

# 多配体蛋白聚糖 4 在骨关节炎中的作用机制研究进展

陈晓华 于世宾

**摘要** 骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种以关节软骨退变为主要特征的退行性疾病, 其软骨基质降解和软骨细胞死亡是软骨退变的核心病理事件。多配体蛋白聚糖 4 (syndecan-4, SDC4) 作为一种连接软骨基质与软骨细胞的跨膜蛋白聚糖, 与细胞外基质、细胞骨架、细胞因子和通路蛋白之间存在广泛的联系。研究表明, SDC4 在 OA 的发生、发展中起重要作用, 本文针对 SDC4 在 OA 中的作用机制进行回顾。

**关键词** 骨关节炎 多配体蛋白聚糖-4 软骨 骨

**中图分类号** R336

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.02.005

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种导致骨关节结构渐进性破坏的退行性疾病, 症状主要包括关节疼痛和运动障碍等, 严重影响生活质量。据统计,  $\geq 60$  岁人群中约 37% 罹患 OA<sup>[1]</sup>。OA 暂时没有治愈的疗法, 目前早期以保守治疗为主, 晚期多需要关节置换。OA 的主要病理学表现包括软骨退行性变、软骨下骨吸收/硬化/骨赘形成和滑膜炎等, 目前其具体发病机制尚不明确<sup>[1-4]</sup>。

关节软骨主要是由胶原、蛋白多糖等构成的软骨细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 和软骨细胞构成的, 软骨基质降解和软骨细胞死亡是软骨退变的核心病理事件, 因此软骨基质与软骨细胞之间的交互是关节软骨稳态维持的重要因素。硫酸乙酰肝素蛋白多糖 (heparan sulphate proteoglycan, HSPG) 是一组 I 型跨膜蛋白聚糖, 直接连接软骨细胞外基质和软骨细

胞, 是软骨基质与软骨细胞之间交互的重要纽带 (图 1)。研究表明, HSPG 可以通过调控细胞增殖、分化、黏附和迁移等活动在多种组织的生长发育、伤口愈合及肿瘤进展中发挥着重要作用<sup>[5]</sup>。HSPG 由 1 条核心蛋白质与多条氨基聚糖 (glycosaminoglycan, GAG) 侧链共价结合而成, 其核心蛋白横跨细胞膜并与细胞膜紧密结合<sup>[6]</sup>; 其 GAG 侧链则位于细胞外, 主要有硫酸乙酰肝素 (heparan sulfate, HS)、硫酸软骨素 (chondroitin sulfate, CS) 2 种侧链。HSPG 家族成员主要包括多配体蛋白聚糖 (syndecan, SDC) 1~4, 其中 SDC1 和 SDC3 通常具有 3~5 个硫酸乙酰肝素或硫酸软骨素侧链, SDC2 和 SDC4 则只含有硫酸乙酰肝素侧链。SDC1~4 都表达于关节软骨中, 其中目前研究最多、相对清楚的是 SDC4, 本文就 SDC4 在 OA 中的作用机制进行回顾<sup>[7]</sup>。

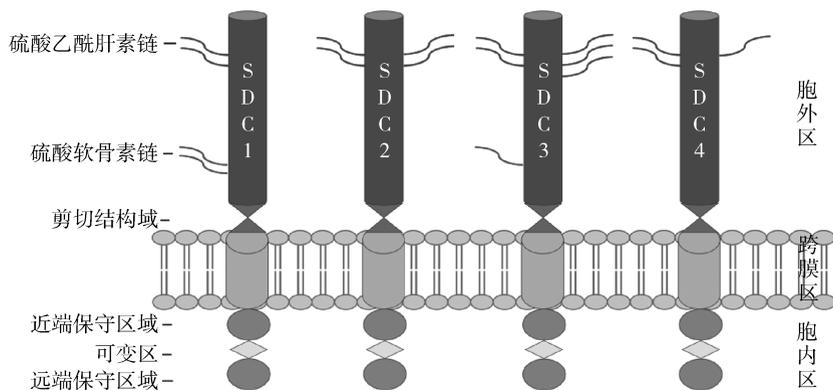


图 1 硫酸乙酰肝素蛋白多糖家族成员及结构

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (面上项目) (81970953)

