

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.14.009
文章编号: 1005-8982 (2022) 14-0048-05

实验研究·论著

塞来昔布对离体人膝关节炎细胞凋亡及EGFR/MAPK信号通路的影响*

高维松, 陈荣, 吴国志, 王隆辉, 吴昌新

(海南医学院第二附属医院 骨科, 海南 海口 570311)

摘要: **目的** 探究塞来昔布对离体人膝关节炎细胞凋亡及表皮生长因子受体/丝裂原激活蛋白激酶(EGFR/MAPK)通路的影响。**方法** 体外分离及培养膝关节软骨细胞, 并以甲苯胺蓝染色鉴定软骨细胞。将细胞分为空白对照组(人正常膝关节软骨细胞不做特殊处理)、模型组(人膝关节炎软骨细胞不做特殊处理)及塞来昔布低、高剂量组(人膝关节炎软骨细胞中分别加入含终浓度为50 μmol/L和200 μmol/L塞来昔布溶液的培养液)。采用CCK-8法、AnnexinV/PITC双染法分别检测各组细胞增殖、凋亡能力, Western blotting检测细胞增殖、凋亡及EGFR/MAPK通路蛋白的表达。**结果** 甲苯胺蓝染色结果显示, 人正常膝关节软骨细胞、人膝关节炎软骨细胞内见蓝紫色异染颗粒, 细胞核呈深蓝色, 细胞质呈浅蓝色; 与人膝关节炎软骨细胞形态比较, 人正常膝关节软骨细胞体积较大, 形态较规则, 蓝紫色异染颗粒较多。与空白对照组比较, 模型组, 塞来昔布低、高剂量组细胞存活率降低($P < 0.05$), 凋亡率升高($P < 0.05$); 与模型组比较, 塞来昔布低、高剂量组细胞存活率升高($P < 0.05$), 凋亡率降低($P < 0.05$); 与塞来昔布低剂量组比较, 塞来昔布高剂量组细胞存活率升高($P < 0.05$), 凋亡率降低($P < 0.05$)。与空白对照组比较, 模型组, 塞来昔布低、高剂量组EGFR、MMP-9、Caspase-3蛋白相对表达量升高($P < 0.05$), p-P38 MAPK/P38 MAPK蛋白相对表达量降低($P < 0.05$); 与模型组相比, 塞来昔布低、高剂量组EGFR、MMP-9、Caspase-3蛋白相对表达量降低($P < 0.05$), p-P38 MAPK/P38 MAPK蛋白相对表达量升高($P < 0.05$); 与塞来昔布低剂量组比较, 塞来昔布高剂量组EGFR、MMP-9、Caspase-3蛋白相对表达量降低($P < 0.05$), p-P38 MAPK/P38 MAPK蛋白相对表达量升高($P < 0.05$)。**结论** 塞来昔布能促进离体人膝关节炎细胞增殖, 抑制细胞凋亡。其作用可能是通过抑制EGFR表达, 促进P38 MAPK通路活化实现的。

关键词: 膝关节炎; 塞来昔布; 软骨细胞; 增殖; 凋亡; 表皮生长因子受体/丝裂原激活蛋白激酶通路
中图分类号: R687.4 **文献标识码:** A

Effects of celecoxib on apoptosis of and EGFR/MAPK signal pathway in human knee osteoarthritis chondrocytes in vitro*

Wei-song Gao, Rong Chen, Guo-zhi Wu, Long-hui Wang, Chang-xin Wu

(Department of Orthopedics, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570311, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of celecoxib on apoptosis of and epidermal growth factor receptor (EGFR)/mitogen activated protein kinase (MAPK) pathway in human knee osteoarthritis (OA) chondrocytes in vitro. **Methods** Human knee OA chondrocytes were isolated and cultured in vitro, and were identified via toluidine blue staining. Three groups, including control group (normal knee articular chondrocytes, no special treatment), model group (knee OA chondrocytes, no special treatment) and low- and high-dose celecoxib group (knee OA chondrocytes, treated with celecoxib at the final concentration of 50 μmol/L and 200 μmol/L,

