激反应,它与副交感神经相互补充,共同调节人正常生理活动。交感神经可分为两部分,节前神经纤维和节后神经纤维。节前神经纤维释放乙酰胆碱等神经递质,可以活化节后神经纤维的烟碱乙酰胆碱受体。节后神经纤维可以释放去甲肾上腺素(norepinephrine, NE),通过肾上腺素能受体(adrenergic receptor, AR)活化靶器官发挥相应的作用^[1]。肾上腺素受体可分为 α 和 β 受体亚型。 α 受体亚型主要分为 α_1 和 α_2 两种, β 受体亚型可分为 β_1 、 β_2 和 β_3 3型。它们的激活,可以调控人体心血管、消化、排泄等多个系统的功能,在人体正常的生理活动中发挥重要作用^[2]。

软骨组织由软骨细胞和软骨基质组成,软骨细胞是由具有多向分化能力的间充质干细胞发育而来的,一般将能发育成软骨细胞的间充质干细胞称为软骨祖细胞^[3]。软骨细胞可以分泌低渗透性的蛋白聚糖、葡糖氨基聚糖和弹性蛋白纤维等物质,它们共同组成软骨细胞外基质。软骨组织不含血管和神经,靠细胞间物质的扩散维持代谢。与其他结缔组织相比,软骨的代谢活性非常低,不易修复。一般根据组织结构的不同,可将软骨分为3类:弹性软骨、透明软骨和纤维软骨^[4]。近年来研究发现,交感神经及其受体在软骨发育、软骨的生理代谢和病理过程中发挥了重要作用,本文就该领域研究进行综述,以期对未来研

究提供帮助。

一、软骨作为交感神经靶器官的证据

1. 软骨细胞可以表达肾上腺素能受体:传统观念认为调控软骨细胞的肾上腺素、去甲肾上腺素等儿茶酚胺类物质均来自于软骨附近的交感神经末梢。软骨细胞表面可以表达多种肾上腺素能受体,如 β_2 -AR、 α_{1d} -AR、 α_{2a} -AR和 α_{2b} -AR,它们在软骨发育的不同阶段表达,参与软骨代谢,在调节软骨细胞功能中发挥重要作用^[5~9]。但是关于不同发育阶段中软骨细胞表面究竟表达何种肾上腺素受体目前尚有争议。

现有的大部分研究集中在 β -AR在软骨细胞代谢中的作用,因为 β -AR已被证实在骨的代谢中发挥重要的调节作用^[10]。有部分研究者认为, β_2 -AR是唯一表达于软骨细胞的肾上腺素能受体。Lai等^[5]通过PCR和免疫组化等技术对大鼠18.5天胚胎肋软骨细胞表面的AR进行研究,结果发现胚胎肋软骨来源的软骨细胞表面仅表达 β_2 -AR,用 β -AR激动剂异丙肾肾上腺素刺激这些软骨细胞后,可显著抑制其成软骨分化。

另外多项研究表明,软骨细胞也可以表达 α -AR。 α -AR作为一种突触前自身受体,可以通过负反馈调节中枢及外周神经递质释放参与交感神经的调节过程^[6]。通过基因敲除技术敲除掉 α_2 -AR的小鼠,会出现一系列交感神经系统过度兴奋的表现,比如控制心肌细胞的神经末梢大量释放NE,导致心动过速,心肌细胞 β -AR反应性下降等^[6]。

Niedermair等^[7]在实验中发现,软骨、肥大软骨和钙化的软骨组织中存在 α_{1d} -AR以及 α_{2b} -AR阳性软骨细胞。他们通过建立交感神经切断小鼠左后肢的骨折模型,对其新形成的骨痂进行免疫组化染色

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81300898);陕西省自然科学基金资助项目(2014JM4110)

作者单位:710032 西安,第四军医大学学员旅(徐新月、任高彤、洪江);710000 西安,第四军医大学口腔医院口腔解剖生理教研室(焦凯)

