

踝关节骨折后创伤性骨性关节炎患者外周血 IL-1 β 和 MMP-13 水平及其与关节功能的相关性研究

姜万嵩, 韩庚奋, 刘 成, 张成生, 张景阳, 马 骁 (解放军第九六九医院骨科, 呼和浩特 010051)

摘要: **目的** 探讨踝关节骨折后创伤性骨性关节炎患者外周血白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和基质金属蛋白酶-13 (matrix metalloproteinase-13, MMP-13) 水平变化与关节功能的相关性。**方法** 选取2018年9月~2020年6月解放军第九六九医院骨科收治的93例踝关节骨折后创伤性骨性关节炎患者作为研究组, 另选取同期健康体检者79例作为对照组。两组均采用酶联免疫吸附实验检测外周血 IL-1 β , MMP-13 水平及行踝关节功能测评[踝-后足功能评分(AOFAS)与Kofoed踝关节评分]并对比, 另比较研究组不同严重程度患者外周血 IL-1 β , MMP-13 水平及踝关节功能评分, 且采用 Pearson 相关性分析法分析研究组患者外周血 IL-1 β , MMP-13 水平与 AOFAS 评分、Kofoed 踝关节评分的相关性。**结果** 研究组外周血 IL-1 β (50.36 ± 7.82 pg/ml), MMP-13 水平 (2.09 ± 0.35 ng/L) 与对照组 (9.84 ± 1.13 pg/ml, 1.16 ± 0.22 ng/L) 比较均升高, 差异有统计学意义 ($t=45.632, 20.431$, 均 $P < 0.05$); 研究组 AOFAS 评分 (54.69 ± 9.23 分)、Kofoed 踝关节评分 (52.74 ± 8.61 分), 与对照组比较 (90.25 ± 6.27 分, 89.06 ± 7.34 分) 均降低, 差异均有统计学意义 ($t=29.019, 29.480$, 均 $P < 0.05$); 中度、重度患者外周血 IL-1 β , MMP-13 水平均高于轻度患者 ($t=16.228, 5.474; 21.840, 11.862$, 均 $P < 0.05$), 重度患者均高于中度患者 ($t=12.300, 8.146$, 均 $P < 0.05$), 差异有统计学意义; 中度、重度患者 AOFAS 评分、Kofoed 踝关节评分均低于轻度患者 ($t=2.875, 3.233; 7.444, 7.690$, 均 $P < 0.05$), 重度患者均低于中度患者 ($t=6.242, 5.840$, 均 $P < 0.05$), 差异均有统计学意义。经 Pearson 相关性分析, 研究组患者外周血 IL-1 β , MMP-13 水平均与 AOFAS 评分、Kofoed 踝关节评分呈显著负相关 ($r=-0.852, -0.846; -0.873, -0.868$, 均 $P < 0.05$)。**结论** 踝关节骨折后创伤性骨性关节炎患者外周血 IL-1 β , MMP-13 水平升高, 且均与踝关节功能呈负相关性, 并与疾病严重程度存在一定的关系。

关键词: 踝关节骨折; 创伤性骨性关节炎; 白介素-1 β ; 基质金属蛋白酶-13; 关节功能

中图分类号: R684; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 05-171-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.05.034

Study on the Levels of IL-1 β and MMP-13 in Peripheral Blood of Patients with Traumatic Osteoarthritis after Ankle Fracture and Their Relationship with Joint Function

JIANG Wan-song, HAN Geng-fen, LIU Cheng, ZHANG Cheng-sheng, ZHANG Jing-yang, MA Xiao

