

网络出版时间: 2019-7-15 18:05 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20190715.0922.007.html>

乳铁蛋白对 IL-1 β 诱导人骨关节炎滑膜成纤维细胞 MMPs、COX-2、PGE2 产生的影响

崔冠军¹, 程超², 单文山¹, 王 俊¹, 万云鹏¹, 李 磊¹, 尹宗生¹

摘要 目的 探讨乳铁蛋白(LF)对白介素-1 β (IL-1 β)诱导人骨关节炎(OA)滑膜成纤维细胞中基质金属蛋白酶(MMPs)、环氧合酶-2(COX-2)、前列腺素 E2(PGE2)产生的影响。方法 分离并培养人 OA 滑膜成纤维细胞,取 3~4 代的细胞进行实验,应用细胞免疫荧光技术来鉴定细胞性质,采用 CCK8 法检测不同浓度乳铁蛋白对 OA 滑膜成纤维细胞活性的影响,用实时定量 PCR(RT-PCR)和 Western blot 法检测乳铁蛋白对 IL-1 β 诱导人 OA 滑膜成纤维细胞中 MMPs 和 COX-2 表达的影响,用 ELISA 法测量 PGE2 表达的影响。结果 CCK8 结果显示,在一定浓度范围内 LF 对滑膜成纤维细胞活性无明显影响,差异无统计学意义;RT-PCR、Western blot 和 ELISA 结果提示 LF 对 IL-1 β 诱导人 OA 滑膜成纤维细胞中 MMPs、COX-2、PGE2 产生具有抑制作用。结论 LF 能够抑制 IL-1 β 诱导人 OA 滑膜成纤维细胞中

MMPs、COX-2、PGE2 的表达,对 OA 具有保护作用。

关键词 乳铁蛋白;白介素-1 β ;骨关节炎;滑膜成纤维细胞;基质金属蛋白酶;环氧合酶-2;前列腺素 E2

中图分类号 R 684.3

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2019)08-1199-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.08.007

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种进行性关节退变疾病,其主要特征是合成代谢失衡与细胞外基质降解^[1]。在 OA 病理生理过程中,滑膜病变起着重要的作用^[2]。滑膜组织主要功能细胞为滑膜成纤维样细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLS)^[3],它能够被炎症细胞因子白介素-1 β (interleukin 1 beta, IL-1 β)活化,产生与 OA 相关的基质金属蛋白酶 1(matrix metalloproteinase-1, MMP-1)和基质金属蛋白酶 13(matrix metalloproteinase-13, MMP-13)^[4]。另外,IL-1 β 也能够通过上调 FLS 中环加氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达来诱导前列腺素 E2[prostaglandin E(2), PGE2]的产生,从而在 OA 发病机制中起关键作用^[5]。PGE2 能够增加基质金属

2019-05-15 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号:81171173)

作者单位: ¹安徽医科大学第一附属医院关节外科,合肥 230022

²安徽医科大学第四附属医院骨科,合肥 230032

作者简介: 崔冠军,男,硕士研究生;

尹宗生,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: yinzongsheng1961@sina.com

the cell group, the expression of TGF- β 1, α -SMA and Smad2/3 protein increased gradually with gefitinib group and olfinc acid + gefitinib group, and the time was significantly higher. In the blank group, the expression of Smad7 protein gradually decreased, and the time points were significantly lower than the blank group. The difference was statistically significant ($P < 0.01$). The expressions of TGF- β 1, α -SMA and Smad2/3 in the oleic acid + gefitinib group were significantly lower than those in the gefitinib group, but still higher than the blank group. The expression of Smad7 protein was significantly higher than that in the gefitinib group. The fentanyl group was still lower than the blank group, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). In the animal group, the bleomycin group, gefitinib + bleomycin group, gefitinib + bleomycin + oleic acid group were prolonged with time, TGF- β 1, α -SMA and Smad2 The expression of Smad2/3 protein was gradually increased, and the expression of Smad7 protein was gradually decreased at each time point, and the expression of Smad7 protein was gradually lower than that of the blank group. The difference was statistically significant ($P < 0.01$). The expressions of TGF- β 1, α -SMA and Smad2/3 protein in gefitinib + bleomycin + oleic acid group were significantly lower than those in gefitinib + bleomycin group, but still higher than that in blank group, the expression of Smad7 protein was significantly higher than that of gefitinib + bleomycin group, but it was still lower than the blank group, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** Oribolic acid inhibits gefitinib-induced pulmonary fibrosis by regulating the expression of TGF- β 1, α -SMA and Smad2/3, Smad7 proteins.

