

• 论 著 •

创伤性膝骨关节炎患者血清 HDAC4、SIRT1 水平与预后的关系

杨双帆¹, 张 民^{2△}

1. 西安大兴医院骨科, 陕西西安 710016; 2. 山西医科大学第二医院骨科, 山西太原 030001

摘 要: **目的** 探究创伤性膝骨关节炎患者血清组蛋白去乙酰化酶 4(HDAC4)、沉默信息调节蛋白 1(SIRT1)水平与预后的关系。 **方法** 选取 2021 年 7 月至 2023 年 7 月西安大兴医院收治的 156 例创伤性膝骨关节炎患者为研究组,按照病情严重程度分为Ⅰ级轻度组 60 例,Ⅱ级中度组 51 例,Ⅲ级重度组 26 例,Ⅳ级极重度组 19 例,依照术后患者膝关节功能分为预后良好组 114 例和预后不良组 42 例;另选择同期西安大兴医院体检的健康志愿者 156 例为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 HDAC4、SIRT1 水平;采用多因素 Logistic 回归分析创伤性膝骨关节炎患者预后不良的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HDAC4、SIRT1 水平对创伤性膝骨关节炎患者预后不良的预测价值。 **结果** 与对照组相比,研究组血清 HDAC4、SIRT1 水平显著下降($P<0.05$);随着患者病情严重程度的增加血清 HDAC4、SIRT1 水平不断下降($P<0.05$);预后不良组血清 HDAC4、SIRT1 水平较预后良好组低($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析结果表明, Kellgren-Lawrence 分级、Outerbridge 软骨分级、HDAC4、SIRT1 是创伤性膝骨关节炎患者预后不良的影响因素($P<0.05$);ROC 曲线分析结果显示,血清 HDAC4、SIRT1 联合预测创伤性膝骨关节炎患者预后不良的曲线下面积为 0.939,显著大于 HDAC4($Z=2.129, P=0.033$)和 SIRT1($Z=2.747, P=0.006$)单独预测。 **结论** 创伤性膝骨关节炎患者血清 HDAC4、SIRT1 水平下降,二者联合预测患者预后不良效能较高。

关键词: 创伤性膝骨关节炎; 组蛋白去乙酰化酶 4; 沉默信息调节蛋白 1; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.18.016 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2025)18-2268-05 **文献标志码:**A

Relationship between serum HDAC4 and SIRT1 levels and prognosis in patients with traumatic knee osteoarthritis

YANG Shuangfan¹, ZHANG Min^{2△}

1. Department of Orthopedics, Xi'an Daxing Hospital, Xi'an, Shaanxi 710016, China;

2. Department of Orthopedics, the Second Hospital of Shanxi Medical

University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum histone deacetylase 4 (HDAC4) and sirtuin 1 (SIRT1) levels and prognosis in patients with traumatic knee osteoarthritis. **Methods** A total of 156 patients with traumatic knee osteoarthritis admitted in the Xi'an Daxing Hospital from July 2021 to July 2023 were regarded as the study group. According to the severity of the disease, there were 60 cases in the grade I mild group, 51 cases in the grade II moderate group, 26 cases in the grade III severe group, and 19 cases in the grade IV extremely severe group. According to the knee joint function after the surgery, patients were grouped into a good prognosis group of 114 cases and a poor prognosis group of 42 cases. Another 156 healthy volunteers who underwent health check ups were selected as the control group. Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect the serum levels of HDAC4 and SIRT1. Multivariate Logistic regression was applied to analyze the influencing factors that affected the poor prognosis of patients with traumatic knee osteoarthritis. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to analyze the predictive value of serum HDAC4 and SIRT1 levels for poor prognosis of patients with traumatic knee osteoarthritis. **Results** Compared with the control group, the levels of serum HDAC4 and SIRT1 in the study group were greatly lower ($P<0.05$). As the severity of the disease increased, the levels of serum HDAC4 and SIRT1 continued to decrease ($P<0.05$). The levels of serum HDAC4 and SIRT1 in the poor prognosis group were lower than those in the good prognosis group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis revealed that Kellgren-Lawrence grading, Outerbridge cartilage grading, HDAC4, and SIRT1 were influencing factors that affected the poor prognosis of patients with traumatic knee osteoarthritis ($P<0.05$). ROC curve showed that the area under the curve of the combination of serum HDAC4 and SIRT1 for predicting the prognosis of patients with

traumatic knee osteoarthritis was 0.939, which was larger than that predicted by HDAC4 alone ($Z=2.129$, $P=0.033$) and SIRT1 alone ($Z=2.747$, $P=0.006$). **Conclusion** The levels of serum HDAC4 and SIRT1 decrease in patients with traumatic knee osteoarthritis, and the combination of the two has a relatively high predictive effect on prognosis.

