

SREBPs 在调节骨关节炎关节软骨退变中的作用机制研究进展

杨占东¹, 于红燕¹, 高吉俊¹, 杨 琪², 于 斐^{3*}

(1. 滨州市滨城区市立医院, 山东 滨州 256600; 2. 中国人民解放军总医院, 北京 100853;
3. 北京大学深圳医院, 广东 深圳 518036)

【摘要】 骨关节炎是影响人类健康的重要退行性疾病之一,造成了大量的身体残疾和医疗资源支出,但是该病的具体发病机制尚未阐明,从而无法治愈该病。编码固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding proteins, SREBPs)的基因是近年来研究较多的基因,在维持机体脂质代谢稳态中起到重要的作用,越来越多的研究证实,该基因与骨关节炎关系密切。该文将会从 *SREBPs* 基因介绍、*SREBPs* 基因与骨关节炎的关系及其通过相关因子作用造成机体代谢障碍及骨关节炎的可能机制方面进行相关探讨,就 *SREBPs* 基因在骨关节炎中的作用作一综述,从而为相关研究提供便利。

【关键词】 固醇调节元件结合蛋白;骨关节炎;软骨退变;作用机制

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 07-0113-05

doi: 10. 3969/j. issn. 1671 - 7856. 2018. 07. 020

Research progress on the mechanism of *SREBPs* in regulation of articular cartilage degeneration in osteoarthritis

YANG Zhandong¹, YU Hongyan¹, GAO Jijun¹, YANG Qi², YU Fei^{3*}

(1. Binchengqu Shili Hospital, Binzhou 256600, China. 2. Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853.
3. Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036)

【Abstract】 Osteoarthritis is a major degenerative disease that affects human health. It causes a large number of physical disabilities and medical resource expenditure. However, the specific pathogenesis for this disease has not yet been clarified, and thus, it cannot be cured. The genes encoding sterol regulatory element binding proteins (SREBPs) have been studied in recent years. They play an important role in maintaining the homeostasis of lipid metabolism. Accumulating studies have confirmed that the genes are closely related to osteoarthritis. This article introduces the *SREBP* genes and discuss the relationship between *SREBPs* and osteoarthritis, and how *SREBPs* act in the mechanisms of metabolic disorders and osteoarthritis through related factors to provide a foundation for relevant research.

【Key words】 sterol regulatory element binding proteins, SREBPs; osteoarthritis, OA; cartilage degeneration; mechanism

【基金项目】 广东省自然科学基金-博士启动项目(编号:2016A030310070);深圳市科创委资助项目(编号:JCYJ20160428173412866)。

【作者简介】 杨占东(1962—),男,副高级职称,本科学历,研究方向:骨关节炎。E-mail: shlyyyzd@163.com

【通信作者】 于斐(1989—),男,研究生学历,研究方向:骨关节炎、骨科生物材料。E-mail: oscarfyu@163.com

固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element binding proteins, SREBPs) 是一种在胆固醇和脂肪酸合成中起到重要作用的膜结合蛋白,在维持生物体脂质稳态方面起到重要的作用,而编码该种蛋白的基因则为 *SREBPs* 基因。在人体中, *SREBPs* 基因编码的蛋白有 3 种同分异构体,分别为 SREBP1a、SREBP1c 和 SREBP2,其中前两种蛋白由同一基因进行编码,后一种蛋白单独发挥作用^[1] (见表 1)。越来越多的研究显示, *SREBPs* 基因与退行性疾病关系密切,在慢性退行性疾病如骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 的发生发展过程起到重要的作用^[2]。

骨关节炎是一种由肥胖、年龄、创伤、遗传等因素引起关节软骨纤维化、皲裂、溃疡、脱失而导致的慢性退行性关节疾病,主要造成滑膜增生、软骨变性破坏、软骨下骨硬化等病理改变^[3]。国内外研究显示,骨关节炎的发生与 *SREBPs* 基因关系密切,该基因可通过相关信号通路的作用调节骨关节炎的进程^[4]。

