

• 论 著 •

基于生物信息学挖掘骨关节炎潜在的关键生物标志物*

应 璞,路 通,许 岳,周 烨,戈昱凡,薛 焱,缪逸鸣[△]

南京中医药大学常熟附属医院骨科,江苏常熟 215500

摘 要:目的 基于生物信息学的方法挖掘骨关节炎(OA)潜在的关键生物标志物。方法 从 GEO 数据库下载人类关节滑膜组织微阵列 mRNA 数据集 GSE55457、GSE82107、GSE55235 和 miRNA 数据集 GSE143514,筛选 OA 与正常滑膜之间的差异表达基因(DEGs),利用在线分析工具 Metascape 对差异表达基因进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析,并利用在线分析数据库 STRING 将筛选出的 DEGs 基因导入数据库,进行差异基因蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)分析,并利用 Cytoscape 软件构建 PPI 网络。结果 GSE55457、GSE82107、GSE55235 中最终共筛选出 19 个交叉的关键基因。GO 功能富集分析表明,这些基因主要参与免疫相关过程;KEGG 通路富集分析显示,这些基因主要参与白细胞介素(IL)-17 信号通路、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路等。利用 PPI 网络得到了趋化因子配体(CXCL)2、JUN、CXCL3、基质金属蛋白酶(MMP)1、磷脂酶 Cδ3 (PLCD3)这 5 个 OA 最关键的基因,通过构建一个由 29 个节点和 39 条边组成的 mRNA-miRNA 共表达网络,分析 miR-34a-5p 和 miR-20a-5p 与这些基因关联度较高。结论 CXCL2、JUN、CXCL3、MMP1、PLCD3 这 5 个基因和 miR-34a-5p 和 miR-20a-5p 可能会成为未来研究 OA 的潜在生物标志物。

关键词:生物信息学; 骨关节炎; 差异表达基因; 生物标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.04.005

中图法分类号:R446.8

文章编号:1673-4130(2023)04-0406-06

文献标志码:A

Screening potential key biomarkers of osteoarthritis based on bioinformatics*

YING Pu, LU Tong, XU Yue, ZHOU Ye, GE Yufan, XUE Yi, MIAO Yiming[△]

Department of Orthopaedics, Changshu Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Changshu, Jiangsu 215500, China

Abstract: **Objective** To explore the potential key biomarkers of osteoarthritis(OA) based on bioinformatics methods. **Methods** The microarray mRNA datasets GSE55457, GSE82107, GSE55235 and miRNA datasets GSE143514 were downloaded from GEO database to screen differentially expressed genes (DEGs) between OA and normal synovial tissues. The GO function enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis of DEGs were performed by online analysis tool Metascape. The screened differential expression genes were imported into the database by STRING, an online analysis database, for differential gene protein-protein interaction (PPI) analysis, and the PPI network was constructed by Cytoscape software. **Results** A total of 19 key genes were screened out from GSE55457, GSE82107 and GSE55235. GO function enrichment analysis showed that these genes were mainly involved in immune-related processes. KEGG pathway enrichment analysis showed that these genes were mainly involved in IL-17 signaling pathway and TNF signaling pathway. Five key genes of OA, CXCL2, JUN, CXCL3, MMP1 and PLCD3, were obtained by PPI network. A mRNA-miRNA co-expression network consisting of 29 nodes and 39 edges was constructed. Analysis showed that miR-34a-5p and miR-20a-5p were highly correlated with these genes. **Conclusion** The 5 genes CXCL2, JUN, CXCL3, MMP1, PLCD3 and miR-34a-5p and miR-20a-5p may become the potential biomarkers of OA in the future.

Key words: bioinformatics; osteoarthritis; differentially expressed genes; biomarkers

骨关节炎(OA)是一种临床上最常见的以关节软骨退变和破坏为特征的慢性关节疾病,其临床表现为关节疼痛、僵硬、肿胀伴关节活动受限等^[1-2]。OA 发

病机制复杂,涉及关节软骨的机械刺激及退变、滑膜组织的病变、软骨下骨微循环改变、炎症反应等^[3-5],但目前 OA 的具体机制仍未阐明。近年来,随着微阵

* 基金项目:苏州市科技发展计划指导性项目(SKJYD2021007、SKJYD2021202);苏州市“科教兴卫”青年科技项目(KJXW2020068);常熟市卫健委科技计划项目资助性重点项目(CSWS202118);南京中医药大学常熟附属医院课题(cszzy201910)。

