

老年膝关节骨性关节炎患者血清 LncRNA BLACAT1 和 LncRNA-H19 水平表达与病情严重程度的相关性研究

李继恩¹, 张 静², 付大清¹, 张 洋¹

(1. 荆门市中医医院推拿科, 湖北荆门 448000; 2. 荆门市中医医院热电厂分院综合科, 湖北荆门 448000)

摘要: 目的 探究老年膝关节骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 患者血清长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA) 膀胱癌相关转录因子 1(bladder cancer associated transcript 1, BLACAT1) 和长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA)-H19 水平表达与病情严重程度的相关性。方法 收集 2021 年 11 月 ~ 2023 年 2 月在荆门市中医医院进行诊治的 120 例老年 KOA 患者作为研究对象 (KOA 组)。根据凯尔格伦-劳伦斯 (Kellgren-Lawrence, K-L) 分级将 KOA 组患者分为轻度组 ($n=41$)、中度组 ($n=45$) 和重度组 ($n=34$), 另以同期行健康检查者为对照组 ($n=120$)。实时荧光定量 PCR 法测定血清 LncRNA BLACAT1 和 LncRNA-H19 水平, 比较 KOA 组患者与对照组血清 LncRNA BLACAT1 和 LncRNA-H19 水平, 分析不同病情程度 KOA 组患者血清 LncRNA BLACAT1 和 LncRNA-H19 水平。Spearman 相关性分析 KOA 患者血清 LncRNA BLACAT1 和 LncRNA-H19 水平与病情程度间的关系, 受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 LncRNA BLACAT1 和 LncRNA-H19 水平对 KOA 的诊断价值。结果 KOA 组患者血清 LncRNA BLACAT1 (1.31 ± 0.31), LncRNA-H19 (1.41 ± 0.37) 水平均显著高于健康对照组 (0.99 ± 0.24 , 1.03 ± 0.25), 差异具有统计学意义 ($t=8.941$, 9.322 , 均 $P < 0.05$); 重度组 KOA 患者血清 LncRNA BLACAT1 (1.53 ± 0.36), LncRNA-H19 (1.71 ± 0.44) 水平均显著高于轻度组 (1.13 ± 0.27 , 1.18 ± 0.29) 和中度组 (1.32 ± 0.31 , 1.40 ± 0.38) ($q=7.806$, 4.183 ; 8.709 , 5.200 , 均 $P < 0.05$), 且中度组高于轻度组 ($q=3.983$, 3.884 , 均 $P < 0.05$), 差异具有统计学意义。Spearman 相关性分析结果显示, 血清 LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19 水平与病情程度均呈显著正相关 ($r=0.552$, 0.414 , 均 $P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示, LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19 单独诊断 KOA 的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分别为 0.860 , 0.869 , 特异度分别为 74.2% , 80.8% , 敏感度分别为 66.7% , 69.1% , 两者联合诊断 KOA 的 AUC 为 0.966 , 敏感度和特异度分别为 90.0% , 81.7% 。结论 KOA 患者血清 LncRNA BLACAT1 和 LncRNA-H19 水平均显著升高, 且与 KOA 患者病情程度呈显著正相关, 两者联合检测可有效预测 KOA 的发生。

关键词: 长链非编码 RNA 膀胱癌相关转录因子 1; 长链非编码 RNA -H19; 老年膝关节骨性关节炎

中图分类号: R684.3; R392.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 04-034-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.04.007

Study on Correlation between the Expression of Serum LncRNA BLACAT1 and LncRNA-H19 Levels and Severity of Elderly Knee Osteoarthritis

LI Jien¹, ZHANG Jing², FU Daqing¹, ZHANG Yang¹ (1. Department of Massage, Jingmen Traditional Chinese Medicine Hospital, Hubei Jingmen 448000, China; 2. Department of General, Thermal Power Plant Branch of Jingmen Traditional Chinese Medicine Hospital, Hubei Jingmen 448000, China)

