

润滑素在肌骨系统损伤修复中的作用

丁忠杰¹, 向燕^{1,2}, 罗庆¹

(1.重庆大学 生物工程学院, 生物流变科学与技术教育部重点实验室, 重庆 400030; 2. 重庆警察学院 刑事科学技术系, 重庆 401331)

摘要: 润滑素在肌骨系统各组织如关节软骨、肌腱、滑膜等中广泛表达,其表达与肌骨系统组织结构以及病理状态紧密相关。润滑素在肌骨系统中表现出生物润滑、防止黏连、抑制滑膜细胞增殖和调节炎症等重要功能,对组织损伤修复有重要作用。总结润滑素的表达、调控、结构及其在肌骨系统损伤修复中的作用,为进一步探究润滑素在肌骨系统中的功能和机理以及为肌骨系统损伤的临床治疗提供理论依据。

关键词: 润滑素; 肌骨系统; 组织损伤; 组织修复

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2020.01.022

The Role of Lubricin in Wound Repair of Musculoskeletal System

DING Zhongjie¹, XIANG Yan^{2,1}, LUO Qing¹

(1. Key Laboratory of Biorheological Science and Technology, Ministry of Education, College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400030, China; 2. Department of Criminal Science and Technology, Chongqing Police College, Chongqing 401331, China)

Abstract: Lubricin is widely expressed in tissues in the musculoskeletal system, including articulate cartilage, tendon and synovium, which shows a close relationship with the structure and pathology of these tissues. Lubricin plays an important role in lubrication, anti-adhesion, proliferation inhibition and inflammation regulation, which may facilitate the healing of impaired tissues in the musculoskeletal system. This article reviews the research progress on expression and regulation of lubricin as well as its structure and function in wound repair of the musculoskeletal system, so as to provide theoretical evidences for further researches on the role of lubricin in the musculoskeletal system with its related mechanisms and the clinical application of lubricin.

Key words: lubricin; musculoskeletal system; tissue injury; tissue repair

肌骨系统相关疾病,尤其是骨关节、肌腱、韧带等组织的疾病在临床上较为常见,如骨关节常发生因关节软骨磨损而引发的骨关节炎、关节退变;肌腱、韧带组织易发生撕裂、断裂等。由于肌骨系统组织多具有寡血管、少细胞的特点,组织代谢能力低,加之目前尚无有效的方法解决外源组织侵入造成的疤痕、组织增生等问题,肌骨系统组织损伤修

复一般较为困难并易产生并发症,是临床治疗的重大挑战。近年来,如何更好地实现肌骨系统组织损伤的修复一直,是学者们关注、研究的重点。

润滑素是在肌骨系统中起润滑作用的一种糖蛋白,同时还表现出抗黏连、抑制滑膜细胞增殖、调节炎症等功能,在肌骨系统各组织正常生理功能的行使和维持中起重要作用。近年来,润滑素在肌骨

系统损伤修复中的作用和应用价值被广泛研究。本文针对润滑素在肌骨系统中的功能和作用的研究进展加以综述,为深入认识润滑素与肌骨系统的关系及其在肌骨系统组织损伤修复中的临床应用价值提供依据。

1 润滑素

润滑素是关节滑膜液中的重要润滑分子,与透明质酸(hyaluronan, HA)共同维持关节表面的低摩擦系数,被广泛地应用于关节软骨、肌腱等组织及各种生物材料的润滑研究中。润滑素最初由 Swann 等^[1]从牛的关节滑膜液中分离纯化得到,是由蛋白聚糖 4 (proteoglycan 4, Prg4) 基因表达的产物^[2]。此外,由于在关节软骨组织中特异性地由位于浅表层的软骨细胞表达,润滑素也被称为浅表层蛋白(superficial zone proteoglycan, SZP)^[3]。目前,润滑素的表达已在包括软骨、滑膜、肌腱、韧带、椎间盘等多种组织中检测到,并且在对犬的肌骨系统的研究中发现,润滑素在指深屈肌腱、跟腱、髌腱、前交叉韧带、关节软骨和肌肉等组织中均有表达,其分布不仅存在于组织表面,也存在于组织内的纤维束间,提示其在肌骨系统中可能起到重要作用。

