

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.09.018

膝骨关节炎患者血清及关节液中 TSP-1、TLR-4 水平变化及临床意义

邵伟荣¹,殷 勇¹,许 铭^{2△}

1. 上海市嘉定区中心医院骨科,上海 201800; 2. 上海市嘉定区卫生事务管理中心/
上海市嘉定区医疗事故鉴定中心办公室,上海 201899

摘 要:目的 探讨膝骨关节炎(KOA)患者血清及关节液中血小板反应蛋白-1(TSP-1)、Toll 样受体 4 (TLR-4)水平变化及意义。方法 选取上海市嘉定区中心医院 2019 年 5 月至 2022 年 2 月收治的 92 例 KOA 患者作为观察组,另选取同期在该院体检的健康成年人 32 例作为对照组。比较两组血清和关节液中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、TSP-1、TLR-4 水平;观察两组血清及关节液中 TNF- α 、IL-1 β 、TSP-1、TLR-4 水平与 KOA 病情严重程度的相关性,分析 TSP-1、TLR-4 诊断 KOA 的临床价值。结果 观察组血清和关节液中 TNF- α 、IL-1 β 、TSP-1、TLR-4 水平均明显高于对照组($P<0.05$)。观察组血清及关节液中 TNF- α 、IL-1 β 、TSP-1、TLR-4 水平随 Kellgren-Lawrence(K-L)分级升高而升高,不同 K-L 分级间 TNF- α 、IL-1 β 、TSP-1、TLR-4 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组血清和关节液中 TNF- α 、IL-1 β 、TSP-1、TLR-4 各因子间呈正相关($P<0.05$),且血清和关节液中 TNF- α 、IL-1 β 、TSP-1、TLR-4 与患者 K-L 分级呈正相关($P<0.05$)。血清 TSP-1、TLR-4 诊断 KOA 的灵敏度、特异度分别为 0.913、0.887 和 0.826、0.863,最佳截断值分别为 247.260、5.080 ng/mL;关节液中 TSP-1、TLR-4 诊断 KOA 的灵敏度、特异度分别为 0.948、0.937 和 0.989、0.906,最佳截断值分别为 239.745、4.620 ng/mL。结论 血清及关节液中 TSP-1、TLR-4 可作为 KOA 临床诊断和病情评估的潜在标志物,均具有较高的诊断效能,且血清 TSP-1、TLR-4 检测创伤更小、成本更低,更易被患者接受。

关键词:膝骨关节炎; 血小板反应蛋白-1; Toll 样受体 4

中图法分类号:R684.3;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)09-1259-06

Changes and significance of TSP-1 and TLR-4 levels in serum and synovial fluid of patients with knee osteoarthritis

SHAO Weirong¹,YIN Yong¹,XU Ming^{2△}

1. Department of Orthopaedics, Jiading District Central Hospital, Shanghai 201800, China;

2. Administration Office, Shanghai Jiading District Health Affairs Management Center/
Shanghai Jiading District Medical Accident Identification Center, Shanghai 201899, China

Abstract: Objective To investigate the changes and significance of thrombospondin-1 (TSP-1) and Toll-like receptor 4 (TLR-4) levels in serum and synovial fluid of patients with knee osteoarthritis (KOA). **Methods** A total of 92 KOA patients, who admitted to Jiading District Central Hospital from May 2019 to February 2022, were selected as the observation group, and 80 healthy adults, who underwent physical examination in the hospital during the same period, were selected as the control group. The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-1 β , TSP-1 and TLR-4 in serum and synovial fluid of subjects in the two groups were observed and compared. The correlation between the levels of TNF- α , IL1 β , TSP-1 and TLR-4 and the severity of KOA in serum and synovial fluid in the two groups was observed, and the clinical value of TSP-1 and TLR-4 in the diagnosis of KOA was analyzed. **Results** The serum and synovial fluid levels of TNF- α , IL-1 β , TSP-1 and TLR-4 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of TNF- α , IL-1 β , TSP-1 and TLR-4 in serum and synovial fluid in the observation group increased with the increase of Kellgren-Lawrence (K-L) grade. There were statistically significant differences in TNF- α , IL-1 β , TSP-1 and TLR-4 levels among different K-L grades ($P<0.05$). There was a significant positive correlation between the factors of TNF- α , IL-1 β , TSP-1 and TLR-4 in serum and synovial fluid in the observation group ($P<0.05$), and the levels of TNF- α , IL-1 β , TSP-1 and TLR-4 in serum and synovial fluid

