

## 综述

白介素-1 $\beta$  诱导关节软骨细胞凋亡的分子机理贺牡丹<sup>1,2</sup> 王小平<sup>1\*</sup> 陈同生<sup>2</sup><sup>1</sup>暨南大学第一临床医学院麻醉科, 广州 510632; <sup>2</sup>华南师范大学激光生命科学教育部重点实验室; 广州 510631)

**摘要** 骨关节炎(OA)是一种退行性病变,表现为局限性、进行性关节软骨破坏及关节边缘骨赘形成,并伴有不同程度的滑膜炎症。软骨细胞是成熟关节软骨中唯一的细胞类型,它负责细胞外基质的合成和更新,并维持基质的完整。目前OA的发病机制尚不明确,但越来越多的研究发现致炎细胞因子白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )起着重要的作用。IL-1 $\beta$ 能诱导软骨细胞凋亡,其机制有一氧化氮(NO)、活性氧(ROS)和丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)等途径。IL-1 $\beta$ 也是OA病变进展中破坏软骨细胞代谢平衡的主要细胞因子之一。对IL-1 $\beta$ 诱导关节软骨细胞凋亡的分子机理的深入研究,将有助于新药的研发和骨关节炎的治疗。

**关键词** 骨关节炎; 软骨细胞; 凋亡; 白细胞介素-1 $\beta$

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是力学和生物学因素作用下导致软骨细胞、细胞外基质以及软骨下骨三者降解和合成正常耦联失衡的结果。OA的病因主要有细胞因子、自由基、一氧化氮和基质金属蛋白酶异常以及雌激素缺乏、创伤、骨质疏松和年龄老化等<sup>[1]</sup>,但是其具体机制尚不明确。虽然OA涉及到整个关节,但软骨细胞退行性病变是OA的前期特征性病理改变。在OA病变中发现有软骨细胞凋亡的特征性形态,如染色质凝聚、核碎片、细胞皱缩、凋亡小体等。因此,软骨细胞凋亡已被认为是关节软骨退行性改变的病理因素之一,是OA发病机制中的重要环节。

致炎细胞因子白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )在整个致炎以及软骨细胞凋亡过程中处于关键地位,是OA病因之一。体外培养及在体实验均表明患者的滑膜及软骨中均有较高水平的IL-1 $\beta$ 存在。IL-1 $\beta$ 主要是由活化的单核吞噬细胞产生,体外培养的正常软骨细胞也能够产生微量的IL-1 $\beta$ ,但正常人软骨细胞中IL-1 $\beta$ 仅存在于表层软骨的个别细胞中。而受创伤、自由基等刺激激活的软骨细胞能合成和分泌大量IL-1 $\beta$ ,并诱导软骨细胞膜上白介素1受体高表达<sup>[1]</sup>。高水平的IL-1与软骨细胞膜上的受体结合,通过信息传递系统将病变的信息输送到细胞内,从而干扰了软骨细胞的正常代谢活动,如改变软骨细胞正常结构和功能、促进软骨细胞凋亡发生、降解软骨细胞基质和参与滑膜炎性病变及影响骨代谢等,对

OA的发生和发展起着至关重要的作用。

## 1 IL-1 $\beta$ 诱导软骨细胞凋亡的分子机理

OA中存在明显的软骨细胞凋亡。参与IL-1 $\beta$ 诱导的软骨细胞凋亡的途径有一氧化氮(nitric oxide, NO)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)途径、丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号传导途径和磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)通路等。参与软骨细胞凋亡调控执行的信号因子有核转录因子(nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)、蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)、*p53*基因、*Bcl-2*基因家族、*c-myc*和半胱氨酸蛋白酶(caspases)家族等<sup>[2]</sup>。

### 1.1 IL-1 $\beta$ 通过诱导iNOS的表达引起软骨细胞凋亡

NO作为IL-1 $\beta$ 下游产物,是IL-1 $\beta$ 作用于软骨细胞主要的效应分子之一。人类正常关节中的软骨母细胞在体外培养均无NO产生,可如果加入炎性细胞因子如IL-1 $\beta$ 等就会激活诱导型一氧化氮合酶(inducible ni-

