

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 03. 016

论著 · 临床

膝关节骨性关节炎患者关节液中 miR-34a-5p、miR-149-5p 表达水平及临床意义

王皓 涂峰 赵文斌 张麟

基金项目: 湖北省自然科学基金面上项目(2018cfc832)

作者单位: 430022 武汉市第一医院骨科

通信作者: 王皓 ,E-mail: 506352714@qq.com

【摘要】 目的 分析膝关节骨性关节炎(KOA)患者关节液中 miR-34a-5p、miR-149-5p 的表达及其临床意义。方法 收集 2020 年 1 月—2022 年 6 月武汉市第一医院骨科就诊的 KOA 患者 90 例的临床资料,按 X 线片 Kellgren-Lawrence(KL)标准分级为轻度 KOA 组(1~2 级患者)和重度 KOA 组(3~4 级患者),各 45 例,另选取同期医院健康体检者 45 例作为健康对照组。利用 qRT-PCR 检测各组关节液中 miR-34a-5p、miR-149-5p 的表达量,通过 ELISA 法检测各组关节液中 IL-1 β 的表达量,Spearman 分析关节液中 miR-34a-5p、miR-149-5p 表达水平与 IL-1 β 、KL 分级的相关性,受试者工作特征曲线(ROC)分析关节液中 miR-34a-5p、miR-149-5p 表达对 KOA 严重程度的诊断价值。结果 膝关节液中 miR-34a-5p、IL-1 β 表达水平比较,重度 KOA 组 > 轻度 KOA 组 > 健康对照组($F/P = 19.21 / < 0.001$ 、 $14.86 / < 0.001$); 膝关节液中 miR-149-5p 表达水平比较,重度 KOA 组 < 轻度 KOA 组 < 健康对照组($F/P = 63.81 / < 0.001$)。Spearman 相关性分析显示,miR-34a-5p 表达水平与 IL-1 β 、KL 分级呈显著正相关($r/P = 0.835 / < 0.001$ 、 $0.835 / < 0.001$),miR-149-5p 的表达水平与 IL-1 β 、KL 分级呈显著负相关($r/P = -0.828 / < 0.001$ 、 $-0.943 / < 0.001$)。ROC 曲线分析显示,miR-34a-5p、miR-149-5p 及二者联合预测 KOA 严重程度的曲线下面积分别为 0.902、0.850、0.976,二者联合预测 KOA 严重程度的价值高于单项指标($Z/P = 240.70 / 0.046$ 、 $224.13 / 0.005$)。结论 KOA 患者关节液中 miR-34a-5p、miR-149-5p 的表达异常,且与 KOA 的临床分级和 IL-1 β 显著相关,可作为诊断和监测 KOA 疾病活动的潜在标志物。

【关键词】 膝关节骨性关节炎; 微小 RNA-34a-5p; 微小 RNA-149-5p; 关节液**【中图分类号】** R684.3 **【文献标识码】** A

Expression level and clinical significance of miR-34a-5p and miR-149-5p in joint fluid of patients with knee osteoarthritis Wang Hao , Tu Feng , Zhao Wenbin , Zhang Lin. Department of Orthopedics , Wuhan First Hospital , Hubei Province , Wuhan 430022 , China

Corresponding author: Wang Hao , E-mail: 506352714@qq.com

Funding program: General Project of Hubei Natural Science Foundation (2018cfc832)

【Abstract】 Objective To analyze the expression and clinical significance of miR-34a-5p and miR-149-5p in joint fluid of patients with knee osteoarthritis (KOA). **Methods** The clinical data of 90 KOA patients from the Orthopedics Department of Wuhan First Hospital from January 2020 to June 2022 were collected. According to the Kellgren-Lawrence (KL) standard grading of X-ray film, 45 patients were divided into mild KOA group (grade 1-2 patients) and severe KOA group (grade 3-4 patients). In addition, 45 patients with physical examination in the same period were selected as the control group. The expression of miR-34a-5p and miR-149-5p in joint fluid of each group was detected by qRT-PCR, and the amount of expression IL-1 β in joint fluid of each group was detected by ELISA. Spearman analyzed the correlation between expression level of miR-34a-5p, miR-149-5p and IL-1 β in joint fluid, KL grading. The diagnostic value of the expression of miR-34a-5p and miR-149-5p in the joint fluid for the severity of KOA was analyzed by the working characteristic curve (ROC) of subjects. **Results** MiR-34a-5p, IL-1 in knee joint fluid β Comparison of expression level, severe KOA group > mild KOA group > control group ($F/P = 19.21 / < 0.001$, $14.86 / < 0.001$). Compared with the expression level of miR-149-5p in knee joint fluid, severe KOA group < mild KOA group < control group ($F/P = 63.81 / < 0.001$). Spearman correlation analysis showed that the expression level of miR-34a-5p and IL-1 β , KL grading showed significant positive correlation ($r/P = 0.835 / < 0.001$, 0.