were significantly positively correlated with the patients' K-L grade ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of serum TSP-1 and TLR-4 in diagnosis of KOA were 0.913, 0.887 and 0.826, 0.863, respectively, and the optimal cut-off values were 247.260 ng/mL and 5.080 ng/mL, respectively. The sensitivity and specificity of TSP-1 and TLR-4 in synovial fluid for diagnosing KOA were 0.948, 0.937 and 0.989, 0.906, respectively, and the optimal cut-off values were 239.745 ng/mL and 4.620 ng/mL, respectively. **Conclusion** The levels of TSP-1 and TLR-4 in serum and synovial fluid can be used as potential markers for clinical diagnosis and assessment of KOA with high diagnostic efficacy, while serum TSP-1 and TLR-4 detection is easy to be accepted by patients with small wound and low costs.

Key words: knee osteoarthritis; thrombospondin-1; toll-like receptor 4

膝骨关节炎(KOA)是骨关节炎的重要类型,约占所有骨关节炎的 80%,且好发于中老年人群,KOA 患者关节软骨退行性变化、骨质明显增生,且伴有骨滑膜炎,该病属于临床骨科常见的慢性炎症性疾病^[1-2]。近些年,随着我国人口老龄化的加剧,KOA 已经成为我国中老年人群致残的主要骨科疾病。目前,KOA 发病机制尚未完全明确,但多项研究显示,多种细胞因子如白细胞介素(IL)家族等均参与 KOA 的发生、发展^[3-5]。Toll 样受体家族可有效调节机体非特异性免疫,Toll 样受体 4(TLR-4)是 Toll 家族的重要成员,TLR-4 是 I 型跨膜蛋白受体,参与多种炎症性疾病的发生。近年来研究显示,TLR-4 通过刺激炎症介质分泌、诱导细胞自噬等多种途径参与 KOA 的发生和进展^[6-7]。血小板反应蛋白-1(TSP-1)是一种细胞外基质糖蛋白,具有调节血小板聚集、促进血栓形成及血管新生等多种生物学功能,参与各种组织损伤、病变引起的炎症反应,在 KOA 患者血清中可检测到 TSP-1 水平异常^[8]。但由于 TLR-4、TSP-1 在 KOA 患者血清及关节液中的水平及其与病情的关系尚未完全明确,基于此,本文探讨了 TSP-1、TLR-4 水平与 KOA 的关系,以期为早期识别及指导临床诊治提供依据,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析上海市嘉定区中心医院(以下简称本院)2019 年 5 月至 2022 年 2 月收治的 92 例 KOA 患者的临床资料,并将其作为观察组,另选取同期在本院体检的健康成年人 80 例作为对照组。观察组中男 47 例,女 45 例;年龄 39~62 岁,平均(45.58±6.43)岁;体质指数(BMI)21.03~26.42 kg/m²,平均(23.22±1.59)kg/m²;病程 1~8 年,平均(4.96±1.68)年。对照组中男 40 例,女 40 例;年龄 35~65 岁,平均(46.03±6.85)岁;BMI 21.47~26.14 kg/m²,平均(23.03±1.44)kg/m²。两组研究对象性别、年龄、BMI 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过本院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合中华医学会骨科学分会制订的《骨关节炎诊治指南(2007 年版)》^[9]中关于 KOA 的诊断标准;(2)临床病历资料完整;(3)相关实验室检查资料完整。排除标准:(1)合并膝关节肿瘤、类风湿关节炎、强直性脊柱炎者等;(2)有膝关节手术史者;(3)严重骨质疏松者;(4)伴有局部或全身炎症、感染及其他自身免疫性疾病者;(5)就诊前 1 个月内有糖皮质激素使用史者。