收稿日期: 2010-05-09 接受日期: 2010-07-08

广东省自然科学基金(No.81510631010000031),广东省自然科学基金博士启动基金(No.9451063201002493),中央高校基本科研业务费专项资金和华南师范大学激光生命科学教育部重点实验室开放课题基金资助项目

\*通讯作者。Tel: 020-38688111, E-mail: txp2938@jnu.edu.cn

tric oxide, iNOS)产生大量 NO, 最终诱导细胞凋亡<sup>[3,4]</sup>。NO属于活性氮自由基(reactive nitrogen species, RNS), 骨关节炎患者滑膜和关节软骨是产生 NO 的重要来源。在患病关节中, 由于 iNOS 的存在, 促使 NO 的产生, 从而通过调节滑膜和关节软骨细胞的功能及增加滑膜的血流量而导致关节炎的发生。许多研究证实, NO 及其产物会造成软骨细胞凋亡, 其水平同软骨细胞的凋亡数目、OA 的严重程度呈正相关。NO 诱导软骨细胞凋亡主要通过三条途径(图1): 1) NO 直接激活 caspase-8, 将 Bid 切割, 从而诱导线粒体通路的细胞凋亡途径<sup>[5]</sup>; 2) NO通过激活p38, 进而上调p53, 并诱导软骨细胞凋亡。p38 上调使 p53 蛋白表达有两条途径: 一是磷酸化 IκB 上游的一个激酶 IKK, 使 NF-κB 活化, 进而增加 p53 的转录表达, 使促凋亡因子 Bax 的表达增加, 细胞色素 c 释放, caspase-9 激活,

接着引发下游 caspase-3 活化, 使涉及线粒体途径在内的凋亡信号得以传导和执行<sup>[6,7]</sup>; 二是直接磷酸化 p53 的丝氨酸 15 残基, 稳定 p53 蛋白, 使其含量增加, 然后 p53 通过诱导促凋亡因子 Bax 的表达而引起细胞凋亡<sup>[6]</sup>。另外, NO 激活的 p38 可介导环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的表达, 使 OA 软骨细胞中的前列腺素 E<sub>2</sub>(prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>) 的释放增加<sup>[8]</sup>, 引起细胞炎症, 此途径中是否也有 NF-κB 的参与目前并不十分清楚; 3) NO 激活 ERK1/2, 进而提高 PGE<sub>2</sub> 的水平, 活化 caspase-3, 引起 DNA 片段化<sup>[8]</sup>。但也有研究表明, NO 激活 ERK1/2 后, ERK1/2 通过抑制 p53 的磷酸化使其表达下调, 抑制软骨细胞凋亡<sup>[9]</sup>, 其机制可能是 ERK1/2 移位到细胞核, 调节一些核转录因子的活性。众所周知, ERK1/2 通路根据实验条件和(或)细胞类型不同, 它有促凋亡和抗凋亡的双重

