

• 论 著 •

膝关节骨关节炎血清中 RIP3、miR-325-3p 表达及临床意义*

王世海¹, 武 晔¹, 王恒俊¹, 张树茂²

河北省沧州中西医结合医院: 1. 骨科; 2. 病理科, 河北沧州 061000

摘 要:目的 探讨膝关节骨关节炎患者血清中受体相互作用蛋白质激酶 3(RIP3)、微小 RNA(miR)-325-3p 表达, 分析二者与膝关节骨关节炎病情严重程度及相关指标的关系。方法 选取 2020 年 1 月至 2021 年 9 月该院收治的 190 例膝关节骨关节炎患者作为骨关节炎组, 及同期该院 200 例健康体检者作为对照组。采用反转录-实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)法检测血清 RIP3 mRNA、miR-325-3p 相对表达水平; 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清基质金属蛋白酶-13(MMP-13)、白细胞介素-6(IL-6)、软骨寡聚基质蛋白(COMP)水平。相关性分析采用 Pearson 相关性分析, 诊断价值分析采用受试者工作特征(ROC)曲线。结果 骨关节炎组血清 RIP3 mRNA、MMP-13、IL-6、COMP 表达水平高于对照组($P < 0.05$), 血清 miR-325-3p 相对表达水平低于对照组($P < 0.05$)。随着 KL 分级增加, 血清 RIP3 mRNA 相对表达水平逐渐升高($P < 0.05$), 血清 miR-325-3p 相对表达水平逐渐降低($P < 0.05$)。膝关节骨关节炎患者血清 RIP3 mRNA 与 miR-325-3p 相对表达水平呈负相关($P < 0.05$); 血清 RIP3 mRNA 与 MMP-13、IL-6、COMP 水平均呈正相关($P < 0.05$), 血清 miR-325-3p 与 MMP-13、IL-6、COMP 水平呈负相关($P < 0.05$)。血清 RIP3 mRNA、miR-325-3p 相对表达水平联合诊断膝关节骨关节炎的曲线下面积明显高于二者单独诊断($P < 0.05$)。结论 miR-325-3p 在膝关节骨关节炎血清中呈低表达, RIP3 mRNA 呈高表达, 二者均可作为诊断膝关节骨关节炎的指标, 且可能通过影响 MMP-13、IL-6、COMP 水平, 参与膝关节骨关节炎的发生与发展。

关键词: 膝关节骨关节炎; 受体相互作用蛋白质激酶 3; 微小 RNA-325-3p

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.08.008

中图法分类号: R446.6

文章编号: 1673-4130(2023)08-0937-05

文献标志码: A

Expression and clinical significance of RIP3 and miR-325-3p in serum of knee osteoarthritis*

WANG Shihai¹, WU Ye¹, WANG Hengjun¹, ZHANG Shumao²

1. Department of Orthopedics; 2. Department of Pathology, Hebei Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

Abstract: Objective To investigate the expression of receptor-interacting protein kinase 3 (RIP3) and miR-325-3p in serum of patients with knee osteoarthritis, and analyze their relationship with disease severity and related indexes. **Methods** A total of 190 patients with knee osteoarthritis treated in the hospital from January 2020 to September 2021 were selected as the osteoarthritis group, and 200 healthy people in the hospital in the same period were selected as the control group. The relative expression levels of serum RIP3 mRNA and miR-325-3p were detected by reverse transcription real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR). The levels of serum matrix metalloproteinase-13 (MMP-13), interleukin-6 (IL-6) and cartilage oligomeric matrix protein (COMP) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pearson method was used for correlation analysis, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used for diagnostic value analysis. **Results** The expression levels of serum RIP3 mRNA, MMP-13, IL-6 and COMP in osteoarthritis group were higher than those in control group ($P < 0.05$), and the expression level of serum miR-325-3p was lower than that in control group ($P < 0.05$). With the increase of KL grade, the relative expression level of serum RIP3 mRNA increased gradually ($P < 0.05$), and the relative expression level of serum miR-325-3p decreased gradually ($P < 0.05$). There was a negative correlation between serum RIP3 mRNA and miR-325-3p relative expression levels in patients with knee osteoarthritis ($P < 0.05$), serum RIP3 mRNA was positively correlated with the levels of MMP-13, IL-6 and COMP ($P < 0.05$), and serum miR-325-3p was neg-

