

莫湘涛,张依山,李勇军,等. 硼替佐米调节 NF- $\kappa$ B 途径对 IL-1 $\beta$  诱导的 ATDC5 细胞炎症性损伤的影响研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(9): 15-20.

Mo XT, Zhang YS, Li YJ, et al. Effect of bortezomib on the NF- $\kappa$ B pathway and IL-1 $\beta$  induced inflammatory damage in ATDC5 cells [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(9): 15-20.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2020.09.003

# 硼替佐米调节 NF- $\kappa$ B 途径对 IL-1 $\beta$ 诱导的 ATDC5 细胞炎症性损伤的影响研究

莫湘涛<sup>1\*</sup>, 张依山<sup>2</sup>, 李勇军<sup>3</sup>, 肖永杰<sup>4</sup>

(1.河南省洛阳正骨医院/河南省骨科医院腕部损伤科, 郑州 450046; 2.河南省洛阳正骨医院/河南省骨科医院风湿科, 郑州 450046; 3.河南省洛阳正骨医院/河南省骨科医院检验科, 郑州 450046; 4.中国人民解放军联勤保障部队第九八八医院骨关节科, 郑州 475300)

**【摘要】** **目的** 探究硼替佐米(Bor)对白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )诱导的 ATDC5 细胞炎症性损伤及核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的影响。**方法** 0、5、15、25、35、45、55 nmol/L Bor 处理 ATDC5 细胞 48 h, CCK-8 实验筛选无细胞毒性浓度, 0、1.0、5.0、12.5、25.0 nmol/L Bor 分别与 10  $\mu$ g/mL IL-1 $\beta$  共培养 ATDC5 细胞 48 h, CCK-8 法检测细胞增殖能力; 流式细胞术检测细胞凋亡情况; 酶联免疫吸附(ELISA)检测上清液中 IL-1 $\beta$  表达情况; 蛋白免疫印迹检测细胞中 NF- $\kappa$ B、B 细胞淋巴瘤/白血病-2 原癌基因(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(BAX)蛋白水平。**结果** 0、5、15、25 nmol/L Bor 组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与 0 nmol/L Bor 组相比, 35、45、55 nmol/L Bor 组细胞存活率降低( $P<0.05$ )。Bor 浓度 $\leq$ 25 nmol/L 对该细胞无毒。与 0 nmol/L Bor 组相比, IL-1 $\beta$  组细胞存活率、细胞中 Bcl-2 蛋白水平降低( $P<0.05$ ), 凋亡率、上清液中 IL-1 $\beta$  水平、细胞中 NF- $\kappa$ B、BAX 蛋白水平升高( $P<0.05$ )。随着 Bor 剂量的增加, 细胞存活率、细胞中 Bcl-2 蛋白水平逐渐升高( $P<0.05$ ), 细胞凋亡率、上清液中 IL-1 $\beta$ 、细胞中 NF- $\kappa$ B、BAX 蛋白水平逐渐降低( $P<0.05$ ), 呈剂量依赖效应。**结论** Bor 可抑制细胞凋亡及炎症因子水平从而减弱 IL-1 $\beta$  诱导的 ATDC5 细胞炎症性损伤, 可能是通过抑制 NF- $\kappa$ B 途径实现的。

**【关键词】** 硼替佐米; 白介素-1 $\beta$ ; ATDC5 细胞炎症性损伤; 核因子  $\kappa$ B

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020)09-0015-06

## Effect of bortezomib on the NF- $\kappa$ B pathway and IL-1 $\beta$ induced inflammatory damage in ATDC5 cells

MO Xiangtao<sup>1\*</sup>, ZHANG Yishan<sup>2</sup>, LI Yongjun<sup>3</sup>, XIAO Yongjie<sup>4</sup>

(1. Department of Hip Injury, Luoyang Orthopedic Hospital of Henan Province/Orthopedic Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450046, China. 2. Department of Rheumatism, Luoyang Orthopedic Hospital of Henan Province/Orthopedic Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450046. 3. Department of Laboratory, Luoyang Orthopedic Hospital of Henan Province/Orthopedic Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450046. 4. Department of Orthopaedics and Joint Surgery, the 988th Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistics Support Force, Zhengzhou 475300)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the effects of bortezomib (Bor) on nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) and inflammatory damage in ATDC5 cells induced by interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). **Methods** ATDC5 cells were treated with (0, 5, 15, 25, 35, 45, 55) nmol/L Bor for 48 hours, and CCK-8 was used to determine the cytotoxic concentration of Bor.

