doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.09.050

白细胞介素在骨性关节炎中发病机制中的研究现状

李志江¹ 李兰² 李振瑞³ 张威¹ 唐佩福^{1Δ}

(1 中国人民解放军总医院骨科 北京 100853; 2 中国人民解放军总医院外科 北京 100853;
3 迁安市中医医院重症监护室 河北 迁安 064400)

摘要:骨性关节炎(OA)是临床上常见的关节疾病之一,严重影响患者的关节功能和生活质量,由多种因素相互作用致病,多发于老年人,但是具体的发病原因尚未明确,因此给临床治疗造成障碍。目前研究认为白细胞介素在 OA 的发生及发展过程中起主要作用,因此可以将白细胞介素作为治疗 OA 的靶点,为治疗 OA 提供新思路。本文主要就不同种类白细胞介素在 OA 的发病机制中的作用进行综述。

关键词:白细胞介素;骨性关节炎;机制;现状

中图分类号:R684.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)09-1784-04

The Role of the Interleukins in Osteoarthritis

LI Zhi-jiang¹, LI Lan², LI Zhen-rui³, ZHANG Wei¹, TANG Pei-fu^{1Δ}

(1 Department of Orthopedics, General Hospital of PLA, Beijing, 100853, China; 2 Department of Surgery, General Hospital of PLA, Beijing, 100853, China; 3 Department of ICU, Qian'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qian'an, Hebei, 064400, China)

ABSTRACT: Osteoarthritis (OA) is one of the common joint disease clinically, which influences joint function and quality of life of patients seriously. It is caused by the interaction of many factors, which is especially in the olds, but the etiology is not yet clear. Thus it creates barriers to clinical treatment. Current research suggests that interleukins in the occurrence and development of OA plays a main role, so interleukins can be as targets for treatment of OA, providing new ways for the treatment of OA. This article mainly summarizes different kinds interleukins role in the pathogenesis of OA.

Key words: Interleukin; Osteoarthritis; Mechanism; Current situation

Chinese Library Classification(CLC): R684.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)09-1784-04

前言

骨性关节炎(osteoarthritis, OA)是临床上常见的危害人类健康的骨关节疾病,临床具有慢性、渐进性及退行性变化等特点,多发于中老年人^[1]。其临床表现主要为关节疼痛、僵硬,发生畸形,功能障碍甚至残疾,不仅严重影响患者的生活质量,而且给患者的家庭及社会造成严重的经济负担。近年来,随着人口老龄化的加剧,OA的发病率逐年升高,因此寻找OA的发病原因及机制具有重要作用。OA的致病原因尚未明确,有研究发现其发病于患者的年龄、关节状态、内分泌代谢及家族遗传史有关,是一种多种因素综合作用导致的疾病^[2]。目前研究证实OA的主要病因是由于关节软骨破坏和滑膜炎反应,病情进展过程为外界因素对关节软骨造成破坏,关节囊中存在大量的碎骨片,进而刺激滑膜产生炎症,释放大量的炎性介质,降解软骨,再次进行恶性循环,加重病情,因此滑膜炎是导致OA发展的重要病因^[3]。伴随对OA研究程度的加深,生物因素的中细胞因子成为OA最新的研究热点,其中白细胞介素(interleukin,

IL)是导致软骨降解及关节滑膜出现炎症的主要细胞因子^[4]。IL种类较多,本研究将与OA相关的IL进行归纳总结。

1 白细胞介素-1(IL-1)

IL-1主要在单核巨噬细胞中进行合成和分泌,另外,还可以由成纤维细胞、软骨细胞、滑膜细胞及内皮细胞产生。IL-1是基础的炎症调节剂,铜鼓促进一氧化氮、前列腺素和基质金属蛋白酶等促炎因子触发炎症,起初是由Wood于1983年在人类的关节滑膜液中提取出来的,经过研究发展,IL-1家族中分为三种IL-1 α 、IL-1 β 及IL-1Ra,其中主要组成为IL-1 β ,正常滑膜细胞中IL-1含量较低,在受到脂多糖刺激后,会产生大量的IL-1 β 。国内学者研究发现^[5],OA患者关节液和血清中IL-1水平升高,关节液中相对较高,随着病情的发展,IL-1水平升高,且关节液和血清中IL-1的变化趋势一致。杨嘉陵等^[6]研究发现膝骨性关节炎患者治疗前血清水平明显高于正常水平,提示在OA患者血清中存在较高水平的IL-1。很多研究发现IL-1 β 水平与OA软骨的破坏程度呈显著正相关,推测IL-1 β 可能是加速OA病情的发展密切相关^[7]。以上的实验证明患者患上OA后,软骨损伤导致滑膜炎后,从而分泌大量的IL-1,最终导致病情的发展。

