

成纤维细胞生长因子在骨关节炎的研究进展

何子轩¹, 陈海啸^{2*}

¹浙江大学医学院, 浙江 杭州

²浙江大学附属台州医院, 浙江 临海

收稿日期: 2023年1月19日; 录用日期: 2023年2月14日; 发布日期: 2023年2月22日

摘要

骨关节炎是一种退行性慢性关节疾病, 目前临床治疗效果不佳, 严重影响病人的生活质量。成纤维细胞生长因子信号通路不仅参与调节正常的生理过程, 在骨关节炎的发生发展中也扮演关键角色, 尤其是在软骨代谢及合成方面意义重大。本文就近年来FGF/FGFR信号通路参与骨关节炎发生发展、软骨及软骨下骨退变机制以及与该通路相关的靶点在骨关节炎治疗中的研究现状进行综述。

关键词

成纤维细胞生长因子, 骨关节炎, 软骨退化

Research Progress of Fibroblast Growth Factor Signalling in Osteoarthritis

Zixuan He¹, Haixiao Chen^{2*}

¹Medical College of Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang

²Taizhou Hospital Affiliated to Zhejiang University, Linhai Zhejiang

Received: Jan. 19th, 2023; accepted: Feb. 14th, 2023; published: Feb. 22nd, 2023

Abstract

Osteoarthritis (OA) is a degenerative chronic joint disease. Although OA seriously affects the quality of life of patients, no effective treatment options are provided so far. Fibroblast growth factor signaling pathway is not only involved in regulating normal physiological processes, but also related to the occurrence and development of osteoarthritis, especially in cartilage metabolism and synthesis. In this review, recent studies about FGF/FGFR signaling pathway in the development of

*通讯作者。

osteoarthritis, the mechanism of cartilage and subchondral bone degeneration, and the treatment of osteoarthritis related to this pathway were summarized.

Keywords

Fibroblast Growth Factor, Osteoarthritis, Cartilage Degeneration

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着我国进入老龄化社会,骨关节炎的发病率逐年上升,成为全世界中老年人群中最常见的慢性退行性疾病之一[1]。骨关节炎的主要病理改变包括关节软骨退变、软骨下骨增生硬化、滑膜组织炎症为主要特征的慢性关节疾病,可致关节的慢性疼痛以及功能障碍[2]。目前骨关节炎的发病机制尚不完全清楚,通常认为与衰老、代谢、损伤、炎症等因素相关。早期和中期骨关节炎的治疗策略是缓解关节疼痛和关节内注射等对症治疗为主,例如口服或者局部外用非甾体类消炎药以及口服氨基葡萄糖、关节腔内注射玻璃酸钠或糖皮质激素等;而晚期骨关节炎的治疗策略是关节置换手术,但仍要面临功能恢复不佳、人工关节寿命有限等不确定的因素[3]。

成纤维细胞生长因子(Fibroblast Growth Factors, FGFs)是一类结构相关的多肽家族,具有多种生物活性。成纤维细胞生长因子受体(FGF/FGFR)信号在早期软骨形成和成熟中有重要作用,同时也在关节软骨的生长修复及骨关节炎的进展中扮演关键角色[4]。在发育过程中 FGF/FGFR 信号异常会导致软骨发育不良或是成骨异常,而在成年期,它与关节软骨退化密切相关[5]。因此,FGF/FGFR 信号的调节是治疗骨关节炎和软骨损伤的一种有前途的方法。我们描述了目前已知的 FGF/FGFR 信号系统在关节发育和稳态以及骨关节炎病因中的作用,进一步了解骨关节炎的发病机制,以期在软骨修复过程中 FGF/FGFR 信号通路的调控机制的研究奠定理论基础,为骨关节炎的防治提供新思路。

