

文章编号:1004-7220(2021)03-0485-06

软骨细胞力学信号转导在骨性关节炎中的作用

阚天佑, 严孟宁

(上海交通大学医学院附属第九人民医院 骨科, 上海市骨科内植物重点实验室, 上海 200011)

摘要:异常力学负荷是骨关节炎发生的主要危险因素,可导致胶原降解、糖胺聚糖丢失和软骨细胞凋亡,引起软骨和软骨下骨破坏。然而,由于对软骨细胞力学传导认识不足,以及各种软骨修复再生手段的效果并不理想,故迫切需要了解软骨细胞力学传导过程以及软骨机械性损伤发生机制,以期望为研究软骨损伤修复和再生提供参考。详细介绍力学信号如何从细胞外经由细胞膜传至细胞内力学感受器,并着重讨论相关力学传导的信号通路在骨性关节炎中的作用。

关键词:软骨细胞;力学传导;力学感受器;骨性关节炎

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2021.03.030

Role of Chondrocyte Mechanotransduction in Development of Osteoarthritis

KAN Tianyou, YAN Mengning

(Shanghai Key Laboratory of Orthopaedic Implants, Department of Orthopaedic Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China)

Abstract: Abnormal mechanical loading is the main risk factor for the development of osteoarthritis (OA), and it can lead to collagen degradation, glycosaminoglycan loss and chondrocyte apoptosis, as well as damage to articular cartilage and subchondral bone. However, due to the lack of understanding in chondrocytes mechanotransduction pathway and invalid method of cartilage repair and regeneration, there is an urgent need for understanding chondrocytes mechanotransduction pathway and mechanism of cartilage damage induced by mechanical loading. In this review, how chondrocytes sense and transmit mechanical signals from cell membrane to cellular mechanosensors is introduced in detail, and the role of chondrocytes mechanotransduction in OA development is discussed with emphasis.

Key words: chondrocytes; mechanotransduction; mechanosensors; osteoarthritis (OA)

关节软骨 (articular cartilage, AC) 是一种少细胞、无血管、无淋巴组织,具有致密的胶原和蛋白多糖基质,可为关节提供低摩擦的耐磨表面。AC 主

要由软骨细胞和胶原组成。II型胶原是 AC 主要的纤维胶原,占总胶原 90%~95%。软骨在结构上分为 3 层,每层具有独特的细胞形态和 II 型胶原的排

收稿日期:2021-03-01;修回日期:2021-05-06

基金项目:上海市自然科学基金项目(20ZR1432000)

通信作者:严孟宁,副主任医师,E-mail:yanmengning@163.com

列。软骨细胞在表层呈扁平状,Ⅱ型胶原平行于软骨表面排列。其他区域的软骨细胞保持典型的圆形,Ⅱ型胶原在中间层或过渡区域较少,常以倾斜的方向朝向表面。在深层或基底部,软骨细胞和Ⅱ型胶原垂直于表面,呈柱状排列。软骨细胞密度在AC的浅层最高,到中深层逐渐降低,约为浅层密度的1/3。AC的特殊结构体现了双相性、渗透性、各向异性、黏弹性等力学性能。

不同程度的机械性损伤可引起软骨损伤,甚至造成软骨下骨的破坏^[1]。软骨细胞在软骨损伤修复及骨关节炎(osteoarthritis, OA)的发病机制中起着重要作用。OA是一种常见的关节退行性疾病,其特征是AC退行性变以及关节其他组织的改变,包括软骨下骨、半月板、滑膜、韧带、关节囊和肌肉。软骨细胞凋亡在OA进展中发挥主要作用,它可能由异常的力学负荷、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解或活性氧水平过高引起。其中,异常的力学负荷是OA发生的主要危险因素,可导致胶原降解、糖胺聚糖(glycosaminoglycans, GAGs)丢失和软骨细胞凋亡。由于对软骨细胞力学传导认识不足以及目前各种软骨修复再生手段对治疗OA的效果并不理想,有必要探讨软骨细胞力学传导过程以及软骨机械性损伤的发生机制,以期对软骨损伤修复与再生研究提供参考。本文针对细胞周围基质、整合素、初级纤毛、离子通道和细胞骨架等力学感受器如何感受和传导力学刺激,以及参与软骨细胞机械传导的信号通路进行综述。