Key words abecholic acid; gefitinib; bleomycin; pulmonary fibrosis; mechanism study

蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和其他分解代谢物质的产生来影响关节组织的结构和功能^[9]。乳铁蛋白(lactoferrin, LF)作为一种铁结合性糖蛋白,具有抗菌、抗病毒、抗癌、抗氧化、抗炎等作用^[10]。因此,本实验依据乳铁蛋白抗炎的特性,来研究LF对IL-1 β 诱导的人OA滑膜细胞MMP1、MMP13、COX-2、PGE2产生的影响,为OA治疗方法提供参考。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器 乳铁蛋白(上海西宝生物技术公司);胎牛血清(美国clark公司)、DMEM高糖培养基(美国Hyclone公司);胰酶细胞消化液(上海Beyotime公司);链霉素-青霉素(上海Beyotime公司);CCK-8试剂(七海生物技术公司);TRIzol Reagent(美国ambion公司);PCR试剂盒(南京Vazyme公司);MMP-1、MMP-13、COX-2、GAPDH引物序列(上海生工生物工程有限公司);MMP1、MMP13、COX-2抗体(武汉Elabscience公司);波形蛋白(Vimentin, VM)抗体(上海Beyotime公司);Goat Anti-Rabbit IgG(H+L)(Alexa Fluor594 conjugated)(武汉Elabscience公司);辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG(北京中杉金桥生物技术有限公司);酶标仪(武汉优尔生科技股份公司);基因扩增仪(型号:TC-XP,杭州博日科技有限公司);凝胶成像扫描系统(美国RAD公司)。

1.2 OA滑膜组织来源 滑膜取自2017年11月~2018年6月安徽医科大学第一附属医院关节外科OA行膝关节置换的患者。研究对象都填写了书面知情同意书,本研究经该院伦理委员会审核批准通过。

1.3 方法

1.3.1 OA滑膜成纤维细胞分离、培养与鉴定 应用组织块法培养FLS,手术中无菌条件下取下标本,然后在无菌操作台下用剪刀去除滑膜组织中脂肪、肌肉以及韧带组织等。用高压的(含双抗)PBS冲洗几遍组织,尽可能的将血性和脂肪颗粒冲洗干净。用剪刀剪成1 mm $\times$ 1 mm $\times$ 1 mm碎片,而后用无菌巴氏管将滑膜组织均匀的贴在25 cm³的培养瓶中,随后将培养瓶缓慢竖起,向培养瓶中缓慢加入约3 ml含20% FBS DMEM高糖(含双抗)培养基,垂直放入含5% CO₂、37 $^{\circ}$ C培养箱内,大约3~6 h后,将培养基缓慢翻转放平,使培养基浸没组织,避免将组织冲掉,最后再置入培养箱中继续培养。第2天用

巴氏管将未贴壁的滑膜组织除去。根据培养瓶培养基的颜色和细胞状况换液,每隔2~3 d换1次培养液,如果细胞内有较多杂质可用无菌PBS轻轻冲洗1~2遍。等细胞铺满培养瓶后进行传代,用0.25%的胰蛋白酶(不含EDTA)进行消化后传代。经过3~4次传代以后,FLS纯度达到99%左右^[11]。另外,根据成纤维细胞表达VM的特性,应用细胞免疫荧光技术进行定性鉴定。选取第3~4代的细胞用于本实验研究。

1.3.2 CCK8法检测LF对FLS活性的影响 FLS被接种于96孔板,每孔100 μ l(含约8 $\times$ 10³个细胞)。细胞分组:调零组、空白对照组、LF处理组(LF质量浓度为10、50、100、200、400 μ g/ml)。置于37 $^{\circ}$ C、5% CO₂培养箱中孵育24 h后,弃各孔培养基,向每孔加入90 μ l含上述LF处理浓度的DMEM高糖培养基,而后再加入10 μ l的CCK8溶液继续孵育4 h。用酶标仪测定450 nm处的吸光度,该实验重复3次。

