

钙敏感受体在骨肉瘤中的研究进展

刘 瑶^{1,2}, 赵 勇^{1,2*}

¹佳木斯大学基础医学院, 黑龙江 佳木斯

²黑龙江省微生态 - 免疫调节网络与相关疾病重点实验室, 黑龙江 佳木斯

收稿日期: 2023年4月17日; 录用日期: 2023年5月9日; 发布日期: 2023年5月16日

摘 要

骨肉瘤(osteosarcoma, OS)是来源于间充质的恶性骨肿瘤, 常侵犯长骨的干骺端, 特别是股骨远端和胫骨近端, 并易于血行肺转移。随着新辅助化疗的进步, OS患者5年内生存率虽然有所改善, 但其远期治疗效果仍不理想, 复发转移是OS治疗失败的重要原因。钙敏感受体(CaSR)属于G蛋白耦联受体家族成员, 在维持钙离子和细胞内稳态, 以及调节多种细胞增殖、分化、细胞凋亡和激素分泌等方面发挥重要作用。CaSR可通过激活或抑制机制为OS的治疗提供新的途径。

关键词

骨肉瘤, 钙敏感受体, 成骨细胞, 破骨细胞

Research progress of Calcium Sensing Receptors in Osteosarcoma

Yao Liu^{1,2}, Yong Zhao^{1,2*}

¹School of Basic Medical Sciences, Jiamusi University, Jiamusi Heilongjiang

²Heilongjiang Provincial Key Laboratory of Microecology-Immune Regulation Network and Related Diseases, Jiamusi Heilongjiang

Received: Apr. 17th, 2023; accepted: May 9th, 2023; published: May 16th, 2023

Abstract

Osteosarcoma (OS) is a malignant bone tumor originating in the mesenchyme, which frequently damages the metaphysis of long bones, especially in the distal femur and proximal tibia, but also predisposes to blood to lung metastasis. Although patients' survival has improved in all five years

*通讯作者。

with the advance of neoadjuvant chemotherapy technology, the long-term outcome is unsatisfactory. Because calcium-sensing receptor (CaSR) is an important component of G-protein-coupled receptors, it plays a pivotal role in protecting cells from calcium ions, cell stability, cell growth, differentiation, apoptosis, and hormone production. CaSR will open a whole new road to the development of OS, whether by activating or inhibiting mechanisms.

Keywords

Osteosarcoma, Calcium Sensing Receptor, Osteoblasts, Osteoclasts

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

OS 是儿童及青少年最常见的骨肿瘤类型,起源于骨形成间充质细胞[1]。最常位于长骨干骺端,尤其是在股骨远端或胫骨近端的膝关节周围。与尤文肉瘤类似,OS 最常见于青春期男性,高达 25%的患者在确诊时会查出已有转移征象,其中肺转移是最常见的部位[1]。

钙感受受体(calcium-sensing receptor, CaSR)是 G 蛋白耦联受体超家族成员之一,分布广泛,在维持钙离子和细胞内稳态,以及调节多种细胞增殖、分化、细胞凋亡和激素分泌等方面发挥重要作用[2]。研究表明,成骨细胞、破骨细胞等骨相关细胞表面都有 CaSR,从而感受细胞外钙离子浓度的变化,调节骨重建过程,稳定机体钙平衡[3]。

在大多数 OS 病例中都存在 TP53 的基因组改变,特别是 TP53 的失活以及 RB 失活[1]。虽然 p53 和 Rb 失活发生在大多数 OS 中,但相关的突变已经被证明广泛存在。少数突变以高频率反复出现,且只在特定途径内反复改变。通过遗传学和其他临床前研究涉及 OS 生物学的生物途径包括:PI3K/mTOR、WNT/ β catenin、TGF β 、RANKL/NF- κ B 和 IGF [4]。遗憾的是,迄今为止,评价靶向药物的临床研究取得了令人失望的结果,现代免疫治疗学的研究也是如此。

