

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.11.026

膝骨关节炎患者血清 miR-758-3p 和 FBXO3 的表达水平及其临床意义^{*}

刘日富¹, 刘文成¹, 冯晓冰¹, 杨悦¹, 谢昌达¹, 邓振军¹, 信鑫鑫^{2△}

1. 文登整骨烟台医院关节一科, 山东烟台 264000; 2. 山东省济南市第五人民医院骨外科, 山东济南 250022

摘要:目的 探讨膝骨关节炎(KOA)患者血清 miR-758-3p 和 F 盒蛋白 3(FBXO3)的表达水平及其临床意义。方法 选取 2023 年 2 月至 2024 年 3 月文登整骨烟台医院收治的 64 例 KOA 患者纳入 KOA 组,另选取同期在文登整骨烟台医院体检的健康志愿者 47 例作为对照组,采用实时荧光定量聚合酶链反应检测血清 miR-758-3p 表达水平,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 FBXO3 表达水平。采用多因素 Logistic 回归分析 KOA 发生的影响因素;采用 Pearson 相关分析 KOA 患者血清 miR-758-3p 表达水平与 FBXO3 表达水平的关系。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-758-3p、FBXO3 诊断 KOA 的价值。结果 与对照组比较,KOA 组血清 miR-758-3p 表达水平显著下降,FBXO3 表达水平显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。miR-758-3p 表达水平为 I 期>II 期>III 期>IV 期,FBXO3 表达水平为 I 期<II 期<III 期<IV 期,且两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关分析显示,KOA 患者血清 miR-758-3p 表达水平与 FBXO3 表达水平呈负相关($r=-0.460, P=0.017$)。多因素 Logistic 回归分析结果表明,血清 miR-758-3p、FBXO3、运动情况及基础病史均为影响 KOA 发生的因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-758-3p、FBXO3 单项及联合诊断 KOA 的曲线下面积(AUC)分别为 0.681、0.688、0.804。二者联合诊断的 AUC 明显优于血清 miR-758-3p、FBXO3 各自单独诊断的 AUC($Z_{\text{miR-758-3p-二者联合}}=3.054, P=0.002, Z_{\text{FBXO3-二者联合}}=2.262, P=0.024$)。结论 KOA 患者血清 miR-758-3p 表达水平显著低于健康人群,FBXO3 表达水平显著高于健康人群,联合检测血清 miR-758-3p 和 FBXO3 表达水平对诊断 KOA 具有一定的参考意义。

关键词:膝骨关节炎; 微小 RNA-758-3p; F 盒蛋白 3; 受试者工作特征曲线; 诊断

中图法分类号:R684.3;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)11-1580-05

Expression levels of serum miR-758-3p and FBXO3 in patients with knee osteoarthritis and its clinical significance^{*}

LIU Rifu¹, LIU Wencheng¹, FENG Xiaobing¹, YANG Yue¹,
XIE Changda¹, DENG Zhenjun¹, XIN Xinxin^{2△}

1. First Department of Joint Surgery, Wendeng Orthopedic Yantai Hospital, Yantai, Shandong 264000, China; 2. Department of Orthopedic Surgery, the Fifth People's Hospital of Jinan, Jinan, Shandong 250022, China

Abstract: Objective To investigate the expression levels of serum miR-758-3p and F-box protein 3 (FBXO3) in patients with knee osteoarthritis (KOA) and explore their clinical significance. **Methods** A total of 64 patients with KOA admitted to Wendeng Orthopedic Yantai Hospital from February 2023 to March 2024 were enrolled as the KOA group. Meanwhile, 47 healthy volunteers undergoing physical examinations at Wendeng Orthopedic Yantai Hospital during the same period were included as the control group. The expression level of serum miR-758-3p was measured using real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR), and the expression level of FBXO3 was determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Multivariate Logistic regression analysis was performed to identify the influencing factors of KOA. Pearson correlation analysis was used to assess the relationship between serum miR-758-3p and FBXO3 expression levels in patients with KOA. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was conducted to evaluate the diagnostic value of serum miR-758-3p and FBXO3 for KOA. **Results** Serum miR-758-3p level was significantly decreased and FBXO3 level was significantly increased in the KOA group compared with the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). miR-758-3p expression level was highest in Stage I, followed by Stage II, Stage III, and lowest in Stage IV (Stage I > II > III > IV), while FBXO3 expression level

