

基质金属蛋白酶与骨关节炎发生发展关系的研究进展*

罗 媚, 杜信眉, 周学东[△]

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院 牙体牙髓病科(成都 610041)

【摘要】 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)因需要Ca²⁺、Zn²⁺等金属离子作为辅助因子而得名,其家族成员具有相似的结构,由5个功能不同的结构域组成。MMP-1、MMP-3、MMP-9、MMP-13是促软骨基质降解的核心物质,在骨关节炎(osteoarthritis, OA)发生发展过程中发挥了重要的作用。MMPs可通过降解软骨细胞细胞外基质蛋白、促进炎症发生等机制推进OA发展,逐渐受到医疗界的广泛关注。OA是常见的关节退行性疾病,与增龄、代谢、感染、遗传、运动等因素有关,引起患者发生关节酸痛、晨僵、关节活动受限等各种症状,严重影响患者生活质量。这种高度流行的疾病的致病机制尚不清楚,目前还没有有效的疾病改善治疗方法,未来选择性抑制关键酶MMPs或可成为一种有效的治疗方法。针对MMPs在OA中的致病作用,本文对MMPs在OA发生发展中的研究新进展作一综述。

【关键词】 基质金属蛋白酶 骨关节炎 MMP-13

Developments in Research on the Relationship Between Matrix Metalloproteinases and Osteoarthritis LUO Mei, DU Xin-mei, ZHOU Xue-dong[△]. State Key Laboratory of Oral Disease, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Cariology and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: zhouxd@scu.edu.cn

【Abstract】 Matrix metalloproteinases (MMPs) acquired their names because they depend on metal ions such as Ca²⁺ and Zn²⁺ as their cofactors. Members of this family of proteins share a similar structure consisting of five functionally distinct structural domains. MMPs, including MMP-1, MMP-3, MMP-9, and MMP-13, are key substances that promote cartilage matrix degradation and play an important role in the occurrence and progression of osteoarthritis (OA). MMPs boost the development of OA through the degradation of extracellular matrix proteins of chondrocytes, the promotion of inflammation, and other mechanisms, and are hence attracting extensive and increasing attention from the medical community. OA is a common degenerative disease that occurs in the joints and is associated with aging, metabolism, infections, genetics, exercise, and other predisposing factors. The pathological changes it causes can lead to a series of clinical symptoms such as joint pain, morning stiffness, and restricted joint movement, severely affecting patients' quality of life. The pathogenic mechanism of this highly prevalent disease is still unclear. At present, there is no effective treatment available for disease improvement. In the future, selective inhibition of MMPs, the key enzymes, may become an effective therapeutic approach. Focusing on the pathogenic effects of MMPs in OA, we herein reviewed the latest findings on the role of MMPs in the occurrence and progression of OA.

【Key words】 Matrix metalloproteinases Osteoarthritis MMP-13

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是发生于机体骨关节、造成关节局灶性损伤的一类疾病,其好发于中老年群体,造成病患生活质量的下降且为社会带来一定的负担,现愈来愈受到临床的重视。OA的发病机制错综复杂,现阶段的科学研究尚未能将其完全阐述。近年来,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)与OA发病机制间的关系逐渐受到众多研究者的关注,其能降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白的功能可促进OA的发生发展。基于此,本文总结分析了有关MMPs特性及骨关节炎的病损特征的研究进展,重点对MMPs与骨关

节发生发展的关系进行综述。

1 MMPs

MMPs最早被认为是一种胶原蛋白水解酶,是一类锌依赖性内肽酶,其主要的生物学功能是导致ECM蛋白降解,作为一种集合体,迄今为止已包含有二十四四个以上的同源关系及多结构域的蛋白质^[1]。

MMPs由机体组织蛋白质所生成,其中真皮成纤维细胞、白细胞以及血小板是一部分MMPs的主要来源^[1]。MMPs存在于大多数结缔组织中,在机体的生长和组织修复中起着重要的作用^[2]。若MMPs的生物学功能失调,则会导致各种疾病的进展,如组织破坏、纤维化及癌症的侵袭、转移等^[3-4],且病理状态下部分MMPs在特定的组织