作者单位: 710032 西安, 中国人民解放军第四军医大学口腔医院解剖生理学教研室、军事口腔医学国家重点实验室、口腔疾病国家临床医学研究中心、陕西省口腔疾病国际联合研究中心

通信作者: 于世宾, 教授, 博士生导师, 副主任医师, 电子信箱: yushibin@fmmu.edu.cn

## 一、SDC4 简介

SDC4 是 HSPG 家族中最小的成员,相对分子质量约为 22kDa,表达于哺乳动物大多数组织中<sup>[8,9]</sup>。SDC4 的结构主要由 N-末端胞外区、跨膜区和胞内区 3 部分构成。

1. 胞外区:SDC4 胞外区的核心蛋白大约由 120 个氨基酸构成,从胞外游离端向细胞膜方向分为 HS 侧链结合域、细胞结合域和剪切位点域 3 部分<sup>[10]</sup>。SDC4 核心蛋白 N-末端的 HS 侧链结合域位点能通过共价键与 3 条 HS 侧链相连接,SDC4 通过其 HS 侧链能与包括细胞外基质糖蛋白[如纤维粘连蛋白(fibronectin)]、胶原、细胞因子[如成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein 2, BMP2)和 Wnt 等]、趋化因子等在内含有的肝素结合域的多种配体相互作用,发挥生物学效应<sup>[11,12]</sup>。SDC4 胞外核心蛋白的细胞结合域大约位于胞外区第 56~109 号氨基酸,其能与其他细胞的表面分子结合,从而参与介导细胞与细胞、细胞与 ECM 的黏附<sup>[9,10]</sup>。SDC4 胞外区的近胞膜端有剪切位点,SDC4 胞外段在一定条件下可经基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)、蛋白凝血酶和纤维蛋白溶解酶等的剪切,脱落到细胞外基质中。SDC4 胞外段的脱落不仅会显著降低原软骨细胞的信号转导能力,释放到基质中的可溶性 SDC4 胞外段仍然具有结合生长因子的能力,还可以以自分泌、旁分泌的形式作为激动剂或抑制剂发挥作用;可溶性 SDC4 胞外段还可以进入滑液、血液等被运送到其他部位发挥作用。

2. 跨膜区:SDC4 的跨膜区在细胞膜上呈单跨度疏水螺旋结构,跨膜结构域包含一个 GXXXG 的二聚化基序,驱动 SDC4 二聚化<sup>[13]</sup>。研究表明,十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS)可以促进 SDC4 的二聚体形成<sup>[14]</sup>。SDC4 在细胞黏着斑的形成中发挥着重要作用,如果用亮氨酸替代 SDC4 跨膜区 GXXXG 二聚化基序中的甘氨酸,不但会阻断 SDC4 跨膜区的二聚化,还会降低下游 RhoA(ras homolog family member A)的活化并影响后续的黏着斑形成、细胞黏附能力,促进细胞迁移<sup>[15]</sup>。此外,SDC4 的跨膜区还可以通过诱导其胞内区的寡聚化来调控胞内的信号传递<sup>[16]</sup>。

3. 胞内区:SDC4 的胞内区含有 28 个氨基酸残

基,由近端保守区域(C1)、可变区(V)及远端保守区域(C2)构成<sup>[5]</sup>。C1 区邻近细胞膜,参与 SDC4 二聚化,并结合 tubulin、cortactin 等胞内蛋白;C2 区为 SDC4 羧基末端区,包含 95 盘状突触后密度大带状疱疹闭合区-1(postsynaptic density 95-disk large zona occludens-1, PDZ)结合区,能够通过 PDZ 衔接蛋白结合形成多分子复合体,锚定于细胞骨架上,参与信号转导<sup>[17]</sup>。V 区含有磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸[phosphatidylinositol(4,5) biphosphate 2, PIP2]结合位点,当 V 区与 PIP2 结合后,SDC4 会发生二聚化,同时激活下游的蛋白激酶 C $\alpha$ (protein kinase C $\alpha$ , PKC $\alpha$ ),启动下游信号转导<sup>[18]</sup>。由此可见,作为一种同时连接软骨细胞外基质和软骨细胞的跨膜蛋白,SDC4 与细胞外基质、细胞骨架、细胞因子和通路蛋白之间存在广泛的联系,参与多种细胞学活动。