作者简介:应璞,男,主治医师,主要从事骨关节疾病的相关研究。△ 通信作者,E-mail:52891497@qq.com。

列技术和生物信息学的发展,通过对 OA 的高通量微阵列和基因芯片数据进行研究,越来越多的 OA 相关差异表达基因(DEGs)被发现^[6-9]。这些基因的发现,有望为阐明 OA 发病的分子机制和治疗靶点提供新的理论指导。本研究从基因表达综合数据库(GEO)下载了 mRNA 数据集和微小 RNA(miRNA)数据集,选取 OA 滑膜组织和正常滑膜组织进行比较与分析,分析 OA 中差异表达的 mRNA 和 miRNA。本研究旨在通过生物信息学方法筛选出与 OA 发生、发展相关的关键 mRNA 和 miRNA,建立 mRNA-miRNA 共表达网络,从而进一步探索 OA 的发病机制和潜在生物标志物。

1 材料与方法

1.1 材料 本研究采用 GE 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)下载 mRNA 数据集 GSE55457、GSE82107、GSE55235 和 miRNA 数据集 GSE143514。其中 GSE55457 数据集包括 10 例 OA 滑膜组织和 10 例正常滑膜组织,GSE82107 数据集包含 10 例 OA 滑膜组织和 7 例正常滑膜组织,GSE55235 数据集包含 26 例 OA 滑膜组织和 20 例正常滑膜组织,GSE143514 数据集包含 5 例 OA 滑膜组织和 3 例正常滑膜组织。

1.2 方法

1.2.1 差异基因筛选 所有芯片数据由 R 语言软件的 affy 程序包预处理,随后通过 limma 程序进行筛选,OA 与正常滑膜之间的差异表达基因(DEGs),按

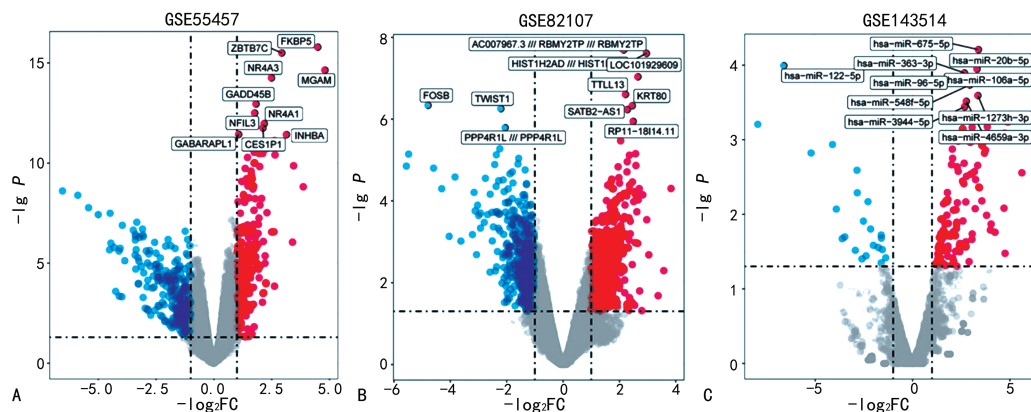
$\log_2 FC > 1$ 且 $P < 0.05$ 的标准进行筛选(FC 为差异倍数)。重叠差异表达基因数据集采用 R 语言软件的 VennDiagram 包 Venn 图显示。

1.2.2 差异基因 GO 和 KEGG 富集分析 利用在线分析工具 Metascape(<http://metascape.org/>)对差异表达基因进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析,以 $P < 0.05$ 且基因计数 ≥ 5 为差异有统计学意义。

1.2.3 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络分析及 miRNA-mRNA 共表达网络分析 利用在线分析数据库 STRING (<http://string-db.org/>)将筛选出的差异表达基因导入数据库,进行差异基因 PPI 网络分析,并利用 Cytoscape 软件(<https://cytoscape.org/>)构建 PPI 网络。

2 结果

2.1 筛选差异表达的 mRNA 和 miRNA 对 mRNA 数据集 GSE55457、GSE82107 和 miRNA 数据集 GSE143514 原始数据进行处理后,按筛选标准进行分析,最后从 GSE55457 中筛选出 626 个差异表达 mRNA,其中 313 个上调、313 个下调。按同样的筛选标准从 GSE82107 中筛选出 1 647 个差异表达 mRNA,其中 498 个下调、1 147 个上调,从 GSE143514 中筛选出 142 个差异表达 miRNA,其中 22 个下调、120 个上调,见图 1。随后,利用 Venn 图比较 GSE55457 和 GSE82107 两个数据集的差异表达 mRNA,得到 99 个相同的 mRNA,见图 2。