835/ <0.001), and the expression level of miR-149-5p was correlated with IL-1 β , KL grading showed significant negative correlation ($r/P = -0.828/ <0.001 , $-0.943/ <0.001). The ROC curve analysis showed that the area under the curve of miR-34a-5p, miR-149-5p and their combined prediction of KOA severity were 0.902, 0.850 and 0.976, respectively. The value of their combined prediction of KOA severity was higher than the single index ($Z/P = 240.70/0.046224.13/0.005$).$$

Conclusion The expression of miR-34a-5p and miR-149-5p in the joint fluid of KOA patients is abnormal, and is significantly related to the clinical grade and laboratory indicators of KOA, which can be used as a potential marker for diagnosis and monitoring of KOA disease activity.

【Key words】 Knee osteoarthritis; miR-34a-5p; miR-149-5p; Synovial fluid

膝关节骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种常见于中老年人的退行性疾病,其发病率和严重程度在世界范围内逐年增加^[1-2]。KOA 早期发病隐匿,临床症状不典型,晚期再生能力极为有限,且这种退行性疾病不可逆转,严重威胁着人们的健康^[3-4]。因此,探索 KOA 敏感的诊断标志物,对于 KOA 的有效防治尤为重要。已有研究显示,IL-1 β 异常增高是影响 KOA 患者预后不良的独立危险因素^[5]。近年来,研究发现异常表达的 miRNAs 在多种炎症反应性疾病包括关节炎的发生发展中发挥重要作用,被认为是预测和诊断该类疾病的一种新的潜在生物标志物^[6-8]。最新研究发现,miR-149-5p、miR-34a-5p 与骨关节炎和类风湿性关节炎的进程密切相关^[8-10]。然而,关于 miR-34a-5p、miR-149-5p 在 KOA 患者关节液中的表达情况及潜在临床意义,尚未见相关研究报道。本研究旨在探讨 KOA 患者关节液中 miR-34a-5p、miR-149-5p 的表达及与临床和实验室指标的相关性,为 KOA 发病机制研究和临床诊断提供新思路,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2020 年 1 月—2022 年 6 月于武汉市第一医院骨科就诊的 KOA 患者 90 例的临床资料,男 48 例,女 42 例,年龄 41~76(56.77 \pm 8.95)岁。按 X 线片 Kellgren-Lawrence(KL)标准分级^[3]分为轻度 KOA 组(1~2 级)和重度 KOA 组(3~4 级),各 45 例。同期选取医院膝关节无损伤健康体检者 45 例为健康对照组,男 20 例,女 25 例,年龄 20~73(46.49 \pm 13.78)岁。本研究通过医院伦理委员会审批(201902315WHF),入院者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 纳入标准:KOA 患者均符合“骨关节炎诊治指南”诊断标准^[11]。排除标准:临床资料欠缺者;长期服用激素者;既往有膝关节外伤手术史者;妊娠期及哺乳期妇女。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 qRT-PCR 检测关节液中 miR-34a-5p 和 miR-149-5p 水平:所有研究对象入组后抽取其膝关节液