1 软骨细胞外基质

软骨细胞外基质分为ECM和细胞周围基质(pericellular matrix, PCM)。ECM是由Ⅱ型胶原、蛋白多糖、水、矿物质和纤维蛋白组成的复杂网络,赋予AC生物力学特性,其分解代谢增加是OA发生发展的关键因素。PCM是软骨细胞周围2~4 μm厚的区域,在PCM之外即为ECM。PCM与细胞直接接触,其组成、结构和生物力学特性与ECM不同,推测PCM在调节ECM与细胞机械化学信号传递方面起着关键作用。PCM中存在Ⅵ型胶原、蛋白多糖以及纤维连接蛋白等特异性蛋白,缺乏这些特异性蛋白将导致小鼠软骨细胞明显肿胀及其PCM弹性模量降低^[2-3]。PCM的蛋白多糖含量通常高于

周围ECM的蛋白多糖含量,故组织受力时间及含水量的变化将导致软骨细胞理化性质和渗透环境的动态变化。越来越多的证据表明,渗透环境变化可能为调节软骨细胞对负荷的反应提供关键信号。

由于AC细胞密度低以及PCM厚度极低(2~4 μm),使得PCM生物力学特性的量化在技术上具有挑战性。Chery等^[4]利用原子力显微镜直接量化PCM和ECM的弹性模量(E_{ind}),结果表明,PCM的 E_{ind} 显著低于ECM,且PCM在OA模型术后就开始退化。随着OA进展, E_{ind} 进一步下降。异常的基质重建是OA的特征之一。健康的AC基质重建是一个缓慢、持续的过程,基质的维持通过合成分解代谢活动的平衡来实现。由于PCM包绕着软骨细胞,软骨细胞分泌的所有基质成分和酶都必须通过这个区域,故了解各种基质酶对PCM和ECM力学性能的影响,可以为研究正常或病理条件下这些区域的功能特性提供参考。

2 软骨细胞力学感受器

现有研究均强调完整描述细胞环境的必要性,特别是在天然环境或工程组织中的力学传递过程。这些研究不仅有助于理解力学及其在细胞和组织功能中的作用,而且对于阐明疾病的病因以及再生也至关重要^[5]。软骨细胞感知来自细胞外的力学刺激,通过细胞膜上的力学感受器将各种机械应变转化为生化信号,并通过信号传导通路转导,最终将这些信号转化为不同的生物效应。

2.1 整合素

整合素有24种不同异二聚体组成,包括18种 α 亚单位和8种 β 亚单位。正常成人AC细胞表达 $\alpha_1\beta_1$ 、 $\alpha_3\beta_1$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_{10}\beta_1$ 、 $\alpha_V\beta_1$ 、 $\alpha_V\beta_3$ 和 $\alpha_V\beta_5$ 整合素,OA组织软骨细胞也表达 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_1$ ^[6]。Wang等^[7]利用基因缺陷小鼠和整合素抑制剂发现, $\alpha_V\beta_3$ 、CD47和下游信号分子Fyn、FAK在OA发病中起关键作用。每个整合素异二聚体可以识别和结合一个或多个不同的细胞外蛋白,并且各种细胞外蛋白可以结合到一个或多个不同的整合素异二聚体。不同黏附蛋白的复杂性使得细胞能够根据细胞外环境的变化做出不同的反应。