(Department of Orthopedics, the 969th Hospital of Chinese PLA, Hohhot 010051, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between the changes of interleukin-1 β (IL-1 β) and matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) levels in peripheral blood and joint function in patients with traumatic osteoarthritis after ankle fracture. **Methods** 93 patients with traumatic osteoarthritis after ankle fracture admitted in Department of Orthopedics of the 969th Hospital of Chinese PLA from September 2018 to June 2020 were selected as the study group, and the 79 healthy persons at the same period were selected as the control group. The levels of IL-1 β and MMP-13 in peripheral blood were detected by enzyme linked immunosorbent assay in both groups and the ankle function [American Orthopedic Foot and Ankle Society (AOFAS) and Kofoed ankle score] were assessed and compared. The levels of IL-1 β and MMP-13 in peripheral blood and ankle joint function score were also compared of the patients with different severity in the study group, and the correlation between the levels of IL-1 β , MMP-13 and AOFAS score and Kofoed ankle score in the study group were analyzed by Pearson correlation analysis method. **Results** The levels of IL-1 β and MMP-13 in peripheral blood of the study group respectively was (50.36 ± 7.82) pg/ml and (2.09 ± 0.35) ng/L, which were higher than those of the control group (9.84 ± 1.13 pg/ml, 1.16 ± 0.22 ng/L), and the differences were statistically significant ($t=45.632, 20.431$, all $P < 0.05$). The AOFAS score and Kofoed ankle

基金项目: 全军医学科技青年培育项目: 踝关节失稳及稳定性重建与关节软骨退变的试验研究及初步临床观察 (13QN014)。

作者简介: 姜万嵩 (1978-), 男, 本科, 主管技师, 从事临床检验和临床输血, E-mail: 997238501@qq.com。

通讯作者: 马骁 (1979-), 男, 博士, 副主任医师, 从事骨科运动医学研究, E-mail: doctorma253@163.com。

score of the study group respectively was (54.69 ± 9.23) and (52.74 ± 8.61) score, which were lower than those of the control group (90.25 ± 6.27 , 89.06 ± 7.34), and the differences were statistically significant ($t=29.019$, 29.480 , all $P < 0.05$). The levels of IL-1 β and MMP-13 in peripheral blood of the moderate and severe patients were higher than those of the mild patients ($t=16.229$, 5.474 ; 21.840 , 11.862 , all $P < 0.05$), of which the severe patients were higher than those of the moderate patients ($t=12.300$, 8.146 , all $P < 0.05$), the differences were statistically significant, respectively. The AOFAS score and Kofoed ankle score in moderate and severe patients were lower than those in mild patients ($t=2.875$, 3.233 ; 7.444 , 7.690 , all $P < 0.05$), which in severe patients were lower than those in moderate patients ($t=6.242$, 5.840 , all $P < 0.05$), the differences were statistically significant, respectively. Pearson correlation analysis showed that the levels of IL-1 β and MMP-13 in peripheral blood of the patients in study group were negatively correlated with AOFAS score and Kofoed ankle score ($r=-0.852$, -0.846 ; -0.873 , -0.868 , all $P < 0.05$). **Conclusion** The levels of IL-1 β and MMP-13 in peripheral blood of patients with traumatic osteoarthritis after ankle fracture were increased, which were negatively correlated with ankle function, and all of them were related to the severity of the disease.

Keywords: ankle fracture; traumatic osteoarthritis; interleukin-1 β ; matrix metalloproteinase-13; joint function

踝关节骨折后,可出现软骨退行性病变或骨质增生、骨化等,造成创伤性骨性关节炎,加重患者疼痛,严重影响关节活动,导致关节功能障碍及降低日常行动能力等。相关研究^[1]报道,踝关节骨折后发生创伤性骨性关节炎的几率可高达32.5%,且致残率较高。该病的发病机制比较复杂,有研究^[2]认为,其涉及到多种细胞因子、蛋白酶以及多个病理变化过程。报道指出^[3],前交叉韧带损伤后发生无菌性炎症,白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和基质金属蛋白酶-13 (matrix metalloproteinase-13, MMP-13) mRNA表达水平升高,进而可参与软骨细胞凋亡、炎症反应等一系列病理过程,诱发关节软骨退变,损伤膝关节功能,与此同时血清IL-1 β 和MMP-13水平均升高,其中IL-1 β 作为重要炎症因子,是调节炎症反应的始动因素,已有研究^[4]报道其在骨性关节炎的发病中发挥重要作用;MMP-13是基质金属蛋白酶家族(MMPs)成员之一,对关节软骨具有一定的降解作用,可参与关节软骨的退变,已有研究证实其在骨性关节炎发病进程中作用重大^[5]。据此可以推测IL-1 β 和MMP-13可参与创伤性骨性关节炎的发生和发展,但其在踝关节骨折后的变化及临床意义仍需要进一步探讨。故本研究拟分析踝关节骨折后外周血IL-1 β ,MMP-13水平与关节功能的关系,进而为临床防治及预后评估等提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2018年9月~2020年6月解放军第九六九医院骨科收治的93例踝关节骨折后创伤性骨性关节炎患者作为研究组,其中男性51例,女性42例;年龄23~69(41.85 ± 7.62)岁,病程6~43(23.08 ± 4.19)个月;左侧53例,右侧40例;严重程度:轻度25例,中度41例,重度27例。另选取同期健康体检者79例作为对照组,其中男性42例,女性37例;年龄21~65(40.09 ± 7.46)