^{*} 基金项目:山东省中医药科技青年项目(2020Q094)。

作者简介:刘日富,男,主治医师,主要从事骨关节疾病与运动医学研究。△ 通信作者, E-mail:806046847@qq.com。

was lowest in Stage I, followed by Stage II, Stage III, and highest in Stage IV (Stage I < II < III < IV), pairwise comparison had statistically significant differences ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the level of serum miR-758-3p was negatively correlated with the expression level of FBXO3 in patients with KOA ($r = -0.460, P = 0.017$). Multivariate Logistic regression analysis revealed that serum miR-758-3p, FBXO3, physical activity and history of underlying diseases were all significant influencing factors for the occurrence of KOA ($P < 0.05$). ROC curve analysis demonstrated that the areas under the curve (AUC) for diagnosing KOA were 0.681 for miR-758-3p, 0.688 for FBXO3, and 0.804 for the combined detection. The AUC of the combined detection was significantly superior to that of miR-758-3p or FBXO3 alone ($Z_{\text{miR-758-3p vs. combined}} = 3.054, P = 0.002; Z_{\text{FBXO3 vs. combined}} = 2.262, P = 0.024$). **Conclusion** The serum expression level of miR-758-3p in patients with KOA is significantly lower than that in healthy individuals, while the expression level of FBXO3 is markedly elevated. Combined detection of serum miR-758-3p and FBXO3 levels has reference value in the clinical diagnosis of KOA.

Key words: knee osteoarthritis; microRNA-758-3p; F-box protein 3; receiver operating characteristic curve; diagnosis

膝骨关节炎(KOA)是一种以关节软骨严重磨损和关节退行性改变为特征的疾病^[1],其症状主要为膝关节疼痛及运动障碍,可对患者工作和生活产生严重影响^[2]。当前阶段的研究对 KOA 的具体分子学机制尚未完全阐明,该病可能是年龄增大、身体肥胖、关节劳损、创伤、先天性关节异常等多种因素综合作用的结果^[3]。目前,还尚未制订针对 KOA 的有效治疗方式,主要通过嘱咐患者在日常工作生活中避免进行大幅度活动以及减少膝关节的负重,达到减缓病理进程的目的。微小 RNA(miRNA)是一种长度在 22 bp 左右的序列高度保守的非编码 RNA。它们通过直接结合相应信使 RNA(mRNA)的非翻译区(3'UTR),负调控特殊靶基因来介导各种细胞活性^[4]。有研究表明,多种 miRNA 在 KOA 中异常表达,说明其在 KOA 发生和发展过程中具有一定作用^[5]。miR-758-3p 作为一种非编码 RNA,参与了多种疾病的发生、发展过程,其通过靶向整合素连接激酶(ILK)来调节自身表达,从而影响机体内炎症反应^[6]。F 盒蛋白 3(FBXO3)是 F-box 蛋白家族的一个成员,作为泛素蛋白连接酶复合物的 4 个亚基之一,在磷酸化依赖性泛素化中起作用^[7]。已有研究证实,FBXO3 可作为 miRNA 靶标基因缓解膝关节损伤,并参与 KOA 病理过程^[8]。为了进一步研究 miR-758-3p 和 FBXO3 在 KOA 诊断中的临床意义,本研究分析了文登整骨烟台医院近年收治的 KOA 患者血清 miR-758-3p、FBXO3 表达水平,并初步明确其在 KOA 诊断和治疗中的临床意义,为 KOA 的早期诊断提供新型分子标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 2 月至 2024 年 3 月文登整骨烟台医院收治的 64 例 KOA 患者纳入 KOA 组。KOA 根据中华医学会骨科学分会关节外科学组等发布的诊断标准^[9]确诊。纳入标准:(1)无并发肿瘤;(2)无自身免疫性疾病;(3)无并发严重心、肝、肾