* 基金项目: 沧州市重点研发计划指导项目(204106028)。

作者简介: 王世海, 男, 主治医师, 主要从事骨与关节损伤方向的研究。

atively correlated with the levels of MMP-13, IL-6 and COMP ($P<0.05$). The area under the curve of combined diagnosis of serum RIP3 mRNA and miR-325-3p levels for knee osteoarthritis was significantly higher than that of single diagnosis ($P<0.05$). **Conclusion** MiR-325-3p is lowly expressed in the serum of patients with knee osteoarthritis, while RIP3 mRNA is highly expressed. Both of them could be used as indicators for the diagnosis of knee osteoarthritis, and may participate in the occurrence and development of knee osteoarthritis by affecting the levels of MMP-13, IL-6 and COMP.

Key words: knee osteoarthritis; receptor-interacting protein kinase 3; microRNA-325-3p

膝关节骨关节炎是一种以膝关节退行性病变为主的慢性疾病,好发于中老年人,主要表现为膝关节疼痛及活动障碍,严重影响患者日常生活,降低患者生活质量^[1]。目前,膝关节骨关节炎的发病原因尚不清楚,有研究认为,遗传、环境等因素对膝关节骨关节炎的影响较大^[2]。软骨细胞凋亡是膝关节骨关节炎的关键生理特征,而人体组织细胞的凋亡、增殖与微小 RNA(miRNA)有着密切联系^[3]。研究发现,miR-325-3p 过表达可通过减少神经元分化 4(NEUROD4)来缓解脊髓损伤后脂多糖诱发的细胞凋亡和炎症^[4],而且 miR-325-3p 对成肌分化有调节作用,是肌肉萎缩形成的关键介质^[5]。受体相互作用蛋白质激酶 3(RIP3)是一种调控因子,可与 RIP1 相互作用形成坏死小体,从而引起细胞坏死^[6]。研究证实,miR-325-3p 可通过下调 RIP3 抑制氧葡萄糖剥夺/复氧诱导的神经元损伤^[7]。但 RIP3、miR-325-3p 与膝关节骨关节炎的关系尚不清楚。因此,本研究将探讨 RIP3、miR-325-3p 在膝关节骨关节炎中的表达水平,以及二者对膝关节骨关节炎的诊断价值,为早期识别膝关节骨关节炎提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2021 年 9 月本院收治的 190 例膝关节骨关节炎患者作为骨关节炎组,男 87 例,女 103 例;年龄 50~80 岁,平均(67.48±7.92)岁;KL 分级:0 级 40 例,Ⅰ级 55 例,Ⅱ级 42 例,Ⅲ级 31 例,Ⅳ级 22 例。纳入标准:(1)符合《骨关节炎诊治指南》^[8]中膝关节骨关节炎诊断标准;

(2)知情同意;(3)未合并关节感染。排除标准:(1)因其他疾病导致膝关节病变;(2)伴有恶性肿瘤;(3)伴有风湿性关节炎;(4)临床资料不全。另选取同期本院 200 例健康体检者作为对照组,男 96 例,女 104 例,年龄 50~78 岁,平均(65.14±9.88)岁。本研究经本院伦理委员会批准,受试者均知情并同意参与本研究。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 收集骨关节炎组患者入院次日清晨及对照组健康体检时的空腹静脉血 5 mL,在离心半径为 10 cm 的离心机中离心 15 min,转速为 3 000 r/min,离心结束后收集血清。