2. OS 的机制

OS 的病因以及发病机制是十分复杂的,但近年来在随着对 OS 的进一步研究,对 OS 病因的了解已经取得了重大进展。随着分子生物学理论及技术水平的不断发展和提高,特别是肿瘤分子生物学的发展,OS 的发生机制在分子水平上有了一定程度的认识。OS 中的 SAS, c-fos, c-raf, c-myc 等很多癌基因以及抑癌基因 p53, Rb, P18 等的异常表达,为 OS 的基因治疗提供了靶向基因选择的理论基础[5] [6]。基因治疗是指用基因工程的方法靠正常和野生型的基因插入靶细胞的染色质基因组中,来代替置换患病或变异基因,进而恢复细胞正常表型的一种治疗方法[5]。主要包括选择靶细胞,导入目的基因到靶细胞的基因转移方法,目的基因的正常表达以及目的基因的选择和应用等四个方面。目前应用肿瘤疫苗,导入功能性 p53 蛋白、p53 蛋白衍生物、细胞因子基因、自杀基因、骨钙蛋白启动子等的一系列研究都在 OS 的基因治疗实验中取得了疗效,特别是在对于肺转移的 OS 的治疗已经到了临床实验的阶段[6] [7] [8] [9] [10]。

3. CaSR 概述

CaSR 是细胞膜上 G 蛋白耦联受体,其从牛的甲状旁腺中克隆出,负责 Ca^{2+} 调节的受体[11]。CaSR

由 1078 个氨基酸残基的多肽链组成, 在结构上由 3 个功能结构域构成: 可结合胞外各种配体的 N 端胞外结构域、传递各种信号的富含半胱氨酸的七次跨膜螺旋结构域, 和将受体与胞内细胞骨架连接的具有调节蛋白激酶磷酸化位点的细胞内羧基末端[12]。CaSR 活化后通过引起细胞内 Ca^{2+} 浓度增加进而参与多种细胞活动, 如细胞增殖、分化和凋亡等。进一步研究发现 CaSR 的效应发挥还具有组织特异性, 涉及多种 G 蛋白结合和信号通路激活, 从而使其成为治疗亲钙性和非亲钙性疾病的有价值靶点[13]。

CaSR 首次在内分泌腺中被证实存在, 即甲状旁腺中[14]。之后, 其也在心血管系统、消化系统、泌尿系统和骨骼系统中被发现[15] [16]。近来研究还发现 CaSR 在免疫组织和细胞中存在表达。既然 CaSR 在组织和细胞中表达广泛, 因而其也发挥多样的生理、病理作用。在甲状旁腺中, CaSR 受循环中血清 Ca^{2+} 的调控从而控制 PTH 和降钙素的合成与分泌过程[14]。

CaSR 通过平衡从胃肠道吸收 Ca^{2+} , 参与泌尿系统 Ca^{2+} 的排泄和骨的形成及分解, 维持体内 Ca^{2+} 的稳态。研究发现 CaSR 参与心肌细胞的肥厚、凋亡和心肌纤维化以及血管重构过程, 而且在心肌细胞上还发现一种特殊形式的 CaSR, 在心脏发育、功能和稳态中发挥调节作用。另外, CaSR 表达的降低还会导致心肌兴奋 - 收缩耦联障碍, 导致心肌收缩功能降低。在免疫系统中, 巨噬细胞、T 淋巴细胞和中性粒细胞的 CaSR 活化不仅可促进炎症细胞因子分泌从而加剧炎症反应[17], 且其诱导的大型胞饮作用会促进巨噬细胞的防御功能[18]。由此可见, 进一步研究与探索 CaSR 表达与分布有利于对其功能的进一步了解。

4. CaSR 和成骨细胞

研究表明: 不同类型和分化时期的成骨细胞中都有 CaSR 的稳定表达, 如小鼠胚胎成骨细胞(MC3T3-E1), 小鼠成骨肉瘤细胞(UMR-106), 人成骨肉瘤细胞(SAOS-2)和人骨肉瘤(MG-63)等。Yamaguchi 等[19]发现在骨组织微环境中, 软骨细胞和成骨细胞中 CaSR 的活化能够促进骨重建过程。