岁。两组受试者在性别、年龄方面比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。纳入标准:①研究组均有踝关节骨折史,经临床诊断为踝关节创伤性骨性关节炎^[6],单侧;②对照组均为体检健康者,无内科疾病、无创伤性疾病;③均知情同意且自愿参与。排除标准:①骨质疏松者;②踝关节局部或全身感染者;③心脑血管病变、肝肾功能障碍、糖尿病、恶性肿瘤者;④骨折未闭合或邻近膝、髋关节屈曲挛缩、足部畸形者;⑤营养障碍性多发神经病、周围神经炎等;⑥结缔组织疾病导致的踝关节炎或伴类风湿性关节炎、腰椎间盘突出症、免疫性疾病等;⑦近1个月内使用可能影响本研究结果的药物或其它方案治疗者,如非甾体抗炎药/物理疗法等;⑧有其它可能影响本研究结果的疾病者,如主动脉瘤等;⑨有传染病者;⑩近半年内有手术史者。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》。

1.2 仪器和试剂 血清IL-1 β ,MMP-13水平检测试剂盒(上海泽叶生物公司),全自动酶联免疫检测仪(山东博科生物产业有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 外周血IL-1 β ,MMP-13水平检测:均抽取受试者外周肘静脉血(研究组于开始治疗前,对照组于体检当天)5ml,3000r/min离心10min,分离血清,采用酶联免疫吸附试验法检测血清IL-1 β ,MMP-13水平。

1.3.2 踝关节功能测评:采取踝-后足功能评分(AOFAS)量表^[7]与Kofoed踝关节评分^[8]进行测评,其中AOFAS量表包含疼痛、功能及日常活动与支撑情况等共9个方面内容,Kofoed量表涵盖疼痛、功能以及活动度三方面内容,总分均为100分,且分数越高,表示踝关节功能越好。

1.3.3 踝关节骨折后创伤性骨性关节炎严重程度分级:所有患者均进行踝关节X线片检查,参照Kellgren标准^[9]。

1.4 统计学分析 应用 SPSS21.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 独立样本采用 t 检验, 多样本计量资料采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD- t 检验; 外周血 IL-1 β , MMP-13 水平与踝关节功能的相关性分析采用 Pearson 相关性分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组、对照组外周血 IL-1 β , MMP-13 水平比较 研究组外周血 IL-1 β (50.36 ± 7.82 pg/ml), MMP-13 (2.09 ± 0.35 ng/L) 水平均高于对照组 (9.84 ± 1.13 pg/ml, 1.16 ± 0.22 ng/L), 差异具有统计学意义 ($t=45.632, 20.431$, 均 $P < 0.05$)。

表 1 不同严重程度患者血 IL-1 β , MMP-13 水平及踝关节功能评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	轻度 ($n=25$)	中度 ($n=41$)	重度 ($n=27$)	中度 vs 轻度		重度 vs 轻度		重度 vs 中度	
				t	P	t	P	t	P
IL-1 β (pg/ml)	31.72 ± 4.68	46.78 ± 6.79	73.06 ± 10.85	16.228	< 0.05	21.840	< 0.05	12.300	< 0.05
MMP-1 (ng/ml)	1.47 ± 0.28	1.96 ± 0.39	2.86 ± 0.52	5.474	< 0.05	11.862	< 0.05	8.146	< 0.05
AOFAS 评分 (分)	63.72 ± 11.46	56.54 ± 8.73	43.52 ± 7.91	2.875	< 0.05	7.444	< 0.05	6.242	< 0.05
Kofoed 踝关节评分 (分)	62.08 ± 10.55	54.07 ± 9.26	42.07 ± 8.14	3.233	< 0.05	7.690	< 0.05	5.840	< 0.05

