

# RIPK1-RIPK3 信号通路在骨关节炎中的研究进展

卢凡 孙凯 祝文涛

**【摘要】** 研究发现细胞死亡与骨关节炎(osteoarthritis, OA)的发病机制密切相关,除了凋亡、铁死亡、焦亡以外,目前又发现了一种全新的由受体相互作用蛋白激酶1(receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)和受体相互作用蛋白激酶3(receptor-interacting protein kinase 3, RIPK3)介导的细胞死亡方式——程序性坏死。作为一种新型的受调控的细胞死亡方式,细胞的程序性坏死已被证实有部分炎症性疾病中扮演着重要的角色,但其与OA的关系还不够明晰。本文通过对PubMed、Web of Science、中国知网数据库的检索结果进行分析,总结了程序性坏死的特征、分子机制及其与软骨细胞炎症的关系等,期望对阐明软骨细胞程序性坏死在OA疾病进程中的作用有所帮助。

**【关键词】** RIPK1;RIPK3;程序性坏死;软骨;软骨细胞;骨关节炎

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种退行性疾病,是导致中老年人残疾的主要原因之一<sup>[1]</sup>。OA发病后会整个关节的结构改变,包括关节软骨、软骨下骨、韧带、滑膜和关节周围肌肉<sup>[2]</sup>。目前已知的OA风险因素包括年龄、肥胖、女性、遗传学、关节损伤和关节过度使用等<sup>[3]</sup>。流行病学调查显示,OA的发病率与年龄成正比<sup>[4]</sup>。大多数65岁以上的老年人有OA相关症状,80%左右75岁以上的老年人罹患OA<sup>[5]</sup>。据估计,全球范围内有临床症状的OA病人超过5亿,给家庭和社会带来了巨大的经济负担<sup>[6]</sup>。目前OA的治疗方法主要包括药物和手术两个方面<sup>[7-9]</sup>。遗憾的是,药物只能部分缓解临床症状,而人工全关节置换术则存在假体老化和松动的问题。以上两种方法均不能修复或延缓软骨破坏达到治愈OA的目的<sup>[10]</sup>。因此,深入探索OA的病理机制对开发新的靶向治疗药物至关重要。

近年来,越来越多的研究指出OA的发病机制涉及软骨细胞的死亡。例如,Ryu等<sup>[11]</sup>发现人和小鼠OA关节软骨细胞凋亡增加。Thomas等<sup>[12]</sup>也认为凋亡及其相关信号通路参与OA关节软骨退化的病理进程。有趣的是,除了细胞凋亡以外,另一种受调节的新的细胞死亡形式即程序性坏死,受到了广泛的关注<sup>[13]</sup>。程序性坏死已被证实多种疾病的发病机制中起重要作用,包括急性胰腺炎<sup>[14]</sup>、心肌缺血再灌注<sup>[15]</sup>和缺血性脑损伤等<sup>[13]</sup>。值得注意的是,有学者认为程序性坏死可能与炎症反应相关,从而参与宿主对细菌和病毒感染的反应、组织损伤和炎症等重要的生理和病理过程<sup>[16-18]</sup>。作为一种新的涉及炎症反应的细胞死亡形式,软骨细胞的程序性坏死被认为是OA的危险因素之一<sup>[19]</sup>。随着研究的深入,人们发现程序性坏死与OA的发生和发展有关,它可以影

响软骨细胞炎症、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和软骨稳态。因此,有必要就程序性坏死与OA的关系进行综述,并探讨抑制程序性坏死对治疗OA的意义。

## 一、文献检索策略选择

本文以“RIPK1”、“RIPK3”、“necroptosis”、“osteoarthritis”、“cartilage”、“chondrocytes”为关键词在数据库PubMed、Web of Science中进行检索,以“RIPK1”、“RIPK3”、“程序性坏死”、“骨关节炎”、“软骨”、“软骨细胞”为关键词在中国知网中进行检索。文献纳入标准:①纳入文献类型为发表在学术期刊上的论著和综述;②研究内容相似的文献中,优先选择具有更高研究证据级别的文献;③研究内容涉及OA和程序性坏死。排除标准:①除中文、英文之外的其他语种的文献;②文献类型为评论和会议论文;③重复发表的文献和无法获取全文的文献。本文一共检索到中文文献39篇,英文文献1487篇。经筛选后最终只有67篇被纳入,其中中文2篇,英文65篇(图1)。