Key words: traumatic knee osteoarthritis; histone deacetylase 4; sirtuin 1; prognosis

创伤性膝骨关节炎是在膝关节受到创伤后关节软骨、韧带等结构发生病变,引发骨关节炎,临床表现为关节疼痛和活动功能障碍^[1]。该病早期症状为受累关节疼痛和僵硬,疼痛与活动有明显关系,随着病情进一步进展,关节出现反复肿胀,疼痛持续并逐渐加重,甚至出现活动受限、关节积液、关节畸形和关节内游离体,患者行走时往往因疼痛而迅速更换健侧足起步,严重影响患者正常生活^[2]。目前针对创伤性膝骨关节炎治疗方式分为手术和非手术治疗,对于病变程度不重、症状较轻的患者以改变生活习惯和药物等非手术治疗为主,对于严重病变等符合手术指征患者,采用关节置换等手术治疗^[3]。但部分创伤性膝骨关节炎患者治疗效果不佳,术后仍出现持续疼痛、关节活动范围狭小,甚至出现关节畸形,影响外观和功能^[4],因此,找到与创伤性膝骨关节炎预后相关的生物标志物,对降低患者预后不良风险具有积极意义。组蛋白去乙酰化酶 4(HDAC4)具有去乙酰化蛋白功能,参与调控细胞增殖、分化、迁移和存活^[5]。顾晓东等^[6]研究发现,大鼠骨关节炎软骨退变组织 HDAC4 水平下降。沉默信息调节蛋白 1(SIRT1)是 NAD⁺ 依赖去乙酰化酶,参与细胞分化、凋亡、氧化应激及自噬过程^[7]。肖勇等^[8]发现,骨关节炎患者成纤维样滑膜细胞 SIRT1 水平下降。目前,创伤性膝骨关节炎患者血清 HDAC4、SIRT1 水平变化相关研究较少,特别是对预后评估研究较少。基于此,本研究旨在评估 HDAC4、SIRT1 与创伤性膝骨关节炎预后的关系,以期降低创伤性膝骨关节炎患者预后不良风险。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 7 月至 2023 年 7 月西安大兴医院收治的 156 例创伤性膝骨关节炎患者为研究组,男 87 例,女 69 例;年龄(59.35 ± 11.48)岁。根据 Kellgren-Lawrence(K-L)分级标准^[9],患者按照严重程度分为 I 级轻度组 60 例,II 级中度组 51 例,III 级重度组 26 例,IV 级极重度组 19 例;根据术后预后膝关节功能情况^[10]进一步分为预后良好组 114 例和预后不良组 42 例。另选择同期西安大兴医院体检健康志愿者 156 例为对照组,男 90 例,女 66 例;年龄(58.92 ± 10.36)岁。研究组和对照组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。两组人员及家属自愿参与研究并签署同意书。本研究经西安大兴医院伦理委员会审批并同意。纳入标准:(1)创伤性膝骨关节炎诊断符合指南^[11]相关标准,研究组均接受膝关节镜清理术;(2)对照组体检健康,各项指标均在正常范围内;(3)临床资料完整。排除标准:

(1)合并风湿性关节炎、膝关节损伤、痛风、细菌性关节炎等非外伤性关节疾病;(2)膝关节先天畸形;(3)合并心、肝、肾等重要器官器质性病变;(4)合并免疫、肿瘤等疾病。

1.2 方法

1.2.1 血清 HDAC4、SIRT1 水平检测方法 所有创伤性膝骨关节炎患者入院第 2 天清晨空腹采集外周静脉血 5 mL,4℃,3 000 r/min 离心 10 min,收集上清液于-80℃保存备用。对照组为健康体检当天采集,其他操作一致。采用酶联免疫吸附试验对所有血清样本 HDAC4、SIRT1 水平进行检测,操作步骤严格参照试剂盒说明书,HDAC4、SIRT1 检测试剂盒均购买自上海酶联生物公司,货号为 ml059922、ml038429。