注:A 为差异表达 mRNA 数据集 GSE55457;B 为差异表达 mRNA 数据集 GSE82107;C 为差异表达 miRNA 数据集 GSE143514。

图 1 OA 中差异表达 mRNA 和差异表达 miRNA 数据集火山图

2.2 鉴定相关的潜在 mRNA 首先对数据集 GSE55235 的数据进行标准化处理,然后通过 limma 软件包从 GSE55235 中筛选出 334 个差异表达的 mRNA,见图 3。为了使网络符合无尺度网络分布,利用权重基因共表达网络分析(WGCNA)软件包中的函数 pickSoftThreshold 计算权重值,并选择软阈值 $\beta = 16$ 用来构建共表达网络,见图 4A,并采用平均连锁层次聚类方法对基因进行聚类,见图 4B。同时,对模块进行聚类分析,然后根据各模块特征基因与样本

类型的相关性,发现绿色模块与样本类型的相关性最大,见图 4C。这些结果提示绿色模块中的 27 个基因可能与 OA 的发生密切相关。此外,比较绿色模块中筛选得到的 27 个 mRNA 与图 2 中筛选得到的 99 个 mRNA,最终获得 OA 的 19 个交叉的关键 mRNAs 和 27 个绿色模块 mRNAs,见图 4D。19 个交叉的关键 mRNA 为 APOLD1、CD52、趋化因子配体(CXCL) 13、CXCL2、CXCL3、DUSP1、FKBP5、FOSB、IGJ、IGLL5、JUN、基质金属蛋白酶(MMP) 1、ZB1、

NFIL3、NKG7、NR4A2、磷脂酶 C δ 3 (PLCD3)、POU2AF1、TNFRSF17。和 27 个绿色模块 mRNAs 为 BCL6、RHOB、NFIL3、KLF4、PLCD3、CEBPD、GADD45A、BTG1、GADD45B、EIF1、APOLD1、CD52、NKG7、CXCL13、CXCL3、CXCL2、DUSP1、MMP1、JUN、FKBP5、NR4A2、FOSB、IGJ、TNFRSF17、POU2AF1、MZB1、IGLL5。

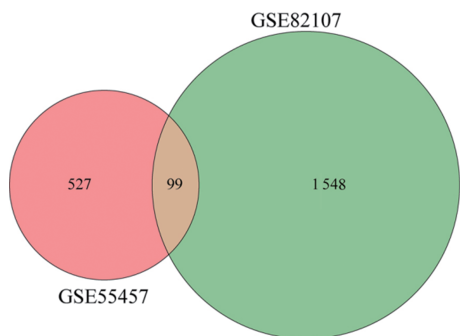


图 2 GSE55457 和 GSE82107 共同差异表达 mRNA 的 Venn 图

2.3 mRNA 的 GO 分析和 KEGG 分析 GO 功能富集分析显示,19 个关键 mRNAs 主要参与免疫相关过程。例如体液免疫反应、细胞对趋化因子的反应、

白细胞趋化、粒细胞趋化、粒细胞迁移、细胞对脂多糖的反应、B 细胞活化和白细胞迁移、抗菌体液反应以及对细菌的防御反应等,见图 5A。KEGG 通路富集分析显示,19 个关键 mRNAs 主要参与白细胞介素 (IL)-17 信号通路、肿瘤坏死因子 (TNF) 信号通路、转化生长因子- β (TGF- β) 信号通路、NOD 样受体信号通路、趋化因子信号通路、白细胞介素信号通路和 PI3K/AKT 信号通路等,见图 5B。