整合素的作用是连接细胞外基质蛋白与细胞内细胞骨架。黏着斑(focal adhesions, FAs)复合物

是一种以整合素为中心蛋白的复合物,整合素是一种跨膜受体,其胞外区与细胞外蛋白相连,胞质区与 FAs 相关蛋白相连,后者进一步与细胞骨架相连,细胞通过 FAs 复合物感知邻近 PCM 和 ECM 微环境的变化。整合素对细胞外蛋白,包括 II 型胶原、纤维连接蛋白等的黏附可激活细胞骨架相关蛋白,如张力蛋白和细胞内信号蛋白 FAK。整合素除了参与细胞-基质相互作用、软骨重塑和软骨形成外,还作为软骨细胞中的信号受体发挥重要作用,破坏细胞与细胞外之间的相互作用可能导致细胞凋亡。机械刺激可通过 R-Ras 影响整合素活性,并激活机械激活离子通道 Piezo1^[8]。

2.2 初级纤毛

纤毛存在于几乎所有哺乳动物细胞的表面。纤毛的典型结构由一个以微管 (microtubules, MTs) 为基础的轴丝组成,并从质膜延伸到细胞外。与其他类型的纤毛不同,初级纤毛是一种特殊、孤立的细胞器,从细胞表面伸出。初级纤毛具有独特的毛状结构,是一种细胞感觉器官。

初级纤毛在软骨细胞功能中发挥重要作用,包括内吞、渗透反应和凋亡。研究表明,初级纤毛在软骨上具有特定的方向和结构,通过结构重塑来感知和响应细胞外环境的变化。其中,长度是初级纤毛机械敏感性的主要结构特征^[9-10]。研究表明,软骨细胞中存在基质-纤毛-高尔基体连接体,该连接体将力学信号从细胞外传递到细胞内。纤毛的上部修饰有含整合素 $\alpha_2\beta_1$ 和 $\alpha_3\beta_1$ 的亚基,它们与细胞周围的胶原纤维相连,通过力学敏感通道诱导 Ca^{2+} 流入,以及 IP_3 诱导的 Ca^{2+} 从内部储存释放^[11]。低周期张应变 (10%) 可激活成年牛 AC 细胞中纤毛介导的 hedgehog (Hh) 信号和 ADAMTS5 表达,高周期张应变 (20%) 引起 HDAC6 (histone deacetylase 6) 介导的纤毛解体,也阻断了软骨细胞对力学刺激的反应,这为控制软骨细胞 ADAMTS5 表达提供了重要的证据^[12]。

2.3 离子通道

软骨稳态的维持依赖于软骨细胞将力学信号转化为生物信号 (即力学转导),通过调节合成或分解代谢过程来维持软骨组织的结构和顺应性。对软骨细胞施加周期力学负荷时,应用离子通道的非特异性阻断剂 GdCl_3 会抑制质膜的超极化和细胞

基质的合成^[13]。细胞内钙振荡是软骨细胞对大多数物理刺激最早和最基本的分子反应之一。除了去极化作用外, Ca^{2+} 本身还可以作为细胞内第 2 信使发挥作用。特定的机械敏感离子通道,包括瞬时感受器电位离子通道香草素受体亚家族 4 (transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4) 和 Piezo1/2, 受到越来越多研究者的关注。

TRPV4 是一种 Ca^{2+} 的非选择性阳离子通道,在软骨细胞中主要感受低应变刺激^[14]。TRPV4 调节软骨细胞外基质合成、参与软骨形成,为力学负荷和软骨细胞之间提供重要的生理联系。Ogawa 等^[15] 研究发现,TRPV4 激活可增加影响软骨形成的关键基因 SOX9 和 aggrecan 表达。人类的 TRPV4 基因突变可导致关节功能障碍和骨骼发育不良。动物研究表明,敲除 TRPV4 导致小鼠年龄和肥胖相关 OA 的易感性增加。体外研究中,不论有无机械刺激软骨细胞,应用 TRPV4 激性剂 GSK101 均会导致基质产生增加;应用 TRPV4 拮抗剂 GSK205 可以抑制软骨细胞基质合成^[16]。

