

• 论 著 •

雌激素受体 α 基因 Pvu II 多态性与膝关节炎的相关性研究*

应 璞¹, 路 通¹, 许 岳¹, 薛 焱¹, 诸 磊², 丁文鸽², 戴小宇², 缪逸鸣^{1△}
1. 南京中医药大学常熟附属医院骨科, 江苏常熟 215500; 2. 苏州大学附属第三医院/
常州市第一人民医院骨科, 江苏常州 213000

摘 要:目的 探讨雌激素受体 α 基因 Pvu II 多态性(rs2234693)与膝关节炎的相关性。方法 对单核苷酸多态性 (SNP) rs2234693 进行病例-对照关联研究, 共对 1 953 例受试者(1 033 例病例组和 920 例对照组)进行基因分型。比较病例组和对照组的等位基因和基因型频率。结果 对病例组和对照组年龄、体重指数和性别进行校正后, 显性模型(TT+TC vs. CC)差异有统计学意义($P<0.05$)。与等位基因 C 相比, T 等位基因频率也较高($P<0.05$)。按膝关节炎严重程度分层, TT + TC 基因型和 T 等位基因与轻度膝关节炎明显相关, 但与重度膝关节炎无关。结论 雌激素受体 α 基因 Pvu II 多态性在早期膝关节炎的发病中具有重要意义。

关键词:雌激素受体 α 基因; 单核苷酸多态性; 膝关节炎
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.06.007 **中图法分类号:**R684.3
文章编号:1673-4130(2023)06-0672-05 **文献标志码:**A

Correlation study between Pvu II polymorphism of estrogen receptor α gene and knee osteoarthritis*
YING Pu¹, LU Tong¹, XU Yue¹, XUE Yi¹, ZHU Lei², DING Wenge², DAI Xiaoyu², MIAO Yiming^{1△}
1. Department of Orthopedics, Changshu Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Changshu, Jiangsu 215500, China; 2. Department of Orthopedics, the Third Affiliated Hospital of Soochow University/First People's Hospital of Changzhou, Changzhou, Jiangsu 213000, China

Abstract:Objective To investigate the relationship between estrogen receptor α gene Pvu II polymorphism (rs2234693) and knee osteoarthritis. **Methods** A case-control association study on single nucleotide polymorphism (SNP)rs2234693 was performed, and a total of 1 953 subjects (1 033 case group and 920 control group) were genotyped. Allele and genotype frequencies were compared between case group and control group. **Results** After adjustment for age, body mass index and gender, the dominant genetic model (TT+TC vs. CC) was significantly different between the case group and the control group ($P<0.05$). The frequency of T allele was also higher than that of C allele ($P<0.05$). Stratified by knee osteoarthritis severity, TT+TC genotype and T allele were significantly associated with mild knee osteoarthritis but not severe knee osteoarthritis. **Conclusion** Estrogen receptor α gene Pvu II polymorphism is of considerable importance in the pathogenesis of early-stage knee osteoarthritis.

Key words:estrogen receptor α gene; single nucleotide polymorphism; knee osteoarthritis

骨关节炎是导致老年人疼痛和残疾的最常见关节炎形式,其特征为关节软骨降解、滑膜炎症、骨赘形成和软骨下骨硬化等^[1-3]。骨关节炎被认为是为一种多因素疾病,受遗传和环境等多因素的影响^[4]。迄今为止,全基因组关联研究已证实多个基因与骨关节炎易感性相关^[5]。考虑到骨关节炎更易发生于 50 岁以后的女性,尤其是绝经后女性^[6-7],而雌激素受体 (ESR) 在基质细胞、成骨细胞和人关节软骨细胞中均

* 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 (cszyy201910)。
作者简介:应璞,男,主治医师,主要从事关节外科的基础与临床研究。△ 通信作者, E-mail:52891497@qq.com。