Abstract: Objective To explore the correlation between the expression of serum long non-coding RNA bladder cancer associated transcript 1 (LncRNA BLACAT1) and long non-coding RNA(LncRNA)-H19 levels and the severity of elderly knee osteoarthritis (KOA). **Methods** A total of 120 elderly KOA patients who underwent diagnosis and treatment in Jingmen Hospital of Traditional Chinese Medicine from November 2021 to February 2023 were selected as subjects (KOA group). Based on the Kellgren-Lawrence (K-L) classification, these KOA group patients were grouped into mild group ($n=41$), moderate group ($n=45$), and severe group ($n=34$). Meanwhile, those who underwent health examinations at the same time were regarded as control group ($n=120$). Real-time fluorescence quantitative PCR method was applied to measure the levels of serum LncRNA BLACAT1 and LncRNA-H19. The serum levels of LncRNA BLACAT1 and LncRNA-H19 were compared between KOA group

基金项目: 荆门市一般科技计划项目 (2022YFYB125)。

作者简介: 李继恩 (1982-), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向: 脊柱关节病诊治, E-mail: ji4n4v@163.com。

通讯作者: 张静 (1981-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 临床及医学统计学分析, E-mail: annabel111@163.com。

and the control group. The serum levels of LncRNA BLACAT1 and LncRNA-H19 in KOA patients with different degrees of illness were analyzed. Spearman correlation was applied to analyze the relationship between the expression of serum LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19 levels and the severity of KOA patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the diagnostic value of serum LncRNA BLACAT1 and LncRNA-H19 levels for KOA. **Results** The serum levels of LncRNA BLACAT1 (1.31 ± 0.31) and LncRNA-H19 (1.41 ± 0.37) in KOA patients were higher than those in the healthy control group (0.99 ± 0.24 , 1.03 ± 0.25), and the differences were statistically significant ($t=8.941$, 9.322 , all $P<0.05$). The serum levels of LncRNA BLACAT1 (1.53 ± 0.36) and LncRNA-H19 (1.71 ± 0.44) in the severe group were higher than those in the mild (1.13 ± 0.27 , 1.18 ± 0.29) and moderate groups (1.32 ± 0.31 , 1.40 ± 0.38) ($q=7.806$, 4.183 ; 8.709 , 5.200), and the serum levels of the moderate group were higher than that of the mild group ($q=3.983$, 3.884), and the differences were statistically significant, respectively (all $P<0.05$). Spearman correlation analysis results showed that the serum levels of LncRNA BLACAT1 and LncRNA-H19 were positively correlated with the severity of the disease ($r=0.552$, 0.414 , all $P<0.05$). The results of ROC showed that the AUCs of LncRNA BLACAT1 and LncRNA-H19 alone diagnosed KOA were 0.860 and 0.869 , with specificity of 74.2% and 80.8% , and sensitivity of 66.7% and 69.1% , respectively. The AUC of the combined diagnosis of KOA was 0.966 , with a sensitivity and a specificity of 90.0% , 81.7% , respectively. **Conclusion** The serum levels of LncRNA BLACAT1 and LncRNA-H19 in KOA patients were elevated and were positively correlated with the severity of KOA patients. Combined detection of the two could effectively predict the occurrence of KOA.

Keywords: long non-coding RNA bladder cancer associated transcript 1; long non-coding RNA(LncRNA)-H19; elderly knee osteoarthritis