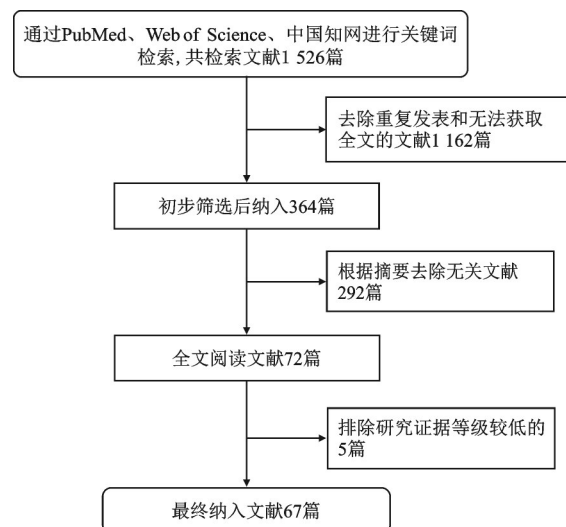


图1 文献检索流程图

DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2024.02.016

作者单位:华中科技大学同济医学院附属同济医院骨科,武汉430030

通信作者:孙凯, E-mail: 1085844308@qq.com; 祝文涛, E-mail: tjgkzwt@163.com

## 二、程序性坏死概述

### (一) 程序性坏死的发现

程序性坏死是一种新的细胞死亡类型,它结合了细胞凋亡(程序性细胞死亡)和坏死(被动细胞死亡)的特征<sup>[20]</sup>。1988年,Laster等<sup>[21]</sup>发现肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )可以诱导凋亡和一种未定义的具有明确坏死形态的程序性细胞死亡形式。1996年,有报道称感染牛痘病毒的猪肾细胞会分泌半胱天冬酶(caspase)抑制剂细胞因子反应修饰剂A(cytokine response modifier A, crmA),然后诱发一种坏死性的细胞死亡<sup>[22]</sup>。有趣的是,有研究提出坏死的发生不依赖 caspase,随后 Vercammen 等<sup>[23]</sup>进一步验证了 caspase 信号不足导致程序性坏死的假设。他们指出抑制 caspase 可以提高 L929 细胞对 TNF- $\alpha$  介导的坏死的敏感性。Vercammen 等<sup>[24]</sup>的研究指出当细胞凋亡被 caspase 抑制剂抑制时,Fas 受体可以触发两种不同的细胞死亡途径,一种直接快速地导致细胞凋亡,另一种会导致细胞坏死。基于上述研究结论,Degterev 等<sup>[13]</sup>将这种可编程的和受调节的新型坏死性的细胞死亡称之为程序性坏死,上述发现为深入研究程序性坏死奠定了基础。

### (二) 程序性坏死的特征

研究发现,在某些特定情况下,例如当细胞内三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)耗尽或 caspase 数量不足时凋亡会转化为坏死<sup>[25-26]</sup>。由此可以推断,程序性坏死作为一种受调控的细胞坏死类型不涉及 caspase,并且可以不依赖 ATP。Han 等<sup>[27]</sup>认为除了 caspase 依赖性细胞凋亡外,依赖于受体相互作用蛋白激酶 1(receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)和受体相互作用蛋白激酶 3(receptor-interacting protein kinase 3, RIPK3)的程序性坏死是发育和免疫中的主要程序性细胞死亡途径。这两种程序性细胞死亡途径可能相互抑制,当 caspase 依赖性细胞凋亡被抑制或不存在时,坏死性凋亡可作为替代途径,这意味着程序性坏死可能是一种备用或替代性的细胞死亡方式。此外,在形态学上,程序性坏死细胞具有明显的特征,例如细胞体积增加、细胞器肿胀、质膜透化、细胞塌陷和细胞内容物释放等<sup>[28-30]</sup>。此外,程序性坏死的细胞还可以观察到凸起且粗糙的内质网和高尔基体以及大的自噬液泡<sup>[31]</sup>。

### (三) 程序性坏死的标志物

程序性坏死的标志物主要是 RIPK1、RIPK3 和磷酸化的混合系列蛋白激酶样结构域(mixed lineage kinase domain-like, P-MLKL)。据报道,检测 RIPK3、MLKL 和 P-MLKL 的表达及其表达水平在 necrostatin-1(Nec-1)干预后的变化组合被视为检测程序性坏死的金标准<sup>[16,32]</sup>。

### (四) 程序性坏死的诱发因素

研究发现,死亡受体、干扰素、toll 样受体、细胞内 RNA 与 DNA 传感器等介质可以诱导程序性坏死的发生<sup>[16]</sup>。随着对程序性坏死研究的深入,人们发现了一些新的诱发因素。例如,在体外应用 TNF- $\alpha$  和环己酰胺或 D469del-COMP 干预软骨细胞已被证实会导致程序性坏死的发生<sup>[33-34]</sup>。Coustry 等<sup>[35]</sup>

也表明 D469del-COMP 的表达会诱发持续的内质网应激、氧化应激和 DNA 损伤,从而促使软骨细胞启动程序性坏死。有趣的是,内质网应激也可以通过死亡受体引发配体非依赖性的肿瘤坏死因子受体 1(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)介导的程序性坏死激活<sup>[36]</sup>。Zhang 等<sup>[37]</sup>认为在较严重的机械应力下,软骨细胞容易发生程序性坏死,而不是凋亡。此外,钙离子也与程序性坏死的发生有关,过度的细胞质钙聚集会激活钙调蛋白激酶 II(calcium-calmodulin kinase II, CaMK II),随后激活 RIPK1 导致程序性坏死发生<sup>[38]</sup>。更有趣的是,在没有 zVAD(凋亡抑制剂)的情况下, TNF- $\alpha$  和干扰素- $\beta$ (Interferon- $\beta$ , IFN- $\beta$ )不能诱导程序性坏死,表明使用单个诱导剂在某些情况下可能不足以诱导程序性坏死,程序性坏死诱导剂的具体作用机制仍有待阐明<sup>[39]</sup>。也有研究发现不同强度电磁脉冲照射会引起髓突软骨的一过性损伤,而程序性坏死参与了这一损伤过程<sup>[40]</sup>,这意味着电磁脉冲也可能是程序性坏死的一个诱发因素。