1.3.3 实验分组及细胞处理 将实验分为3组,分别是空白对照组、诱导组、诱导加治疗组。取3~4代的细胞进行实验,将消化下来的细胞悬液以每孔2 $\times$ 10⁵个细胞均匀的接种于6孔板中,12~24 h后细胞基本铺满板底后,空白对照组不加任何药物,诱导组加入IL-1 β (10 ng/ml),诱导加治疗组加入IL-1 β (10 ng/ml)和乳铁蛋白(100、200、400 μ g/ml)。将以上各组置于5% CO₂、37 $^{\circ}$ C培养箱中培养24 h,24 h后收集上述细胞和上清液。

1.3.4 OA滑膜成纤维细胞蛋白和RNA的提取和检测 收集上述处理的细胞,应用RIPA裂解法和TRIzol法提取FLS总蛋白和总RNA。以GAPDH作为内参,采用Western blot和RT-PCR法检测细胞中MMP1、MMP13、COX-2蛋白和mRNA的表达情况。

1.3.5 应用ELISA法检测PGE2的表达情况 取3~4代细胞,以每孔约2 $\times$ 10⁵个细胞均匀的接种到6孔板中,等细胞铺满板底80%后。根据上述实验分组进行处理,处理过后置培养箱中继续培养24 h,24 h后用PGE2的ELISA试剂盒检测细胞上清液中PGE2含量。

1.4 统计学处理 采用GraphPad Prism软件进行数据分析。计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人FLS的分离与培养 经组织块法培养4~7

d 后开始爬出少量长梭型细胞,细胞呈放射状分布生长,期间混杂较多圆形的滑膜巨噬细胞。14 d 后基本爬满培养瓶,进行传代,传到 3 代后视野中基本见不到滑膜巨噬细胞且滑膜成纤维细胞已表现出成纤维样细胞的典型形态,从形态上观察基本都为成纤维样细胞,细胞形态规则,呈梭形,核呈椭圆形位于细胞中央,细胞状态良好,见图 1。

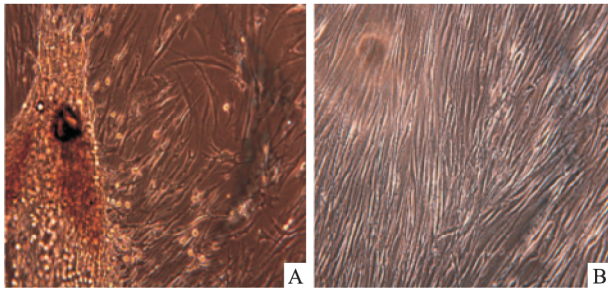


图 1 滑膜成纤维细胞

A: 原代细胞 $\times 100$; B: 第三代细胞 $\times 100$

2.2 滑膜成纤维细胞的鉴定 根据成纤维细胞特异性表达 VM 的特性,应用细胞免疫荧光方法染色结果显示所有细胞胞质均呈红色,DAPI 复染后细胞核呈蓝色,证明所培养细胞为成纤维细胞,见图 2。

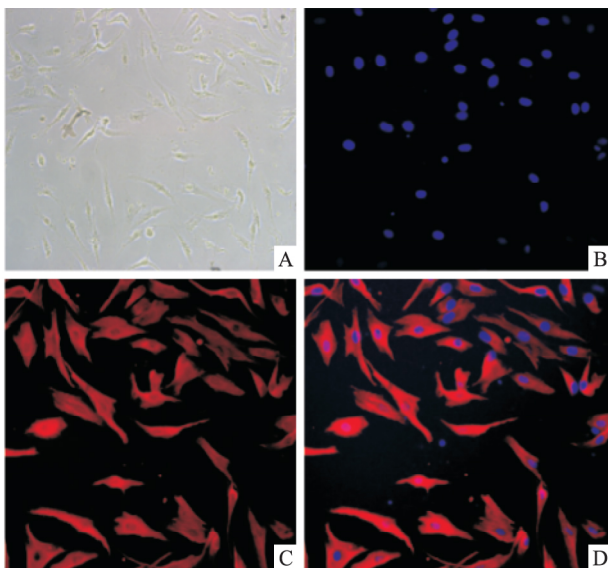


图 2 滑膜成纤维细胞免疫荧光鉴定结果

A: 多聚甲醛固定的普通白光 $\times 100$; B: DAPI 荧光染色 $\times 400$; C: Vimentin 蛋白免疫荧光 $\times 400$; D: B、C 组合图 $\times 400$