膝关节骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种常见的慢性骨关节病, 主要表现为关节疼痛、肿胀, KOA 多发于中老年人群, 在 60 岁以上人群中其发病率约为 50% 左右, 75 岁以上人群中发病率高达 80%^[1-2]。KOA 发病机制相对复杂, 主要与抑炎和促炎因子失衡引起的关节软骨损伤、软骨下骨炎症及滑膜炎症有关^[3]。KOA 是造成老年人关节活动受限和残疾的重要原因, 对患者日常生活造成较大负担^[4]。因此, 预测 KOA 的发生并对其病情评估对 KOA 患者至关重要。目前, 诊断 KOA 的“金标准”为关节镜检, 可准确反映 KOA 损伤程度及类型, 但此类方法为有创检查, 且检查费用较高, 多数患者接受度低, 难以在临床广泛应用。血清学检查灵敏度高、操作简单便捷, 更利于临床诊断和治疗。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA) 是人类基因组中重要的遗传调节因子, 在机体生理、病理过程中发挥重要作用^[5]。LncRNA 参与调节成骨细胞的生长, 被认为是骨关节炎重要生物学标志物^[6]。LncRNA 膀胱癌相关转录因子 1(bladder cancer associated transcript 1, BLACAT1) 作为 LncRNA 的一种, 在骨关节炎骨髓基质干细胞中呈高表达, 敲低 LncRNA BLACAT1 可促进骨髓间充质干细胞的增殖和成骨分化^[7]。长链非编码 RNA-H19(LncRNA-H19) 为软骨恢复的潜在靶点, LncRNA-H19 在骨关节炎患者软骨组织中呈高表达, 且其高表达可对 miR-106a-5p 进行调控, 进而调控软骨合成、分解代谢^[8]。基于此, 本研究以老年 KOA 患者为研究对象, 探究血清 LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19 表达与患者病情程度间

的关系, 为 KOA 患者的诊治提供数据参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2021 年 11 月 ~ 2023 年 2 月在荆门市中医医院进行诊治的 120 例老年 KOA 患者临床资料 (KOA 组), 其中男性 53 例, 女性 67 例, 年龄 $60 \sim 82$ (68.25 ± 7.11) 岁。纳入标准: ①符合 KOA 相关诊断标准^[9]; ②资料完整; ③年龄 ≥ 60 岁; ④首次确诊且未接受过相关治疗。排除标准: ①重要脏器功能异常者; ②因类风湿性关节炎等导致的膝关节病变者; ③存在血液疾病; ④并发恶性肿瘤; ⑤药物滥用及依赖; ⑥感染患者。参照凯尔格伦-劳伦斯 (Kellgren-Lawrence, K-L) 评分系统^[10] 将 KOA 组患者分为轻度组 ($n=41$)、中度组 ($n=45$) 和重度组 ($n=34$)。其中轻度组男性 19 例, 女性 22 例, 年龄 $60 \sim 80$ (67.78 ± 7.09) 岁, BMI (23.15 ± 2.01) kg/m^2 ; 体力劳动者 18 例, 非体力劳动者 23 例。中度组男性 22 例, 女性 23 例; 年龄 $62 \sim 81$ (68.42 ± 7.13) 岁; BMI (22.85 ± 2.15) kg/m^2 ; 体力劳动者 16 例, 非体力劳动者 29 例。重度组男性 12 例, 女性 22 例; 年龄 $62 \sim 82$ (68.59 ± 7.11) 岁; BMI (23.08 ± 2.07) kg/m^2 ; 体力劳动者 11 例, 非体力劳动者 23 例。另将同期在荆门市中医医院行健康检查者 120 例为对照组, 其中男性 59 例, 女性 61 例, 年龄 $60 \sim 81$ (68.15 ± 7.27) 岁; BMI (23.11 ± 2.27) kg/m^2 ; 体力劳动者 51 例, 非体力劳动者 69 例。对照组、轻度组、中度组与重度组在性别、年龄、BMI 及职业上差异均无统计学意义 ($\chi^2/F=1.571$, 0.064 , 1.415 , 均 $P>0.05$)。本研究已经荆门市中医医院伦理委员会批准 (批号:

