

IRAK4-IN-1对SD大鼠炎症软骨细胞炎症和衰老表型的影响*

徐滔 张明焕*

[摘要] 目的 研究IRAK4-IN-1对炎症软骨细胞的炎症、分解代谢、衰老表型的影响及其作用机制。方法 利用免疫荧光染色和甲苯胺蓝染色法鉴定SD大鼠的乳鼠原代软骨细胞,使用CCK8法筛选IRAK4-IN-1的安全浓度范围,本实验设置空白对照组(Control)、IL-1 β 刺激组、IL-1 β +IRAK4-IN-1(1、5、10 μ M)组,通过蛋白免疫印迹法检测炎症因子、基质降解酶、衰老标志物及P65/NF- κ B通路蛋白的表达。结果 IRAK4-IN-1显著抑制IL-1 β 刺激下炎症因子iNOS、COX2,基质降解酶MMP13、ADAMTS5以及衰老标志物P16蛋白的表达,此外P65/NF- κ B通路的激活也受到显著抑制。结论 IRAK4-IN-1在炎症软骨细胞中具有抗炎、抑制分解代谢和衰老的作用,其可能是通过抑制P65/NF- κ B通路发挥炎症调控作用。

[关键词] IRAK4-IN-1; 骨关节炎; 炎症; 衰老; P65/NF- κ B

[中图分类号] R684.3

[文献标识码] A

Effects of IRAK4-IN-1 on inflammation and senescence phenotype in inflammatory chondrocytes of rat

Xu Tao, Zhang Minghuan. Department of Orthopedics, Wuhan Third Hospital, Wuhan Hubei, 430060, China

[Abstract] **Objective** To explore the effects of IRAK4-IN-1 on inflammation, catabolism and senescence phenotype in inflammatory chondrocytes and the underlying mechanism. **Methods** Primary chondrocytes of SD rats were identified by immunofluorescence and toluidine blue staining, and the safe concentration range of IRAK4-IN-1 was screened by CCK8 method. There were control group, IL-1 β stimulated group and IL-1 β +IRAK4-IN-1 (1, 5, 10 μ M) group in the study. Western blot assay was used to detect the protein expression of inflammatory factors, matrix degrading enzymes, aging markers and P65/NF- κ B pathway protein. **Results** IRAK4-IN-1 significantly inhibited the expression of inflammatory factors iNOS, COX2, matrix degrading enzyme MMP13, ADAMTS5 and aging marker P16 protein under the stimulation of IL-1 β . In addition, activation of P65/NF- κ B pathway was also repressed. **Conclusion** IRAK4-IN-1 had anti-inflammatory, anti-catabolism and aging-ameliorating effects, and inhibition of P65/NF- κ B pathway might play an important part in the inflammation regulation.

[Key words] IRAK4-IN-1; Osteoarthritis; Inflammation; Aging; P65/NF- κ B

骨关节炎(osteoarthritis, OA)作为最常见的关节炎类型,是导致疼痛甚至残疾的主要原因之一,全球有超过3亿人罹患OA^[1]。OA常伴随全身性的低级别炎症,软骨退变是其主要病变特征之一^[2],炎症在OA的发生发展过程中发挥着重要作用,软骨细胞内源性和外源性炎症因子(如IL-1 β)会引起炎症介质,如环氧化酶2(Cyclooxygenase2, COX2)、软骨细胞外基质降解酶(matrix metalloproteinases, MMPs)及聚蛋白多糖酶(A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS)表达的显著上调^[3]。此外炎症可以诱导软骨细胞衰老标志物如周期素依赖性激酶抑制剂4A(Cyclin-dependent kinase inhibitors 4A P16 INK4A),促进软骨基质降解,加重软骨退变^[4]。