2 润滑素基因表达及其调控

润滑素的编码基因 Prg4 在不同物种间有高度同源性,人与小鼠的 Prg4 基因均含有 12 个外显子,且在不同组织中存在多种选择性剪接。润滑素的表达受到力、化学等因素的调节, Peng 等^[4]检测了关节软骨中润滑素的表达含量及分布,发现股骨部位软骨组织所受摩擦力显著高于胫骨内、外侧组织,免疫染色检测显示胫骨部位组织有更深、更强的润滑素染色,表明关节所受摩擦力越小,润滑素的表达越高。跑台运动可以对实验动物关节软骨进行综合的力学刺激(如关节间的压力以及关节相对运动产生的摩擦力等)。Ni 等^[5]在对小鼠软骨组织的研究中发现,通过适当的跑台运动给小鼠关节提供一定的力学刺激,可以促进小鼠软骨中润滑素的表达。Ogawa 等^[6]证明了跑笼运动,一种与跑台运动相似的运动刺激方式,可以促进小鼠膝关节中 Prg4 基因的表达,并且体外流体剪切应力作用于小鼠关节软骨细胞可以促进 Prg4 基因的表达。此外,

研究显示,生长因子、炎症因子等也可以调控润滑素的表达,如促炎因子白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的处理可以下调润滑素的表达,而转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 则会上调润滑素的表达。Anna 等^[7]研究发现,软骨间质液(cartilage interstitial fluid, CIF)可以上调滑膜细胞中润滑素的表达,其中所含成分包括碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、类胰岛素生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)、TGF- β 1 等多种因子,共同作用的条件下可以促进润滑素的表达,但是单独一种因子处理反而会下调润滑素的表达。Iwasa 等^[8]使用 TGF- β 1 处理不同细胞密度的软骨细胞,发现在较低的细胞密度润滑素的表达上调,较高的细胞密度润滑素的表达则受到抑制。TGF- β 1 常用于肌骨系统组织损伤修复,对于肌腱、骨损伤愈合有促进作用^[9],而其对于润滑素表达调控作用则呈现出差异性,可能的影响因素包括所处理的细胞、细胞接种密度等,值得深入研究,以便于更好地利用 TGF- β 1 对润滑素表达的调控作用。此外,使用含兔乳铁蛋白(rabbit lactoferrin peptide, rabPXL01)的透明质酸、常山酮(halofuginone, HF)等处理也会上调润滑素的表达,可选择的调控润滑素表达的方式越来越多,而每种方式对润滑素的调控效果及对其他基因表达的影响需要更多的研究来比较^[10-11]。在肌骨系统各组织中,润滑素的普遍表达表明其对于组织正常生理功能可能至关重要,而力、化学等因素对于润滑素表达的影响与组织正常、病理条件下力学性质、细胞因子释放等息息相关,为肌骨系统组织损伤修复提供一种可能的方法。

3 润滑素结构

润滑素的蛋白质结构表现为一种无定形、可变的分子结构。润滑素肽链的中间区域为一高度糖基化的黏蛋白区域,其中含有大量的 KEPAPTT 重复序列,是糖基化发生的主要部位,并使得润滑素中心的黏蛋白区域携带大量负电荷,具有很强的持水能力。润滑素蛋白的氨基端和羧基端呈球形结构,这种特殊的结构使润滑素能够通过其蛋白的两端结合于基质表面,中间的糖基化部分则可以向外

伸展。因此,润滑素可以在基底表面形成一层分子刷,通过糖基化部位聚合水分子,在基底表面形成一层水分子保护膜。同时,润滑素分子层还可以在基质表面起到空间位阻效应,在多种组织中起到润滑和抗黏附作用。此外,润滑素氨基端和羧基端存在多种结构域,包括生长调节素 B (somatomedin-B, SMB) 和血液结合素 (homeopexin, Hep) 等。研究表明,润滑素通过 SMB 结构域与基质表面相连接^[12], Hep 结构域也被认为与细胞-细胞和细胞-胞外基质间的相互作用有关。

4 润滑素在肌骨系统中的功能

4.1 润滑

润滑素的润滑功能已在多种组织中得到证实。在关节软骨中,关节表面之间的润滑由包裹关节的滑膜组织分泌滑膜液提供,润滑素是其重要组成成份之一。在润滑素缺失的关节中,关节表面会表现出摩擦力增大、磨损增加、软骨细胞凋亡等特点,导致关节发生退变。Prg4 基因缺失会导致小鼠关节软骨结构及生物力学特性发生显著变化,使软骨表面变得粗糙,摩擦力显著升高,软骨易于磨损,诱导关节软骨细胞 caspase-3 的激活以及过氧亚硝基的释放从而导致软骨细胞凋亡,对于关节软骨的正常生理功能造成严重影响^[13]。