## 二、SDC4 对 OA 病变严重程度的影响

2009 年 Echtermeyer 等<sup>[7]</sup>研究指出,人膝关节 OA 软骨的表面带中有 80% 的软骨细胞强表达 SDC4,SDC4 的表达与 OA 的严重程度呈正相关,而且,特异性敲除 SDC4 或在小鼠关节腔注射 SDC4 抗体可以显著降低小鼠前交叉韧带切除所诱导的关节软骨 OA 病理评分以及蛋白多糖的丢失量,维持关节软骨的厚度。2021 年 Zhou 等<sup>[19]</sup>向 8~10 周龄手术诱导膝 OA 的雄性小鼠关节腔内注射 SDC4 特异性抗体,结果也证实特异性 SDC4 抗体可以显著延缓 OA 软骨的破坏和降解。2019 年 Sanchez 等<sup>[20]</sup>研究表明,体外分化的肥大化软骨细胞较未肥大化细胞表达更多的 SDC4,而且多数 OA 软骨细胞的体外培养上清中存在 SDC4。徐传慧等<sup>[21]</sup>研究发现,OA 患者血液中的 SDC4、MMP13、血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶 5(a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member5, ADAMTS5)和 II 型胶原片段的水平与 OA 严重程度呈正相关,其中 SDC4 的相关性最高。2021 年 Bollmann 等<sup>[2]</sup>研究表明,OA 患者关节滑液中脱落的 SDC4 胞外段水平显著升高,且与 OA 严重程度呈正相关,并提出脱落的 SDC4 水平可以作为反映 OA 软骨降解程度的重要标志物。

椎间盘的髓核是位于软骨板和纤维环之间由软骨细胞和纤维网状结构组成的弹性胶冻样结构<sup>[22]</sup>。在健康人和大鼠椎间盘中 SDC4 表达较低,而 OA 样退变椎间盘组织中,随着病理程度的加重,SDC4 的 mRNA 和蛋白水平表达显著升高,蛋白聚糖降解增

多。Ge 等<sup>[23]</sup>在兔椎间盘髓核细胞体外构建 SDC4 过表达和低表达模型结果发现,SDC4 过表达时聚集素和 II 型胶原的表达水平显著降低,软骨退变标志物 X 型胶原的水平显著升高,而在 SDC4 被敲低的细胞中,这一作用被逆转;在体内通过外科手术构建的兔椎间盘退变模型,SDC4 小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 注射组的 II 型胶原和聚集素的表达显著升高。

由此可见,SDC4 既是维持软骨基质与软骨细胞正常交互的重要结构基础,又是参与 OA 发生、发展的核心蛋白,抑制 SDC4 的表达,有助于逆转 OA 软骨的退行性变。

### 三、SDC4 与 OA 相关细胞因子之间的相互影响

尽管 OA 的发病机制尚不明确,但越来越多的证据表明,细胞因子在其发生、发展中发挥着重要作用,其中白细胞介素 1 $\beta$  (interleukin - 1 $\beta$ , IL - 1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor -  $\alpha$ , TNF -  $\alpha$ )、MMPs、ADAMTSs、低氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF)、VEGF、转化生长因子 -  $\beta$  (transforming growth factor -  $\beta$ , TGF -  $\beta$ ) 等都是 OA 相关的明星细胞因子。