白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)作为重要的炎症

因子之一,借助于细胞膜上的IL-1受体触发炎症及炎症相关的反应,白介素-1受体相关激酶-4(interleukin 1 receptor associated kinase-4, IRAK4)是位于细胞内膜上的IL-1受体的下游信号传导蛋白,发挥着重要的炎症调控作用。IRAK4一方面可以促进IL-1 β 的信号识别,另一方面可促进IL-1 β 分泌相关通路,如核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)的激活^[5],从而参与OA的发生与发展。白介素-1受体相关激酶-4抑制剂1(interleukin 1 receptor associated kinase-4 inhibitor-1, IRAK4-IN-1)作为IRAK4的选择性抑制剂,可以有效降解IRAK4蛋白^[6],进而可能影响IL-1 β 的下游信号转导。抗炎和延缓软骨衰老是当前OA治疗的重要研究方向,OA目前的临床用药种类及疗效相对单一,其中非甾体抗炎药作为OA治疗的基础药物,大多仅缓解疼痛等症状,同时因其伴随的心血管、胃肠道副作用,并不适用于所有OA患者。为此本研究拟利用IRAK4-IN-1探

*基金项目:湖北省武汉市市卫健委项目(WX19C18)

作者单位:武汉市第三医院,湖北武汉,430060

讨其对IL-1 β 所诱导的相关软骨细胞炎症反应的影响和可能机制（见图1），为OA的进一步治疗寻找新的靶点。

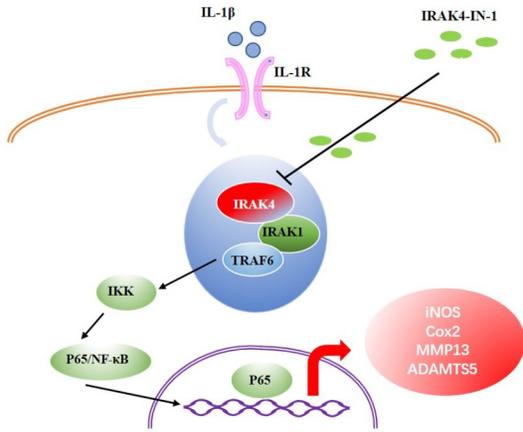


图1 IRAK4-IN-1对IL-1 β 所诱导的相关软骨细胞炎症的机制模式图

1 材料与方法

1.1 实验动物与材料

1周龄的雄性SD乳鼠20只，体重约20g，购自鼠来宝武汉生物科技有限公司，本研究所有动物实验均得到武汉市第三医院实验动物伦理委员会批准（SY2020-031）。

IRAK4-IN-1（上海陶术生物科技有限公司）；GAPDH、ADAMTS5、Col2抗体（武汉三鹰生物科技有限公司），iNOS、COX2、MMP13、P-P65、P65、P16抗体（美国CST公司）；DMEM培养基、胎牛血清、胰蛋白酶、II型胶原酶（美国Gibco公司）；甲苯胺蓝染色液、普通二抗、绿色荧光二抗（赛维尔生物科技有限公司）；蛋白BCA定量试剂盒、细胞衰老 β -半乳糖苷酶染色试剂盒、SDS-PAGE凝胶、ECL显色液（上海碧云天生物技术有限公司）。

1.2 实验方法

1.2.1 原代软骨细胞提取

颈椎脱臼法处死乳鼠，用75%乙醇浸泡30min。在超净工作台内分离并剪碎膝关节软骨呈1mm直径大小的碎片，37℃环境下采用胰酶（0.25%）和II型胶原酶（0.25%）序贯消化6~8h，1700rpm离心5min；10%FBS配置的DMEM/F12完全培养基重悬细胞沉淀，转移至CO₂细胞培养箱中培养，使用1~2代软骨细胞进行后续实验。

1.2.2 CCK8细胞毒性检测

软骨细胞以1万个/孔接种到96孔板，细胞汇聚达80%左右时，分别将浓度为1、10、20 μ M的IRAK4-IN-1溶液加入对应的96孔板中，每组浓度设置6个重复孔，干预24h后，弃去培养基，每孔加入100 μ L稀释后的CCK8溶液，细胞培养箱中避光放置30min，使用酶标仪检测490nm处

检测各组每孔的吸光度（OD）值。计算细胞活力：细胞活力（%）=[OD（IRAK4-IN-1）-OD（DMEM/F12）]/[OD（对照组）-OD（DMEM/F12）] \times 100。

1.2.3 免疫荧光染色

细胞汇聚度达60%左右时，使用多聚甲醛固定细胞30min，随后使用Triton-100细胞膜打孔10min，使用II型胶原（Collagen 2, Col2）抗体孵育过夜，绿色荧光二抗结合，DAPI染色使细胞核着色后在荧光显微镜下观察。