收稿日期: 2022-02-22

* 基金项目: 海南省自然科学基金(No:819MS126)

[通信作者] 吴昌新, E-mail: wuchangxin1966@163.com; Tel: 13876335050

respectively). The cell proliferation and apoptosis were detected by CCK-8 assay and Annexin V/FITC staining, respectively. The protein expressions of molecules associated with cell proliferation, apoptosis, and EGFR/MAPK signaling pathway were detected by Western blotting. **Results** The toluidine blue staining showed bluish violet metachromatic granules in normal knee articular chondrocytes and knee OA chondrocytes, and the nucleus was stained dark blue while the cytoplasm was stained light blue. Compared with the knee OA chondrocytes, the size of normal knee articular chondrocytes was larger and regularly they are shaped, with more bluish violet metachromatic granules. Compared with the control group, the survival rate of chondrocytes was lower and the apoptosis rate was higher in the model group and low- and high-dose celecoxib group ($P < 0.05$). The survival rate of chondrocytes was higher and the apoptosis rate was lower in the low- and high-dose celecoxib group than those in the model group ($P < 0.05$). The survival rate of chondrocytes was higher and the apoptosis rate was lower in the high-dose celecoxib group compared with the low-dose celecoxib group ($P < 0.05$). The protein expressions of EGFR, MMP-9, and caspase-3 were higher, and the protein expressions of p-P38 MAPK/P38 MAPK were lower in the model group and low- and high-dose groups than in the control group ($P < 0.05$). Compared with the model group, the protein expressions of EGFR, MMP-9, and caspase-3 were lower, and the protein expressions of p-P38 MAPK/P38 MAPK were higher in the low- and high-dose celecoxib groups ($P < 0.05$). In addition, the protein expressions of EGFR, MMP-9, and caspase-3 were lower, and the protein expressions of p-P38 MAPK/P38 MAPK were higher in the high-dose celecoxib group compared with the low-dose celecoxib group ($P < 0.05$). **Conclusions** Celecoxib can promote the proliferation and inhibit the apoptosis of human knee OA chondrocytes in vitro, which may be achieved by inhibiting the expression of EGFR and activating the P38 MAPK pathway.

Keywords: knee osteoarthritis; celecoxib; chondrocytes; proliferation; apoptosis; EGFR/ MAPK pathway

骨关节炎又称退行性骨关节病,以关节软骨缺损、进行性软骨变性为主要病理表现,现已成为世界第4大致残性疾病。骨关节炎发病机制尚未完全阐明,目前临床多采用对症治疗、保守治疗等,患者症状可得到部分缓解,但疗效不佳^[1-2]。因此探寻有效药物提高骨关节炎疗效有重要临床意义。塞来昔布是一种非甾体类抗炎药,具有抗炎、解热等作用^[3]。熊应宗等^[4]研究显示,塞来昔布治疗骨关节炎短期和远期疗效显著,且安全可行。目前有关塞来昔布对骨关节炎的作用机制尚未明确。有研究证实,软骨细胞凋亡是骨关节炎发生、发展的关键,而软骨细胞外基质过度降解是软骨细胞凋亡的主要原因之一^[5]。目前有关塞来昔布对骨关节炎软骨细胞生物学功能的影响少见报道,因此本研究探究塞来昔布对膝骨关节炎软骨细胞增殖及凋亡的影响,并分析相关机制,以期对膝骨关节炎的治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 人膝骨关节炎软骨组织来源

膝骨关节炎软骨组织取自 2021 年 1 月—2021 年 12 月在海南医学院第二附属医院就诊的 10 例(男、女各 5 例)重度膝骨关节炎行膝关节置换患者。正常膝骨关节炎软骨组织取自同期本院 5 例因下肢严重创伤后需截肢治疗的患者(男性 3 例,女性 2 例,均