* 国家自然科学基金(No. 81870754)和口腔疾病研究国家重点实验室交叉研究项目(No. 2022KXK0402)资助

[△] 通信作者, E-mail: zhouxd@scu.edu.cn

中过表达^[5]。

研究发现MMPs与OA的发病和发展有密切的关系^[6]。软骨ECM的生成平衡失调、软骨细胞程序性死亡以及关节滑膜处的炎症反应,以上这些OA的进程都与炎症相关因子的调控和MMPs的表达相关^[6]。OA患者的关节软骨会受MMPs因子的影响而造成其组分的进行性损坏,其中涵盖MMP-3、MMP-2/MT1-MMP及MMP-13^[6]。同时,OA患者血清和滑膜液中的各种MMPs含量明显增高^[7],通过不同的机制参与OA进展^[8-9]。

2 OA

OA是一类以关节的损伤退化、破坏、滑膜关节边缘和软骨下骨反应性增生为特征,好发于中年人群体的常见疾患。发病率受各种因素影响,病理机制复杂^[10-11]。

OA主要病损特征是关节软骨的破坏、关节处的“滑膜炎”和因炎症因素导致的骨赘生成^[12]。病损进程与MMPs相互联系,其中MMP-1、MMP-3、MMP-9、MMP-13是OA恶化程度加重的主要推动者^[13]。此外,OA可影响颞下颌关节,且MMPs在其中亦发挥了不可忽视的推动作用。颞下颌骨关节炎(temporomandibular joint osteoarthritis, TMJOA)被称为“轻度关节炎”^[14],炎症在TMJOA的感染中发挥关键作用^[15-16],软骨细胞的凋亡可调控TMJOA的进展^[17-18]。在TMJOA中,关节软骨ECM降解始发于MMPs及包含有血栓软骨素的分解酶的表达^[19],部分MMPs表达上调亦表明MMPs在TMJOA发病中的作用^[20]。

OA给患者和社会都造成不容小觑的负担,早期发现并对高危人群进行分层可以有效地进行症状前干预。

3 MMPs与OA

3.1 MMP-1

相比于正常的软骨细胞,OA的软骨细胞中MMP-1的表达水平更高,这表示MMP-1参与了OA发病过程并起着关键的作用。关节软骨ECM主要由Ⅱ型胶原构成,它可以为关节软骨提供拉力,同时维持由蛋白质、多糖和水分所产生的膨胀压力。病理条件下MMP-1增加会导致Ⅱ型胶原蛋白的降解,除此之外还包括胶原Ⅰ、Ⅲ。因此,当MMP-1在软骨细胞中过表达时,软骨胶原和蛋白聚糖的降解增加,造成软骨进行性破坏,促进了OA的发展。60%的OA患者的关节液中存在碱性磷酸钙晶状体,这种晶状体能促进MMP-1在关节软骨和滑膜中的合成,从而打破了基质生成和分解的动态平衡。研究发现在发病初期的OA关节滑液中,MMP-1的占比较多^[21]。MMP-1具

有降解关节软骨ECM进而导致软骨病理性损伤的功效,导致OA的发生。

MMP-1基因位于11号染色体(11q22.3)的长臂上,rs1799750是MMP-1基因的重要内含子变异,位于该区域内的单核苷酸多态性可以影响基因的转录水平,从而增加或减少基因的表达,在OA进程中发挥一定的作用。GENG等^[22]证实MMP-1 rs1799750多态性会提高膝OA易感性。

3.2 MMP-3

关节组织中MMP-3的表达与OA的发生有密切关系,MMP-3在关节和关节腔中的表达与OA的严重程度有关^[13]。有学者报道6种炎症因子如MMP-3的浓度与OA滑膜炎有显著关系^[23]。