1. SDC4 与 IL - 1 $\beta$ : IL - 1 $\beta$  是 OA 病理生理过程中主要的炎性细胞因子之一,通过增加基质降解关键酶的表达和活性,对软骨有明显的分解代谢作用<sup>[24]</sup>。Wang 等<sup>[25]</sup>用 10ng/ml 的 IL - 1 $\beta$  刺激成熟大鼠髓核细胞,进行 RT - PCR 和 Western blot 法检测分析发现,SDC4 的 mRNA 和蛋白表达水平均显著升高。Löfgren 等<sup>[26]</sup>在马掌骨关节软骨块的体外培养体系中加入 IL - 1 $\beta$ ,通过基因芯片等检测发现,在第 3、9、15、21 和 27 天时,与未刺激的外植体比较,SDC4 的基因表达显著上调。Bollmann 等<sup>[2]</sup>用不同浓度的 IL - 1 $\beta$  (0.1、1 和 10ng/ml) 刺激人膝软骨细胞,通过 ELISA 检测发现,培养体系中 SDC4 胞外段的脱落量与 IL - 1 $\beta$  刺激浓度呈正相关。Zhou 等<sup>[19]</sup>在体外用 SDC4 特异性抗体预处理原代小鼠膝关节软骨细胞 2h,再用 IL - 1 $\beta$  刺激软骨细胞 4h,结果发现 SDC4 抗体可以显著抑制 IL - 1 $\beta$  所诱导的软骨细胞肥大化相关因子 X 型胶原 (type X collagen, Col X)、MMP13、RUNX2 (runt - related transcription factor 2) 和 ADAMTS5 等的表达。由此可见,OA 关键炎性细胞因子 IL - 1 $\beta$  可以显著上调退变软骨内 SDC4 的表达水平及 SDC4 胞外段的脱落水平,抑制 SDC4 的效应可以在一定程度上抑制 IL - 1 $\beta$  对软

骨细胞的效应。

2. SDC4 与 TNF -  $\alpha$ : TNF -  $\alpha$  是 OA 进程中另一种重要的炎性细胞因子,其可以刺激软骨细胞中 IL - 1 $\beta$ 、前列腺素 E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>) 等其他炎性细胞因子以及 MMPs 等基质降解酶的分泌,进一步加重软骨退变。Yang 等<sup>[27]</sup>采用不同浓度 (10、25 和 50ng/ml) 的 TNF -  $\alpha$  刺激大鼠髓核细胞,结果发现,大鼠髓核细胞中的 SDC4 表达显著上调,在培养体系中加入 ERK1/2 和 NF -  $\kappa$ B 的抑制剂可以显著逆转 TNF -  $\alpha$  刺激所诱导的 SDC4 表达上调。Wu 等<sup>[28]</sup>也证实 25 和 50ng/ml 的 TNF -  $\alpha$  刺激人髓核细胞 6、12 和 24h 时,细胞中 SDC4 的表达显著高于对照组,且随时间延长逐渐升高。由此可见,OA 关键炎性细胞因子 TNF -  $\alpha$  也可以显著上调对退变软骨内 SDC4 的表达水平。

