

结缔组织生长因子与关节软骨的修复

张世松¹, 张志峰², 黄健²(¹内蒙古医科大学研究生学院, 内蒙古自治区呼和浩特市 010000; ²内蒙古医科大学第二附属医院, 内蒙古自治区呼和浩特市 010000)

文章亮点:

1 此问题的已知信息: 结缔组织生长因子有刺激间充质细胞向软骨细胞分化的潜能, 能促进软骨细胞的增殖和分化, 可促进关节软骨细胞 II 型胶原及蛋白多糖的表达, 与其他生长因子一起在关节软骨修复的过程中发挥着重要作用。

2 文章增加的新信息: ①相关实验证明结缔组织生长因子半衰期短, 在解决这一问题后结缔组织生长因子的修复效果显著增加。②相关实验证明结缔组织生长因子对骨髓间充质干细胞的增殖不起作用。③系统阐述了结缔组织生长因子与其他细胞因子在关节软骨修复方面的相互影响作用。

3 临床应用的意义: 结合目前先进的基因转染技术, 进一步探究结缔组织生长因子在关节软骨修复中分子机制及与其他相关细胞因子的协同作用, 为关节软骨损伤及退变导致的疾病的生物工程治疗与基因治疗不断更新生长因子资源, 有助于此类疾病如骨性关节炎等疾病的初期逆转或延缓发病进程, 为临床应用结缔组织生长因子治疗关节软骨缺损相关疾病提供理论依据。

关键词:

组织构建; 软骨组织工程; 结缔组织生长因子; 关节软骨; 损伤修复

主题词:

结缔组织生长因子; 软骨, 关节; 胶原, 2 型

摘要

背景: 结缔组织生长因子有刺激间充质细胞向软骨细胞分化的潜能, 能促进软骨细胞的增殖和分化, 可促进关节软骨细胞 II 型胶原及蛋白多糖的表达, 与其他生长因子一起在关节软骨修复的过程中发挥着重要作用。

目的: 重点就结缔组织生长因子的结构, 在关节软骨修复中的功能, 与其他物质的相互作用方面作一综述。

方法: 以“connective tissue growth factor, connective tissue growth factor and articular cartilage, articular cartilage damage, articular cartilage repairment”为英文检索词, 以“关节软骨损伤”为中文检索词, 检索 PubMed 数据库、中国知网-cnki 数据库 1980 年 1 月至 2014 年 7 月有关关节软骨损伤修复的文献, 排除与软骨损伤的修复重建相关性不强、以及内容重复、陈旧的文献。共保留 32 篇文献进行综述。

结果与结论: 结缔组织生长因子有刺激间充质细胞向软骨细胞分化的潜能, 能促进软骨细胞的增殖、分化和成熟, 可维持胞外基质合成以及平衡, 可促进关节软骨细胞 II 型胶原及蛋白多糖的表达, 与其他生长因子一起在关节软骨修复的过程中发挥着重要作用。结缔组织生长因子是软骨细胞生长、增殖、分化的关键生长因子之一, 贯穿软骨修复整个过程。研究发现, 骨性关节炎患者的关节软骨细胞对成纤维细胞生长因子 1 和结缔组织生长因子表达呈现明显相关性增加。结缔组织生长因子通过对关节软骨组织的信号通路及与其他组织内的细胞因子彼此作用对关节软骨细胞及基质发挥作用。

张世松, 张志峰, 黄健. 结缔组织生长因子与关节软骨的修复[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(11):1755-1760.
doi:10.3969/j.issn.2095-4344. 2015.11.22

Connective tissue growth factor and articular cartilage repair

Zhang Shi-song¹, Zhang Zhi-feng², Huang Jian² (¹Graduate School, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ²Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia Autonomous Region, China)

Abstract

BACKGROUND: Connective tissue growth factor has the potential to stimulate the differentiation of mesenchymal cells into chondrocytes, can promote the proliferation and differentiation of chondrocytes, and also can promote the expression of type II collagen and proteoglycan in the articular cartilage. So, the connective tissue growth factor plays an important role in the articular cartilage repair along with other growth factors.

OBJECTIVE: To focus on the structure of connective tissue growth factor, its function in articular cartilage repair and the interactions with other factors.