1.2.4 甲苯胺蓝染色

细胞汇聚度达80%左右时，使用多聚甲醛固定细胞30min，加入甲苯胺蓝染色剂染色4h，去除染色液，PBS漂洗后于光学显微镜下观察细胞形态。

1.2.5 β 半乳糖苷酶染色

按照试剂盒说明去除培养基并用PBS漂洗后，加入染色固定液，室温固定15min；向每孔加入1mL染色工作液，37℃非CO₂环境下孵育过夜后普通光学显微镜下观察细胞中深蓝色斑点数量。

1.2.6 蛋白表达水平的免疫印记分析

IRAK4-IN-1预处理软骨细胞2h，随后根据不同的分组给予或不给予IL-1 β 的刺激，时间刺激分别为24h和0.5h。刺激结束后裂解细胞，低温高速离心机分离提取细胞总蛋白，BCA法测定蛋白浓度，制备电泳凝胶进行垂直电泳分离目标蛋白，蛋白转膜后使用一抗和二抗结合目的蛋白，使用ECL显色液显影目标蛋白iNOS、COX2、Col2、MMP13、ADAMTS5、P16、P65/NF- κ B、GAPDH蛋白的表达，利用Image J软件分析蛋白表达灰度值。

1.3 统计学方法

使用Graphpad 7.0对实验数据进行统计学分析和统计图的绘制，使用单因素方差分析（one-way ANOVA followed by Tukey's post-hoc test）方法进行统计分析，数据表示为均数 \pm 标准差。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SD乳鼠软骨细胞鉴定

细胞免疫荧光结果显示提取的细胞高表达Col2（见图2A），同时可在甲苯胺蓝染色中观察到软骨细胞汇聚达80%以上时见细胞成鹅卵石样排列（见图2B），以卵圆形为主要特征，细胞质呈现均一蓝染，说明所提取细胞为SD乳鼠软骨细胞。

2.2 IRAK4-IN-1对软骨细胞活力的影响

软骨细胞活力实验显示空白对照组（Control）的细胞活力和其余3组相比差异无统计学意义（P>0.05），说明1~20 μ M的IRAK4-IN-1溶液对软骨细胞的活力无明显影响（见图3）。

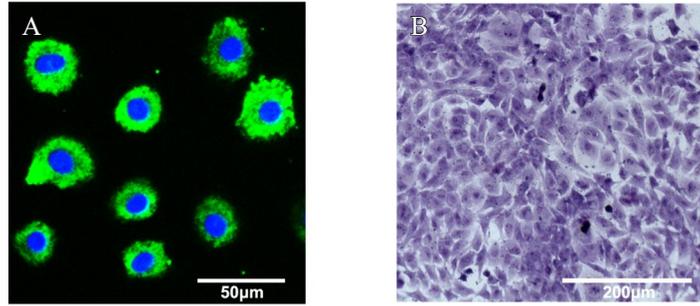


图2 SD乳鼠膝关节原代软骨细胞鉴定: A. Col2细胞免疫荧光染色 (×400); B. 甲苯胺蓝染色 (×200)

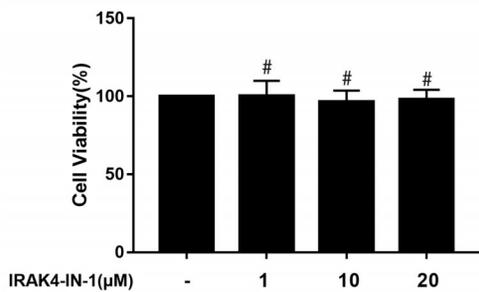


图3 CCK8法检测 IRAK4-IN-1 对SD乳鼠软骨细胞活力的影响
注: #表示与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.3 IRAK4-IN-1 对 IL-1β 刺激的软骨细胞中 iNOS 和 COX2 表达的影响

单独使用 IL-1β 刺激软骨细胞 24 h 后, 可观察到诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric-oxide synthase, iNOS) 和 COX2 这两个关键炎症介质在蛋白表达水平上的升高 (见图 4A)。在 IRAK4-IN-1 处理软骨细胞后, 1、5 和 10 μM 浓度组中 iNOS 的表达均出现了不同程度的下调 (见图 4A、B), Cox2 蛋白的表达仅在 10 μM 浓度组中显著下调 (见图 4A、C)。以上结果表明 IRAK4-IN-1 可抑制 IL-1β 刺激的软骨细胞中炎症介质的表达。