1.2.2 反转录-实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)法检测血清 RIP3 mRNA、miR-325-3p 相对表达水平 按 Trizol 试剂盒(货号:R523-200,上海儒安生物科技有限公司)说明提取血清中总 RNA,并将提取的总 RNA,使用 RNA 反转录试剂盒(货号:XF-SJ10269,上海信帆生物科技有限公司)进行反转录得到 cDNA,以 cDNA 为模板,采用罗氏 LightCycler 480 II qRT-PCR 仪对 RIP3 mRNA、miR-325-3p 进行扩增。反应条件:95 ℃预变性 10 min,95 ℃变性 15 s,60 ℃退火 30 s,72 ℃延伸 10 s,共 40 个循环。RIP3 mRNA 以 GAPDH 为内参,miR-325-3p 以 U6 为内参,见表 1,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法定量分析血清 RIP3 mRNA、miR-325-3p 相对表达水平。

表 1 引物序列

基因	上游引物 5'-3'	下游引物 5'-3'
RIP3 mRNA	ATGTCTTCTGTCAAGTTATGCGCTAC	CTTGTGGAAGGGCTGCCAGCCCCCTACC
GAPDH	AGGTCGGAGTCAACGGATTTG	GTGATGGCATGGACTGTGGT
miR-325-3p	GGATGGTGAACGTACTTCTT	ATCTCCTGGTTTCCCTACAGTC
U6	GCTTCGGCAGCACATATACTAAAT	CGCTTCACGAATTTGCGTGT CAT

1.2.3 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 MMP-13、IL-6、COMP 水平 采用 ELISA 检测血清中基质金属蛋白酶-13(MMP-13)、白细胞介素-6(IL-6)、软骨寡聚基质蛋白(COMP)水平,以上操作严格按照人 ELISA MMP-13 试剂盒(货号:GN-H10956,上海盖宁生物科技有限公司)、人 ELISA IL-6 试剂盒(货号:

CM-0049H1,上海淳麦生物科技有限公司)、人 ELISA COMP 试剂盒(货号:YT11655,上海韵泰信息科技有限公司)说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 进行数据处理及统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两

比较采用 SNK-*q* 检验;计量资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。利用 Pearson 法分析血清 RIP3 mRNA、miR-325-3p 相对表达水平之间的相关性,与 MMP-13、IL-6、COMP 的相关性;利用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 RIP3 mRNA、miR-325-3p 相对表达水平对膝关节骨关节炎的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 RIP3 mRNA、miR-325-3p 相对表达水平比较 骨关节炎组血清 RIP3 mRNA 相对表达水平高于对照组($P<0.05$),血清 miR-325-3p 相对表达水平低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清 RIP3 mRNA、miR-325-3p 相对表达水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	RIP3 mRNA	miR-325-3p
对照组	200	1.00±0.24	0.99±0.23
骨关节炎组	190	1.49±0.38	0.58±0.16
<i>t</i>		15.304	20.337
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 两组血清 MMP-13、IL-6、COMP 水平比较 骨关节炎组血清 MMP-13、IL-6、COMP 水平明显高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组血清 MMP-13、IL-6、COMP 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	MMP-13 (ng/mL)	IL-6 (pg/mL)	COMP (pg/mL)
对照组	200	154.46±46.37	14.31±3.82	141.16±38.37
骨关节炎组	190	466.78±120.47	17.64±4.32	186.54±50.32
<i>t</i>		34.103	8.074	10.045
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同 KL 分级患者血清 RIP3 mRNA、miR-325-3p 相对表达水平比较 随着 KL 分级增加,血清 RIP3 mRNA 相对表达水平逐渐升高($P<0.05$),血清 miR-325-3p 相对表达水平逐渐降低($P<0.05$)。见表 4。

2.4 血清 RIP3 mRNA、miR-325-3p 相对表达水平之间相关性及二者与 MMP-13、IL-6、COMP 的相关性 膝关节骨关节炎患者血清 RIP3 mRNA 与 miR-

325-3p 相对表达水平呈负相关($r=-0.711,P<0.05$);血清 RIP3 mRNA 与 MMP-13、IL-6、COMP 水平均呈正相关($r=0.467,0.741,0.655,P<0.05$),血清 miR-325-3p 与 MMP-13、IL-6、COMP 水平呈负相关($r=-0.546,-0.635,-0.673,P<0.05$)。