有表达^[8],因而 ESR 在骨关节炎的发生发展中可能起到重要作用。ESR α 基因一直被认为是一个有潜力的候选基因^[9-12]。ESR α 基因的一个常见的单核苷酸多态性(SNP)通过核酸内切酶 Pvu II 限制性片段长度多态性(RFLP) 识别,该多态性可检测-397 位点的 T-C 置换(-397T/C,rs2234693)^[4,11]。rs2234693 的变异可能引起 ESR α 蛋白的活性或结构的改变,并因此导致雌激素对膝关节骨关节炎产生调控作用。近年来,ESR α 基因 PvuII 多态性与膝关节骨关节炎风险相关性的研究已有报道,但研究结果存在差异,目前仍缺乏对于中国汉族人群的大样本研究^[11-15]。据此,本研究对居住在苏南地区的中国汉族人群进行大样本研究,以更全面的方式评价 ESR α 基因 PvuII 多态性(rs2234693)与膝关节骨关节炎的相关性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本病例-对照研究共入选 1 953 例受试者,分别在南京中医药大学常熟附属医院和苏州大学附属第三医院骨科连续招募 637 例(女 472 例、男 165 例)和 396 例(女 323 例、男 73 例)膝关节骨关节炎患者作为病例组。同期从上述两家医院体检中心 5 000 多人中随机抽取 602 例(女 132 例、男 470 例)和 318 例健康对照参与者(女 45 例、男 273 例)作为对照组。所有研究对象均为居住在苏南地区的汉族人群。本研究获得南京中医药大学常熟附属医院和苏州大学附属第三医院伦理委员会的批准,且受试者均签署书面知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 根据美国风湿病学会膝关节骨关节炎诊断标准^[16],每例患者不仅有明确的体征和症状,而且受累膝关节正位负重位 X 线片反映的影像学证据。对照组无关节疾病或关节炎的体征或症状(肿胀、疼痛、压痛或活动受限等)。采用 Kellgren-Lawrence 分级(简称 K-L 分级)系统评估影像学膝关节骨关节炎^[17]。仅纳入 K-L 分级为 1 级或以上的患者。排除其他炎性关节炎(类风湿、自身免疫性或多关节炎性疾病)、脓毒性或创伤后关节炎和膝关节发育异常。

1.3 方法

1.3.1 基因分型 DNA 取自外周血白细胞或口腔黏膜拭子,采用 Chelex-100 或 DNA IQ System 法提取。统一由常州市第一人民医院检验科在 ABI 7500 系统(Applied Biosystems,Foster City,CA,USA) 中采用 Taqman 探针法对 SNP rs2234693 进行统一基因分型。根据 DNA 序列设计引物,上游引物为 5'-CTGCCACCCTATCTGTATCTTTTCTCTATTTCAC

C-3',下游引物为 5'-TCTTTCTCTGCCACCCTG-GCGTCGATTATCTGA-3'。PCR 反应体系:5 μ L (含 2 $\times$ Primer Mix 2.5 μ L,40 $\times$ Taqman 探针 0.125 μ L,50 $\times$ ROX 0.1 μ L,模板 DNA 1 μ L,ddH₂O 1.275 μ L)。扩增条件:预变性 95 $^{\circ}$ C 20 s;变性 95 $^{\circ}$ C 3 s;退火 60 $^{\circ}$ C 30 s;延伸 60 $^{\circ}$ C 1 min,循环 35 次,4 $^{\circ}$ C 保存。由对病例状态设盲的实验室人员进行基因分型,两位作者独立观查并记录结果。超过 5% 的样本在不同日期至少重复两次,一致率为 100%。