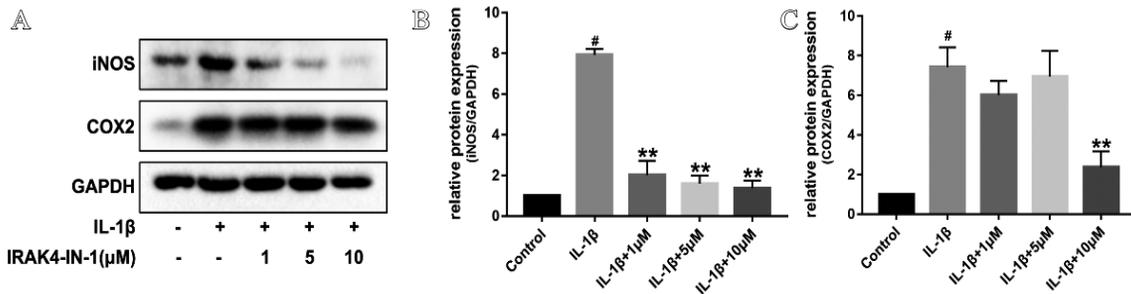


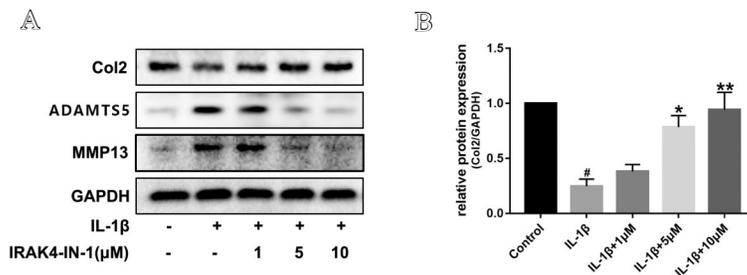
图4 蛋白免疫印迹法检测 IRAK4-IN-1 对炎症软骨细胞中炎症因子蛋白表达的影响: A. 炎症相关因子蛋白免疫印迹结果; B. iNOS 蛋白表达情况; C. Cox2 蛋白表达情况

注: #表示与对照组比较, $P<0.05$; *表示与 IL-1β 组比较, $P<0.05$; **表示与 IL-1β 组比较, $P<0.01$; ***表示与 IL-1β 组比较, $P<0.001$ 。

2.4 IRAK4-IN-1 对炎症软骨细胞中细胞外基质降解酶表达的影响

IL-1β 单独刺激软骨细胞 24 h 后, 可观察到 IL-1β 组的 MMP13 和聚蛋白多糖酶 5 (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 5, ADAMTS5) 的显著高表达

(见图 5A), 以及 Col2 表达的显著下调 ($P<0.05$) (见图 5A、B)。在加入 IRAK4-IN-1 干预后, 可观察到 5 μM 和 10 μM 干预组中 MMP13 和 ADAMTS5 表达明显受抑制 (见图 5C、D), 而 Col2 的表达明显恢复。上述结果表明 IRAK4-IN-1 具有较好的抑制分解代谢的作用。



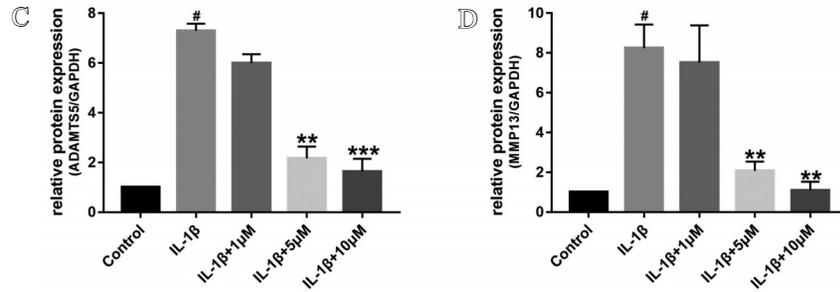


图5 IRAK4-IN-1对炎症软骨细胞合成代谢与分解代谢相关蛋白表达的影响：A. 软骨细胞合成代谢和分解代谢相关蛋白的蛋白免疫印迹结果；B. Col2蛋白表达情况；C. ADAMTS5蛋白表达情况；D. MMP13蛋白表达情况