2.5 血清 RIP3 mRNA、miR-325-3p 相对表达水平对膝关节骨关节炎的诊断价值 血清 RIP3 mRNA、miR-325-3p 相对表达水平联合诊断膝关节骨关节炎的曲线下面积为 0.912,明显高于血清 RIP3 mRNA ($Z=4.911,P<0.001$)、血清 miR-325-3p ($Z=2.231,P=0.026$)单独诊断。见表 5、图 1。

表 4 不同 KL 分级患者血清 RIP3 mRNA、miR-325-3p 相对表达水平比较			
KL 分级	<i>n</i>	RIP3 mRNA	miR-325-3p
0 级	40	1.27±0.32	0.83±0.21
I 级	55	1.41±0.36	0.68±0.19 ^a
II 级	42	1.55±0.40 ^a	0.52±0.14 ^{ab}
III 级	31	1.63±0.42 ^a	0.39±0.10 ^{abc}
IV 级	22	1.77±0.45 ^{ab}	0.30±0.08 ^{abc}
<i>F</i>		8.144	56.931
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与 KL 0 级比较,^a $P<0.05$;与 KL I 级比较,^b $P<0.05$;与 KL II 级比较,^c $P<0.05$ 。

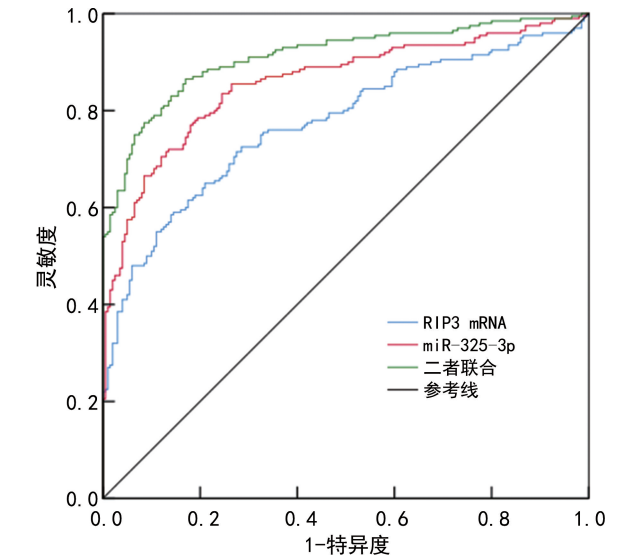


图 1 血清 RIP3 mRNA、miR-325-3p 水平诊断膝关节骨关节炎的 ROC 曲线

表 5 血清 RIP3 mRNA、miR-325-3p 相对表达水平对膝关节骨关节炎的诊断价值						
指标	曲线下面积	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	<i>P</i>	95%CI
RIP3 mRNA	0.773	1.27	69.10	82.00	<0.001	0.727~0.820
miR-325-3p	0.858	0.80	74.70	83.50	<0.001	0.820~0.895
二者联合	0.912	—	91.10	79.60	<0.001	0.882~0.941

注:—表示无数据。

3 讨 论

随着老龄化的不断加剧,骨关节炎的发病率呈上升趋势,据统计,50 岁以上人群骨关节炎发病率高达 50%,骨关节炎已成为中老年人丧失活动能力的主要原因^[9-10]。在骨关节炎中最早出现病理改变的是关节软骨,当膝关节受到炎症侵袭时,膝关节中软骨细胞会明显减少,从而促进膝关节骨关节炎的病情进展^[11]。有研究发现,miRNA 能够调控软骨细胞的反应活性,在膝关节骨关节炎的发生与发展中起着重要作用^[12]。miR-325-3p 可通过抑制细胞骨架活性调节蛋白调控细胞自噬。马沛等^[13]研究发现,miR-325-3p 在肝癌细胞及肝癌组织中呈低表达,过表达的 miR-325-3p 可抑制肝细胞的侵袭和迁移,在肝癌病情进展中发挥重要作用。万佳等^[14]研究发现,随着放疗剂量的增加,miR-325-3p 相对表达水平升高,miR-325-3p 可通过调控靶基因 CK13 表达水平来降低鼻咽癌细胞 CNE1 对放疗的敏感性。本研究结果显示,miR-325-3p 在膝关节骨关节炎组血清中的相对表达水平低于对照组,提示 miR-325-3p 在膝关节骨关节炎中呈低表达,可能与膝关节骨关节炎的发生有关。进一步研究发现,miR-325-3p 随着 KL 分级增加其相对表达水平逐渐降低,提示 miR-325-3p 相对表达水平能一定程度上反映膝关节骨关节炎的严重程度。