2.3 CCK8 检测 LF 对 FLS 活性的影响 CCK8 结果显示: 不同浓度的 LF (10、50、100、200、400 $\mu\text{g/ml}$) 对 FLS 活性与空白对照组比较,各组之间均无明显差异 ($F = 0.84, P > 0.05$),见图 3。表明在一

定浓度范围内 LF (0 ~ 400 $\mu\text{g/ml}$) 不影响 FLS 的活性。

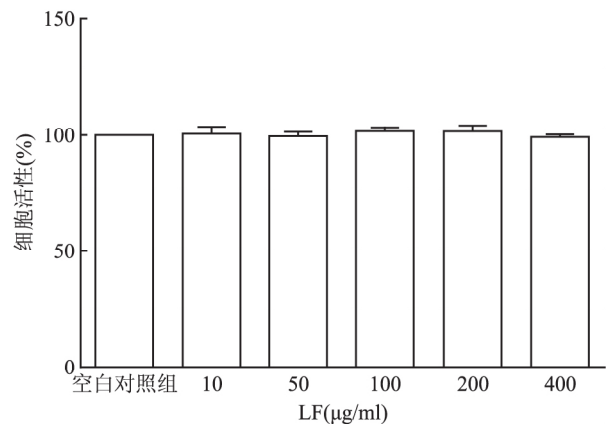


图 3 LF 对 FLS 活性的影响

2.4 LF 对 IL-1 β 诱导人 OA 滑膜成纤维细胞 MMP1、MMP13、COX-2 mRNA 的影响 RT-PCR 结果提示,与空白对照组比较,IL-1 β 诱导组 FLS 中 MMP1、MMP13、COX-2 mRNA 的表达有显著差异 ($P < 0.01$),IL-1 β 诱导组与 IL-1 β + LF 组 (200 $\mu\text{g/ml}$) 比较显示,LF 对 IL-1 β 导致的滑膜成纤维细胞中 MMP1、MMP13、COX-2 mRNA 的表达差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。组间比较差异有统计学意义 ($F_{\text{MMP1}} = 21.05, F_{\text{MMP13}} = 317.1, F_{\text{COX-2}} = 74.59, P < 0.01$,见图 4)。

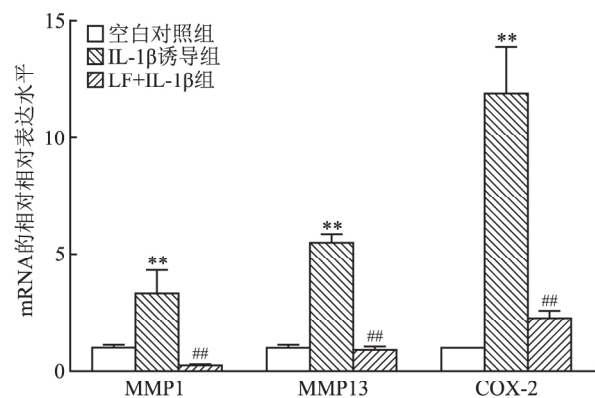


图 4 MMP1、MMP13、COX-2 mRNA 在 FLS 中的表达

与空白对照组比较: ** $P < 0.01$; 与 IL-1 β 诱导组比较: ## $P < 0.01$

2.5 LF 对 IL-1 β 诱导人 OA 滑膜成纤维细胞 MMP1、MMP13、COX-2 蛋白水平表达的影响 用 WB 技术测定结果提示: IL-1 β (10 ng/ml) 诱导组与空白对照组比较,IL-1 β 组中 MMP1、MMP13、COX-2 蛋白的表达差异有统计学意义 ($P < 0.01$),而 IL-1 β