无膝骨关节炎病史)。本研究经医院医学伦理委员会审批并通过(No: 2021-016)。

1.2 主要试剂及仪器

塞来昔布,纯度: $\geq 98\%$,批号: 20200913(上海吉至生化科技有限公司),DMEM 培养基(上海吉至生化科技有限公司),甲苯胺蓝染液、AnnexinV-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒(上海玉博生物科技有限公司),兔抗人表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、P38 丝裂原激活蛋白激酶(P38 mitogen-activated protein kinase, P38 MAPK)、基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(Caspase-3)及 β -肌动蛋白(β -actin)多克隆抗体、山羊抗兔 HRP 二抗(上海臻科生物科技有限公司)。

Optima™ XPN 超速离心机(美国贝克曼库尔特生物科技有限公司),NBI1000 型倒置荧光显微镜(南京先纳光学仪器有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 人膝骨关节炎软骨细胞分离及培养 将人膝骨关节炎软骨组织、人正常膝骨关节炎组织分别置于含双抗的 DMEM 培养基中, PBS 洗涤 3 次, 削取软骨组织块, 剪碎至大小约 $1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$, 于 0.2% II 型胶原酶消化液中, 37°C 、 5% 二氧化碳环境下消化; 消化结束后, 4°C 、 $3\ 000\text{ r/min}$ 离心 10 min , 弃上清液, 用

DMEM 培养基冲洗,离心弃去上清液,重复操作 3 次。加入含 10% 胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS) 的 DMEM 完全培养液,过滤细胞悬液,吹打悬液均匀后,接种于 25 m² 培养瓶中,每隔 1 天更换培养基。当细胞融合至 70% ~ 80% 时,用 PBS 洗涤 2 次,0.25% 胰酶消化,镜下观察细胞形态呈圆形漂浮流动时终止消化,离心取细胞,用含 10% FBS 的 DMEM 完全培养基重悬细胞,细胞接种在新的培养瓶中传代培养^[6]。上述细胞均至第 3 代时用于后续实验。

1.3.2 甲苯胺蓝染色 第 3 代软骨细胞长至 80% 左右时,消化、离心,制成密度为 1×10^5 个/mL 的细胞悬液,接种于 24 孔板 (1 mL/孔,孔板提前放置盖玻片),待细胞长至盖玻片 70% 左右时,取出盖玻片,用 4% 多聚甲醛固定 20 min, PBS 洗涤 3 次,1% 甲苯胺蓝溶液染色 30 min,纯水冲洗掉多余染液,脱水封片,倒置显微镜观察并拍照^[7]。

1.3.3 细胞分组 取第 3 代人膝关节软骨细胞、人正常膝关节软骨细胞重悬,按 1.5×10^5 个/孔的密度接种至 48 孔板,待细胞融合约 80% 时,更换不含 FBS 的培养液。细胞分为 4 组:①空白对照组:人正常膝关节软骨细胞不做特殊处理;②模型组:人膝关节软骨细胞不做特殊处理;③塞来昔布低、高剂量组:人膝关节软骨细胞中分别加入含终浓度为 50 $\mu\text{mol/L}$ 、200 $\mu\text{mol/L}$ 塞来昔布溶液的培养液^[8]。继续培养细胞 24 h,每孔设置 6 复孔,每组实验重复 3 次。

1.3.4 CCK-8 法检测各组细胞增殖能力 取第 3 代人膝关节软骨细胞,消化并按 1.5×10^5 个/孔的密度接种至 48 孔板,严格按照 CCK-8 试剂盒说明书操作,分别于培养 24 h 后加入 CCK-8 试剂,继续培养 2 h,检测 490 nm 处各孔细胞光密度 (optical density, OD) 值,重复 3 次,取平均值^[9]。细胞增殖抑制率 (%) = $(1 - \text{实验组 OD 值} / \text{空白对照组 OD 值}) \times 100\%$ 。每组 6 个复孔,实验重复 3 次。