等炎症性疾病。排除标准:(1)类风湿性关节炎;(2)合并血液系统疾病;(3)合并精神失常或意识模糊;(4)不配合治疗。另外选取同期在文登整骨烟台医院体检的健康志愿者 47 例作为对照组。以 Kellgren-Lawrence 分级标准,将 KOA 患者病理进程分为 I~IV 期,其中 I 期患者 28 例,II 期患者 17 例,III 期患者 11 例,IV 期患者 8 例^[10]。本研究已获得文登整骨烟台医院医学伦理委员会批准[(2023)年研审第 018 号],所有研究对象对研究内容均知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集所有受试者的一般资料,包括性别、年龄、相关基础疾病(高血压、糖尿病、高脂血症)患病信息,根据所有受试者描述自身每周运动时间是否 >150 min 来界定患者运动情况。

1.2.2 血清 miR-758-3p、FBXO3 检测 收集患者入院第 2 日或健康志愿者体检时空腹静脉血 5 mL,4 000 r/min 离心 10 min,收集上层血清,将其置于-80℃环境中贮藏。通过酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 FBXO3 表达水平,FBXO3 ELISA 试剂盒购自艾博抗(上海)贸易有限公司。采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)检测所有受试者血清 miR-758-3p 表达水平,miRcute miRNA 提取分离试剂盒提取总 RNA,将其反转录为互补 DNA(cDNA)后,将 cDNA 保存至-20℃环境中备用。采用内参 U6(正向:5'-ATAGGCGCGC-GAAAAGCC-3';反向:5'-CGGGCAACTGACGCGAGG-3')、miR-758-3p 引物(正向:5'-TTTGTGACCTGGTCCACTAACC-3';反向:5'-TTAGTGACAGGTCAACAAATT-3')及 miRcute miRNA 荧光定量检测试剂盒进行定量 PCR 扩增,反应体系:10.0 μL 2×miR-cute Plus miRNA Premix、0.4 μL 正向引物、0.4 μL 反向引物、1.0 μL cDNA、2.0 μL 50×ROX、6.2 μL 超纯水。反应条件:95℃、15 min,94℃、20 s,60℃、34 s,重复 40 个循环,4℃保温。每份样品进行 3 次生物学平行试验,

使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算的 miR-758-3p 表达量。试剂盒及引物均购自天根生化科技(北京)有限公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件对数据进行处理、分析。文中涉及的计量资料均符合正态分布且方差齐性,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 法,2 组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析 KOA 患者血清 miR-758-3p 表达水平与 FBXO3 表达水平的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 KOA 发生的影

响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-758-3p 和 FBXO3 诊断 KOA 的效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 KOA 组与对照组血清 miR-758-3p 和 FBXO3 水平及一般资料比较 KOA 组血清 miR-758-3p 表达水平低于对照组($P<0.05$),FBXO3 表达水平高于对照组($P<0.05$),2 组研究对象在基础疾病史、运动情况方面比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 KOA 组与对照组 miR-758-3p 和 FBXO3 表达水平及一般临床资料比较($\bar{x}\pm s$ 或 n/n)

组别	<i>n</i>	miR-758-3p	FBXO3 ($\mu\text{g/L}$)	性别 (男/女)	年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m^2)	运动情况(每周运动时间 $>150\text{ min}/$ 每周运动时间 $\leq 150\text{ min}$)	基础疾病史 (有/无)
KOA 组	64	0.76 ± 0.15	5.27 ± 1.04	29/35	62.23 ± 13.85	23.39 ± 2.37	19/45	49/15
对照组	47	0.90 ± 0.13	3.76 ± 0.95	22/25	59.79 ± 15.39	23.61 ± 1.56	36/11	6/41
t/χ^2		5.136	7.837	0.024	0.875	0.544	23.853	44.121
P		<0.001	<0.001	0.876	0.384	0.581	<0.001	<0.001