RIP3 是程序性坏死过程中的调控因子^[15]。李娜等^[16]研究发现,RIP3 过度表达可导致细胞的凋亡和坏死,RIP3 能够与多种蛋白酶分子相互作用,调控心肌细胞坏死过程,从而影响各种心血管疾病的发生与发展。程锦等^[17]研究发现,RIP3 能够通过调控软骨细胞中 Itgb3 表达来诱发软骨细胞坏死,导致软骨退行性病变。本研究结果显示,RIP3 mRNA 在膝关节骨关节炎血清中呈高表达,提示 RIP3 mRNA 可能与膝关节骨关节炎的发生有关,而且随着病情逐渐加重,血清 RIP3 mRNA 相对表达水平逐渐升高,提示 RIP3 mRNA 相对表达水平与膝关节骨关节炎病情严重程度有关。YI 等^[7]研究显示,miR-325-3p 和 RIP3 具有靶向关系,氧葡萄糖剥夺/复氧处理后神经元中 miR-325-3p 表达明显下调,而 RIP3 表达上调,miR-325-3p 可通过靶向 RIP3 使丝裂原活化蛋白激酶通路失活,从而保护神经元免受氧葡萄糖剥夺/复氧诱导的损伤。本研究结果显示,膝关节骨关节炎患者 miR-325-3p 和 RIP3 mRNA 之间呈负相关,提示 miR-325-3p 和 RIP3 mRNA 可能共同参与膝关节骨关节炎的发生与发展,具体作用机制有待于增加基础实验进一步分析。

COMP 是透明软骨的重要组成成分,参与软骨降解。MMP-13、IL-6 是炎症因子,在炎症反应的发生发展过程中发挥重要作用。王汉等^[18]研究表明,MMP-13、IL-6、COMP 参与膝关节骨关节炎的发展,且随着病情严重程度的增加,MMP-13、IL-6、COMP

水平均升高。本研究结果显示,MMP-13、IL-6、COMP 在膝关节骨关节炎患者血清中水平升高,提示膝关节骨关节炎患者体内存在一定的炎症反应。进一步分析 miR-325-3p 和 RIP3 mRNA 与 MMP-13、IL-6、COMP 之间的相关性,结果显示,膝关节骨关节炎患者 miR-325-3p 与 MMP-13、IL-6、COMP 之间均呈负相关,RIP3 mRNA 与 MMP-13、IL-6、COMP 之间均呈正相关,提示 miR-325-3p 和 RIP3 mRNA 可能通过影响炎症因子水平,影响膝关节骨关节炎患者的病情进展。此外,本研究还得出血清 RIP3 mRNA、miR-325-3p 联合诊断膝关节骨关节炎的曲线下面积明显大于血清 RIP3 mRNA、血清 miR-325-3p 单独诊断,且具有较高的灵敏度,提示检测血清 RIP3 mRNA、miR-325-3p 相对表达水平,可能对早期识别关节软骨破坏高风险的人群有帮助。

综上所述,膝关节骨关节炎患者血清 RIP3 mRNA 相对表达水平升高,血清 miR-325-3p 相对表达水平降低,血清 RIP3 mRNA、miR-325-3p 表达的变化与患者病情严重程度有关,且二者联合检测有利于诊断膝关节骨关节炎。但本研究仅通过收集血清标本,初步探讨了血清 RIP3、miR-325-3p 表达与膝关节骨关节炎的关系,今后将考虑增加相关机制研究,探讨膝关节骨关节炎中调控血清 RIP3、miR-325-3p 表达与其他炎症因子水平的分子机制。