METHODS: A search across the databases of PubMed (January 1980 to July 2014) was performed, with the key words of “connective tissue growth factor, connective tissue growth factor and articular cartilage, articular cartilage damage, articular cartilage repairment” in English and “articular cartilage injury” in Chinese. Studies with the obsolete,

张世松, 男, 1987 年生, 河北省海兴县人, 汉族, 内蒙古医科大学外科学在读硕士, 主要从事关节外科的研究。

并列第一作者: 张志峰, 男, 1980 年生, 内蒙古自治区赤峰市人, 蒙族, 硕士, 主要从事关节外科的研究。

通讯作者: 黄健, 博士, 教授, 内蒙古医科大学第二附属医院, 内蒙古自治区呼和浩特市 010000

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344

(2015)11-01755-06

稿件接受: 2015-02-12

http://www.crter.org

Zhang Shi-song, Studying for master's degree, Graduate School, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Zhang Zhi-feng, Master, Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Zhang Shi-song and Zhang Zhi-feng contributed equally to this work.

Corresponding author: Huang Jian, M.D., Professor, Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Accepted: 2015-02-12

repetitive or unrelated content were excluded. A total of 32 papers were included in this study.

RESULTS AND CONCLUSION: Connective tissue growth factor has the potential to stimulate the differentiation of mesenchymal cells into chondrocytes, can promote the proliferation, differentiation and maturity of chondrocytes, can maintain the extracellular matrix synthesis and balance, and also can promote the expression of type II collagen and proteoglycan in the articular cartilage. Along with other growth factors, connective tissue growth factor exerts an important role in the articular cartilage repair. Connective tissue growth factor is the key factor of chondrocyte growth, proliferation and differentiation, which is throughout the process of cartilage repair. Studies have shown that articular chondrocytes from patients with osteoarthritis show an increase in the number positively correlated with the expressions of fibroblast growth factor 1 and connective tissue growth factor. Connective tissue growth factor interacts with articular cartilage signaling pathways and other cytokines in the tissue to exert a role in articular chondrocytes and matrix.

Subject headings: Connective Tissue Growth Factor; Cartilage, Articular; Collagen Type II

Zhang SS, Zhang ZF, Huang J. Connective tissue growth factor and articular cartilage repair. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2015;19(11):1755-1760.

0 引言 Introduction

关节软骨的进行性变性及破坏如得不到有效控制将最终导致骨性关节炎的发生, 所以目前关节软骨损伤的修复是研究的热点环节。结缔组织生长因子是早期基因编码的一种分泌蛋白, 属于间质细胞生长因子。

结缔组织生长因子是Bradham等^[1]在1991年用亲和色谱法从人脐静脉内皮细胞条件培养基中发现的, 此后在胚胎、心脏、肝脏、软骨、肿等组织中也被发现, 它由349个氨基酸组成、相对分子质量为36 000-38 000。

目前结缔组织生长因子被认为是组织过度纤维化、瘢痕愈合和创伤修复的关键因子, 在血管形成、发育分化等多个方面受到较多的关注^[2]。

软骨细胞凋亡的增加、合成和分解代谢平衡的破坏以及创伤, 均可造成软骨细胞数量减少和软骨基质破坏, 关节软骨性能和力学结构发生改变, 从而导致骨关节炎发生^[3], 关节软骨属于透明软骨, 关节软骨没有神经支配, 也没有血管, 其营养成分必须从关节液中取得, 所以其损伤后修复极为困难。

研究证实结缔组织生长因子是软骨细胞生长分化过程中的关键性生长因子, 在细胞发育的不同阶段可以促进软骨细胞分化增殖, 蛋白多糖合成, 增强碱性磷酸酶活性, II型胶原及X型胶原表达^[4]。

此外, 结缔组织生长因子还可诱导骨髓间充质干细胞及脂肪干细胞等种子细胞向软骨细胞分化, 为组织工程研究提供新的研究方向。在此, 文章重点讨论结缔组织生长因子的生物学特性并回顾其在关节软骨损伤修复领域的研究进展。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 以Pubmed数据库、中国知网-cnki数据库作为本综述的资料来源。

检索人相关内容: 第一作者。

检索时间范围: 1980年1月至2014年7月。

检索词: connective tissue growth factor and articular cartilage, articular cartilage damage; 关节软骨损伤, 关节软骨修复。