在 MC3T3-E1 和大鼠颅盖骨细胞中, 高浓度钙离子、新霉素和 Gd^{3+} 等 CaSR 激动剂, 能够促进细胞的分裂、增殖。当导入外源 CaSR 的互补序列后, 细胞增殖作用减弱, 说明钙离子等是通过 CaSR 发挥作用的。此外, Chang 等[20]利用基因敲除实验发现, 在小鼠胚胎发育 13 d 以前敲除软骨细胞中的 CaSR, 小鼠胚胎就会死亡; 而在胚胎发育 16~18 d 敲除 CaSR, 虽然小鼠胚胎能够存活, 但是生长板发育减缓。因此, 在胚胎发育早期和骨骼形成过程中 CaSR 发挥关键作用。

成骨细胞中 CaSR 是通过促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)通路发挥作用的。在 MC3T3-E1 中, 提高胞外钙离子浓度或使用 CaSR 激动剂, 都会提高 P42/44MAPK 和 p38 MAPK 的磷酸化水平, 然而 c-Jun 氨基端激酶(JNK)通路却没有这种变化; 而是抑制 MAPK, 进而抑制磷酸化作用。在小鼠颅骨细胞中, CaSR 介导高浓度的钙离子($>5 \text{ mmol/L}$)通过 JUN 通路, 促进细胞增殖[21]。钙离子通过 CaSR 激活 MEK/MAPK 通路, 促进甲状腺激素相关多肽(parathyroid hormone-related peptide, PTHrP)的产生, 而 PTHrP 在绝经性骨质疏松症中具有促进骨形成的作用[22]。雷诺酸锶(strontium ranelate)是一种治疗骨质疏松药物, 具有促进成骨细胞增殖的作用。研究发现, 雷诺酸锶以 CaSR 作为靶点, 至少通过两条通路发挥作用: 激活 ERK、PKC 和 PKD 通路以及激活 p38MAPK 通路[23]。因此, 激活成骨细胞中 CaSR, 能够促进成骨细胞的增殖、分化和矿化作用。然而 CaSR 的作用机制仍有待进一步研究。

5. CaSR 和破骨细胞

破骨细胞来源于造血单核巨噬细胞, 是一种巨大、多核, 高度分化的溶骨细胞。核激活因子受体配体(receptor activator of NF- κ B Ligand, RANKL)和巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating-factor, M-CSF)是破骨细胞形成和分化过程中必需的两个细胞因子。RANKL 通过与受体 RANK 结合, 加

强了破骨细胞的骨吸收作用,同时促进了破骨细胞前体细胞向成熟破骨细胞的转化过程。CaSR在单核巨噬细胞和成熟的破骨细胞中都有表达,推断其在破骨细胞形成的不同阶段均发挥作用[3]。

使用组织特异性的敲除方法,分别敲除掉小鼠未成熟和成熟的成骨细胞上的CaSR,活性检测发现[20],成骨细胞上CaSR的缺失,反而增加了破骨细胞的活性,增强了骨吸收作用。其原因可能是敲除CaSR导致了成骨细胞的RANKL表达量增加[24],说明CaSR在破骨细胞凋亡中发挥作用。溶骨作用使胞外钙离子浓度升高,细胞骨架发生改变。此外,溶骨作用导致血钙浓度上升,从而抑制破骨细胞的溶骨作用。研究发现:高浓度的钙离子(毫摩尔级),引起破骨细胞快速皱缩,溶骨作用受到严重抑制。而高浓度钙离子抑制破骨细胞是通过钙离子作用于破骨细胞表面的CaSR发挥作用的[25]。Kameda等[26]在兔成熟的破骨细胞中发现了CaSR的表达,并发现高浓度的钙离子和CaSR激动剂一新霉素和 Gd^{3+} 都会抑制破骨细胞的溶骨作用。然而,高浓度的钙离子既促进成骨作用,又抑制破骨作用的分子机制,有待于深入研究。

6. CaSR和骨肉瘤细胞

OS通常被描述为在肿瘤内部产生混合的成骨细胞/溶骨区。这与许多癌症一样独特,如乳腺癌和前列腺癌,转移到骨并产生主要的溶骨性或成骨细胞病变。成骨细胞被认为是OS的祖先[27][28]。由于OS可能来源于成骨细胞,OS细胞系,如Saos2,经常被许多骨生物实验室用来探索成骨细胞生物学[29]。