通讯作者:焦凯,电子信箱:kjiao1@fmmu.edu.cn

分析发现, α_{1d} -AR、 α_{2b} -AR可以在交感神经切断小鼠的骨痂处表达,而酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)和 β_2 -AR则不表达。而对野生型小鼠的骨痂通过免疫组化染色发现,在骨折第5天和第9天时骨痂中软骨细胞的 α_{2b} -AR染色呈强阳性;13天时,肥大软骨细胞和钙化组织的 α_{2b} -AR染色也呈强阳性。而另一种 α -AR的亚型 α_{1d} -AR则集中在骨痂间质和骨膜中表达,在骨折第5天的软骨样细胞中只有极少量的表达,在软骨细胞和钙化的骨痂中均不能检测到。

还有研究者认为,软骨细胞表面可以同时表达 α -AR和 β -AR。Alfred Opolka等研究发现,新生小鼠的肋软骨细胞可以表达 α -AR和 β -AR的mRNA,进一步通过酶联免疫分析发现,NE可以通过刺激 β_2 及 β_3 -AR从而剂量依赖的减少软骨细胞的凋亡。同时, β_2/β_3 -AR也能诱导软骨细胞的黏着斑的形成。Mauro等^[11]在研究中使用体外小鸡胫跗骨为原料研究交感神经活动对长骨生长的影响。通过检查发现这些胫跗骨可以表达所有类型的 α -AR以及 β_2 -AR,而 β_1 -AR则可在出生第10天的胫跗骨表达。

Lorenz等^[9]最近研究发现,骨关节炎(osteoarthritis, OA)患者关节置换术取下的膝盖中提取的软骨细胞表面可以同时表达 α -AR和 β -AR。他们通过对这些软骨细胞进行单层或三维培养,然后进行PCR分析发现,不论是正常环境(溶剂对照组)和炎性环境(IL-1 β 刺激组)培养条件下的软骨细胞均可表达 α_{1d} -AR、 α_{2a} -AR、 α_{2b} -AR、 α_{2c} -AR和 β_2 -AR的mRNA。而炎性三维培养条件下还有微量的 β_1 -AR mRNA被检出,三维培养条件下还有 β_3 -AR mRNA的检出。蛋白表达和定位结果显示OA患者关节的软骨组织中可检出 β_2 -AR、 α_{1d} -AR,免疫组化染色发现在软骨组织的中部和深部所有的软骨细胞都是 β_2 -AR阳性,而 α_{1d} -AR则只在部分区域的软骨细胞表达阳性。

这些不同种类的AR在不同来源的软骨细胞表面表达,通过对软骨细胞表达基因、蛋白的调控,在软骨细胞的增殖、凋亡、黏着等生命过程中发挥重要的作用。而AR亚型的差异可能是由于软骨细胞来源于不同的动物模型和不同的组织部位,以及所处环境的不同造成的。

2. 软骨前体细胞可以表达肾上腺素能受体:最近的一项研究显示,从小鼠股骨分离的间充质干细胞可

以通过 β_2 -AR和 β_3 -AR激活cAMP/PKA信号通路参与骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)分化从而参与软骨成骨的过程^[12]。Li等^[12]对小鼠股骨和胫骨骨髓中分离出来的MSC进行成骨诱导,发现这些MSC可以表达的 β -AR的mRNA,并且通过蛋白质印迹法发现经过成骨诱导后的MSC所表达的 β_2 -AR和 β_3 -AR的mRNA含量会大幅度上升,在第14天的时候, β_2 -AR和 β_3 -AR的mRNA表达量分别是开始的4.5倍和2.5倍,但 β_1 -AR含量的变化并没有发生明显改变。使用 β -AR激动剂NE后发现,NE可以时间、剂量依赖的方式抑制MSC的分化。以上结果说明,软骨细胞的前体细胞MSC表面也会表达 β -AR,NE可以作用于这些肾上腺素能受体从而在软骨成骨中发挥重要调节作用。而该实验小组的另外一个实验则证明了 β -AR还会参与MSC细胞分化成脂肪细胞的过程^[13]。且Kotova等^[13]通过RT-PCR和免疫组化染色的方法证明了人脂肪组织来源的MSC可表达 α_{1b} -AR、 α_{2a} -AR和 β_2 -AR。类似的研究结果也被Jenei-Lanzl等^[14]证实。

