

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2013.06.001

·专题·

膝关节创伤后炎性细胞因子变化的研究现状

王飞, 刘克敏

[摘要] 膝关节创伤后周围组织, 包括关节囊、滑膜、关节软骨、半月板等, 均能产生炎症介质, 这就提示膝关节创伤后疼痛及僵直与其局部的炎症反应及炎性细胞因子有关。这些炎性细胞因子中有促进和加速炎症反应的因子如肿瘤坏死因子、白细胞介素-1、白细胞介素-2、白细胞介素-6、环氧酶等。本文介绍膝关节创伤后周围组织部分炎性细胞因子的研究现状, 分析目前研究存在的不足, 为进一步研究奠定基础。

[关键词] 创伤后膝关节; 炎性细胞因子; 肌肉细胞; 综述

Advance in Inflammatory Cytokines in Post-traumatic Knee (review) WANG Fei, LIU Ke-min. Capital Medical University School of Rehabilitation Medicine, Department of Orthopedic Surgery, Beijing Bo'ai Hospital, China Rehabilitation Research Center, Beijing 100068, China

Abstract: Tissues around the post-traumatic knee, including the capsule, synovial, articular cartilage, meniscus, etc., can produce inflammatory mediators. This suggested that post-traumatic knee pain and stiffness are related with local inflammation and inflammatory cytokines. These inflammatory cytokines included the inflammatory response factor of advancement and acceleration, such as tumor necrosis factor, interleukin-1, interleukin-2, interleukin-6, cyclooxygenase, etc. This article reviewed the researches about some inflammatory cytokines surrounding tissue of post-traumatic knee, analyzed current research shortcomings, and established the foundation for further study.

Key words: post-traumatic knee; inflammatory cytokines; muscle cells; review

[中图分类号] R684.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2013)06-0501-04

[本文著录格式] 王飞, 刘克敏. 膝关节创伤后炎性细胞因子变化的研究现状[J]. 中国康复理论与实践, 2013, 19(6): 501-504.

近年来, 随着分子生物学及其相关学科的迅速发展以及细胞因子研究的深入, 炎性细胞因子在膝关节创伤后造成疼痛及僵直的作用越来越受到重视。大量研究表明, 膝关节创伤后周围组织, 包括关节囊、滑膜、关节软骨、半月板等, 均能产生炎症介质, 这就提示膝关节创伤后疼痛及僵直与其局部的炎症反应及炎性细胞因子有关。在膝关节创伤后, 炎性细胞因子的存在是僵直的原因还是结果, 目前还不清楚。最有可能的解释是炎性细胞因子可能是通过自分泌或旁分泌的方式作用于膝关节周围, 通过改变其生物行为和(或)产生病理效应, 从而参与僵直的形成。而膝关节创伤后的细胞生物学行为改变后, 可产生各种炎性细胞因子诱导并引起膝关节僵直。膝关节疼痛和(或)僵直发生后, 在康复治疗过程中又反过来刺激各种炎性因子的产生及变化。两者相互促进, 互为因果。

这些炎性细胞因子中有促进和加速炎症反应的因子如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、环氧酶(cyclooxygenase, Cox)等。下面对各种炎性细胞因子近年的研究进行综述。

1 白细胞介素(interleukin, IL)

白细胞介素简称白介素, 是由多种细胞产生并作用于多种细胞的一类细胞因子。它和血细胞生长因子同属细胞因子。两者相互协调, 相互作用, 共同完成造血和免疫调节功能。IL在传递信息, 激活与调节免疫细胞, 介导T、B细胞活化、增殖

与分化在炎症反应中起重要作用。目前已发现了35个IL, 分别命名为, IL-1~IL-35。而在膝关节创伤后的研究中主要集中在IL-1、IL-2和IL-6。

1.1 白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)

IL-1是单核细胞产生的多肽, 血管内皮细胞、大小胶质细胞、星形细胞、巨噬细胞和T淋巴细胞均能产生IL-1。Clausen等用凝胶过滤的化学分析和高效液相阴离子交换色谱法研究发现, 血管内皮细胞释放IL-1, 当加到培养中的巨噬细胞内时, 可增加细胞数5~7倍^[1]。Karaoğlu等研究发现, IL-1可影响下丘脑-垂体-肾上腺皮质激素的释放, 多种神经递质如5-羟色胺、去甲肾上腺素、多巴胺、乙酰胆碱、氨基酸、促肾上腺素释放因子、促甲状腺激素释放激素及阿片肽等的作用均与IL-1有关^[2]。IL-1还参与宿主防御, 参与免疫反应, 炎症、发热、急性期蛋白质合成, 全身或局部诱发的IL-1可有力地启动、加强、延长创伤后疾病应激状态的炎症反应, 与IL-1相应的血管内皮细胞功能的改变可使白细胞渗到炎症区^[3-4]。此外, IL-1能够刺激星形细胞和胶质细胞的激活和增生, 介导星形细胞表面干扰介导的Ⅱ类主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)抗原的调节, 刺激星形细胞分泌IL-6, 使星形细胞扩增, 胶质细胞溶解^[5-6]。