1.3 方法 采集所有受试者肘静脉血约 5 mL,待其自行凝固后以 3 000 r/min 离心 20 min,取上清液备用。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 、TSP-1、TLR-4 水平,试剂盒购自上海联硕生物科技有限公司。观察组患者局部麻醉后抽取关节液约 2 mL,置于 Ep 管中待测。对照组采用奖励式招募的方法招募自愿抽取关节液者,抽取其关节液 1~2 mL,置于 Ep 管中待测。采用 ELISA 检测关节液中 TNF- α 、IL-1 β 、TSP-1、TLR-4 水平,试剂盒购自上海联硕生物科技有限公司,干性穿刺者不进行相关检测和结果分析。

1.4 观察指标 (1)比较两组受试者血清及关节液中 TNF- α 、IL-1 β 、TSP-1、TLR-4 水平。(2)比较不同 Kellgren-Lawrence(K-L)分级^[10]患者血清及关节液中 TNF- α 、IL-1 β 、TSP-1、TLR-4 水平。0 级:正常;I 级:关节间隙可疑狭窄,可有骨赘;II 级:关节间隙可疑狭窄且有明确骨赘;III 级:影像可见关节间隙明显狭窄伴中度骨赘,软骨下骨部分硬化,可疑畸形;IV 级:影像可见关节间隙明显狭窄伴巨大骨赘,软骨下骨严重硬化,明确畸形。(3)分析血清及关节液中 TNF- α 、IL-1 β 、TSP-1、TLR-4 各因子间及各因子与 KOA 病情严重程度的相关性。(4)分析 TSP-1、TLR-4 诊断 KOA 的临床价值。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验;采用

Spearman 相关分析血清及关节液中 TNF- α 、IL-1 β 、TSP-1、TLR-4 与 KOA 病情严重程度的相关性;采用 Pearson 相关分析 KOA 患者血清及关节液中各因子间的相关性;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 TSP-1、TLR-4 诊断 KOA 的临床价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者血清和关节液中 TNF- α 、IL-1 β 、TSP-1、TLR-4 水平比较 对照组有 56 例受试者参与关节液测定,其中 24 例受试者出现干性穿刺或关节液采样量较少未进入结果分析,最终 32 例受试者进行关节液相关因子测定与结果分析。观察组患者血清和关节液中 TNF- α 、IL-1 β 、TSP-1、TLR-4 水平均明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 观察组不同 K-L 分级患者血清及关节液中 TNF- α 、IL-1 β 、TSP-1、TLR-4 水平比较 观察组患者血清及关节液中 TNF- α 、IL-1 β 、TSP-1、TLR-4 水平随

K-L 分级升高而升高,不同 K-L 分级间 TNF- α 、IL-1 β 、TSP-1、TLR-4 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 观察组血清及关节液中各因子间的相关性 观察组血清和关节液中 TNF- α 、IL-1 β 、TSP-1、TLR-4 各因子间呈正相关($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 血清及关节液中各因子与 KOA 病情严重程度的相关性 血清和关节液中 TNF- α 、IL-1 β 、TSP-1、TLR-4 与 K-L 分级呈正相关($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 血清及关节液中 TSP-1、TLR-4 诊断 KOA 的临床价值 血清 TSP-1、TLR-4 诊断 KOA 的灵敏度、特异度分别为 0.913、0.887 和 0.826、0.863,最佳截断值分别为 247.260、5.080 ng/mL;关节液 TSP-1、TLR-4 诊断 KOA 的灵敏度、特异度分别为 0.948、0.937 和 0.989、0.906,最佳截断值分别为 239.745、4.620 ng/mL。见表 5、图 1。