检索文献量: 英文文献2 719篇, 中文文献854篇。

1.2 检索方法

纳入标准: ①近年发表的关于阐述结缔组织生长因子与关节软骨损伤修复之间关系的代表性文章。②选择近期发表或权威杂志的文章。

排除标准: 与结缔组织生长因子与关节软骨损伤之间的关系相关性不强、以及内容重复、陈旧的文献。

质量评估: 计算机初检得到3 573篇文献, 阅读标题和摘要进行初筛, 排除研究目的与本文相关性较弱或无关的3 062篇, 内容重复的研究479篇, 共保留32篇文献进行综述。

2 结果 Results

2.1 关节软骨的结构特点、营养来源及其损伤修复特性

2.1.1 关节软骨的结构特点 人体正常的关节软骨呈白色、透明状, 表面光滑, 边缘规则整齐, 其厚度为2-7 mm, 关节软骨的基本成分是软骨细胞和细胞外基质, 其中软骨细胞只占1%, 而细胞外基质占99%, 基质中以II型胶原纤维为主, 约占50%, 还有少量的VI型和XI型胶原。

成熟的软骨细胞多为2-8个成群分布于软骨陷窝内, 这些软骨细胞由同一个母细胞分裂增殖而成, 称为同源细胞群。软骨基质主要成分为水分、蛋白多糖和胶原纤维, 它有10%-15%的蛋白多糖、10%-15%的胶原和70%-80%水分。

2.1.2 关节软骨的营养来源 关节软骨没有血液直接供应, 其营养全部来源于滑膜分泌的滑液, 其中的营养成分靠关节面之间的挤压作用进入软骨。所以关节软骨的营养供应不仅取决于滑膜正常分泌滑液, 而且还取决于关节的适当运动。

关节的适当运动能把滑液中含有的营养成分挤压

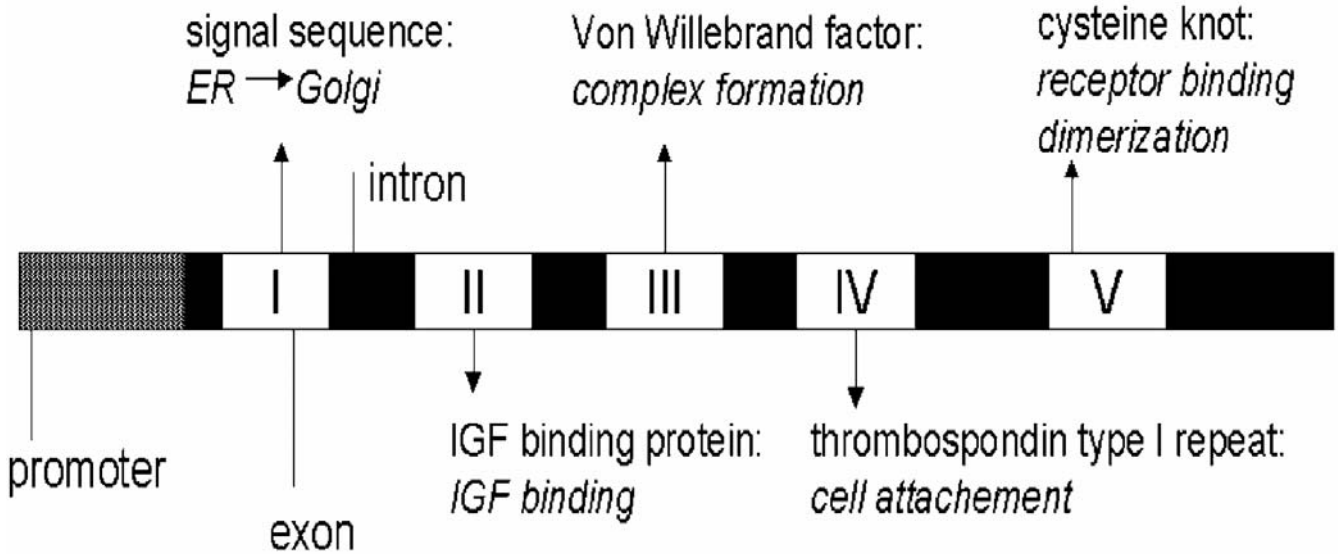


图1 结缔组织生长因子的基因结构, 斜体字部分为其各自功能^[8]