232304051608)。

1.2 仪器与试剂 Trizol 试剂、荧光定量检测盒及反转录试剂盒(日本 TaKaRa 公司); 荧光定量 PCR 仪[赛默飞世尔科技(中国)有限公司]。

1.3 方法

1.3.1 血清 LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19 水平测定: 抽取受试者晨起空腹肘静脉血 5 ml, 3 500 r/min 离心 15 min 分离血清, 实时荧光定量 PCR 法测定血清 LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19 水平。Trizol 试剂提取血清中总 mRNA, 并依照说明书步骤进行逆转录得到 cDNA, 随后用 PCR 仪对其扩增, GAPDH 为内参基因。反应条件: 95℃ 预变性 10min, 95℃ 变性 15s, 退火 60℃ 30s, 延伸 95℃ 15s, 共 40 个循环, 引物序列: LncRNA BLACAT1 上游: 5'-CGCTCTGCTCCAGTTATGTA-3', 下游: 5'-GGACATTGATAGCCTGTGGAC-3'; LncRNA-H19 上游: 5'-TGATGACGGGTGGAGGGGCTA-3', 下游: 5'-TGATGTCGCCCTGTCTGTCTGCACG-3'。GAPDH 上游: 5'-TGCACCAACTGCTTAGC-3', 下游: 5'-GGCATGGACTGTGGTCATGAG-3'。2^{-ΔΔCt} 法计算 LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19 相对表达量, 每个样本重复三次, 减少实验误差。

1.3.2 分级标准: 影像学专家根据 X 线片对 KOA 组患者进行评估, 评估标准参照凯尔格伦-劳伦斯(K-L)评分系统^[10]。2 级: 关节间隙可疑狭窄, 有明显骨赘; 3 级: 多处中等大小骨赘, 伴有软骨下骨质轻度硬化, 关节间隙狭窄明显, 关节骨轮廓可能发生变性; 4 级: 出现大量骨赘, 软骨下骨质

严重硬化, 关节明显畸形, 关节间隙严重狭窄。

1.4 统计学分析 SPSS 25.0 统计软件对数据进行统计分析。计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间差异比较使用成组 *t* 检验, 多组间比较进行单因素方差分析, 进一步两两比较进行 SNK-*q* 检验; Spearman 相关性分析血清 LncRNA BLACAT1 和 LncRNA-H19 水平与病情程度间的关系; 受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 LncRNA BLACAT1 和 LncRNA-H19 水平对 KOA 的诊断价值, LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19 联合与两者独立诊断 KOA 的 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC) 比较采用 *Z* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与 KOA 组血清 LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19 水平对比 对照组血清 LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19 水平分别为 0.99 ± 0.24, 1.03 ± 0.25, 均显著低于 KOA 患者(1.31 ± 0.31, 1.41 ± 0.37), 差异具有统计学意义(*t* = 8.941, 9.322, 均 *P* < 0.05)。

2.2 血清 LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19 水平与病情程度间的关系 见表 1。不同病情程度 KOA 患者血清 LncRNA BLACAT1 和 LncRNA-H19 水平差异有统计学意义(均 *P* < 0.05), 且随着病情程度的增加, KOA 组患者血清 LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19 水平均呈上升趋势。Spearman 相关性分析显示, 血清 LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19 水平与病情程度均呈显著正相关(*r* = 0.552, 0.414, *P* < 0.05)。

表 1 不同病情程度 KOA 患者血清 LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

项目	轻度组 (<i>n</i> = 41)	中度组 (<i>n</i> = 45)	重度组 (<i>n</i> = 34)	<i>F</i>	<i>P</i>
LncRNA BLACAT1	1.13 ± 0.27	1.32 ± 0.31 ^a	1.53 ± 0.36 ^{ab}	15.243	< 0.01
LncRNA-H19	1.18 ± 0.29	1.40 ± 0.38 ^a	1.71 ± 0.44 ^{ab}	19.005	< 0.01

注: ^a 与轻度组相比, *q* = 3.983, 3.884; 7.806, 8.709, 均 *P* < 0.05; ^b 与中度组相比, *q* = 4.183, 5.200, 均 *P* < 0.05。