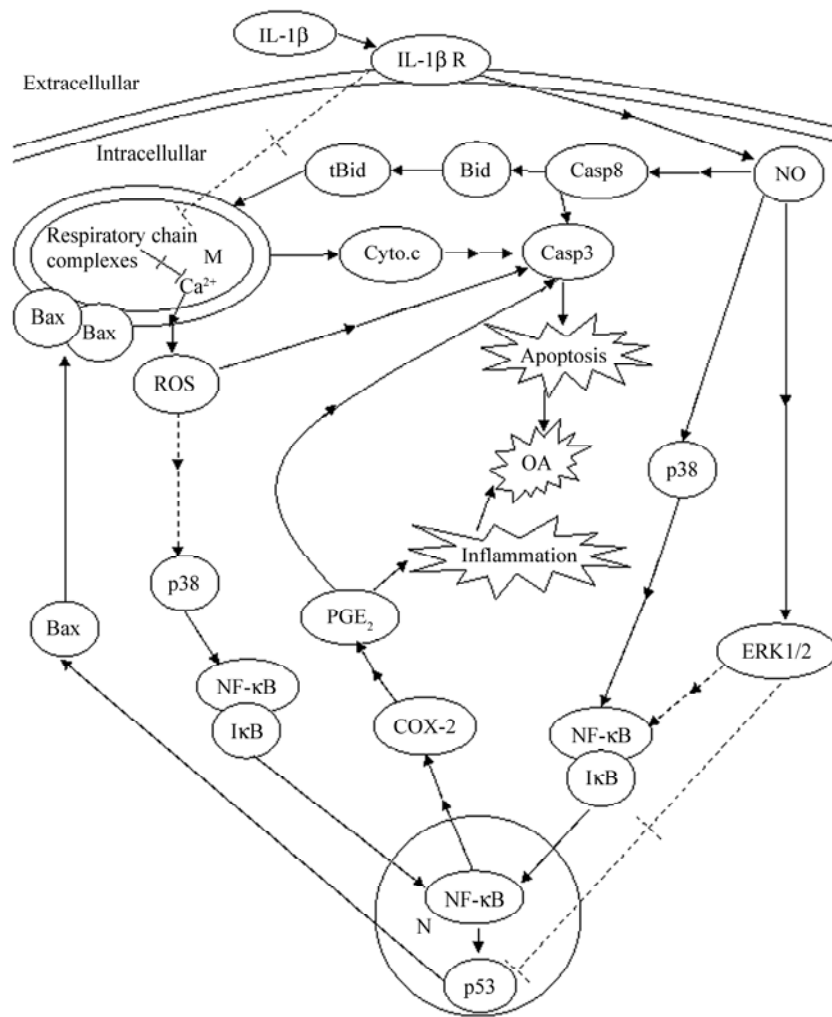


图1 IL-1β 诱导关节软骨细胞中骨关节炎发生的信号途径<sup>[6-8,13-16,19,20]</sup>

Fig.1 The signaling pathway of IL-1β-induced osteoarthritis in articular chondrocytes<sup>[6-8,13-16,19,20]</sup>

作用。一般情况下, ERK 在软骨细胞中是一个存活信号, II 型胶原、软骨蛋白多糖和整合素  $\beta 1$  的表达都需 ERK 信号途径的转导, 抑制 ERK 将引起细胞凋亡<sup>[2]</sup>。ERK1/2 这种截然相反的效应可能和 ERK1/2 被磷酸化激活的持续时间, 不同的刺激因素, 以及亚细胞定位有关。

NO 在软骨代谢中的作用也较明确。通常认为 NO 可能导致基质胶原酶和金属蛋白酶活性升高, 抑制 II 型胶原和基质蛋白多糖合成, 增加裂解。IL-1 $\beta$  抑制软骨细胞增殖和诱导基质金属蛋白酶表达可被 NO 合酶抑制剂抑制, 表明 IL-1 $\beta$  对软骨细胞的影响可能是通过 NO 途径发挥作用<sup>[4, 10, 11]</sup>。在研究 NO 诱导软骨细胞凋亡的机制中, 大多利用 NO 的供体如硝普钠(sodium nitroprusside, SNP)和亚硝基化合物(nitroso-compound, NOC)作为诱导剂, 而 IL-1 $\beta$  诱导产生凋亡的机制则研究较少。

## 1.2 IL-1 $\beta$ 通过 ROS 诱导软骨细胞凋亡

氧化应激与 OA 关系密切。在许多组织中, 氧化应激可以破坏线粒体呼吸链, 损伤线粒体并导致细胞衰老和死亡, 最终引起功能衰竭与退化。线粒体功能紊乱介导参与 OA 的许多病理途径, 如诱导氧化应激、抑制生物合成和生长、上调细胞因子诱导的炎症和基质分解代谢、增加软骨细胞凋亡和病理性软骨基质钙化<sup>[12]</sup>。IL-1 $\beta$  诱导软骨细胞产生活性氧, 最终导致软骨细胞凋亡, 加速 OA 的发病进程。研究表明, IL-1 $\beta$  可引起线粒体形态、功能变化及线粒体退化, 引起膜电位下降, 线粒体呼吸链复合体 I、II 和 III 以及 ATP 合成减少<sup>[13-16]</sup>。刺激体外培养的人关节软骨释放 ROS, 可经过 caspase-3 途径诱导细胞凋亡发生(图 1)。至于 ROS 是如何活化 caspase 的具体机制并不清楚。促炎介质的直接效应也可使人软骨细胞线粒体电子传递发生紊乱并产生 ROS。一定量的 ROS 可通过激活 NF- $\kappa$ B 引发炎症反应, 而且  $Ca^{2+}$