MMP-3 rs679620(A-G/T-C多态性)近年来逐渐成为MMP-3研究域的热点,位于MMP-3基因第2外显子的多态性rs679620导致45号残基的氨基酸变化,可影响MMP-3的转录活性,诱导一部分疾病的发生。研究显示,亚洲人群中rs679620的A等位基因携带者与G等位基因携带者相比,缺血性卒中的风险增加^[24]。有关MMP-3 rs679620与慢性肌肉损伤发病机制的关系也受到关注,NIE等^[25]和BRIŠKI等^[26]发现,rs679620造成的MMP-3基因的功能变异会提高肌腱病风险。MMP-3 rs679620可增强机体对肩袖撕裂的敏感性,其在女性中更为明显^[27]。LULINSKA-KUKLIK等^[28]通过前交叉韧带断裂(anterior cruciate ligament rupture, ACLR)病例对照研究,发现MMP-3 rs679620遗传变异导致个体间对非接触性ACLR的易感性增高。OA的发病过程中,除软骨和骨骼的损害外,还伴随着慢性肌肉损害,所以亦有学者猜测MMP-3 rs679620的基因突变与OA有一定的联系。重组人缺氧诱导因子1 α 抑制剂(hypoxia inducible factor 1 subunit alpha inhibitor, HIF1AN)、MMP-3和胶原Ⅲ α 链(collagen type Ⅲ alpha 1 chain, COL3A1)基因彼此作用,交互影响,进而影响OA的发生发展^[29]。GUO等^[30]学者将297位中国北方男性作为试验对象,发现MMP-3 rs679620可提高OA风险。

3.3 MMP-9

MMP-9在关节软骨中主要由单核及巨噬细胞分泌。OA炎症状态下,巨噬细胞分泌的MMP-9增加,连同其余促炎介质加速关节炎性反应,促进软骨进行性退变、软骨下骨过度增长^[31]。同时,作为一种明胶酶和胶原酶,MMP-9独特的复杂结构使其可能单独降解非胶原基质成分^[32]。肝素硫酸酯蛋白多糖-4(syndecan-4, Sdc4)在炎症条件或OA病损中,由软骨细胞表达,且其脱落量与OA严

重程度成正比。BOLLMANN等^[33]对OA患者关节软骨、血清及滑膜液进行放射学分析,发现滑膜液中脱落的Sdc4与MMP-9的水平相关,且随着MMP-9表达量上调而增加。在OA晚期,巨噬细胞释放的MMP-9增加,表明MMP-9与OA具有一定的关联性^[34]。但受地域因素的影响,针对不同人群,MMP-9与OA机制的联系还尚未明了,有待于未来进一步的深入研究^[35]。

3.4 MMP-13

在软骨内,软骨细胞的生长与凋亡是一种自然的过程。正常情况下,成熟的软骨细胞在有丝分裂后处于休眠状态,自体通过某些机制来抑制凋亡或肥大,而OA促进这两个过程的异常激活,导致显微镜下软骨细胞肥大、凋亡增加^[36]。其中软骨细胞肥大以Runt相关转录因子2和MMP-13的高表达为主要特征。同时,软骨细胞亦是MMP-13及其他MMPs的来源之一,在一系列机械、损伤、炎症、老化等病理刺激下,组胺和炎性细胞因子诱导软骨细胞分泌MMP-13。OA病损关节处,组织局灶性炎症招募众多炎性细胞聚集,以正反馈方式刺激软骨及滑膜细胞分泌更多的MMP-13,加重OA。

关节软骨具备简单的血管结构,包含大量的ECM及少量绒毛细胞,是OA病程中主要破坏靶点。MMP-13可优先破坏Ⅱ型胶原蛋白,且与MMP-1有协同破坏作用,被视作是软骨内胶原蛋白去层次化的重要原因。同时,MMP-13能够通过降解可聚蛋白多糖促进OA对关节软骨的破坏性增加,其病理变化除了软骨侵蚀、溃疡外,还伴随滑膜炎及滑膜增生,滑膜中弥漫单核细胞浸润^[6]。

过去认为在稳定状态下MMP-13在机体组织中不会产生,随着MMP-13的研究新进展,研究者发现从健康成人中分离出的人类软骨细胞构成性地表达和分泌MMP-13,但其会迅速被软骨细胞吞噬溶解,这表明功能正常的软骨细胞对维持关节软骨内环境稳定性具有关键作用;而在OA患者的关节软骨中,软骨细胞大量破坏导致MMP-13呈高表达状态,进一步加重关节破坏^[37]。