1.3.5 AnnexinV-FITC/PI 检测各组细胞凋亡 取第 3 代人膝关节软骨细胞, PBS 溶液冲洗,弃上清液,制成密度为 1×10^5 个/mL 的细胞悬液,取 100 μL 加入 5 μL AnnexinV-FITC 及 10 μL PI (20 $\mu\text{g/mL}$) 混匀,孵育 30 min,流式细胞仪检测凋亡率。每组 6 个复孔,实验重复 3 次^[10]。

1.3.6 Western blotting 检测细胞增殖、凋亡及 EGFR/MAPK 通路蛋白的表达 取第 3 代人膝关节

软骨细胞,以 RIPA 裂解并提取总蛋白,检测浓度及纯度,电泳,转膜,放入 5% 脱脂奶粉溶液室温封闭 2 h,分别加入一抗 EGFR、p-P38 MAPK、P38 MAPK、MMP-9、Caspase-3、内参 β -actin,均按照 1:500 稀释,4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜,加入 HRP 标记山羊抗兔二抗 (1:1 000 稀释),室温孵育 1 h,显影、定影,根据各蛋白条带灰度值计算目标基因蛋白相对表达量^[11]。

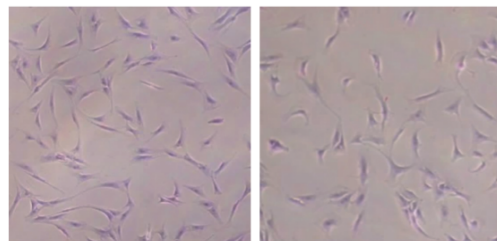
1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较用方差分析,进一步两两比较用 SNK-*q* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组软骨细胞形态学对比

甲苯胺蓝染色结果显示,人正常膝关节软骨细胞、人膝关节软骨细胞内均见蓝紫色异染颗粒,细胞核呈深蓝色,细胞质呈浅蓝色;与人膝关节软骨细胞形态比较,人正常膝关节软骨细胞体积较大,形态较规则,蓝紫色异染颗粒较多。见图 1。



人正常膝关节软骨细胞 人膝关节软骨细胞

图 1 两组软骨细胞形态学观察 (甲苯胺蓝染色 $\times 200$)

2.2 各组细胞增殖情况比较

空白对照组、模型组、塞来昔布低和高剂量组细胞存活率分别为 $(100.00 \pm 0.00)\%$ 、 $(45.96 \pm 6.89)\%$ 、 $(60.69 \pm 9.12)\%$ 和 $(82.78 \pm 12.45)\%$,经方差分析,差异有统计学意义 ($F = 47.770$, $P = 0.000$)。进一步两两比较结果:与空白对照组比较,模型组,塞来昔布低、高剂量组细胞存活率降低 ($P < 0.05$);与模型组比较,塞来昔布低、高剂量组细胞存活率升高 ($P < 0.05$);与塞来昔布低剂量组比较,塞来昔布高剂量组细胞存活率升高 ($P < 0.05$)。

2.3 各组细胞凋亡情况比较

空白对照组、模型组、塞来昔布低和高剂量组细胞凋亡率分别为 $(9.98 \pm 1.50)\%$ 、 $(36.77 \pm 5.52)\%$ 、

(28.35 ± 4.26)% 和 (16.58 ± 2.47)%, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 60.236, P = 0.000$)。进一步两两比较结果: 与空白对照组相比, 模型组, 塞来昔布低、高剂量组细胞凋亡率升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 塞来昔布低、高剂量组细胞凋亡率降低 ($P < 0.05$); 与塞来昔布低剂量组比较, 塞来昔布高剂量组细胞凋亡率降低 ($P < 0.05$)。