参与此过程<sup>[16]</sup>(图 1)。这些研究表明, ROS 的产生是发生在 IL-1 $\beta$  诱导的线粒体形态功能改变之后, 但 IL-1 $\beta$  诱导的 ROS 产生是否一定发生在线粒体下游, 目前尚无定论。此外, IL-1 $\beta$  处理牛软骨细胞时观察到 JNK 的活性迅速上升, 外加抗氧化剂则使 JNK 的活化程度大大下降, 表明 ROS 参与介导此反应的发生。

已证实, 氧自由基在类风湿性关节炎和骨关节病的发病机制中起重要的作用。氧自由基可抑制关节软骨细胞增殖, 促使软骨细胞死亡, 干扰软骨细胞胶原和蛋白多糖的合成分解代谢, 导致关节软骨组织中细胞数量及细胞间基质减少, 引起软骨损伤, 关节正常结构破坏。清除机体内过量产生的氧自由基, 对炎性关节疾病的关节损伤有一定的治疗作用。IL-1 $\beta$  具有通过诱导产生 ROS 抑制软骨细胞 II 型胶原合成, 促进 I 型胶原合成的双重作用, 还可减少蛋白多糖的合成, 严重影响软骨的力学性能。给予抗氧化剂如白藜芦醇、富勒烯、锰苯甲酸吡啶(Mn-TBAP)等能抑制 IL-1 $\beta$  引起的 II 型胶原蛋白和蛋白多糖合成减少<sup>[13, 17, 18]</sup>。在临床上, 抗氧化剂治疗骨关节病取得了一定的效果。

## 1.3 PGE<sub>2</sub> 在 IL-1 $\beta$ 诱导软骨细胞炎症和凋亡中的作用

IL-1 $\beta$  在 OA 的病理生理过程中发挥很重要的作用, 其中一些是通过花生四烯酸代谢后产生的类十二烷酸来介导的。PGE<sub>2</sub> 是最主要的类十二烷酸, 目前的研究表明它能参与炎症、疼痛、凋亡和血管形成。在培养的 OA 病人关节移植物和软骨细胞以及正常牛软骨细胞中 IL-1 $\beta$  可引起 PGE<sub>2</sub> 的产生, 并使 COX-2 基因和蛋白的表达增加, COX-2 活力增强<sup>[13]</sup>。实验证明, IL-1 $\beta$  诱导软骨细胞炎症介质的表达是通过 NF- $\kappa$ B 来介导的, IL-1 $\beta$  可引起 I $\kappa$ B 磷酸化和泛素化, 促进核因子 NF- $\kappa$ B 进入细胞核并介导软骨细胞炎症基因的表达<sup>[16, 19, 20]</sup>(图 1)。另外, 有研究发现前列

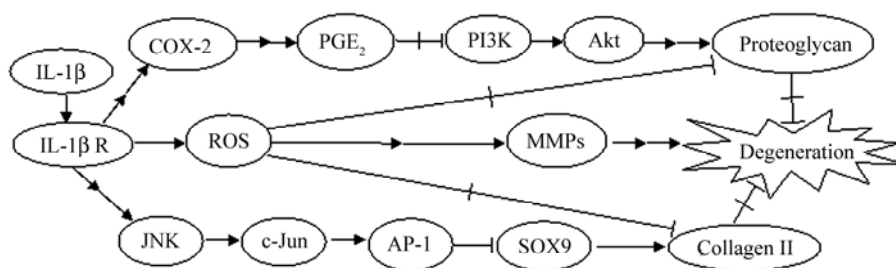


图 2 IL-1 $\beta$  诱导软骨细胞退化的信号途径<sup>[17, 22, 27]</sup>

Fig.2 The signaling pathway of IL-1 $\beta$ -induced chondrocytes degeneration<sup>[17, 22, 27]</sup>