1.3.2 体重指数(BMI)采集 由医师使用相同的仪器测量所有受试者的体重和身高。然后计算每名受试者的相应 BMI=体重(kg)除以身高的平方(m²)。BMI 20~25 kg/m² 为正常,BMI $\geq$ 25 kg/m² 被确定为超重(包括肥胖)。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS 22.0 进行数据分析。符合正态分布的连续变量采用 *t* 检验,对不符合正态分布的连续变量采用 Mann-Whitney *U* 检验,对二分变量采用 χ^2 检验。采用标准 χ^2 检验检验两组等位基因和基因型分布的显著性差异,并检测基因型频率和等位基因频率是否符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。使用多变量 Logistic 回归模型估计比值比(OR)和 95% 置信区间(CI),以评价校正年龄、性别和 BMI 后 SNP rs2234693 与膝关节骨关节炎易感性的相关性。根据 K-L 分级对性别和骨关节炎的严重程度进行分层,以便进一步分析。对于所有检验,*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料比较 病例组女性占比、年龄、BMI 均高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。病例组 K-L 分级为 2~4 级患者占比较高。见表 1。

表 1 两组临床资料比较

参数	病例组(<i>n</i> =1 033)	对照组(<i>n</i> =920)
女性[<i>n</i> (%)]	795(77.0)*	177(19.2)
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	59.2 $\pm$ 11.1*	53.9 $\pm$ 11.7
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	26.0 $\pm$ 7.9*	24.8 $\pm$ 3.0
<25 kg/m ² (<i>n</i>)	468	494
$\geq$ 25 kg/m ² (<i>n</i>)	565	426
K-L 分级[<i>n</i> (%)]		
1 级	34(3.3)	0(0.0)
2 级	543(52.6)	0(0.0)
3 级	226(21.9)	0(0.0)
4 级	230(22.5)	0(0.0)

注,与对照组比较,**P*<0.05。

2.2 rs2234693 的基因型和等位基因频率 对照组 rs2234693(等位基因 C)的等位基因频率为 0.38。根据各组性别和 K-L 分级分层的等位基因和基因型频率分别见表 2、3。结果发现 rs2234693 的基因型和等位基因在健康对照个体中的分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P>0.05$)。

表 2 两组 rs2234693 的基因型和等位基因频率比较[n(%)]

组别	n	基因型			等位基因		Hardy-Weinberg 平衡定律(P)
		TT	TC	CC	T	C	
病例组							
全部	1 033	359(0.350)	488(0.470)	186(0.180)	1 206(0.580)	860(0.420)	0.370
女性	795	256(0.320)	394(0.50)	145(0.180)	906(0.570)	684(0.430)	0.759
男性	238	103(0.430)	94(0.400)	41(0.170)	300(0.630)	176(0.370)	0.019
对照组							
全部	920	354(0.390)	433(0.470)	133(0.140)	1 141(0.620)	390(0.380)	0.975
女性	177	61(0.392)	91(0.508)	25(0.100)	213(0.600)	141(0.400)	0.334
男性	743	293(0.390)	342(0.460)	108(0.150)	928(0.620)	558(0.380)	0.612

表 3 按 K-L 分级分层后 rs2234693 的基因型和等位基因频率[n(%)]

K-L 分级	n	基因型			等位基因	
		TT	TC	CC	T	C
1 级	34	16(0.47)	12(0.35)	6(0.18)	44(0.65)	24(0.35)
2 级	543	174(0.32)	260(0.48)	109 (0.20)	608(0.56)	478(0.44)
3 级	226	75(0.33)	117(0.52)	34(0.15)	267(0.59)	185(0.41)
4 级	230	94(0.41)	99(0.43)	37(0.16)	287(0.62)	173(0.38)

2.3 按性别和膝关节骨关节炎严重程度分层后 rs2234693 与膝关节骨关节炎的关系 多变量 Logistic 回归比较病例组和对照组的基因型和等位基因频率。病例组和对照组年龄、BMI 和性别进行校正后，

显性模型(TT+TC *vs.* CC)差异有统计学意义($P<0.05$)。同时,较高的 T 等位基因频率与膝关节骨关节炎风险增加相关($P<0.05$)。然而,两组按性别分层后,未发现两组之间女性和男性间存在任何明显差异。见表 4。根据 X 线片结果将病例组分为轻度膝关节骨关节炎(K-L 2 级)患者(轻度组)和重度膝关节骨关节炎(K-L 3 级或 4 级)患者(重度组)。对膝关节骨关节炎严重程度进行分层,在对轻度组年龄、BMI 和性别进行校正后,CC 与 TT+TC 基因型频率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。T 等位基因与轻度膝关节骨关节炎风险升高显著相关($P<0.05$)。未发现 rs2234693 等位基因或基因型频率与重度膝关节骨关节炎之间存在关联性。见表 5。