在临床样本中,MMP-13在OA的各个时期都有异常的表达,例如在初期的软骨中,其水平较高,而在OA后期的表达量下降。MMP-13在OA滑膜组织中高表达,且参与OA的病理变化,如软骨退变和滑膜炎症反应,在病理过程中发挥重要作用^[38]。根据MMP-13在OA中的作用,近期实验表明MMP-13抑制剂通过保护软骨不受Ⅱ型胶原蛋白降解的影响对OA发挥治疗作用^[39]。

综上所述,MMP-1、MMP-3、MMP-9以及MMP-13在OA病理过程中都发挥了一定的作用,其中MMP-1主要通过降解胶原蛋白进一步降解ECM,MMP-3以及MMP-9则

在OA与炎症因素的相互作用中起到推动作用。MMP-13的表达则贯穿整个OA进程,不仅可协同MMP-1发挥降解作用,还可诱导软骨细胞死亡,在软骨降解中起重要作用,是OA发病期间退行性进程的主要贡献者。

4 其他因素与OA

MMPs除了与炎症进展相关,还可与其他多种因素协同作用,共同参与OA。与微生物组成有关的分子,如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、肽聚糖(peptidoglycan, PGN),协同MMPs家族成员,可共同发挥对关节软骨的破坏作用并加重OA。LPS由脂质和多糖构成为主,是一种内毒素,亦是微生物的关键促炎物质,LPS的表达水平与膝关节OA严重程度呈正相关^[40]。LPS的作用是通过宿主细胞的细胞膜表面的Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)发挥作用。LPS被TLR4识别,激活TLR途径^[41],软骨细胞通过上调TLR4和TLR2的表达,直接或间接激活MMP-1、MMP-13的表达,导致软骨变性,构成OA的炎性进展。PGN是革兰阳性菌和革兰阴性菌的细胞壁的重要成分,可介导机体炎症及免疫反应,在OA中联合MMPs发挥促炎作用^[42]。近年来研究发现PGN可以通过激活TLR2,诱导MMP-13及其他炎性细胞因子分泌增加,参与OA病理损害过程^[43]。

除此之外,肥胖、伸屈膝肌无力等因素也会影响OA的发生发展,且在病程中MMPs表达也会受到上述情况的影响。肥胖刺激趋化因子介导的巨噬细胞浸润和OA促炎极化,与巨噬细胞活化相关的提示物S100A8、S100A9可诱导MMPs过表达和活化,加重OA^[44]。相关研究表明膝OA患者MMP-13表达上调,且与关节内炎症因子相联,加速关节软骨的恶化^[45],提示膝关节屈伸肌力的改变可以诱发膝OA的发生。不正常的机械力学对线会导致滑膜关节软骨以及其他关节的应力增加,诱导OA的发生^[46]。人的整体内环境必定会承受外界机械应力及人体内各种激素及分子的影响,而目前MMPs与机械应力及各类激素分子的相互作用,以及与其相关信号通路的机制尚未完全阐明,亟待未来进一步探究。

5 干预与治疗

针对MMPs对OA的推动作用,临床可将其作为防治或干预OA的突破靶点。MMPs家族中MMP-13是OA过程中的主要推动者,近年来大量临床研究通过抑制MMP-13表达以减缓OA进程。相关研究发现一种新型的变构抑制剂AQU-019可以抑制MMP-13的产生,且其在大鼠OA模型上取得了较好的效果,产生软骨保护的作用^[47]。

同时,开发高特异性的刺激反应药物也是一种针对性的措施,实验证明一种纳米胶束MRC-PPL@PSO(MR-Cy5.5-BHQ-3-PPL psoralidin, MRC-PPL@PSO)可产生荧光信号并释放抗炎因子,下调MMP-13的表达量,促进软骨细胞实现增持,在OA治疗中保护软骨细胞且靶向作用明显^[48]。在天然药物方面,槲皮素、姜黄素也表现出可抑制MMP-13的作用^[49-50],其中姜黄素高疗效和小副作用的独特性能或能为OA患者的治疗提供更好的安全性和有效性,为包括OA在内的各种疾病提供新的治疗选择。OA目前尚无彻底治疗的方法,临床上主要通过药物注射或关节腔置换术来缓解疾病进程,通过研发MMPs抑制剂或建立干预其生成的通路可延缓OA进展,减轻患者痛苦,为临床防治提供新的研究思路。