2.3 血清 LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19 对 KOA 的诊断价值 见图 1。ROC 曲线结果显示, LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19 单独诊断 KOA 的 AUC 分别为 0.860 (95%CI: 0.812~0.908), 0.869 (95%CI: 0.822~0.917), 特异度分别为 74.2% 和 80.8%, 敏感度分别为 66.7% 和 69.1%, 截断值分别为 1.24 和 1.15。二者联合诊断 KOA 的 AUC 为 0.966 (95%CI: 0.947 ~ 0.985), 敏感度和特异度分别为 90.0%, 81.7%; 两者联合诊断的 AUC 显著大于 LncRNA BLACAT1 和 LncRNA-H19 单独诊断的 AUC (*Z* = 3.937, 3.731, 均 *P* < 0.001)。

3 结论

KOA 多见于老年人群, 且随着年龄的增加,

KOA 发病率也逐渐增加, 近年来, 随着人口老龄化加剧, 其发病率也呈逐年上升趋势^[11]。KOA 主要病理改变有软骨细胞代谢紊乱、细胞外基质结构异常、基质金属蛋白酶分泌增多、滑膜及软骨下骨炎症反应及重塑, 进而引起软骨细胞深度凋亡, 出现不可逆损伤、关节畸形和关节障碍^[12]。KOA 存在较高的致残率, 可达 53%, 且严重的 KOA 可导致患者残疾甚至死亡, 是造成老年人生活质量下降及影响患者生命健康的重要因素之一^[13]。因此, 及时诊断并评估 KOA 患者病情程度至关重要。目前, 针对 KOA 病情程度的评估主要依赖于影像学 and 患者临床症状, 然而此类方法很难对早期无结构性病变的 KOA 进行评估。而血清学标志物可对患者全

身代谢状况进行反应,且创伤小、临床实用性高。因此探寻特异度高的血清学标志物对KOA疾病的发生及病情评估具有重要意义。

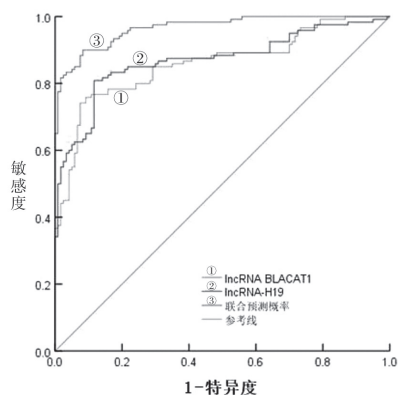


图1 血清LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19诊断KOA的ROC曲线

LncRNA是长度超过200nt的RNA,随着对LncRNA的深入研究,LncRNA已被证明参与调控多种生物过程,如蛋白修饰、染色质重塑、DNA甲基化等^[14]。在免疫系统中,LncRNA可调节T淋巴细胞的分化、激活、增殖、凋亡和细胞因子表达,在多种肿瘤和疾病中呈异常表达,已广泛用于多种疾病的诊断和治疗^[15-16]。既往研究显示,LncRNA在骨代谢过程中扮演重要角色,参与骨代谢发育及转化,特别是调节成骨细胞的增殖^[17]。LncRNA BLACAT1位于人类染色体1q32.1处,是一种被广泛研究的LncRNA,相关研究显示,在骨关节炎患者中呈高表达,LncRNA BLACAT1/miR-149-5p/HMGR ceRNA网络可促进关节软骨细胞凋亡和细胞外基质降解^[18]。陈晨等^[19]研究显示,青藤碱可下调LncRNA BLACAT1的表达,抑制脂多糖诱导的软骨细胞凋亡和炎症反应,进而使细胞损伤减轻,LncRNA BLACAT1有望成为骨关节炎潜在治疗靶点。LncRNA-H19最近也成为关节炎疾病的新研究热点,新出现的研究表明,LncRNA-H19在类风湿性关节炎患者的成纤维细胞样滑膜细胞中呈高表达,且其表达与滑膜细胞的增殖密切相关^[20]。YANG等^[21]研究显示,LncRNA-H19在骨关节炎软骨组织中表达上调,沉默LncRNA-H19不仅可以阻止软骨细胞的凋亡,还可促进软骨细胞的增殖,LncRNA-H19/miR-140-5p调控轴可影响骨关节炎软骨基质的降解和钙化。以上研究提示,LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19可能与KOA密切相关。