腺素E是一种软骨细胞生长抑制剂,如将其加入培养的牛关节软骨中,可诱发软骨细胞的凋亡<sup>[21]</sup>。PGE<sub>2</sub>诱导细胞凋亡途径有可能是通过环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, c-AMP)依赖性的,也有可能通过激活 caspases 途径<sup>[8,21]</sup>。最近, Li 等<sup>[22]</sup>认为, PGE<sub>2</sub> 与其受体 EP2 结合能抑制 PI3K-Akt 通路,引起蛋白多糖合成减少(图 2),并能上调介导疼痛信号的 IL-6 和 NO 的水平。由此可见, PGE<sub>2</sub> 除了可介导炎症的发生,还能使蛋白多糖合成减少和诱导软骨细胞凋亡。

## 2 IL-1 $\beta$ 通过破坏软骨细胞合成和分解代谢平衡诱导软骨细胞凋亡

关节软骨的变性乃至丧失是骨关节炎的关键病理改变。关节软骨由软骨细胞和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)组成,细胞外基质的主要成分包括胶原(以 II 型胶原为主)和蛋白聚糖。软骨细胞凋亡与其基质退化密切相关,细胞外基质各成分平衡是维持各层软骨细胞活性的重要条件,正是由于软骨基质中胶原结构的破坏和蛋白聚糖含量的改变,才最终导致关节软骨进行性变性。连续切片显示, OA 患者关节软骨富含凋亡细胞的区域伴有大量蛋白多糖降解,表层软骨细胞凋亡最多,且基质降解最严重<sup>[23]</sup>。软骨细胞基质减少和凋亡之间的相关性可能是由于基质的减少使细胞的存活信号丢失,从而引发凋亡,或者增加了细胞对一些刺激或凋亡信号的敏感性;也可能是软骨细胞凋亡促进了基质的退化,软骨细胞凋亡后形成的凋亡小体无法被吞噬细胞所吞噬而留在软骨中,促进了基质的退化进程。

### 2.1 IL-1 $\beta$ 促进软骨细胞的分解代谢

正常生理情况下,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)参与许多生理过程,如结缔组织逆转与重塑、排卵、骨骼发育、乳腺退化及伤口愈合。但 MMPs 活性调节失控也可引起许多疾病,包括肿瘤、OA 与类风湿性关节炎等<sup>[24]</sup>。IL-1 $\beta$  对软骨细胞分解代谢的影响主要是通过诱导 MMPs 的表达和活化,导致软骨基质降解来实现的。IL-1 $\beta$  可上调基因 mRNA 表达,引起胶原酶、明胶酶、基质溶解素等各种 MMP 的酶原合成、分泌及其活性增加,尤其是增加 MMP1、MMP3、MMP10 和 MMP13 等的合成,打破了基质金属蛋白酶-组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs)的平衡,从而促进基质大分子降解<sup>[17,18]</sup>。因为 MMPs 能

够特异性地裂解胶原分子,导致胶原网受到破坏、关节软骨抗应力的能力降低、软骨细胞发生凋亡和细胞外基质成分游离出软骨,最终软骨被破坏。近年来,随着对 TIMPs 研究的深入,针对 MMPs 在关节软骨中的破坏作用,发现并应用了一些 MMPs 的抑制物,并经实验证实有抑制软骨破坏和缓解病情的作用<sup>[25]</sup>。

### 2.2 IL-1 $\beta$ 抑制软骨细胞合成代谢

体外实验及动物模型关节腔内注射 IL-1 均证实 IL-1 通过抑制 II 型前胶原 mRNA 的表达,抑制透明软骨中胶原的合成而促进成纤维细胞样胶原的合成,使软骨的结构蛋白发生质的改变,从而加速 OA 的进程<sup>[2]</sup>。研究显示在正常成人的软骨细胞中,转录因子 Sox9 的 mRNA 水平高表达,而在 OA 患者软骨细胞中明显下调。尽管还存在不同意见,但普遍认为,转录因子 Sox9 是软骨形成以及软骨特异性基因如 II 型胶原基因(COL2A1)表达所必需的。在炎性关节疾病中,Sox9 的下调在抑制软骨表型中可能有至关重要的作用<sup>[26]</sup>。IL-1 $\beta$  通过磷酸化 JNK 来激活 c-Jun/AP-1、降低 Sox9 的水平(mRNA 或蛋白质),从而抑制具有透明软骨特性的 II 型胶原合成与表达,促进生成具有纤维母细胞特性的 I 和 III 型胶原,分化软骨细胞和抑制软骨修复能力,最终导致软骨变性,引起软骨缺损和软骨的生物力学改变<sup>[27]</sup>(图 2)。但赵庆华等<sup>[28]</sup>则证明,重组腺病毒介导的人 Sox9 基因能诱导人颈椎关节突透明软骨细胞中 caspase-3 的表达,细胞凋亡数增加,说明 Sox9 参与了软骨细胞凋亡的过程。