而Jones等^[15]实验发现,OA患者的关节滑液中存在一类特殊的关节滑液MSC。这些滑膜中的MSC更倾向于形成软骨细胞及无性系的细胞,而不是像骨髓中的MSC一样具有多种分化潜能,并且其增殖能力也强于骨髓中的MSC。但是目前还没有研究证明NE是否对这些滑液组织来源的MSC有直接的影响作用。但鉴于OA患者关节滑液中NE含量超过正常人,此项研究值得进一步探索^[14]。

3. 软骨细胞能否分泌交感神经递质:TH作为儿茶酚胺类物质在细胞内合成的重要限速酶,一般认为它的表达就预示着有儿茶酚胺类物质的产生。在Niedermair等^[7]的实验中,他们通过免疫组化染色方法发现交感神经切断小鼠骨折后形成的骨痂处软骨细胞是TH阴性的。而野生型小鼠的骨痂中TH阳性细胞则主要出现在骨膜和近骨膜处的神经纤维,说明具有合成NE能力的细胞来源于交感神经纤维,而软骨细胞是TH阴性,故不具有合成NE的能力。类似的证据也被Jenei-Lanzl等^[14]证实。他们通过对OA患者关节软骨进行实验,同样发现软骨细胞不能合成和自分泌NE,且软骨细胞是TH蛋白阴性的,大部分的NE都来自膝关节血管伴行区的TH阳性的神经纤维。

在Opolka等^[8]的研究中,通过使用新生小鼠的

肋软骨细胞进行培养,利用 RT-PCR 法检测发现这些软骨细胞可以表达 TH,加入 NE 不会改变肋软骨细胞 TH 染色结果。但在微孔培养板培养过程中 TH 的表达会随时间而明显下降,在培养的第 21 天时,TH 只能局限于个别细胞表达,说明 TH 可能在细胞生长初期发挥一定的作用,而细胞培养后期这些作用被关闭。

Lorenz 等^[9]的研究则发现,OA 患者关节置换术取下的膝盖中提取的软骨细胞是可以表达 TH 的 mRNA,免疫组化染色也证明了所有使用到的软骨组织中的软骨细胞都是 TH 阳性的。但是不论是否使用 NE 和肾上腺素的分解抑制剂盐酸二苯美伦、OR-486 以及 TH 抑制剂 BH4 和二价铁离子,软骨细胞始终检测不到 NE 和其终末代谢产物肾上腺素。说明软骨细胞即使含有 TH,也不一定能分泌 NE。所以关于软骨细胞能否分泌交感神经递质 NE 作用于自身及周围的软骨细胞,还需要进一步的研究。

二、交感神经递质在软骨生理病理中的作用

1. 交感神经递质在软骨形成及软骨成骨过程中的作用:Lai 等^[16]在研究中发现, β_2 -AR 可以阻止生长板软骨细胞表达 II 型胶原纤维,而处于增殖状态的软骨细胞主要分泌 II 型胶原纤维^[17],说明 β_2 -AR 可以阻止软骨细胞增殖。这一作用主要是通过活化 AP-1 因子 Jun-B 实现的。他们发现 β_2 -AR 可以调节 II 型胶原 mRNA 和蛋白的表达,在加入 β -AR 激动剂 NE 后的 2h 内,II 型胶原的 mRNA 水平就明显下降,这一抑制效果在 24h 内消失。而对 II 型胶原蛋白的影响则在 8h 最明显,持续时间也 >24h。而后续信号通路则在 Takarada 等^[18]的研究中被研究清楚,他们发现, β_2 -AR 是通过活化生长板处的 MAPK 分解酶:细胞外信号调节激酶-1 (extracellular signal-regulated kinase-1, ERK-1) 和蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 发挥促进软骨形成和软骨成骨的作用的,PKA 的阻滞剂 H89 或者 ERK-1 的阻滞剂 U-0126 可以部分抑制 II 型胶原的表达,两者合用则可以完全阻断 II 型胶原的表达。通过转染方法使得 ERK1/2 或者 MAPK 下游的酶不能磷酸化也会阻断 II 型胶原的表达。PKA 和 ERK1/2 合成下游的 AP-1 因子在 β_2 -AR 受到刺激时可以迅速做出调节反应。进一步,通过免疫荧光和 si-RNA 干扰的方法,他们证明了 Jun-B 家族蛋白是抑制 II 型胶原纤维合成的一个主要调节分子,在软骨形成和软骨成骨中发挥重要的作用。