Piezo1 在力学敏感离子通道中极具研究价值。Piezo1 为一个巨大的离子通道,具有特殊的高度弯曲的叶片形状。弯曲的通道与细胞膜高度结合,增强了 Piezo1 对膜张力变化的敏感性^[17-18]。Piezo1 和 Piezo2 在猪和人的软骨细胞中均有表达,而在小鼠软骨细胞中仅可靠地检测到 Piezo1^[19]。Piezo1 在软骨细胞中主要感受高应变刺激,且与 TRPV4 感受范围出现重叠^[20]。利用原子力显微镜对猪软骨细胞进行力学加载导致细胞内 Ca^{2+} 增加,当 Piezo1 和 Piezo2 都被敲除后,这种 Ca^{2+} 信号显著减少。Piezo1 抑制剂 GsMTx4 几乎可以完全消除高应变诱导的原代软骨细胞钙电位变化,并且其作用在清除后完全可逆。预防性使用 GsMTx4 可使力学诱导的软骨周围“死亡区”显著减少^[21-23]。这些结果表明, Piezo1 介导的力学传导途径调节软骨细胞损伤。由于软骨细胞凋亡和软骨降解与创伤后 OA 直接相关,或许 Piezo1 可作为预防和治疗创伤后 OA 的新靶点。

2.4 细胞骨架

软骨细胞的细胞骨架主要由微丝组成,微丝由肌动蛋白亚单位、微管蛋白微管和由不同蛋白质亚单位组成的中间丝组成。肌动蛋白在控制细胞形

态和分化以及囊泡的形成和流动中起着重要作用。微管蛋白微管在细胞器的分布中起着重要的作用,参与胶原和蛋白多糖的合成。细胞骨架被认为是软骨细胞表型的重要调节因子。肌动蛋白细胞骨架还介导由骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)或 NO 诱导的 AC 细胞表型变化。

Leipzig 等^[5]通过软骨细胞蠕变压缩证明 TGF- β_1 和 IGF-I 单独或联合使用可显著增加单个软骨细胞的刚度,并且肌动蛋白丝数量的增加伴随细胞硬化。此外,细胞松弛素 D 对肌动蛋白细胞骨架的破坏触发间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的软骨形成,表明肌动蛋白调节 MSCs 向软骨细胞分化及软骨细胞表型的维持^[24]。微丝切割蛋白(adseverin)是一种肌动蛋白结合蛋白,可通过调节肌动蛋白细胞骨架状态来调节传代 AC 细胞的再分化特征,并可能具有维持原代软骨细胞表型的作用^[25]。然而,肌动蛋白细胞骨架结构调控软骨细胞表型的分子机制至今尚未完全阐明。Chahine 等^[26]将原子力显微镜与共聚焦荧光显微镜结合,观察肌动蛋白敲除的软骨细胞在压力下的细胞骨架变形和生物力学特性,结果发现,破坏肌动蛋白或中间丝结构通过降低弹性模量和黏弹性改变软骨细胞的力学性能,表明中间丝可间接影响肌动蛋白细胞骨架的结构。上述研究结果强调了细胞骨架在软骨细胞整体力学反应中的重要性。

3 软骨细胞力学传导相关信号通路

3.1 Wnt/ β -Catenin 信号通路

典型的 Wnt 信号通路依赖于 β -catenin 在细胞内的积累。Wnt 信号通路在骨骼发育中发挥关键作用,在不同的动物模型中,过度激活和缺乏 Wnt 都会导致软骨破坏并导致 OA 发生^[27]。Wnt 信号相关基因的表达增加会损害体内和体外的软骨形成,减少 PCM 合成。初级纤毛的缺失使细胞对 Wnt 信号通路的响应增加,这表明初级纤毛/IFT 蛋白,其中一些蛋白在抑制 Wnt/ β -catenin 信号传导中起作用^[28]。IFT80(intraflagellar transport 80)在小鼠生长板和软骨细胞分化过程中高表达,沉默 IFT80 抑制了软骨细胞特异性基因 Col I、II 和 aggrecan 表达,调节 Hh 信号和 Wnt 信号通路,从而损害 BMSCs 中软骨细胞的分化^[29]。