2.4 研究组患者外周血 IL-1 β , MMP-13 水平与踝关节功能的关系 经 Pearson 相关性分析, 研究组患者外周血 IL-1 β , MMP-13 水平均与 AOFAS 评分、Kofoed 踝关节评分呈显著负相关 ($r=-0.852$, $P=0.003$; $r=-0.873$, $P=0.000$; $r=-0.846$, $P=0.005$; $r=-0.868$, $P=0.001$)。

3 讨论

踝关节是支撑人体负重及运动的重要关节, 受到暴力损伤后极易发生骨折。早期积极给予踝关节骨折患者有效治疗后, 多数患者可恢复良好, 但也有部分患者可发生创伤性骨性关节炎, 严重影响预后, 并给患者正常生活及工作带来诸多不便^[10]。创伤性骨性关节炎是多种因素协同作用的结果, 相关研究^[11]表明, 中性蛋白酶、细胞因子等均参与了该病的病理变化过程。IL-1 β 等细胞因子以及 MMP-13 等蛋白酶在骨性关节炎发病中的作用已得到临床证实^[12-13], 但其在踝关节骨折后创伤性骨性关节炎中的变化情况与患者关节功能的关系尚需探索分析。

本研究中, 研究组外周血 IL-1 β , MMP-13 水平均较对照组高, 提示踝关节骨折后创伤性骨性关节炎患者外周血 IL-1 β , MMP-13 水平升高。细胞因子在骨性关节炎的发病中起着多方面的作用, 可通过降解软骨细胞基质、影响骨代谢以及促进软骨细胞凋亡等而参与关节炎性病变。IL-1 β 是关节退变损害的重要代谢调节因子之一, 与软骨基质降解及软骨坏死密切相关, 并可通过上调前列腺素 E2 等的表达而参与炎症反应, 加重患者机体炎性内环

2.2 研究组、对照组踝关节功能评分比较 与对照组比较, 研究组 AOFAS 评分 (54.69 ± 9.23 分 vs 90.25 ± 6.27 分)、Kofoed 踝关节评分 (52.74 ± 8.61 分 vs 89.06 ± 7.34 分) 均降低, 差异有统计学意义 ($t=29.019, 29.480$, 均 $P < 0.05$)。

2.3 研究组不同严重程度患者血 IL-1 β , MMP-13 水平及踝关节功能评分比较 见表 1。中度、重度患者外周血 IL-1 β , MMP-13 水平均高于轻度患者, 重度患者均高于中度患者, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 中度、重度患者 AOFAS 评分、Kofoed 踝关节评分均低于轻度患者, 重度患者均低于中度患者, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

境, 降低软骨细胞对胰岛素样生长因子-1 的敏感度而影响软骨修复。相关研究^[14-15]报道, 早期创伤后骨关节炎与循环 IL-1 β 水平有关, 该因子可与软骨细胞上的 IL-1 受体相结合, 溶解软骨基质, 促使关节软骨降解, 并可刺激软骨产生 MMPs 加快创伤性骨关节炎的发生和发展。另 IL-1 β 除可促进软骨细胞释放前列腺素 E2 外, 还可增加滑膜细胞黏附因子的表达, 且对软骨细胞胶原蛋白产生抑制作用, 进而引发炎症与骨吸收; 此外, IL-1 β 亦可促进肿瘤坏死因子、环氧合酶-2 等的表达, 增强炎症反应, 并可抑制蛋白多糖合成及刺激胶原酶表达等, 导致软骨破坏^[16]。IL-1 β 是调节炎症反应的始动因素, 是引发骨性关节炎发病的重要原因, 根据上述分析并结合本研究结果, 推测 IL-1 β 可能参与了踝关节骨折后创伤性骨性关节炎的发生发展过程, 可为临床疾病的进展判断及治疗提供参考。MMP 由软骨细胞、成纤维细胞以及巨噬细胞通过 IL-1 β , 肿瘤坏死因子 α 的刺激效应而产生, 在骨性关节炎的发病进程中发挥重要作用。其中 MMP-13 可分解细胞外基质, 并可促进 MMP-9 等细胞因子激活, 且其具有自身催化作用, 此种特性可增强下游蛋白分解能力, 加大对组织的破坏力度。有研究^[17]报道, MMP-13 参与了软骨降解与炎性关节的病变过程。亦有研究^[18]显示, 创伤后骨关节炎患者血清 MMP-13 水平上升, 降低关节内 MMP-13 水平对保护软骨细胞免受死亡具有重要意义。本研究结果与上述相关报道一致, 说明外周血 MMP-13 水平升高与踝关节骨折后创伤性骨性关节炎相关, 此亦是参