2.4 各组细胞增殖、凋亡及 EGFR/MAPK 通路蛋白相对表达量比较

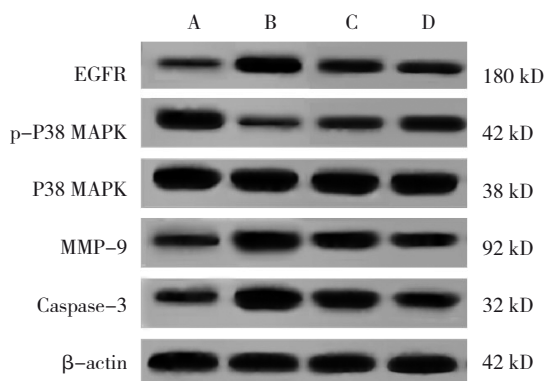
空白对照组、模型组、塞来昔布低和高剂量组 EGFR、p-P38 MAPK/P38 MAPK、MMP-9、Caspase-3 蛋

白相对表达量比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较结果: 与空白对照组比较, 模型组, 塞来昔布低、高剂量组 EGFR、MMP-9、Caspase-3 蛋白相对表达量升高 ($P < 0.05$), p-P38 MAPK/P38 MAPK 蛋白相对表达量降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 塞来昔布低、高剂量组 EGFR、MMP-9、Caspase-3 蛋白相对表达量降低 ($P < 0.05$), p-P38 MAPK/P38 MAPK 蛋白相对表达量升高 ($P < 0.05$); 与塞来昔布低剂量组相比, 塞来昔布高剂量组 EGFR、MMP-9、Caspase-3 蛋白相对表达量降低 ($P < 0.05$), p-P38 MAPK/P38 MAPK 蛋白相对表达量升高 ($P < 0.05$)。见表 1 和图 2。

表 1 各组细胞增殖、凋亡及 EGFR/MAPK 通路蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	EGFR	p-P38 MAPK/P38 MAPK	MMP-9	Caspase-3
空白对照组	0.29 ± 0.05	1.27 ± 0.19	0.45 ± 0.07	0.36 ± 0.06
模型组	1.13 ± 0.17 ^①	0.31 ± 0.05 ^①	1.26 ± 0.18 ^①	1.18 ± 0.18 ^①
塞来昔布低剂量组	0.80 ± 0.12 ^{①②}	0.69 ± 0.11 ^{①②}	0.99 ± 0.15 ^{①②}	0.82 ± 0.13 ^{①②}
塞来昔布高剂量组	0.58 ± 0.09 ^{①②③}	0.88 ± 0.13 ^{①②③}	0.63 ± 0.09 ^{①②③}	0.55 ± 0.09 ^{①②③}
F 值	56.015	56.672	46.524	49.820
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注: ①与空白对照组比较, $P < 0.05$; ②与模型组比较, $P < 0.05$; ③与塞来昔布低剂量组比较, $P < 0.05$ 。



A: 空白对照组; B: 模型组; C: 塞来昔布低剂量组; D: 塞来昔布高剂量组。

图 2 各组细胞增殖、凋亡及 EGFR/MAPK 通路蛋白的表达

3 讨论

膝关节炎是膝关节软骨进行性破坏、膝关节功能受损的一种退行性病变, 目前临床仍缺乏有效治疗方法, 导致多数患者关节畸形、活动受限, 甚至致残, 给患者生活质量及家庭带来严重影响及巨大经济负担^[12]。塞来昔布是新一代非甾体抗炎镇痛药, 可通过抑制环氧合酶-2 阻止前列腺素类炎症物质产生, 发挥抗炎、镇痛作用^[13]。王啸等^[14]研究显示,