Lai 等^[5]通过对大鼠胚胎肋软骨细胞用 β -AR 激动剂 NE 刺激后发现,NE 可显著抑制软骨细胞的分化。其分化标志蛋白印度豪猪蛋白 (indian hedgehog, Ihh) 和 X 型胶原 (collagen type X, Col X) 的表达均显著下降。进一步研究显示,胚胎肋软骨细胞 β_2 -AR 激活后,可首先激活 cAMP-CREB 通路 (cAMP 应答元件结合蛋白),进而磷酸化 ERK1/2。这些结果说明生长板处的软骨细胞可以表达 β_2 -AR,交感神经递质对这些软骨细胞的调节是通过 β_2 -AR 激活 cAMP、磷酸化 CREB 和 ERK1/2 通路,从而抑制 Col X 和 Ihh 基因及蛋白的表达来实现的^[5]。

脊椎动物的长骨在胚胎时期由软骨板及软骨内成骨发育而来。在 Mauro 等^[11]的研究中,他们对小鸡胫跗骨的生长进行研究发现,交感神经通过胫跗骨表面表达的 α -AR、 β_2 -AR 以及在特定时间 (第 10 天) 出现的 β_1 -AR,促进了成熟软骨细胞 X 型胶原蛋白 mRNA 的表达。进一步实验,他们证明了 α -AR 激活可能是通过促进软骨细胞成熟、分泌更多的 X 型胶原纤维而并非以影响细胞增殖能力的方式促进鸡骨骼的增长^[19]。

2. 交感神经递质在软骨病理代谢过程中的作用:骨关节炎也称为退行性关节炎、退行性关节病和骨关节病,是一种以关节软骨的退行性变为主要特征的疾病,主要的病因是关节机械性损伤而修复能力的不足,病理特点为关节软骨基质中的胶原排列混乱,蛋白聚糖含量减少,最终导致关节软骨和软骨下骨的分解破坏^[20]。

在关节创伤患者中,关节滑液中所含的 NE 含量远远高于一般正常人的含量。Jenei-Lanzl 等^[14]研究发现,NE 可以抑制 MSC 分化为成软骨细胞,抑制软骨祖细胞的成软骨作用,并使软骨细胞过早成熟形成肥大软骨细胞。他们利用从 OA 患者髌骨前棘穿刺所得到的 MSC,以及关节镜治疗过程中所获取的滑液、滑膜组织、软骨组织和关节盘样本进行实验,发现膝关节损伤患者的关节滑液中 NE 含量明显高于对照组,并且大部分的 NE 来自膝关节血管伴行区的 TH 阳性的神经纤维。他们开展的进一步研究发现,NE 对 MSC 成软骨的影响主要体现在 NE 在 10^{-6} mol/L 浓度下可以最大程度的抑制聚集物形成、抑制硫化葡糖氨基聚糖类以及 II 型胶原的合成^[14]。OA 患者的软骨前体细胞增殖能力和成软骨能力明显下降的根源可能在于增高的 NE 通过软骨细胞表面的