### (五) 程序性坏死的分子机制

根据现有的研究,我们总结了 TNF- $\alpha$  诱导的程序性坏死通路的简化示意图(图 2)。当 TNF- $\alpha$  与其受体 TNFR1 结合时,会诱导形成一个由 RIPK1、TNFR1、肿瘤坏死因子受体相关死亡结构域蛋白(tumor necrosis factor receptor-associated death domain protein, TRADD)和 TNFR 相关因子 2(TRAF2)、线性泛素链装配复合物、细胞凋亡抑制蛋白 1(cellular inhibitor of apoptosis protein 1, cIAP1)和细胞凋亡抑制蛋白 2(cellular inhibitor of apoptosis protein 2, cIAP2)组装而成的受体相关复合体 1。复合体 1 为大量泛素化和去泛素化反应提供平台,以控制核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)通路在细胞生存信号和细胞死亡诱导信号之间的切换<sup>[41-42]</sup>。近期的研究又发现了两个程序性坏死的执行者:RIPK-1 和线粒体蛋白凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)<sup>[43-45]</sup>。研究发现 RIPK1 的自动磷酸化是由活性氧(reactive oxygen species, ROS)与氧化还原敏感的半胱氨酸残基相互作用引发的<sup>[46]</sup>。RIPK1 激酶活性又可以调节 TNFR1 通路下游的凋亡和程序性坏死<sup>[42]</sup>。虽然 RIPK1 激酶活性可以介导 RIPK3 和 caspase-8 的激活从而分别诱导程序性坏死和凋亡,但 RIPK1 也可以作为信号支架,以不依赖激酶的形式阻止 RIPK3 和 caspase-8 的激活,这意味着 RIPK1 的作用与组织特异性相关<sup>[47]</sup>。RIPK3 是 RIPK1 在程序性坏死过程中的下游介质<sup>[48]</sup>。随后, RIPK1 和 RIPK3 组装成一个叫做坏死体的复合物。坏死体后来招募和磷酸化由一项重要研究确定的 RIPK3 的下游——MLKL<sup>[49]</sup>。程序性坏死期间 RIPK3 的自动磷酸化会导致 MLKL 发生磷酸化,随后 MLKL 会从细胞质转移到质膜<sup>[50]</sup>。再启动 RIPK3 的磷酸化并招募 MLKL 在质膜上建立蛋白质复合物,最终会引起细胞破裂,这可能是由于孔形成以及随后的钙流入导致的<sup>[51]</sup>。细胞膜的破裂,细胞内成分的释放被认为会引起许多病理机制,如炎症和氧化应激,这反过来可能会进一步推动程序性坏死,然后造成恶性循环<sup>[19]</sup>。因为促炎因素和 ROS 被认为是激活程序性坏死所必需的<sup>[52]</sup>。此外,

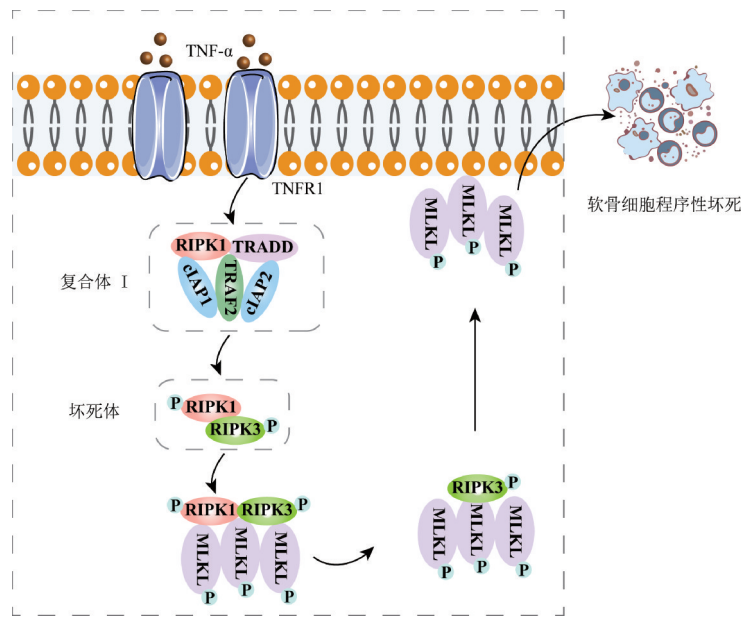


图2 软骨细胞程序性坏死机制图(绘图作者:卢凡)

程序性坏死还可以由剪切的AIF与DNA双链断裂的标志物 $\gamma$ H2AX的结合所引发,内切酶CypA被招募并加入 $\gamma$ H2AX/AIF复合体,启动染色质凝缩、DNA碎裂等过程,最后导致细胞死亡<sup>[35]</sup>。