与创伤性骨关节炎发生和发展的途径^[19-20]。因此,通过对踝关节骨折后创伤性骨性关节炎患者外周血 IL-1 β , MMP-13 表达水平的检测与分析,揭示了 IL-1 β , MMP-13 在此类病变中的重要作用,可为临床诊治提供客观的参考依据,且可作为早期靶向治疗指标。

本研究结果还发现,研究组 AOFAS 评分、Kofoed 踝关节评分均较对照组低,且外周血 IL-1 β , MMP-13 水平在轻、中、重度患者中依次升高,而 AOFAS 评分、Kofoed 踝关节评分在轻、中、重度患者中依次降低,提示外周血 IL-1 β , MMP-13 水平与踝关节骨折后创伤性骨性关节炎病情严重程度存在一定的关系。本研究结果发现,研究组患者外周血 IL-1 β , MMP-13 水平与 AOFAS 评分、Kofoed 踝关节评分均呈负相关。AOFAS 评分、Kofoed 踝关节评分均是临床评估踝关节功能的常用手段,踝关节创伤性骨性关节炎患者存在关节软骨退变、破坏等情况,肢体疼痛,关节功能受损,活动受限,则各踝关节功能评分下降。外周血 IL-1 β , MMP-13 水平越高,其引发的炎症反应及对软骨的破坏越严重,则创伤性骨性关节炎患者病情越重,关节功能降低越明显。相关研究^[21]报道,血清促炎因子水平可作为反映创伤性膝骨关节炎患者膝关节损伤严重程度的潜在生物标记物。另有研究^[22-23]显示,膝骨性关节炎患者血清及关节液中的 IL-1 β , MMP-13 水平与病情严重程度正相关,本研究结果与上述报道相符,提示在临床中可通过监测外周血 IL-1 β , MMP-13 水平情况对踝关节骨折后创伤性骨性关节炎患者的病情严重程度及关节功能进行评估,并可用以监测疾病发展程度,指导个体化治疗及进行预后评估。

综上,踝关节骨折后创伤性骨性关节炎患者外周血 IL-1 β , MMP-13 水平上升,且均与病情严重程度存在一定的关系,并与患者关节功能呈负相关,此为预防与治疗骨折后创伤性骨性关节炎提供了理论基础。建议在临床实践中根据二者水平变化评价踝关节骨折后创伤性骨性关节炎的发生和发展情况,并指导采取有效的干预措施,改善预后。但关于外周血 IL-1 β , MMP-13 水平影响踝关节骨折后创伤性骨性关节炎患者关节功能的具体病理生理机制有待进一步分析研究,后续需扩大样本量进行深层分析。

参考文献:

- [1] 肖凯,方真华,李鲲,等.关节牵张成形术治疗踝关节创伤性骨关节炎[J].中华骨科杂志,2017,37(10):604-610.
XIAO Kai, FANG Zhenhua, LI Kun, et al. Joint distraction arthroplasty as an alternative treatment

for ankle osteoarthritis [J]. Chinese Journal of Orthopaedics, 2017, 37(10):604-610.