2. FGF 信号通路

目前,哺乳动物中成纤维细胞生长因子家族共有 22 个成员,根据序列相似性、生化功能和进化关系可分为六个亚家族,即 FGF1 (FGF1, 2)、FGF4 (FGF4, 5, 6)、FGF7 (FGF3, 7, 10, 22)、FGF8 (FGF8, 17, 18)、FGF9 (FGF9, 16, 20)和 FGF19 (FGF19, 21, 23)亚家族[4]。前五个亚家族成员以旁分泌方式发出信号,而 FGF19 亚家族的成员以内分泌的方式发挥其生物学作用[6]。

成纤维细胞生长因子受体(FGFRs)现已鉴定出的有 4 种,即 FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4。FGFRs 由胞外配体结合区、跨膜螺旋区和胞内酪氨酸激酶结构域组成。FGFRs 的胞外区域包含三个免疫球蛋白样结构域(D1-D3),在 D1 和 D2 结构域之间有一个富含丝氨酸序列的酸盒,协同 D1 结构域自动抑制 FGFR, D2 和 D3 负责特异性结合配体, D3 结构域可进行选择性剪接[6] [7]。

FGFs 配体通过硫酸乙酰肝素或 Klotho 依赖性途径与其同源细胞表面的 FGFRs 结合,激活 FGFRs 并促使 FGFRs 二聚体形成,再通过多条细胞内信号通路进行信号级联:二聚体 FGFRs 与成纤维细胞生长因子受体底物 2 (fibroblast growth factor receptor substrate 2, FRS2)结合,后者发生磷酸化激活,与生长因子受体结合蛋白 2 (growth factor receptor-bound protein 2, GRB2)结合,激活 RAS-RAF-MEK-MAPK 通

路调控细胞增殖, GRB2 也可与生长因子受体结合蛋白 1 (growth factor receptor-bound protein 1, GRB1) 结合激活 PI3K-AKT-mTOR 通路抑制细胞凋亡促进细胞存活[8] [9]。FGFRs 也被发现可与磷脂酶 C- γ (PLC- γ) 连接, 后续激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 从而调控细胞反应[10]。

3. FGFRs 对软骨细胞及在骨关节炎中的作用

3.1. 成纤维细胞生长因子受体 1

研究表明退行性软骨中 FGFR1 的水平明显上调, 且 FGFR1 的激活会导致软骨细胞肥大, 这被认为是关节软骨变性启动和进展的关键步骤[11]。FGFR1 信号通路通过 RAF-MEK - ERK 通路诱导转录因子 RUNX2 和 ELK1 的表达, 上调 MMP13、ADAMTS-5 等蛋白表达水平加速关节软骨细胞的分解代谢活动, 同时激活 PKC δ -p38 通路抑制软骨细胞中的蛋白聚糖合成[12]。此外, FGFR1 的抑制剂可以抑制 FGF2 激活的软骨细胞分解代谢活动, 并在 DMM 诱导的骨关节炎小鼠模型中减缓骨关节炎进展[13]。有文献报道, FGFR1 条件缺失可促进关节软骨自噬活性, 从而延缓了颞下颌关节骨关节炎模型中骨关节炎的进展, FGFR1 信号的失活可上调 FGFR3 表达水平且抑制 MMPs 的形成, 保护关节软骨免受损害[14] [15]。因此, FGFR1 通过上调基质金属蛋白酶(MMPs)的产生, 促进细胞外基质(ECM)退变, 加速软骨破坏及骨关节炎的进展。

3.2. 成纤维细胞生长因子受体 3

FGFR3 在正常关节软骨细胞中大量表达, 但在骨关节炎患者中显著降低[16]。Gladys 等研究表明 FGFR3 敲除的小鼠发展为早发性关节炎并表现出异常的骨骼发育[17]。而条件敲除 FGFR3 和 FGFR3 GOF 突变的骨关节炎小鼠模型中进行的研究表明, FGFR3 可能是通过下调关节软骨细胞中的 IHH 信号通路, 进而实现延缓膝关节和颞下颌关节的骨关节炎进展[18] [19]。此外, Kuang 等人提出髓系细胞中的 FGFR3 缺陷可上调 CXC-趋化因子受体 7 (CXCR7) 的表达促进的巨噬细胞趋化作用, 从而加剧小鼠关节破坏[20]。因此, 多项研究表明 FGFR3 发挥软骨保护作用, 在骨关节炎的调控中起到积极的保护作用。