促进OS细胞凋亡和抑制OS细胞增殖是OS治疗的关键[30]。ERK和PI3K-Akt通路通过调节与生长代谢相关的基因表达,在细胞增殖和迁移中起重要作用[30][31]。CaSR通过上调IP3-PLC通路增加细胞内钙离子浓度($[Ca^{2+}]_i$) [31]。 Ca^{2+} 通过激活ERK和PI3K-Akt通路促进细胞增殖[32][33]。已有研究表明,CaSR在正常成骨细胞hFOB1.19和OS细胞MG-63中均有表达,并提示通过上调ERK1/2和PI3K-Akt通路激活CaSR促进OS细胞增殖[34]。CaSR激动剂 $GdCl_3$ 可显著提高MG-63细胞的增殖率[34]。因此,CaSR激活或抑制机制的发现将为OS的治疗提供新的途径。

目前已有研究表明,NF- κ B通路的激活与OS的发生密切相关[35][36]。核转录因子NF- κ B抑制凋亡的作用主要是通过Caspase-8激活的抑制,进而抑制Caspase的级联反应,最终通过抑制Caspase-3介导信号传递途径抑制细胞凋亡[37],NF- κ B抑制剂吡咯烷二硫代氨基甲酸盐(PDTC)可在NF- κ B活化通道的不同水平发挥抑制NF- κ B的作用,诱导细胞凋亡。PDTC可能通过多种途径调控NF- κ B的活性,下调Livin表达,在诱导OS细胞凋亡过程中起重要作用[38]。但至今尚未有研究表明CaSR是否通过NF- κ B信号通路调控OS细胞,为抑制OS细胞增殖提供新的靶点。

7. 展望

作为维持细胞钙稳态的重要受体,CaSR广泛表达于各种类型的细胞中。CaSR与肿瘤的发生发展过程密切相关,该受体的作用因肿瘤类型的不同而不同。在前列腺癌、肾癌中,CaSR的表达量随肿瘤的恶性程度的增高而增高;在结肠直肠癌和成神经细胞瘤中,随肿瘤的恶性程度的增高而降低,由此CaSR有望成为检测癌症恶性程度和临床等级的一个参考指标。因此,以CaSR作为靶点,利用我国丰富的动植物药物资源,寻找安全、高效的CaSR的激动剂或抑制剂,也将成为预防和治疗骨相关疾病及肿瘤骨转移等疾病的有效途径。

参考文献

- [1] Eaton, B.R., Schwarz, R., Vatner, R., et al. (2021) Osteosarcoma. *Pediatric Blood & Cancer*, **68**, e28352.
- [2] Hofer, A.M. and Brown, E.M. (2003) Extracellular Calcium Sensing and Signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **4**, 530-538. <https://doi.org/10.1038/nrm1154>