本研究结果显示,在KOA患者中,血清LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19水平均显著高于健康对照组,提示LncRNA BLACAT1和LncRNA-

H19可能参与KOA的发生,本研究结果与上述研究结果一致。进一步分析结果显示,不同病情程度KOA患者血清LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19水平有显著性差异,随着病情的加重,血清LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19逐渐增加,进一步相关性分析显示血清LncRNA BLACAT1和LncRNA-H19与KOA患者病情程度呈显著正相关,血清LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19水平越高,患者病情程度越严重,提示LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19可能参与KOA疾病的进展,为KOA病情评估提供重要依据。分析原因可能为炎症因子如白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)在KOA炎症网络的构建中起着至关重要的作用,在KOA患者中LncRNA BLACAT1水平升高,可激活Caspase3活性,促进炎症因子分泌,进而促进KOA疾病的进展;此外,LncRNA-H19可通过转化生长因子 β 激活酶1参与TNF- α 诱导的炎症反应,LncRNA-H19表达水平升高,可促进炎症因子TNF- α 的分泌,进而促进KOA疾病的进展。ROC曲线结果显示,LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19对KOA均具有一定的诊断价值,且两者联合测定诊断效能优于单一指标,表明LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19两者联合测定可提高KOA诊断的检出率,更好地辅助临床诊断KOA。

综上所述,KOA患者血清LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19水平均显著升高,且两者与KOA患者病情程度呈显著正相关,两者对KOA具有良好的诊断价值。因此,临床可通过测定KOA患者血清LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19水平对KOA患者病情程度进行评估。然而本研究也存在不足,纳入样本量较少,且仅探究了血清LncRNA BLACAT1, LncRNA-H19水平与病情间的关系,两者之间的相互作用关系及其在KOA中的作用机制尚不明确,因此,后续可扩大样本量进行深入探究。

参考文献:

- [1] 白亚平,王倩,严亚玲,等.原发性膝骨关节炎患者血浆cf-DNA/NETs的检测水平及临床意义[J].现代检验医学杂志,2022,37(5):100-104.
BAI Yaping, WANG Qian, YAN Yaling, et al. Detection level and clinical significance of plasma cf-DNA/NETs in patients with primary knee osteoarthritis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(5): 100-104.
- [2] BENNELL K L, PATERSON K L, METCALF B R, et al. Effect of intra-articular platelet-rich plasma vs placebo injection on pain and medial tibial cartilage volume in patients with knee osteoarthritis: the RESTORE randomized clinical trial[J]. Journal of the American Medical Association, 2021, 326(20): 2021-