4. FGFs 对软骨细胞及在骨关节炎中的作用

4.1. 成纤维细胞生长因子 1

FGF1 是 FGF 家族的经典成员, 在骨关节炎患者分离的软骨细胞中表达[21]。骨关节炎晚期患者滑膜组织及关节液中 FGF1 的表达和分泌显著增加, 并与疾病晚期的骨关节炎进展相关[22]。结缔组织生长因子(Connective tissue growth factor, CTGF)在关节软骨发育、再生中起着关键作用[23], Abdellatif 等先后研究发现 FGF1 可与 CTGF 结合[24], 而 FGF1 处理的人软骨细胞中可观察到 CTGF 的表达下调。在骨关节炎大鼠模型中, FGF1 可抑制 CCN2 蛋白的产生, 并刺激 MMP13 的表达, 加速软骨破坏[25]。这些研究的结果表明 FGF1 对软骨细胞具有分解代谢作用, 因此可能是一种软骨破坏分子。

4.2. 成纤维细胞生长因子 2

目前对 FGF2 在骨关节炎调控作用仍有很大的争议, 其对关节软骨的作用既有保护作用又有危害作用。FGF2 在骨关节炎患者的滑液中高度表达, 受损的软骨会释放出来大量的 FGF2, 因此提示了 FGF2 作为组织损伤信号的可能性, 随后激活细胞外信号调节的激酶信号通路[26]。FGF2 更多地激活 FGFR1, 并通过 RUNX2 和 ADAMTS5 活化抑制关节软骨细胞中蛋白聚糖的积累[11] [27]。FGF2 上调人关节软骨细胞 MMP1 和 MMP13 的表达水平, 促进软骨细胞外基质的降解, 这表明 FGF2 可能对人骨关节炎软骨诱导分解代谢作用[28]。因此, FGF2 可能会促进骨关节炎的进程。但是有研究结果表明 FGF2 可诱导金

属蛋白酶抑制因子(TIMP1)在小鼠软骨中的表达,并可抑制 IL-1 诱导的 ADAMTS4 和 ADAMTS5 的表达和活性,起着软骨保护作用[28] [29]。FGF2 敲除会导致小鼠出现自发性骨关节炎,且可以通过重组 FGF2 治疗来挽救,并且可能具有作为鼠骨关节炎软骨修复剂的潜力[30] [31]。FGF2 在关节软骨稳态中看似矛盾的作用,其原因目前尚不清楚。矛盾结果可能与多种因素有关,包括使用的物种和模型的差异,以及 FGF2 应用的剂量、时间和持续时间的差异等,仍需进一步探索。

4.3. 成纤维细胞生长因子 8

FGF8 作为雄激素诱导的生长因子被分离出来,参与肢体形态发生和软骨发育[32]。Uchii 等人发现,在半月板部分切除的骨关节炎兔模型中,FGF8 增生的滑膜细胞和成纤维细胞中表达上调,而在正常兔中检测到很少的表达。在培养的软骨细胞中,FGF8 诱导 MMP3 和前列腺素 E2 的释放,并引起 ECM 的降解。大鼠膝关节注射 FGF8 可导致加速 ECM 的降解,而注射抗 FGF8 抗体减缓 ECM 的降解[33]。因此,这表明 FGF8 可能在骨关节炎患者软骨分解代谢和合成代谢活性的平衡中发挥作用,促进软骨的退化和骨关节炎的加重。