此外,随着研究的深入,越来越多研究者提出了有关软骨细胞程序性坏死途径的新见解。例如,Cheng等<sup>[53]</sup>提出上调的RIPK1通过骨成型蛋白7(bone morphogenetic protein 7, BMP7)(一个新发现的RIPK1的下游靶点)介导软骨细胞程序性坏死和ECM破坏来参与OA的发生发展。证明了在没有MLKL的情况下,RIPK1可以通过介导软骨细胞程序性坏死来破坏ECM代谢稳态。这说明BMP7在RIPK1介导的软骨细胞死亡过程中扮演着至关重要的作用。与依赖MLKL来介导程序性坏死的许多其他细胞类型相比,这些发现强调了软骨细胞中RIPK1依赖性程序性坏死的与众不同的调节方式<sup>[53]</sup>。与上述观点一致的是,有研究指出RIPK3的过度表达可以诱发程序性坏死但是不会触发MLKL磷酸化<sup>[54-55]</sup>。因此,RIPK3的过度表达在OA发病机制中的作用可能与其典型的坏死依赖功能不同,表明RIPK3上调可能通过非典型的MLKL独立功能来加剧OA病理进展<sup>[56]</sup>。此外,有研究通过对过表达RIPK3前后的大鼠软骨细胞进行RNA测序后发现,整合素 $\beta$ 3也与程序性坏死相关,并证实整合素 $\beta$ 3介导了RIPK3在软骨细胞中促进OA相关病变的作用<sup>[57]</sup>。

### 三、程序性坏死与OA的关系

OA是一种以慢性炎症和退行性变化影响整个关节的复杂疾病,其潜在的发病机制错综复杂。近年来,越来越多研究提出程序性坏死与软骨、软骨细胞稳态和软骨细胞炎症有关。因此,接下来我们将重点总结程序性坏死在这三个方面的作用。

#### (一)程序性坏死与软骨

关节软骨在关节运动的过程中起着至关重要的作用,它

可以减少关节反复滑动过程中关节表面的摩擦,吸收机械冲击以及保持关节稳定性等。值得注意的是,在OA病人的关节中,软骨破坏似乎是最突出的特征。它可以导致慢性疼痛和关节活动受限甚至残疾。据报道,程序性坏死是软骨破坏的关键因素之一<sup>[56]</sup>。例如,一项研究发现人OA软骨样本中可观察到典型的坏死细胞形态,并且在OA病人和实验性OA大鼠模型的软骨中RIPK1表达均显著上调,关节内RIPK1的过表达可以通过介导软骨细胞程序性坏死和破坏ECM代谢稳态诱导大鼠软骨的结构和功能缺陷,而使用RIPK1抑制剂Nec-1则可以保护创伤引起的大鼠软骨退化和肢体疼痛<sup>[53]</sup>。另一项研究也发现RIPK3在OA病人受损软骨中的表达明显高于未受损软骨<sup>[56]</sup>。此外,在内侧半月板不稳定(destabilization of medial meniscus, DMM)建立的小鼠OA模型中,RIPK3过表达加速了软骨破坏,而敲低RIPK3的表达则表现出相反的结果<sup>[56]</sup>。上述发现进一步证实了程序性坏死参与软骨破坏的病理过程。

#### (二)程序性坏死与软骨细胞稳态

软骨稳态对关节的健康至关重要,软骨稳态的平衡取决于软骨细胞ECM的合成和降解之间的平衡<sup>[58]</sup>。软骨稳态的破坏是OA发病机制的触发器和助推器,其特征是基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)以及具有血小板反应蛋白基序的解整合素和金属蛋白酶(a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs, ADAMTSs)的表达增加,以及II型胶原蛋白(collagen II, COL2A1)和蛋白聚糖(aggrecan, ACAN)的表达减少<sup>[59]</sup>。研究发现,上调软骨细胞中RIPK1的表达会导致分解代谢相关分子MMP1和MMP13的mRNA水平增加,而合成代谢相关分子ACAN、COL2A1和性别决定区Y框蛋白9(SRY-related high-mobility-group-box gene 9, SOX9)的mRNA水平下降<sup>[53]</sup>。此外,一些研究发现了RIPK3在软骨稳态中的作用。他们认为软骨细胞内RIPK3

的过度表达上调了解代谢相关分子(MMP3、MMP13、COX2 和 ADAMTS4)的表达,同时下调了合成代谢相关分子(COL2A1 和 ACAN)的表达<sup>[60-61]</sup>。Jeon 等<sup>[56]</sup>也指出,RIPK3 的过度表达可以上调蛋白聚糖酶和胶原酶的活性。上述发现均表明软骨稳态的失衡与程序性坏死有关。

### (三)程序性坏死与软骨细胞炎症

据报道,OA 的发病机制伴随着长期的炎症反应<sup>[62]</sup>。在 OA 发展过程中,受损的软骨细胞和滑膜细胞产生过多的炎症介质包括白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和一氧化氮等,从而导致软骨降解加速(促炎细胞因子在 OA 病理生理学中的作用)。Pasparakis 等<sup>[6]</sup>发现程序性坏死会促发严重的炎症反应。此外,研究证实,在软骨细胞内 TNFR1 虽然没有细胞毒性但是有促进炎症发生发展的作用<sup>[63]</sup>。Kumari 等<sup>[64]</sup>也提出 TNF- $\alpha$  与 TNFR1 结合可以通过激活 NF- $\kappa$ B 依赖性基因转录来诱导促炎细胞因子和趋化因子的表达。这与 Riegger 等<sup>[19]</sup>的观点是一致的,他们发现使用 TNF- $\alpha$  和 zVAD 干预软骨细胞可以在诱导程序性坏死的同时减少凋亡的影响,而使用 Nec-1(一种可靠的小分子程序性坏死抑制剂)和 NAC(一种抗氧化剂)干预则可以抑制这种效果。基于上述观点,我们可以发现程序性坏死在软骨细胞内发挥着促炎的作用,从而加剧 OA 的病理进程。