3. SDC4 与 MMPs: MMPs 是一组锌与钙离子依赖性的肽链内切酶,其主要生物学功能就是降解细胞外基质,OA 发生时 MMPs 表达异常增高是软骨细胞外基质合成与降解失衡的重要原因。2009 年, Echtermeyer 等<sup>[7]</sup>研究发现,与野生型 OA 小鼠比较,SDC4<sup>-/-</sup> 小鼠 OA 软骨中 MMP3 的表达显著降低;通过向野生型 OA 小鼠的关节腔注射 SDC4 特异性抗体也可以显著降低关节软骨中 MMP3 的表达水平;同时,与野生型软骨组织块比较,体外在 IL - 1 $\beta$  刺激下 SDC4<sup>-/-</sup> 软骨组织块中的 MMP3 表达和 ERK1/2 磷酸化水平显著降低,提示 SDC4 可能是通过调控 ERK1/2 的磷酸化进而影响 MMP3 的表达。2014 年 Wang 等<sup>[29]</sup>研究发现,SDC4 shRNA 可以显著下调 TNF -  $\alpha$  和 IL - 1 $\beta$  所诱导的髓核细胞中的 MMP3 表达水平,而且髓核细胞中 TNF -  $\alpha$  依赖性 MMP3 上调可能是通过 TNFR1 - MAPK - NF -  $\kappa$ B 通路介导的。2021 年 Bollmann 等<sup>[2]</sup>通过 ELISA 方法检测了 OA 患者滑液中的 MMP9、MMP2、SDC4 水平,结果发现, MMP9、SDC4 随着 OA 患者等级加重而升高,滑液中脱落的 SDC4 量与 MMP9 的水平呈正相关;在人原代软骨细胞培养体系中加入 MMP9 特异性抑制剂,可以将 IL - 1 $\beta$  刺激所诱导的 SDC4 脱落量降低约 59.3%;应用 siRNA 敲低软骨细胞中的 MMP9 也可以显著降低 IL - 1 $\beta$  刺激所诱导的 SDC4 脱落量。由此可见, MMP9 可能是 SDC4 相关的脱落酶,而软骨细胞中 SDC4 的表达又会反过来影响 MMP3 的表达,SDC4 与 MMPs 之间存在密切的相互联系。

4. SDC4 与 ADAMTS - 5: ADAMTS - 5 作为软骨

中聚集蛋白聚糖的主要裂解酶,在 OA 软骨退变中发挥着重要作用。Echtermeyer 等<sup>[7]</sup>研究发现,特异性敲除小鼠 SDC4 或向野生型 OA 小鼠的关节腔注射抗 SDC4 特异性抗体可以显著降低关节软骨中 ADAMTS 降解产物——蛋白聚糖片段 (aggrecan neopeptide) 的表达水平,与 ADAMTS - 5<sup>-/-</sup>小鼠的表型几乎完全一致;此外 SDC4 能通过 HS 链直接与 ADAMTS - 5 结合来激活 ADAMTS - 5 的活性,但并未直接上调软骨中 ADAMTS - 5 的表达水平。Wang 等<sup>[25]</sup>研究发现,在退变的人椎间盘组织以及炎症细胞因子 TNF -  $\alpha$  或 IL - 1 $\beta$  刺激的髓核细胞中 SDC4 和 ADAMTS4、ADAMTS - 5 的表达水平均显著增高;免疫共沉淀实验证实 SDC4 可以直接与 ADAMTS - 5 而非 ADAMTS4 结合,应用肝素酶 III 裂解髓核细胞 SDC4 的硫酸乙酰肝素链可以显著增高培养液中 ADAMTS - 5 前体的水平;SDC4 表达水平的升高会将 ADAMTS - 5 结合并锚定在细胞表面,并将其激活,活化的 ADAMTS - 5 加速细胞外基质降解。由此可见,TNF -  $\alpha$  或 IL - 1 $\beta$  等炎症细胞因子所诱导的 SDC4 表达升高可以结合并激活 ADAMTS - 5 的活性,从而促进细胞外基质中蛋白聚糖的降解。