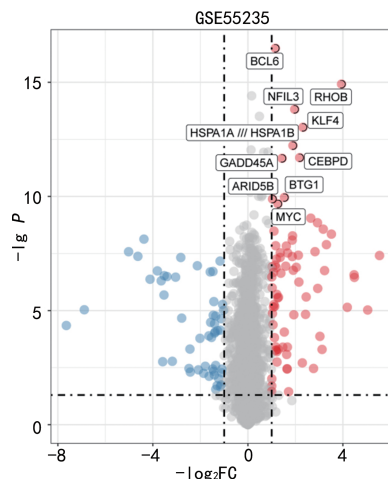
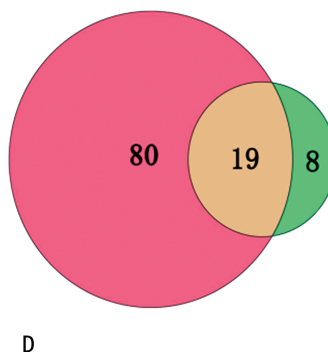
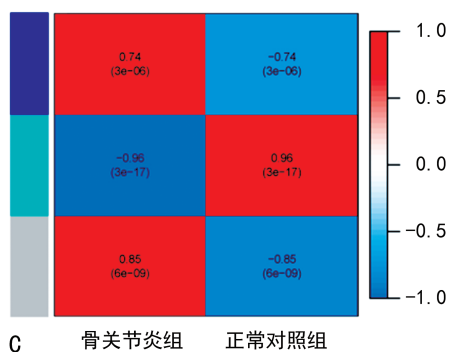
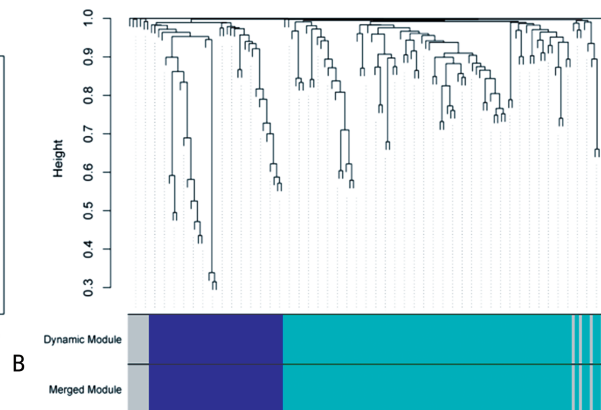
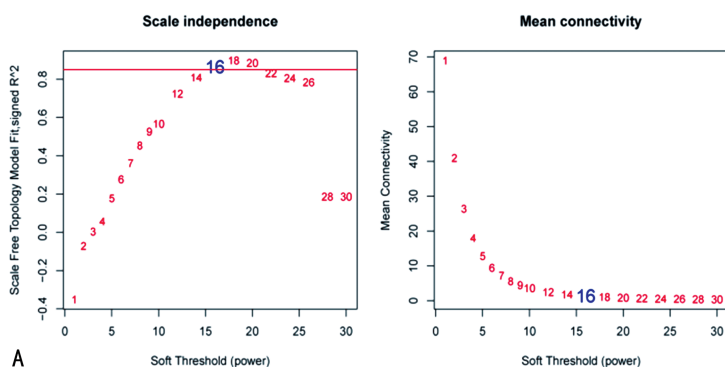


图 3 OA 中差异表达 mRNA 数据集 GSE55235 火山图



注:A 为各种软阈值功率的网络拓扑分析;B 为基因模块的聚类树状图;C 为 OA 和正常样本之间基因模块的相关性分析;D 为图 2 中 99 个筛选得到的 mRNA 和 27 个绿色模块筛选得到的共同差异表达 mRNA 的 Venn 图。

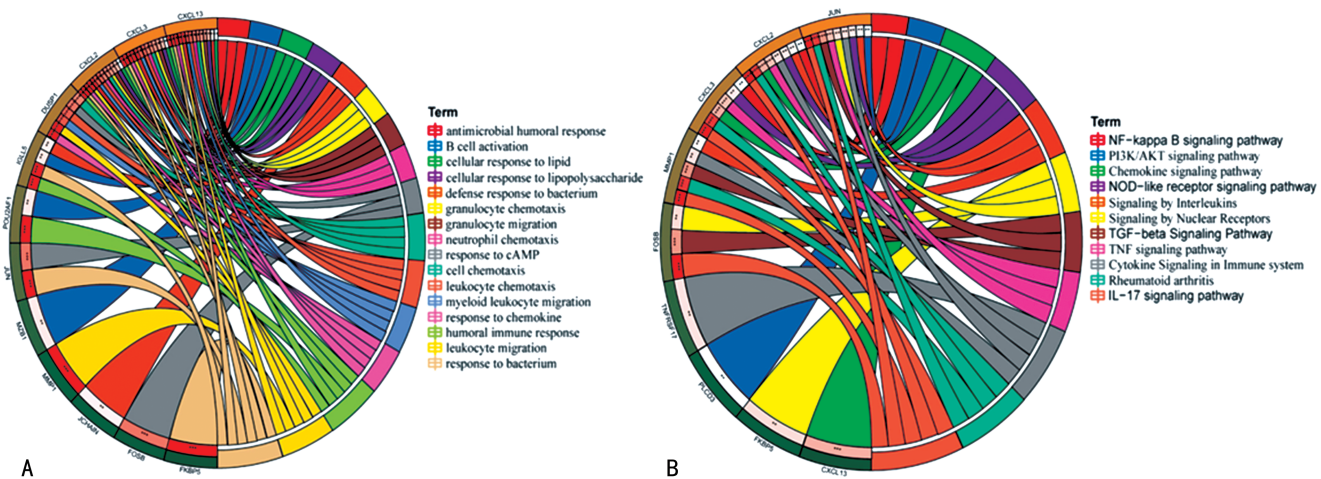
图 4 通过共表达网络构建及特异性模块鉴定分析与 OA 发生相关的潜在 mRNA