### 四、OA 的治疗:靶向程序性坏死

众所周知,OA 的疾病管理策略包括药物治疗(非甾体抗炎药、止痛剂和关节内注射皮质类固醇)、手术治疗(全关节置换)和非药物治疗(健康教育、运动疗法、物理疗法和自我管理等)。遗憾的是,虽然上述方法可以部分缓解 OA 的临床症状,并在一定程度上提高病人的生活质量,但是它们无法抑制 OA 的进展,阻止软骨进一步被破坏。因此,有必要继续深入研究与 OA 发生发展相关的分子和信号通路。在这里,我们将重点总结靶向程序性坏死的 OA 新疗法。根据作用原理分为两种类型:靶向 RIPK1、RIPK3 或 MLKL 的直接抑制程序性坏死的抑制剂;间接调节程序性坏死的调节剂,例如 RIPK1 的上游分子或特定激素等。

#### (一)直接抑制程序性坏死的抑制剂

研究发现,Nec-1、AZ628 等抑制剂可以直接抑制程序性坏死。通过减轻炎症反应、减少分解代谢相关蛋白的表达和促进软骨细胞基质合成,上述抑制剂可以延缓 OA 的进展。Lee 等<sup>[33]</sup>也发现 zVAD 可以部分恢复下颌软骨变薄。值得注意的是,Chen 等<sup>[65]</sup>提出了相反的观点,他们指出 zVAD 并不能改善软骨基质合成。虽然有研究对程序性坏死抑制剂延缓 OA 的进展提出了质疑,但并不能否定其对 OA 的治疗作用,这些也是未来继续深入研究的方向。

#### (二)间接抑制程序性坏死的调节剂

有趣的是,研究发现一些调节剂也可以调节软骨和软骨细胞的命运。瘦素就是其中之一,它是一种激素,可以抑制程序性坏死甚至完全阻止 TNF- $\alpha$  诱导的形态学改变<sup>[33]</sup>。此外,干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )可以通过抑制 MLKL 和细胞 FLICE 样抑制蛋白(cellular FLICE-like inhibitory protein,

cFLIP)来调节程序性坏死<sup>[66]</sup>。最近的一项研究提出了一个新的发现,他们指出 BMP7 是 RIPK1 的下游分子。沉默 BMP7 基因后,RIPK1 诱导的 MMP1、MMP13 和 IL-6 的表达上升被抑制,而 ACAN、COL2A1 和 SOX9 的表达下调则显著恢复<sup>[53]</sup>。另一个新颖的发现是 TRIM24,它是 RIPK3 的上游调节因子,可以调节 RIPK3 的表达。敲除小鼠膝关节组织中的 TRIM24 可以明显加剧软骨破坏,促进骨质形成、软骨下骨板厚度增加和分解代谢因子表达<sup>[56]</sup>。此外,绿唇贻贝(green-lipped mussel, GLM)被报道可以调节程序性坏死,它是一种天然膳食补充剂,可以通过抑制分解代谢相关分子、促炎因子和程序性坏死标志物的表达来减少 OA 炎症和关节炎的发生<sup>[67]</sup>。

综上所述,调节程序性坏死可以减轻 OA 的临床症状。直接靶向 RIPK1、RIPK3 或 MLKL 的抑制剂似乎是一个不错的选择。事实上,虽然特异性程序性坏死抑制剂已被证实可以保护软骨细胞,但是如何提高抑制剂的有效性和靶向定位仍然是一个问题。此外,近年来,越来越多研究开始关注能够影响程序性坏死相关表现的调节因子。虽然它们可以抑制程序性坏死引起的分解代谢、炎症和细胞死亡增加,但对抑制 OA 的有效性仍需要进一步调查。

### 五、结论

程序性坏死是一种具有多个调节分子和效应分子的细胞死亡形式。在这篇综述里,我们对程序性坏死的概念及其在 OA 发展过程中的作用进行了总结归纳。同时我们还简要总结了一些可以影响程序性坏死的新型调节分子,从而为程序性坏死参与 OA 病理的机制研究提供方向。

### 参 考 文 献

- [1] Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, et al. Osteoarthritis [J]. *Lancet*, 2015, 386(9991): 376-387.
- [2] Brandt KD, Radin EL, Dieppe PA, et al. Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(10): 1261-1264.
- [3] Palazzo C, Nguyen C, Lefevre-Colau MM, et al. Risk factors and burden of osteoarthritis [J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2016, 59(3): 134-138.
- [4] Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice [J]. *Lancet*, 2011, 377(9783): 2115-2126.
- [5] Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: epidemiology [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2006, 20(1): 3-25.
- [6] Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission [J]. *Lancet*, 2020, 396(10264): 1711-1712.
- [7] Cho Y, Jeong S, Kim H, et al. Disease-modifying therapeutic strategies in osteoarthritis: current status and future directions [J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(11): 1689-1696.
- [8] Jones IA, Togashi R, Wilson ML, et al. Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(2): 77-90.
- [9] Taruc-Uy RL, Lynch SA. Diagnosis and treatment of osteoarthritis [J]. *Prim Care*, 2013, 40(4): 821-836, vii.
- [10] Otto-Lambertz C, Yagdiran A, Wallscheid F, et al. Periprosthetic infection in joint replacement [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2017, 114(20): 347-353.