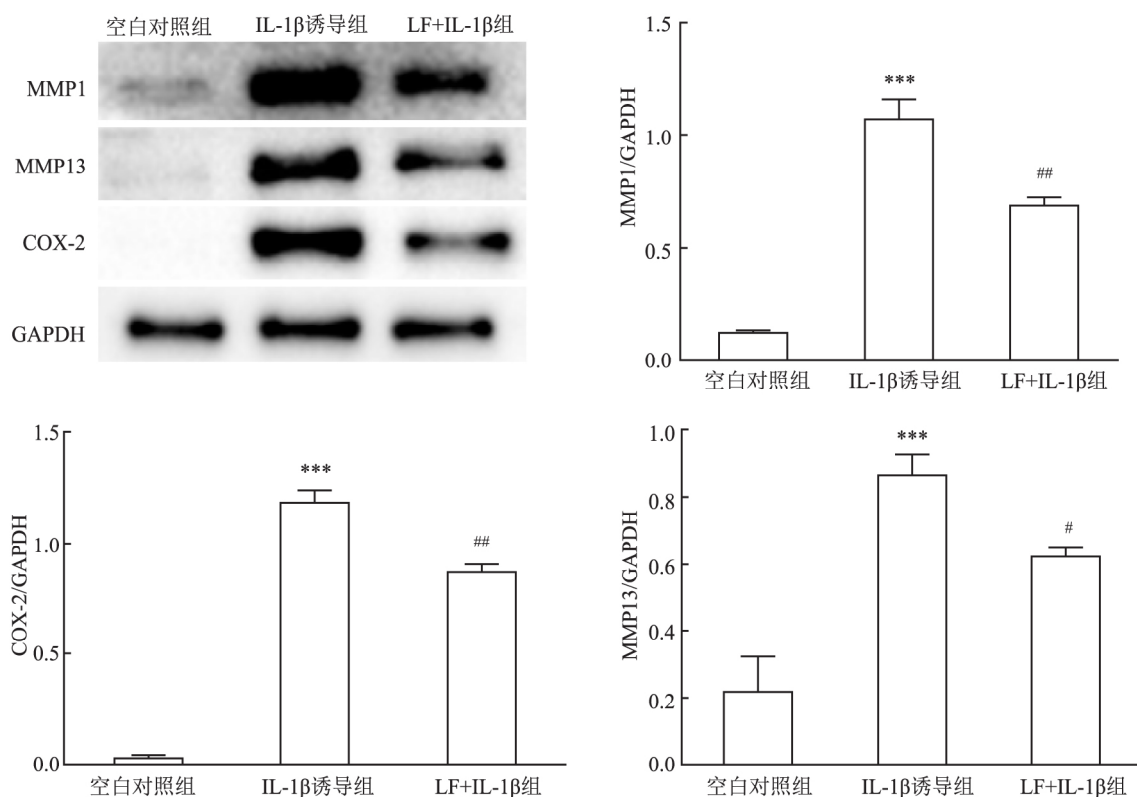


图5 MMP1、MMP13、COX-2 蛋白在 FLS 中的表达

与空白对照组比较: *** $P < 0.01$; 与 IL-1 β 诱导组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

诱导组与 IL-1 β + LF (200 $\mu\text{g/ml}$) 组比较, LF 对 IL-1 β 诱导的 OA 滑膜成纤维细胞中 MMP1、MMP13、COX-2 蛋白表达差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 各组间比较差异有统计学意义 ($F_{\text{MMP1}} = 204.6$, $F_{\text{MMP13}} = 61.83$, $F_{\text{COX-2}} = 653.7$, $P < 0.01$), 见图 5。

2.6 乳铁蛋白对 IL-1 β 诱导人 OA 滑膜成纤维细胞 PGE2 表达的影响 用 ELISA 试剂盒测量上述处理的细胞上清液结果提示: 与空白对照组比较, IL-1 β 诱导组细胞产生的 PGE2 明显升高, 而用 IL-1 β + LF (200 $\mu\text{g/ml}$) 组的细胞产生 PGE2 相对于只用 IL-1 β 明显降低 ($P < 0.05$), 各组间比较差异有统计学意义 ($F = 90.44$, $P < 0.01$)。见图 6。

2.7 不同剂量的 LF 对 IL-1 β 诱导人 OA 滑膜成纤维细胞 MMPs、COX-2、PGE2 表达的影响 应用 Western blot 和 RT-PCR 法分别测量按上述方法处理的细胞中的 MMPs、COX-2 蛋白和 mRNA 表达水平, 用 ELISA 法测量 PGE2 表达水平。结果提示: 与空白对照组比较, IL-1 β 诱导组中 MMPs、COX-2、PGE2 的表达明显差异, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 IL-1 β 诱导组相比, 在一定浓度范围内, LF 对 IL-1 β 诱导人 OA 滑膜成纤维细胞 MMPs、COX-2、PGE2 的表达呈剂量依赖性, 差异有统计学意义 (F