表 1 两组患者血清和关节液中 TNF- α 、IL-1 β 、TSP-1、TLR-4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α (pg/mL)		IL-1 β (pg/mL)		TSP-1(ng/mL)		TLR-4(ng/mL)	
		血清	关节液	血清	关节液	血清	关节液	血清	关节液
对照组	32	5.51 $\pm$ 1.00	7.74 $\pm$ 1.67	8.22 $\pm$ 1.44	12.19 $\pm$ 2.26	213.04 $\pm$ 36.66	229.10 $\pm$ 41.50	4.21 $\pm$ 0.66	3.65 $\pm$ 0.71
观察组	92	51.28 $\pm$ 15.63	61.53 $\pm$ 15.43	58.26 $\pm$ 16.43	68.40 $\pm$ 16.06	306.93 $\pm$ 56.32	351.43 $\pm$ 51.67	11.59 $\pm$ 3.97	14.54 $\pm$ 4.14
<i>t</i>		26.135	19.636	27.141	19.675	12.745	12.094	15.507	14.540
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 观察组不同 K-L 分级患者血清及关节液中 TNF- α 、IL-1 β 、TSP-1、TLR-4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	TNF- α (pg/mL)		IL-1 β (pg/mL)	
		血清	关节液	血清	关节液
I 级	13	26.47 $\pm$ 4.29	38.33 $\pm$ 3.45	33.23 $\pm$ 6.98	44.73 $\pm$ 6.19
II 级	21	42.22 $\pm$ 6.28 ^①	51.3 $\pm$ 6.54 ^①	45.75 $\pm$ 7.05 ^①	55.35 $\pm$ 7.58 ^①
III 级	32	52.73 $\pm$ 6.33 ^{①②}	65.8 $\pm$ 10.85 ^{①②}	63.08 $\pm$ 7.72 ^{①②}	73.82 $\pm$ 7.39 ^{①②}
IV 级	26	69.22 $\pm$ 8.54 ^{①②③}	76.15 $\pm$ 8.17 ^{①②③}	74.96 $\pm$ 8.30 ^{①②③}	84.09 $\pm$ 8.89 ^{①②③}
<i>F</i>		1 082.988	390.731	994.654	510.403
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

项目	<i>n</i>	TSP-1(ng/mL)		TLR-4(ng/mL)	
		血清	关节液	血清	关节液
I 级	13	249.79 $\pm$ 37.70	282.85 $\pm$ 22.26	5.13 $\pm$ 1.47	6.34 $\pm$ 1.08
II 级	21	275.78 $\pm$ 53.67 ^①	314.53 $\pm$ 31.73 ^①	11.41 $\pm$ 1.98 ^①	14.49 $\pm$ 2.39 ^①
III 级	32	324.50 $\pm$ 26.89 ^{①②}	365.17 $\pm$ 37.14 ^{①②}	12.59 $\pm$ 2.65 ^{①②}	15.59 $\pm$ 2.59 ^{①②}
IV 级	26	339.05 $\pm$ 60.68 ^{①②③}	398.62 $\pm$ 28.59 ^{①②③}	14.25 $\pm$ 2.62 ^{①②③}	17.38 $\pm$ 2.04 ^{①②③}
<i>F</i>		67.409	106.136	192.513	231.116
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 I 级比较,^① $P < 0.05$;与 II 级比较,^② $P < 0.05$;与 III 级比较,^③ $P < 0.05$ 。