4.4. 成纤维细胞生长因子 9

研究表明与健康关节软骨相比,骨关节炎患者关节软骨中的 FGF9 表达显著减少。FGF9 与 FGFR3 具有高度亲和性,可能可用于预防骨关节炎。关节内注射重组 FGF9 可减弱 DMM 处理小鼠骨关节炎模型中的软骨退化,并促进软骨细胞中 II 型胶原的表达以及减弱 MMP13 的表达。这些结果表明,FGF9 在骨关节炎发育过程中对受损的关节软骨具有保护作用,部分原因是通过延缓软骨细胞的肥大。然而,FGF9 治疗会加重骨赘的形成,从而产生不良反应,因此,需要采取进一步的研究,优化 FGF9 的剂量以获得更好的结果[34]。

4.5. 成纤维细胞生长因子 18

据报道 FGF18 对软骨有显著的合成代谢作用以及关节软骨修复,而 FGF18 也是骨关节炎疾病中研究最多的成纤维细胞生长因子[35]。Moore 等人证明,半月板手术处理大鼠骨关节炎模型中体内软骨厚度随 FGF18 注射后的剂量依赖性增加,进而导致软骨退变显著减少[36]。FGF18 可能通过上调 TIMP1 表达促进软骨中 II 型胶原蛋白和蛋白聚糖的积累,并促进软骨发生和软骨修复[37]。此外,Li 等人研究表明在 FGF2 处理后,noggin 表达随剂量依赖性方式增加,而 FGF18 抑制 noggin 表达并促进人类软骨中的软骨形成活性。因此,由 FGF2 和 FGF18 介导的 noggin 信号平衡可能作为软骨稳态的潜在机制[38]。FGF18 重组蛋白 Sprifermin 在骨关节炎治疗中的临床研究也正在进行中[39]。

5. FGFs/FGFRs 在治疗骨关节炎的应用价值

FGFs/FGFRs 信号系统在软骨发育和维持中发挥重要作用,靶向 FGFs/FGFRs 信号通路是治疗骨性关节炎和软骨损伤的一种有前途的方法。多项实验结果证明了 FGF18 对 OA 发生和进展的潜在保护作用。Sprifermin 是目前唯一基于 FGF 信号的用于临床试验治疗骨关节炎药物——既能增加软骨厚度,又能减少软骨损失,没有明显的局部或全身安全问题[37] [39]。此外,2019 年的一项随机对照试验通过观察 2 年的 Sprifermin 的疗效,每 6 或 12 个月关节内给药 100 μ g Sprifermin 试验组对比安慰剂组膝关节软骨厚度有明显增加[39]。因此,FGF18 是一种很有前途的骨关节炎治疗药物,同样也需要更长的观察时间,更深入地分析 FGF18 对其他关节成分和功能的影响。其他 FGFs 在骨关节炎治疗中的应用还不太成熟,发仍需要在基础实验中得到更加明确的药理作用与分子机制。FGFR1 和 FGFR3 也是很有前途的骨关节炎替代药物靶点。最近的研究开始寻找减缓或逆转软骨降解的潜在生物制剂。FGFR3 的激动剂,包括配

体类似物和配体模拟抗体,也可能是有价值的骨关节炎治疗药物,这为未来的潜在治疗策略提供方向。

6. 总结

目前已经明确 FGFs 和 FGFRs 信号系统在骨关节炎发生、发展中密切相关,现有的研究也不断地揭示 FGFs、FGFRs 及其下游通路在生理和病理情况下的详细和复杂的作用,但仍需要更深入地完善其作用机制。例如,使用 FGF18、FGF9 和 FGF2 等作为骨关节炎的治疗方法的主要障碍之一是它们混杂激活 FGFR1 和 FGFR3,从而对软骨维持产生伴随的分解代谢和合成代谢双重作用。此外,FGFs 还具有浓度依赖性,从而使治疗时机、间隔时间和剂量都需要更精确地管理。对 FGF、FGFRs 和其他相关信号通路进行精确、有针对性的研究,为临床治疗骨关节炎提供新思路,也为治疗骨关节炎的药物研究提供理论支持。