## 3 小结

综上所述,在 OA 的发病过程中, IL-1 $\beta$  表达增加,并通过 NO 和 ROS 以及产生致炎物质 PGE<sub>2</sub> 等诱导软骨细胞凋亡,最终导致关节退化和关节功能障碍。MAPKs 途径以及线粒体等途径也参与了 IL-1 $\beta$  诱导软骨细胞凋亡和 OA 发生的过程。而 IL-1 $\beta$  在软骨细胞中引起的这些效应又不是单独作用的,是相互联系相互影响,共同促进 OA 的发生。IL-1 $\beta$  诱导的 NF- $\kappa$ B 既参与软骨细胞炎症的发生,也参与其凋亡,还能导致软骨基质的退化<sup>[20]</sup>。PGE<sub>2</sub> 和 NO 是疼痛介质,它们均能引起软骨细胞的炎症、凋亡和基质退化。硝普钠可通过 p38 途径诱导产生高水平的 PGE<sub>2</sub>,同时 NO 抑制剂 L-单甲基精氨酸也可减少 PGE<sub>2</sub> 的水平,提示 PGE<sub>2</sub> 可能是 NO 诱发软骨细胞凋亡级联反应中的下一激活物<sup>[8]</sup>,但是也有研究显示 IL-1 $\beta$  诱导

的NO通过PGE<sub>2</sub>上调iNOS抑制软骨细胞增殖<sup>[22,29]</sup>, 在同一信号传递通路中, 这两个过程是否均可存在以及是否PGE<sub>2</sub>可通过正反馈信息使NO的效应得以加强仍不清楚。有报道NO介导的软骨细胞死亡需要ROS的参与<sup>[30]</sup>。Mathy-Hartert等<sup>[31]</sup>则报道ROS可下调人软骨细胞促炎因子如IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、COX-2基因的表达, 表明ROS可能有抗炎特性。虽然大量研究显示, ROS下游的一些通路与NO有很大相似之处, 但是目前对ROS参与软骨细胞凋亡的途径并不明确。由此可见, 由IL-1 $\beta$ 参与介导的软骨细胞凋亡是个复杂的过程, 究竟哪种机制起着主要作用需要进一步的研究来证明。目前临床上治疗OA的方法众多, 但缺少特别有效的方法, 究其原因主要是其病因不甚明了。只有深入研究并阐明OA发病的分子机制, 才能指导临床治疗以及新药的研发。