已有不少研究证明,润滑素可以减小关节表面受到的摩擦力,通过关节内注射人滑膜分泌的润滑素可以显著减少润滑素敲除/骨关节炎的小鼠关节所受的摩擦,减少软骨表面的磨损,在一定程度上缓解关节因磨损而发生退变^[14]。Wei 等^[15]通过制备润滑素与透明质酸的复合物凝胶,用于损伤肌腱表面的修饰,可以显著减少修复后肌腱表面受到的摩擦力,改善肌腱的滑动能力。以上研究结果说明,润滑素的润滑功能对维护肌骨系统组织的正常生理功能有重要作用。Andresen 等^[16]通过模仿润滑素形成分子刷的结构特点制备合成物能够起到润滑的作用。Flowers 等^[17]检测到润滑素可以与多种软骨胞外基质成分相结合,提示润滑素的润滑、抗黏附功能可能依赖于与胞外基质成分的结合。Reesink 等^[18]研究证实,润滑素糖基化侧链提供的水合作用和空间排斥作用对于润滑功能具有重要性。

4.2 抑制黏连

黏连是组织损伤修复过程中经常发生的一种现象,多是由于损伤部位周围组织的浸入导致,对于组织损伤修复不利,严重者可能影响到修复后组织的正常生理功能^[19]。在肌腱组织中,黏连的产生会严重影响肌腱的滑动能力,给患者行动带来不便,并且使患者感到疼痛。近年来研究发现,润滑素具有很好的抑制黏连的效果,Zhao 等^[20]通过合成碳二亚胺透明质酸 (carbodiimide-derivatized hyaluronic acid, cd-HA) 与润滑素制成 cd-HA-润滑素凝胶复合物 (lubricin-containing cd-HA, CHL) 修饰损伤肌腱表面,可以有效地润滑肌腱表面,并减少术后屈肌腱黏连的产生,表明润滑素与透明质酸联合应用可以减少损伤肌腱修复后黏连的产生。进一步的研究显示,CHL 复合物与骨髓间充质干细胞共同处理损伤肌腱,既可以减少黏连形成,又可在一定程度上提高屈肌腱力学强度的恢复,改善指部功能^[21]。在其他组织中,润滑素同样可以有效地减少黏连的产生,如使用人重组润滑素 (recombinant human PRG4, rhPRG4) 可以减少术后腹腔内黏连的产生^[22],通过模拟润滑素结构性质制备的合成物同样可以起到很好的润滑和抗黏连作用,对于早期关节炎治疗和疾病发展有一定缓解作用^[23]。Aninwene 等^[24]通过将润滑素裱衬于聚苯乙烯培养瓶表面,证明润滑素可以抑制成纤维细胞的黏附与增殖。但也有研究指出,润滑素可能会影响软骨与软骨之间的融合,从而对软骨组织损伤的修复造成不利影响^[25]。使用润滑素处理相互嵌套的软骨,相比于未使用润滑素处理的对照组,润滑素的处理抑制了软骨间的融合,提示润滑素的存在也可能对软骨损伤的愈合造成不利影响。因此,润滑素虽然在抑制组织黏连方面具有积极的作用,但也有可能对某些组织损伤愈合起到不利的影响。在润滑素的应用中如何扬长避短,在不影响损伤组织自身的愈合的前提下,发挥其防止外源组织的入侵的作用,值得进一步研究。

4.3 抑制滑膜细胞增殖

润滑素对滑膜细胞增殖的抑制作用,最早是在对屈曲指关节炎髓内翻心包炎综合症 (autosomal recessive disorder camptodactyly-arthropathy-coxa vara-pericarditis syndrome, CACP) 患者的研究中发