- 2030.
- [3] 胡彦彬, 王振东, 赵强, 等. FGF18 与骨性关节炎患者血清炎症细胞因子、脂肪细胞因子及骨关节严重程度的相关性 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(5): 639-642.
- HU Yanbin, WANG Zhendong, ZHAO Qiang, et al. Correlation between FGF18 and serum inflammatory cytokines, adipokines and bone and joint severity in patients with osteoarthritis[J]. Journal of Molecular Diagnosis and Therapy, 2020, 12(5): 639-642.
- [4] 汪国翔, 章晓云. 骨关节炎病变过程中炎症细胞因子及相关信号通路的作用机制 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(14): 2266-2273.
- WANG Guoxiang, ZHANG Xiaoyun. Mechanisms of inflammatory cytokines and related signaling pathways in osteoarthritis[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2021, 25(14): 2266-2273.
- [5] 吕根兵, 李军. 血清 LncRNA XIST 与老年膝关节炎骨性关节炎病情严重程度及炎症因子水平的相关性 [J]. 河北医药, 2023, 45(5): 671-674.
- LÜ Genbing, LI Jun. Correlation analysis of serum LncRNA XIST with the severity and inflammatory factor levels in elderly patients with knee osteoarthritis[J]. Hebei Medical Journal, 2023, 45(5): 671-674.
- [6] 李峰, 刘翠中, 伍媛. LncRNA-H19 通过抑制 miR-185-5p 的表达促进成骨细胞的增殖 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2021, 18(4): 13-17.
- LI Feng, LIU Cuizhong, WU Yuan. LncRNA-H19 promotes osteoblast proliferation by inhibiting the expression of miR-185-5p[J]. Journal of Hunan Normal University (Medical Science), 2021, 18(4): 13-17.
- [7] JI Y, FANG Q Y, WANG S N, et al. Lnc-RNA BLACAT1 regulates differentiation of bone marrow stromal stem cells by targeting miR-142-5p in osteoarthritis[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2020, 24(6): 2893-2901.
- [8] 刘旭剑, 王东来, 李增怀, 等. LncRNA-H19 通过靶向 miR-106a-5p 在骨关节炎软骨基质降解和钙化中的调控作用 [J]. 川北医学院学报, 2021, 36(10): 1265-1270.
- LIU Xujian, WANG Donglai, LI Zenghuai, et al. Regulation of LncRNA-H19 in cartilage matrix degradation and calcification in osteoarthritis by targeting miR-106a-5p[J]. Journal of North Sichuan Medical College, 2021, 36(10): 1265-1270.
- [9] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组, 国家老年疾病临床医学研究中心 (湘雅医院), 等. 中国骨关节炎诊疗指南 (2021 年版) [J]. 中华骨科杂志, 2021, 41(18): 1291-1314.
- The Joint Surgery Branch of the Chinese Orthopaedic Association, The Subspecialty Group of Osteoarthritis, Chinese Association of Orthopaedic Surgeons, The National Clinical Research Center for Geriatric Disorders (Xiangya Hospital), et al. Chinese guideline for diagnosis and treatment of osteoarthritis (2021 edition)[J]. Chinese Journal of Orthopaedics, 2021, 41(18): 1291-1314.
- [10] 陈景涛, 陈有, 李玉静, 等. 关节滑液中白细胞介素-18 水平与膝骨关节炎病情的相关性分析 [J]. 风湿病与关节炎, 2023, 12(3): 24-28.
- CHEN Jingtao, CHEN You, LI Yujing, et al. Analysis of the correlation between the level of IL-18 in synovial fluid and the condition of knee osteoarthritis[J]. Rheumatism and Arthritis, 2023, 12(3): 24-28.
- [11] PARÉ F, TARDIF G, FAHMI H, et al. In vivo protective effect of adiponin-deficiency on spontaneous knee osteoarthritis in aging mice[J]. Aging, 2020, 12(3): 2880-2896.
- [12] YAN Yusheng, LI Shaobin, WANG Suihai, et al. Long noncoding RNA HAND2-AS1 inhibits cancer cell proliferation, migration, and invasion in esophagus squamous cell carcinoma by regulating microRNA-21[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2019, 120(6): 9564-9571.
- [13] 龚恒, 陈连旭, 黄斌. 关节内注射间充质干细胞治疗退行性膝骨关节炎临床研究进展 [J]. 中国运动医学杂志, 2020, 39(9): 746-750.
- GONG Heng, CHEN Lianxu, HUANG Bin. Progress of clinical research on intraarticular injection of mesenchymal stem cells for treatment of degenerative knee osteoarthritis[J]. Chinese Journal of Sports Medicine, 2020, 39(9): 746-750.
- [14] ZHANG Haijie, WU Yang, LI Wenxia, et al. Clinical significance and mechanism of LncRNA GAS-5 in osteoarthritis[J]. American Journal of Translational Research, 2021, 13(7): 8465-8470.
- [15] XIONG Gaoxin, WANG Shuangli, PAN Zhengjun, et al. Long non-coding RNA MEG3 regulates the progress of osteoarthritis by regulating the miR-34a/Klotho axis[J]. Annals of Translational Medicine, 2022, 10(8): 454.
- [16] 彭浩, 张印星, 谢环. 长链非编码 RNA CDKN2BAS 在子宫内膜癌组织表达及其生物学功能研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(3): 92-96.
- PENG Hao, ZHANG Yinxing, XIE Huan. Expression and biological function of long non-coding RNA CDKN2BAS in endometrial carcinoma[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(3): 92-96.
- [17] DONG Zhou, WANG Yun. LncRNA BLACAT1 accelerates the proliferation and migration of osteosarcoma cells through regulating STAT3[J]. Pathology Research and Practice, 2019, 215(3): 571-579.
- [18] LI Zhiquan, WANG Yingchun, WU Yaoping, et al. Role of BLACAT1 in IL-1 β -induced human articular chondrocyte apoptosis and extracellular matrix degradation via the miR-149-5p/HMGCR axis[J]. Protein and Peptide Letters, 2022, 29(7): 584-594.
- [19] 陈晨, 郑润泉, 李宗玉. 青藤碱调控 LncRNA BLACAT1 对骨关节炎软骨细胞增殖、凋亡的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(17): 2069-2073.
- CHEN Chen, ZHENG Runquan, LI Zongyu. Effect of sinomenine on proliferation and apoptosis of osteoarthritis chondrocytes by regulating LncRNA BLACAT1[J]. Chinese Journal of Immunology, 2022, 38(17): 2069-2073.
- [20] FU Xiaohong, SONG Guojing, NI Rongrong, et al.