$= 3.625$, $P < 0.05$)。见图 7。

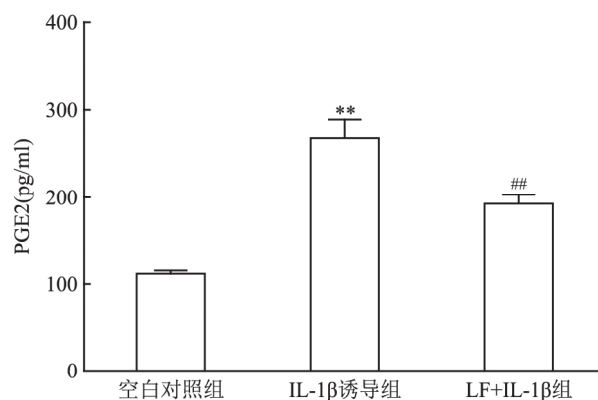


图6 PGE2 在细胞上清液中表达情况

与空白对照组比较: ** $P < 0.01$; IL-1 β 诱导组比较: ## $P < 0.01$

3 讨论

OA 是最普遍的关节炎疾病, 是导致残疾的主要原因, 其主要特征在于关节软骨的组成、结构和功能的显著改变, 然而 OA 病变不只是软骨的病变, 还有关节其他组织病变, 如滑膜、脂肪垫、软骨下骨以及半月板和韧带等细胞和结构的变化, 其中滑膜病