IL-1还是重要的炎性介质之一, 也是一种热原质成分^[7], 具有致热和介导炎症的作用, 主要在细胞免疫激活中发挥调节作用。IL-1受各种刺激因子(包括抗原、内毒素、细菌及病毒

作者单位: 1.首都医科大学康复医学院, 北京市 100068; 2.中国康复研究中心北京博爱医院骨科, 北京市 100068。作者简介: 王飞(1978-), 男, 北京市人, 硕士, 主治医师, 主要研究方向: 四肢骨折与骨关节康复。通讯作者: 刘克敏, 主任医师, 硕士生导师。

等)所诱导,在急性和慢性炎症的致病过程发挥重要作用^[8]。IL-1 升高在某些自身免疫性炎症反应,如类风湿性关节炎时,IL-1 参与了关节滑膜、软骨的病理损伤过程,在多种关节炎^[9](包括创伤性关节炎、骨性关节炎、色素绒毛结节性滑膜炎等)的关节液中可测出高水平 IL-1。监测 IL-1 的释放有助于了解机体的免疫调节能力,可为疾病的诊断、疗效观察及预后判断等提供一项可靠依据。

近年来研究发现,IL-1 在早期膝关节创伤后的病理过程中占有重要的地位。IL-1 可通过诱导基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)的表达,引起蛋白多糖的降解。Ross 等发现,IL-1 可以通过影响 MMPs 的生物活性以及抑制基质中蛋白多糖的合成而导致创伤后关节软骨退变的发生,而且这种作用呈现明显的时间和浓度依赖性^[10]。Wassilew 等发现 IL-1 能促使滑膜细胞产生的前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)和磷脂酶 A2(phospholipase A2, PLA2)增加,且分泌量呈剂量依赖性增加,而后两者同时诱导酪蛋白酶(casein)mRNA 的产生,减少创伤后早期膝关节滑膜中总的蛋白多糖含量,从而导致关节滑膜萎缩、退变加剧^[11]。

1.2 白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)

IL-2 原称 T 细胞生长因子,是最为重要的淋巴因子之一,在机体复杂免疫网络中起中心调节作用,它能诱导和激活机体多种免疫细胞发挥效应。因此,IL-2 在机体免疫应答、免疫调节和抗肿瘤免疫中具有重要作用。IL-2 的产生或表达异常与临床多种疾病有密切关系^[12]。通过测定人外周血、尿液中 IL-2 水平,或激活淋巴细胞上清液中 IL-2 水平,可为疾病的早期诊断、预后及疗效观察提供可靠数据。IL-2 低下在多种原发性免疫缺陷病和继发性免疫缺陷病时均可伴有产生 IL-2 水平和表达 IL-2 膜受体的能力显著降低,如类风湿性关节炎^[13-14]、红斑狼疮、麻风病、艾滋病等。Vangness 等在分子基础水平研究骨性关节炎时发现,骨关节炎患者滑膜中 IL-2 表达水平较正常膝关节滑膜明显升高^[15]。Cuellar 等还发现,在膝关节创伤后早期,即使半月板仍然完好,在半月板中的 IL-2 表达水平仍然明显高于正常膝关节半月板,并且与疼痛及僵直形成有密切关系^[16]。

1.3 白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)