注：#表示与对照组比较， $P < 0.05$ ；*表示与IL-1β组比较， $P < 0.05$ ；**表示与IL-1β组比较， $P < 0.01$ ；***表示与IL-1β组比较， $P < 0.001$ 。

2.5 IRAK4-IN-1对炎症软骨细胞衰老表型的影响

图5A中可见P16在炎症刺激下的软骨细胞中高表达，同时衰老相关活性酶-β半乳糖苷酶也表达活跃（见图6C）。使用IRAK4-IN-1预处理2 h后，IL-1β持续干预24 h后，可观察到IRAK4-IN-1在5 μM和10 μM可显著抑制P16的表达和β-半乳糖苷酶的活性（见图6B、D）。

2.6 IRAK4-IN-1对炎症软骨细胞中P65/NF-κB通路的影响

IL-1β刺激软骨细胞0.5 h后，P-P65的表达明显增加（见图7A），IRAK4-IN-1预处理后，包括1 μM、5 μM及10 μM在内的三组浓度均可显著下调P65的磷酸化水平，表明P65/NF-κB通路的激活受到显著抑制（见图7B）。

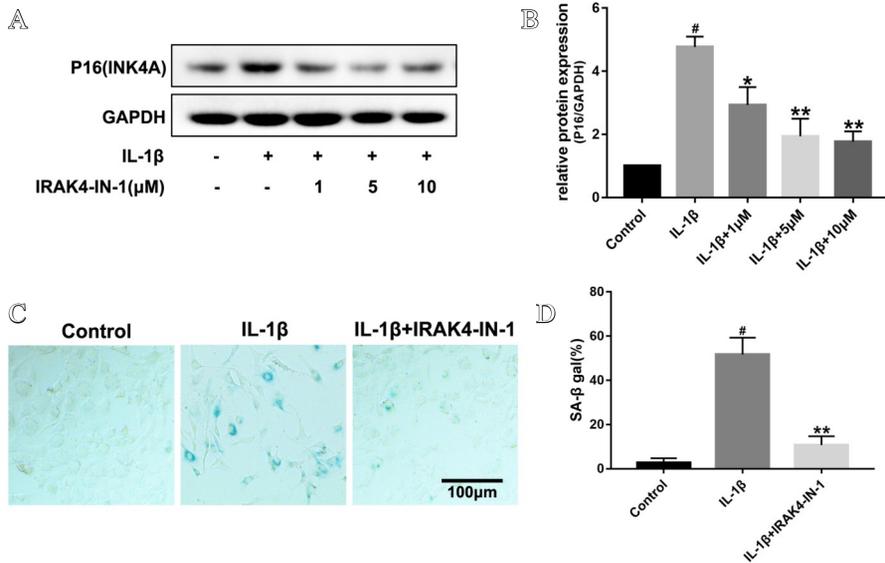


图6 IRAK4-IN-1对炎症软骨细胞P16蛋白和β-半乳糖苷酶的影响：A. 衰老标志物P16的蛋白免疫印记结果；B. P16蛋白表达情况；C. 软骨细胞β-半乳糖苷酶染色（×200）；D. β-半乳糖苷酶阳性软骨细胞比例

注：#表示与对照组比较， $P < 0.05$ ；*表示与IL-1β组比较， $P < 0.05$ ；**表示与IL-1β组比较， $P < 0.01$ ；***表示与IL-1β组比较， $P < 0.001$ 。