1 SREBPs 分子结构

SREBPs 是 1993 年由 Briggs 等人^[8] 首次发现,并从人 hela 细胞分离纯化出来,是一类含有“碱性螺旋-环-螺旋-亮氨酸拉链”结构的核转录因子家族

转录调节蛋白。SREBPs 前体蛋白的分子量为 125×10^3 ,由 1150 个氨基酸组成,含有 C 端(约 480 个氨基酸)、N 端(约 590 个氨基酸)和中间端结构域(约 80 个氨基酸)3 个结构域,主要是在内质网合成。其 N 端的氨基末端片段为该蛋白的活性形式,入核后与一段长约 10 bp 的固醇调节元件结合并激活靶基因的转录^[9]。在人体内,脂质合成代谢处于一个稳态的过程,这一过程的维持离不开 *SREBPs* 基因的作用^[10]。

体内合成的 SREBPs 以前体的形式结合在核膜或者内质网膜上,当前体嵌入内质网后,可与 SCAP 形成 SREBP/SCAP 复合物,SCAP 可以感知细胞内胆固醇的变化,从而进一步影响 SREBPs 的转运与活化,并通过 SREBPs 的作用调节机体的炎症过程^[11]、肿瘤的侵袭转移^[12] 以及能量代谢过程^[13],并参与到骨关节炎^[14]、糖尿病^[15]、脂肪肝^[16] 等疾病的进程中。

2 SREBPs 与骨关节炎

正常的关节软骨组织表面光滑,可以分为表层、移行层、辐射层和钙化层四层结构,软骨与软骨下骨由潮线分开,潮线整齐,软骨下骨形态规则,软骨细胞数量较多并且均匀分布,骨小梁等内部结构完整。当骨关节炎发生时,软骨组织及细胞发生退

表 1 人类 SREBPs 家族成员在机体中的分布及主要功能
Table 1 Distribution and main functions of human SREBP family members

<i>SREBPs</i> 基因编码蛋白 Encoded proteins of <i>SREBP</i> genes	定位 Gene location	表达部位 Expression sites	调控的酶类及物质 Regulated enzymes and substances	功能 Functions
SREBP1a	17 p11.2	脑、骨骼肌、肝、肾、白色脂肪组织 ^[5] Brain, skeletal muscle, liver, kidney, and white adipose tissue ^[5]	3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合成酶、乙酰 CoA 羧化酶、脂肪酸合成酶、硬脂酰 CoA 去饱和酶 ^[6] 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A synthetase, acetyl-CoA carboxylase, fatty acid synthase, stearoyl-coenzyme A desaturase ^[6]	调节脂肪酸代谢 Regulation of fatty acid metabolism
SREBP1c	17 p11.2	脑、骨骼肌、肝、肾、白色脂肪组织 ^[5] Brain, skeletal muscle, liver, kidney, and white adipose tissue ^[5]	乙酰 CoA 羧化酶、脂肪酸合成酶、ATP 柠檬酸裂解酶、硬脂酰 CoA 去饱和酶、甘油-3-磷酸-酰基转移酶 Acetyl-CoA carboxylase, fatty acid synthase, ATP citrate lyase, stearoyl-coenzyme A desaturase, glycerol-3-phosphate acyltransferases	调节脂肪酸代谢 Regulation of fatty acid metabolism
SREBP2	22 q13	在器官、组织中广泛表达 Widely expressed in organs and tissues	3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合成酶、低密度脂蛋白受体、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶、法尼酯二磷酸合成酶、鲨烯合成酶 ^[7] 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A synthetase, low density lipoprotein receptor, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, farnesoid phosphate synthase, squalene synthase ^[7]	调节胆固醇代谢 Regulation of cholesterol metabolism

变,软骨表面凹凸不平,出现凹陷或者糜烂,甚至出现缺损。表层、移行层、辐射层和钙化层变化明显,无法区分。潮线扭曲不规则,出现前移,甚至有血管通过潮线。软骨细胞数量减少,形态不规则,分布紊乱或者成簇分布,细胞出现衰老。II 型胶原破坏,软骨下骨形态不规则,骨小梁等结构出现变化。软骨细胞、细胞外基质、软骨下骨三者合成代谢紊乱,导致一系列的退行性变化,从而引起关节活动受限、疼痛、关节畸形等一系列的改变。