注: BMI 为体质量指数。

2.2 不同分期 KOA 患者血清 miR-758-3p 和 FBXO3 表达水平比较 不同分期 KOA 患者血清 miR-758-3p 和 FBXO3 表达水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。进一步两两比较结果显示:miR-758-3p 表达水平为 I 期 $>$ II 期 $>$ III 期 $>$ IV 期,FBXO3 表达水平为 I 期 $<$ II 期 $<$ III 期 $<$ IV 期,两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同分期 KOA 患者血清 miR-758-3p 和 FBXO3 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)			
项目	<i>n</i>	miR-758-3p	FBXO3($\mu\text{g/L}$)
I 期	28	0.91 ± 0.09	4.38 ± 0.83
II 期	17	$0.71\pm 0.11^*$	$5.19\pm 1.06^*$
III 期	11	$0.62\pm 0.10^{* \#}$	$6.14\pm 1.24^{* \#}$
IV 期	8	$0.59\pm 0.04^{* \# a}$	$7.35\pm 1.37^{* \# a}$
F		42.64	20.04
P		<0.001	<0.001

注:与 I 期比较, * $P<0.05$;与 II 期比较, # $P<0.05$;与 III 期比较, $^a P<0.05$ 。

2.3 KOA 患者血清 miR-758-3p 表达水平与 FBXO3 表达水平的相关性分析 序列分析结果显示,miR-758-3p 在 FBXO3 上具有结合位点,见图 1。Pearson 相关分析结果显示,KOA 患者血清 miR-758-3p 表达水平与 FBXO3 表达水平呈负相关($r=-0.460, P=0.017$)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 KOA 发生的影响因素 以是否患 KOA 为因变量(否 $=0$,是 $=1$),选取 2.1 中差异有统计学意义的变量,如血清 miR-758-3p(原值录入)、FBXO3(原值录入)、运动情况(每周运动

时间 $>150\text{ min}=0$,每周运动时间 $\leq 150\text{ min}=1$)及基础疾病史(无 $=0$,有 $=1$)作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 miR-758-3p、FBXO3、运动情况及基础疾病史均为影响 KOA 发生的因素($P<0.05$)。见表 3。

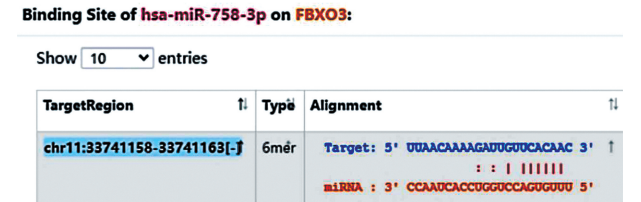


图 1 miR-758-3p 在 FBXO3 上的结合位点

表 3 多因素 Logistic 回归分析影响 KOA 发生的因素						
项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
miR-758-3p	-0.365	0.157	5.413	0.020	0.694	0.510~0.944
FBXO3	1.152	0.486	5.623	0.018	3.166	1.221~8.207
运动情况	0.962	0.296	10.563	0.001	2.617	1.465~4.675
基础疾病史	1.016	0.295	11.861	<0.001	2.762	1.549~4.924

2.5 血清 miR-758-3p 和 FBXO3 对 KOA 的诊断效能分析 以是否患 KOA 为状态变量(否 $=0$,是 $=1$),血清 miR-758-3p 和 FBXO3 水平为检验变量进行 ROC 曲线分析。结果发现,血清 miR-758-3p 和 FBXO3 单独及二者联合诊断 KOA 的曲线下面积(AUC)分别为 0.681、0.688、0.804。二者联合检测的 AUC 明显大于血清 miR-758-3p、FBXO3 单独检测的 AUC ($Z_{\text{miR-758-3p-二者联合}}=3.054, P=0.002, Z_{\text{FBXO3-二者联合}}=2.262, P=0.024$)。见表 4、图 3。