多种 AR 作用于关节软骨而发挥作用。

此外,NE 可以调节 OA 患者软骨代谢和炎症反应^[9]。Lorenz 等^[9]对 OA 患者关节置换术后的膝盖中提取软骨细胞进行三维培养,研究 NE 对正常和 OA 患者软骨细胞的影响以及对软骨细胞产生白介素(interleukins,ILs)、金属基质蛋白酶(matrix metalloproteases,MMPs)、组织金属蛋白酶抑制物(tissue inhibitor of metalloproteases,TIMPs)、糖胺聚糖(glycosaminoglycan,GAG)和Ⅱ型胶原纤维表达的影响。发现在高浓度(10^{-6} mol/L)情况下,NE 可以逆转炎症介质 IL-1 β 造成的 IL-8、MMP-13、GAG 和Ⅱ型胶原纤维表达和产生的变化,且可以使软骨细胞的细胞周期减慢,降低软骨细胞的过度增殖。但在低浓度情况下(10^{-8} mol/L),NE 会通过 α_1 -AR 加快细胞的增殖,诱导细胞的凋亡。所以作者认为交感神经系统及其释放的递质 NE 在 OA 的病理过程中可能发挥双重作用,一方面会通过 β -AR 维持软骨细胞的稳定,另一方面也可能通过 α -AR 加速 OA 的病理发展进程。

最近的一些临床研究发现,关节镜手术中用的含肾上腺素的麻醉药,对软骨细胞有细胞毒作用^[21]。根据 Rao 等^[22]的报道,体外培养的软骨细胞在 0.5% 布比卡因和 1:1000 肾上腺素浸润情况下超过 60% 的细胞会凋亡。Dang 等^[23]的研究也证实了高浓度的肾上腺素(1:300000)比起低浓度的肾上腺素(1:3000000)和空白对照组来说确实会导致软骨细胞活力下降。他们利用外伤后患者的正常关节软骨作为实验模型,体外培养 24h 后分别加入纯培养基(空白对照组)、0.9% 的生理盐水、0.9% 的生理盐水和 1:300000 或 1:3000000 的肾上腺素。处理 1h 候洗脱,继续培养。24h 后用双模式协同酶标仪分析细胞活力,结果显示高浓度的肾上腺素处理的软骨细胞存活率远远低于对照组和低浓度组。这些研究提示了过高浓度的肾上腺素对软骨细胞有着较大的毒性。

综上所述,虽然关于软骨细胞能否自分泌去甲肾上腺素目前尚有争议,但是解剖学上软骨组织周围分布的交感神经纤维,细胞及软骨前体细胞表达多种肾上腺素受体,以及加入交感神经递质后软骨在生长发育、增殖分化、病理退化过程中所表现出的种种变化,无疑说明了交感神经递质在软骨细胞的生理病理过程中发挥着重要的作用。国内目前关于交感神经递质对软骨细胞作用的研究还不是很多,其中的机制仍需继续深入研究。研究清楚这些交感神经递质及其受体与软骨细胞之间的关系,以及软骨细胞是否能自