2 ml 并置于 10 ml 无菌离心管中,离心后吸取上清液分装于 EP 管中,保存于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱中待测。按照 MiniBEST Universal RNA Extraction Kit 试剂盒(Takara 公司)说明书,以 Trizol 法从关节液上清样本中提取总 RNA,并通过分光光度计(NanoDrop-1000)评估 RNA 的纯度。使用 PrimeScript RT Master Mix 试剂盒(Takara 公司),取膝关节液 100 μ l 提取总 RNA,于 37 $^{\circ}$ C 反转录 15 min,随后 85 $^{\circ}$ C 失活反转录酶 5 s,得到 cDNA 模板。选择 U6 作为内参,将生工生物工程(上海)有限公司设计并合成的 miR-34a-5p 和 miR-149-5p 引物分别配入 qRT-PCR 反应体系,95 $^{\circ}$ C 30 s 进行预变性,随后进行 40 个循环扩增(95 $^{\circ}$ C 5 s,60 $^{\circ}$ C 30 s)。结束后确认扩增曲线和溶解曲线,并制作标准曲线,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 2 种 miRNA 的相对表达量。

1.3.2 关节液中 IL-1 β 水平检测:采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,将 Human IL-1 β ELISA Kit 试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司)中标准品及各试剂提前置于室温下平衡 20 min。稀释标准品,并倍比稀释 6 个标准品浓度。向 IL-1 β 抗体预先包被的孔板中分别加入各浓度标准品及关节液上清,室温孵育 2 h。洗涤 3 次后,加入 HRP 标记的二抗 100 μ l,室温孵育 30 min。再次洗涤 3 次,并分别加入 TMB 液 100 μ l,避光孵育 15 min 后,加入终止液 50 μ l。分光光度计测定 450 nm 吸光度值。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析及 Turkey 法多重比较各组间差异;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;Spearman 分析关节液中 miR-34a-5p、miR-149-5p 表达水平与 IL-1 β 、KL 分级的相关性;受试者工作特征曲线(ROC)分析关节液中 miR-34a-5p、miR-149-5p 表达对 KOA 严重程度的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组临床资料比较 重度 KOA 组年龄、合并症比例高于健康对照组和轻度 KOA 亚组($P < 0.01$),而

健康对照组与轻度 KOA 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) ;有基础疾病比例重度 KOA 组 > 轻度 KOA 组 > 健康对照组 ($P < 0.01$) ;重度 KOA 组病程长于轻度 KOA 组 ($P < 0.01$) 。3 组性别、BMI 和家族史比较 ,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) ,见表 1。

2.2 3 组关节液中 miR-34a-5p 和 miR-149-5p 水平比较 关节液中 miR-34a-5p 表达水平比较 ,重度 KOA 组 > 轻度 KOA 组 > 健康对照组 ,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$) ;关节液中 miR-149-5p 表达水平比较 ,重度 KOA 组 < 轻度 KOA 组 < 健康对照组 ,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$) ,见表 2。

表 2 3 组关节液中 miR-34a-5p、miR-149-5p 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of expression levels of miR-34a-5p and miR-149-5p in joint fluid of three groups

项目	例数	miR-34a-5p	miR-149-5p
健康对照组	45	1.024 ± 0.069	1.045 ± 0.079
轻度 KOA 组	45	2.455 ± 0.229	0.593 ± 0.052
重度 KOA 组	45	3.903 ± 0.217	0.006 ± 0.002
F/P 值		19.21 / <0.001	63.81 / <0.001

2.3 3 组关节液中 IL-1 β 水平比较 健康对照组膝关节液中 IL-1 β 水平为 (41.38 ± 19.28) ng/L ,轻度 KOA 组 (117.30 ± 36.55) ng/L ,重度 KOA 组 (200.20 ± 50.63) ng/L 3 组比较 ,重度 KOA 组 > 轻度 KOA 组 > 健康对照组 ($F/P = 14.86 / <0.001$) 。

2.4 关节液中 miR-34a-5p、miR-149-5p 水平与 IL-1 β 、KL 分级的相关性 KOA 患者关节液中 miR-34a-5p 的表达水平与 IL-1 β 、KL 分级均呈显著正相关 ($r/P = 0.835 / <0.001$, $0.835 / <0.001$) ;miR-149-5p 的表达量与 IL-1 β 、KL 分级均呈显著负相关 ($r = -0.828 / <0.001$, $-0.943 / <0.001$) 。

2.5 关节液中 miR-34a-5p、miR-149-5p 表达预测 KOA 严重程度的价值 绘制 ROC 曲线结果显示 ,关节液中 miR-34a-5p、miR-149-5p 及二者联合预测 KOA