**【基金项目】** 河南省中医药科学研究专项课题(2015ZY03140, 2015ZY01007); 河南省科技攻关计划项目(162102310368)。

**【作者简介】** 莫湘涛(1969—), 男, 副主任医师, 研究方向: 骨软组织工程重建。E-mail: moxiangtao1969@163.com

ATDC5 cells were co-cultured for 48 hours with (0, 1.0, 5.0, 12.5, 25.0) nmol/L Bor and 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  IL-1 $\beta$ . CCK-8 was used to detect cell proliferation and apoptosis was detected by flow cytometry. IL-1 $\beta$  in supernatant was detected using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the levels of NF- $\kappa\text{B}$ , B-cell lymphoma/leukemia-2 proto oncogene (Bcl2) and Bcl2-related X protein (BAX) were determined by Western blot. **Results** There was no significant difference in (0, 5, 15, 25) nmol/L Bor group ( $P > 0.05$ ). Compared with the 0 nmol/L Bor group, the cell survival rate of the 35, 45, and 55 nmol/L Bor groups was reduced ( $P < 0.05$ ). A concentration of  $\leq 25$  nmol/L Bor was non-toxic to the cells. Compared with the 0 nmol/L Bor group, the cell survival rate and Bcl2 protein level in the IL-1 $\beta$  group was decreased ( $P < 0.05$ ), and the apoptosis rate, IL-1 $\beta$  level in the supernatant, and NF- $\kappa\text{B}$  and BAX protein levels were increased ( $P < 0.05$ ). With increasing Bor dose, the cell survival rate and the level of Bcl2 protein in cells gradually increased ( $P < 0.05$ ), while the apoptosis rate, the level of IL-1 $\beta$  in supernatant, and the levels of NF- $\kappa\text{B}$  and BAX proteins in cells gradually decreased ( $P < 0.05$ ) in a dose-dependent manner. **Conclusions** Bor can inhibit apoptosis and reduce the levels of inflammatory factors, thereby reducing inflammatory damage to ATDC5 cells induced by IL-1 $\beta$ , which may occur via inhibition of the NF- $\kappa\text{B}$  pathway.

**【Keywords】** bortezomib; interleukin-1 $\beta$ ; inflammatory damage of ATDC5 cells; nuclear factor  $\kappa\text{B}$

骨关节炎属老年人常见疾病,会出现局部滑膜炎反应,诱发关节处疼痛,影响患者生活质量<sup>[1]</sup>。缓解关节炎、减少疼痛对于疾病意义重大。硼替佐米(bortezomib, Bor)在细胞增殖、凋亡,减少炎症产生等免疫调节通路中发挥重要作用<sup>[2]</sup>,可调节结肠炎症反应预防小鼠硫酸葡聚糖钠引起的溃疡性结肠炎从而缓解疾病<sup>[3]</sup>。类风湿关节炎实验中,抑制核因子  $\kappa\text{B}$  (nuclear factor  $\kappa\text{B}$ , NF- $\kappa\text{B}$ )可减缓疼痛、炎症和骨骼损伤<sup>[4]</sup>。Bor可能通过抑制 NF- $\kappa\text{B}$ 途径缓解骨关节炎从而影响疾病。本研究通过白介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )诱导 ATDC5 细胞造成炎症损伤,探究 Bor 对 ATDC5 炎症损伤的影响,并初步探讨其机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验细胞

未分化的小鼠软骨细胞株 ATDC5 购自美国 Sigma 公司,货号:99072806。

### 1.2 主要试剂与仪器

Bor 购自西安杨森制药公司,批准文号:H20170321;人重组 IL-1 $\beta$  购自美国 PeproTech 公司,货号:AF-211-11B-2;CCK-8 试剂盒、Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒均购自碧云天生物科技有限公司,货号分别为:C0037、C1062S;IL-1 $\beta$  ELISA 试剂盒、一抗 p-NF- $\kappa\text{B}$ 、NF- $\kappa\text{B}$  (兔抗鼠)、B 细胞淋巴瘤/白血病-2 原癌基因 (B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2) (兔抗鼠)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, BAX) (兔抗鼠)均购自美国 abcam 公司,货号分别为:ab9722、ab16502、ab220803、ab32124、ab32503。CO<sub>2</sub> 培养箱购自山东