- [11] Ryu JH, Shin Y, Huh YH, et al. Hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  regulates Fas-mediated chondrocyte apoptosis during osteoarthritic cartilage destruction[J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(3): 440-450.
- [12] Thomas CM, Fuller CJ, Whittles CE, et al. Chondrocyte death by apoptosis is associated with cartilage matrix degradation[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007, 15(1): 27-34.
- [13] Degterev A, Huang Z, Boyce M, et al. Chemical inhibitor of non-apoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury[J]. *Nat Chem Biol*, 2005, 1(2): 112-119.
- [14] Kang R, Lotze MT, Zeh HJ, et al. Cell death and DAMPs in acute pancreatitis[J]. *Mol Med*, 2014, 20(1): 466-477.
- [15] Oerlemans MI, Liu J, Arslan F, et al. Inhibition of RIP1-dependent necrosis prevents adverse cardiac remodeling after myocardial ischemia-reperfusion *in vivo*[J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(4): 270.
- [16] Pasparakis M, Vandenabeele P. Necroptosis and its role in inflammation[J]. *Nature*, 2015, 517(7534): 311-320.
- [17] Galluzzi L, Kepp O, Chan FK, et al. Necroptosis: mechanisms and relevance to disease[J]. *Annu Rev Pathol*, 2017, 12: 103-130.
- [18] Weinlich R, Oberst A, Beere HM, et al. Necroptosis in development, inflammation and disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(2): 127-136.
- [19] Riegger J, Brenner RE. Evidence of necroptosis in osteoarthritic disease: investigation of blunt mechanical impact as possible trigger in regulated necrosis[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 683.
- [20] Vandenabeele P, Galluzzi L, Vanden Berghe T, et al. Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(10): 700-714.
- [21] Laster SM, Wood JG, Gooding LR. Tumor necrosis factor can induce both apoptotic and necrotic forms of cell lysis[J]. *J Immunol*, 1988, 141(8): 2629-2634.
- [22] Ray CA, Pickup DJ. The mode of death of pig kidney cells infected with cowpox virus is governed by the expression of the crmA gene[J]. *Virology*, 1996, 217(1): 384-391.
- [23] Vercammen D, Beyaert R, Denecker G, et al. Inhibition of caspases increases the sensitivity of L929 cells to necrosis mediated by tumor necrosis factor[J]. *J Exp Med*, 1998, 187(9): 1477-1485.
- [24] Vercammen D, Brouckaert G, Denecker G, et al. Dual signaling of the Fas receptor: initiation of both apoptotic and necrotic cell death pathways[J]. *J Exp Med*, 1998, 188(5): 919-930.
- [25] Leist M, Single B, Castoldi AF, et al. Intracellular adenosine triphosphate (ATP) concentration: a switch in the decision between apoptosis and necrosis[J]. *J Exp Med*, 1997, 185(8): 1481-1486.
- [26] Holler N, Zaru R, Micheau O, et al. Fas triggers an alternative, caspase-8-independent cell death pathway using the kinase RIP as effector molecule[J]. *Nat Immunol*, 2000, 1(6): 489-495.
- [27] Han J, Zhong CQ, Zhang DW. Programmed necrosis: backup to and competitor with apoptosis in the immune system[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(12): 1143-1149.
- [28] Belizário J, Vieira-Cordeiro L, Enns S. Necroptotic cell death signaling and execution pathway: lessons from knockout mice[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 128076.
- [29] Zhang Y, Chen X, Gueydan C, et al. Plasma membrane changes during programmed cell deaths[J]. *Cell Res*, 2018, 28(1): 9-21.
- [30] Yoon S, Kovalenko A, Bogdanov K, et al. MLKL, the protein that mediates necroptosis, also regulates endosomal trafficking and extracellular vesicle generation[J]. *Immunity*, 2017, 47(1): 51-65.e7.
- [31] Roach HI, Aigner T, Kouri JB. Chondroptosis: a variant of apoptotic cell death in chondrocytes?[J]. *Apoptosis*, 2004, 9(3): 265-277.
- [32] Dannappel M, Vlantis K, Kumari S, et al. RIPK1 maintains epithelial homeostasis by inhibiting apoptosis and necroptosis[J]. *Nature*, 2014, 513(7516): 90-94.
- [33] Lee SW, Rho JH, Lee SY, et al. Leptin protects rat articular chondrocytes from cytotoxicity induced by TNF- $\alpha$  in the presence of cyclohexamide[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(12): 2269-2278.
- [34] Zhou Q, Sun YH, Zhang P, et al. Simultaneously blocking necrosis and apoptosis to protect TMJ chondrocytes from TNF- $\alpha$  induced death: a preliminary study[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9(2): 2202-2210.
- [35] Coustry F, Posey KL, Liu P, et al. D469del-COMP retention in chondrocytes stimulates caspase-independent necroptosis[J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(2): 738-748.
- [36] Saveljeva S, Mc Laughlin SL, Vandenabeele P, et al. Endoplasmic reticulum stress induces ligand-independent TNFR1-mediated necroptosis in L929 cells[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(1): e1587.
- [37] Zhang C, Lin S, Li T, et al. Mechanical force-mediated pathological cartilage thinning is regulated by necroptosis and apoptosis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(8): 1324-1334.
- [38] Nomura M, Ueno A, Saga K, et al. Accumulation of cytosolic calcium induces necroptotic cell death in human neuroblastoma[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(4): 1056-1066.
- [39] McComb S, Cessford E, Alturki NA, et al. Type-I interferon signaling through ISGF3 complex is required for sustained Rip3 activation and necroptosis in macrophages[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(31): E3206-E3213.
- [40] 马原军, 何峰, 王晋, 等. 电磁脉冲暴露对大鼠下颌髁突软骨细胞程序性坏死的生物学效应研究[J]. *口腔医学研究*, 2021, 37(11): 1029-1035.
- [41] Cai Z, Jitkaew S, Zhao J, et al. Plasma membrane translocation of trimerized MLKL protein is required for TNF-induced necroptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(1): 55-65.
- [42] Christofferson DE, Li Y, Yuan J. Control of life-or-death decisions by RIP1 kinase[J]. *Annu Rev Physiol*, 2014, 76: 129-150.
- [43] Baritaud M, Boujrad H, Lorenzo HK, et al. Histone H2AX: The missing link in AIF-mediated caspase-independent programmed necrosis[J]. *Cell Cycle*, 2010, 9(16): 3166-3173.
- [44] Artus C, Boujrad H, Bouharrou A, et al. AIF promotes chromatinolysis and caspase-independent programmed necrosis by interacting with histone H2AX[J]. *EMBO J*, 2010, 29(9): 1585-1599.
- [45] Delavallée L, Cabon L, Galán-Malo P, et al. AIF-mediated caspase-independent necroptosis: a new chance for targeted therapeutics[J]. *IUBMB life*, 2011, 63(4): 221-232.
- [46] Zhang Y, Su SS, Zhao S, et al. RIP1 autophosphorylation is promoted by mitochondrial ROS and is essential for RIP3 recruitment into necrosome[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14329.
- [47] Degterev A, Ofengeim D, Yuan J. Targeting RIPK1 for the treatment of human diseases[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(20): 9714-9722.
- [48] Dannappel M, Vlantis K, Kumari S, et al. RIPK1 maintains epithelial homeostasis by inhibiting apoptosis and necroptosis[J]. *Nature*, 2014, 513(7516): 90-94.
- [49] Cui J, Zhao S, Li Y, et al. Regulated cell death: discovery, features and implications for neurodegenerative diseases[J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1): 120.
- [50] Sun L, Wang H, Wang Z, et al. Mixed lineage kinase domain-like protein mediates necrosis signaling downstream of RIP3 kinase[J]. *Cell*, 2012, 148(1-2): 213-227.
- [51] Ros U, Peña-Blanco A, Hänggi K, et al. Necroptosis execution is mediated by plasma membrane nanopores independent of calcium[J]. *Cell Rep*, 2017, 19(1): 175-187.