对IL-1及IL-1 β 在OA致病机制进行研究,其主要是从软骨破坏及修复、炎症、免疫及氧化应激等方面起作用,^①软骨破

作者简介:李志江(1981-),男,硕士,住院医师,从事骨科创伤方面的研究,E-mail:lidadzui666@126.com

Δ 通讯作者:唐佩福(1964-),男,博士,主任医师,从事骨科创伤方面的研究

(收稿日期:2016-06-14 接受日期:2016-06-30)

坏及修复:IL-1 β 促进降解软骨基质的酶,如金属基质蛋白(MMP)-13、解整合素-金属蛋白酶(Adams)-4和Adams-5,直接降解软骨细胞外基质;同时,IL-1 β 还可以降低MMP-3抑制物的分泌,促进软骨基质的降解;IL-1 β 可以刺激软骨和滑膜中一氧化氮合成酶的表达,促进一氧化氮的释放,在抑制软骨细胞增殖的同时,加速其凋亡,从而加速OA进展;此外,从基因水平上看,转录因子sox9基因在软骨的形成中起重要作用,诱导骨前体细胞软骨源性分化,而IL-1可以有效抑制sox9基因的表达,从而抑制软骨的修复能力。

② 炎症反应:IL-1 β 促进前列腺素E2及胶原酶的产生,参与OA的炎症反应及软骨降解过程,其分解产物反过来刺激IL-1的合成,形成恶性循环;软骨细胞中的IL-1通过诱导MMP-1的产生,激活NF- κ B通路,从而加重OA患者的炎症反应。

③ 免疫反应:IL-1 β 还可以刺激免疫系统中的T淋巴细胞和B淋巴细胞的增生,产生发热反应及增加骨吸收。

④ 氧化应激:IL-1 β 通过促进Caveolin-1的过量表达体现其氧化应激过程,从而致使OA软骨细胞提前出现老化现象,且随着病情的发展Caveolin-1表达程度越高。

⑤ 其他:IL-1 β 对抑制软骨细胞凋亡的Bax mRNA的表达呈现剂量相关性降低,从而促进软骨细胞的凋亡;IL-1 β 提高成骨细胞增殖和骨吸收,促进骨质增生和骨囊性变的进程;M-CSF和NF- κ B受体激活子配体(RANKL)可以加速成骨细胞的产生,而IL-1促进成骨细胞产生RANKL,间接增加破骨细胞的生成,并延长成骨细胞和破骨细胞前体细胞的生命,从而促进骨吸收。

2 白细胞介素-4(IL-4)

IL-4主要由受到抗原刺激的CD4⁺T细胞产生,也可能由激活的肥大细胞产生,人类的IL-4基因位于5号染色体上,是重要的抗炎因子,可以显著降低前炎症细胞因子的活性及含量,它主要介导软骨细胞应力传导,从而调节软骨细胞的功能和结构的完整性,并对软骨起保护作用^[1]。有研究记载OA患者血清中人可溶性白细胞介素-4受体(sIL-4R)水平明显高于对照组,同时国外研究通过对OA患者及健康志愿者的静脉血研究,采用RT-PCR技术也证实了IL-4/IL-4R的基因多态性与OA发病相关,且与OA的严重程度具有相关性^[2]。IL-4在OA发病集中的主要作用是通过下调软骨细胞中IL-1 β 、IL-6及COX-2等mRNA的表达,同时抑制NO和PGE2的释放,同时,IL-4降低MMPs的活性及下调其相关基因的表达^[3]。对OA患者进行关节内注射IL-4进行治疗,发现讲给关节内NO的产生,并保护软骨^[4]。

3 白细胞介素-6(IL-6)