博科科学仪器有限公司,型号:GSPX-50;酶标仪购自赛默飞世尔科技有限公司,型号:Varioskan LUX;流式细胞仪购自美国贝克曼库尔特公司,型号:DxFLEX;蛋白凝胶成像仪购自美国 BIO-RAD 公司,型号:GelDoc 2000。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 ATDC5 细胞的培养

ATDC5 细胞培养:实验前 DMEM/F12 培养基添加 10%胎牛血清、100 万 U/mL 青链霉素混匀制成 DMEM/F12 完全培养基置于 4 $^{\circ}\text{C}$  冰箱中待用。ATDC5 细胞加入 DMEM/F12 完全培养基于 37 $^{\circ}\text{C}$  CO<sub>2</sub> 培养箱中培养,待细胞密度培养至 70%~80% 时进行下一步实验。ATDC5 细胞处理:DMEM/F12 完全培养基稀释 Bor 制成 0.25 mmol/L Bor 待用;DMEM/F12 完全培养基溶解 IL-1 $\beta$  制成 100 mg/mL IL-1 $\beta$  待用。分别用 0、5、15、25、35、45、55 nmol/L Bor 处理 ATDC5 细胞 48 h,筛选无细胞毒性 Bor 浓度范围,分别用 0、1.0、5.0、12.5、25.0 nmol/L Bor<sup>[5]</sup> DMEM/F12 完全培养基培养细胞 1 h,添加 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  IL-1 $\beta$ <sup>[6]</sup> 置于 96 孔板和 6 孔板共培养;空白细胞(即 0 nmol/L Bor)为对照组。

#### 1.3.2 CCK-8 检测细胞增殖情况

96 孔板中细胞 Bor 和 IL-1 $\beta$  共培养 48 h,添加 CCK-8 试剂,培养箱中继续培养 2 h,酶标仪检测 450 nm 处各孔细胞光密度(optic density, OD),设置 6 个重复。细胞存活率 =  $\text{OD}_{450 \text{ 实验组}} / \text{OD}_{450 \text{ 对照组}} \times 100\%$ 。

#### 1.3.3 流式细胞术检测细胞凋亡情况

6 孔板中细胞培养 48 h,每孔收集  $1 \times 10^6$  个细胞,按照 Annexin V-FITC 试剂盒说明书,添加 195

$\mu\text{L}$  Annexin V-FITC 结合液,  $5 \mu\text{L}$  Annexin V-FITC 后轻轻混匀, 然后加入  $10 \mu\text{L}$  碘化丙啶染色液轻轻混匀。流式细胞仪 1 h 内检测细胞凋亡率。

### 1.3.4 ELISA 检测上清液中炎症因子 IL-1 $\beta$ 水平

6 孔板中细胞培养 48 h 后收集细胞培养液,  $3000 \text{ r/min}$  离心 5 min 收集上清, 分装置于  $4^\circ\text{C}$  冰箱待用。严格按照 IL-1 $\beta$  ELISA 试剂盒说明书操作, 检测上清液中 IL-1 $\beta$  水平。

### 1.3.5 蛋白免疫印迹检测细胞中 NF- $\kappa\text{B}$ 、BAX、BcL-2 蛋白水平

6 孔板中细胞培养 48 h 后, 吸去培养液, 每孔添加  $200 \mu\text{L}$  TRIzol, 冰上裂解 20 min, 收集细胞混合液,  $13400 \text{ r/min}$  离心 15 min 收集上清即为细胞总蛋白, 凝胶电泳分离蛋白质后转膜; 5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h; 对应加入一抗 NF- $\kappa\text{B}$  p65、BAX、BcL-2、GADPH,  $4^\circ\text{C}$  孵育过夜; 加入对应的二抗, 室温孵育 1 h; DAB 显色试剂盒避光显色; 蛋白凝胶成像仪拍照和定量分析。

### 1.4 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 24.0 进行数据分析, 计量资料以平均数 $\pm$ 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 描述, 多组比较用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 SNK- $q$  法。当  $P < 0.05$  时, 差异有统计学意义。

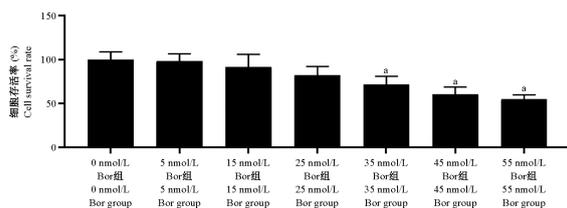
## 2 结果

### 2.1 细胞毒性实验

CCK8 结果显示, 0、5、15、25 Bor 组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与 0 nmol/L Bor 组相比, 35、45、55 Bor 组细胞存活率降低 ( $P < 0.05$ )。详见图 1。