进软骨中。王宇泽等^[5]研究发现失去关节液的营养后, 关节软骨表现出早期退变迹象, 关节液营养对关节软骨有重要影响。

2.1.3 关节软骨的损伤与修复 研究表明关节缺乏活动和关节过度活动引起老损均可引起关节软骨的损伤^[6-7], 其损伤后修复受年龄、关节运动及负重的影响。

目前治疗关节软骨损伤的方法包括: ①刺激关节软骨修复与再生技术如微骨折技术。②关节软骨移植技术如自体软骨移植和同种异体软骨移植。③组织工程技术。近年来, 细胞生物与生物材料学的迅速发展促进了组织工程的研究。由于软骨只有一种细胞成分, 组织工程在软骨领域具有很大的优势。

2.2 结缔组织生长因子的蛋白结构 结缔组织生长因子属于CCN蛋白家族, 又称CCN2。人类结缔组织生长因子基因位于染色体6q23.1区, 含有5个外显子和4个内含子。其mRNA长2.4 kb, 5端编码区由1个分泌肽和4个功能结构域组成, 3端非编码区含有负性调节元件, 可抑制结缔组织生长因子基因的转录后表达^[2]。基于对氨基酸序列的研究, 预测5个外显子编码一个信号肽和4个不同的结构域, 这个结构域其他已知的相关蛋白具有高度相似性^[8]。如图1。

结缔组织生长因子是一种富含半胱氨酸的分泌多肽, 共包括4个结构区域: ①IB区-结合胰岛素样生长因子蛋白结构域, 该区含有的序列可以与胰岛素样生长因子特异结合。②VWC区-C型血管假性血友病因子结构域, 与自身蛋白的寡聚化及二聚化有关。③TSP-1区-血小板反应蛋白1结构域。④cysteine-knot区-半胱氨酸羧基端结构域^[9]。

2.3 结缔组织生长因子与软骨细胞修复 起初对结缔组织生长因子的大部分研究重点都放在了组织纤维化的方面, 因为在多种组织纤维化过程中发现了转化生长因

子β, 而研究发现转化生长因子β又是诱导结缔组织生长因子基因表达的关键因子, 并且研究还发现结缔组织生长因子促进了纤维母细胞的增殖、迁移及黏附。

生理状态下结缔组织生长因子在组织中表达程度低, 病理状态下经高机械力病理负荷的刺激, 在组织器官中的表达可明显上调。后来发现结缔组织生长因子同样存在于软骨细胞中, 并由此开展了结缔组织生长因子研究的崭新领域, 尤其在探索其生理功能方面。

2.3.1 结缔组织生长因子对关节软骨及其修复过程中的功能 研究发现正常关节软骨的各个阶段均可表达结缔组织生长因子^[10], 在正常人以及患有骨性关节炎患者的关节腔内均检测到结缔组织生长因子的表达, 并且研究还表明结缔组织生长因子的表达与骨性关节炎患者关节软骨破坏处上的纤维组织发展有关。

Tagigawa等^[11]对初生小鼠的研究发现, 在小鼠骨骼发育过程中软骨肥大带和钙化带软骨细胞可高水平表达结缔组织生长因子mRNA, 并且在软骨下骨化过程中生成的结缔组织生长因子通过加速血管形成及软骨细胞的增殖和分化起到了关键作用。

Nishida等^[12-13]通过研究体外培养的兔关节软骨细胞时重组人结缔组织生长因子产生的影响发现, 重组人结缔组织生长因子可促进其分化及增殖, 但不促进其矿化或肥大。

另外, 早期骨骼发育过程中要获得软骨力学性能, 需要结缔组织生长因子。

结缔组织生长因子mRNA在正常关节软骨细胞及处于休眠期的关节软骨细胞中几乎不表达或低水平表达, 但在生长期或骨性关节炎软骨细胞中表现为强烈表达。其研究还发现单纯的用含有结缔组织生长因子的水溶液来修复用MIA制作的鼠膝关节骨性关节炎模型, 效果并不理想, 并分析可能的原因是在关节腔内, 结缔组

组织生长因子发挥生物活性的半衰期短, 于是他们将结缔组织生长因子固定在明胶水凝胶内, 在修复MIA制作的鼠膝关节骨性关节炎模型时取得了理想效果, 并且有效剂量每100 g体质量不小于1.5 μg 。