表 3 血清及关节液中 TNF- α 、IL-1 β 、TSP-1、TLR-4 因子间的相关性分析

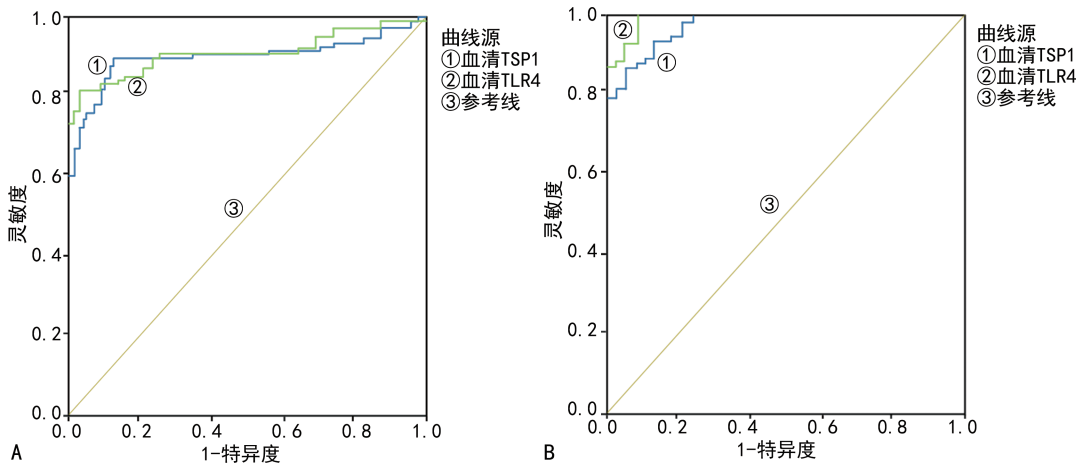
来源	指标	IL-1β		TSP-1		TLR-4	
		<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
血清	TNF-α	0.968	<0.001	0.773	<0.001	0.864	<0.001
	IL-1β			0.762	<0.001	0.853	<0.001
	TSP-1					0.695	<0.001
关节液	TNF-α	0.944	<0.001	0.842	<0.001	0.874	<0.001
	IL-1β			0.858	<0.001	0.877	<0.001
	TSP-1					0.795	<0.001

表 4 血清及关节液中 TNF-α、IL-1β、TSP-1、TLR-4 因子与 K-L 分级的相关性分析

来源	TNF-α		IL-1β		TSP-1		TLR-4	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
血清	0.931	<0.001	0.929	<0.001	0.792	<0.001	0.822	<0.001
关节液	0.923	<0.001	0.934	<0.001	0.897	<0.001	0.850	<0.001

表 5 血清及关节液中 TSP-1、TLR-4 诊断 KOA 的临床价值

来源	指标	AUC	灵敏度	特异度	最佳截断值 (ng/mL)	95%CI
血清	TSP-1	0.920	0.913	0.887	247.260	0.872~0.968
	TLR-4	0.924	0.826	0.863	5.080	0.878~0.969
关节液	TSP-1	0.969	0.948	0.937	239.745	0.942~0.995
	TLR-4	0.988	0.989	0.906	4.620	0.974~1.000



注：A 为血清 TSP-1、TLR-4 诊断 KOA 的 ROC 曲线；B 为关节液 TSP-1、TLR-4 诊断 KOA 的 ROC 曲线。

图 1 血清及关节液中 TSP-1、TLR-4 诊断 KOA 的 ROC 曲线

3 讨 论

KOA 主要以膝关节软骨退行性改变及继发性骨质增生为临床特征,膝关节疼痛、僵硬、关节畸形是其主要临床表现,多见于中老年人,致残率高^[2,11]。KOA 的发生及发展涉及多种代谢如氨基酸、细胞因子、脂类等,所产生的标志物对 KOA 的诊断、病情及预后评估等具有重要意义^[12]。炎症因子在 KOA 病情进展中发挥重要作用,IL 家族、肿瘤坏死因子等致炎因子在 KOA 病情进展中的变化,其中 IL-1β、TNF-α 被认为是 KOA 发病的关键因素,且在 KOA 患者滑