一般认为,脂质代谢紊乱导致的肥胖等因素可以触发骨关节炎的初始阶段,并引起负重较大的关节如髋、膝、脊柱等处的软骨组织、软骨下骨出现病理变化,参与骨关节炎的反应进程。*SREBPs* 在骨关节炎关节软骨退变中起到重要的作用,其通过调节胆固醇和脂肪酸的代谢影响到脂质合成过程,并进一步影响到生物体的肥胖,通过改变负重或者相关信号通路关键因子的作用影响到骨关节炎的发生发展。

Kostopoulou 等^[4]研究证实,*SREBP2* 基因 SNP 1784G>C 与骨关节炎的疾病进展密切相关。同样的结果也出现在我国汉族人群中,Qiu 等人^[17]的研究发现,*SREBP2* 的 rs2228314G 到 C 的变化和变异 C 基因型可能会造成汉族人对膝关节骨关节炎的易感性。陶可等^[18]则证实,IL-1 β 诱导的软骨细胞退变过程中,*SREBP2* 的表达与软骨细胞关键基因呈负向相关。翁鉴等^[14]同样发现,在退变的软骨细胞中,*SREBP2* 基因表达升高的同时,软骨细胞基质 II 型胶原及蛋白聚糖的表达则出现降低。

3 *SREBPs* 通过相关因子的作用对机体的影响

在生物体中,存在多种多样的因子,在不同种类基因的作用下调节机体的各种生理病理过程,*SREBPs* 基因是生物体内重要的基因,可以调节的靶基因数量也较多。*SREBPs* 与多种因子关系密切,可以通过对相关因子的调节影响到机体的代谢过程。比如沉默信息调节因子 1 (SIRT1)^[19]、葡萄糖转运子 4 (GluT4)^[20]、成纤维细胞生长因子 (FGF21)^[21]、转化生长因子 β (TGF β)^[22]、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)^[23]、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (AKT)^[24]、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 9 (caspase9)^[25]、糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β)^[26] 等的作用影响到相关信号通路如 PI3K/AKT^[27]、mTOR^[28] 等,并进一步调节细胞的增殖分化^[29]、调

控靶基因的表观修饰^[30]、影响机体物质代谢^[31] 及控制细胞的衰老凋亡^[32],因而影响到相关疾病的发生发展过程。

3.1 *SREBPs* 通过相关因子对机体代谢的影响

在生物体中,Shi 等^[33]研究发现,*SREBP1* 和 *SREBP2* 与 AKT1、AKT2、AKT3 三种亚型关系密切,可以通过三者的作用调节丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 表达。刘晶晶等人^[34]证实,中医方剂可以抑制 PI3K/AKT 信号通路的作用影响 *SREBP1c* 的表达,进而通过调节 AKT 和 mTOR 的磷酸化过程影响 HepG2 细胞脂质沉积。也有研究者证实,在 2 型糖尿病小鼠模型中,*GSK3 β* 与 *SREBP1c* 的表达方向相同^[35];而在非酒精性脂肪性肝病中,*SREBP2* 可以通过哺乳动物雷帕霉素复合物 1 (mTORC1)、肝 X 受体 (LXR)、AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK) 等的作用调控疾病的进展^[36];在肿瘤中,*SREBP1* 也起到重要的作用,可以通过蛋白质精氨酸甲基转移酶 5 (PRMT5) 的作用影响到肿瘤代谢^[26] 或者通过 LXR 等影响到肿瘤生长^[37] 等。由此可见,*SREBPs* 可以调节多种疾病的发生。