IL-6 是一种来源广泛的细胞因子,它可被多种淋巴细胞和非淋巴细胞自发地或在各种因素刺激下产生。IL-6 是细胞因子网络中一种多效应的细胞因子^[17],对多种细胞的生长、分化及其基因表达都有影响。IL-6 还是重要的炎症促进剂,可刺激炎症细胞聚集,激活和炎症介质的释放,促进膝关节创伤后疼痛及早期僵直形成的验证过程^[16]。Huebner 等在兔膝关节创伤后早期僵直形成的过程中研究发现,IL-6、IL-1 β 、TNF- α 在关节囊挛缩过程中含量相应增加,提示炎症细胞因子可能在关节僵直的形成和发展中起重要作用^[18]。Sui 和 Lee 等对正常和膝关节创伤后早期的关节软骨组织分别进行体外培养,结果发现,创伤后早期的膝关节关节软骨组织培养液中 IL-6 含量远远高于正常的膝关节关节软骨组织,提示 IL-6 可能参与了膝关节创伤后早期僵直形成的过程^[19]。Lin 等同样认为,IL-6 可能通过调节免疫细胞的功能而促进膝关节创伤后早期的自身免疫反应,从

而加剧膝关节创伤后僵直形成过程^[20]。还有研究认为,在膝关节创伤后早期,僵直形成的病理过程中有自身免疫反应机制参与^[21]。总之,IL-6 在膝关节创伤后早期僵直形成过程中的作用是多方面的,具体作用机制还有待于进一步深入研究。

2 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)

19 世纪末人们发现,某些肿瘤患者感染细菌或注射细菌毒素混合物后,肿瘤会缩小。当时人们认为是细菌内毒素所导致的效应。1975 年, Carswell 及其同事发现,感染卡介苗的小鼠用内毒素处理后,其血清中含有一种具有内毒素样能使肿瘤坏死的物质,称其为肿瘤坏死因子^[22]。1985 年 Shalaby 把巨噬细胞产生的肿瘤坏死因子命名为 TNF- α ,把 T 淋巴细胞产生的淋巴毒素(lymph toxin, LT)命名为 TNF- β ^[23]。TNF- α 又称恶质素。

TNF 不仅是一种抗肿瘤炎症性细胞因子,还是一种真正的多效因子,具有多种生物学效应。TNF 可直接作用于 T 细胞、B 细胞、M ϕ 、NK 细胞等效应细胞,在细胞分子水平上发挥作用。TNF 主要由巨噬细胞和单核细胞产生。Ng 已发现, TNF 可对众多的组织器官产生生物效应,是体内细胞因子网络中重要的多功能物质^[24]。Kaye 等同样认为, TNF 具有多种生物效应,主要是介导抗肿瘤及调节机体的免疫功能,也是炎症反应介质之一,参与炎症病变的多方面病理变化^[25]。有研究证明,风湿性关节炎患者的膝关节滑膜中有大量 TNF 存在^[26]。还有研究证明,在严重创伤后、脓毒败血症、感染性肺炎等严重致命性疾病时,血清中 TNF 含量明显增高^[27]。细菌、疟疾抗原、病毒感染均可诱导 TNF 产生, TNF 又反过来具有抗细菌、抗病毒、抗疟疾的作用。TNF 还是内源性热原质,引起发热,并诱导创伤急性期蛋白的合成^[28]。TNF 引起发热可能是通过直接刺激下丘脑体温调节中枢和刺激巨噬细胞释放 IL-1 而引起,还可通过 IL-1、TNF- α 刺激其它细胞产生 IL-6。TNF 在体外还可刺激骨质破坏和再吸收,抑制新骨形成^[29]。将重组 TNF 加入体外骨培养物可使多核的破骨细胞数增加,矿化的骨质质量下降,骨胶原(骨质的主要成分)合成抑制。TNF 刺激骨吸收是通过诱导成骨细胞产生一种可溶性因子完成的。

TNF- α 是一种单核因子,主要由激活的单核细胞和巨噬细胞产生,中性粒细胞、淋巴激活杀伤细胞(lymphocyte activated killer cells, LAK)、星状细胞、内皮细胞、平滑肌细胞亦可产生 TNF- α 。近期研究认为, TNF- α 主要有以下作用:可以上调基质金属蛋白酶的活性和基因表达;能刺激产生其他炎症性细胞因子,如 IL-1、IL-6、IL-8 和 PGE2 等;能刺激细胞迁徙,改变内皮细胞的通透性;能降低基质中胶原和蛋白多糖的合成;能刺激机体产生炎症反应^[30]。Fiocco 应用单克隆抗 TNF- α 抗体对膝关节创伤后早期关节滑膜组织进行检测,结果发现,早期僵直的膝关节滑膜细胞中存在 TNF- α ,并证明创伤早期僵直膝关节所释放的 TNF- α 可启动一系列神经病理变化^[31]。Woodell-May 通过对比 TNF- α 与 IL-1 β 在蛋白水平,细胞因子的降解和基因受体方面面对人正常和膝关节创伤后的关节软骨细胞的影响,发现在同一刺激水平时, TNF- α 并不能诱导 MMPs 的表达,但是它可以使 IL-1 β 的表达增多,从而说明 TNF- α 可能是膝关节创伤后早期僵直中重要的启动因素^[32]。