#### 参考文献(References)

- 刘加钱, 牛 维. 膝关节炎病因及发病机制研究进展. 长春中医药大学报 2008; 24(3): 344-5.
- 巫桁鏊, 李荣亨. 白介素-1 在骨关节炎发病机制中的作用. 中国老年学杂志 2008; 28(15): 1550-2.
- 邵越峰, 陈维毅, 卫小春, 李晓娜. 周期性张应变对重组人白介素-1 $\beta$  诱导的一氧化氮表达作用的实验研究. 中国药物与临床 2009; 9(4): 265-7.
- 王吉兴, 孙 炜, 金大地. 一氧化氮合酶抑制剂调控白介素1 $\beta$  和脂多糖对关节软骨的损害. 中华风湿病学杂志 2002; 6(1): 10-3.
- Lee SW, Song YS, Shin SH, Kim KT, Park YC, Park BS, *et al.* Cilostazol protects rat chondrocytes against nitric oxide-induced apoptosis *in vitro* and prevents cartilage destruction in a rat model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(3): 790-800.
- Song-Ja K, Sang-Gu H, Deug YS, Shin-Sung K, Jang-Soo C. p38 kinase regulates nitric oxide induced apoptosis of articular chondrocytes by accumulating p53 via NF-kappa B dependent transcription and stabilization by serine 15 phosphorylation. *J Biol Chem* 2002; 277(36): 33501-8.
- Wang H, Wang Z, Chen J, Wu J. Apoptosis induced by NO via phosphorylation of p38 MAPK that stimulates NF- $\kappa$ B, p53 and caspase-3 activation in rabbit articular chondrocytes. *Cell Biol Int* 2007; 31(9): 1027-35.
- Notoya K, Jovanovic DV, Reboul P, Martel-Pelletier J, Mineau F, Jean-Pierre P. The induction of cell death in human osteoarthritis chondrocytes by nitric oxide is related to the production of prostaglandin E<sub>2</sub> via the induction of cyclooxygenase-2. *J Immunol* 2000; 165(6): 3402-10.
- Song-Ja K, Jung-Won J, Chun-Do O, Young-Mee Y, Woo KS, Jae-Hong K, *et al.* ERK-1/2 and p38 kinase oppositely regulate nitric oxide-induced apoptosis of chondrocytes in association with p53, caspase-3, and differentiation status. *J Biol Chem* 2002; 277(2): 1332-9.
- 杨益民, 王 民, 李 萌. 氨基胍对兔骨关节炎软骨细胞凋亡的影响. 西安交通大学学报(医学版) 2008; 29(3): 285-8.
- 梁鹏展, 江建明, 刘传芳, 孙 玮, 余 磊, 邱小忠. 一氧化氮合酶抑制剂对白细胞介素-1 $\beta$  诱导软骨细胞增殖和基质金属蛋白酶表达的影响. 中国组织工程研究与临床康复 2008; 12(15): 2820-4.
- Terkeltaub R, Johnson K, Murphy A, Soumitra G. The mitochondrion in osteoarthritis. *Mitochondrion* 2002; 1(4): 301-19.
- Dave M, Attur M, Palmer G, Al-Mussawir HE, Kennish L, Patel J, *et al.* The antioxidant resveratrol protects against chondrocyte apoptosis via effects on mitochondrial polarization and ATP production. *Arthritis Rheum* 2008; 58(9): 2786-97.
- Lopez-Armada MJ, Carames B, Cillero-Pastor BS, Lires-Dean BS, Fuentes-Boquete I, Arenas J, *et al.* Mitochondrial activity is modulated by TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in normal human chondrocyte cells. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14(10): 1011-22.
- Csaki C, Keshishzadeh N, Fischer K, Shakibaei M. Regulation of inflammation signalling by resveratrol in human chondrocytes *in vitro*. *Biochem Pharmacol* 2008; 75(3): 677-87.
- Cillero-Pastor B, Carames B, Lires-Dean M, Vaamonde-Garcia C, Blanco FJ, Lopez-Armada MJ. Mitochondrial dysfunction activates cyclooxygenase 2 expression in cultured normal human chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2008; 58(8): 2409-19.
- Yudoh K, Shishido K, Murayama H, Yano M, Masuko K, Nishioka K, *et al.* Water-soluble C60 fullerene prevents degeneration of articular cartilage in osteoarthritis via down-regulation of chondrocyte catabolic activity and inhibition of cartilage degeneration during disease development. *Arthritis Rheum* 2007; 56(10): 3307-18.
- Carlo MD, Schwartz D, Erickson EA, Richard FL. Endogenous production of reactive oxygen species is required for stimulation of human articular chondrocyte matrix metalloproteinase production by fibronectin fragments. *Free Radical Bio Med* 2007; 42(9): 1350-8.
- Lee HS, Lee CH, Tsai HC, Salter DM. Inhibition of cyclooxygenase 2 expression by diallyl sulfide on joint inflammation induced by urate crystal and IL-1 $\beta$ . *Osteoarthritis Cartilage* 2009; 17(1): 91-9.
- Shakibaei M, Csaki C, Nebrich S, Mobasheri A. Resveratrol suppresses interleukin-1 $\beta$ -induced inflammatory signaling and apoptosis in human articular chondrocytes: Potential for use as a novel nutraceutical for the treatment of osteoarthritis. *Biochem Pharmacol* 2008; 76(11): 1426-39.
- Miwa M, Saura R, Hirata S, Hayashi Y, Mizuno K, Itoh H. Induction of apoptosis in bovine articular chondrocyte by prostaglandin E<sub>2</sub> through cAMP-dependent pathway. *Osteoarthritis Cartilage* 2000; 8(1): 17-24.
- Li X, Ellman M, Muddasani P, Wang JHC, Cs-Szabo G, Wijnen AG, *et al.* Prostaglandin E<sub>2</sub> and its cognate EP receptors control human adult articular cartilage homeostasis and are linked to the pathophysiology of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(2): 513-23.
- Hashimoto S, Ochs RL, Komiya S, Lotz M. Linkage of chondrocyte apoptosis and cartilage degradation in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41(9): 1632-8.
- Cawston TE. Metalloproteinase inhibitors and the prevention of connective tissue breakdown. *Pharmacol Therapeut* 2006; 70(3): 163-82.
- Homandberg GA, Kang Y, Zhang J, Cole AA, Williams JM. A single