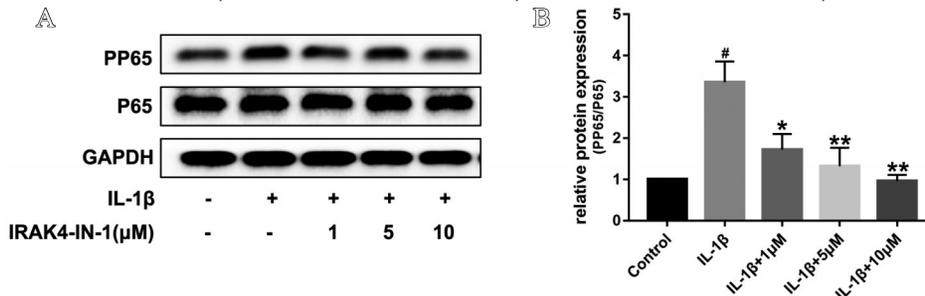


图7 IRAK4-IN-1对P65/NF-κB通路在蛋白水平的影响：A. P65/NF-κB的蛋白免疫印记结果；B. P65/NF-κB蛋白表达情况

注：#表示与对照组比较， $P < 0.05$ ；*表示与IL-1β组比较， $P < 0.05$ ；**表示与IL-1β组比较， $P < 0.01$ ；***表示与IL-1β组比较， $P < 0.001$ 。

3 讨论

炎症是OA的发病机制之一，其所伴随的疼痛、关节肿胀、积液严重影响着患者的生活质量^[7]，因此控制或有效降低全身及局部炎症反应是OA治疗的关键策略之一，关节腔内关键炎症因子IL-1 β 可促进iNOS等炎症介质的表达，促进NO的产生，从而进一步加剧局部的炎症，加重软骨退变^[8]，而抑制IL-1 β 等关键炎症因子的相关干预措施在OA的临床前和临床研究中取得了较大的进展^[9]。一项包括英国、美国及瑞士等多个国家在内的多中心随机双盲临床研究表明，抑制IL-1 β 可降低关节置换的发生率，减轻患者和社会的医疗负担^[10]，较好地改善OA患者的关节功能，减轻软骨退变^[11]。IRAK4作为IL-1 β 的重要配体，在介导炎症发生过程中发挥着关键作用，而IRAK4-IN-1作为IRAK4的选择性抑制剂，在多种炎症模型和疾病中发挥着较好的抗炎作用^[12]。本研究表明使用IRAK4-IN-1可显著抑制IL-1 β 诱导的软骨细胞中炎症因子iNOS和Cox2表达的上调，而Cox2与关节疼痛的产生密切相关，但是关于IRAK4-IN-1在缓解疼痛等临床症状上所发挥的作用，还需要包括动物实验在内的相关实验来进一步阐明。

合成代谢和分解代谢之间的平衡稳态是软骨组织结构和功能稳态的重要保证，而基质降解酶的过多产生可导致合成与分解代谢的失衡，促进软骨退变^[13]。基质降解酶MMP13可同时降解Col2和聚蛋白聚糖，ADAMTS5则是靶向降解聚蛋白聚糖，进而导致细胞外基质的降解和加速软骨的磨损。IL-1 β 诱导的炎症软骨细胞高表达MMP13及ADAMTS5等基质降解酶，使用IL-1 β 拮抗剂可有效抑制上述基质降解酶的表达，延缓软骨退变^[14]。本研究表明IRAK4-IN-1既可以抑制分解代谢，又可以促进合成代谢的恢复，为抑制IL-1 β 可抑制炎症软骨细胞分解代谢表型的相关研究提供了有力的证据。

软骨细胞衰老是软骨退变的重要病理变化之一，全身性的炎症状态，会诱导活性氧的过度产生及氧化应激，促进软骨细胞衰老^[15]。软骨细胞衰老相关分泌表型也是软骨衰老的重要标志，可表现为 β 半乳糖苷酶和P16表达的升高，同时还伴随炎症因子、基质降解酶表达的升高^[16]。研究表明通过基因沉默或特定抑制剂靶向炎症和衰老标志蛋白可有效改善软骨细胞衰老状态，抑制衰老分泌相关表型，延缓软骨退变^[17]。本研究显示，IRAK4-IN-1可显著抑制P16和 β 半乳糖苷酶的表达及活性。IRAK4与炎症密切相关，而炎症又是诱导衰老的重要因素，因此笔者推测IRAK4-IN-1的抗衰老作用可能是通过抑制炎症而间接发挥作用的。