液、滑膜、软骨和软骨下层均监测到 IL-1β 水平明显升高^[13]。刘伟乐等^[14]研究证实 IL-1β 与 K-L 等级呈明显正相关,且具有较高的诊断效能,与本研究结果一致。此外,TNF-α 可诱导一氧化氮、前列腺素 E₂、IL-6、IL-8 表达,诱导并促进 KOA 的发生和进展。TNF-α 同样被证实可作为评估和诊断 KOA 的重要生物学指标^[15-16],本研究结果显示,观察组血清及关节液 TNF-α、IL-1β 水平均高于对照组,且二者与 K-L 分级呈明显正相关,与现有研究结果一致。

TSP-1 属于血小板反应蛋白家族,具有组织修

复、调节细胞黏附和迁移、促进血管生成、促进血小板聚集等广泛的生理功能^[17]。正常生理情况下, TSP-1 水平较低, 若机体有某种病变或受到损伤引起炎症反应后, 其组织及血液中 TSP-1 水平可急剧增加^[18-19]。本研究结果显示, 观察组血清及关节液中 TSP-1 水平均高于对照组, 且随着 K-L 分级的升高, TSP-1 水平明显上升, 提示血清及关节液中 TSP-1 水平对 KOA 患者诊断具有一定的作用。本研究还发现, 患者血清及关节液中 TSP-1 水平与 K-L 分级呈明显正相关, 与 TNF- α 、IL-1 β 水平同样呈正相关, 提示随着 KOA 病情的发展, 血清及关节液中 TSP-1 水平呈逐渐升高的趋势, 分析原因与 TSP-1/TGF- β 1 信号通路通过激活 TGF- β 1 刺激机体发生炎症反应相关联^[20]。

Toll 样受体属于跨膜蛋白受体, 可特异性启动自身免疫反应进而参与多种疾病的发生^[21]。本研究结果显示, 观察组血清及关节液中 TLR-4 水平均高于对照组, 说明血清及关节液中 TLR-4 水平具有作为 KOA 临床诊断标志物的潜在价值。同样, TLR-4 水平随 K-L 分级升高而上升, 与 K-L 分级呈明显正相关, 与 TNF- α 、IL-1 β 水平同样呈正相关, 推测是因为 TLR-4 的信号转导通路激活了软骨分解酶类及多种炎症因子如 IL-1 β 、基质金属蛋白酶(MMPs)等的释放, 进而导致或加重患者软骨代谢异常诱发或促进 KOA^[22]。

本研究通过 ROC 曲线评判患者血清和关节液中 TSP-1、TLR-4 水平诊断 KOA 的效能发现, 关节液中 TSP-1、TLR-4 诊断 KOA 的效能明显高于血清, 考虑与关节间隙直接的炎症反应和渗出关系密切。但关节穿刺作为有创手段在患者关节积液并不十分明显的情况下, 穿刺不仅会增加局部疼痛等不适感, 而且存在损伤关节内部组织的风险, 加之患者恐惧心理, 关节穿刺抽取关节液用于早期诊断 KOA 的方法恐难普及。现研究已证实, 包括 II 型胶原羧基末端肽、MMPs 在内的多种细胞因子等标志物可从骨和关节进入外周血液循环, 故血清标志物用于早期诊断和评估 KOA 病情严重程度具有更明显的优势。并且本研究结果显示, 患者血清 TSP-1 诊断 KOA 的灵敏度、特异度分别为 0.913、0.887, 最佳截断值为 247.26 ng/mL, 与王威威等^[23]研究报道结果相近, 一定程度上显示了本研究结果的可靠性。此外, 本研究 ROC 曲线分析结果提示, 血清 TSP-1、TLR-4 水平在诊断 KOA 和评估病情严重程度中同样具有较高的诊断效能, 并且创伤更小、成本更低, 更易被患者接受。