2.4 PPI 网络分析及 miRNA-mRNA 共表达网络分析 利用 STRING 数据库和 Cytoscape 软件构建一个由 11 个节点和 24 条边组成的 PPI 网络,见图 6A。

随后通过 MCODE 插件获得 PPI 评分最高的子网络,该子网络由 CXCL2、JUN、CXCL3、MMP1、PLCD3 共 5 个 mRNA 组成,见图 6B,说明 CXCL2、JUN、CX-

CL3、MMP1、PLCD3 这 5 个基因可能是 OA 最关键的基因。同时利用 DIANA Tools 在线数据库(<http://di-ana.imis.athena-innovation.gr/DianaTools/index.php>)分析预测 5 个关键基因的靶向 miRNA。然后,将获得的所有靶向 miRNA 与从 GSE143514 中筛选出 142 个

差异表达 miRNA,见图 1C,进行比较,获得 5 个关键基因的 24 个共同 miRNA,见图 6C。此外,还预测了 39 个 miRNA-mRNA 基因对。根据预测结果,利用 Cyto-scape 软件构建了一个由 29 个节点和 39 条边组成的 mRNA-miRNA 共表达网络,见图 6D、表 1。

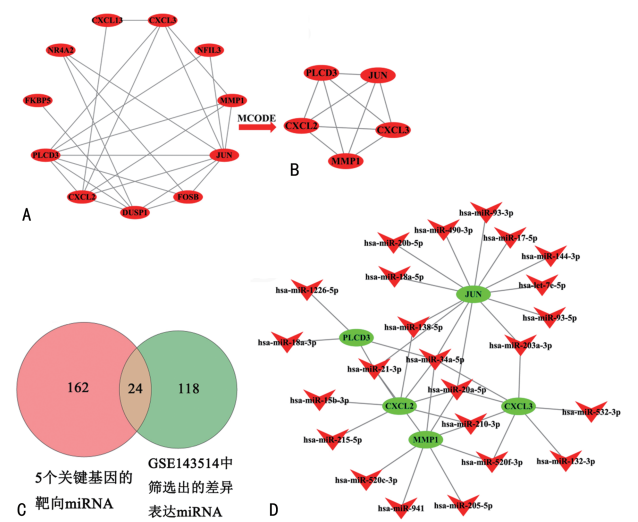


注:A 为 GO 功能富集分析;B 为 KEGG 功能富集分析。

图 5 和弦图显示差异表达 mRNAs 的 GO 功能富集分析和 KEGG 功能富集分析

表 1 OA 的 mRNA-miRNA 共表达网络中的 miRNAs 和 mRNAs

mRNA	miRNAs
PLCD3	hsa-miR-1226-5p, hsa-miR-18a-3p, hsa-miR-21-3p, hsa-miR-34a-5p
MMP1	hsa-miR-205-5p, hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-21-3p, hsa-miR-210-3p, hsa-miR-34a-5p, hsa-miR-520f-3p, hsa-miR-520c-3p, hsa-miR-941
CXCL3	hsa-miR-132-3p, hsa-miR-203a-3p, hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-210-3p, hsa-miR-34a-5p, hsa-miR-520f-3p, hsa-miR-532-3p
JUN	hsa-miR-20b-5p, hsa-let-7e-5p, hsa-miR-138-5p, hsa-miR-144-3p, hsa-miR-17-5p, hsa-miR-18a-5p, hsa-miR-203a-3p, hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-21-3p, hsa-miR-34a-5p, hsa-miR-490-3p, hsa-miR-93-5p, hsa-miR-93-3p
CXCL2	hsa-miR-138-5p, hsa-miR-15b-3p, hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-21-3p, hsa-miR-210-3p, hsa-miR-215-5p, hsa-miR-34a-5p