现。该疾病由于润滑素的编码基因 *Prg4* 发生突变而导致。研究发现, *Prg4* 基因的突变会引起 CACP 患者关节发生退变, 滑膜组织异常增生等^[26]。在 *Prg4* 突变的小鼠关节发育过程中可观察到与患有 CACP 的患者相似的症状, 包括关节表面出现异常的蛋白质沉积以及滑膜组织的异常增生等, 说明润滑素的缺失会导致滑膜组织细胞增殖不受控制, 提示润滑素可能对滑膜细胞的增殖具有调控作用。体外研究也证实, 润滑素可以通过影响滑膜细胞的贴壁抑制滑膜细胞的增殖, 使用 rhPRG4 处理骨关节炎患者体内分离培养的滑膜细胞, 可以显著抑制滑膜细胞的增殖, 而加入 CD44 抗体后 rhPRG4 对滑膜细胞增殖的抑制效果会明显减弱, 说明润滑素抑制滑膜细胞增殖的能力可能依赖于与 CD44 的结合^[27], 且可能与 CD44 下游的核转录因子 (nuclear factor κ B, NF- κ B) 信号通路激活有关。

4.4 调节炎症

润滑素对多种炎症因子表达有调控作用。一方面, 使用 rhPRG4 可以抑制 NF- κ B 的两个重要亚基 p50 和 p65 的核转移, 对 NF- κ B 下游相关的基因的转录起到调控作用, 其中就包括多种炎症因子, 提示润滑素对于炎症可能有调控作用。另一方面, 有研究表明, 在滑膜细胞中 rhPRG4 可以与 Toll 样受体 (toll-like receptors 2 and 4, TLR2 and TLR4) 结合, 从而抑制 TLR 受体的激活。TLR 受体与机体的免疫功能激活有重要关联, 说明润滑素可能通过对 TLR 受体激活的抑制起到抗炎作用^[28]。此外, NF- κ B 作为 TLR 受体的一个下游信号, 起到调控免疫反应、炎症的作用, 提示润滑素在 TLR 受体与 NF- κ B 通路中表现出的抗炎作用可能是相关联的。Galicia 等^[29] 比较了关节重建患者与正常人体内炎症因子及润滑素的表达, 发现关节重建患者体内多种炎症因子上调, 而润滑素表达则显著下调, 提示润滑素的缺失可能是关节发生炎症以及炎症加重的重要原因。

此外, 研究表明, 缺乏润滑素的骨关节会发展成骨关节炎, 而关节病变如骨关节炎、关节内部紊乱等, 会导致润滑素表达下调。因此, 润滑素的表达变化与组织病理的发展之间存在何种联系, 有待进一步的研究, 以期临床上治疗由润滑素缺失所引起的骨关节炎提供实验参考。

5 结论

润滑素在肌骨系统中表现出多种生物学功能, 如润滑、抗黏连、抑制滑膜细胞增殖等, 对维持肌骨系统各组织的正常生理功能有重要意义。同时, 润滑素对炎症因子的表达具有调控作用, 可能对损伤组织修复过程中发生的炎症有治疗效果。合理地应用润滑素并结合其他治疗方式, 可能会在肌骨系统组织损伤修复中取得更为理想的效果。Stone 等^[30] 通过 PRG4 与白细胞介素 1 受体拮抗剂 (interleukin-1 receptor antagonist, IL-1ra) 相结合的基因治疗, 证明 PRG4 与 IL-1ra 的共同作用更有助于缓解关节软骨的损伤。结合润滑素对肌骨系统组织的保护作用, 再通过其他方法针对组织损伤过程中的炎症进行治疗以及生长因子促进组织的自我修复, 可能有助于损伤组织获得更好的修复效果, 从而减少软骨缺失、滑膜增生、肌腱黏连等的发生。

深入认识润滑素的功能及其相关机理, 有助于更好地理解其与肌骨系统生理、病理过程的关联。润滑素可以维持组织的正常生理功能, 而当组织发生损伤以后造成润滑素的缺失, 或者先天的润滑素缺失, 可能是组织病理状态产生的重要因素。尤其在软骨组织中, 润滑素缺失导致软骨表面摩擦力增大, 从而造成软骨磨损、细胞缺失, 导致软骨损伤, 进而诱发骨关节炎的产生。在肌腱组织损伤过程中, 炎症的发生会导致润滑素表达下调, 使得组织缺失了一层阻止外来细胞侵入的屏障, 产生黏连。研究发现, 使用鸡肌腱滑液处理则有助于肌腱损伤的修复^[31]。因此, 作为滑液中的重要成分, 润滑素可能是滑液促进肌腱再生的重要原因。润滑素的表达变化对肌骨系统组织的病理过程有重要影响, 研究病理条件下润滑素的表达变化及其与组织损伤修复之间的关联, 可以加深对于肌骨系统组织损伤及修复的理解。此外, 润滑素对于 NF- κ B 激活的影响也提示其可能参与到 NF- κ B 信号通路下游细胞黏附、增殖、凋亡、炎症等相关细胞生物学行为的调控中。深入研究润滑素对肌骨系统细胞生物学行为的调控及其涉及的信号通路, 对于润滑素更好地应用于肌骨系统损伤的修复具有重要意义。