表 4 按性别分层后 rs2234693 与膝关节骨关节炎的关系

项目	TT 基因型 <i>vs.</i> TC+CC 基因型			TT+TC 基因型 <i>vs.</i> CC 基因型			T 等位基因 <i>vs.</i> C 等位基因			所有基因型
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P	
病例组 <i>vs.</i> 对照组	1.17	0.98~1.41	0.09	1.30	1.02~1.66	0.03	1.38	1.06~1.80	0.02	0.06
病例组女性 <i>vs.</i> 对照组女性	1.11	0.79~1.56	0.56	1.36	0.86~2.15	0.19	1.38	0.83~2.30	0.27	0.42
病例组男性 <i>vs.</i> 对照组男性	0.85	0.63~1.15	0.29	1.22	0.83~1.81	0.31	1.08	0.71~1.65	0.82	0.20

表 5 按膝关节骨关节炎严重程度分层后 rs2234693 与膝关节骨关节炎的关系										
项目	TT 基因型 <i>vs.</i> TC+CC 基因型			TT+TC 基因型 <i>vs.</i> CC 基因型			T 等位基因 <i>vs.</i> C 等位基因			所有基因型
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P	
轻度组 <i>vs.</i> 对照组	1.27	1.02~1.59	0.03	1.47	1.12~1.94	<0.01	1.61	1.19~2.19	<0.01	<0.01
重度组 <i>vs.</i> 对照组	1.06	0.84~1.34	0.61	1.09	0.80~1.49	0.58	1.12	0.79~1.57	0.52	0.81

3 讨 论

本研究结果发现,在 SNP rs2234693 中膝关节骨关节炎患者和对照组基因型频率(TT+TC *vs.* CC)差异有统计学意义($P<0.05$);较高的 T 等位基因频率与膝关节骨关节炎风险增加相关。按严重程度分层后,联合基因型(TT+TC)和 T 等位基因均与轻度膝关节骨关节炎明显相关,但与重度膝关节骨关节炎无关。上述结果提示 SNP rs2234693 的 T 等位基因在早期膝关节骨关节炎发病中起着关键作用。

现有的多项临床研究初步指出了 SNP rs2234693 与膝关节骨关节炎的关系。RIANCHO 等^[12]通过一项多中心人群研究发现 rs2234693 的 CC 基因型与欧洲女性膝关节骨关节炎风险降低相关。同时,DAI 等^[13]报道了 rs2234693 位点 T 等位基因与汉族女性膝关节骨关节炎发病风险的显著关系。这些结果可能提示 rs2234693 的 C 等位基因和 T 等位基因分别在膝关节骨关节炎病因学中的保护和易感作用,与本研究结果部分一致。JIN 等^[14]发现 rs2234693 多态性与膝关节骨关节炎易感性无显著差异。另一项 Meta 研究也显示 ESR α Pvu II 多态性与膝关节骨关节炎之间无关联性^[4]。2017 年,一项系统综述和 Meta 分析强调 rs2234693 多态性与不同种族背景的膝关节骨关节炎易感性相关^[9]。尽管本研究中对照组中的 Pvu II C 等位基因频率与上述两项研究对亚洲人群的频率相似,但不同研究的结果可能是由于种族、地区和环境的差异。本研究中,在校正年龄、BMI 和性别后,证实 rs2234693 多态性与轻度膝关节骨关节炎的发病风险显著相关,但在重度膝关节骨关节炎患者中缺乏明显差异。LOUGHLIN 等^[18]研究了 740 例受试者(371 例因严重原发性膝关节或髋关节骨关节炎而接受全关节置换术的患者和 369 例对照者),发现 ESR α Pvu II 多态性与骨关节炎之间无相关性。这些发现支持 ESR α Pvu II 多态性(rs2234693)可能在早期膝关节骨关节炎的发生中起着潜在的作用,而不是晚期膝关节骨关节炎。未来需要在不同人群中进行更多的大样本、标准化研究,以证实上述假设。