参考文献

- [1] Bannuru, R.R., Osani, M.C., Vaysbrot, E.E., *et al.* (2019) OARSI Guidelines for the Non-Surgical Management of Knee, Hip, and Polyarticular Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, **27**, 1578-1589. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>
- [2] Metcalfe, D., Perry, D.C., Claireaux, H.A., *et al.* (2019) Does This Patient Have Hip Osteoarthritis? The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA*, **322**, 2323. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.19413>
- [3] Kolasinski, S.L., Neogi, T., Hochberg, M.C., *et al.* (2020) 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis & Rheumatology*, **72**, 220-233. <https://doi.org/10.1002/art.41142>
- [4] Beenken, A. and Mohammadi, M. (2009) The FGF Family: Biology, Pathophysiology and Therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, **8**, 235-253. <https://doi.org/10.1038/nrd2792>
- [5] Nishimura, R., Hata, K., Takahata, Y., *et al.* (2020) Role of Signal Transduction Pathways and Transcription Factors in Cartilage and Joint Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 1340. <https://doi.org/10.3390/ijms21041340>
- [6] Itoh, N. and Ornitz, D.M. (2011) Fibroblast Growth Factors: From Molecular Evolution to Roles in Development, Metabolism and Disease. *Journal of Biochemistry*, **149**, 121-130. <https://doi.org/10.1093/jb/mvq121>
- [7] Ornitz, D.M., Itoh, N. (2015) The Fibroblast Growth Factor Signaling Pathway. *WIREs Developmental Biology*, **4**, 215-266. <https://doi.org/10.1002/wdev.176>
- [8] Gotoh, N. (2008) Regulation of Growth Factor Signaling by FRS2 Family Docking/Scaffold Adaptor Proteins. *Cancer Science*, **99**, 1319-1325. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2008.00840.x>
- [9] Krejci, P., Masri, B., Salazar, L., *et al.* (2007) Bisindolylmaleimide I Suppresses Fibroblast Growth Factor-Mediated Activation of Erk MAP Kinase in Chondrocytes by Preventing Shp2 Association with the Frs2 and Gab1 Adaptor Proteins. *Journal of Biological Chemistry*, **282**, 2929-2936. <https://doi.org/10.1074/jbc.M606144200>
- [10] Ong, S.H., Hadari, Y.R., Gotoh, N., *et al.* (2001) Stimulation of Phosphatidylinositol 3-Kinase by Fibroblast Growth Factor Receptors Is Mediated by Coordinated Recruitment of Multiple Docking Proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **98**, 6074-6079. <https://doi.org/10.1073/pnas.111114298>
- [11] Yan, D., Chen, D., Cool, S.M., *et al.* (2011) Fibroblast Growth Factor Receptor 1 Is Principally Responsible for Fibroblast Growth Factor 2-Induced Catabolic Activities in Human Articular Chondrocytes. *Arthritis Research & Therapy*, **13**, R130. <https://doi.org/10.1186/ar3441>
- [12] Ellman, M.B., Yan, D., Ahmadiania, K., *et al.* (2013) Fibroblast Growth Factor Control of Cartilage Homeostasis. *Journal of Cellular Biochemistry*, **114**, 735-742. <https://doi.org/10.1002/jcb.24418>
- [13] Xu, W., Xie, Y., Wang, Q., *et al.* (2016) A Novel Fibroblast Growth Factor Receptor 1 Inhibitor Protects against Cartilage Degradation in a Murine Model of Osteoarthritis. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 24042. <https://doi.org/10.1038/srep24042>
- [14] Weng, T., Yi, L., Huang, J., *et al.* (2012) Genetic Inhibition of Fibroblast Growth Factor Receptor 1 in Knee Cartilage Attenuates the Degeneration of Articular Cartilage in Adult Mice. *Arthritis & Rheumatism*, **64**, 3982-3992. <https://doi.org/10.1002/art.34645>
- [15] Wang, Z., Huang, J., Zhou, S., *et al.* (2018) Loss of Fgfr1 in Chondrocytes Inhibits Osteoarthritis by Promoting Autophagic Activity in Temporomandibular Joint. *Journal of Biological Chemistry*, **293**, 8761-8774.