注:A 为 PPI 网络;B 为 PPI 网络 5 个 mRNA 组成;C 为靶向 miRNA 的差异表达筛选;D 为 mRNA-miRNA 共表达网络。

图 6 PPI 网络分析及 miRNA-mRNA 共表达网络分析

3 讨 论

OA 发病机制复杂,目前已有多个基因和 miR-

NA 发现参与 OA 的发生、发展,但其发病机制仍未被阐明^[10-14]。基于高通量测序基因芯片技术和生物信息学技术的发展,能够筛选出 OA 的潜在的关键基因和关键 miRNA,从而深入研究其分子机制并提供潜在的治疗靶点。

本研究整合了 4 个 GEO 数据集,并通过筛选 OA 和健康对照组的滑膜组织中差异表达的 mRNA 和 miRNA,确定了 19 个关键 mRNA。通过 GO 功能富集分析和 KEGG 通路分析,这些关键 mRNA 主要参与免疫相关过程,例如体液免疫反应、细胞对趋化因子的反应、白细胞趋化、粒细胞趋化等,主要参与 IL-17 信号通路、TNF 信号通路、TGF- β 信号通路等。HAN 等^[15]通过研究 5 个 GEO 数据库获得了 5 个 OA 的关键差异表达基因 (TLR7、CSF1R、APOE、C1QA、CCL5),这些基因广泛参与炎症反应调控、血管形态发生、内皮细胞迁移、体液免疫应答等生物学过程。MEEHAN 等^[16]证实 OA 患者中关节滑液中的 IL-4、IL-6、IL-8、IL-15 水平显著高于血清中的水

平,证实 OA 患者中的滑液中存在大量趋化因子和促炎细胞因子。目前的研究认为,与 OA 相关的促炎因子,包括 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-15、IL-17 和 IL-18,以及减少 OA 相关的关键抗炎因子,包括 IL-4、胰岛素样生长因子和 TGF- β 等^[3]。这些研究的结果与本研究结果是一致的,证实了炎症和相关免疫反应在 OA 的发生、发展中有着重要的作用。

本研究通过构建 PPI 网络分析获得的 5 个关键基因分别为 CXCL2、CXCL3、JUN、MMP1、PLCD3。其中 CXCL2 和 CXCL3 都是趋化因子 CXC 亚家族成员,均为炎性趋化因子,对多形核白细胞具有趋化作用。STONE 等^[17]发现,OA 半月板细胞中趋化因子(CXCL1、CXCL2)的表达显著增加,半月板细胞的促炎刺激增加了基质金属蛋白酶的产生和分解代谢基因的表达,在关节损伤后 OA 的发展中发挥重要作用。LYNCH 等^[18]评估了 43 种生物标志物,结果发现 OA 软骨组织中趋化因子 CXCL3 显著高于正常软骨组织。于雅丽等^[19]发现 JUN 基因被确定为有价值的 OA 生物标记物,这与本研究结果一致。c-JUN 蛋白是一种转录因子,各种物理、化学、生物学刺激及细胞应激反应都可以通过促进 c-JUN 蛋白表达活化,进而对细胞增殖、凋亡等生物学过程进行调控。XU 等^[20]发现膝 OA 患者的软骨下骨细胞中 ERK/c-JUN N-末端激酶(JNK)信号通路被激活,并参与调控成骨,促进膝 OA 的发生、发展。目前已有多项研究表明软骨组织或滑液中 MMP-1 的高水平可能与膝关节 OA 的发病密切相关^[16,21-22]。PLCD3 其被发现能够促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[23],然而在 OA 的发病机制中的作用较少报道,需要后续更多研究探讨 PLCD3 在 OA 致病机制中的作用。

本研究共发现 39 对 mRNA-miRNA 共表达网络,其中 miR-34a-5p 在 5 组 mRNA-miRNA 均出现,提示其可能在 OA 的发病机制中存在重要作用。SONG 等^[24]指出,下调 miR-34a-5p 可促进 OA 细胞增殖,抑制细胞凋亡和自噬;ENDISHA 等^[25]也指出,miR-34a-5p 可以促进 OA 期间的关节破坏。这些研究表明,miR-34a-5p 是 OA 细胞表达的潜在调控因子^[24-26]。另外,miR-20a-5p 在 4 组 mRNA-miRNA 均出现,提示其可能在 OA 的致病机制中也存在重要作用^[27]。ROSS 等^[28]通过整合 mRNA 和 miRNA 测序数据,创建了 miRNA-mRNA 相互作用网络,发现 miR-20a-5p 可以显著降低降解酶的产生以及炎症相关基因的表达。这些 miRNA 的发现,为研究 OA 的分子机制提供了方向,也为 OA 的治疗提供了潜在的靶点。