Eguchi等^[14]研究显示, 在骨性关节炎早期结缔组织生长因子在软骨浅层的软骨细胞呈阳性表达, 但是较为严重患者的软骨增殖区软骨细胞呈强阳性表达, 在骨质增生患者的骨赘肥大区和增殖区均呈强阳性表达。

据有关报道显示, 当小鼠结缔组织生长因子基因表达有缺陷时, 在出生后不久便会死于软骨细胞分裂增殖异常及软骨基质的合成障碍^[15], 可以得出结缔组织生长因子对软骨损伤后具有再生作用的结论。

有关实验的结果显示, 作为软骨细胞特异性基因表达产物的结缔组织生长因子, 在软骨细胞的代谢过程中作用明显, 能够保持机体软骨组织相对完整; 结缔组织生长因子具有诱导并促进软骨细胞增殖与分化的功能, 被视为软骨组织损伤后再修复发挥重要作用的因子之一。

骨性关节炎动物实验显示损伤、退变软骨细胞之结缔组织生长因子mRNA过度表达, 给予重组结缔组织生长因子可诱导软骨细胞增殖和分化, 促进II型胶原和蛋白聚糖合成, 因此结缔组织生长因子是软骨细胞生长、增殖、分化的关键生长因子之一, 贯穿软骨修复整个过程。

Zhu等^[16]在利用转染结缔组织生长因子基因骨髓间充质干细胞结合NaOH处理后的聚乳酸乙醇酸支架修复兔关节软骨的研究中发现, 当骨髓间充质干细胞转染了表达结缔组织生长因子基因的腺病毒后, 这些细胞会持续不断的表达结缔组织生长因子蛋白并且加速了骨髓间充质干细胞的分化, 最终使糖胺聚糖和胶原的表达增加。这为结缔组织生长因子刺激诱导骨髓间充质干细胞向软骨细胞分化方面提供了明确的证据, 但是该研究发现产生的结缔组织生长因子蛋白不能刺激骨髓间充质干细胞的增殖。

2.3.2 结缔组织生长因子在关节软骨修复过程中的信号通路 Cruzado等^[17]研究发现, 结缔组织生长因子可通过细胞外信号调节激酶及p38有丝分裂原蛋白激酶在促进关节软骨细胞分化和增殖方面发挥重要作用。

Yosimichi等^[18]研究发现, 氨基末端激酶(JUK)及大部分MAPK也参与结缔组织生长因子信号传导, 通过研究信号传导上游激酶发现蛋白激酶A、蛋白激酶B、蛋白激酶C和磷脂酰肌醇激酶也在结缔组织生长因子促进人关节软骨细胞分化过程中的发挥信号转导的作用, 其中蛋白激酶B主要在细胞核内参与调节结缔组织生长因子的表达。

作为蛋白激酶C的抑制剂, 卡弗他丁(calphostin)C可抑制蛋白激酶C、调节激酶、p38有丝分裂原蛋白激酶的活性, 从而影响结缔组织生长因子的作用。但是卡弗他丁C没有明显抑制JUK的活性的作用。

作为细胞表面表达受体的主要成员, 整合素(integrin), 结缔组织生长因子可结合关节软骨细胞的整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 从而加强整合素 $\alpha 5$ 表达, 说明结缔组织生长因子在其中的过程中发挥着配体的作用。在关节软骨细胞中结缔组织生长因子通过调节整合素 $\alpha 5$ 的表达和细胞外基质的生成, 激活整合素介导的信号通路而发挥作用。

Wnt信号传导通路参与传递生长刺激信号^[19], Mercurio等^[20]通过对非洲爪蟾的胚胎的研究证实, 通过自身CT结构域, 结缔组织生长因子可与Wnt信号传导通路相互联系。相关实验证实在软骨内结缔组织生长因子在干细胞时期时核内转录因子T细胞因子(TCF)-淋巴细胞增强因子(IEF)-Sox9复合体, 而在肥大软骨细胞阶段表现为TCF-LEF- β -连环蛋白(β -catenin)复合体。

因此Huang等^[21]认为wnt信号通路通过调整复合体中Sox9和 β -catenin来调整结缔组织生长因子水平。

Strassburg等^[22]研究则发现, 通过调节结缔组织生长因子可调节Sox9水平。此外, 有研究表明软骨内Ras相关C3肉毒素底物1(Racl)和肌动蛋白信号通路也参与调节结缔组织生长因子表达^[23]。