- [3] 郑家强, 杨建虹. 骨相关细胞中钙敏感受体研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2009, 15(9): 685-688.
- [4] Saraf, A.J., Fenger, J.M. and Roberts, R.D. (2018) Osteosarcoma: Accelerating Progress Makes for a Hopeful Future. *Frontiers in Oncology*, **8**, Article 4. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00004>
- [5] 郭伟, 张志愿. 口腔颌面部肿瘤基因治疗的进展[J]. 口腔颌面外科杂志, 2001(S1): 4-6.
- [6] Song, S.U. and Boyce, F.M. (2001) Combination Treatment for Osteosarcoma with Baculoviral Vector Mediated Gene Therapy (p53) and Chemotherapy (Adriamycin). *Experimental & Molecular Medicine*, **33**, 46-53. <https://doi.org/10.1038/emm.2001.9>
- [7] Densmore, C.L., Kleinerman, E.S., Gautam, A., et al. (2001) Growth Suppression of Established Human Osteosarcoma Lung Metastases in Mice by Aerosol Gene Therapy with PEI-p53 Complexes. *Cancer Gene Therapy*, **8**, 619-627. <https://doi.org/10.1038/sj.cgt.7700343>
- [8] Benjamin, R., Helman, L., Meyers, P., et al. (2001) A Phase I/II Dose Escalation and Activity Study of Intravenous Injections of OCaP1 for Subjects with Refractory Osteosarcoma Metastatic to Lung. *Human Gene Therapy*, **12**, 1591-1593.
- [9] Walling, H.W., Swarthout, J.T. and Culver, K.W. (2000) Bystander-Mediated Regression of Osteosarcoma via Retroviral Transfer of the Herpes Simplex Virus Thymidine Kinase and Human Interleukin-2 Genes. *Cancer Gene Therapy*, **7**, 187-196. <https://doi.org/10.1038/sj.cgt.7700119>
- [10] Lafleur, E.A., Jia, S.F., Worth, L.L., et al. (2001) Interleukin (IL)-12 and IL-12 Gene Transfer Up-Regulate Fas Expression in Human Osteosarcoma and Breast Cancer Cells. *Cancer Research*, **61**, 4066-4071.
- [11] Zhou, M.Y., Cheng, L., Chen, L., Gu, Y.J. and Wang, Y. (2021) Calcium-Sensing Receptor in the Development and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Molecular Biology Reports*, **48**, 975-981. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-06065-3>
- [12] Gorvin, C.M. (2019) Molecular and Clinical Insights from Studies of Calcium-Sensing Receptor Mutations. *Journal of Molecular Endocrinology*, **63**, R1-R16. <https://doi.org/10.1530/JME-19-0104>
- [13] Chavez-Abiega, S., Mos, I., Centeno, P.P., et al. (2020) Sensing Extracellular Calcium—An Insight into the Structure and Function of the Calcium-Sensing Receptor (CaSR). *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1131**, 1031-1063. https://doi.org/10.1007/978-3-030-12457-1_41
- [14] 黄章鑫, 张梁, 郭雨桐, 等. 钙敏感受体在高血压中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(8): 58-63.
- [15] Leach, K., Hannan, F.M., Josephs, T.M., et al. (2020) International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CVIII. Calcium-Sensing Receptor Nomenclature, Pharmacology, and Function. *Pharmacological Reviews*, **72**, 558-604. <https://doi.org/10.1124/pr.119.018531>
- [16] Xie, R., Tang, B., Yong, X., Luo, G. and Yang, S.M. (2014) Roles of the Calcium Sensing Receptor in Digestive Physiology and Pathophysiology (Review). *International Journal of Oncology*, **45**, 1355-1362. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2560>
- [17] Ren, Z.Q., Yang, K., Zhao, M., et al. (2020) Calcium-Sensing Receptor on Neutrophil Promotes Myocardial Apoptosis and Fibrosis after Acute Myocardial Infarction via NLRP3 Inflammasome Activation. *Canadian Journal of Cardiology*, **36**, 893-905. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.09.026>
- [18] Canton, J., Schlam, D., Breuer, C., et al. (2016) Calcium-Sensing Receptors Signal Constitutive Macropinocytosis and Facilitate the Uptake of NOD2 Ligands in Macrophages. *Nature Communications*, **7**, Article No. 11284. <https://doi.org/10.1038/ncomms11284>
- [19] Yamaguchi, T. and Sugimoto, T. (2007) Impaired Bone Mineralization in Calcium-Sensing Receptor (CaSR) Knock-out Mice: The Physiological Action of CaSR in Bone Microenvironments. *Clinical Calcium*, **17**, 1567-1573. (In Japanese)
- [20] Chang, W., Tu, C., Chen, T.H., Bikle, D. and Shoback, D. (2008) The Extracellular Calcium-Sensing Receptor (CaSR) Is a Critical Modulator of Skeletal Development. *Science Signaling*, **1**, ra1. <https://doi.org/10.1126/scisignal.1159945>
- [21] Chattopadhyay, N., Yano, S., Tfelt-Hansen, J., et al. (2004) Mitogenic Action of Calcium-Sensing Receptor on Rat Calvarial Osteoblasts. *Endocrinology*, **145**, 3451-3462. <https://doi.org/10.1210/en.2003-1127>
- [22] Ahlstrom, M., Pekkinen, M., Riehle, U. and Lamberg-Allardt, C. (2008) Extracellular Calcium Regulates Parathyroid Hormone-Related Peptide Expression in Osteoblasts and Osteoblast Progenitor Cells. *Bone*, **42**, 483-490. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.10.025>
- [23] Caverzasio, J. (2008) Strontium Ranelate Promotes Osteoblastic Cell Replication through at Least Two Different Mechanisms. *Bone*, **42**, 1131-1136. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.02.010>
- [24] Dvorak-Ewell, M.M., Chen, T.H., Liang, N., et al. (2011) Osteoblast Extracellular Ca²⁺-Sensing Receptor Regulates Bone Development, Mineralization, and Turnover. *Journal of Bone and Mineral Research*, **26**, 2935-2947.