IL-6主要在单核-巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞中合成,由212个氨基酸组成,位于7号染色体短臂^[5]。IL-6具有广泛的生物活性,可以激活淋巴细胞,进而调节免疫功能,诱导炎症反应,是OA患者软骨破坏的重要因子,影响软骨细胞增殖,增强关节炎症反应及软骨退化^[6]。国内研究证实IL-6蛋白及mRNA在OA患者的软骨及滑膜中高度表达,对于诊断及预测OA病情的发展具有重要意义^[7]。IL-6/sIL-6的大量表达增加脂联素的分泌,进而发挥促炎作用,加剧对软骨基质的破坏,反过

来诱导IL-6的表达,加剧炎症反应^[8];IL-6还可以刺激软骨细胞和滑膜细胞中前列腺素和胶原酶的分泌,增加炎症反应和金属基质蛋白的分泌^[9];与可溶性受体结合激活不成熟的破骨细胞,参与骨吸收;IL-6能够降低IL-1 β 对转化生长因子的抑制作用,加强软骨的合成,对关节起保护作用^[10]。

4 白细胞介素-7(IL-7)

IL-7主要在骨髓基质细胞和胸腺基质细胞中产生,位于人的8号染色体上,由177个氨基酸组成,具有多种生理功能,诸如生长因子和稳定T细胞稳态的作用,且IL-7及其产物水平与患者的年龄相关^[11]。在OA患者的关节液及软骨细胞中发现IL-7的高度表达,但是与疾病的严重程度无明确联系。在IL-1和IL-6的刺激下,IL-7可以在软骨细胞中表达,通过旁分泌或自分泌对软骨组织造成破坏。此外,IL-7可以提高MMP-13的分泌,加重对软骨细胞的损伤^[12]。

5 白细胞介素-8(IL-8)

IL-8,又称为趋化因子,主要在单核-巨噬细胞中合成,其分子形式为72个氨基酸残基组成的多肽,位于人的4号染色体的q12~21位点,主要通过与其靶细胞膜上的G蛋白偶联受体发挥作用^[13]。IL-8主要通过激活和趋化中性粒细胞而参与炎症反应,对于OA患者,其滑膜组织中的肿瘤坏死因子(TNF)- α 可以提高IL-8的生成,而IL-8又能提高IL-1 β 、IL-6及TNF- α 的含量,加速炎症反应。另外IL-8不仅能够激活淋巴细胞和破骨细胞,增加骨吸收,而且抑制成骨细胞的活性及其成骨作用,加速骨丢失^[14]。

6 白细胞介素-9(IL-9)

IL-9由T淋巴细胞、肥大细胞、中性粒细胞及嗜酸性粒细胞分泌,具有多种生物活性,位于哮喘相关基因群中^[15]。IL-9主要在OA患者中期软骨表层呈现高表达,晚期表达下降,表明其在软骨早期退变过程的起合成作用,加强对软骨修复的作用,但是在晚期修复能力下降;IL-9主要是通过激活淋巴细胞,加速免疫球蛋白IgG和IgE的合成,从而提高软骨细胞的修复能力^[16]。

7 白细胞介素-10(IL-10)

IL-10主要由B淋巴细胞、单核-巨噬细胞、肿瘤细胞、肥大细胞及角质细胞分泌,其具有免疫抑制作用^[17]。目前研究证明IL-10基因与OA的发病具有相关性,且OA患者血液中IL-10水平,明显低于对照组,而且通过IL-10基因治疗OA具有显著的临床效果。IL-10可以降低炎症因子的合成和分泌,抑制免疫细胞的活化,具有抗炎和免疫调节的双重作用,从而具有保护和修复关节和软骨的作用^[18];IL-10在抑制干扰素的同时,还可以有助于Th2细胞增殖,从而促进抗体生成,但是其过量表达可能会对关节造成免疫损伤^[19];IL-10通过阻断活化的p38/MAPK蛋白激酶-2通路抑制TNF- α 的mRNA的表达,同时下调TNF- α 表面受体的表达。此外,IL-10能够诱导细胞因子信号抑制物-3的表达,进而抑制炎症,从而抑制急性炎症相关过程^[20]。

8 白细胞介素 -13(IL-13)

IL-13 也是一种免疫调节的细胞因子, 主要由辅助 T 细胞分泌, 具有抑制炎症因子、促进 B 淋巴细胞生成及 IgE 的合成^[24]。在 OA 患者的软骨组织中, IL-13 能够抑制 IL-1、IL-6、IL-8 及 IL-10 等物质的合成, 并能抑制 IL-1 β 诱导的下游产物, 增强保护骨素的作用, 从而加强对软骨在退变过程中的保护。另外, IL-13 还可以抑制受一氧化氮诱导的细胞凋亡作用, 从而保护滑膜细胞^[25]。