2.3.3 结缔组织生长因子与其他细胞因子及药物在关节软骨修复中的相互作用 前列腺素E2是重要的细胞因子之一, 为花生四烯酸的代谢产物, 当创伤后应激、炎症等情况发生时发挥重要作用。

Masuko等^[24]进行了评估前列腺素E2是否与结缔组织生长因子在关节软骨中表达的调控有关的相关研究, 结果显示, 前列腺素E2和白细胞介素 1β 都抑制了人类关节软骨中结缔组织生长因子的表达, 并且前列腺素E2这种抑制效果呈EP4受体依赖性。

氨基葡萄糖是人体内合成的物质, 是形成软骨细胞的重要营养素, 是健康关节软骨的天然组织成份。Ali等^[25]研究发现氨基葡萄糖能增加结缔组织生长因子mRNA在肝脏、肾脏及关节软骨的表达, 从而产生了对长期服用氨基葡萄糖安全性的担忧。

结缔组织生长因子为转化生长因子 $\beta 1$ 的下游调节区域^[26], Arnott等^[27-28]研究结果显示转化生长因子 $\beta 1$ 可诱导成骨细胞中结缔组织生长因子的表达, 并且在转化生长因子 $\beta 1$ 诱导成骨细胞产生胞外基质的过程中, 结缔组织生长因子为其重要的下游调节器。由此可知结缔组织生长因子和转化生长因子 $\beta 1$ 有着密切的关系, 二者对关节软骨而言意义重大。

骨形态发生蛋白同样属于转化生长因子 β 超家族成

员之一, 为酸性多肽。

目前对骨形态发生蛋白2在关节软骨修复过程中的作用研究显示, 其具有促进关节软骨细胞分化、细胞外基质形成并抑制关节软骨细胞去分化、诱导间充质细胞向关节软骨细胞不可逆地分化的作用^[29]。

Maeda等^[30]研究发现结缔组织生长因子主要通过CT结构域和部分VWC结构域与骨形态发生蛋白2相互作用, 关节软骨培养中将结缔组织生长因子和骨形态发生蛋白2联合应用可降低ERK1/2磷酸化, 在刺激细胞生长上要低于结缔组织生长因子或骨形态发生蛋白2的单独作用, 但能使关节软骨细胞表型基因和蛋白多糖合成增加, 表现出细胞表型成熟化。所以认为结缔组织生长因子、骨形态发生蛋白2在关节软骨细胞分化和成熟方面具有协同作用。

血管内皮生长因子是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子, 可在体内诱导血管新生, 具有促进血管生成的作用。研究关节软骨内骨化的过程中国发现结缔组织生长因子变异体增生部分软骨内骨化受限制, 于此同时血管内皮生长因子表达相应减少, 故认为结缔组织生长因子还具有促进关节软骨生长板内血管生成的作用^[31]。

成纤维细胞生长因子由平滑肌细胞、内皮细胞、巨噬细胞分泌, 可促进内皮细胞的游走和平滑肌细胞的增殖, 不能使平滑肌细胞游走, 能够促进新血管形成, 修复损害的内皮细胞。

Abd El Kader等^[32]在尝试寻找结缔组织生长因子的功能协同的新的分子物时发现了成纤维细胞生长因子1。进一步研究发现, 骨性关节炎患者的关节软骨细胞对成纤维细胞生长因子1和结缔组织生长因子表达呈现明显相关性增加。

3 结语 Conclusion

关节软骨由于自身特点当损伤时得不到有效修复是引起骨性关节炎等疾病的主要原因, 关节软骨损伤修复现为临床治疗的一大难题, 尚未找到有效彻底治疗的办法, 因此治疗关节软骨损伤是目前亟待解决的问题。

结缔组织生长因子作为关节软骨组织内重要的生长因子, 通过对关节软骨组织的信号通路及与其他组织内的细胞因子彼此作用对关节软骨细胞及基质发挥作用, 并且可以诱导间充质干细胞分化为关节软骨细胞, 在关节软骨细胞的分化增殖及成熟、胞外基质合成以及平衡维持等方面发挥重要的作用。研究证明, 生物工程技术的发展成熟并不断应用于诱导间充质干细胞分化为软骨细胞, 已成为目前关节软骨修复领域的有效方法。结合目前先进的基因转染技术, 进一步探究结缔组织生长因子在关节软骨修复中分子机制及与其他相关细胞因子的协同作用, 为关节软骨损伤及退变导致的疾