6 展望

OA发病机制现尚未阐明,如何重建受损的软骨和周围的滑膜组织,让其恢复到原有的结构和功能,已成为国际研究的热点和前沿。OA导致关节软骨变化,还引发全身炎症介质如C反应蛋白、肿瘤坏死因子、白细胞介素-6等的改变,这些炎症因子与OA进展相关,可以引起滑膜炎,激活破骨细胞,并引起关节破坏。但OA患者炎症标志物水平是否影响OA的发生发展等都有待进一步研究。

研究表明MMPs是软骨病理性破坏的关键酶,通过生长因子、激素、细胞因子和转录因子在转录水平上调,以及多种方式和多条通路调节骨骼发育和骨重建,在OA的进展中发挥重要的作用。为此,在未来有必要继续进行干预MMPs的基础研究,例如MMP-13、MMP-9等关键作用酶。但MMPs分子间的关系、复杂的调控机制尚不清楚,此外还需额外的分析来评估病理和非病理条件下的MMPs的功能活性,有必要进行更多的体内研究来阐明作用机制。现临床部分研究已证实研发MMPs抑制剂来抑制其分泌或利用其他方式阻断其发挥效应的通路,可为罹患OA或MMPs失调相关疾病的患者提供更好的生活质量。然而,关于MMPs抑制剂在OA治疗中的作用的的数据有限,需要进一步研究开发高选择性药物以避免非选择性MMPs抑制剂的副作用。同时,我们也应该思考,药物靶点是否有效,是否以此开发方法,例如基于系统生物学方法,选择或发现更多有希望的药物靶点?目前使用的动物模型是否提供人类OA的有意义的表现?疾病过程中的可能阶段和确定相应的阶段性干预措施?回答这些问题仍然是对未来治疗OA的一个挑战。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] FERNANDEZ-PATRON C, KASSIRI Z, LEUNG D. Modulation of systemic metabolism by MMP-2: from MMP-2 deficiency in mice to MMP-2 deficiency in patients. *Compr Physiol*, 2016, 6(4): 1935-1949. doi: 10.1002/cphy.c160010.
- [2] ALAMGEER, HASANU H, UTTRA A M, *et al.* Phytochemicals targeting matrix metalloproteinases regulating tissue degradation in inflammation and rheumatoid arthritis. *Phytomedicine*, 2020, 66: 153134. doi: 10.1016/j.phymed.2019.153134.
- [3] OP DENAKKER G, VAN DAMME J, VRANCKX J J. Immunomodulation as rescue for chronic atonic skin wounds. *Trends Immunol*, 2018, 39(4): 341-354. doi: 10.1016/j.it.2018.01.010.
- [4] ALASEEM A, ALHAZZANI K, DONDAPATI P, *et al.* Matrix metalloproteinases: a challenging paradigm of cancer management. *Semin Cancer Biol*, 2019, 56: 100-115. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.11.008.
- [5] CABRAL-PACHECO G A, GARZA-VELOZ I, CASTRUITA-DE LA ROSA C, *et al.* The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9739. doi: 10.3390/ijms21249739.
- [6] MEHANA E E, KHAFAGA A F, EL-BLEHI S S. The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: an updated review. *Life Sci*, 2019, 234: 116786. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116786.
- [7] MALEMUD C J. Matrix metalloproteinases and synovial joint pathology. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 148: 305-325. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.03.003.
- [8] HU Q, ECKER M. Overview of MMP-13 as a promising target for the treatment of osteoarthritis. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1742. doi: 10.3390/ijms22041742.
- [9] SLOVACEK H, KHANNA R, POREDOS P, *et al.* Interrelationship of osteopontin, MMP-9 and ADAMTS4 in patients with osteoarthritis undergoing total joint arthroplasty. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, 26: 1076029620964864. doi: 10.1177/1076029620964864.
- [10] 张洪美. 膝关节炎的规范诊治与阶梯治疗. *中国骨伤*, 2019, 32(5): 391-395. doi: 10.3969/j.issn.1003-0034.2019.05.001.
- [11] SAFIRI S, KOLAHI A A, SMITH E, *et al.* Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6): 819-828. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216515.
- [12] Van Den BOSCH M H J. Osteoarthritis year in review 2020: biology. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(2): 143-150. doi: 10.1016/j.joca.2020.10.006.
- [13] PLSIKOVA MATEJOVA J, SPAKOVA T, HARVANOVA D, *et al.* A preliminary study of combined detection of COMP, TIMP-1, and MMP-3 in synovial fluid: potential indicators of osteoarthritis progression. *Cartilage*, 2021, 13(Suppl 2): 1421S-1430S. doi: 10.1177/19476035