表 4 血清 miR-758-3p、FBXO3 对 KOA 的诊断效能分析

项目	AUC	AUC 的 95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
miR-758-3p	0.681	0.586~0.766	0.86	93.75	42.55	0.363	<0.05
FBXO3	0.688	0.593~0.773	4.15 μg/L	75.00	57.45	0.325	<0.05
二者联合	0.804	0.717~0.873	—	71.87	85.11	0.570	<0.05

注：—表示无数据。

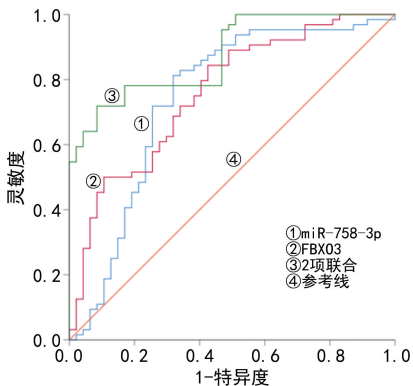


图 3 血清 miR-758-3p、FBXO3 单独及联合诊断 KOA 的 ROC 曲线

3 讨 论

KOA 是一种较为常见的慢性退行性疾病，其发病群体主要为中老年人群。由于中老年人身体代谢水平及身体功能下降，对于营养物质吸收及转化的效率均会有一定程度降低，进而导致机体无法完成对钙、维生素 D 等必需元素的有效摄入，从而增加 KOA 的发生率^[11]。学者们已经清晰地认识到 KOA 是一种由多因素共同作用的长期、慢性疾病。其发病原因包括体内骨骼钙元素流失、肥胖、遗传因素等^[12]。已有报道指出，骨质疏松症和 KOA 发病相关^[13]。有多项研究已经证明了 miRNA 参与机体内多种疾病的发生和发展过程，特别是近年来发现的 miRNA 参与成骨细胞、软骨细胞的增殖、凋亡及分化^[14-15]，提示检测机体内血清 miRNA 表达水平，有助于判断 KOA 患者病理发展进程，从而制订针对个体差异的治疗方案，为临床诊断 KOA 提供一定的参考价值。

有研究报道一些 miRNA，如 miR-16、miR-22、miR-146a 等在机体发生炎症反应的关节组织中表达水平升高，可能扮演着促进骨关节炎炎症反应的角色^[16]。miR-758-3p 可能通过靶向激活转录因子 4 (ATF4)，调节丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路，进而调控软骨细胞增殖、分化及凋亡等过程。在 KOA 患者中，软骨下骨及局部滑膜成纤维细胞中的 miR-758-3p 表达显著下调^[17]。miR-758-3p 可能通过调节软骨细胞及软骨下骨的功能影响 KOA 发展。已有报道指出，软骨细胞损伤后，其合成和分泌关节液的能力均会下降，与健康人软骨细胞相比，KOA 患者软骨细胞中 miR-758-3p 表达水平下降^[18]。本研究结果显示，KOA 患者血清 miR-758-3p 表达水平显著低于健康群体，可能是因为 KOA 患者的软骨细胞损伤