但是,关于创伤后僵直膝关节周围肌肉组织中 TNF- α 的来

源和及其机制,目前仍未明了。有研究认为,在大鼠创伤后膝关节僵直的形成过程中,肌肉细胞就开始产生 TNF- α 和 IL-1 等炎性细胞因子,而这些炎性细胞因子可以从细胞内迁移到细胞外,导致创伤后僵直膝关节周围肌肉组织巨噬细胞集聚,由于集聚的巨噬细胞具有强大的吞噬功能及其释放的基质金属蛋白酶的作用,病变的肌肉组织可逐渐萎缩^[33]。Orita 和 Koshi 等认为, TNF- α 可能参与并促进创伤后膝关节僵直的发生、发展过程,在创伤后膝关节僵直的发病机制中发挥重要的作用^[34]。

3 环氧化酶(cyclooxygenase, Cox)

Cox 是前列腺素(prostaglandin, PG)合成所必须的酶,也是 PG 合成初始步骤中的关键性限速酶。又称环氧化物水化酶。全称为环氧化物水解酶,其作用是催化醚水解,专一作用于醚键。该酶可催化各种环氧化物和芳烃氧化物水解。Cox 有两种同工酶: Cox-1 和 Cox-2。

3.1 Cox-1

Cox-1 为结构型,被称为要素酶或管家酶,主要存在于血管、胃、肾等组织中^[35]。国内、外学者普遍认为, Cox-1 产生的 PG 参与机体正常生理过程和保护功能,如维持胃肠黏膜完整性、调节血小板功能和肾血流^[36-37]。现已证明, Cox-1 不仅参与炎症并有加重炎症的作用^[38]。

3.2 Cox-2

Cox-2 为诱导型,是经刺激迅速产生的诱导酶,即由各种损伤性化学、物理和生物因子诱导其产生,进而催化 PG 合成参与炎症反应^[39]。Gierse 等认为, Cox-2 似乎主要参与早期炎症,而在慢性炎症阶段反而有抗炎作用^[40]。有研究发现,在梗死的心肌内皮细胞、肌细胞和扩张性心肌病纤维化的心肌细胞中均发现 Cox-2 表达增加^[41]。有学者认为,内皮细胞诱导的 Cox-2 增加,可能是一种防护创伤后损伤的补偿机制,对肌肉细胞可能有保护作用^[42]。

Crofford 将 Cox 归纳为: Cox-1 作为生理性酶具有保护黏膜、激活血小板及维持肾功能的作用,并参与巨噬细胞分化^[43-44]。而 Cox-2 除在诱导下作为病理性酶引起炎症、疼痛、发热和异常调节外,还参与组织修复,维持脑、肾、心、肺等器官的生理功能。另外,该酶对慢性炎症有抗炎作用。

4 总结

炎性细胞因子在创伤后早期膝关节僵直的形成过程中起着重要作用,其含量增加或减少会促进细胞外基质降解、促进膝关节周围的炎症反应,最终导致膝关节僵直及相关症状的发生。虽然,近年来对炎症细胞因子的研究越来越深入,并可以应用炎性细胞因子的作用来解释一些临床征象,但这些炎性细胞因子作用机制非常复杂,来源与作用方式仍无法完全解释。目前对膝关节关节炎的研究主要集中于骨性关节炎、类风湿性关节炎和创伤后关节炎早期阶段。没有对膝关节创伤后僵直及康复治疗过程中的中、长期炎性细胞因子表达变化加以研究。并且,目前研究主要关注于关节软骨细胞、滑膜组织及关节囊内的变化,没有对关节周围肌肉组织变化的系统研究。因此,创伤后膝关节僵直在康复训练过程中,周围肌肉组织的炎性细胞因子的变化规律需要进一步研究。

[参考文献]