炎症相关信号通路在OA软骨退变中发挥着放大有害

刺激的作用。NF- κ B作为OA炎症反应的关键通路之一，在炎症因子的分泌和信号转导过程中发挥重要作用^[18]。大量研究结果证实IL-1 β 可显著激活NF- κ B通路，进而促进炎症因子和基质降解酶的大量产生，引发软骨基质的降解和软骨退变^[19]，而抑制NF- κ B通路可有效地抑制IL-1 β 诱导的相关炎症表型^[20]。IRAK4已被证明可通过引起IRAK1磷酸化，从而与肿瘤坏死因子受体相关因子6（TNF receptor associated factor 6, TRAF6）形成复合物，通过与转化生长激酶因子1相互作用、磷酸化，促进P65入核，激活NF- κ B途径的炎症相关基因转录^[21]。陈志伟等^[22]报道称沉默IRAK4可显著降低TRAF6、kappa B抑制因子激酶（inhibitor of kappa B kinase, IKK）及NF- κ B的表达，从而抑制OA滑膜炎的发生与发展。本研究表明使用IRAK4-IN-1可显著降低IL-1 β 诱导的NF- κ B通路的激活，同时抑制炎症和分解代谢相关表型，而NF- κ B已被较多研究证实与炎症和分解代谢表型密切相关，因此笔者推测IRAK4-IN-1可能是通过抑制NF- κ B通路的激活发挥相关的炎症抑制作用。

IRAK4与炎症、分解代谢、衰老密切相关，本实验结果表明抑制IRAK4后可以发挥良好的抗炎、抑制分解代谢和衰老表型的作用，而这些炎症相关表型与NF- κ B通路密切相关，笔者推测IRAK4-IN-1可能是通过抑制P65/NF- κ B通路发挥炎症调控作用，但是当前实验结论局限于体外实验，还需要进一步的相关实验（如动物实验等）阐明IRAK4在OA软骨退变中的作用及IRAK4-IN-1的具体保护机制。

参考文献

- [1] Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1789-1858.
- [2] Herrero-Beaumont G, Pérez-Baos S, Sánchez-Pernaute O, et al. Targeting chronic innate inflammatory pathways, the main road to prevention of osteoarthritis progression[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 165: 24-32.
- [3] Blaney Davidson EN, van Caam AP, van der Kraan PM. Osteoarthritis year in review 2016: Biology[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(2): 175-180.
- [4] Zheng L, Zhang Z, Sheng P, et al. The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 66: 101249.
- [5] Zarrin AA, Bao K, Lupardus P, et al. Kinase inhibition in autoimmunity and inflammation[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(1): 39-63.
- [6] Seganish WM, Fischmann TO, Sherborne B, et al. Discovery and structure enabled synthesis of 2, 6-diaminopyrimidin-4-one IRAK4 inhibitors[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2015, 6(8): 942-947.
- [7] Kloppenburg M, Berenbaum F. Osteoarthritis year in review 2019: Epidemiology and therapy[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(3): 242-248.