综上所述,本研究通过生物信息学的方法发现了 OA 与炎症及相关免疫反应存在密切联系。同时,也发现了 5 个可能参与 OA 发病机制的基因: CXCL2、CXCL3、JUN、MMP1、PLCD3。另外,还发现了一些

OA 相关的 mRNA-miRNA 共表达网络,并提出 miR-34a-5p、miR-20a-5p 可能会成为未来研究 OA 分子机制和治疗 OA 的潜在靶点。

参考文献

- [1] ABRAMOFF B, CALDERA F E. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options[J]. Med Clin North Am, 2020, 104(2): 293-311.
- [2] HARLAAR J, MACRI E M, WESSELING M. Osteoarthritis year in review 2021: mechanics[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2021, 29(2): 161-169.
- [3] LIU S, DENG Z, CHEN K, et al. Cartilage tissue engineering: from proinflammatory and anti-inflammatory cytokines to osteoarthritis treatments (Review)[J]. Mol Med Rep, 2022, 25(3): 99.
- [4] NI R, GUO X E, YAN C, et al. Hemodynamic stress shapes subchondral bone in osteoarthritis: an emerging hypothesis[J]. J Orthop Translat, 2021, 32: 85-90.
- [5] HODGKINSON T, KELLY D C, CURTIN C M, et al. Mechanosignalling in cartilage: an emerging target for the treatment of osteoarthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2022, 18(2): 67-84.
- [6] JIANG Y, SHEN Y, DING L, et al. Identification of transcription factors and construction of a novel miRNA regulatory network in primary osteoarthritis by integrated analysis[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2021, 22(1): 1008.
- [7] AIHAITI Y, TUERHONG X, YE J T, et al. Identification of pivotal genes and pathways in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis through integrated bioinformatic analysis[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(4): 3513-3524.
- [8] GAO X, SUN Y, LI X. Identification of key gene modules and transcription factors for human osteoarthritis by weighted gene co-expression network analysis[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(4): 2479-2490.
- [9] MI B, LIU G, ZHOU W, et al. Identification of genes and pathways in the synovia of women with osteoarthritis by bioinformatics analysis[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(3): 4467-4473.
- [10] BOER C G, HATZIKOTOU L, SOUTHAM L, et al. Deciphering osteoarthritis genetics across 826 690 individuals from 9 populations[J]. Cell, 2021, 184(18): 4784-4818.
- [11] LOUGHLIN J. Translating osteoarthritis genetics research: challenging times ahead[J]. Trends Mol Med, 2022, 28(3): 176-182.
- [12] GONZALEZ A, VALDES AM. Big data boost for osteoarthritis genetics[J]. Nat Rev Rheumatol, 2018, 14(7): 387-388.
- [13] GHAFOURI-FARD S, POULET C, MALAISE M, et al. The emerging role of non-coding rnas in osteoarthritis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 773171.