9 白细胞介素 -17(IL-17)

IL-17 主要由 T 淋巴细胞、单核细胞分泌, 是一种前炎症因子, 由 155 个氨基酸组成的同型二聚体, 具有调节炎症因子和重构结缔组织的作用^[26]。有文献记载 IL-17 可以诱发 OA 的产生, 并加速病情的发展, 而且通过酶联免疫吸附测定法检测到关节液中 IL-17 水平明显高于正常患者, 并且随着病情的发展, IL-17 水平明显升高, 其可以作为 OA 病情发展的参考标准之一^[27]。IL-17 参与 OA 发展的途径主要有以下几种^[28]: ① 与 IL-1 β 和 TNF- α 产生协同作用刺激滑膜细胞产生炎症因子, 并增加一氧化氮的产生, 还可以与 TNF- α 及 IL-10 协同促进 PGE2 的产生, 并上调 COX-2 的合成; ② 提高软骨及滑膜细胞中 MMPs 水平的。

10 白细胞介素 -18(IL-18)

IL-18, 又称为 IFN- γ 诱导因子, 主要由巨噬细胞分泌产生新型致炎因子, 具有介导炎症反应和自身免疫疾病的作用, 结构上类似 IL-1, 功能上类似 IL-12^[29]。外国学者通过体外和体内实验证实 OA 患者关节液及滑膜细胞中 IL-18 水平明显高于健康人, 并且与病情的活动期联系紧密。IL-18 可以直接激活 T 淋巴细胞, 增加 IL-1 β 和 TNF- α 的释放, 加重炎症的同时, 抑制软骨细胞的增殖, 诱导软骨细胞无分化, 加速软骨基质降解^[24]; IL-18 通过激活 T 淋巴细胞, 增加 INF- γ 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子, 进而加强 T 淋巴细胞增殖和自然杀伤细胞的作用, 加强由 Fas-L 介导的细胞毒性效应, 诱导 MMPs 的产生, 从而加剧 OA 患者的病情^[30]; IL-18 可以诱导 IL-6、IL-8、NO 及 PGE2 等致炎因子的释放。

11 小结与展望

综上所述, OA 是一种病因复杂的慢性疾病, 具有较高的致残率, 但是其病因尚未确定, 目前研究发现 IL 在 OA 的发生和发展过程中起着重要作用, 一些细胞因子起着正向作用, 比如 IL4、IL-9 和 IL-10 抑制软骨进一步受到破坏, 而另一些细胞因子发挥着负向作用, 加速软骨的破坏。各 IL 之间存在复杂联系, 虽然对单个 IL 研究较为深入, 但是各种影响因素之间的联系处于初级阶段, 而且临床上治疗方案主要是针对单个细胞因子开展, 尚未研发出能同时抵抗多种细胞因子的药物, 此项工作亟待解决。

参考文献(References)

[1] 吴飞翔, 张伟. 白细胞介素在骨关节炎发病机制中的作用研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(5): 975-978

Wu Fei-xiang, Zhang Wei. The update of interleukin in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition), 2014, (5): 975-978

[2] 李想. 白细胞介素 -4 和白细胞介素 -6 相关基因多态性对类风湿关节炎易感性的影响[D]. 中国人民解放军医学院, 2014
Li Xiang. Effect of interleukin -4 and interleukin -6 related gene polymorphisms on the susceptibility to rheumatoid arthritis [D]. Chinese people's Liberation Army Medical College, 2014

[3] 魏海涛, 董乐乐, 樊建军, 等. IL-18 及 TNF- α 与骨性关节炎关联性研究[J]. 中国临床新医学, 2015, 8(3): 231-233
Wei Hai-tao, Dong Le-le, Fan Jian-jun, et al. Correlation study of osteoarthritis with IL-18 and TNF- α [J]. Chinese Journal of New Clinical Medicine, 2015, 8(3): 231-233

[4] 李阳, 于占革. 白细胞介素在骨性关节炎中致病机制的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2015, 38(5): 492-495
Li Yang, Yu Zhan-ge. The role of the interleukins in osteoarthritis[J]. International Journal of Immunology, 2015, 38(5): 492-495