- 20946385.
- [14] BERENBAUM F, WALLACE I J, LIEBERMAN D E, *et al.* Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(11): 674–681. doi: [10.1038/s41584-018-0073-x](https://doi.org/10.1038/s41584-018-0073-x).
- [15] HOSGOR H. The relationship between temporomandibular joint effusion and pain in patients with internal derangement. *J Craniomaxillofac Surg*, 2019, 47(6): 940–944. doi: [10.1016/j.jcms.2019.03.010](https://doi.org/10.1016/j.jcms.2019.03.010).
- [16] ZHANG S, TEO K Y W, CHUAH S J, *et al.* MSC exosomes alleviate temporomandibular joint osteoarthritis by attenuating inflammation and restoring matrix homeostasis. *Biomaterials*, 2019, 200: 35–47. doi: [10.1016/j.biomaterials.2019.02.006](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.02.006).
- [17] YANG H, WEN Y, ZHANG M, *et al.* MTORC1 coordinates the autophagy and apoptosis signaling in articular chondrocytes in osteoarthritic temporomandibular joint. *Autophagy*, 2020, 16(2): 271–288. doi: [10.1080/15548627.2019.1606647](https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1606647).
- [18] UKITA M, MATSUSHITA K, TAMURA M, *et al.* Histone H3K9 methylation is involved in temporomandibular joint osteoarthritis. *Int J Mol Med*, 2020, 45(2): 607–614. doi: [10.3892/ijmm.2019.4446](https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4446).
- [19] YU J, MURSU E, TYPPÖ M, *et al.* MMP-3 and MMP-8 in rat mandibular condylar cartilage associated with dietary loading, estrogen level, and aging. *Arch Oral Biol*, 2019, 97: 238–244. doi: [10.1016/j.archoralbio.2018.10.037](https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.10.037).
- [20] LIAN C, WANG X, QIU X, *et al.* Collagen type II suppresses articular chondrocyte hypertrophy and osteoarthritis progression by promoting integrin β 1-SMAD1 interaction. *Bone Res*, 2019, 7: 8. doi: [10.1038/s41413-019-0046-y](https://doi.org/10.1038/s41413-019-0046-y).
- [21] HWANG I Y, YOUM Y S, CHO S D, *et al.* Synovial fluid levels of TWEAK and matrix metalloproteinase 1 in patients with osteoarthritis, and associations with disease severity. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 2018, 26(1): 2309499018760112. doi: [10.1177/2309499018760112](https://doi.org/10.1177/2309499018760112).
- [22] GENG R, XU Y, HU W, *et al.* The association between MMP-1 gene rs1799750 polymorphism and knee osteoarthritis risk. *Biosci Rep*, 2018, 38(5): BSR20181257. doi: [10.1042/BSR20181257](https://doi.org/10.1042/BSR20181257).
- [23] HARADEN C A, HUEBNER J L, HSUEH M F, *et al.* Synovial fluid biomarkers associated with osteoarthritis severity reflect macrophage and neutrophil related inflammation. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 146. doi: [10.1186/s13075-019-1923-x](https://doi.org/10.1186/s13075-019-1923-x).
- [24] ZHANG Q W. Association of the matrix metalloproteinase-3 polymorphisms rs679620 and rs3025058 with ischemic stroke risk: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14: 419–427. doi: [10.2147/NDT.S152256](https://doi.org/10.2147/NDT.S152256).
- [25] NIE G, WEN X, LIANG X, *et al.* Additional evidence supports association of common genetic variants in MMP3 and TIMP2 with increased risk of chronic Achilles tendinopathy susceptibility. *J Sci Med Sport*, 2019, 22(10): 1074–1078. doi: [10.1016/j.jsams.2019.05.021](https://doi.org/10.1016/j.jsams.2019.05.021).
- [26] BRIŠKI N, VRGOČ G, KNJAZ D, *et al.* Association of the matrix metalloproteinase 3 (MMP3) single nucleotide polymorphisms with tendinopathies: case-control study in high-level athletes. *Int Orthop*, 2021, 45(5): 1163–1168. doi: [10.1007/s00264-020-04684-w](https://doi.org/10.1007/s00264-020-04684-w).