- injection of fibronectin fragments into rabbit knee joints enhances catabolism in the articular cartilage followed by reparative responses but also induces systemic effects in the noninjected knee joints. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9(8): 673-83.
- 26 周小莉, 李荣亨。软骨细胞凋亡的信号转导。中国老年学杂志 2008; 28(21): 2180-4.
- 27 Sang-Gu H, Sung-Sook Y, Haryoung P, Jang-Soo C. c-Jun/Activator protein-1 mediates interleukin-1-induced dedifferentiation but not cyclooxygenase-2 expression in articular chondrocytes. *J Biol Chem* 2005; 280(33): 29780-7.
- 28 赵庆华, 贾连顺, 田纪伟, 张咏。重组腺病毒介导 SOX-9 基因对颈椎关节突软骨细胞凋亡的影响。颈腰痛杂志 2007; 28(6): 473-6.
- 29 Blanco FJ, Lotz M. IL-1 induced nitric oxide inhibits chondrocyte proliferation via PGE<sub>2</sub>. *Exp Cell Res* 1995; 218(1): 319-25.
- 30 Del Carlo MJ, Loeser RF. Loeser. Nitric oxide-mediated chondrocyte cell death requires the generation of additional reactive oxygen species. *Arthritis Rheum* 2002; 46(2): 394-403.
- 31 Mathy-Hartert M, Martin G, Devel P, Deby-Dupont G, Pujol JP, Reginster JY, *et al.* Reactive oxygen species downregulate the expression of proinflammatory genes by human chondrocytes. *Inflamm Res* 2003; 52(3): 111-8.

## The Molecular Mechanism of IL-1 $\beta$ -induced Articular Chondrocytes Apoptosis

Mu-Dan He<sup>1,2</sup>, Xiao-Ping Wang<sup>1\*</sup>, Tong-Sheng Chen<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Anesthesiology, First Clinical Medical College, Jinan University, Guangzhou 510632, China; <sup>2</sup>MOE Key Laboratory of Laser Life Science & Institute of Laser Life Science, South China Normal University, Guangzhou 510631, China)

**Abstract** Osteoarthritis (OA) is a degenerative disease. It shows local, progressive destruction of articular cartilage and joint marginal osteophyte formation, and is accompanied by varying degrees of synovitis. The chondrocytes, which is the only cell type present in mature cartilage, is responsible for the synthesis and update of extracellular matrix and the maintenance of matrix integrity. Although the pathogenesis of OA is not yet clear, an increasing number of studies have found that cytokine interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) plays an important role. There are nitric oxide (NO), reactive oxygen species (ROS), mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathways in IL-1 $\beta$ -induced chondrocytes apoptosis. IL-1 $\beta$  is also an major cytokine for destroying the balance of chondrocytes metabolism in OA progression. Advances in the understanding of the molecular mechanism of IL-1 $\beta$ -induced articular chondrocytes apoptosis may contribute to the discovery of new drugs and the OA therapy.

**Key words** osteoarthritis; chondrocyte; apoptosis; interleukin-1 $\beta$

Received: May 9, 2010 Accepted: July 8, 2010

This work was supported by a grant from Natural Science Foundation of Guangdong Province (No.81510631010000031), Doctor Initiating Foundation of Natural Science Foundation of Guangdong Province (No.9451063201002493), the Fundamental Research Funds for the Central Universities and the Opening Project of MOE Key Laboratory of Laser Life Science in South China Normal University

\*Corresponding author. Tel: 86-20-38688111, E-mail: txp2938@jnu.edu.cn