3.2 *SREBPs* 通过相关因子对骨关节炎的影响

在骨关节炎中,*SREBPs* 因子的作用也很大,本课题组的前期研究结果证实,在 *SIRT1* 基因敲除的小鼠模型中,*SREBP2* 可以通过 PI3K/AKT 信号通路的作用调节骨关节炎的发展^[2]。Kostopoulou 等发现,microRNA-33a 可以影响到骨关节炎软骨细胞中胆固醇合成及流出相关的基因,而在这一过程中,TGF- β 1/AKT/*SREBP2* 通路起到了重要的作用^[38];此外,他们还研究了骨关节炎中 *SREBP2* 与 *p-PI3K* 的关系,并发现 TGF- β 1 激活 *SREBP2* 作用后通过 PI3K 在骨关节炎中起到重要作用,并认为阻碍整合素可能是治疗骨关节炎的潜在靶点^[4]。也有国内学者发现,*SREBP2* 沉默后,可以通过调节 microRNA-185 抑制衣霉素诱导的软骨细胞凋亡和内质网应激^[39]。翁鉴等人^[40]则证实,肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 可以诱导软骨细胞发生炎症,产生大量的基质金属蛋白酶 13 (MMP-13),从而破坏软骨细胞的细胞外基质,引起软骨细胞紊乱,此过程中 *SREBP2* 因子的表达与软骨关键基因的表达呈负相关。

当然,也有很多研究证实,*SREBPs* 与许多其他的因子密切相关。比如,分泌型卷曲相关蛋白 2 (SFRP2),该因子与骨骼的畸形相关,在软骨细胞中

的研究证实, SREBP1 可以作为 *SFRP2* 的正向转录调控因子^[41]; 吸附葡萄糖的壳聚糖膜可以促进人类软骨细胞的增殖, 这可能是通过 mTORC1 和 *SREBP1* 来实现的^[42]。

这一系列的国内外研究均证实了 SREBPs 因子在骨关节炎的发生发展中起到了重要的作用, 并为将来治疗骨关节炎以及研究骨关节炎发病机制及治疗方法上提供了潜在的靶点。

4 总结与展望

当骨关节炎的发病机制在没有完全解释清楚的情况下, 研究人员无法从根本上预防、延缓或者治疗骨关节炎。但是越来越多的研究证实, 关键基因在骨关节炎的发生发展中起到重要的作用, *SREBPs* 基因就是其中的一类, 它们可以通过多条信号通路中的关键靶分子影响到胆固醇及脂肪酸的代谢过程, 并进而影响到骨关节炎的进程。由于 *SREBPs* 基因作用机制复杂, 需要更多的人来研究, 从而论述 *SREBPs* 基因引起骨关节炎的具体机制。

参考文献:

- [1] Goldstein JL, Rawson RB, Brown MS. Mutant mammalian cells as tools to delineate the sterol regulatory element binding protein pathway for feedback regulation of lipid synthesis [J]. Arch Biochem Biophys, 2002, 397(2): 139–148.
- [2] Yu F, Zeng H, Lei M, et al. Effects of SIRT1 gene knock-out through the activation of SREBP2 protein mediated PI3K/AKT signal pathway on osteoarthritis in mice [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2016, 36(5): 683–690.
- [3] 邱贵兴. 骨关节炎诊治指南(2007 年版) [J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2007, 1(4): 281–285.
- [4] Kostopoulou F, Gkretsi V, Malizos KN, et al. Central role of SREBP-2 in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. PLoS One, 2012, 7(5): e35753.
- [5] Deng X, Cagen LM, Wilcox HG, et al. Regulation of the rat SREBP-1c promoter in primary rat hepatocytes [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 290(1): 256–262.
- [6] Bitter A, Nussler AK, Thasler WE, et al. Human sterol regulatory element-binding protein 1a contributes significantly to hepatic lipogenic gene expression [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(2): 803–815.
- [7] McPherson R, Gauthier A. Molecular regulation of SREBP function: the Insig-SCAP connection and isoform-specific modulation of lipid synthesis [J]. Biochem Cell Biol, 2004, 82(1): 201–211.
- [8] Briggs MR, Yokoyama C, Wang X, et al. Nuclear protein that binds sterol regulatory element of low density lipoprotein receptor promoter. I. Identification of the protein and delineation of its target nucleotide sequence [J]. J Biol Chem, 1993, 268(19): 14490–14496.
- [9] Nohturfft A, Brown MS, Goldstein JL. Sterols regulate processing of carbohydrate chains of wild-type SREBP cleavage-activating protein (SCAP), but not sterol-resistant mutants Y298C or D443N [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95(22): 12848–12853.
- [10] 郭晓强, 郭振清. SREBP 介导的胆固醇生物合成反馈调节 [J]. 生命化学, 2007, 27(4): 292–293.
- [11] Zeng Z, He W, Jia Z, et al. Lycopene improves insulin sensitivity through inhibition of STAT3/Srebp-1c-mediated lipid accumulation and inflammation in mice fed a high-fat diet [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2017, 125(9): 610–617.
- [12] Bao J, Zhu L, Zhu Q, et al. SREBP-1 is an independent prognostic marker and promotes invasion and migration in breast cancer [J]. Oncol Lett, 2016, 12(4): 2409–2416.
- [13] Assmann N, O'Brien KL, Donnelly RP, et al. Srebp-controlled glucose metabolism is essential for NK cell functional responses [J]. Nat Immunol, 2017, 18(11): 1197–1206.
- [14] 翁鉴, 曾晖, 肖德明, 等. 固醇调节元件结合蛋白 2 在软骨细胞退变过程中的表达 [J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(29): 4624–4628.
- [15] 臧梦维. 靶向单磷酸腺苷活化蛋白激酶-固醇调节元件结合蛋白营养感应信号通路对胰岛素抵抗和代谢综合征治疗的意义 [J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 7(4): 200–204.
- [16] 孙振江, 石伟珍, 王宇芳, 等. 非酒精性脂肪肝患者肝脏固醇调节元件结合蛋白 1c 的表达及意义 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2014, 28(6): 413–415.
- [17] Qiu XM, Jin CT, Wang W. Association between single nucleotide polymorphisms of sterol regulatory element binding protein-2 gene and risk of knee osteoarthritis in a Chinese Han population [J]. J Int Med Res, 2014, 42(2): 320–328.
- [18] 陶可, 王斌, 李儒军, 等. 固醇调节元件结合蛋白-2 在软骨细胞退变过程中的表达及意义 [J]. 国际免疫学杂志, 2016, 39(1): 1–7.
- [19] Cheng J, Liu C, Hu K, et al. Ablation of systemic SIRT1 activity promotes nonalcoholic fatty liver disease by affecting liver-mesenteric adipose tissue fatty acid mobilization [J]. Biochim Biophys Acta, 2017, 1863(11): 2783–2790.
- [20] Yang X, Huang M, Yang J, et al. Activity of isoliensinine in improving the symptoms of type 2 diabetic mice via activation of AMP-activated kinase and regulation of PPAR γ [J]. J Agric Food Chem, 2017, 65(33): 7168–7178.
- [21] Guo Y, Luo F, Yi Y, et al. Fibroblast growth factor 21 potentially inhibits microRNA-33 expression to affect macrophage actions [J]. Lipids Health Dis, 2016, 15(1): 208.
- [22] Mustafa M, Wang TN, Chen X, et al. SREBP inhibition ameliorates renal injury after unilateral ureteral obstruction [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2016, 311(3): F614–F625.
- [23] Khound R, Taher J, Baker C, et al. GLP-1 elicits an intrinsic gut-liver metabolic signal to ameliorate diet-induced VLDL overproduction and insulin resistance [J]. Arterioscler Thromb