后，miR-758-3p 的表达水平降低可能导致关节液分泌异常。

FBXO3 作为 SCF 泛素连接酶的关键组分，通过调控细胞外基质 (ECM) 重塑相关蛋白的降解，如降解胶原蛋白、弹性蛋白、层粘连蛋白、明胶和纤维连接蛋白-明胶复合物 (GAFs) 等，参与关节退变，其约占细胞外基质蛋白的 85%^[19]。健康人皮肤和血管中 FBXO3 的表达水平相对较低，但在伤口愈合过程中，其表达会显著上调。FBXO3 不仅能够促进结缔组织和血管生长，还可以调节骨形成和骨骼发育。作为一种酸性糖蛋白，通过抑制金属蛋白酶的活性而维持细胞外基质的稳定，从而减轻软骨细胞的损伤^[20]。本研究结果发现，与对照组相比，KOA 组血清 FBXO3 表达水平显著升高，可能是通过代偿机制来减轻疾病导致的损伤。Pearson 相关分析结果显示，KOA 患者血清 miR-758-3p 表达水平与 FBXO3 表达水平呈负相关。相关研究已证明在机体发生炎症反应过程中，miR-758-3p 可以通过靶向核仁纺锤体相关蛋白 1 促进机体内炎症反应的发生^[21]。生物信息学分析结果显示，miR-758-3p 在 FBXO3 上具有结合位点，而 miRNA 前体在细胞核内通过 RNA 聚合酶转录成为相应的初级转录物，在其转运至细胞质后在核酸酶的作用下形成成熟的 miRNA。miRNA 可在机体内作用于靶向基因的 mRNA 的 3' UTR 区域来控制靶向基因的表达水平，在转录水平上调控靶基因的表达，从而完成机体内细胞的凋亡、增殖、分化等生理发育过程^[22]。因此，结合 miR-758-3p 对 FBXO3 有相应结合位点的结论，可以推测在 KOA 病理发展的进程中，血清 miR-758-3p 表达水平的降低相应地导致 FBXO3 表达水平升高，进而影响关节液分泌，并以此种方式参与 KOA 的发生、发展。

本研究结果还显示，不锻炼或很少锻炼的人群 KOA 的发生率明显高于定期锻炼的人群。过量或长时间高强度的锻炼会引起膝关节的损害和关节内积液，但是，坚持适量的锻炼可以有效减少 KOA 的发病率，尤其是对老年人。这一情况很可能是由于在运动过程中，股四头肌等关节肌肉群对膝关节保护作用增强，并且坚持定期定量锻炼有助于患者机体基础代谢水平的稳定，降低糖脂代谢紊乱的发生率，从而达到降低 KOA 发病率的目的^[23-24]。

另外，本研究结果发现，患有基础疾病的 KOA 患者，相较于无基础疾病者，更容易发生 KOA。患有基

础疾病的 KOA 患者,尤其是风湿性疾病或运动损伤类疾病,由于机体长期处于异常免疫状态,存在不同程度的炎症反应,当受到外界环境因素影响(如在天气、损伤等)时,相较于无基础疾病者,会更容易发生 KOA。因此,应当特别关注有基础疾病的 KOA 高危群体,采取有效措施控制原基础疾病,从而降低 KOA 的发生率^[25]。本研究结果显示,miR-758-3p、FBXO3 联合检测 KOA 的灵敏度、特异度分别为 71.87%、85.11%。二者联合检测的 AUC 优于血清 miR-758-3p、FBXO3 各自单独检测的 AUC。

综上所述,KOA 患者血清 miR-758-3p 呈低表达,FBXO3 水平呈高表达,二者与 KOA 密切相关。不同病情分期 KOA 患者的血清 miR-758-3p、FBXO3 水平差异明显,通过二者表达水平变化可辅助临床诊断 KOA,可为后续的治疗提供一定的帮助。

参考文献

[1] LIU Z, SUN J, LIANG T, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 in synovium tissues and synovial fluid from patients with knee osteoarthritis is associated with downregulated microRNA-758-3p expression[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(3):1001-1009.

[2] 王世海, 武晔, 王恒俊, 等. 膝关节骨关节炎血清中 RIP3, miR-325-3p 表达及临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(8):937-940.

[3] CIDDÍAZ T, LEALLÓPEZ S, FERNÁNDEZBARREIRO F, et al. Obestatin signalling counteracts glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy via NEDD4/KLF15 axis[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12(2):493-505.

[4] XI E, BAI J, ZHANG K, et al. Genomic variants disrupt miRNA-mRNA regulation[J]. *Chem Biodivers*, 2022, 19(10):e202200623.

[5] 王皓, 涂峰, 赵文斌, 等. 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[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(3):311-315.

[6] WANG R, JIA J, ZHOU L, et al. miR-758-3p/ILK signalling modulated angiogenesis by regulating VEGFA in wound healing[J]. *Int J Med Sci*, 2024, 21(1):175-187.