参考文献:

[1] SWANN DA, SOTMAN S, DIXON M, et al. The isolation

- and partial characterization of the major glycoprotein (LGP-I) from the articular lubricating fraction from bovine synovial fluid [J]. *Biochem J*, 1977, 161(3): 473-485.
- [2] SAMSOM M, IWABUCHI Y, SHEARDOWN H, *et al.* Proteoglycan 4 and hyaluronan as boundary lubricants for model contact lens hydrogels [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2018, 106(3): 1329-1338.
- [3] MUSUMECI G, MOBASHERI A, TROVATO FM, *et al.* Biosynthesis of collagen I, II, RUNX2 and lubricin at different time points of chondrogenic differentiation in a 3D *in vitro* model of human mesenchymal stem cells derived from adipose tissue [J]. *Acta Histochem*, 2014, 116(8): 1407-1417.
- [4] PENG G, MCNARY SM, ATHANASIOU KA, *et al.* The distribution of superficial zone protein (SZP)/lubricin/PRG4 and boundary mode frictional properties of the bovine diarthrodial joint [J]. *J Biomech*, 2015, 48(12): 3406-3412.
- [5] NI GX, LEI L, ZHOU YZ. Intensity-dependent effect of treadmill running on lubricin metabolism of rat articular cartilage [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(6): R256-265.
- [6] OGAWA H, KOZHEMYAKINA E, HUNG HH, *et al.* Mechanical motion promotes expression of Prg4 in articular cartilage via multiple CREB-dependent, fluid flow shear stress-induced signaling pathways [J]. *Genes Dev*, 2014, 28(2): 127-139.
- [7] ANNA OI, STANISLAW M, ANNA H. Influence of IGF1, TGF β 1, bFGF and G-CSF/M-CSF on the mRNA levels of selected matrix proteins, cytokines, metalloproteinase 3 and TIMP1 in rat synovial membrane cells [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2016, 54(3): 159-165.
- [8] IWASA K, REDDI AH. Optimization of methods for articular cartilage surface tissue engineering: Cell density and transforming growth factor beta are critical for self-assembly and lubricin secretion [J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2017, 23(7): 389-395.
- [9] 张冲, 李莉. TGF- β 1 对大鼠肩袖损伤修复术后腱-骨愈合的影响[J]. *医用生物力学*, 2016, 31(2): 167-170.
 ZHANG C, LI L. Effects of TGF- β 1 on early tendon-bone healing after reconstruction of rotator cuff tears in rats [J]. *J Med Biomech*, 2016, 31(2): 167-170.
- [10] EDSFELT S, HOLM B, MAHLAPUU M, *et al.* PXL01 in sodium hyaluronate results in increased PRG4 expression: A potential mechanism for anti-adhesion [J]. *Ups J Med Sci*, 2017, 122(1): 28-34.
- [11] CUI Z, CRANE J, XIE H, *et al.* Halofuginone attenuates osteoarthritis by inhibition of TGF- β activity and H-type vessel formation in subchondral bone [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(9): 1714-1721.
- [12] KOROGIANNAKI M, SAMSOM M, SCHMIDT TA, *et al.* Surface-functionalized model contact lenses with a bioinspired proteoglycan 4 (PRG4)-grafted layer [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(36): 30125-30136.
- [13] KARAMCHEDU NP, TOFTE JN, WALLER KA, *et al.* Superficial zone cellularity is deficient in mice lacking lubricin: A stereoscopic analysis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(2): 64-75.
- [14] LARSON KM, ZHANG L, ELSAID KA, *et al.* Reduction of friction by recombinant human proteoglycan 4 in IL-1 α stimulated bovine cartilage explants [J]. *J Orthop Res*, 2017, 35(3): 580-589.
- [15] WEI Z, REISDORF RL, THORESON AR, *et al.* Comparison of autograft and allograft with surface modification for flexor tendon reconstruction: A canine *in vivo* model [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2018, 100(7): e42- e51.
- [16] ANDRESEN EGUILUZ RC, COOK SG, TAN M, *et al.* Synergistic interactions of a synthetic lubricin-mimetic with fibronectin for enhanced wear protection [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2017, 5: 36-48.
- [17] FLOWERS SA, ZIEB A, ORNROS J, *et al.* Lubricin binds cartilage proteins, cartilage oligomeric matrix protein, fibronectin and collagen II at the cartilage surface [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 13149-13159.
- [18] REESINK HL, BONNEVIE ED, LIU S, *et al.* Galectin-3 binds to lubricin and reinforces the lubricating boundary layer of articular cartilage [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25463-25472.
- [19] 原芳, 林龙翔, 高权荣, 等. 各种防黏连产品对腹壁肌肉愈合的影响[J]. *医用生物力学*, 2016, 31(5): 396-400.
 YUAN F, LIN LX, GAO QR, *et al.* Effect of anti-adhesion products on the healing of abdominal muscle [J]. *J Med Biomech*, 2016, 31(5): 396-400.
- [20] ZHAO C, SUN YL, KIRK RL, *et al.* Effects of a lubricin-containing compound on the results of flexor tendon repair in a canine model *in vivo* [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2010, 92(6): 1453-1461.
- [21] ZHAO C, OZASA Y, SHIMURA H, *et al.* Effects of lubricant and autologous bone marrow stromal cell augmentation on immobilized flexor tendon repairs [J]. *J Orthop Res*, 2016, 34(1): 154-160.
- [22] OH J, KUAN KG, TIONG LU, *et al.* Recombinant human lubricin for prevention of postoperative intra-abdominal adhesions in a rat model [J]. *J Surg Res*, 2017, 208(1): 20-25.
- [23] LAWRENCE A, XU X, BIBLE MD, *et al.* Synthesis and characterization of a lubricin mimic (mLub) to reduce friction and adhesion on the articular cartilage surface [J]. *Biomaterials*, 2015, 73(23): 42-50.