综上所述, 血清及关节液中 TSP-1、TLR-4 水平可作为 KOA 临床诊断和病情评估的潜在标志物, 均

具有较高的诊断效能, 且血清 TSP-1、TLR-4 检测创伤更小、成本更低, 更易被患者接受。

参考文献

- [1] PERLMAN A, FOGERITE S G, GLASS O, et al. Efficacy and safety of massage for osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial[J]. J Gen Intern Med, 2019, 34(3): 379-386.
- [2] JANG S, LEE K, JU J H. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2619-2624.
- [3] PRIMORAC D, MOLNAR V, ROD E, et al. Knee osteoarthritis: a review of pathogenesis and state-of-the-art non-operative therapeutic considerations[J]. Genes (Basel), 2020, 11(8): 854-859.
- [4] YANG L, CHEN Z, GUO H, et al. Extensive cytokine analysis in synovial fluid of osteoarthritis patients[J]. Cytokine, 2021, 143: 155546.
- [5] MOLNAR V, MATIŠIČ V, KODVANJ I, et al. Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9208-9211.
- [6] 陈奇, 吴巍, 徐小峰, 等. Toll 样受体-4 在不同人群膝关节液中的表达及其与骨性关节炎病情的关系[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2016, 45(2): 202-204.
- [7] 阮丽萍, 刘健, 葛瑶, 等. 骨关节炎大鼠软骨 PI3K/Akt-mTOR 及 Beclin-1 自噬通路的表达及相关性分析[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2015, 44(4): 429-433.
- [8] MÄHLICH D, GLASMACHER A, MÜLLER I, et al. Expression and localization of thrombospondins, plastin 3, and stim1 in different cartilage compartments of the osteoarthritic varus knee[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6): 3073.
- [9] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J]. 中国矫形外科杂志, 2007, 27(10): 793-796.
- [10] 李云靖, 段军富, 孙超, 等. 富血小板血浆联合体外冲击波治疗膝关节骨性关节炎临床疗效分析[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(2): 240-243.
- [11] SHARMA L. Osteoarthritis of the knee[J]. N Engl J Med, 2021, 384(1): 51-59.
- [12] JENEI-LANZL Z, MEURER A, ZAUCKE F. Interleukin-1 β signaling in osteoarthritis -chondrocytes in focus[J]. Cell Signal, 2019, 53(17): 212-223.
- [13] 王迷娜, 刘璐, 赵洛鹏, 等. 膝骨关节炎炎症因子及信号通路的研究进展[J]. 中国骨伤, 2020, 33(4): 388-392.
- [14] 刘伟乐, 钟浩博, 王胤, 等. α -促黑色素细胞刺激激素与原发性膝骨关节炎进展的相关性研究[J]. 中华创伤骨科杂志, 2021, 23(8): 711-716.
- [15] 熊涛, 胡世斌, 刘晓峰, 等. 血清 TNF- α 、IL-6 水平对膝骨关节炎的诊断价值及其相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(11): 1119-1120.

(下转第 1268 页)

意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(7): 849-850.

[3] 张汉清, 邹秀娣. 系统性红斑狼疮患者 miRNA 异常在 TLR7/9-IFN 通路中的作用机制[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(10): 1278-1282.

[4] 张照福, 李六生. 微小 RNA 与狼疮性肾炎相关性研究进展[J]. 生命的化学, 2021, 41(6): 1259-1264.

[5] 邓垂文, 李永哲. 微小 RNA 在自身免疫病中的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(5): 353-357.

[6] LIU J, GUO S, ZHANG T, et al. MiR-505 as an anti-inflammatory regulator suppresses HMGB1/NF-kappaB pathway in lipopolysaccharide-mediated endometritis by targeting HMGB1[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 88: 106912.

[7] LI L, LV G, WANG B, et al. Long Noncoding RNA LINC00525 promotes the aggressive phenotype of chordoma through acting as a microRNA-505-3p sponge and consequently raising HMGB1 expression[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 9015-9027.

[8] 黎明娟. 狼疮肾炎患者血高迁移率蛋白 1 水平与疾病活动度的关系[J]. 医学临床研究, 2018, 35(10): 2063-2065.

[9] 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(3): 172-185.