- [8] 韦卓, 袁冰, 马琴, 等. 玻璃酸钠对兔关节炎早期 iNOS 炎症途径及炎性细胞因子表达影响的实验研究[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2017, 14(4): 15-20.
- [9] Quicke JG, Conaghan PG, Corp N, et al. Osteoarthritis year in review 2021: Epidemiology & therapy[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(2): 196-206.
- [10] Schieker M, Conaghan PG, Mindeholm L, et al. Effects of interleukin-1 β Inhibition on incident hip and knee replacement: Exploratory analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Ann Intern Med, 2020, 173(7): 509-515.
- [11] Auw Yang KG, Raijmakers NJ, van Arkel ER, et al. Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2008, 16(4): 498-505.
- [12] Winkler A, Sun W, De S, et al. The interleukin-1 receptor-associated kinase 4 inhibitor PF-06650833 blocks inflammation in preclinical models of rheumatic disease and in humans enrolled in a randomized clinical trial [J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(12): 2206-2218.
- [13] Mueller MB, Tuan RS. Anabolic/Catabolic balance in pathogenesis of osteoarthritis: Identifying molecular targets[J]. PM R, 2011, 3(6 Suppl 1): S3-S11.
- [14] Lane N, Felson D. A promising treatment for osteoarthritis?[J]. Ann Intern Med, 2020, 173(7): 580-581.
- [15] Rezuş E, Cardoneanu A, Burlui A, et al. The link between inflammaging and degenerative joint diseases[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(3): 614.
- [16] Greene MA, Loeser RF. Aging-related inflammation in osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23(11): 1966-1971.
- [17] Jurk D, Wilson C, Passos JF, et al. Chronic inflammation induces telomere dysfunction and accelerates ageing in mice[J]. Nat Commun, 2014, 5(1): 4172.
- [18] Yang DW, Qian GB, Jiang MJ, et al. Inhibition of microRNA-495 suppresses chondrocyte apoptosis through activation of the NF-kappaB signaling pathway by regulating CCL4 in osteoarthritis[J]. Gene Therapy, 2019, 26(6): 217-229.
- [19] Saklatvala J. Inflammatory signaling in cartilage: MAPK and NF-kappa B pathways in chondrocytes and the use of inhibitors for research into pathogenesis and therapy of osteoarthritis[J]. Current Drug Targets, 2007, 8(2): 305-313.
- [20] Olivetto E, Otero M, Marcu KB, et al. Pathophysiology of osteoarthritis: Canonical NF-kappaB/IKKbeta-dependent and kinase-independent effects of IKKalpha in cartilage degradation and chondrocyte differentiation[J]. RMD Open, 2015, 1(Suppl 1): e000061.
- [21] Emmerich CH, Ordureau A, Strickson S, et al. Activation of the canonical IKK complex by K63/M1-linked hybrid ubiquitin chains[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(38): 15247-15252.
- [22] Li M, Li H, Ran X, et al. Effects of adenovirus-mediated knockdown of IRAK4 on synovitis in the osteoarthritis rabbit model[J]. Arthritis Res Ther, 2021, 23(1): 294.
- [作者简介] 徐滔(1968-)女, 本科。研究方向: 骨关节运动、创伤数据统计分析。
*【通信作者】张明焯(1982-)男, 本科, 主任医师。研究方向: 骨关节运动、创伤。
(收稿日期: 2022-04-15)
- 本文引用格式:
徐滔, 张明焯. IRAK4-IN-1 对 SD 大鼠炎症软骨细胞炎症和衰老表型的影响[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2022, 19(6): 15-20.

上接第 14 页

- [10] 刘小勇, 刘显东, 杨惠林, 等. 记忆合金椎体矫形复位器在不同椎体骨折模型的实验[J]. 中华实验外科杂志, 2008, 25(1): 92-94.
- [11] 刘小勇, 杨惠林, 罗宗平, 等. 不同可扩张椎体支架(EVS)的生物力学初步测试[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2015, 12(4): 1-5.
- [12] 刘小勇, 杨惠林, 罗宗平, 等. 椎体解剖与 EVS 的曲变差分析的意义[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2015, 10(2): 12-16.
- [13] Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(8): 807-819.
- [14] Shraim MA, Alarie HM, Hall LM, et al. Systematic review and synthesis of mechanism—Based classification systems for pain experienced in the musculoskeletal system[J]. Clin J Pain, 2020, 36(10): 793-812.
- [15] Ender SA, Wetterau E, Ender M, et al. Percutaneous stabilization system Osseofix[®] for treatment of osteoporotic vertebral compression fracture—Clinical and radiological results after 12 months[J]. PLoS One, 2013, 26, 8(6): e65119.
- [16] Ender SA, Gradl G, Ender M, et al. Osseofix[®] system for percutaneous stabilization of osteoporotic and tumorous vertebral compression fractures—Clinical and radiological results after 12 months[J]. Rofo, 2014, 186(4): 380-387.
- [17] Eschler A, Ender SA, Ulmar B, et al. Cementless fixation of osteoporotic VCFs using titanium mesh implants (OsseoFix): Preliminary results[J]. Biomed Res Int, 2014 (2014): 1-8.
- [18] Ender SA, Eschler A, Ender M, et al. Fracture care using percutaneously applied titanium mesh cages (OsseoFix[®]) for unstable osteoporotic thoracolumbar burst fractures is able to reduce cement associated complications—results after 12 months[J]. J Orthop Surg Res, 2015, 10: 175-181.
- [作者简介] 刘小勇(1972-)男, 博士, 主任医师。研究方向: 脊柱退变与骨折、创伤、微创、骨材料。
(收稿日期: 2021-12-13)
- 本文引用格式:
刘小勇, 张文, 杨惠林, 等. 结构差异对记忆合金可扩张椎体支架生物力学的影响[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2022, 19(6): 9-14, 20