[7] LIU R, WANG Q, LI Y, et al. Ginsenoside Rg1 alleviates sepsis-induced acute lung injury by reducing FBXO3 stability in an m6A-dependent manner to activate PGC-1 α /Nrf2 signaling pathway[J]. *AAPS J*, 2024, 26(3):47.

[8] WANG Q, HUANG P Y, WU J G, et al. miR-219a-5p inhibits the pyroptosis in knee osteoarthritis by inactivating the NLRP3 signaling via targeting FBXO3[J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(11):2673-2682.

[9] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组, 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院), 等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021 年版)[J]. *中华骨科杂志*, 2021, 41(18):1291-1314.

[10] 陈键. 不同临床分期个体化保守治疗膝骨性关节炎的效

果[J]. *中外医学研究*, 2021, 19(15):40-42.

[11] FERRERO S, LOUVOIS M, BARNETCHE T, et al. Impact of anterior cruciate ligament surgery on the development of knee osteoarthritis: a systematic literature review and Meta-analysis comparing non-surgical and surgical treatments[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2023, 31(3):1003-1016.

[12] CUMMINGS J, GAO K, CHEN V, et al. The knee connectome: a novel tool for studying spatiotemporal change in cartilage thickness[J]. *J Orthop Res*, 2024, 42(1):43-53.

[13] 李慧, 韩莉, 马丽娜. 西宁市中老年人膝关节炎患病情况及影响因素探讨[J]. *实用预防医学*, 2024, 31(6):696-699.

[14] 卞继超, 王砺, 周晓鹏, 等. lncRNA 调控 miRNA 在骨关节炎中的研究进展[J]. *中国综合临床*, 2022, 38(2):183-187.

[15] 李玮民, 李豪. 基础到临床: miRNA 调控 Wnt 信号通路影响骨质疏松症的现状[J]. *医学研究与战创伤救治*, 2023, 36(4):416-424.

[16] YANG X, GUAN Y J, TIAN S Q, et al. Mechanical and IL-1 β responsive miR-365 contributes to osteoarthritis development by targeting histone deacetylase 4[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4):436.

[17] 秦燕, 史晓娟, 梁卓文. ATF4 靶向 AKT1 对膝关节软骨细胞凋亡及软骨退变的影响[J]. *解剖学研究*, 2022, 44(1):18-23.

[18] 褚凯, 孙建华. 长基因间非蛋白编码 RNA 00707 对骨关节炎软骨细胞损伤及炎症因子分泌的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(28):4565-4571.

[19] 钟英杰, 向光明, 狄冉, 等. FBXL 家族在哺乳动物生物节律中调控作用的研究进展[J]. *畜牧兽医学报*, 2020, 51(2):217-226.

[20] 赵婷, 谢招虎, 郝域江, 等. 基于基质金属蛋白酶探究中药单体对骨关节炎软骨细胞的实验研究进展[J]. *风湿病与关节炎*, 2022, 11(9):69-73.

[21] 李晓敏, 于哲, 槐梅, 等. miR-758-3p 通过靶向核仁纺锤体相关蛋白 1 抑制非小细胞肺癌细胞增殖和侵袭[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(1):113-117.

[22] 冯海霞, 李永川, 李楠, 等. MicroRNA-193b 通过靶向调控 SOX3 基因对宫颈癌 Hela 细胞增殖和凋亡的影响[J]. *解剖科学进展*, 2023, 29(2):135-138.

[23] 唐杞衡, 周一新, 王兆伦, 等. 肥胖对膝关节炎内侧单髁置换术疗效的影响[J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30(14):1267-1271.

[24] 曲冰, 郑洁皎, 周靓赞, 等. 老年膝关节炎患者膝关节肌肉力量和本体感觉的临床观察[J]. *老年医学与保健*, 2023, 29(2):356-360.

[25] 刘然. IL-4、ALDH1A2 基因多态性与重度膝骨性关节炎发病风险的相关性研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.