[10] ZUCCHI D, ELEFANTE E, CALABRESI E, et al. One year in review 2019: systemic lupus erythematosus[J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 37(5): 715-722.

[11] 郭敏, 苏江, 刘毅. 长链非编码 RNA MIR29B1 在系统性红斑狼疮中的表达及意义[J]. 西部医学, 2020, 32(3): 395-398.

[12] CHEN L, HEIKKINEN L, WANG C, et al. Trends in the development of miRNA bioinformatics tools[J]. Brief Bioinform, 2019, 20(5): 1836-1852.

[13] ZHU Y, XUE Z, DI L. Regulation of MiR-146a and TRAF6 in the diagnose of lupus nephritis[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 2550-2557.

[14] LIU J, ZHU L, XIE G, et al. Let-7 miRNAs modulate the activation of NF-kappaB by targeting tnfaip3 and are involved in the pathogenesis of lupus nephritis[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0121256.

[15] DONG Z, LIU Y, WANG Q, et al. The circular RNA-NRIP1 plays oncogenic roles by targeting microRNA-505 in the renal carcinoma cell lines[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(3): 2236-2246.

[16] MURAYAMA G, CHIBA A, KUGA T, et al. Inhibition of mTOR suppresses IFNalpha production and the STING pathway in monocytes from systemic lupus erythematosus patients[J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(10): 2992-3002.

[17] CHENG Z, WANG B, ZHANG C. MicroRNA-505-3p inhibits development of glioma by targeting HMGB1 and regulating AKT expression[J]. Oncol Lett, 2020, 20(2): 1663-1670.

[18] 张静娇, 邓春青. 与疾病相关的 HMGB1 基因多态性研究进展[J]. 国际生物医学工程杂志, 2019, 42(4): 357-361.

[19] 黄莉, 盛伟松. 高迁移率族蛋白 B1 及 Toll 样受体 4 在儿童系统性红斑狼疮中的临床意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(6): 365-368.

(收稿日期: 2022-04-06 修回日期: 2022-12-25)

(上接第 1263 页)

[16] 袁颖超, 廖秋菊. 炎症细胞因子与膝骨关节炎诊断及治疗的最新研究进展[J]. 药学实践杂志, 2018, 36(1): 9-12.

[17] 陈建, 谢希, 李芬. 血清血小板反应蛋白 1 在类风湿关节炎中的潜在价值[J]. 中华风湿病学杂志, 2018, 22(8): 561-564.

[18] 王为, 赵蒙, 李昀, 等. 血小板反应蛋白 1 与老年脑卒中继发癫痫的炎症反应及认知损害的相关性研究[J]. 实用老年医学, 2022, 36(5): 453-458.

[19] MAUMUS M, MANFERDINI C, TOUPET K, et al. Thrombospondin-1 partly mediates the cartilage protective effect of adipose-derived mesenchymal stem cells in osteoarthritis[J]. Front Immunol, 2017, 8: 1638.

[20] ALQRANEI M S, SENBANJO L T, ALJOHANI H, et al. Lipopolysaccharide-TLR-4 Axis regulates Osteoclastogenesis independent of RANKL/RANK signaling[J]. BMC Immunol, 2021, 22(1): 23-28.

[21] 毛洪刚, 朱艳丽, 刘岩, 等. 膝骨性关节炎者 TLR-4、IL-1 β 的表达变化及临床意义[J]. 中国医药导报, 2020, 17(3): 82-85.

[22] HAN W, CHEN X, WANG X, et al. TLR-4, TLR-5 and IRF4 are diagnostic markers of knee osteoarthritis in the middle-aged and elderly patients and related to disease activity and inflammatory factors[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(2): 1291-1298.

[23] 王威威, 尹相云, 邵一鸣, 等. 膝骨关节炎患者血清血小板反应蛋白-1 水平变化及临床意义[J]. 天津医药, 2021, 49(4): 419-423.

(收稿日期: 2022-07-06 修回日期: 2022-12-12)