### 2.2 Bor 对细胞增殖的影响

与 0 nmol/L Bor 组相比, IL-1 $\beta$  组细胞存活率降低 ( $P < 0.05$ )。与 IL-1 $\beta$  组相比, 1.0、5.0、12.5、25.0 nmol/L Bor + IL-1 $\beta$  组细胞存活率升高 ( $P < 0.05$ )。见图 2。



注: 与 0 nmol/L Bor 组比较,  $^a P < 0.05$ 。

图 1 各浓度 Bor 处理细胞存活率情况

Note. Compared with 0 nmol/L Bor group,  $^a P < 0.05$ .

Figure 1 Cell survival rate of Bor in different concentrations

### 2.3 Bor 对细胞凋亡的影响

与 0 nmol/L Bor 组相比, IL-1 $\beta$  组细胞凋亡率升高 ( $P < 0.05$ )。与 IL-1 $\beta$  组相比, 1.0、5.0、12.5、25.0 nmol/L Bor + IL-1 $\beta$  组细胞凋亡率降低 ( $P < 0.05$ )。见图 3A、3B。

### 2.4 Bor 对上清液中 IL-1 $\beta$ 的影响

与 0 nmol/L Bor 组相比, IL-1 $\beta$  组上清液中 IL-1 $\beta$  水平升高 ( $P < 0.05$ )。与 IL-1 $\beta$  组相比, 12.5、25.0 nmol/L Bor + IL-1 $\beta$  组上清液中 IL-1 $\beta$  水平降低 ( $P < 0.05$ )。见图 4。

### 2.5 Bor 对细胞中 NF- $\kappa\text{B}$ 蛋白的影响

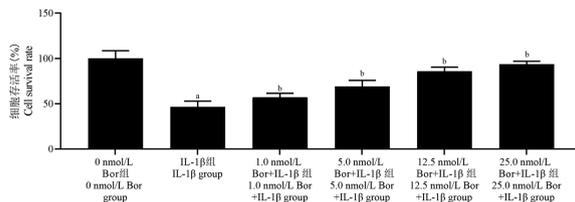
与 0 nmol/L Bor 组相比, IL-1 $\beta$  组细胞中 p-NF- $\kappa\text{B}$ /NF- $\kappa\text{B}$  水平升高 ( $P < 0.05$ )。与 IL-1 $\beta$  组相比, 1.0、5.0、12.5、25.0 nmol/L Bor + IL-1 $\beta$  组细胞中 p-NF- $\kappa\text{B}$ /NF- $\kappa\text{B}$  蛋白水平降低 ( $P < 0.05$ )。见图 5A、5B。

### 2.6 Bor 对细胞中 BcL-2、BAX 蛋白的影响

与 0 nmol/L Bor 组相比, IL-1 $\beta$  组细胞中 BcL-2 蛋白水平降低 ( $P < 0.05$ ); BAX 蛋白水平升高 ( $P < 0.05$ )。与 IL-1 $\beta$  组相比, 12.5、25.0 nmol/L Bor + IL-1 $\beta$  组细胞中 BcL-2 蛋白水平升高 ( $P < 0.05$ ); 25.0 nmol/L Bor + IL-1 $\beta$  组细胞中 BAX 蛋白水平降低 ( $P < 0.05$ )。见图 6A、6B。

## 3 讨论

骨关节炎患者会出现关节软骨进行性退变、滑膜炎、疼痛, 受多因素影响, 患者软骨组织处细胞增殖、凋亡异常, 影响患者健康<sup>[7]</sup>。目前治疗骨关节炎主要以改善关节功能、减轻炎症从而缓解疼痛为主。其中 Bor 作为目前唯一应用于临床的蛋白酶