- [14] CHEN J, YU X, ZHANG X. Advances on biological functions of exosomal non-coding RNAs in osteoarthritis[J]. *Cell Biochem Funct*, 2022, 40(1): 49-59.
- [15] HAN Y, WU J, GONG Z, et al. Identification and development of a novel 5-gene diagnostic model based on immune infiltration analysis of osteoarthritis[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 522.
- [16] MEEHAN R T, REGAN E A, HOFFMAN E D, et al. Synovial fluid cytokines, chemokines and MMP levels in osteoarthritis patients with knee pain display a profile similar to many rheumatoid arthritis patients[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(21): 5027.
- [17] STONE A V, LOESER R F, VANDERMAN K S, et al. Pro-inflammatory stimulation of meniscus cells increases production of matrix metalloproteinases and additional catabolic factors involved in osteoarthritis pathogenesis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(2): 264-274.
- [18] LYNCH T S, O'CONNOR M, MINKARA A A, et al. Biomarkers for femoroacetabular impingement and hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Sports Med*, 2019, 47(9): 2242-2250.
- [19] 于雅丽, 孔奕翼, 叶静, 等. 基于综合生物信息学筛选骨关节炎潜在生物标记物的研究[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2021, 23(1): 75-80.
- [20] XU Y, GU Y, JI W, et al. Activation of the extracellular-signal-regulated kinase (ERK)/c-Jun N-terminal kinase (JNK) signal pathway and osteogenic factors in subchondral bone of patients with knee osteoarthritis[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(8): 663.
- [21] WANG M, ZHOU Y, HUANG W, et al. Association between matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) protein level and the risk of rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a meta-analysis[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 54(2): e10366.
- [22] KASPIRIS A, KHALDI L, GRIVAS TB, et al. Subchondral cyst development and MMP-1 expression during progression of osteoarthritis: an immunohistochemical study[J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2013, 99(5): 523-529.
- [23] LIN L, WEN J, LIN B, et al. Phospholipase C Delta 3 inhibits apoptosis and promotes proliferation, migration, and invasion of thyroid cancer cells via Hippo pathway[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2021, 53(4): 481-491.
- [24] SONG A F, KANG L, WANG Y F, et al. MiR-34a-5p inhibits fibroblast-like synoviocytes proliferation via XBP1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(22): 11675-11682.
- [25] ENDISHA H, DATTA P, SHARMA A, et al. MicroRNA-34a-5p promotes joint destruction during osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(3): 426-439.
- [26] DONG C, WANG X, LI N, et al. microRNA-mediated GAS1 downregulation promotes the proliferation of synovial fibroblasts by PI3K-Akt signaling in osteoarthritis[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(6): 4273-4286.
- [27] 赵丽珂, 周荣伟, 张春媚, 等. 血浆微 RNA 在骨关节炎患者中的表达谱特征及生物信息学分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2020, 24(3): 180-185.
- [28] ROSS A K, ALMEIDA R, RAMOS Y F M, et al. The miRNA-mRNA interactome of murine induced pluripotent stem cell-derived chondrocytes in response to inflammatory cytokines[J]. *FASEB J*, 2020, 34(9): 11546-11561.

(收稿日期: 2022-07-23 修回日期: 2022-11-18)

(上接第 405 页)

- [14] 刘艳宾, 杨树涵, 陈红伟, 等. 老年冠心病患者脂肪细胞因子与冠状动脉病变严重程度的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(11): 1799-1804.
- [15] 徐品丽, 李文宝, 冯大勇, 等. 不同梗死面积、神经功能缺损程度、预后的急性脑梗死患者血清 Chemerin 和 Omentin-1 水平对比观察[J]. *山东医药*, 2019, 59(9): 15-18.
- [16] 陈健佳, 郑宝娟, 赵强, 等. 血清 Vaspin, Apelin, Chemerin 水平与高血压患者发生 CAC 的相关性[J]. *心血管康复医学杂志*, 2021, 30(1): 10-14.
- [17] 吴明奇, 杨晴柔, 徐素美, 等. 血清趋化素 Chemerin 及相关炎症细胞因子在非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. *医学研究杂志*, 2021, 50(12): 60-63.
- [18] 王丽轩, 贾建普, 张乐国, 等. Chemerin 因子水平与缺血性脑血管疾病发展进程的相关性[J]. *现代仪器与医疗*, 2019, 25(4): 51-54.
- [19] 徐品丽, 李文宝, 冯大勇, 等. 急性脑梗死患者血清趋化素和网膜素-1 水平的变化及意义[J]. *广东医学*, 2019, 40(3): 427-431.
- [20] 李芳, 潘发光, 刘芳. 脑梗死患者血清 vaspin, apelin, chemerin 与颈动脉斑块性质及预后的关系[J]. *热带医学杂志*, 2019, 19(3): 346-349.
- [21] ZOU J, FEI Q, XIAO H, et al. VEGF-a promotes angiogenesis after acute myocardial infarction through increasing ROS production and enhancing ER stress-mediated autophagy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17690-17703.
- [22] 张锋岂, 张如坚, 林加璐, 等. 血清 MMP-9、VEGF、D-D 在急性脑梗死介入治疗前后的变化及与凝血功能和预后的关系[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2020, 28(2): 105-109.
- [23] 王军芳, 白慧, 马献清. 急性脑梗死病人血清 VEGF、bFGF 及侧支循环评分与预后的关系[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(22): 3979-3981.
- [24] KIM I D, CAVE J W, CHO S. Aflibercept, a VEGF (vascular endothelial growth factor)-trap, reduces vascular permeability and stroke-induced brain swelling in obese mice[J]. *Stroke*, 2021, 52(8): 2637-2648.
- [25] 刘啸, 张磊, 陶伟. 急性脑梗死患者 rt-PA 静脉溶栓治疗短期预后的影响因素及血清 Cys C 水平的预测价值[J]. *山东医药*, 2021, 61(25): 49-51.

(收稿日期: 2022-08-17 修回日期: 2022-11-23)