塞来昔布可减轻膝关节疼痛、改善膝关节功能, 进而对膝关节骨性关节炎发挥治疗作用。马瑞等^[15]研究显示, 塞来昔布可有效缓解早期膝关节炎患者关节疼痛, 改善关节功能。目前塞来昔布对膝关节炎治疗作用的具体机制尚未明确。有研究表明, 软骨细胞是膝关节软骨中主要细胞, 能够合成软骨中特异性细胞外基质成分, 以及合成代谢及分解代谢所需的多种因子, 当软骨细胞外基质降解多于基质合成, 则使软骨细胞不能摄取较多营养物质, 进而导致软骨细胞凋亡, 最终加重膝关节损伤^[16]。

本研究体外分离并培养人膝关节炎软骨细胞, 结果显示, 与空白对照组比较, 模型组及塞来昔布低、高剂量组人膝关节炎软骨细胞存活率降低, 细胞凋亡率升高; 但塞来昔布低、高剂量组人膝关节炎软骨细胞存活率比模型组升高, 细胞凋亡率比模型组降低, 且塞来昔布高剂量组人膝关节炎软骨细胞存活率比低剂量组升高, 细胞凋亡率比低剂量组降低, 说明塞来昔布可促进人膝关节炎软骨细胞增殖, 抑制软骨细胞凋亡。EGFR 是一种跨膜受体酪氨酸激酶, 是细胞增殖及信号转导的受体之一, 其活化可介导关节炎破骨细胞生长、增殖

及分化等生物学过程^[17]。蒋毅等^[18]研究显示,过表达 EGFR 可促进类风湿性关节炎破骨细胞生成及滑膜细胞生长。MAPK 是机体广泛表达的丝氨酸/酪氨酸激酶,由 3 种激酶复合物组成,其中 P38 MAPK 是 MAPK 家族一员,能够调节关节软骨细胞生长及代谢。既往研究显示,EGFR 可抑制 P38 MAPK 发生磷酸化反应,促进下游因子 MMP-9 产生,MMP-9 可促进软骨细胞外基质降解,进而诱导细胞凋亡基因 Caspase-3 升高,最终促进软骨细胞凋亡^[19]。云昕喬^[20]研究显示,上调 EGFR 表达可抑制 P38 MAPK 通路活化并促进软骨细胞凋亡。本研究结果显示,与空白对照组比较,模型组及塞来昔布低、高剂量组人膝关节炎软骨细胞 EGFR、MMP-9、Caspase-3 蛋白相对表达量升高,p-P38 MAPK/P38 MAPK 相对表达量降低,但塞来昔布低、高剂量组人膝关节炎软骨细胞 EGFR、MMP-9、Caspase-3 蛋白相对表达量低于模型组,塞来昔布高剂量组人膝关节炎软骨细胞 EGFR、MMP-9、Caspase-3 蛋白相对表达量低于低剂量组,说明塞来昔布可能通过抑制 EGFR 表达,促进 P38 MAPK 通路活化,促进离体人膝关节炎细胞增殖,抑制细胞凋亡,进而促进软骨细胞生长,对人膝关节炎软骨细胞发挥保护作用。

综上所述,塞来昔布能够促进离体人膝关节炎细胞增殖,抑制细胞凋亡进而促进软骨细胞生长,对人膝关节炎软骨细胞发挥保护作用。其作用可能是通过抑制 EGFR 表达,促进 P38 MAPK 通路活化实现的。然而本研究并未明确塞来昔布对 EGFR/P38 MAPK 通路的具体调控作用,后期应进行深入阐述。

参 考 文 献 :