- [27] FIGUEIREDO E A, LOYOLA L C, BELANGERO P S, *et al.* Rotator cuff tear susceptibility is associated with variants in genes involved in tendon extracellular matrix homeostasis. *J Orthop Res*, 2020, 38(1): 192–201. doi: [10.1002/jor.24455](https://doi.org/10.1002/jor.24455).
- [28] LULIŃSKA-KUKLIK E, RAHIM M, MOSKA W, *et al.* Are MMP3, MMP8 and TIMP2 gene variants associated with anterior cruciate ligament rupture susceptibility? *J Sci Med Sport*, 2019, 22(7): 753–757. doi: [10.1016/j.jsams.2019.01.014](https://doi.org/10.1016/j.jsams.2019.01.014).
- [29] FERNÁNDEZ-TORRES J, MARTÍNEZ-NAVA G A, ZAMUDIO-CUEVAS Y, *et al.* Epistasis of polymorphisms related to the articular cartilage extracellular matrix in knee osteoarthritis: analysis-based multifactor dimensionality reduction. *Genet Mol Biol*, 2020, 43(2): e20180349. doi: [10.1590/1678-4685-GMB-2018-0349](https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2018-0349).
- [30] GUO W, XU P, JIN T, *et al.* Correction: MMP-3 gene polymorphisms are associated with increased risk of osteoarthritis in Chinese men. *Oncotarget*, 2018, 9(28): 20221. doi: [10.18632/oncotarget.25223](https://doi.org/10.18632/oncotarget.25223).
- [31] TENG P, LIU Y, DAI Y, *et al.* Nicotine attenuates osteoarthritis pain and matrix metalloproteinase-9 expression via the α 7 nicotinic acetylcholine receptor. *J Immunol*, 2019, 203(2): 485–492. doi: [10.4049/jimmunol.1801513](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801513).
- [32] MIXON A, SAVAGE A, BAHAR-MONI A S, *et al.* An *in vitro* investigation to understand the synergistic role of MMPs-1 and 9 on articular cartilage biomechanical properties. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14409. doi: [10.1038/s41598-021-93744-1](https://doi.org/10.1038/s41598-021-93744-1).
- [33] BOLLMANN M, PINNO K, EHNOLD L I, *et al.* MMP-9 mediated Syndecan-4 shedding correlates with osteoarthritis severity. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(2): 280–289. doi: [10.1016/j.joca.2020.10.009](https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.10.009).
- [34] OSTOJIC M, ZEVRNJA A, VUKOJEVIC K, *et al.* Immunofluorescence Analysis of NF- κ B and iNOS expression in different cell populations during early and advanced knee osteoarthritis. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6461. doi: [10.3390/ijms22126461](https://doi.org/10.3390/ijms22126461).
- [35] MILARAS C, LEPETSOS P, DAFOU D, *et al.* Association of matrix metalloproteinase (MMP) gene polymorphisms with knee osteoarthritis: a review of the literature. *Cureus*, 2021, 13(10): e18607. doi: [10.7759/cureus.18607](https://doi.org/10.7759/cureus.18607).
- [36] RIM Y A, NAM Y, JU J H. The role of chondrocyte hypertrophy and senescence in osteoarthritis initiation and progression. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2358. doi: [10.3390/ijms21072358](https://doi.org/10.3390/ijms21072358).
- [37] YAMAMOTO K, OKANO H, MIYAGAWA W, *et al.* MMP-13 is constitutively produced in human chondrocytes and co-endocytosed with ADAMTS-5 and TIMP-3 by the endocytic receptor LRP1. *Matrix Biol*, 2016, 56: 57–73. doi: [10.1016/j.matbio.2016.03.007](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.03.007).
- [38] 李跃军, 朱卫国, 方钦正, 等. 骨关节炎滑膜组织中 β -catenin和基质金属蛋白酶13的临床意义. *中国组织工程研究*, 2018, 22(16): 2472–2477. doi: [10.3969/j.issn.2095-4344.0294](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.0294).
- [39] XIE X W, WAN R Z, LIU Z P. Recent research advances in selective matrix metalloproteinase-13 inhibitors as anti-osteoarthritis agents. *Chem Med Chem*, 2017, 12(15): 1157–1168. doi: [10.1002/cmde.201700349](https://doi.org/10.1002/cmde.201700349).