3.2 YAP/TAZ 信号通路

YAP 是 MSCs 软骨分化的负调控因子,YAP 下调是软骨形成和软骨表型维持所必需的。YAP 力学刺激具有时间和幅度依赖性,用细胞松弛素 D 破坏细胞骨架可抑制其活化。当软骨细胞受到流体剪切力的刺激时,激活的 YAP 介导了软骨细胞的增殖和去分化^[30]。YAP 可与 SOX6 和 Col10A1 相互作用,调节骨修复和骨骼发育过程中的软骨细胞分化。软骨细胞为响应基质硬度变化,其表型也随着 YAP 定位变化而变化^[31]。Gong 等^[32]通过 YAP-siRNA 抑制炎症反应和分解代谢,并促进合成代谢以抑制 OA 进展。

然而,Deng 等^[33]研究发现,YAP/TAZ 通过拮抗 NF- κ B 信号通路,介导 Hippo 通路调控 OA 关节软骨稳态。软骨细胞中 Yap1 敲除则会加剧软骨退变。TAZ 是骨形成和脂肪形成的关键调控因子,TAZ 联合 SOX5 调控 SOX5 及下游软骨细胞标志基因的表达和稳定性。TAZ 的过度表达增强了 Col10A1 的表达,促进了软骨细胞的成熟,而 TAZ 的缺失阻止了软骨细胞的成熟^[34]。

3.3 TGF- β 信号通路

TGF- β 对软骨细胞的合成代谢活性至关重要,也可能在交流传输机械信号中发挥重要作用。TGF- β 已被证明能促进软骨细胞增殖和 ECM 蛋白的合成和释放。抑制软骨下骨 TGF- β_1 的活性可以防止 OA 发展过程中 AC 的退化。OA 小鼠的软骨下骨中 TGF- β_1 被激活以响应改变的机械负荷,OA 患者的软骨下骨中 TGF- β_1 浓度也很高^[35]。进一步研究发现,软骨下骨结构变化改变了 AC 上机械应力的分布,TGF- β 集中在机械应力较高的区域,并且高水平的 TGF- β 破坏软骨内稳态并损害软骨细胞的代谢活性^[36]。

3.4 软骨细胞凋亡相关信号通路

Runx2、Ihh 和甲状旁腺素相关蛋白(parathyroid hormone-related protein, PTHrp)调节软骨细胞增殖和分化。软骨细胞肥大主要由 Runx2 调节。Runx2 诱导 Ihh 的表达,循环拉伸应变激活 Hh 信号,并通过初级纤毛促进 ADAMTS-5 的表达,但在高应变环境中,HDAC6 导致纤毛解体并阻断这种反应^[37]。Ihh 促进软骨细胞增殖,还诱导 Pthrp 表达,Pthrp 通过 PKA 通路抑制 Runx2 表达和软骨细胞肥

大^[38-39]。异常的力学负荷是 OA 发展的主要危险因素。损伤性负荷导致 AC 胶原降解、GAGs 丢失和软骨细胞凋亡。Col II 缺陷小鼠 AC 中凋亡软骨细胞的数量也有所增加。软骨细胞凋亡与 OA 严重程度成正相关,关节内使用 Caspase 抑制剂被证明可抑制兔 OA 模型的软骨细胞凋亡和软骨基质降解^[40]。

AC 力学环境改变在 OA 的发病机理中起着重要作用。然而,力学负荷如何通过影响软骨细胞功能导致 OA 的具体机制尚不清楚,对软骨细胞力学信号转导过程更深入的理解将有望提出针对 OA 的新治疗策略。

参考文献:

[1] MARTEL P, BARR AJ, CICUTTINI F, *et al.* Osteoarthritis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16072.

[2] ZELENSKI N, LEDDY H, SANCHEZ A, *et al.* Type VI collagen regulates pericellular matrix properties, chondrocyte swelling, and mechanotransduction in mouse articular cartilage [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(5): 1286-1294.

[3] CORSI A, XU T, CHEN XD, *et al.* Phenotypic effects of biglycan deficiency are linked to collagen fibril abnormalities, are synergized by decorin deficiency, and mimic ehlers-danlos-like changes in bone and other connective tissues [J]. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(7): 1180-1189.