目前,ESR α 基因在关节软骨稳态调节和膝关节骨关节炎发病的可能机制需要进一步探讨。作为配体激活转录因子的核受体超家族成员,人 ESR α 不仅通过与雌激素结合,还参与膝关节骨关节炎的病理过程^[19]。XIAO 等^[20]报道雌激素治疗可对绝经后早期骨关节炎患者产生潜在的保护作用。结合本研究的 ESR α 基因多态性(rs2234693)分析结果,可以推测雌激素治疗可能对该特定人群早期膝关节骨关节炎的

治疗和改善有潜在的益处。在未来的研究中应考虑在 SNP rs2234693 筛查的基础上给予精确剂量雌激素的治疗干预。鉴于膝关节骨关节炎的高发病率,有必要对其他 ESR 相关基因和膝关节骨关节炎易感性进行更深入的研究,为雌激素治疗膝关节骨关节炎提供更全面的依据。

虽然本研究样本数量较大,但由于中老年女性膝关节骨关节炎的发病率相对较高,病例组和对照组的性别和 BMI 分布不匹配可能影响关联分析的统计学准确性。另外,在对照组中,并未对入选的研究对象进行影像学的验证,这导致可能会将无症状膝关节骨关节炎加入至对照组从而影响结果的准确性。

总之,本研究发现雌激素受体 α 基因 Pvu II 多态性(rs2234693)的 T 等位基因对中国汉族人群早期膝关节骨关节炎发病起着关键作用。这一研究将有利于临床上对膝骨关节炎的预防和早期治疗。

参考文献

- [1] QUICKE J G, CONAGHAN P G, CORP N, et al. Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(2): 196-206.
- [2] ABRAMOFF B, CALDERA F E. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options[J]. Med Clin North Am, 2020, 104(2): 293-311.
- [3] JIANG Y. Osteoarthritis year in review 2021: biology[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(2): 207-215.
- [4] REN Y, TAN B, YAN P, et al. Association between polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene and osteoarthritis susceptibility: a meta-analysis[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2015, 16(1): 44.
- [5] RATNESWARAN A, KAPOOR M. Osteoarthritis year in review: genetics, genomics, epigenetics[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2021, 29(2): 151-160.
- [6] ZAFEIRIS E P, BABIS G C, ZAFEIRIS C P, et al. Association of vitamin D, BMD and knee osteoarthritis in postmenopausal women[J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2021, 21(4): 509-516.
- [7] DENIZ A, KEHRIBAR L. The association between knee osteoarthritis and polycystic ovary syndrome in postmenopausal women: preliminary results[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(15): 4895-4899.
- [8] OSHIMA Y, MATSUDA K, YOSHIDA A, et al. Localization of estrogen receptors alpha and beta in the articular surface of the rat femur[J]. Acta Histochem Cytochem, 2007, 40(1): 27-34.
- [9] SOBHAN M R, MAHDINEZHAD-YAZDI M, DAST-GHEIB S A, et al. Association of ESR α Xba I A>G,

ESR α PvuII T>C and ESR β AlwNI T>C polymorphisms with the risk of developing adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review and genetic meta-analysis[J]. *Rev Bras Ortop*, 2020, 55(1): 8-16.

[10] GUO Y, TIAN L, DU X, et al. MiR-203 regulates estrogen receptor α and cartilage degradation in IL-1 β -stimulated chondrocytes[J]. *J Bone Miner Metab*, 2020, 38(3): 346-356.

[11] BORGONIO-CUADRA V M, GONZALEZ-HUERTA C, DUARTE-SALAZAR C, et al. Analysis of estrogen receptor alpha gene haplotype in Mexican mestizo patients with primary osteoarthritis of the knee[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(5): 1425-1430.