严重程度的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.902、0.850、0.976 ,两者联合预测 KOA 严重程度的价值高于单项指标 ($Z/P = 240.70 / 0.046$, $224.13 / 0.005$) ,见图 1、表 3。

表 3 关节液中 miR-34a-5p、miR-149-5p 表达对 KOA 严重程度诊断价值比较

Tab. 3 Comparison of the diagnostic value of miR-34a-5p and miR-149-5p expression in joint fluid for the severity of KOA

变量	Cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
miR-34a-5p	>3.153	0.902	0.836 ~ 0.967	1.000	0.778	0.778
miR-149-5p	<0.010	0.850	0.757 ~ 0.944	0.778	0.978	0.756
二者联合		0.976	0.953 ~ 0.999	0.922	0.989	0.903

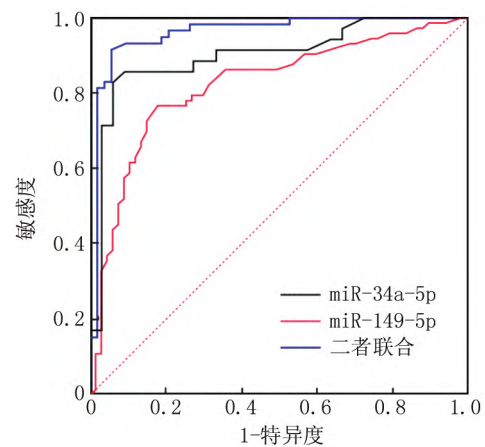


图 1 关节液中 miR-34a-5p、miR-149-5p 表达水平用于预测 KOA 严重程度的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve for predicting the severity of KOA by the expression levels of miR-34a-5p and miR-149-5p in synovial fluid

3 讨论

KOA 是发生在膝关节最常见的慢性肌肉骨骼退行性疾病 ,常表现为软骨结构及软骨下骨质层的降解—合成平衡被破坏^[10]。进行性软骨退化、关节间隙

表 1 3 组临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data of three groups

项目	健康对照组 (n = 45)	轻度 KOA 组 (n = 45)	重度 KOA 组 (n = 45)	χ^2 / F 值	P 值
男/女 (例)	20/25	22/23	26/19	0.530	0.643
年龄 ($\bar{x} \pm s$ 岁)	46.49 ± 13.78	49.64 ± 5.53	63.89 ± 5.25 ^{ab}	1.256	0.064
BMI ($\bar{x} \pm s$ kg/m ²)	22.89 ± 1.93	22.94 ± 2.15	22.81 ± 2.02	0.158	0.987
基础疾病 [例 (%)]	0	10 (22.22) ^a	20 (44.44) ^{ab}	25.714	<0.001
合并症 [例 (%)]	0	1 (2.22)	10 (22.22) ^{ab}	18.013	<0.001
家族史 [例 (%)]	0	2 (4.44)	3 (6.67)	0.437	0.083
病程 ($\bar{x} \pm s$ 月)	—	8.64 ± 4.82	25.64 ± 8.85	5.596	<0.001

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与轻度 KOA 组比较,^b $P < 0.05$ 。

变窄和骨赘等骨质变化将导致疼痛和过早运动障碍^[12]。目前, KOA 的诊断基于疼痛、活动功能障碍等临床特征和磁共振成像。然而, 这些方法都缺乏敏感性, 对于发现软骨变化的早期阶段价值有限。因此, 迫切需要新的诊断生物标志物, 通过早期检测识别出有进展性 KOA 风险的患者^[13]。