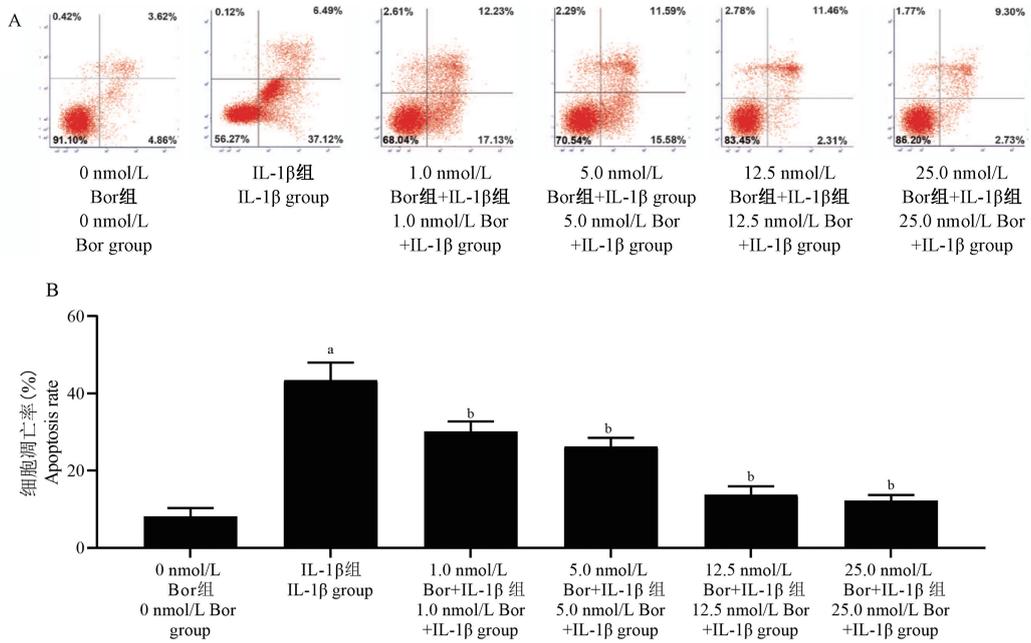


注: 与 0 nmol/L Bor 组比较,  $^a P < 0.05$ ; 与 IL-1 $\beta$  组比较,  $^b P < 0.05$ 。

图 2 Bor 联合 IL-1 $\beta$  处理细胞 48 h 各组细胞存活率比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )

Note. Compared with 0 nmol/L Bor group,  $^a P < 0.05$ . Compared with IL-1 $\beta$  group,  $^b P < 0.05$ .

Figure 2 Comparison of cell survival rate in 48 h groups treated with bor and IL-1 $\beta$

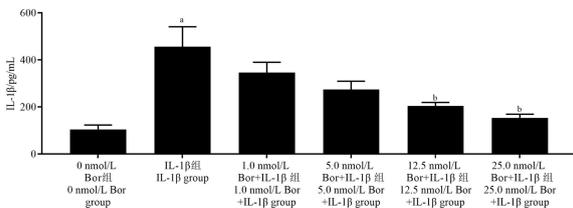


注:A:流式细胞图;B:对应柱状图。与0 nmol/L Bor组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与IL-1β组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

图3 Bor联合IL-1β处理各组细胞凋亡率比较( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Note. A, Flow cytogram. B, Corresponding histogram. Compared with 0 nmol/L Bor group, <sup>a</sup> $P < 0.05$ . Compared with IL-1β group, <sup>b</sup> $P < 0.05$ .

Figure 3 Comparison of cell apoptosis rate of Bor and IL-1β treatment groups



注:与0 nmol/L Bor组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与IL-1β组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

图4 Bor联合IL-1β处理各组细胞上清液中IL-1β水平比较( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Note. Compared with 0 nmol/L Bor group, <sup>a</sup> $P < 0.05$ . Compared with IL-1β group, <sup>b</sup> $P < 0.05$ .

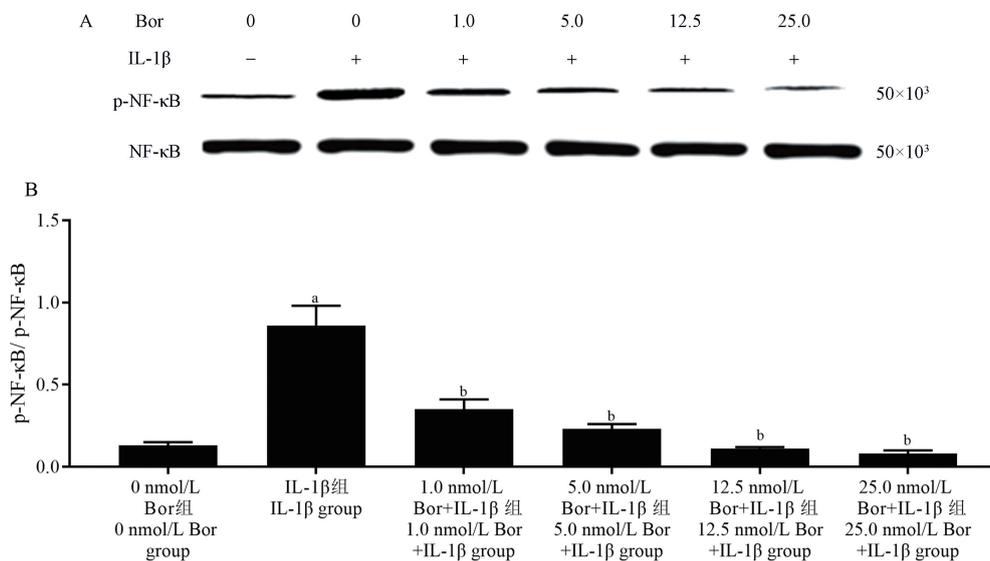
Figure 4 Comparison of IL-1β levels in supernatant of cells treated with Bor and IL-1β