病的生物工程治疗与基因治疗不断更新生长因子资源, 有助于此类疾病如骨性关节炎等疾病的初期逆转或延缓发病进程, 为临床应用结缔组织生长因子治疗关节软骨缺损相关疾病提供理论依据。

作者贡献: 综述设计、资料收集、文章撰写为第一作者, 审校为通讯作者。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

学术术语: 蛋白多糖-结缔组织基质中蛋白质与多糖以共价和非共价键相连构成多种巨大分子称为蛋白多糖(proteoglycans)或黏蛋白(mucoproteins)。其分子组成以多糖链为主, 蛋白质部分所占比例较小。往往一条多糖链上联结多条多肽链, 相对分子质量可达数百万以上。

多糖部分为糖胺多糖, 又称氨基己糖多糖, 由成纤维细胞产生, 主要分硫酸化和非硫酸化两类。前一类主要有硫酸软骨素、硫酸角质素、硫酸肝素等; 后一类为透明质酸, 是曲折盘绕的长链大分子, 构成蛋白质多糖复合物的主干, 其他糖胺多糖则与蛋白质结合, 形成蛋白多糖亚单位, 后者再通过结合蛋白连与透明质酸长链分子形成蛋白多糖聚集体。

作者声明: 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Bradham DM, Igarashi A, Potter RL, et al. Connective Tissue Growth Factor: a Cysteine-rich Mitogen Secreted by Human Vascular Endothelial Cells Related to the SRC-induced Immediate Early Gene Product CEF10. *The J Cell Biology*. 1991; 114(6):1285-1294.
- [2] Perbal B. NOV(nephroblastoma overexpressed) and the CCN family of genes: structural and functional issues. *Mol Pathol*. 2001;54(2):57-79.
- [3] Cruz M. Structural lesion and disability-not only rheumatoid arthritis but also osteoarthritis. *Acta Reumatol Port*. 2008; 33(4):475-476.
- [4] Arnott JA, Zhang X, Sanjay A, et al. Molecular requirements for induction of CTGF expression by TGF-beta1 in primary osteoblasts. *Bone*. 2008;42(5):871-885.
- [5] 王宇泽, 曾令员, 贺东东, 等. 研究在体关节软骨营养来源的动物模型[J]. *中国实验外科杂志*, 2012, 29(5):972-974.
- [6] 邱宜兴, 王桂生. 兔膝关节制动引起关节软骨退变的实验研究[J]. *中华骨科杂志*, 1987, 25(3):175.
- [7] 林共周, 曲绵域. 关节软骨的损伤修复[J]. *中国运动医学杂志*, 1987, 8(2):102-105.
- [8] Blom IE, Goldschmeding R, Leask A. Gene regulation of connective tissue growth factor: new targets for antifibrotic therapy. *Matrix Biol*. 2002;21(6):473-482.
- [9] Brigstock DR. The connective tissue growth factor/ cysteine-rich 61/nephroblastoma overexpressed (CCN) family. *Endocrine Reviews*. 1999;20(2):189-206.
- [10] Omoto S, Nishida K, Yamaai Y, et al. Expression and localization of connective tissue growth factor (CTGF/ Hcs24/ CCN2) in osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritic Cartilage*. 2004;12(10):771-778.