MicroRNA (miRNAs) 是短的、非编码 RNA, 其长度约 22 个核苷酸。它们通过与特定靶基因 3' 非翻译区 (UTR) 互补核苷酸序列配对, 调节转录后基因表达, 并在正常细胞功能和许多疾病中起着重要的调节作用^[14]。miRNAs 可以在体液中检测到, 且对 RNA 酶活性稳定, 有望成为临床应用的合适靶点^[6]。新近研究表明, miRNAs 可能参与骨疾病和自身免疫疾病的病理过程^[15]。OA 中有多种 miRNAs 水平发生变化, 具有作为新的生物标志物来预测和诊断 OA 的潜力^[16-17]。何孝亮等^[18]的研究发现, 全身型幼年特发性关节炎患儿外周血单个核细胞 (PBMCs) 中 miR-146a 表达与血清铁蛋白、血小板、红细胞沉降率、C 反应蛋白及血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 表达水平均呈正相关。Cao 等^[19]证实, miR-214-3p 在炎性软骨细胞和 OA 软骨中下调, 可能成为 OA 治疗的新靶点。Hu 等^[20]发现 miR-365 能够促进软骨细胞分化和加重炎症反应, 表明 miR-365 可能在 OA 发生发展中起重要作用, 可能成为 OA 诊断的生物标志物。此外, 黄炜等^[9]发现 miR-149-5p 在骨关节炎小鼠软骨细胞中低表达; Zhang 等^[10]发现 miR-34a-5p 表达水平与类风湿性关节炎进程密切相关。但关于 miR-34a-5p、miR-149-5p 与炎症因子表达及 KOA 严重程度相关性却很少报道。本研究发现, 随着 KOA 病情进展, 患者膝关节液中 miR-34a-5p 表达水平与 KL 分级呈正相关; 而 miR-149-5p 表达水平与 KL 分级呈负相关。ROC 分析进一步显示, 关节液中 miR-34a-5p、miR-149-5p 对 KOA 严重程度均具有一定的预测价值, 然而, 前者特异度较低 (0.778), 后者敏感度较低 (0.778), 单独使用易导致漏诊误诊的发生。本研究联合 miR-34a-5p 和 miR-149-5p 预测 KOA 严重程度, 结果显示, 其 AUC 高达 0.976 (95% CI 0.953 ~ 0.999), 高于 miR-34a-5p、miR-149-5p 单独预测, 具有极高的预测价值。

新近研究表明, IL-1 β 在 KOA 外周血中呈高表达并在 KOA 发生发展中起重要作用, 是评估 KOA 患者病情进展及预后状态的有效指标^[21]。抑制 miR-34a-5p 可显著抑制香烟诱导的 IL-1 β 生成, 而 NF- κ B 信号通路在其中起关键作用^[22]。miR-149-5p 可通过调控 Notch2 而缓解缺血再灌注引起的神经细胞 IL-1 β 的释

放^[23]。Wen 等^[24]在体外实验中发现血管紧张肽原可通过抑制 miR-149-5p 表达, 经 JAK2/STAT3 通路而促进软骨细胞 IL-1 β 的释放。本研究中, KOA 关节液中 IL-1 β 与 miR-34a-5p 的表达量呈正相关, 而与 miR-149-5p 表达量呈负相关。这提示 miR-34a-5p、miR-149-5p 可能通过调控 IL-1 β 释放进而影响 KOA 进程。

综上所述, miR-34a-5p、miR-149-5p 与 KOA 患者临床分级和实验室指标显著相关, 其表达水平可作为监测 KOA 疾病活动的潜在有效指标, 可为 KOA 提供新的诊断标志物。然而, 本研究样本量较小, 后续仍需更大样本量的临床研究, 以进一步证实本研究结论的科学性; 同时, 关于 miR-34a-5p、miR-149-5p 调控 IL-1 β 的分子作用机制, 也有待进一步研究阐明。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王皓: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 涂峰: 分析试验数据, 进行统计学分析; 赵文斌: 资料搜集整理, 论文审核; 张麟: 课题设计, 论文修改