体抑制剂,在多发性骨髓瘤中可影响肿瘤凋亡从而抑制肿瘤生长<sup>[8]</sup>;在炎症性肠病小鼠中抑制NF-κB活性、抑制炎症因子TNF-α水平从而起到治疗炎症性肠病目的<sup>[9]</sup>。Bor能够改善骨损伤从而治疗早期骨关节炎<sup>[10]</sup>。

IL-1β属典型的致炎因子,可促进炎症反应,在炎症疾病中高表达可诱发炎症机制,可反映细胞损伤炎症程度<sup>[11]</sup>。正常情况下关节滑液中存在微量IL-1β;骨关节炎软骨组织、滑液中能检测到较高含

量IL-1β,IL-1β参与炎症反应和免疫调节<sup>[12]</sup>,另外研究发现IL-1β可促进新生大鼠骨关节炎中软骨细胞凋亡<sup>[13]</sup>。Bcl-2是一种参与细胞凋亡基因,细胞正常状态下可阻止线粒体中细胞色素C释放入胞浆之中,从而阻止细胞凋亡<sup>[14]</sup>;BAX是Bcl-2家族中研究最广泛的促凋亡基因,与Bcl-2作用相反,可促进线粒体中细胞色素C的释放从而促进凋亡,而细胞色素C从线粒体释放到胞浆是细胞凋亡中关键一步<sup>[15]</sup>。在骨关节炎患者中Bcl-2水平降低、BAX水平升高从而促进细胞凋亡<sup>[16]</sup>。本研究发现,IL-1β诱导ATDC5细胞后,与0 nmol/L Bor组相比,IL-1β组细胞存活率、细胞中Bcl-2蛋白水平降低,凋亡率、细胞中BAX蛋白水平升高。提示IL-1β可抑制ATDC5细胞存活、促进其凋亡,诱导细胞炎症损伤,造成关节炎。与IL-1β组相比,(1.0、5.0、12.5、25.0) nmol/L Bor+IL-1β组细胞存活率、细胞中Bcl-2蛋白水平升高,凋亡率、细胞中Bcl-2蛋白水平降低。提示Bor可抑制ATDC5细胞凋亡,促进Bcl-2蛋白水平表达、抑制BAX蛋白水平表达,增加细胞存活率,且随着剂量增加,该作用逐渐增强,可能Bor在细胞炎症中发挥抗凋亡作用从而缓解疾病。