- [1] Clausen F, Hånell A, Israelsson C, et al. Neutralization of interleukin-1 β reduces cerebral edema and tissue loss and improves late cognitive outcome following traumatic brain injury in mice [J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 34(1): 110-123.
- [2] Karaoğlu A, Akdemir O, Cınar N, et al. Correlation between leptin and pro-inflammatory cytokines in cortical contusion injury model [J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2011, 17(4): 298-302.
- [3] Ralay Ranaivo H, Zunich SM, Choi N, et al. Mild stretch-induced injury increases susceptibility to interleukin-1 β -induced release of matrix metalloproteinase-9 from astrocytes [J]. *J Neurotrauma*, 2011, 28 (9): 1757-1766.
- [4] Sowa G, Coelho P, Vo N, et al. Determination of annulus fibrosis cell response to tensile strain as a function of duration, magnitude, and frequency [J]. *J Orthop Res*, 2011, 29(8): 1275-1283.
- [5] Bingham D, John CM, Panter SS, et al. Post-injury treatment with lipopolysaccharide or lipooligosaccharide protects rat neuronal and glial cell cultures [J]. *Brain Res Bull*, 2011, 85(6): 403-409.
- [6] Abd-El-Basset EM, Abd-El-Barr MM. Effect of interleukin-1 β on the expression of actin isoforms in cultured mouse astroglia [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2011, 294(1): 16-23.
- [7] Tsukamoto T, Antonic V, El Hajj II, et al. Novel model of peripheral tissue trauma-induced inflammation and gastrointestinal dysmotility [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23(4): 379-386, e164.
- [8] Catterall JB, Stabler TV, Flannery CR, et al. Changes in serum and synovial fluid biomarkers after acute injury [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(6): R229.
- [9] Spulber S, Schultzberg M. Connection between inflammatory processes and transmitter function-modulatory effects of interleukin-1 [J]. *Prog Neurobiol*, 2010, 90(2): 256-622.
- [10] Ross TN, Kisiday JD, Hess T, et al. Evaluation of the inflammatory response in experimentally induced synovitis in the horse: a comparison of recombinant equine interleukin-1 beta and lipopolysaccharide [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, 20 (12): 1583-1590.
- [11] Wassilew GI, Lehnigk U, Duda GN, et al. The expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in the synovial membranes of patients with osteoarthritis compared with traumatic knee disorders [J]. *Arthroscopy*, 2010, 26 (8): 1096-1104.
- [12] Guo M, Liu T, Guo JC, et al. Study on serum cytokine levels in posttraumatic stress disorder patients [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2012, 5(4): 323-325.
- [13] Yudoh K, Matsuno H, Nakazawa F, et al. Reduced expression of the regulatory CD4⁺ T cell subset is related to Th1/Th2 balance and disease severity in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43 (3): 617-627.
- [14] Hoy MD, Williams JL, Kirkham BW. Symmetrical synovial fluid cell cytokine messenger RNA expression in rheumatoid arthritis: analysis by reverse transcription/polymerase chain reaction [J]. *Br J Rheumatol*, 1997, 36(2): 170-173.
- [15] Vangsness CT Jr, Burke WS, Narvy SJ, et al. Human knee sy-