[4] CHERY DR, HAN B, LI Q, *et al.* Early changes in cartilage pericellular matrix micromechanobiology portend the onset of post-traumatic osteoarthritis [J]. *Acta Biomater*, 2020, 111: 267-278.

[5] LEIPZIG N, ELESWARAPU S, ATHANASIOU K. The effects of TGF-beta1 and IGF-I on the biomechanics and cytoskeleton of single chondrocytes [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14(12): 1227-1236.

[6] LOESER R. Integrins and chondrocyte-matrix interactions in articular cartilage [J]. *Matrix Biol*, 2014, 39: 11-16.

[7] WANG Q, ONUMA K, LIU C, *et al.* Dysregulated integrin $\alpha\beta3$ and CD47 signaling promotes joint inflammation, cartilage breakdown, and progression of osteoarthritis [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(18): e128616.

[8] LOHBERGER B, KALTENEGGER H, WEIGL L, *et al.* Mechanical exposure and diacerein treatment modulates integrin-FAK-MAPKs mechanotransduction in human osteoarthritis chondrocytes [J]. *Cell Signal*, 2019, 56: 23-30.

[9] ASCENZI M, LENOX M, FARNUM C. Analysis of the

orientation of primary cilia in growth plate cartilage: A mathematical method based on multiphoton microscopical images [J]. *J Struct Biol*. 2007, 158(3): 293-306.

[10] ASCENZI M, BLANCO C, DRAYER I, *et al.* Effect of localization, length and orientation of chondrocytic primary cilium on murine growth plate organization [J]. *J Theor Biol*, 2011, 285(1): 147-15.

[11] WHITFIELD J. The solitary (primary) cilium: A mechanosensory toggle switch in bone and cartilage cells [J]. *Cell Signal*, 2008, 20(6): 1019-1024.

[12] THOMPSON C, CHAPPLE J, KNIGHT M. Primary cilia disassembly down-regulates mechanosensitive hedgehog signalling: A feedback mechanism controlling ADAMTS-5 expression in chondrocytes [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(3): 490-498.

[13] WRIGHT M, NISHIDA K, BAVINGTON C, *et al.* Hyperpolarisation of cultured human chondrocytes following cyclical pressure-induced strain: Evidence of a role for alpha 5 beta 1 integrin as a chondrocyte mechanoreceptor [J]. *J Orthop Res*, 1997, 15(5): 742-747.

[14] DU G, LI L, ZHANG X, *et al.* Roles of TRPV4 and piezo channels in stretch-evoked Ca^{2+} response in chondrocytes [J]. *Exp Biol Med*, 2020, 245(3): 180-189.

[15] OGAWA Y, TAKAHASHI N, TAKEMOTO T, *et al.* Hyaluronan promotes TRPV4-induced chondrogenesis in ATDC5 cells [J]. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0219492.

[16] O'CONNOR C, LEDDY H, BENEFIELD H, *et al.* TRPV4-mediated mechanotransduction regulates the metabolic response of chondrocytes to dynamic loading [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(4): 1316-1321.

[17] ZHAO Q, ZHOU H, CHI S, *et al.* Structure and mechanogating mechanism of the Piezo1 channel [J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 487-492.

[18] HASELWANDTER C, MACKINNON R. Piezo's membrane footprint and its contribution to mechanosensitivity [J]. *Elife*, 2018, 7: e41968.

[19] SERVIN V, MORONI M, LEWIN G, *et al.* Direct measurement of TRPV4 and PIEZO1 activity reveals multiple mechanotransduction pathways in chondrocytes [J]. *Elife*, 2017, 6: e21074.

[20] LAMANDE S, YUAN Y, GRESSHOFF I, *et al.* Mutations in TRPV4 cause an inherited arthropathy of hands and feet [J]. *Nat Genet*, 2011, 43(11): 1142-1146.