参考文献

- Quicke JG, Conaghan PG, Corp N, et al. Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30 (2): 196-206. DOI: 10.1016/j.joca.2021.10.003.
- Jiang Y. Osteoarthritis year in review 2021: biology [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30 (2): 207-215. DOI: 10.1016/j.joca.2022.09.003.
- Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A Review [J]. *Jama*, 2021, 325 (6): 568-578. DOI: 10.1001/jama.2020.22171.
- Chen L, Yu Y. Exercise and osteoarthritis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1228: 219-231. DOI: 10.1007/978-981-15-4792-1_15.
- 郭健, 邢乾龙, 胡滨, 等. IL-1 β 、IL-1 和 MMP-13 在膝关节炎性关节中的表达及临床意义 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14 (8): 1363-1366. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2022.08.025.
- Guo J, Xing QL, Hu B, et al. Expression and clinical significance of IL-1 β , IL-1, MMP-13 in knee osteoarthritis [J]. *Journal of Molecular Diagnosis and Therapy*, 2022, 14 (8): 1363-1366. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2022.08.025.
- 唐德平, 邢梦洁, 宋文涛, 等. microRNA 治疗在癌症及其他疾病中的研究进展 [J]. *中国生物工程杂志*, 2021, 41 (11): 568-578. DOI: 10.13523/j.cb.2106023.
- Tang DP, Xing MJ, Song WT, et al. Advance of microRNA therapeutics in cancer and other diseases [J]. *China Biotechnology*, 2021, 41 (11): 568-578. DOI: 10.13523/j.cb.2106023.
- 周林, 刘晓莉, 李玉武, 等. 血清外泌体来源的 miRNAs 在多发性骨髓瘤中的临床研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30 (5): 1490-1495. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2022.05.028.
- Zhou L, Liu XL, Li YW, et al. Clinical study of miRNAs derived from serum exosomes in multiple myeloma [J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2022, 30 (5): 1490-1495. DOI: 10.19746/j.cnki.