- novial fluid cytokines correlated with grade of knee osteoarthritis – a pilot study [J]. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 2011, 69(2): 122-127.
- [16] Cuellar JM, Scuderi GJ, Cuellar VG, et al. Diagnostic utility of cytokine biomarkers in the evaluation of acute knee pain [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2009, 91(10): 2313-2320.
- [17] Bonne O, Gill JM, Luckenbaugh DA, et al. Corticotropin-releasing factor, interleukin-6, brain-derived neurotrophic factor, insulin-like growth factor-1, and substance P in the cerebrospinal fluid of civilians with posttraumatic stress disorder before and after treatment with paroxetine [J]. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72(8): 1124-1128.
- [18] Huebner KD, Shrive NG, Frank CB. New surgical model of post-traumatic osteoarthritis: Isolated intra-articular bone injury in the rabbit [J]. *J Orthop Res*, 2013, 31(6): 914-920.
- [19] Sui Y, Lee JH, DiMicco MA, et al. Mechanical injury potentiates proteoglycan catabolism induced by interleukin-6 with soluble interleukin-6 receptor and tumor necrosis factor alpha in immature bovine and adult human articular cartilage [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(10): 2985-2996.
- [20] Lin MT, Yeh SL, Wu MS, et al. Impact of surgery on local and systemic responses of cytokines and adhesion molecules [J]. *Hepatology*, 2009, 56(94-95): 1341-1345.
- [21] Ley C, Ekman S, Elmén A, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor in synovial fluid from horses with carpal joint pathology [J]. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 2007, 54(7): 346-351.
- [22] Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1975, 72(9): 3666-3670.
- [23] Shalaby MR, Aggarwal BB, Rinderknecht E, et al. Activation of human polymorphonuclear neutrophil functions by interferon-gamma and tumor necrosis factors [J]. *J Immunol*, 1985, 135(3): 2069-2073.
- [24] Ng LG, Sutherland AP, Newton R, et al. B cell-activating factor belonging to the TNF family (BAFF)-R is the principal BAFF receptor facilitating BAFF costimulation of circulating T and B cells [J]. *J Immunol*, 2004, 173(2): 807-817.
- [25] Kaye AD, Hoover JM, Baluch AR. A contemporary review of multiple organ failure [J]. *Middle East J Anesthesiol*, 2005, 18(2): 273-292.
- [26] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Soto MJ, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008, 22(5): 847-861.
- [27] Sundberg E, Grundtman C, Af Klint E, et al. Systemic TNF blockade does not modulate synovial expression of the pro-inflammatory mediator HMGB1 in rheumatoid arthritis patients – a prospective clinical study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(2): R33.
- [28] Popa C, Netea MG, van Riel PL, et al. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk [J]. *J Lipid Res*, 2007, 48(4): 751-762.
- [29] Matsuno H, Yoshida K, Ochiai A, et al. Requirement of methotrexate in combination with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy for adequate suppression of osteoclast genesis in rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2007, 34(12): 2326-2333.
- [30] Straub RH, Härle P, Sarzi-Puttini P, et al. Tumor necrosis factor-neutralizing therapies improve altered hormone axes: an alternative mode of antiinflammatory action [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(7): 2039-2046.
- [31] Fiocco U, Sfriso P, Lunardi F, et al. Molecular pathways involved in synovial cell inflammation and tumoral proliferation in diffuse pigmented villonodular synovitis [J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(11): 780-784.
- [32] Woodell-May J, Matuska A, Oyster M, et al. Autologous protein solution inhibits MMP-13 production by IL-1 β and TNF α -stimulated human articular chondrocytes [J]. *J Orthop Res*, 2011, 29(9): 1320-1326.
- [33] Yabe Y, Hagiwara Y, Suda H, et al. Joint immobilization induced hypoxic and inflammatory conditions in rat knee joints [J]. *Connect Tissue Res*, 2010, 44(8): 1039-1046.
- [34] Orita S, Koshi T, Mitsuka T, et al. Associations between pro-inflammatory cytokines in the synovial fluid and radiographic grading and pain-related scores in 47 consecutive patients with osteoarthritis of the knee [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2011, 12: 144.
- [35] Lee Y, Rodriguez C, Dionne RA. The role of COX-2 in acute pain and the use of selective COX-2 inhibitors for acute pain relief [J]. *Curr Pharm Des*, 2005, 11(14): 1737-1755.
- [36] Luan Y, Xu W. The function of the selective inhibitors of cyclooxygenase 2 [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2006, 6(12): 1375-1381.
- [37] Paiotti AP, Artigiani Neto R, Forones NM, et al. Immunoexpression of cyclooxygenase-1 and -2 in ulcerative colitis [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2007, 40(7): 911-918.
- [38] Danilewicz M, Wagrowska-Danilewicz M. Analysis of renal immunoexpression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in lupus and nonlupus membranous glomerulopathy [J]. *Pol J Pathol*, 2007, 58(4): 221-226.
- [39] Boldarian NA, Pozharisskii KM, Vinokurov VL, et al. Prognostic significance of cyclooxygenase (COX-1 and COX-2) expression in endometrial carcinoma (clinical and immunohistochemical study) [J]. *Vopr Onkol*, 2008, 54(1): 40-46.
- [40] Gierse J, Nickols M, Leahy K, et al. Evaluation of COX-1/COX-2 selectivity and potency of a new class of COX-2 inhibitors [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 588(1): 93-98.
- [41] Wong SC, Fukuchi M, Melnyk P, et al. Induction of cyclooxygenase-2 and activation of nuclear factor-kappa B in myocardium of patients with congestive heart failure [J]. *Circulation*, 1998, 98(2): 100-103.
- [42] Crofford LJ. Clinical experience with specific COX-2 inhibitors in arthritis [J]. *Curr Pharm Des*, 2000, 6(17): 1725-1736.
- [43] Crofford LJ. COX-2 in synovial tissues [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 1999, 7(4): 406-408.
- [44] Crofford LJ. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions [J]. *J Rheumatol Suppl*, 1997, 49: 15-19.

(收稿日期: 2013-05-31)