[21] BAE C, GNANASAMABNDAM R, NICOLAI C, *et al.* Xerocytosis is caused by mutations that alter the kinetics of the mechanosensitive channel PIEZO1 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(12): E1162-1168.

[22] BAE C, SACHE F, GOTTLIEB P. The mechanosensitive

- ion channel Piezo1 is inhibited by the peptide GsMTx4 [J]. *Biochemistry*, 2011, 50(29): 6295-6300.
- [23] LEE W, GUILAK F, LIEDTKE W. Role of piezo channels in joint health and injury [J]. *Curr Top Membr*, 2017, 79: 263-273.
- [24] KIM S, HWANG S, KIM I, *et al.* Actin cytoskeletal architecture regulates nitric oxide-induced apoptosis, dedifferentiation, and cyclooxygenase-2 expression in articular chondrocytes via mitogen-activated protein kinase and protein kinase C pathways [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(43): 42448-42456.
- [25] CHAN B, PARRENO J, GLOGAUER M, *et al.* Adseverin, an actin binding protein, regulates articular chondrocyte phenotype [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2019, 13(8): 1438-1452.
- [26] CHAHINE N, BLANCHETTE C, THOMAS C, *et al.* Effect of age and cytoskeletal elements on the indentation-dependent mechanical properties of chondrocytes [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61651.
- [27] ZHU M, TANG D, WU Q, *et al.* Activation of beta-catenin signaling in articular chondrocytes leads to osteoarthritis-like phenotype in adult beta-catenin conditional activation mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(1): 12-21.
- [28] CORBIT K, SHYER A, DOWDLE W, *et al.* Kif3a constrains beta-catenin-dependent Wnt signalling through dual ciliary and non-ciliary mechanisms [J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(1): 70-76.
- [29] WANG C, YUAN X, YANG S. IFT80 is essential for chondrocyte differentiation by regulating Hedgehog and Wnt signaling pathways [J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(5): 623-632.
- [30] ZHONG W, TIAN K, ZHENG X, *et al.* Mesenchymal stem cell and chondrocyte fates in a multishear microdevice are regulated by Yes-associated protein [J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(14): 2083-2093.
- [31] ZHONG W, LI Y, LI L, *et al.* YAP-mediated regulation of the chondrogenic phenotype in response to matrix elasticity [J]. *J Mol Histol*, 2013, 44(5): 587-595.
- [32] GONG Y, LI S, LIU R, *et al.* Inhibition of YAP with siRNA prevents cartilage degradation and ameliorates osteoarthritis development [J]. *J Mol Med*, 2019, 97(1): 103-114.
- [33] DENG Y, LU J, LI W, *et al.* Reciprocal inhibition of YAP/TAZ and NF- κ B regulates osteoarthritic cartilage degradation [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4564.
- [34] LI Y, YANG S, QIN L, *et al.* TAZ is required for chondrogenesis and skeletal development [J]. *Cell Discov*, 2021, 7(1): 26.
- [35] ZHEN G, WEN C, JIA X, *et al.* Inhibition of TGF- β signaling in mesenchymal stem cells of subchondral bone attenuates osteoarthritis [J]. *Nat Med*, 2013, 19(6): 704-712.
- [36] ZHEN G, GUO Q, LI Y, *et al.* Mechanical stress determines the configuration of TGF β activation in articular cartilage [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1706.
- [37] FU S, THOMPSON C, ALI A, *et al.* Mechanical loading inhibits cartilage inflammatory signalling via an HDAC6 and IFT-dependent mechanism regulating primary cilia elongation [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(7): 1064-1074.
- [38] IWAMOTO M, KITAGAKI J, TAMAMURA Y, *et al.* Runx2 expression and action in chondrocytes are regulated by retinoid signaling and parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2003, 11(1): 6-15.
- [39] LI T, DONG Y, IONESCU A, *et al.* Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) inhibits Runx2 expression through the PKA signaling pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2004, 299(1): 128-136.
- [40] DANG A, WARREN A, KIM H. Beneficial effects of intra-articular caspase inhibition therapy following osteochondral injury [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14(6): 526-532.