1.2.2 膝关节炎分级标准 创伤性膝骨关节炎患者 X 线检查结果根据 K-L 分级标准^[9],(1)I 级轻度组:关节间隙可能轻微缩小,伴有轻微骨质增生;(2)II 级中度组:骨质增生明显,关节间隙可能保持正常或略显狭窄;(3)III 级重度组:骨质增生较多,关节间隙明显变窄,软骨下骨质部分硬化,可能伴有关节畸形;(4)IV 级极重度组:骨质增生严重,关节间隙显著狭窄,软骨下骨质严重硬化,关节畸形明显。

1.2.3 临床资料收集 收集不同预后研究组患者体重指数、病程、K-L 分级、Outerbridge 软骨分级、半月板撕裂、游离体等一般资料并分析比较。

1.2.4 随访及分组 所有创伤性膝骨关节炎患者术后进行为期 1 年的随访,随访截止时间为 2024 年 7 月,采用门诊复诊方式随访,Lysholm 膝关节功能评分标准^[10],8 个维度分别为:跛行 5 分、使用支持物 5 分、关节交锁 15 分、稳定性 25 分、疼痛 25 分、肿胀 10 分、上楼梯 10 分、下蹲 5 分。根据得分将患者按预后情况分为预后良好组(≥ 70 分)和预后不良组(< 70 分)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,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,进一步两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析创伤性膝骨关节炎患者预后不良的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HDAC4、SIRT1 水平对创伤性膝骨关节炎患者预后不良的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组和对照组血清 HDAC4、SIRT1 水平比

较 与对照组相比,研究组血清 HDAC4、SIRT1 水平显著下降($P<0.05$),见表 1。

表 1 研究组和对照组血清 HDAC4、SIRT1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HDAC4(pg/mL)	SIRT1(ng/mL)
对照组	156	54.27±10.78	2.26±0.45
研究组	156	38.10±8.52	1.72±0.39
<i>t</i>		14.698	11.326
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同分级研究组患者血清 HDAC4、SIRT1 水平比较 随着创伤性膝骨关节炎患者病情严重程度的增加,血清 HDAC4、SIRT1 水平不断下降($P<0.05$),见表 2。

2.3 不同预后研究组患者临床资料及血清 HDAC4、SIRT1 水平比较 与预后良好组相比,预后不良组 K-L 分级、Outerbridge 软骨分级、HDAC4、SIRT1 差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析创伤性膝骨关节炎患者预后不良的影响因素 以创伤性膝骨关节炎患者预后为因变量(预后不良=1,预后良好=0),以 K-L 分级(Ⅲ级/Ⅳ级=1,Ⅰ级/Ⅱ级=0)、Outerbridge 软骨分级(Ⅲ级/Ⅳ级=1,Ⅰ级/Ⅱ级=0)、HDAC4(连续变量赋原值)、SIRT1(连续变量赋原值)水平为自变

量,多因素 Logistic 回归分析结果表明,K-L 分级、Outerbridge 软骨分级、HDAC4、SIRT1 是创伤性膝骨关节炎患者预后不良的影响因素($P<0.05$),见表 4。

表 2 不同分级研究组患者血清 HDAC4、SIRT1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HDAC4(pg/mL)	SIRT1(ng/mL)
Ⅰ级轻度组	60	45.62±9.36	2.01±0.45
Ⅱ级中度组	51	38.15±8.40 ^a	1.73±0.40 ^a
Ⅲ级重度组	26	30.72±7.35 ^{ab}	1.42±0.32 ^{ab}
Ⅳ级极重度组	19	24.33±5.22 ^{abc}	1.19±0.28 ^{abc}
<i>F</i>		40.444	26.962
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与Ⅰ级轻度组比较,^a $P<0.05$;与Ⅱ级中度组比较,^b $P<0.05$;Ⅲ级重度组比较,^c $P<0.05$ 。