- <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.002293>
- [16] Li, X., Ellman, M.B., Kroin, J.S., *et al.* (2012) Species-Specific Biological Effects of FGF-2 in Articular Cartilage: Implication for Distinct Roles within the FGF Receptor Family. *Journal of Cellular Biochemistry*, **113**, 2532-2542. <https://doi.org/10.1002/jcb.24129>
- [17] Valverde-Franco, G. (2003) Defective Bone Mineralization and Osteopenia in Young Adult FGFR3^{-/-} Mice. *Human Molecular Genetics*, **13**, 271-284. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh034>
- [18] Tang, J., Su, N., Zhou, S., *et al.* (2016) Fibroblast Growth Factor Receptor 3 Inhibits Osteoarthritis Progression in the Knee Joints of Adult Mice: FGFR-3 Protects Articular Cartilage against Degeneration. *Arthritis & Rheumatology*, **68**, 2432-2443. <https://doi.org/10.1002/art.39739>
- [19] Zhou, S., Xie, Y., Li, W., *et al.* (2016) Conditional Deletion of Fgfr3 in Chondrocytes Leads to Osteoarthritis-Like Defects in Temporomandibular Joint of Adult Mice. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 24039. <https://doi.org/10.1038/srep24039>
- [20] Kuang, L., Wu, J., Su, N., Qi, H., Chen, H., *et al.* (2020) FGFR3 Deficiency Enhances CXCL12-Dependent Chemotaxis of Macrophages via Upregulating CXCR7 and Aggravates Joint Destruction in Mice. *Annals of Rheumatic Diseases*, **79**, 112-122. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215696>
- [21] Sahni, M., Ambrosetti, D.C., Mansukhani, A., *et al.* (1999) FGF Signaling Inhibits Chondrocyte Proliferation and Regulates Bone Development through the STAT-1 Pathway. *Genes & Development*, **13**, 1361-1366. <https://doi.org/10.1101/gad.13.11.1361>
- [22] Li, R., Wang, B., He, C.Q., *et al.* (2015) Upregulation of Fibroblast Growth Factor 1 in the Synovial Membranes of Patients with Late Stage Osteoarthritis. *Genetics and Molecular Research*, **14**, 11191-11199. <https://doi.org/10.4238/2015.September.22.13>
- [23] Nishida, T., Kubota, S., Fukunaga, T., *et al.* (2003) CTGF/Hcs24, Hypertrophic Chondrocyte-Specific Gene Product, Interacts with Perlecan in Regulating the Proliferation and Differentiation of Chondrocytes. *Journal of Cellular Physiology*, **196**, 265-275. <https://doi.org/10.1002/jcp.10277>
- [24] Abd El Kader, T., Kubota, S., Anno, K., *et al.* (2014) Direct Interaction between CCN Family Protein 2 and Fibroblast Growth Factor 1. *Journal of Cell Communication and Signaling*, **8**, 157-163. <https://doi.org/10.1007/s12079-014-0232-z>
- [25] El-Seoudi, A., Abd El Kader, T., Nishida, T., *et al.* (2017) Catabolic Effects of FGF-1 on Chondrocytes and Its Possible Role in Osteoarthritis. *Journal of Cell Communication and Signaling*, **11**, 255-263. <https://doi.org/10.1007/s12079-017-0384-8>
- [26] Vincent, T., Hermansson, M., Bolton, M., *et al.* (2002) Basic FGF Mediates an Immediate Response of Articular Cartilage to Mechanical Injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **99**, 8259-8264. <https://doi.org/10.1073/pnas.122033199>
- [27] Im, H.J., Muddasani, P., Natarajan, V., *et al.* (2007) Basic Fibroblast Growth Factor Stimulates Matrix Metalloproteinase-13 via the Molecular Cross-Talk between the Mitogen-Activated Protein Kinases and Protein Kinase C δ Pathways in Human Adult Articular Chondrocytes. *Journal of Biological Chemistry*, **282**, 11110-11121. <https://doi.org/10.1074/jbc.M609040200>
- [28] Muddasani, P., Norman, J.C., Ellman, M., *et al.* (2007) Basic Fibroblast Growth Factor Activates the MAPK and NF κ B Pathways That Converge on Elk-1 to Control Production of Matrix Metalloproteinase-13 by Human Adult Articular Chondrocytes. *Journal of Biological Chemistry*, **282**, 31409-31421. <https://doi.org/10.1074/jbc.M706508200>
- [29] Sawaji, Y., Hynes, J., Vincent, T., *et al.* (2008) Fibroblast Growth Factor 2 Inhibits Induction of Aggrecanase Activity in Human Articular Cartilage. *Arthritis & Rheumatism*, **58**, 3498-3509. <https://doi.org/10.1002/art.24025>
- [30] Chong, K., Chanalaris, A., Burleigh, A., *et al.* (2013) Fibroblast Growth Factor 2 Drives Changes in Gene Expression Following Injury to Murine Cartilage *in Vitro* and *in Vivo*. *Arthritis & Rheumatism*, **65**, 2346-2355. <https://doi.org/10.1002/art.38039>
- [31] Chia, S.L., Sawaji, Y., Burleigh, A., *et al.* (2009) Fibroblast Growth Factor 2 Is an Intrinsic Chondroprotective Agent That Suppresses ADAMTS-5 and Delays Cartilage Degradation in Murine Osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*, **60**, 2019-2027. <https://doi.org/10.1002/art.24654>
- [32] Schmidt, L., Taiyab, A., Melvin, V.S., *et al.* (2018) Increased FGF8 Signaling Promotes Chondrogenic Rather than Osteogenic Development in the Embryonic Skull. *Disease Models & Mechanisms*, **11**, dmm.031526. <https://doi.org/10.1242/dmm.031526>
- [33] Uchii, M., Tamura, T., Suda, T., *et al.* (2008) The Role of Fibroblast Growth Factor-8 (FGF8) in Animal Models of Osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*, **10**, R90. <https://doi.org/10.1186/ar2474>
- [34] Pei, W., Huang, X., Ni, B., *et al.* (2021) Selective STAT3 Inhibitor Alantolactone Ameliorates Osteoarthritis via Regulating Chondrocyte Autophagy and Cartilage Homeostasis. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 730312.