[5] 刘新, 黄文瑶, 李卫国, 等. TLR-4、IL-1 与膝关节关节炎相关性的临床研究[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2013, 7(4): 481-485
Liu Xin, Huang Wen-yao, Li Wei-guo, et al. Changes of toll-like receptor-4 and IL-1 in patients with knee osteoarthritis[J]. Chinese Journal of Joint Surgery(Electronic Version), 2013, 7(4): 481-485

[6] 杨嘉陵, 钱妍, 胡财兵, 等. 中药内服外敷对膝骨性关节炎患者血清炎症性细胞因子水平的影响[J]. 中国药业, 2014, (24): 113-113, 114
Yang Jia-ling, Qian Yan, Hu Cai-bing, et al. Effects of Oral and External Application of Traditional Chinese Medicines on Serum Levels of Inflammatory Cytokines in Patients with Knee Osteoarthritis[J]. China Pharmaceuticals, 2014, (24): 113-113, 114

[7] 李强, 周国庆, 李荣亨, 等. 复原胶囊对实验性大鼠膝关节炎 IL-1 β 、OPG 和 OPGLmRNA 表达的影响[C]. // 全国第十一届中西医结合风湿病学术会议论文集, 2013: 311-316
Li Qiang, Zhou Guo-qing, Li Rong-xiang, et al. Effect of restoration Capsule on the expression of OPGLmRNA, OPG and IL-1 in experimental rats with knee osteoarthritis [C]. // Proceedings of the Eleventh National Conference on rheumatic diseases in traditional Chinese medicine and Western Medicine, 2013: 311-316

[8] 陈文革, 杨朝晖, 刘清高, 等. 骨关节炎严重程度与血清 IL-4 和 sIL-4R 水平的相关性研究[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(1): 63-65
Chen Wen-ge, Yang Zhao-hui, Liu Qing-gao, et al. Correlation between the severity of osteoarthritis and the serum levels of IL-4 and sIL-4R [J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2015, 40(1): 63-65

[9] 陈昌红, 周荣魁, 王宸, 等. 骨碎补总黄酮对兔膝关节炎细胞因子的影响[J]. 江苏医药, 2013, 39(18): 2135-2137
Chen Chang-hong, Zhou Rong-kui, Wang Chen, et al. Effects of drynaria total flavonoids on cytokines in rabbits with knee osteoarthritis [J]. Jiangsu Medical Journal, 2013, 39(18): 2135-2137

[10] 罗玉明, 郑维蓬, 魏合伟, 等. 骨关节炎与细胞因子 TNF- α 、IL-6 关系的研究进展[J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(2): 326-327
Luo Yu-ming, Zheng Wei-feng, Wei He-wei, et al. Research Progress on the Relationship of Osteoarthritis with TNF- α , IL-6 [J]. Modern Diagnosis & Treatment, 2013, 24(2): 326-327