- receive adequate treatment? [J]. *Ann Ital Chir*, 2019, 90: 335-340.
- [37] O'Malley P, McDonnell C. Negative pressure wound therapy - two novel approaches to healing dehisced vascular bypass wounds [J]. *J Wound Care*, 2021, 30(6): 449-453.
- [38] 孙刚, 刘颖, 冯芳, 等. 聚氨酯泡沫材料的研究进展 [J]. *材料导报*, 2006, 20(3): 29-32, 36.
- [39] 周丽娜, 汤勇, 刘文军. 聚氨酯泡沫敷料在点阵激光治疗面部颈部增生性瘢痕辅助治疗中的疗效观察 [J]. *中国医疗美容*, 2022, 12(2): 38-41.
- [40] 王之学, 肖继州, 于强, 等. 聚氨酯泡沫敷料联合磺胺嘧啶银霜对深Ⅱ度烧伤患者创面溶痂的影响 [J]. *长春中医药大学学报*, 2023, 39(9): 1043-1046.
- [41] 黄振, 王朋, 潘珍乙, 等. 聚乙烯醇和聚氨酯负压材料在Ⅲ度烧伤切痂创面应用的前瞻性随机对照试验 [J]. *中华烧伤杂志*, 2020, 36(9): 813-820.
- [42] 张冉. 比较两种填充敷料在负压伤口治疗中的应用效果 [J]. *中国疗养医学*, 2017, 26(12): 1328-1330.
- [43] 石磊, 安华山, 陈涛, 等. 聚氨酯泡沫敷料联合 VSD 技术修复四肢深Ⅱ度烧伤创面 [J]. *海南医学*, 2022, 33(6): 736-739.
- [44] Chen CF, Chen SH, Chen RF, et al. A multifunctional polyethylene glycol/triethoxysilane - modified polyurethane foam dressing with high absorbency and antiadhesion properties promotes diabetic wound healing [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12506.
- [45] 张莉, 赵修文, 于文杰, 等. 亲水性聚氨酯在医用敷料方面的应用 [J]. *化学推进剂与高分子材料*, 2009, 7(5): 22-25, 37.
- [46] 夏维娟, 张智华, 鹿新林. 提高聚氨酯生物稳定性和相容性的研究进展 [J]. *高分子通报*, 2011(4): 164-171.
- [47] 李学川, 滕培敏, 原博, 等. 异型聚氨酯泡沫敷料促进大面积烧伤患者头皮供皮区愈合的研究 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2019, 39(5): 514-517.
- [48] 杨奎芳, 金彩霞, 冯国萍, 等. 负压封闭引流技术治疗重度压疮的临床护理观察 [J]. *中国伤残医学*, 2013(4): 334-335.
- [49] Tran MH, Park H, Nobles CL, et al. A more efficient CRISPR-Cas12a variant derived from *Lachnospiraceae* bacterium MA2020 [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 24: 40-53.
- [50] Wright HC, Cameron DD, Ryan AJ. Rational design of a polyurethane foam [J]. *Polymers (Basel)*, 2022, 14(23): 5111.
- [51] Ulery BD, Nair LS, Laurencin CT. Biomedical applications of biodegradable polymers [J]. *J Polym Sci B Polym Phys*, 2011, 49(12): 832-864.
- [52] Scholl L, Chang E, Reitz B, et al. Sternal osteomyelitis: use of vacuum-assisted closure device as an adjunct to definitive closure with sternectomy and muscle flap reconstruction [J]. *J Card Surg*, 2004, 19(5): 453-461.
- [53] 黄颖雯, 陈蕾, 邓睿华, 等. 比较聚氨酯和聚乙烯醇两种海绵材料在负压吸引下对大鼠肉芽组织增生的影响 [J]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2015, 10(6): 495-501.
- [54] Gibson DJ. A comparison of the biomechanical performance of 3 negative pressure wound therapy foams [J]. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2022, 49(1): 51-58.
- [55] Kharaghani D, Khan MQ, Tamada Y, et al. Fabrication of electrospun antibacterial PVA/Cs nanofibers loaded with CuNPs and AgNPs by an in-situ method [J]. *Polym Test*, 2018, 72: 315-321.