- [2] SALAZAR-NORATTO G, DE NIJS N, STEVENS H Y, et al. Regional gene expression analysis of multiple tissues in an experimental animal model of post-traumatic osteoarthritis[J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2019, 27(2): 294-303.
- [3] 刘佳.前交叉韧带损伤后软骨退变和骨性关节炎发生的分子变化[J].基因组学与应用生物学,2020,39(1): 394-401.
LIU Jia. Molecular changes of cartilage degeneration and osteoarthritis development with anterior cruciate ligament injury [J]. Genomics and Applied Biology, 2020, 39(1):394-401.
- [4] MORITAKE A, KAWAO N, OKADA K, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 is involved in interleukin-1 β -induced matrix metalloproteinase expression in murine chondrocytes[J]. Modern Rheumatology, 2019, 29(6): 959-963.
- [5] SATISH K K, VELAYUTHAM R, ROY K K. A systematic computational analysis of human matrix metalloproteinase 13 (MMP-13) crystal structures and structure-based identification of prospective drug candidates as MMP-13 inhibitors repurposable for osteoarthritis[J]. Journal of Biomolecular Structure & Dynamics, 2020, 38(10): 3074-3086.
- [6] 谢利民,译. MOSKOWITZ R W, ALTMAN R D, HOCHBERG M C. 骨关节炎诊断与治疗(精)[M]. 4版.北京:人民卫生出版社,2008:31-32.
XIE Limin, Trans. MOSKOWITZ R W, ALTMAN R D, HOCHBERG M C. Diagnosis and treatment of osteoarthritis (essence) [M]. 4th Edition. Beijing: People's Health Publishing House, 2008:31-32.
- [7] VOSOUGHI A R, ROUSTAEI N, MAHDAVIAZAD H. American Orthopaedic Foot and Ankle Society ankle-hindfoot scale: A cross-cultural adaptation and validation study from Iran[J]. Foot and Ankle Surgery, 2018, 24(3): 219-223.
- [8] 李静,刘依嘉,姚冬英,等.关节镜技术联合超前多模式镇痛治疗踝关节创伤性骨关节炎的疗效[J].标记免疫分析与临床,2019,26(4): 550-554.
LI Jing, LIU Yijia, YAO Dongying, et al. The efficacy of arthroscopic technique combined with multimodal preemptive analgesia in the treatment of traumatic osteoarthritis of ankle joint [J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2019, 26(4):550-554.
- [9] KELLGREN J H, LAWRENCE J S. Radiological assessment of rheumatoid arthritis[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 1957, 16(4): 494-502.
- [10] VERHAGE S M, KRIJNEN P, SCHIPPER I B, et al. Persistent postoperative step-off of the posterior malleolus leads to higher incidence of post-traumatic osteoarthritis in trimalleolar fractures[J]. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery, 2019, 139(3): 323-329.
- [11] STONE A, GROL M W, RUAN M, et al. Combinatorial Prg4 and Il-1ra gene therapy protects against hyperalgesia and cartilage degeneration in Post-Traumatic osteoarthritis[J]. Human Gene Therapy, 2019, 30(2): 225-235.

- [12] BOKHARI R A, TANTOWI N, LAU S F, et al. Java tea (orthosiphon stamineus) protected against osteoarthritis by mitigating inflammation and cartilage degradation: a preclinical study[J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(4): 939-949.
- [13] WIDOWATI W, AFIFAH E, MOZEF T, et al. Effects of insulin-like growth factor-induced Wharton jelly mesenchymal stem cells toward chondrogenesis in an osteoarthritis model[J]. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2018, 21(7): 745-752.
- [14] WONDIMU E B, CULLEY K L, QUINN J, et al. Elf3 contributes to cartilage degradation in vivo in a surgical model of Post-Traumatic osteoarthritis[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 6438.
- [15] PANINA S B, KROLEVETS I V, MILYUTINA N P, et al. Circulating levels of proinflammatory mediators as potential biomarkers of post-traumatic knee osteoarthritis development[J]. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*, 2017, 18(4): 349-357.
- [16] NAKAGAWA R, AKAGI R, YAMAGUCHI S, et al. Single vs. repeated matrix metalloproteinase-13 knockdown with intra-articular short interfering RNA administration in a murine osteoarthritis model[J]. *Connective Tissue Research*, 2019, 60(4): 335-343.
- [17] THOMAS N P, WU W J, FLEMING B C, et al. Synovial inflammation plays a greater role in post-traumatic osteoarthritis compared to idiopathic osteoarthritis in the Hartley Guinea pig knee[J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2017, 18(1): 556.
- [18] SAITO M, NISHITANI K, IKEDA H O, et al. A VCP modulator, KUS121, as a promising therapeutic agent for post-traumatic osteoarthritis[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 20787.
- [19] SUZUKI Y, HASEGAWA M, MATSUI Y, et al. Intra-articular injection of rebamipide prevents articular cartilage degeneration in murine post-traumatic osteoarthritis models[J]. *Modern Rheumatology*, 2020, 30(4): 765-772.
- [20] 樊凯, 张海严, 蔡道章. 正五聚蛋白 3 促进软骨细胞 MMP13 产生从而加重骨性关节炎[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(16):2177-2182.
- FAN Kai, ZHANG Haiyan, CAI Daozhang. PTX3 promotes the production of MMP13 in chondrocytes and aggravates arthritis [J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2020, 36(16):12-17.
- [21] 赵娜, 康利宝. 创伤性膝骨关节炎患者血清 IL-6, TNF- α , 瘦素水平表达与影像学 K-L 分级的相关性[J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(5):139-142.
- ZHAO Na, KANG Libao. Association between levels of serum inflammatory cytokines and imaging severity in patients with post-traumatic knee osteoarthritis [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(5):139-142.
- [22] 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.
- MAO Honggang, ZHU Yanli, LIU Yan, et al. Expression changes and clinical significance of TLR-4 and IL-1 β in serum and knee joint fluid of patients with knee osteoarthritis [J]. *China Medical Herald*, 2020, 17(3):82-85.
- [23] 骆晓飞, 王金良, 魏瑄, 等. 血清及关节液 TNF- α 和 MMP-13 水平变化与膝骨性关节炎患者 K-L 分级的相关性[J]. *中国卫生工程学*, 2020, 19(1): 100-102.
- LUO Xiaofei, WANG Jinliang, WEI Xuan, et al. Correlation between changes of TNF- α and MMP-13 levels in serum and synovial fluid and K-L grade in patients with knee osteoarthritis[J]. *Chinese Journal of Public Health Engineering*, 2020, 19(1):100-102.