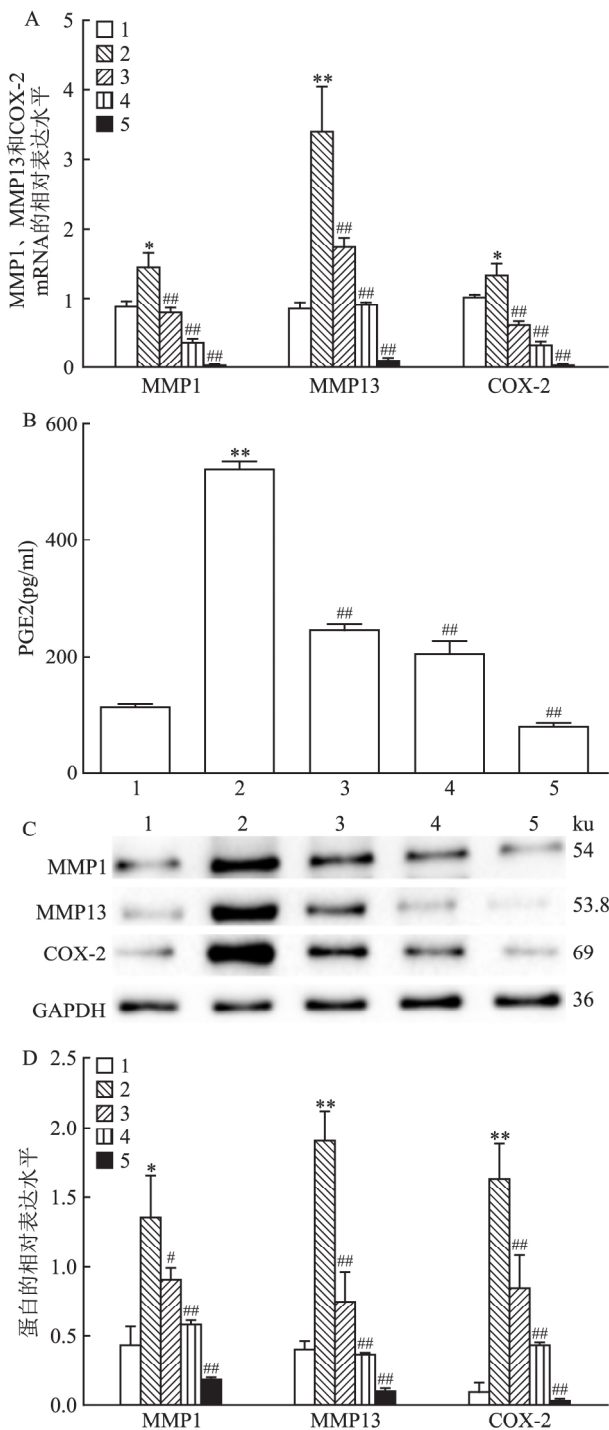


图7 LF对IL-1 β 诱导的FLS中MMPs、COX-2、PGE2在基因和蛋白水平表达的影响

A: 各组细胞中MMP1、MMP13、COX-2基因表达的情况; B: 各组细胞PGE2表达的情况; C: 各组细胞中MMP1、MMP13、COX-2蛋白表达的典型条带图; D: MMP1、MMP13、COX-2蛋白表达灰度值统计图; 1: 空白对照组; 2: IL-1 β 诱导组; 3、4、5: LF(100、200、400 μ g/ml) + IL-1 β (10 ng/ml)组; 与空白对照组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与IL-1 β 诱导组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

变对OA进展起到重要作用^[8]。在与滑膜病变相关的多种炎症介质中,MMP1、MMP13、COX-2以及

PGE2都对滑膜的病变起到重要作用,它们能够促进OA的病变。MMP-1属于MMPs中的胶原酶亚家族,能够降解软骨基质中主要组成成分II型胶原,同MMP1一样,MMP13也属于胶原酶,它又称为胶原酶3,它能够水解I、II型胶原且作用比MMP1更强^[14]。因此滑膜细胞中MMP1和MMP13大量产生对OA关节结构中细胞外基质的损害增加,加速了软骨破坏,进而导致OA病变的加速。炎症细胞因子IL-1 β 能够激活滑膜细胞中MMP-1和MMP-13的产生^[15]。此外,IL-1 β 也能诱导滑膜细胞中环氧化酶的合成来促进一氧化氮、PGE2的分泌,而PGE2的合成受COX-2的影响。PGE2是一种多效性炎症介质^[16],它能够增加MMPs和其他分解代谢物质的产生进而影响关节组织结构和功能。因此它们能够作为OA治疗的靶点。

乳铁蛋白作为一种多效性分子,主要存在于牛奶、唾液、眼泪、支气管和肠分泌物以及嗜中性粒细胞颗粒中且在炎症的情况下明显升高^[17]。目前,已经在多种组织和细胞中研究它的抗菌、抗炎和免疫调节活性^[18]。Togawa et al^[19]研究发现LF能够抑制结肠炎中IL-1 β 的产生。本研究表明LF在人滑膜中的生物学效应能够抑制IL-1 β 诱导滑膜细胞中多种基质降解酶以及炎症介质的产生。OA滑膜细胞在炎症细胞因子(如IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等)作用下上调MMPs(如MMP-1、MMP-13)。MMPs能够促进关节胶原降解^[23],导致OA软骨的病变。本研究还表明,LF能够对人OA滑膜起到有效的抗炎作用。LF对OA滑膜被炎症细胞因子刺激的抗炎能力揭示了其在预防和治疗滑膜炎的潜力。在OA滑膜成纤维细胞中IL-1 β 通过上调COX-2表达来诱导PGE2的产生从而在OA发病机制中起关键作用^[8]。PGE2能够增加MMPs和其他分解代谢物质的产生,导致软骨降解、基质合成的抑制和软骨细胞凋亡。因此,如果能够降低OA滑膜细胞中COX-2和PGE2的产生,那么这可能改善OA的症状。Rasheed et al^[24]发现LF能够抑制OA软骨细胞中COX-2和PGE2的产生。在OA滑膜细胞中,本研究表明LF也能够抑制IL-1 β 诱导OA滑膜细胞中促炎介质COX-2和PGE2的产生而且呈剂量依赖性。综上所述,LF对IL-1 β 诱导人OA滑膜细胞产生的炎症介质所导致的分解代谢和致炎作用具有明显的抑制作用。因此,LF可能对OA具有保护作用,它可能成为预防或治疗退行性关节炎的调节分子,但是具体的作用机制仍