参考文献

- [1] 张俊,康思宁,原野. 核心蛋白聚糖与聚蛋白多糖酶在不同膝关节评分患者关节软骨中的表达情况[J]. 中国药物与临床,2019,19(7):1156-1158.
- [2] 蔡楠楠,王沐,朱法政. 膝关节骨关节炎患者生活质量的影响因素分析[J]. 临床与病理杂志,2019,39(5):1054-1058.
- [3] 杨震,余荣峰,李博,等. miRNA-206 介导 BMSCs 分化为软骨细胞及对骨关节炎模型的影响[J]. 中华显微外科杂志,2019,42(5):467-472.
- [4] GU E, PAN W, CHEN K, et al. LncRNA H19 regulates lipopolysaccharide (LPS)-induced apoptosis and inflammation of BV2 microglia cells through targeting miR-325-3p/NEUROD4 axis[J]. J Mol Neurosci, 2021, 71(6): 1256-1265.
- [5] NGUYEN M T, LEE W. Role of miR-325-3p in the regulation of CFL2 and myogenic differentiation of C2C12 myoblasts[J]. Cells, 2021, 10(10):2725.
- [6] MEI P, XIE F, PAN J, et al. E3 ligase TRIM25 ubiquitinates RIP3 to inhibit TNF induced cell necrosis[J]. Cell Death Differ, 2021, 28(10):2888-2899.
- [7] YI S, ZHANG C, LI N, et al. miR-325-3p protects neurons from oxygen-glucose deprivation and reoxygenation injury via inhibition of RIP3[J]. Dev Neurosci, 2020, 42(2/4):83-93.
- [8] 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, 2014, 22(3):287-288.
- [9] 焦丹丽,邢秋娟. 软骨细胞衰老在骨关节(下转第 945 页)

参考文献

- [1] 陆薇薇,陈瑶,齐永芬. ghrelin 与心血管系统稳态[J]. 自然杂志,2021,43(2):112-118.
- [2] CIDDÍAZ T, LEALLÓPEZ S, FERNÁNDEZBARREIRO F, et al. Obestatin signalling counteracts glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy via NEDD4/KLF15 axis[J]. J Cachexia Sarcopeni,2021,12(2):493-505.
- [3] ZHANG Z, GU X, FANG X, et al. Homocysteine and the risk of cardiovascular events and all-cause death in elderly population: a community-based prospective cohort study[J]. Ther Clin Risk Manag,2020,16(1):471-481.
- [4] DJURIC D, JAKOVLJEVIC V, ZIVKOVIC V, et al. Homocysteine and homocysteine-related compounds: an overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems[J]. Can J Physiol Pharmacol,2018,96(10):991-1003.
- [5] NAMAZI G, SALAMI R, POURFARZAM M, et al. Association of the serum apelin, but not ghrelin, with the presence and severity of coronary artery disease[J]. Indian Heart J,2021,73(2):214-217.
- [6] LARSSON S C, TRAYLOR M, MARKUS HS. Homocysteine and small vessel stroke: a mendelian randomization analysis[J]. Ann Neurol,2019,85(4):495-501.
- [7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [8] JIANG Y, WANG Y, YUAN Z, et al. Total cerebral small vessel disease burden is related to worse performance on the mini-mental state examination and incident dementia: a prospective 5-year follow-up[J]. J Alzheimers Dis,2019,69(1):253-262.
- [9] LIAO Z, DANG C, LI M, et al. Microstructural damage of normal-appearing white matter in subcortical ischemic vascular dementia is associated with Montreal Cognitive Assessment scores[J]. J Int Med Res,2019,47(11):5723-5731
- [10] 任源水,苏志强,沈翠茹. 轻型脑卒中后认知功能障碍的相关研究进展[J]. 卒中与神经疾病,2019,26(3):

367-370.