2.5 血清 HDAC4、SIRT1 水平对创伤性膝骨关节炎患者预后不良的预测价值分析 以创伤性膝骨关节炎患者预后为因变量(预后不良=1,预后良好=0),以血清 HDAC4、SIRT1 水平为检验变量绘制 ROC 曲线。血清 HDAC4 水平预测创伤性膝骨关节炎患者预后的曲线下面积(AUC)为 0.855,SIRT1 水平预测 AUC 为 0.833,二者联合预测时 AUC 为 0.939,显著大于 HDAC4($Z=2.129,P=0.033$)和 SIRT1($Z=2.747,P=0.006$)单独预测,见表 5。

表 3 不同预后研究组患者临床资料及血清 HDAC4、SIRT1 水平比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

项目	预后良好组(<i>n</i> =114)	预后不良组(<i>n</i> =42)	χ^2/t	<i>P</i>
性别			0.328	0.567
男	62(54.39)	25(59.52)		
女	52(45.61)	17(40.48)		
年龄(岁)			0.906	0.341
≤60	39(34.21)	11(26.19)		
>60	75(65.79)	31(73.81)		
体重指数(kg/m ²)			1.192	0.275
≤25	81(71.05)	26(61.90)		
>25	33(28.95)	16(38.10)		
病程(个月)			1.237	0.266
≤12	63(55.26)	19(45.24)		
>12	51(44.74)	23(54.76)		
K-L 分级			22.421	<0.001
Ⅰ级/Ⅱ级	93(81.58)	18(42.86)		
Ⅲ级/Ⅳ级	21(18.42)	24(57.14)		
Outerbridge 软骨分级			23.520	<0.001
Ⅰ级/Ⅱ级	90(78.95)	16(38.10)		
Ⅲ级/Ⅳ级	24(21.05)	26(61.90)		
半月板撕裂			1.876	0.171
有	38(33.33)	19(45.24)		
无	76(66.67)	23(54.76)		

续表 3 不同预后研究组患者临床资料及血清 HDAC4、SIRT1 水平比较[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

项目	预后良好组(<i>n</i> =114)	预后不良组(<i>n</i> =42)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
游离体			3.496	0.062
有	31(27.19)	18(42.86)		
无	83(72.81)	24(57.14)		
HDAC4(pg/mL)	41.14±8.84	29.83±7.67	7.333	<0.001
SIRT1(ng/mL)	1.85±0.39	1.38±0.31	7.030	<0.001

表 4 多因素 Logistic 回归分析创伤性膝骨关节炎患者预后不良的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	<i>P</i>
K-L 分级	0.508	0.185	7.541	1.662	2.348~2.388	0.006
Outerbridge 软骨分级	0.636	0.241	6.965	1.889	1.818~3.030	0.008
HDAC4	-0.612	0.219	7.822	0.542	0.353~0.833	0.005
SIRT1	-0.540	0.21	6.602	0.583	0.386~0.880	0.010

表 5 血清 HDAC4、SIRT1 水平对创伤性膝骨关节炎患者预后不良的预测价值分析

项目	AUC	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI	约登指数
HDAC4	0.855	37.607 pg/mL	81.00	80.70	0.787~0.922	0.617
SIRT1	0.833	1.544 ng/mL	71.40	83.30	0.768~0.898	0.547
联合预测	0.939	—	85.70	92.10	0.900~0.977	0.778

注：—表示无数据。

3 讨 论

目前,创伤性膝骨关节炎治疗策略通常包括减轻疼痛、改善关节功能和延缓疾病进展,但尚无根治性治疗方法。关节损伤后,关节生物力学发生改变,影响软骨、半月板、韧带、软骨下骨和滑膜等结构,导致软骨肿胀、胶原破裂和糖胺聚糖流失,软骨力学性能和细胞存活能力下降^[12],且创伤激活关节内细胞急性炎症反应,促进炎症介质产生、炎症通路激活、炎症细胞浸润,促使创伤性膝骨关节炎发生和发展^[13]。同时创伤可能导致软骨损伤,引起软骨细胞死亡、凋亡和基质金属蛋白酶产生,降解软骨基质,导致软骨退化发生^[14]。此外,软骨下骨发生硬化、梗死和囊性变等重塑导致关节不稳定,增加创伤后骨关节炎风险^[15]。因此,找到与创伤性膝骨关节炎患者预后相关的指标对于患者预后评估具有重要意义。