- <https://doi.org/10.1002/jbmr.520>
- [25] Okada, H., Okabe, K. and Tanaka, S. (2020) Finely-Tuned Calcium Oscillations in Osteoclast Differentiation and Bone Resorption. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 180. <https://doi.org/10.3390/ijms22010180>
- [26] Kameda, T., Mano, H., Yamada, Y., *et al.* (1998) Calcium-Sensing Receptor in Mature Osteoclasts, Which Are Bone Resorbing Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **245**, 419-422. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.8448>
- [27] Cao, Y., Zhou, Z., de Crombrughe, B., *et al.* (2005) Osterix, a Transcription Factor for Osteoblast Differentiation, Mediates Antitumor Activity in Murine Osteosarcoma. *Cancer Research*, **65**, 1124-1128. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-2128>
- [28] Patanè, S., Avnet, S., Coltella, N., *et al.* (2006) MET Overexpression Turns Human Primary Osteoblasts into Osteosarcomas. *Cancer Research*, **66**, 4750-4757. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4422>
- [29] Czekanska, E.M., Stoddart, M.J., Richards, R.G. and Hayes, J.S. (2012) In Search of an Osteoblast Cell Model for *in vitro* Research. *European Cells and Materials*, **24**, 1-17. <https://doi.org/10.22203/eCM.v024a01>
- [30] Yang, G., Sun, X. and Wang, R. (2004) Hydrogen Sulfide-Induced Apoptosis of Human Aorta Smooth Muscle Cells via the Activation of Mitogen-Activated Protein Kinases and Caspase-3. *The FASEB Journal*, **18**, 1782-1784. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2279fje>
- [31] Bai, S.Z., Sun, J., Wu, H., *et al.* (2012) Decrease in Calcium-Sensing Receptor in the Progress of Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **95**, 378-385. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.11.007>
- [32] Lagos-Cabré, R., Brenet, M., Díaz, J., *et al.* (2018) Intracellular Ca²⁺ Increases and Connexin 43 Hemichannel Opening Are Necessary But Not Sufficient for Thy-1-Induced Astrocyte Migration. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 2179. <https://doi.org/10.3390/ijms19082179>
- [33] Whelan, J., McTiernan, A., Cooper, N., *et al.* (2012) Incidence and Survival of Malignant Bone Sarcomas in England 1979-2007. *International Journal of Cancer*, **131**, E508-E517. <https://doi.org/10.1002/ijc.26426>
- [34] Zhao, W., Zhang, Z., Zheng, L., *et al.* (2020) Calcium-Sensing Receptor Activating ERK1/2 and PI3K-Akt Pathways to Induce the Proliferation of Osteosarcoma Cells. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **47**, 517-519. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13209>
- [35] Yan, M., Ni, J., Song, D., *et al.* (2015) Activation of Unfolded Protein Response Protects Osteosarcoma Cells from Cisplatin-Induced Apoptosis through NF-κB Pathway. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 10204-10215.
- [36] Peng, L., Liu, A., Shen, Y., *et al.* (2013) Antitumor and Anti-Angiogenesis Effects of Thymoquinone on Osteosarcoma through the NF-κB Pathway. *Oncology Reports*, **29**, 571-578. <https://doi.org/10.3892/or.2012.2165>
- [37] Zheng, W.H., Feng, Z.H., You, S.B., *et al.* (2017) Fisetin Inhibits IL-1β-Induced Inflammatory Response in Human Osteoarthritis Chondrocytes through Activating SIRT1 and Attenuates the Progression of Osteoarthritis in Mice. *International Immunopharmacology*, **45**, 135-147. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.02.009>
- [38] 陈谱, 阮安民, 周俊, 等. 基于 NF-κB 信号通路探讨芍药苷对 LPS 诱导的人软骨细胞炎症及退变的作用机制[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(11): 903-909.