- [11] ZHU Q, ZENG D, LI F. Ghrelin combined with sodium tanshinone II A sulfonate pretreatment reduces apoptosis and fractalkine expression induced by high-dose glucose in human umbilical vein endothelial cells[J]. Minerva Endocrinol,2020,45(1):36-42.
- [12] ALY G S, HASSAN N E, ANWAR G M, et al. Ghrelin, obestatin and the ghrelin/obestatin ratio as potential mediators for food intake among obese children: a case control study[J]. J Pediatr Endocr Met,2020,33(2):199-204.
- [13] TOKUDOME T, KANGAWA K. Physiological significance of ghrelin in the cardiovascular system[J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci,2019,95(8):459-467.
- [14] 刘洋,廖博,魏继棠. 血浆 CT-1 Ghrelin Lp-PLA2 检测在冠心病中的临床价值[J]. 河北医学,2019,25(12):2108-2112.
- [15] 程艳,王浩,陈文静,等. 黄芩汤基于调控 Apelin-13、Ghrelin、Obestatin 的表达及肠道菌群构成改善冠心病机制研究[J]. 中华中医药学刊,2019,37(9):2089-2092.
- [16] 袁春儿,黄伟萍,王世俊. 老年冠心病合并牙周炎患者胃饥饿素/肥胖抑制素比值变化及临床意义[J]. 中国卫生检验杂志,2017,27(14):2053-2055.
- [17] 程飞,魏云杰,许海军,等. 联合检测 FT3、Ghrelin、obestatin 水平及其与冠心病的相关性[J]. 心脑血管病防治,2019,19(3):228-230.
- [18] 胡志娟,何伟,高占红,等. 慢性肾脏病患者血浆酰基 Ghrelin 及肥胖抑制素水平研究[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(21):79-83.
- [19] GUO W, ZHANG H, YANG A, et al. Homocysteine accelerates atherosclerosis by inhibiting scavenger receptor class B member1 via DNMT3b/SP1 pathway[J]. J Mol Cell Cardiol,2020,138(1):34-48.
- [20] 潘庭荣,黄梅,潘丹丹,等. 脑卒中患者 Hcy、GFAP、BDNF 和 hs-CRP 水平与血管性认知障碍相关性研究[J]. 东南大学学报(医学版),2018,37(4):648-652.

(收稿日期:2022-06-02 修回日期:2022-11-28)

(上接第 940 页)

- 炎中的作用[J]. 老年医学与保健,2019,25(3):414-417.
- [10] 王聪,张国荣,解桐,等. 膝关节骨性关节炎全膝关节置换术后患者满意度影响因素研究进展[J]. 中国骨与关节损伤杂志,2021,36(8):891-894.
- [11] 郭波,马旭,柳柳,等. 膝关节骨性关节炎患者软骨炎症因子表达与病变程度的相关性[J]. 中国组织工程研究,2020,24(2):236-241.
- [12] 李崇,缪季峰,林秋宁,等. 外泌体非编码 RNA 在骨关节炎软骨损伤修复中的研究进展[J]. 中华骨科杂志,2021,41(3):186-194.
- [13] 马沛,李连海,刘甫. MiR-325-3p 通过靶向 PBOV1 抑制人肝癌细胞增殖,迁移和侵袭[J]. 临床与病理杂志,2020,40(3):540-546.
- [14] 万佳,王欢,王锦,等. miRNA-325-3p 通过下调细胞角蛋

白 13 的表达降低鼻咽癌细胞 CNE1 的放疗敏感性[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2020,27(5):496-500.

- [15] 杨松华,黄仕雄,曾彪,等. 放射诱导神经元细胞发生 RIP3 介导的程序性坏死[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2020,29(12):1124-1129.
- [16] 李娜,黄煜,何庆. RIP3 在心肌细胞坏死中的作用及其机制[J]. 中华危重病急救医学,2019,31(8):1045-1047.
- [17] 程锦,蒋艳芳,段小宁,等. 受体相互作用蛋白质激酶 3 通过上调整合素 $\beta 3$ 促进骨关节炎相关病变[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2021,37(3):391-400.
- [18] 王汉,庞士龙,赵晓宇. miR-9-5 p 和 miR-125 b-5 p 在膝关节骨性关节炎软骨中的表达及意义[J]. 广东医学,2021,42(2):211-215.

(收稿日期:2022-09-05 修回日期:2023-02-15)