NF-κB分子是广泛表达的转录因子家族,参与

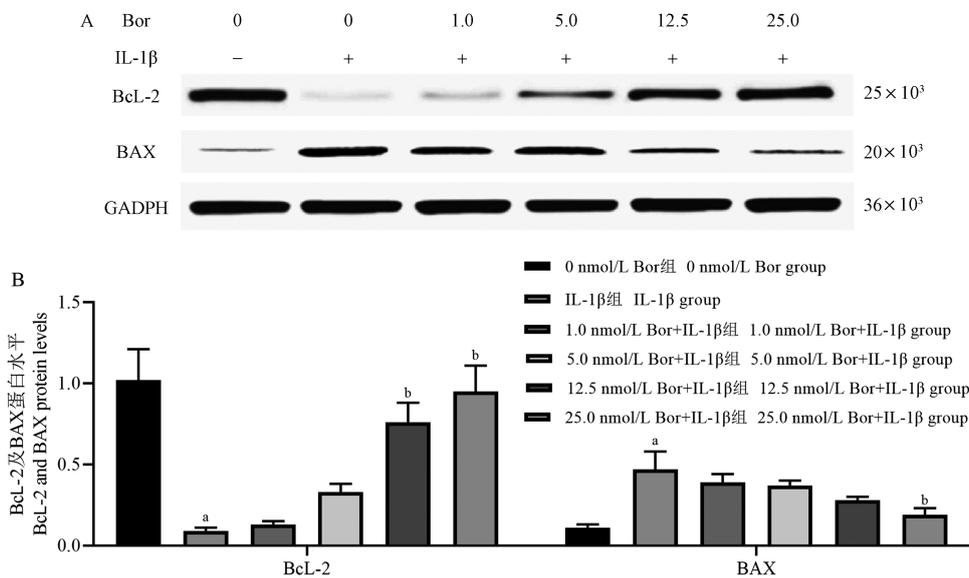


注: A: 蛋白条带图; B: 对应柱状图。与 0 nmol/L Bor 组比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05; 与 IL-1β 组比较, <sup>b</sup>*P* < 0.05。

图 5 Bor 联合 IL-1β 处理各组细胞中 NF-κB 蛋白水平比较 (  $\bar{x} \pm s, n = 6$  )

Note. A, Protein band diagram. B, Corresponding histogram. Compared with 0 nmol/L Bor group, <sup>a</sup>*P* < 0.05. Compared with IL-1β group, <sup>b</sup>*P* < 0.05.

Figure 5 Comparison of NF-κB protein levels in cells treated with Bor and IL-1β



注: A: 蛋白条带图; B: 对应柱状图。与 0 nmol/L Bor 组比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05; 与 IL-1β 组比较, <sup>b</sup>*P* < 0.05。

图 6 Bor 联合 IL-1β 处理各组细胞中 Bcl-2、BAX 蛋白水平比较 (  $\bar{x} \pm s, n = 6$  )

Note. A, Protein band diagram. B, Corresponding histogram. Compared with 0 nmol/L Bor group, <sup>a</sup>*P* < 0.05. Compared with IL-1β group, <sup>b</sup>*P* < 0.05.

Figure 6 Comparison of Bcl-2 and Bax protein levels in cells treated with Bor and IL-1β

应激反应、免疫、细胞增殖、炎症疾病和细胞凋亡等过程,是炎症细胞因子诱导的软骨细胞中分解代谢作用的中枢调节剂<sup>[17]</sup>。当细胞受炎症因子刺激时可诱导 IL-6、IL-8、环氧化酶 2 等表达,从而促进细胞损伤、促进炎症反应<sup>[18]</sup>。IL-1β 激活表面的细胞

因子受体导致 NF-κB 从细胞质转移向细胞核,从而促进炎症介质表达,可通过抑制 NF-κB 水平从而缓解 IL-1β 引起的软骨细胞炎症反应<sup>[19]</sup>。而细胞凋亡与 NF-κB 从细胞质向细胞核的转运密切相关<sup>[20]</sup>。本研究发现,与 0 nmol/L Bor 组相比,IL-1β

组细胞中 NF- $\kappa$ B 蛋白水平升高,提示 IL-1 $\beta$  可促进 NF- $\kappa$ B 水平表达,可能是 IL-1 $\beta$  促进 NF- $\kappa$ B 从细胞质转移向细胞核转移诱导炎症介质表达促发炎症反应。与 IL-1 $\beta$  组相比, (1.0、5.0、12.5、25.0) nmol/L Bor+IL-1 $\beta$  组细胞中 NF- $\kappa$ B 蛋白水平降低,且随着 Bor 剂量升高,细胞中 NF- $\kappa$ B 水平逐渐降低,提示 Bor 可直接作用缓解 IL-1 $\beta$  导致的 NF- $\kappa$ B 水平升高现象,且随着剂量升高,该作用效果明显,从而降低炎症因子水平表达,抑制细胞凋亡,实现对 IL-1 $\beta$  诱导的细胞炎症损伤的保护作用。

综上所述,Bor 对 IL-1 $\beta$  诱导的 ATDC5 细胞可抑制细胞凋亡及炎症因子表达,实现对 ATDC5 细胞的保护,可能是通过抑制 NF- $\kappa$ B 途径实现的。