- [11] Takigawa M, Nakanishi T, Kubota S, et al. Role of CTGF/HCS24/ ecogenin in skeletal growth control. *J Cell Physiol.* 2003;194(3):256-266.
- [12] Nishida T, Kubota S, Kojima S, et al. Regeneration of defects in articular cartilage in rat knee joints by CCN2(connective tissue growth factor). *J Bone Miner Res.* 2004;19(8): 1308-1319.
- [13] Nishida T, Kubota S, Nakanishi T, et al. CTGF/Hcs24, a hypertrophic chondrocyte-specific gene product, stimulates proliferation and differentiation, but not hypertrophy of cultured articular chondrocytes. *J Cell Physiol.* 2002;192(1): 55-63.
- [14] Eguchi T, Kubota S, Kawata K, et al. Novel transcription factor-like function of human matrix metalloproteinase 3 regulating the CTGF /CCN2 gene. *Mol Cell Biol.* 2008;28(7): 2391-2413.
- [15] Ivkovic S, Yoon BS, Popoff SN, et al. Connective tissue growth factor coordinates chondrogenesis and angiogenesis during skeletal development. *Development.* 2003;130(12):2779-2791.
- [16] Zhu S, Zhang B, Man C, et al. Combined Effects of Connective Tissue Growth Factor-Modified Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells and NaOH-Treated PLGA Scaffolds on the Repair of Articular Cartilage Defect in Rabbits. *Cell transplantation.* 2014;23(6):715-727.
- [17] Cruzado JM, Lloberas N, Torras J, et al. Regression of advanced diabetic nephropathy by hepatocyte growth factor gene therapy in rats. *Diabetes.* 2004;53(4):1119-1127.
- [18] Yosimichi G, Kubota S, Nishida T, et al. Roles of PKC, PI3K and JNK in multiple transduction of CCN2/CTGF signals in chondrocytes. *Bone.* 2006;38(6):853-863.
- [19] 才礼扬, 赵斌, 王栓科, 等. 脊髓损伤后 Wnt-3a 表达对神经干细胞增殖的影响[J]. *国际骨科学杂志*, 2011, 32(2): 129-131.
- [20] Mercurio S, Latinkic B, Itasaki N, et al. Connective-tissue growth factor modulates WNT signaling and interacts with the WNT receptor complex. *Development.* 2004;131(9): 2137-2147.
- [21] Huang BL, Brugger SM, Lyons KM, Stage-specific control of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) expression in chondrocytes by Sox9 and beta-catenin. *Biol Chem.* 2010; 285(36):277702-27712.
- [22] Strassburg S, Richardson SM, Freemont AJ, et al. Co-culture induces mesenchymal stem cell differentiation and modulation of the degenerate human nucleus pulposus cell phenotype. *Regen Med.* 2010;5(50):701-711.
- [23] Woods A, Pala D, Kennedy L, et al. Rac1 signaling regulates CTGF/CCN2 gene expression via TGFbeta/Smad signaling in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009; 17(3):406-413.
- [24] Masuko K, Murata M, Yudoh K, Shimizu H, et al. Prostaglandin E2 regulates the expression of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in human osteoarthritic chondrocytes via the EP4 receptor[SR]. *BMC Research Notes.* 2010;3:5.
- [25] Ali AA, Lewis SM, Badgley HL, et al. Oral glucosamine increases expression of transforming growth factor b1(TGFb1) and connective tissue growth factor (CTGF) mRNA in rat cartilage and kidney: Implications for human efficacy and toxicity. *Arch Biochem Biophys.* 2011;510(1):11-18.
- [26] Song JJ, Aswad R, Kanaan RA, et al. Connective tissue growth factor(CTGF) acts as a downstream mediator of TGF-beta1 to induce mesenchymal cell condensation. *J Cell Physiol.* 2007;210(2):398-410.
- [27] Arnott JA, Nuglozeh E, Rico MC, et al. Connective tissue growth factor(CTGF/CCN2) is a downstream mediator for TGF-beta1-induced extracellular matrix production in osteoblasts. *J Cell Physiol.* 2007;210(3):843-852.
- [28] JA Amott, X Zhang, A Sanjay, et al. Molecular requirements for induction of CTGF expression by TGF-beta1 in primary osteoblasts. *Bone.* 2008;42(5):871-885.
- [29] Chen Y, Whetstone HC, Youn A, et al. Beta-catenin signaling pathway is crucial for bone morphogenetic protein 2 to induce new bone formation. *Bio Chem.* 2007;282(1):526-533.
- [30] Maeda A, Nishida T, Aoyama E, et al. CNN family 2/connective tissue growth factor modulates BMP signaling as a signal conductor, which action regulates the proliferation and differentiation of chondrocytes. *Biochem.* 2009;145(2): 207-216.
- [31] Ivkovic S, Yoon BS, Popoff SN, et al. Connective tissue growth factor coordinates chondrogenesis and angiogenesis during skeletal development. *Development.* 2003;130(12): 2779-2791.
- [32] Abd El Kader T, Kubota S, Anno K, et al. Direct interaction between CCN family protein 2 and fibroblast growth factor 1. *J Cell Commun Signal.* 2014;8(2):157-163.