收稿日期: 2021-02-09

修回日期: 2022-03-09

(上接第 142 页)

- [15] JING Wanli, ZHANG Tongxing, JIANG Wenxue, et al. Neuroprotective effect of neuregulin-1 β on spinal cord ischemia reperfusion injury[J]. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 2021, 44(4): 583-589.
- [16] 李海涛, 林劲, 韩丽珍, 等. 神经调节蛋白 1/ 转化生长因子 β 1 对血管平滑肌细胞骨架的作用[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(7):863-868.
- LI Haitao, LIN Jin, HAN Lizhen, et al. Effect of NRG-1/TGF- β 1 on cytoskeleton of vascular smooth muscle [J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2013, 37(7):863-868.
- [17] 刘雨, 吴运芹, 庄严, 等. 线粒体偶联因子 6、细胞色素 C 在新生儿败血症中的变化及临床意义[J]. *中国小儿急救医学*, 2017, 24(7): 536-540.
- LIU Yu, WU Yunqin, ZHUANG Yan, et al. Changes and clinical significances of mitochondrial coupling factor 6 and cytochrome C in neonatal sepsis[J]. *Chinese Pediatric Emergency Medicine*, 2017, 24(7):536-540.
- [18] 许涛, 钱炜, 胡静, 等. 川崎病患儿血清 CF-6 水平变化及其对免疫球蛋白治疗效果的预测价值[J]. *山东医药*, 2019, 59 (35): 72-74.
- XU Tao, QIAN Wei, HU Jing, et al. Serum CF-6 levels in children with Kawasaki disease and its predictive value for immunoglobulin treatment [J]. *Shandong Medical Journal*, 2019, 59(35):72-74.
- [19] 杨慧敏. CHD-PAH 患儿 CFHR2, T-bet mRNA, CF6 的变化及其意义[J]. *实验与检验医学*, 2019, 37(3): 459-461, 476.
- YANG Huimin. Changes of CFHR2, T-BET mRNA and CF6 in chD-PAH children and their significance [J]. *Experimental and Laboratory Medicine*, 2019, 37(3):459-461, 476.
- [20] OSANAI T, TANAKA M, MIKAMI K, et al. Mitochondrial inhibitory factor protein 1 attenuates coupling factor 6-induced aging signal[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 119(7): 6194-6203.
- [21] 李丽, 韩芬. 美托洛尔联合稳心颗粒治疗慢性心力衰竭病人的临床疗效观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(10): 1507-1509.
- LI Li, HAN Fen. Clinical observation of metoprolol combined with Wenxin granule in the treatment of chronic heart failure patients [J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease*, 2019, 17(10):1507-1509.

收稿日期: 2021-08-24

修回日期: 2022-02-20