HDAC4 属于组蛋白去乙酰化酶家族,能够通过去乙酰化作用改变染色质结构,进而影响基因的转录。MOU 等^[16]研究发现,类风湿关节炎患者血清 HDAC4 水平下降,HDAC4 可能是通过调节免疫、炎症和成骨细胞分化参与疾病发生。在本研究中创伤性膝骨关节炎患者血清 HDAC4 水平显著下降,随着病情进展血清 HDAC4 水平进一步下降,预后不良患者血清 HDAC4 水平显著低于预后良好患者,提示 HDAC4 参与到创伤性膝骨关节炎发生及预后过程,可能的机制是在软骨细胞中 HDAC4 通过降低软骨基质消化因子 Runx-2 等水平,促进软骨基质因子 Col 2a1 等表达,抑制软骨细胞肥大并诱导软骨细胞核合

成代谢,减轻骨关节炎软骨退变^[17];HDAC4 能够通过抑制 ATF4 来减少内质网应激下的软骨细胞凋亡,并减轻骨关节炎软骨退化^[18]。此外,在骨关节炎中 HDAC4 通过与软骨细胞增殖因子 PTHrP 相互作用,维持 HDAC4 去磷酸化和核内定位作用,参与疾病发生^[19]。

SIRT1 属于 sirtuin 家族,通过与多种靶基因和靶蛋白结合,减轻细胞氧化应激和组织损伤,参与机体的多种生理病理过程。ZHOU 等^[20]研究发现,SIRT1 通过抑制软骨细胞凋亡,增加软骨下骨小梁骨数量及升高骨密度,在兔骨关节炎模型中起到保护作用。在本研究中,创伤性膝骨关节炎患者血清 SIRT1 水平显著下降,随着病情进展血清 SIRT1 水平进一步下降,预后不良患者血清 SIRT1 水平显著低于预后良好患者,提示 SIRT1 参与创伤性膝骨关节炎发生及预后过程,可能的机制是 SIRT1 通过去乙酰化包括 p53 等多种靶蛋白,抑制软骨细胞的凋亡,并保护软骨细胞免受氧化应激损伤^[21];SIRT1 能够抑制核因子(NF)- κ B 信号通路激活,减少炎症因子如白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 等产生从而降低骨关节炎炎症水平^[22];在骨关节炎中 SIRT1 通过调节 Atg7/FoxO1 信号轴促进软骨细胞外基质合成和自噬,并调控血管生成,进而影响软骨退化和关节功能恢复^[23]。

多因素 Logistic 回归分析结果表明,K-L 分级、Outerbridge 软骨分级、HDAC4、SIRT1 是创伤性膝骨关节炎患者预后不良的影响因素,提示在治疗创伤性膝骨关节炎时上述因素可以作为评估患者预后的

重要指标;ROC 曲线结果显示,血清 HDAC4、SIRT1 联合预测创伤性膝骨关节炎患者预后不良的 AUC 为 0.939,显著大于 HDAC4 和 SIRT1 单独预测,提示二者联合检测能够较准确地预测预后,对于治疗决策和患者管理都具有重要临床意义。

综上所述,本研究中创伤性膝骨关节炎患者血清 HDAC4、SIRT1 水平下降,二者联合预测患者预后不良效能较高。但本研究样本量有限,可能影响结果普适性,此外,HDAC4、SIRT1 在创伤性膝骨关节炎中的具体作用机制仍需进一步研究阐明,同时,本研究仅基于观察性分析,缺乏干预研究来验证二者是否为可能的治疗靶点,将在后续研究中进一步完善。

参考文献

[1] WHITTAKER J L, LOSCIALE J M, JUHL C B, et al. Risk factors for knee osteoarthritis after traumatic knee injury: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies for the OPTIKNEE Consensus[J]. Br J Sports Med, 2022, 56(24): 1406-1421.

[2] KHELLA C M, HORVATH J M, ASGARIAN R, et al. Anti-inflammatory therapeutic approaches to prevent or delay post-traumatic osteoarthritis (PTOA) of the knee joint with a focus on sustained delivery approaches[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15): 8005-8041.