分泌交感神经递质,将为阐明软骨细胞的功能发挥重要作用,并有助于认识软骨相关疾病的机制,为药物治疗提供新的思路和靶点。

参考文献

- 1 Rang HP. Rang and Dale's Pharmacology [M]. 6 ed. Elsevier, 2007: 135
- 2 杨宝峰. 药理学 [M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2014: 46
- 3 Beyer Nardi N, da Silva Meirelles L. Mesenchymal stem cells: isolation, in vitro expansion and characterization [J]. Handb Exp Pharmacol, 2006, 174(174): 249-282
- 4 邹仲之. 组织学与胚胎学 [M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2014: 43
- 5 Lai LP, Mitchell J. Beta2-adrenergic receptors expressed on murine chondrocytes stimulate cellular growth and inhibit the expression of Indian hedgehog and collagen type X [J]. J Cell Biochem, 2008, 104(2): 545-553
- 6 Altman JD, Trendelenburg AU, MacMillan L, et al. Abnormal regulation of the sympathetic nervous system in alpha2A-adrenergic receptor knockout mice [J]. Mol Pharmacol, 1999, 56(1): 154-161
- 7 Niedermair T, Kuhn V, Doranhegard F, et al. Absence of substance P and the sympathetic nervous system impact on bone structure and chondrocyte differentiation in an adult model of endochondral ossification [J]. Matrix Biol, 2014, 38(3): 22-35
- 8 Opolka A, Straub RH, Pasoldt A, et al. Substance P and norepinephrine modulate murine chondrocyte proliferation and apoptosis [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(3): 729-739
- 9 Lorenz J, Schäfer N, Bauer R, et al. Norepinephrine modulates osteoarthritic chondrocyte metabolism and inflammatory responses [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, Epub ahead of print
- 10 Olsen BR, Reginato AM, Wang W. Bone development [J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2000, 16(1): 191-220
- 11 Mauro LJ, Wenzel SJ, Sindberg GM. Regulation of chick bone growth by leptin and catecholamines [J]. Poult Sci, 2010, 89(4): 697-708
- 12 Li H, Fong C, Chen Y, et al. Beta2- and beta3-, but not beta1-adrenergic receptors are involved in osteogenesis of mouse mesenchymal stem cells via cAMP/PKA signaling [J]. Arch Biochem Biophys, 2010, 496(2): 77-83
- 13 Kotova PD, Syssoeva VY, Rogachevskaja OA, et al. Functional expression of adrenoreceptors in mesenchymal stromal cells derived from the human adipose tissue [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1843(9): 1899-1908
- 14 Jenei-Lanzl Z, Grässel S, Pongratz G, et al. Norepinephrine inhibition of mesenchymal stem cell and chondrogenic progenitor cell chondrogenesis and acceleration of chondrogenic hypertrophy [J]. Arthritis Rheum, 2014, 66(9): 2472-2481
- 15 Jones EA, Crawford A, English A, et al. Synovial fluid mesenchymal stem cells in health and early osteoarthritis: detection and functional evaluation at the single-cell level [J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(6): 1731-1740

(下转第 11 页)

phogenesis [J]. *Curr Topi Dev Bio*, 2015, 115(8):335-375

- 5 Zhang Z, Zhu Z, Watabe K, *et al.* Negative regulation of lncRNA GAS5 by miR-21 [J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20(11):1558-1568
- 6 Siomi H, Siomi MC. Posttranscriptional regulation of MiRNA biogenesis in animals [J]. *Mol Cell*, 2010, 38(3):323-332
- 7 Doss JF, Corcoran DL, Jima DD, *et al.* A comprehensive joint analysis of the long and short RNA transcriptomes of human erythrocytes [J]. *BMC Genomics*, 2015, 16(1):952
- 8 Wang LS, Li L, Li L, *et al.* MicroRNA-486 regulates normal erythropoiesis and enhances growth and modulates drug response in CML progenitors [J]. *Blood*, 2015, 125(8):1302-1313
- 9 O'Carroll D, Mecklenbrauker I, Das PP, *et al.* A slicer-independent role for Argonaute 2 in hematopoiesis and the microRNA pathway [J]. *Genes Dev*, 2007, 21(16):1999-2004
- 10 Bavelloni A, Poli A, Fiume R, *et al.* PLC- β 1 regulates the expression of miR-210 during mithramycin-mediated erythroid differentiation in K562 cells [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(12):4222
- 11 Raghavachari N, Liu P, Barb JJ, *et al.* Integrated analysis of miRNA and mRNA during differentiation of human CD34+ cells delineates the regulatory roles of microRNA in hematopoiesis [J]. *Exp Hematol*, 2014, 42(1):14-27
- 12 Zhang L, Flygare J, Wong P, *et al.* miR-191 regulates mouse erythroblast enucleation by down-regulating Rik3 and Mxi1 [J]. *Genes Dev*, 2011, 25(2):119-124
- 13 Yu D, dos Santos CO, Zhao G, *et al.* miR-451 protects against erythroid oxidant stress by repressing 14-3-3 ζ [J]. *Genes Dev*, 2010, 24(15):1620-1633
- 14 Bruchova H, Yoon D, Agarwal AM, *et al.* Erythropoiesis in polycythemia vera is hyper-proliferative and has accelerated maturation [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2009, 43(1):81-87
- 15 Gentner B, Pochert N, Rouhi A, *et al.* MicroRNA-223 dose levels fine tune proliferation and differentiation in human cord blood progenitors and acute myeloid leukemia [J]. *Exp Hematol*, 2015, 43(10):858-868