5. SDC4 与其他软骨相关因子:Sox9 (sex - determining region Y - box 9) 是蛋白聚糖和 II 型胶原的关键转录调节因子<sup>[22,30]</sup>。Ge 等<sup>[23]</sup>研究发现,通过基因转染上调髓核细胞中的 SDC4 后髓核细胞中 Sox9 水平显著降低,而敲低 SDC4 的表达髓核细胞中 Sox9 的表达水平会显著升高,该结果与 Fujita 等<sup>[31]</sup>的研究结果一致。HIF 是基因转录水平调控组织细胞对缺氧微环境反应的一类核转录因子。在低氧条件下,HIF 能与低氧反应元件 (hypoxic response element, HRE) 结合激活靶基因。Fujita 等<sup>[31]</sup>研究发现,在低氧环境下椎间盘髓核细胞中含有 HRE 元件的 SDC4 启动子活性明显上调;通过基因转染使髓核细胞中的 HIF - 1 $\alpha$  过表达可以显著上调 SDC4 的表达水平,而通过 shRNA 敲低 HIF - 1 $\alpha$  和 HIF - 1 $\beta$  的表达可以显著抑制 SDC4 的表达。Zhou 等<sup>[19]</sup>研究发现,在小鼠骨关节炎模型的关节腔注射 SDC4 特异性抗体,或者在体外 IL - 1 $\beta$  所刺激的软骨细胞培养体系中加入 SDC4 特异性抗体,均可显著抑制 HIF - 2 $\alpha$  的表达,同时逆转 OA 小鼠的软骨退变进程。Yang 等<sup>[27]</sup>在加入或不加入 10ng/ml TGF -  $\beta$ 1 的情况下,用 25ng/ml TNF -  $\alpha$  处理大鼠髓核细胞,结果发现,TGF -  $\beta$ 1 可以抑制 TNF -  $\alpha$  所诱导的 SDC4 表达升高。

#### 四、总结与展望

综上所述,作为一种连接软骨细胞和胞外基质的桥梁分子,SDC4 在 OA 发生、发展中的重要作用已经引起了广大研究者的关注,大量研究表明,SDC4 与 IL - 1 $\beta$ 、TNF -  $\alpha$ 、MMPs、ADAMTSs、Sox9、HIF、TGF -  $\beta$ 1 等一起在 OA 的发生、发展中起重要作用,但其具体分子机制尚不明确。阐明 SDC4 参与 OA 发生、发展的关键分子机制,寻找 SDC4 相关的 OA 治疗靶点,有望揭示 OA 的发病机制,并为 OA 的靶向治疗提供新策略。

#### 参考文献

- 1 Sharma L. Osteoarthritis of the Knee[J]. N Engl J Med, 2021, 384 (1): 51 - 59
- 2 Bollmann M, Pinno K, Ehnold LI, et al. MMP - 9 mediated syndecan - 4 shedding correlates with osteoarthritis severity[J]. Osteoarthritis Cartil, 2021, 29(2): 280 - 289
- 3 Troeberg L, Nagase H. Proteases involved in cartilage matrix degradation in osteoarthritis [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1824 (1): 133 - 145
- 4 Chanalaris A, Clarke H, Guimond SE, et al. Heparan sulfate proteoglycan synthesis is dysregulated in human osteoarthritic cartilage[J]. Am J Pathol, 2019, 189(3): 632 - 647
- 5 Binch ALA, Shapiro IM, Risbud MV. Syndecan - 4 in intervertebral disc and cartilage: saint or synner? [J]. Matrix Biol, 2016, 52 - 54: 355 - 362
- 6 Karamanos NK, Piperigkou Z, Theocharis AD, et al. Proteoglycan chemical diversity drives multifunctional cell regulation and therapeutics[J]. Chem Rev, 2018, 118(18): 9152 - 9232
- 7 Echtermeyer F, Bertrand J, Dreier R, et al. Syndecan - 4 regulates ADAMTS - 5 activation and cartilage breakdown in osteoarthritis[J]. Nat Med, 2009, 15(9): 1072 - 1076
- 8 Gondelaud F, Ricard - Blum S. Structures and interactions of syndecans[J]. FEBS J, 2019, 286(15): 2994 - 3007
- 9 Ughy B, Schmidthoffer I, Szilak L. Heparan sulfate proteoglycan (HSPG) can take part in cell division: inside and outside[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(5): 865 - 871
- 10 Mcfall AJ, Rapraeger AC. Identification of an adhesion site within the syndecan - 4 extracellular protein domain [J]. J Biol Chem, 1997, 272(20): 12901 - 12904
- 11 Manon - Jensen T, Itoh Y, Couchman JR. Proteoglycans in health and disease: the multiple roles of syndecan shedding[J]. FEBS J, 2010, 277(19): 3876 - 3889
- 12 Qin Y, Zhu Y, Luo F, et al. Killing two birds with one stone: dual blockade of integrin and FGF signaling through targeting syndecan - 4 in postoperative capsular opacification[J]. Cell Death Dis, 2017, 8 (7): e2920
- 13 Chronopoulos A, Thorpe SD, Cortes E, et al. Syndecan - 4 tunes cell mechanics by activating the kindlin - integrin - RhoA pathway [J]. Nat Mater, 2020, 19(6): 669 - 678