[3] PENG H, OU A, HUANG X, et al. Osteotomy around the knee: the surgical treatment of osteoarthritis[J]. Orthop Surg, 2021, 13(5): 1465-1473.

[4] SINGH J, RASSIR R, SIEREVELT I N, et al. Total knee arthroplasty in the post-traumatic knee: revision risks and functional outcomes compared to osteoarthritic knees, a report of primary procedures from the dutch arthroplasty register[J]. J Arthroplasty, 2024, 39(2): 363-367.

[5] MORENO-RUPÉREZ Á, PRIEGO T, GONZÁLEZ-NICOLÁS M Á, et al. Role of glucocorticoid signaling and HDAC4 activation in diaphragm and gastrocnemius proteolytic activity in septic rats[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3641-3655.

[6] 顾晓东, 李鹏翠, 李飞. 组蛋白去乙酰化酶 4 在大鼠骨关节炎软骨退变中的变化趋势及作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(11): 1588-1592.

[7] LU C, ZHAO H, LIU Y, et al. Novel role of the SIRT1 in endocrine and metabolic diseases[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(2): 484-501.

[8] 肖勇, 沈凯, 周皓, 等. 黄芩素通过 Sirt1 抑制成纤维样滑膜细胞衰老缓解骨关节炎的作用机制[J]. 中华骨科杂志, 2024, 44(13): 889-899.

[9] KOHN M D, SASSOON A A, FERNANDO N D. Classifications in brief: kellygren-lawrence classification of osteoarthritis[J]. Clin Orthop Relat Res, 2016, 474(8): 1886-1893.

[10] LYSHOLM J, GILLQUIST J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a

scoring scale[J]. Am J Sports Med, 1982, 10(3): 150-154.

[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.

[12] DIAMOND L E, GRANT T, UHLRICH S D. Osteoarthritis year in review 2023: biomechanics[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2024, 32(2): 138-147.

[13] DAINESE P, WYNGAERT K V, DE MITS S, et al. Association between knee inflammation and knee pain in patients with knee osteoarthritis: a systematic review[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(4): 516-534.

[14] LV X, ZHAO T, DAI Y, et al. New insights into the interplay between autophagy and cartilage degeneration in osteoarthritis[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10(1): 1089668-1089676.

[15] ZHANG H, WANG L, CUI J, et al. Maintaining hypoxia environment of subchondral bone alleviates osteoarthritis progression[J]. Sci Adv, 2023, 9(14): 7868-7885.

[16] MOU X, JIN Y, JIN D, et al. Serum HDAC4 level in rheumatoid arthritis: longitudinal change during treatment and correlation with clinical outcomes[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(8): e24594.

[17] GU X, LI F, GAO Y, et al. HDAC4 mutant represses chondrocyte hypertrophy by locating in the nucleus and attenuates disease progression of posttraumatic osteoarthritis[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2022, 23(1): 8-18.

[18] GU X, LI F, CHE X, et al. HDAC4 represses ER stress induced chondrocyte apoptosis by inhibiting ATF4 and attenuates cartilage degeneration in an osteoarthritis rat model[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2024, 25(1): 467-479.

[19] 董政权, 王宇泽, 李鹏翠, 等. 组蛋白去乙酰化酶 4 在骨关节炎中的作用与机制[J]. 中华实验外科杂志, 2018, 35(11): 2173-2177.

[20] ZHOU Z, DENG Z, LIU Y, et al. Protective effect of SIRT1 activator on the knee with osteoarthritis[J]. Front Physiol, 2021, 12(1): 661852-661859.

[21] ZHOU M, LIU B, YE H M, et al. ROS-induced imbalance of the miR-34a-5p/SIRT1/p53 axis triggers chronic chondrocyte injury and inflammation[J]. Heliyon, 2024, 10(11): e31654.

[22] ZHAO M, QIU D, MIAO X, et al. Melatonin delays arthritis inflammation and reduces cartilage matrix degradation through the SIRT1-mediated NF-κB/Nrf2/TGF-β/BMPs Pathway[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(11): 6202-6226.

[23] XU M, QIAN Z, ZHANG Y, et al. Sirt1 alleviates osteoarthritis via promoting FoxO1 nucleo-cytoplasm shuttling to facilitate autophagy[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 131(1): 111893-111903.