- [24] ANINWENE GE, YANG Z, RAVI V, *et al.* Lubricin as a novel nanostructured protein coating to reduce fibroblast density [J]. *Int J Nanomedicine*, 2014, 9(2): 3131-3135.
- [25] SCHAEFER DB, WENDT D, MORETTI M, *et al.* Lubricin reduces cartilage-cartilage integration [J]. *Biorheology*, 2004, 41(3-4): 503-508.
- [26] YILMAZ S, ULUDAG ALKAYA D, KASAPCOPUR O, *et al.* Genotype-phenotype investigation of 35 patients from 11 unrelated families with camptodactyly-arthropathy-coxa vara-pericarditis (CACP) syndrome [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2018, 6(2): 230-248.
- [27] ALQURAINI A, JAMAL M, ZHANG L, *et al.* The autocrine role of proteoglycan-4 (PRG4) in modulating osteoarthritic synoviocyte proliferation and expression of matrix degrading enzymes [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 89-103.
- [28] ALQURAINI A, GARGUILO S, D'SOUZA G, *et al.* The interaction of lubricin/proteoglycan 4 (PRG4) with toll-like receptors 2 and 4: An anti-inflammatory role of PRG4 in synovial fluid [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(6): 353-364.
- [29] GALICIA K, THORSON C, BANOS A, *et al.* Inflammatory biomarker profiling in total joint arthroplasty and its relevance to circulating levels of lubricin, a novel proteoglycan [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(6): 950-959.
- [30] STONE A, GROL MW, RUAN MZC, *et al.* Combinatorial Prg4 and Il-1ra gene therapy protects against hyperalgesia and cartilage degeneration in post-traumatic osteoarthritis [J]. *Hum Gene Ther*, 2019, 30(2): 225-235.
- [31] 涂峻, 黄如林, 魏皎, 等. 利用罗曼鸡肌腱滑液鞘体内构建趾深屈肌腱的生物力学及组织学研究[J]. *医用生物力学*, 2014, 29(3): 248-253.
- TU J, HUANG RL, WEI J, *et al.* Biomechanical and histological research on *in vivo* engineered tendon with tendon synovial sheaths in Roman chicken [J]. *J Med Biomech*, 2014, 29(3): 248-253.