[12] RIANCHO J A, GARCIA-IBARBIA C, GRAVANI A, et al. Common variations in estrogen-related genes are associated with severe large-joint osteoarthritis: a multicenter genetic and functional study[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(7): 927-933.

[13] DAI X, WANG C, DAI J, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in estrogen receptor alpha gene with susceptibility to knee osteoarthritis: a case-control study in a Chinese Han population[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014(1): 151457.

[14] JIN S Y, HONG S J, YANG H I, et al. Estrogen receptor alpha gene haplotype is associated with primary knee osteoarthritis in Korean population[J]. *Arthritis Res Ther*, 2004, 6(5): 415-421.

[15] LIU W, SHAO F M, YAN L, et al. Polymorphisms in the gene encoding estrogen receptor alpha are associated with osteoarthritis in Han Chinese women[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(12): 5772-5777.

[16] ALTMAN R, ASCH E, BLOCH D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis, classification of osteoarthritis of the knee: diagnostic and therapeutic criteria committee of the american rheumatism association[J]. *Arthritis Rheum*, 1986, 29(8): 1039-1049.

[17] KELLGREN J H, LAWRENCE J S, BIER F. Genetic factors in generalized osteo-arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 1963, 22(4): 237-255.

[18] LOUGHLIN J, SINSHEIMER J S, MUSTAFA Z, et al. Association analysis of the vitamin D receptor gene, the type I collagen gene COL1A1, and the estrogen receptor gene in idiopathic osteoarthritis[J]. *J Rheumatol*, 2000, 27(3): 779-784.

[19] ROMAN-BLAS J A, CASTANEDA S, LARGO R, et al. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(5): 241.

[20] XIAO Y P, TIAN F M, DAI M W, et al. Are estrogen-related drugs new alternatives for the management of osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1): 151.

(收稿日期: 2022-07-27 修回日期: 2023-02-16)

(上接第 671 页)

74 岁高血压患者血压控制现状及其影响因素分析[J]. *中国公共卫生*, 2022, 38(3): 309-313.

[16] YANG Y J, PARK H J, WON K B, et al. Relationship between the optimal cut-off values of anthropometric indices for predicting metabolic syndrome and carotid intima-medial thickness in a Korean population[J]. *Medicine*, 2019, 98(42): e17620.

[17] DORAN A C, TERRY J G, CARR J J, et al. Statins and atherosclerotic lesion microcalcification: a new mechanism for plaque stability[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(4): 1306-1308.

[18] LIU C S, LI C I, GUO Y C, et al. Independent associations of urinary albumin-to-creatinine ratio and serum cystatin C with carotid intima-media thickness in community-living Taiwanese adults[J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1): 454.

[19] BOREN J, CHAPMAN M J, KRAUSS R M, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European atherosclerosis society consensus panel[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(24): 2313-2330.

[20] YUAN C, NI L, YANG X, et al. Calcium-sensing receptor participates in high glucose-induced EndMT in primary human aortic endothelial cells[J]. *Front Physiol*, 2020, 11(1): 629542.

[21] WILSON C, ZHANG X, BUCKLEY C, et al. Increased vascular contractility in hypertension results from impaired endothelial calcium signaling[J]. *Hypertension*, 2019, 74(5): 1200-1214.

[22] CHAI S, YU Y, LI H, et al. Application of medical adhesive inhibits intimal hyperplasia involving the downregulation of ERK1/2 and eNOS levels[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(5): 4643-4649.

[23] KRITMETAPAK K, KUMAR R. Phosphate as a signaling molecule[J]. *Calcif Tissue Int*, 2021, 108(1): 16-31.

[24] MICHIGAMI T, KAWAI M, YAMAZAKI M, et al. Phosphate as a signaling molecule and its sensing mechanism[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(4): 2317-2348.

(收稿日期: 2022-08-03 修回日期: 2023-02-10)