- [1] XIE Y L, ZINKLE A, CHEN L, et al. Fibroblast growth factor signalling in osteoarthritis and cartilage repair[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(10): 547-564.
- [2] 牛敏, 杨西超, 米娜瓦尔·卡尔曼, 等. 双醋瑞因联合玻璃酸钠治疗膝关节炎的疗效分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(4): 21-25.
- [3] 邱宏韬, 林青, 曲震, 等. 骨蚀汤加减联合塞来昔布胶囊治疗非创伤性股骨头坏死的临床疗效观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(23): 57-61.
- [4] 熊应宗, 朱俊琛, 王超, 等. 针刀联合塞来昔布治疗膝关节炎的临床疗效观察[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2020, 28(2): 19-23.
- [5] TU J J, HUANG W, ZHANG W W, et al. The emerging role of lncRNAs in chondrocytes from osteoarthritis patients[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110642.
- [6] YAO X D, SUN K, YU S N, et al. Chondrocyte ferroptosis contribute to the progression of osteoarthritis[J]. *J Orthop*

Translat, 2020, 27: 33-43.

- [7] 任海娟, 领兄, 曹艳红. T-2 毒素对外培养软骨细胞炎症细胞因子、CD44 及整合素的影响[J]. *中华地方病学杂志*, 2021, 40(7): 530-534.
- [8] 徐志刚, 陈立, 吕晓艳, 等. 塞来昔布对 Lewis 肺癌细胞的增殖抑制作用及其机制[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2010, 36(1): 58-62.
- [9] 肖延成, 邢润麟, 徐波, 等. 大鼠肾细胞来源的外泌体对软骨细胞保护作用的机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(2): 619-624.
- [10] 吴寒松, 黄世福, 黎腾, 等. MicroRNA-25 对大鼠骨关节炎软骨细胞增殖和凋亡调节作用[J]. *科学技术与工程*, 2016, 16(33): 160-164.
- [11] KANG L, ZHANG Z H, ZHAO Y. SCAMP3 is regulated by miR-128-3p and promotes the metastasis of hepatocellular carcinoma cells through EGFR-MAPK p38 signaling pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(12): 7870-7884.
- [12] WANG Z Q, JONES G, WINZENBERG T, et al. Effectiveness of *Curcuma longa* extract for the treatment of symptoms and effusion-synovitis of knee osteoarthritis: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(11): 861-869.
- [13] 李菁菁, 姜瞳, 石梅. 塞来昔布对辐射后鼻咽癌残存细胞干细胞表型标志物表达影响[J]. *创伤与急危重病医学*, 2019, 7(3): 140-144.
- [14] 王啸, 李无阴. 桃仁膝康丸合塞来昔布治疗膝关节骨性关节炎 45 例临床观察[J]. *湖南中医杂志*, 2019, 35(2): 63-65.
- [15] 马瑞, 王伟, 王坤正. 盘龙七片联合塞来昔布胶囊治疗早期膝骨关节炎的有效性及安全性[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(16): 1781-1785.
- [16] ZHANG Q P, QIAO X A, XIA W W. CircSERPINE2 weakens IL-1 β -caused apoptosis and extracellular matrix degradation of chondrocytes by regulating miR-495/TGFB2 axis[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(11): BSR20201601.
- [17] SANTOS S, RICHARD K, FISHER M C, et al. Chondrocytes respond both anabolically and catabolically to impact loading generally considered non-injurious[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2021, 115: 104252.
- [18] 蒋毅, 涂胜豪, 夏玉坤, 等. 雷公藤多苷对胶原诱导性关节炎大鼠表皮生长因子受体家族表达的影响[J]. *中华风湿病学杂志*, 2012, 16(3): 187-190.
- [19] SEQUIST L V, WALTMAN B A, DIAS-SANTAGATA D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(75): 75ra26.
- [20] 云昕喬. 干扰型表达载体 rAd-col2A1-shRNA-ADAM8/EGFR 转染大鼠关节炎模型的实验研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2019.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 高维松, 陈荣, 吴国志, 等. 塞来昔布对离体人膝关节炎细胞凋亡及 EGFR/MAPK 信号通路的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(14): 48-52.

Cite this article as: GAO W S, CHEN R, WU G Z, et al. Effects of celecoxib on apoptosis of and EGFR/MAPK signal pathway in human knee osteoarthritis chondrocytes in vitro[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(14): 48-52.