- Vasc Biol, 2017, 37(12): 2252–2259.
- [24] Mohamed A, Viveiros A, Williams K, et al. A β inhibits SREBP-2 activation through Akt inhibition [J]. J Lipid Res, 2018, 59(1): 1–13.
- [25] Jin A, Lei CX, Tian JJ, et al. Dietary docosahexaenoic acid decreased lipid accumulation via inducing adipocytes apoptosis of grass carp, *Ctenopharygodon idella* [J]. Fish Physiol Biochem, 2018, 44(1): 197–207.
- [26] Liu L, Zhao X, Zhao L, et al. Arginine methylation of SREBP1a via PRMT5 promotes *de novo* lipogenesis and tumor growth [J]. Cancer Res, 2016, 76(5): 1260–1272.
- [27] Lim W, Yang C, Bazer FW, et al. Luteolin inhibits proliferation and induces apoptosis of human placental choriocarcinoma cells by blocking the PI3K/AKT pathway and regulating sterol regulatory element binding protein activity [J]. Biol Reprod, 2016, 95(4): 82.
- [28] Liu HW, Wei CC, Chen YJ, et al. Flavanol-rich lychee fruit extract alleviates diet-induced insulin resistance via suppressing mTOR/SREBP-1 mediated lipogenesis in liver and restoring insulin signaling in skeletal muscle [J]. Mol Nutr Food Res, 2016, 60(10): 2288–2296.
- [29] Alvarez MS, Fernandez-Alvarez A, Cucarella C, et al. Stable SREBP-1a knockdown decreases the cell proliferation rate in human preadipocyte cells without inducing senescence [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 447(1): 51–56.
- [30] Ehara T, Kamei Y, Takahashi M, et al. Role of DNA methylation in the regulation of lipogenic glycerol-3-phosphate acyltransferase 1 gene expression in the mouse neonatal liver [J]. Diabetes, 2012, 61(10): 2442–2450.
- [31] Hu Y, Zhang R, Zhang Y, et al. *In ovo* leptin administration affects hepatic lipid metabolism and microRNA expression in newly hatched broiler chickens [J]. J Anim Sci Biotechnol, 2012, 3(1): 16.
- [32] Luu TH, Bard JM, Carbonnelle D, et al. Lithocholic bile acid inhibits lipogenesis and induces apoptosis in breast cancer cells [J]. Cell Oncol (Dordr), 2018, 41(1): 13–24.
- [33] Shi Q, Hoffman B, Liu Q. PI3K-Akt signaling pathway upregulates hepatitis C virus RNA translation through the activation of SREBPs [J]. Virology, 2016, 490: 99–108.
- [34] 刘晶晶, 贾连群, 杨关林, 等. 化痰祛痰方通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路减轻油酸和棕榈酸引起的 HepG2 细胞脂质沉积 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(8): 1097–1101.
- [35] 毛刘锋, 姜小伟, 秦艳, 等. 内质网应激对 2 型糖尿病小鼠脂肪肝发生的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(1): 4–10.
- [36] 兰佳欣, 付常振, 刘庆平. 固醇调节元件结合蛋白 2 信号通路与非酒精性脂肪性肝病 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2017, 33(10): 1014–1020.
- [37] Hawkins JL, Robbins MD, Warren LC, et al. Pharmacologic inhibition of site 1 protease activity inhibits sterol regulatory element-binding protein processing and reduces lipogenic enzyme gene expression and lipid synthesis in cultured cells and experimental animals [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2008, 326(3): 801–808.
- [38] Kostopoulou F, Malizos KN, Papanthasiou I, et al. MicroRNA-33a regulates cholesterol synthesis and cholesterol efflux-related genes in osteoarthritic chondrocytes [J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17: 42.
- [39] 谢静, 史栋梁, 郭会卿. SREBP-2 沉默抑制衣霉素诱导的软骨细胞内质网应激 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(7): 1291–1296.
- [40] 翁鉴, 曾晖, 肖德明, 等. 肿瘤坏死因子- α 对关节软骨细胞外基质降解代谢的影响 [J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(12): 3106–3109.
- [41] Kim MJ, Kim JE, Lee W, et al. Sfrp2 is a transcriptional target of SREBP-1 in mouse chondrogenic cells [J]. Mol Cell Biochem, 2015, 406(1–2): 163–171.
- [42] Chang SF, Huang KC, Cheng CC, et al. Glucose adsorption to chitosan membranes increases proliferation of human chondrocyte via mammalian target of rapamycin complex 1 and sterol regulatory element-binding protein-1 signaling [J]. J Cell Physiol, 2017, 232(10): 2741–2749.

[收稿日期]2017–11–20