需要进一步研究。

参考文献

- [1] 陈文晓,单方军,金红婷,等. 基质金属蛋白酶-13的测定在骨关节炎中作用的研究进展 [J]. 中国骨伤,2014,27(7):617-20.
- [2] Chang J, Liao Z, Lu M, et al. Systemic and local adipose tissue in knee osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage,2018,26(7):864-71.
- [3] Moasheri A, Raymann M P, Gualillo O, et al. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. Nat Rev Rheumatol,2017,13(5):302-11.
- [4] Rollin R, Marco F, Jover J A, et al. Early lymphocyte activation in the synovial microenvironment in patients with osteoarthritis: comparison with rheumatoid arthritis patients and healthy controls [J]. Rheumatol Int,2008,28(8):757-64.
- [5] Kitanaka T, Nakano R, Kitanaka N, et al. JNK activation is essential for activation of MEK/ERK signaling in IL-1 β -induced COX-2 expression in synovial fibroblasts [J]. Sci Rep,2017,7:39914.
- [6] Fu Y, Lei J, Zhuang Y, et al. Overexpression of HMGB1 A-box reduced IL-1 β -induced MMP expression and the production of inflammatory mediators in human chondrocytes [J]. Exp Cell Res,2016,349(1):184-90.
- [7] Hao L, Shan Q, Wei J, et al. Lactoferrin: major physiological functions and applications [J]. Curr Protein Pept Sci,2019,20(2):139-44.
- [8] 肖楚吟,潘云峰,郭兴华,等. 滑膜成纤维细胞的原代培养及生物特性 [J]. 中国医学工程,2010,18(2):1-4.
- [9] MacFarlane L A, Yang H, Collins J E, et al. Relationship between patient-reported swelling and MRI-defined effusion-synovitis in patients with meniscus tears and knee osteoarthritis [J]. Arthritis Care Res(Hoboken) ,2019,71(3):385-9.
- [10] Van Doren S R. Matrix metalloproteinase interactions with collagen and elastin [J]. Matrix Biol,2015,44-46:224-31.
- [11] Kawahara K, Hohjoh H, Inazumi T, et al. Prostaglandin E2-induced inflammation: relevance of prostaglandin E receptors [J]. Biochim Biophys Acta,2015,1851(4):414-21.
- [12] Togawa J, Nagase H, Tanaka K, et al. Oral administration of lactoferrin reduces colitis in rats *via* modulation of the immune system and correction of cytokine imbalance [J]. J Gastroenterol Hepatol,2002,17(12):1291-8.
- [13] Zeng G Q, Chen A B, Li W, et al. High MMP-1, MMP-2, and MMP-9 protein levels in osteoarthritis [J]. Genet Mol Res,2015,14(4):14811-22.
- [14] Rasheed N, Alghasham A, Rasheed Z, et al. Lactoferrin from camelus dromedarius inhibits nuclear transcription factor-kappa B activation, cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in stimulated human chondrocytes [J]. Pharmacognosy Res,2016,8(2):135-41.

Effects of lactoferrin on the production of MMPs, COX-2 and PGE2 in human osteoarthritis synovial fibroblasts induced by IL-1 β

Cui Guanjin¹, Cheng Chao², Shan Wenshan¹, et al

(¹Dept of Joint Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

²Dept of Orthopaedics, The Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032)

Abstract Objective To investigate the effects of lactoferrin(LF) on interleukin-1 β (IL-1 β) -induced osteoarthritis(OA) synovial fibroblast matrix metalloproteinases(MMPs) and cyclooxygenase-2(COX-2) , prostaglandin E2(PGE2) . **Methods** Human OA synovial fibroblasts were isolated and cultured, and cells of 3 to 4 passages were used for experiments, and cell immunofluorescence technique was used to identify the cell properties. CCK8 method was used to detect different concentrations of lactoferrin on OA synovial fibroblasts. The effects of lactoferrin on the expression of MMPs and COX-2 in human OA synovial fibroblasts induced by IL-1 β were detected by real-time quantitative PCR(RT-PCR) and Western blot. The effect of PGE2 expression was measured by ELISA. **Results** The results of CCK8 showed that LF had no significant effect on synovial fibroblast activity within a certain concentration range, and the difference was not statistically significant. The results of RT-PCR, Western blot and ELISA indicated that LF inhibited the production of MMPs, COX-2 and PGE2 in human OA synovial fibroblasts induced by IL-1 β . **Conclusion** LF can inhibit IL-1 β -induced human OA synovial fiber formation. The expression of MMPs, COX-2 and PGE2 in cells has a protective effect on OA.

Key words Lactoferrin; IL-1 β ; osteoarthritis; synovial; matrix metalloproteinases; cyclooxygenase-2; prostaglandin E2