[11] 何晓红, 周颖燕, 林洁华, 等. 熟地寄生壮骨方对膝关节炎模型大

- 鼠抗炎作用的实验研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(3): 294-298
- He Xiao-hong, Zhou Ying-yan, Lin Jie-hua, et al. Experimental study on the anti-inflammatory effect of Zhuanggu Decoction of Rehmannia parasitic knee osteoarthritis model in rats [J]. Traditional Chinese Drug Research & Clinical Pharmacology, 2015, 26(3): 294-298
- [12] 段俊虎. 2 型糖尿病周围神经损害与膝关节骨关节炎严重程度的关系研究[J]. 中国医药导刊, 2015, 17(5): 462-464
- Duan Jun-hu. Study on the Relationship between Peripheral Nerve Damage in T2DM Patients with Knee Osteoarthritis Severity[J]. Chinese Journal of Medical Guide, 2015, 17(5): 462-464
- [13] Chen YJ, Tsai KS, Chan DC, et al. Honokiol, a low molecular weight natural product, prevents inflammatory response and cartilage matrix degradation in human osteoarthritis chondrocytes [J]. J Orthop Res, 2014, 32(4): 573-580
- [14] François A, Chatelus E, Wachsmann D, et al. B lymphocytes and B-cell activating factor promote collagen and profibrotic markers expression by dermal fibroblasts in systemic sclerosis [J]. Arthritis Res Ther, 2013, 15(5): R168
- [15] Teunis T, Beekhuizen M, Van Osch GV, et al. Soluble mediators in posttraumatic wrist and primary knee osteoarthritis [J]. Arch Bone Jt Surg, 2014, 2(3): 146-150
- [16] 张启栋, 俞庆声, 程立明, 等. 生化因素在内翻膝骨关节炎患者外侧间室软骨磨损中的作用[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(17): 1305-1309
- Zhang Qi-dong, Yu Qing-sheng, Cheng Li-ming, et al. Roles of biochemical factors in lateral compartment wear from varus knee osteoarthritis [J]. National Medical Journal of China, 2015, 95 (17): 1305-1309
- [17] Furman BD, Kimmerling KA, Zura RD, et al. Articular ankle fracture results in increased synovitis, synovial macrophage infiltration, and synovial fluid concentrations of inflammatory cytokines and chemokines[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(5): 1234-1239
- [18] Bae WJ, Shin MR, Kang SK, et al. HIF-2 Inhibition Suppresses Inflammatory Responses and Osteoclastic Differentiation in Human Periodontal Ligament Cells[J]. J Cell Biochem, 2015, 116(7): 1241-1255
- [19] Kundu-Raychaudhuri S, Abria C, Raychaudhuri SP. IL-9, a local growth factor for synovial T cells in inflammatory arthritis [J]. Cytokine, 2016, 79: 45-51
- [20] Mrosewski I, Jork N, Gorte K, et al. Regulation of osteoarthritis-associated key mediators by TNF α and IL-10: effects of IL-10 overexpression in human synovial fibroblasts and a synovial cell line[J]. Cell Tissue Res, 2014, 357(1): 207-223
- [21] 倪力军, 朱婷婷, 王南南, 等. 腰痛宁胶囊组方不同有效部位细胞药理活性评价[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2015, 17(5): 963-970
- Ni Li-jun, Zhu Ting-ting, Wang Nan-nan, et al. Pharmacological Evaluation on Different Active Fractions of Yao-Tong-Ning Capsule Based on Cell Models[J]. World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine, 2015, 17(5): 963-970
- [22] 郭伟雄, 魏波. 炎症细胞因子及通路在骨关节炎中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(15): 2240-2241
- Guo Wei-xiang, Wei Bo. The research progress of inflammatory cytokines and pathways in osteoarthritis[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2015, 36(15): 2240-2241
- [23] 蔡国平. 肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子在骨关节炎形成机制中作用的实验研究[D]. 复旦大学, 2013
- Cai Guo-ping. Experimental study on the role of tumor necrosis factor like weak apoptosis inducing factor in the formation of osteoarthritis [D]. Fudan University, 2013
- [24] Wojdasiewicz P, Poniatowski A, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. Mediators Inflamm, 2014, 2014: 561459
- [25] Teunis T, Beekhuizen M, Kon M, et al. Inflammatory mediators in posttraumatic radiocarpal osteoarthritis[J]. J Hand Surg Am, 2013, 38 (9): 1735-1740
- [26] 杨雪晴, 徐建华, 丁长海, 等. 膝骨关节炎患者髌上囊渗液量与疼痛及血清白细胞介素-6、IL-17、IL-23 相关性研究 [J]. 中华风湿病学杂志, 2015, 19(4): 219-223
- Yang Xue-qing, Xu Jian-hua, Ding Chang-hai, et al. Association of suprapatellar pouch effusion with knee pain and serum IL-6, IL-17, IL-23 in patients with knee osteoarthritis [J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2015, 19(4): 219-223
- [27] Deligne C, Casulli S, Pigenet A, et al. Differential expression of interleukin-17 and interleukin-22 in inflamed and non-inflamed synovium from osteoarthritis patients [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23(11): 1843-1852
- [28] Hu F, Li Y, Zheng L, et al. Toll-like receptors expressed by synovial fibroblasts perpetuate Th1 and Th17 cell responses in rheumatoid arthritis[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e100266
- [29] Chloropoulou P, Iatrou C, Vogiatzaki T, et al. Epidural anesthesia followed by epidural analgesia produces less inflammatory response than spinal anesthesia followed by intravenous morphine analgesia in patients with total knee arthroplasty[J]. Med Sci Monit, 2013, 19: 73-80
- [30] Jiang L, Bao J, Zhou X, et al. Increased serum levels and chondrocyte expression of nesfatin-1 in patients with osteoarthritis and its relation with BMI, hsCRP, and IL-18 [J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013: 631251