(下转第 23 页)

Eng, 2016, 2(7): 1067 - 1083

11 Kanter B, Geffers M, Ignatius A, *et al.* Control of in vivo mineral bone cement degradation[J]. *Acta Biomater*, 2014, 10(7): 3279 - 3287

12 Kanter B, Vikman A, Brückner T, *et al.* Bone regeneration capacity of magnesium phosphate cements in a large animal model[J]. *Acta Biomater*, 2018, 69: 352 - 361

13 Liu J, Liao J, Li Y, *et al.* Bioactive tetracalcium phosphate/magnesium phosphate composite bone cement for bone repair[J]. *J Biomater Appl*, 2019, 34(2): 239 - 249

14 Ewald A, Kreczy D, Brückner T, *et al.* Development and bone regeneration capacity of premixed magnesium phosphate cement pastes[J]. *Materials (Basel)*, 2019, 12(13): 2119

15 Meininger S, Mandal S, Kumar A, *et al.* Strength reliability and in vitro degradation of three - dimensional powder printed strontium - substituted magnesium phosphate scaffolds[J]. *Acta Biomater*, 2016, 31: 401 - 411

16 Li C, Hao W, Wu C, *et al.* Injectable and bioactive bone cement with moderate setting time and temperature using borosilicate bio - glass - incorporated magnesium phosphate[J]. *Biomed Mater*, 2020, 15(4): 45015

17 Liu W, Zhai D, Huan Z, *et al.* Novel tricalcium silicate/magnesium phosphate composite bone cement having high compressive strength, in vitro bioactivity and cytocompatibility[J]. *Acta Biomater*, 2015,

21: 217 - 227

18 Niu LN, Jiao K, Wang TD, *et al.* A review of the bioactivity of hydraulic calcium silicate cements[J]. *J Dent*, 2014, 42(5): 517 - 533

19 Gong C, Fang S, Xia K, *et al.* Enhancing the mechanical properties and cytocompatibility of magnesium potassium phosphate cement by incorporating oxygen - carboxymethyl chitosan[J]. *Regen Biomater*, 2021, 8(1): 48

20 Sun D, Chen Y, Tran RT, *et al.* Citric acid - based hydroxyapatite composite scaffolds enhance calvarial regeneration [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 6912

21 Wang S, Xu C, Yu S, *et al.* Citric acid enhances the physical properties, cytocompatibility and osteogenesis of magnesium calcium phosphate cement[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2019, 94: 42 - 50

22 Esnaashary MH, Rezaie HR, Khavandi A, *et al.* Solubility controlling of the precursor powders of magnesium phosphate cement by changing the powder composition[J]. *Adv Appl Ceram*, 2017, 116(5): 286 - 292

23 Esnaashary MH, Khavandi A, Rezaie HR, *et al.* Mg - P/c - SWCNT bone cement: the effect of filler on setting behavior, compressive strength and biocompatibility [J]. *J Bionic Engineering*, 2020, 17(1): 100 - 112

(收稿日期: 2021 - 10 - 13)

(修回日期: 2021 - 10 - 16)

(上接第 19 页)

14 Manon - Jensen T, Itoh Y, Couchman JR. Proteoglycans in health and disease: the multiple roles of syndecan shedding[J]. *FEBS J*, 2010, 277(19): 3876 - 3889

15 Choi S, Lee E, Kwon S, *et al.* Transmembrane domain - induced oligomerization is crucial for the functions of syndecan - 2 and syndecan - 4[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(52): 42573 - 42579