(上接第 7 页)

- 16 Mitchell J, Lai LP, Peralta F, *et al.* Beta2-adrenergic receptors inhibit the expression of collagen type II in growth plate chondrocytes by stimulating the AP-1 factor Jun-B [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 300(4):633-639
- 17 Shum L, Nuckolls G. The life cycle of chondrocytes in the developing skeleton [J]. *Arthritis Res*, 2002, 4(2):94-106
- 18 Takarada T, Hojo H, Iemata M, *et al.* Interference by adrenaline with chondrogenic differentiation through suppression of gene transactivation mediated by Sox9 family members [J]. *Bone*, 2009, 45(3):568-578
- 19 Shum L, Nuckolls G. The life cycle of chondrocytes in the developing skeleton [J]. *Arthritis Res*, 2002, 4(2):94-106
- 20 Konttinen YT, Sillat T, Barreto G, *et al.* Osteoarthritis as an autoimmune

- 16 Song SJ, Pandolfi PP. microRNAs in the pathogenesis of MDS and myeloid leukaemia [J]. *Curr Opin Hematol*, 2014, 21(4):276-282
- 17 Velu CS, Baktula AM, Grimes HL. Gfi1 regulates miR-21 and miR-196b to control myelopoiesis [J]. *Blood*, 2009, 113(19):4720-4728
- 18 Surdziel E, Cabanski M, Dallmann I, *et al.* Enforced expression of miR-125b affects myelopoiesis by targeting multiple signaling pathways [J]. *Blood*, 2011, 117(16):4338-4348
- 19 Virts EL, Thoman ML. Age-associated changes in miRNA expression profiles in thymopoiesis [J]. *Mechan Age Dev*, 2010, 131(11-12):743-748
- 20 Smith NL, Wissink EM, Grimson A, *et al.* miR-150 regulates differentiation and cytolytic effector function in CD8+ T cells [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1):16399
- 21 Mehta A, Mann M, Zhao JL, *et al.* The microRNA-212/132 cluster regulates B cell development by targeting Sox4 [J]. *J Exp Med*, 2015, 212(10):1679-1692
- 22 Sun CM, Luan CF. Overexpression of microRNA-21 in peripheral blood mononuclear cells of patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma is associated with disease stage and treatment outcome [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(18):3397-3402
- 23 Zhai PF, Wang F, Su R, *et al.* The regulatory roles of microRNA-146b-5p and its target platelet-derived growth factor receptor α (PDGFRA) in erythropoiesis and megakaryocytopoiesis [J]. *J Bio Chem*, 2014, 289(33):22600-22613
- 24 Kamat V, Paluru P, Myint M, *et al.* MicroRNA screen of human embryonic stem cell differentiation reveals miR-105 as an enhancer of megakaryopoiesis from adult CD34+ cells [J]. *Stem Cells*, 2014, 32(5):1337-1346
- 25 Girardot M, Pecquet C, Boukour S, *et al.* miR-28 is a thrombopoietin receptor targeting microRNA detected in a fraction of myeloproliferative neoplasm patient platelets [J]. *Blood*, 2010, 116(3):437-445

(收稿日期:2015-11-27)

(修回日期:2015-12-10)

flammatory disease caused by chondrocyte-mediated inflammatory responses [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(3):613-616

- 21 Baker JF, Mulhall KJ. Local anaesthetics and chondrotoxicity: What is the evidence? [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2012, 20(11):2294-2301
- 22 Rao AJ, Johnston TR, Harris AH, *et al.* Inhibition of chondrocyte and synovial cell death after exposure to commonly used anesthetics: chondrocyte apoptosis after anesthetics [J]. *Am J Sports Med*, 2014, 42(1):50-58
- 23 Dang AB, McCarthy MB, Dang AB, *et al.* Effects of adding epinephrine to arthroscopic irrigation fluid on cultured chondrocyte survival in vitro [J]. *Arthroscopy*, 2011, 27(8):1118-1122

(收稿日期:2015-12-03)

(修回日期:2015-12-18)