- issn1009-2137. 2022. 05. 028.
- [8] Yang Y ,Fu X ,Qu W ,et al. MiRGOFS: A GO-based functional similarity measurement for miRNAs , with applications to the prediction of miRNA subcellular localization and miRNA-disease association [J]. *Bioinformatics* 2018 ,34 (20) : 3547-3556. DOI: 10. 1093/bioinformatics/bty343.
- [9] 黄炜 贺媛 张卫涛. lncRNA SNHG14 靶向 miR-149-5p 调控 MIA 诱导的骨关节炎模型细胞损伤 [J]. *河北医药* 2022 44(5) : 645-649. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-7386. 2022. 05. 001.
Huang W ,He Y ,Zhang WT. LncRNA SNHG14 targeting miR-149-5p to regulate MIA-induced cell injury in osteoarthritis models [J]. *Hebei Medical Journal* 2022 44(5) : 645-649. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-7386. 2022. 05. 001.
- [10] Zhang M ,Lu N ,Guo XY ,et al. Influences of the lncRNA TUG1-miRNA-34a-5p network on fibroblast-like synoviocytes (FLSs) dysfunction in rheumatoid arthritis through targeting the lactate dehydrogenase A (LDHA) [J]. *J Clin Lab Anal* ,2021 ,35 (9) : e23969. DOI: 10. 1002/jcla. 23969.
- [11] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版) [J]. *中华骨科杂志* 2007 27(10) : 793-796. DOI: 10. 3760/j. issn: 0253-2352. 2007. 10. 016.
Chinese Journal of Orthopaedics. Guidelines for diagnosis and treatment of osteoarthritis (2007 edition) [J]. *Chinese Journal of Orthopaedics* ,2007 ,27 (10) : 793-796. DOI: 10. 3760/j. issn: 0253-2352. 2007. 10. 016.
- [12] 黄铭汝 陈俊 陈世益,等. 膝关节骨性关节炎运动疗法研究进展 [J]. *中国运动医学杂志* 2022 41(4) : 320-329. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-6710. 2022. 04. 010.
Huang MR ,Chen J ,Chen SY ,et al. Research progress of exercise therapy for knee osteoarthritis [J]. *Chinese Journal of Sports Medicine* 2022 ,41 (4) : 320-329. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-6710. 2022. 04. 010.
- [13] 刘芬之 郭珈宜 李峰,等. 独活寄生汤辨证治疗膝关节骨性关节炎的临床效果及对血清和关节腔液相关炎症细胞因子的影响 [J]. *中华中医药学刊* 2020 ,38 (9) : 75-76. DOI: 10. 13193/j. issn. 1673-7717. 2020. 09. 020.
Liu FZ ,Guo JY ,Li F ,et al. Clinical effect of Duhuo Jisheng decoction on osteoarthritis of knee joint and its effect on serum and joint cavity fluid-related inflammatory cytokines [J]. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine* ,2020 ,38 (9) : 75-76. DOI: 10. 13193/j. issn. 1673-7717. 2020. 09. 020
- [14] Xie F ,Liu YL ,Chen XY ,et al. Role of microRNA , lncRNA , and exosomes in the progression of osteoarthritis: A review of recent literature [J]. *Orthop Surg* ,2020 ,12 (3) : 708-716. DOI: 10. 1111/os. 12690.
- [15] Zhang XY ,Wan QQ ,Jin XY ,et al. Fall efficacy and influencing factors among Chinese community-dwelling elders with kneeosteoarthritis [J]. *Int J Nurs Pract* 2016 22(30) : 275-283. DOI: 10. 1111/ijn. 12423.
- [16] Papathanasiou I ,Trachana V ,Mourmoura E ,et al. DNA methylation regulates miR-140-5p and miR-146a expression in osteoarthritis [J]. *Life Sci* 2019 228: 274-284. DOI: 10. 1016/j. lfs. 2019. 05. 018.
- [17] Wang J ,Chen L ,Jin S ,et al. Altered expression of microRNA-98 in IL-1 β -induced cartilage degradation and its role in chondrocyte apoptosis [J]. *Mol Med Rep* ,2017 ,16 (3) : 3208-3216. DOI: 10. 3892/mmr. 2018. 8794.
- [18] 何孝亮 陈雨青 林宏华,等. miR-146a 在全身型幼年特发性关节炎患儿外周血单个核细胞中的表达及其临床意义 [J]. *中华实用儿科临床杂志* ,2022 ,37 (13) : 988-991. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20210726-00881
He XL ,Chen YQ ,Lin HH ,et al. Expression of miR-146a in peripheral blood mononuclear cells of children with systemic-type juvenile idiopathic arthritis and its clinical significance [J]. *The Chinese Clinical Journal of Practical Pediatrics* 2022 37(13) : 988-991. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20210726-00881.
- [19] Cao Y ,Tang S ,Nie X ,et al. Decreased miR-214-3p activates NF- κ B pathway and aggravates osteoarthritis progression [J]. *EBioMedicine* , 2021 65: 103283. DOI: 10. 1016/j. ebiom. 2021. 103283.
- [20] Hu N ,Gao Y ,Jayasuriya CT ,et al. Chondrogenic induction of human osteoarthritic cartilage-derived mesenchymal stem cells activates mineralization and hypertrophic and osteogenic gene expression through a mechanomiR [J]. *Arthritis Res Ther* ,2019 ,21 (1) : 167. DOI: 10. 1186/ s13075-019-1949-0.
- [21] 柴芳 周祥富 邓黎黎,等. 依托考昔治疗膝骨关节炎疗效及对 NLRP3、骨代谢的影响 [J]. *华南国防医学杂志* ,2019 ,33 (10) : 695-699. DOI: 10. 13730 /j. issn. 1009-2595. 2019. 10. 009.
Chai F ,Zhou XF ,Deng LL ,et al. Clinical effect of Etoricoxib and its impact on NLRP3 and bone metabolism in the treatment of knee osteoarthritis [J]. *South China Journal of National Defense Medicine* , 2019 ,33 (10) : 695-699. DOI: 10. 13730 /j. issn. 1009-2595. 2019. 10. 009.
- [22] Xiao LZ ,Xin NY ,Xiao JL. Chondrogenic induction of human osteoarthritic cartilage-derived mesenchymal stem cells activates mineralization and hypertrophic and osteogenic gene expression through a mechanomiR [J]. *Medicine (Baltimore)* ,2022 ,101 (46) : e31944. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000031944.
- [23] Xiao YW ,Qing BX ,Sha LW. Overexpression of miR-149-5p attenuates cerebral ischemia/reperfusion (I/R) injury by targeting Notch2 [J]. *Neuromolecular Med* ,2022 ,24 (3) : 279-289. DOI: 10. 1007/s12017-021-08685-9.
- [24] Wen JW ,Xing WH ,Tong Z ,et al. AGT ,targeted by miR-149-5p , promotes IL-6-induced inflammatory responses of chondrocytes in osteoarthritis via activating JAK2/STAT3 pathway [J]. *Clin Exp Rheumatol* , 2020 , 38 (6) : 1088-1095. DOI: 10. 1016/j. cyto. 2022. 155805.

(收稿日期: 2022 - 10 - 20)