#### 参考文献:

- [ 1 ] 张冲,王恒树,阚秀莲,等. 传统中药补肾固筋方对膝骨性关节炎 IL-1、TNF- $\alpha$  的作用机制 [J]. 中国实验动物学报, 2015, 23(3): 312-315.
- [ 2 ] 侯梦佳,余自强. 硼替佐米在复发/难治免疫性血液病中的应用 [J]. 国际输血及血液学杂志, 2018, 41(2): 156-160.
- [ 3 ] Hu LH, Fan YJ, Li Q, et al. Bortezomib protects against dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice [J]. Mol Med Rep, 2017, 15(6): 4093-4099.
- [ 4 ] Karwasra R, Singh S, Sharma D, et al. Pomegranate supplementation attenuates inflammation, joint dysfunction via inhibition of NF- $\kappa$ B signaling pathway in experimental models of rheumatoid arthritis [J]. J Food Biochem, 2019, 43(8): e12959.
- [ 5 ] 曹亚,樊荣,王妍梦,等. 蛋白酶体抑制剂硼替佐米对 MC3T3-E1 细胞成骨分化和增殖的影响 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2019, 40(4): 554-558,623.
- [ 6 ] Ji B, Guo W, Ma H, et al. Isoliquiritigenin suppresses IL-1 $\beta$  induced apoptosis and inflammation in chondrocyte-like ATDC5 cells by inhibiting NF- $\kappa$ B and exerts chondroprotective effects on a mouse model of anterior cruciate ligament transection [J]. Int J Mol Med, 2017, 40(6): 1709-1718.
- [ 7 ] 谢文鹏,徐龙进,王象鹏,等. p38 MAPK 信号通路在膝骨性关节炎中医药诊疗中的作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(8): 219-225.
- [ 8 ] 李长生,冀叶,张莞萍,等. 不同剂量地塞米松联合硼替佐米和沙利度胺治疗初发多发性骨髓瘤的临床效果及安全性 [J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(3): 836-841.
- [ 9 ] 胡丽红,李晴,曲波,等. Bortezomib 对炎症性肠病小鼠模型炎症抑制作用及机制的研究 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(3): 286-290.
- [ 10 ] Wang W, Lin X, Xu H, et al. Attenuated joint tissue damage associated with improved synovial lymphatic function following treatment with bortezomib in a mouse model of experimental posttraumatic osteoarthritis [J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(2): 244-257.
- [ 11 ] 陈朝阳,姚茹,王璐,等. 莲心碱对 LPS 诱导小鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. 中国实验动物学报, 2018, 26(3): 343-348.
- [ 12 ] He YK, Cen XT, Liu SS, et al. Protective effects of ten oligostilbenes from *Paeonia suffruticosa* seeds on interleukin-1 $\beta$ -induced rabbit osteoarthritis chondrocytes [J]. BMC Chem, 2019, 13(1): 72-81.
- [ 13 ] 鲁宏,宋俊,孟京红,等. 香叶木素通过 NF- $\kappa$ B 通路缓解 IL-1 $\beta$  诱导的新生大鼠骨关节炎软骨细胞凋亡和免疫反应 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(3): 292-297.
- [ 14 ] 刘弼,陈蓟,雷鸣. MicroRNA-34a 在鼠膝骨关节炎中的作用 [J]. 海南医学院学报, 2019, 25(13): 970-973.
- [ 15 ] 杨二万,张敏,杨兴斌,等. 苦荞茶多糖诱导人肺腺癌 A549 细胞凋亡的线粒体机制 [J]. 食品科学, 2019, 40(13): 110-115.
- [ 16 ] Karaliotas G, Mavridis K, Scorilas A, et al. Quantitative analysis of the mRNA expression levels of BCL2 and BAX genes in human osteoarthritis and normal articular cartilage: An investigation into their differential expression [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(3): 4514-4521.
- [ 17 ] Deng LL, Yuan D, Zhou ZY, et al. Saponins from *Panax japonicus* attenuate age-related neuroinflammation via regulation of the mitogen-activated protein kinase and nuclear factor kappa B signaling pathways [J]. Neural Regen Res, 2017, 12(11): 1877-1884.
- [ 18 ] 陈俊,林洁,赵忠胜,等. 乌头汤对膝骨关节炎模型大鼠滑膜组织 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(27): 4381-4386.
- [ 19 ] 邱伟建,肖鹏,吴学建. 苍术素抑制白细胞介素-1 $\beta$  诱导的人骨关节炎软骨细胞炎症 [J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(8): 1442-1444.
- [ 20 ] Yu S, Gong LS, Li NF. Galangin (GG) combined with cisplatin (DDP) to suppress human lung cancer by inhibition of STAT3-regulated NF- $\kappa$ B and Bcl-2/Bax signaling pathways [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 97(6): 213-224.

[收稿日期]2020-01-16