(收稿日期: 2024-01-05)

(本文编辑: 龚哲妮)

## 引用格式

曾云谦, 甘辛, 康皓. 负压封闭引流联合人工皮技术在创面修复中应用的研究进展 [J]. *骨科*, 2024, 15(2): 187 - 192. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2024.02.017.

(上接第 186 页)

- [52] Iannielli A, Bido S, Folladori L, et al. Pharmacological inhibition of necroptosis protects from dopaminergic neuronal cell death in Parkinson's disease models [J]. *Cell Rep*, 2018, 22(8): 2066-2079.
- [53] Cheng J, Duan X, Fu X, et al. RIP1 perturbation induces chondrocyte necroptosis and promotes osteoarthritis pathogenesis via targeting BMP7 [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 638382.
- [54] Kim SK, Kim WJ, Yoon JH, et al. Upregulated RIP3 expression potentiates MLKL phosphorylation-mediated programmed necrosis in toxic epidermal necrolysis [J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(8): 2021-2030.
- [55] Choi SW, Park HH, Kim S, et al. PELL1 selectively targets kinase-active RIP3 for ubiquitylation-dependent proteasomal degradation [J]. *Mol Cell*, 2018, 70(5): 920-935.e7.
- [56] Jeon J, Noh HJ, Lee H, et al. TRIM24-RIP3 axis perturbation accelerates osteoarthritis pathogenesis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(12): 1635-1643.
- [57] 程锦, 蒋艳芳, 段小宁, 等. 受体相互作用蛋白质激酶 3 通过上调整合素  $\beta 3$  促进骨关节炎相关病变 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2021, 37(3): 391-400.
- [58] Sun K, Luo J, Guo J, et al. The PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in osteoarthritis: a narrative review [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(4): 400-409.
- [59] Mobasher A, Rayman MP, Gualillo O, et al. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(5): 302-311.
- [60] Jeon J, Kang LJ, Lee KM, et al. 3'-Sialyllactose protects against osteoarthritic development by facilitating cartilage homeostasis [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(1): 57-66.
- [61] Blom AB, van Lent PL, Libregts S, et al. Crucial role of macrophages in matrix metalloproteinase-mediated cartilage destruction during experimental osteoarthritis: involvement of matrix metalloproteinase 3 [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(1): 147-157.
- [62] Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(10): 580-592.
- [63] Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 561459.
- [64] Kumari S, Van TM, Preukschat D, et al. NF- $\kappa$ B inhibition in keratinocytes causes RIPK1-mediated necroptosis and skin inflammation [J]. *Life Sci Alliance*, 2021, 4(6): e202000956.
- [65] Chen X, Chen R, Xu Y, et al. PLC $\gamma$ 1 inhibition combined with inhibition of apoptosis and necroptosis increases cartilage matrix synthesis in IL-1 $\beta$ -treated rat chondrocytes [J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(2): 435-445.
- [66] Lee SH, Kwon JY, Kim SY, et al. Interferon-gamma regulates inflammatory cell death by targeting necroptosis in experimental autoimmune arthritis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10133.
- [67] Jhun J, Na HS, Cho KH, et al. A green-lipped mussel reduces pain behavior and chondrocyte inflammation and attenuated experimental osteoarthritis progression [J]. *PLoS One*, 2021, 16(12): e0259130.

(收稿日期: 2024-01-10)

(本文编辑: 龚哲妮)

## 引用格式

卢凡, 孙凯, 祝文涛. RIPK1-RIPK3 信号通路在骨关节炎中的研究进展 [J]. *骨科*, 2024, 15(2): 182 - 186, 192. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2024.02.016.