-
- <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.730312>
- [35] Ellsworth, J.L., Berry, J., Bukowski, T., *et al.* (2002) Fibroblast Growth Factor-18 Is a Trophic Factor for Mature Chondrocytes and Their Progenitors. *Osteoarthritis and Cartilage*, **10**, 308-320. <https://doi.org/10.1053/joca.2002.0514>
- [36] Moore, E.E., Bendele, A.M., Thompson, D.L., *et al.* (2005) Fibroblast Growth Factor-18 Stimulates Chondrogenesis and Cartilage Repair in a Rat Model of Injury-Induced Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, **13**, 623-631. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2005.03.003>
- [37] Mori, Y., Saito, T., Chang, S.H., *et al.* (2014) Identification of Fibroblast Growth Factor-18 as a Molecule to Protect Adult Articular Cartilage by Gene Expression Profiling. *Journal of Biological Chemistry*, **289**, 10192-10200. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.524090>
- [38] Li, X., An, H.S., Ellman, M., *et al.* (2008) Action of Fibroblast Growth Factor-2 on the Intervertebral Disc. *Arthritis Research & Therapy*, **10**, R48. <https://doi.org/10.1186/ar2407>
- [39] Lohmander, L.S., Hellot, S., Dreher, D., *et al.* (2014) Intraarticular Sprifermin (Recombinant Human Fibroblast Growth Factor 18) in Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial: Sprifermin Effects in Knee Osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatology*, **66**, 1820-1831. <https://doi.org/10.1002/art.38614>