16 Jang B, Jung H, Hong H, *et al.* Syndecan transmembrane domain modulates intracellular signaling by regulating the oligomeric status of the cytoplasmic domain[J]. *Cell Signal*, 2018, 52: 121 - 126

17 Iozzo RV, Schaefer L. Proteoglycan form and function: a comprehensive nomenclature of proteoglycans[J]. *Matrix Biol*, 2015, 42: 11 - 55

18 赵秋扬, 李亚好. Syndecan - 4 在肾脏病中的研究进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2017, 18(6): 552 - 554

19 Zhou K, He S, Yu H, *et al.* Inhibition of syndecan - 4 reduces cartilage degradation in murine models of osteoarthritis through the down-regulation of HIF - 2alpha by miR - 96 - 5p[J]. *Lab Invest*, 2021, 101(8): 1060 - 1070

20 Sanchez C, Lambert C, Dubuc JE, *et al.* Syndecan - 4 Is increased in osteoarthritic knee, but not hip or shoulder, articular hypertrophic chondrocytes[J]. *Cartilage*, 2019: 1947603519870855

21 徐传慧, 潘昕, 李超峰, 等. 骨关节炎患者血清中软骨代谢标记物与骨关节炎的关系研究[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(2): 273 - 275

22 Sive JJ, Baird P, Jeziorski M, *et al.* Expression of chondrocyte markers by cells of normal and degenerate intervertebral discs[J]. *Mol Pathol*, 2002, 55(2): 91 - 97

23 Ge J, Cheng X, Yuan C, *et al.* Syndecan - 4 is a novel therapeutic target for intervertebral disc degeneration via suppressing JNK/p53 pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(5): 766 - 776

24 Jenei - Lanzl Z, Meurer A, Zaucke F. Interleukin - 1 $\beta$  signaling in osteoarthritis - chondrocytes in focus[J]. *Cell Signal*, 2019, 53: 212 - 223

25 Wang J, Markova D, Anderson DG, *et al.* TNF -  $\alpha$  and IL - 1 $\beta$  promote a disintegrin - like and metalloprotease with thrombospondin type I motif - 5 - mediated aggrecan degradation through syndecan - 4 in intervertebral disc[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(46): 39738 - 39749

26 Löfgren M, Svala E, Lindahl A, *et al.* Time - dependent changes in gene expression induced in vitro by interleukin - 1 $\beta$  in equine articular cartilage[J]. *Res Vet Sci*, 2018, 118: 466 - 476

27 Yang H, Liu H, Li X, *et al.* TNF -  $\alpha$  and TGF -  $\beta$ 1 regulate Syndecan - 4 expression in nucleus pulposus cells; role of the mitogen - activated protein kinase and NF -  $\kappa$ B pathways[J]. *Connect Tissue Res*, 2015, 56(4): 281 - 287

28 Wu X, Li S, Wang K, *et al.* TNF -  $\alpha$  regulates ITGB1 and SYND4 expression in nucleus pulposus cells: activation of FAK/PI3K signaling [J]. *Inflammation*, 2019, 42(5): 1575 - 1584

29 Wang X, Wang H, Yang H, *et al.* Tumor necrosis factor -  $\alpha$  - and interleukin - 1 $\beta$  - dependent matrix metalloproteinase - 3 expression in nucleus pulposus cells requires cooperative signaling via syndecan 4 and mitogen - activated protein kinase - NF -  $\kappa$ B axis: implications in inflammatory disc disease[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(9): 2560 - 2572

30 刁志君, 姜宏, 刘锦涛, 等. 多配体蛋白聚糖 - 4 在椎间盘退变中的作用[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2018, 28(10): 944 - 948

31 Fujita N, Hirose Y, Tran CM, *et al.* HIF - 1 - PHD2 axis controls expression of syndecan 4 in nucleus pulposus cells[J]. *FASEB J*, 2014, 28(6): 2455 - 2465

(收稿日期: 2020 - 09 - 07)

(修回日期: 2020 - 10 - 09)