- [40] BERTHELOT J M, SELLAM J, MAUGARS Y, *et al.* Cartilage-gut-microbiome axis: a new paradigm for novel therapeutic opportunities in osteoarthritis. *RMD Open*, 2019, 5(2): e001037. doi: [10.1136/rmdopen-2019-001037](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001037).
- [41] HUANG Z Y, STABLER T, PEI F X, *et al.* Both systemic and local lipopolysaccharide (LPS) burden are associated with knee OA severity and inflammation. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(10): 1769–1775. doi: [10.1016/j.joca.2016.05.008](https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.05.008).
- [42] TERKAWI M A, EBATA T, YOKOTA S, *et al.* Low-grade inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: cellular and molecular mechanisms and strategies for future therapeutic intervention. *Biomedicines*, 2022, 10(5): 1109. doi: [10.3390/biomedicines10051109](https://doi.org/10.3390/biomedicines10051109).
- [43] WEI Z, LI F, PI G. Association between gut microbiota and osteoarthritis: a review of evidence for potential mechanisms and therapeutics. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 812596. doi: [10.3389/fcimb.2022.812596](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.812596).
- [44] XIA C, BRAUNSTEIN Z, TOOMEY A C, *et al.* S100 proteins as an important regulator of macrophage inflammation. *Front Immunol*, 2018, 8: 1908. doi: [10.3389/fimmu.2017.01908](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01908).
- [45] RUAN G, XU J, WANG K, *et al.* Associations between knee structural measures, circulating inflammatory factors and MMP13 in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(8): 1063–1069. doi: [10.1016/j.joca.2018.05.003](https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.05.003).
- [46] PALMER J S, JONES L D, MONK A P, *et al.* Varus alignment of the proximal tibia is associated with structural progression in early to moderate varus osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2020, 28(10): 3279–3286. doi: [10.1007/s00167-019-05840-5](https://doi.org/10.1007/s00167-019-05840-5).
- [47] BENDELE A M, NEELAGIRI M, NEELAGIRI V, *et al.* Development of a selective matrix metalloproteinase 13 (MMP-13) inhibitor for the treatment of Osteoarthritis. *Eur J Med Chem*, 2021, 224: 113666. doi: [10.1016/j.ejmech.2021.113666](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113666).
- [48] LAN Q, LU R, CHEN H, *et al.* MMP-13 enzyme and pH responsive theranostic nanoplatform for osteoarthritis. *J Nanobiotechnol*, 2020, 18(1): 117. doi: [10.1186/s12951-020-00666-7](https://doi.org/10.1186/s12951-020-00666-7).
- [49] ZENG J J, WANG H D, SHEN Z W, *et al.* Curcumin inhibits proliferation of synovial cells by downregulating expression of matrix metalloproteinase-3 in osteoarthritis. *Orthop Surg*, 2019, 11(1): 117–125. doi: [10.1111/os.12412](https://doi.org/10.1111/os.12412).
- [50] WEI B, ZHANG Y, TANG L, *et al.* Protective effects of quercetin against inflammation and oxidative stress in a rabbit model of knee osteoarthritis. *Drug Dev Res*, 2019, 80(3): 360–367. doi: [10.1002/ddr.21510](https://doi.org/10.1002/ddr.21510).

(2022 – 09 – 05收稿, 2023 – 01 – 07修回)

编辑 余琳