- LncRNA-H19 silencing suppresses synoviocytes proliferation and attenuates collagen-induced arthritis progression by modulating miR-124a[J]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2021, 60(1): 430-440.
- [21] YANG Bo, XU Lei, WANG Shuang. Regulation of LncRNA-H19/miR-140-5p in cartilage matrix degradation and calcification in osteoarthritis[J]. *Annals of Palliative Medicine*, 2020, 9(4): 1896-1904.
- 收稿日期: 2023-10-09
修回日期: 2023-12-21
-
- (上接第33页)
- CHENG Qiaolin, WANG Danhong, LU Tiantian, et al. Changes of serum 25 hydroxyvitamin D3, interleukin-12, and human neutrophil lipocalin levels in preterm infants with infectious diseases and their clinical significance [J]. *Hainan Medical Journal*, 2023, 34(18): 2691-2695.
- [3] ZMIJEWSKI M A, CARLBERG C. Vitamin D receptor(s): in the nucleus but also at membranes?[J]. *Experimental Dermatology*, 2020, 29(9): 876-884.
- [4] DAS R R, SINGH M, NAIK S S. Vitamin D as an adjunct to antibiotics for the treatment of acute childhood pneumonia[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, 2018, 7(7): CD011597.
- [5] LACANNA R, LICCARDO D, ZHANG P, et al. Yap/Taz regulate alveolar regeneration and resolution of lung inflammation[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2019, 129(5): 2107-2122.
- [6] 马加宝, 陈凯. 临床新生儿学[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2003: 34-37.
- MA Jiabao, Chen Kai. *Clinical neonatology*[M]. Jinan: Shandong Science and Technology Press, 2003: 34-37.
- [7] FANG Long, WANG Baolong, YANG Zengkun, et al. PNO1 promotes the progression of osteosarcoma via TGF- β and YAP/TAZ pathway[J]. *Scientific Reports*, 2023, 13(1): 21827.
- [8] ZUO Jingjing, HU Zhangwei, LIU Tao, et al. Calpeptin attenuates cigarette smoke-induced pulmonary inflammation via suppressing calpain/I κ B α signaling in mice and BEAS-2B cells[J]. *Pathology Research and Practice*, 2018, 214(8): 1199-1209.
- [9] 白石, 周卫, 谷颖. 新生儿肺炎患者血清 YKL-40, 25(OH)D3 和 HMGB1 表达水平与感染类型及病情评估的相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(6): 166-170.
- BAI Shi, ZHOU Wei, GU Ying. Correlation of serum YKL-40, 25(OH)D3 and HMGB1 expression levels with infection types and disease assessment in neonatal pneumonia[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(6): 166-170.
- [10] DONG Xueping, ZHOU Peipei, ZHU Guannan. Common pathogens and drug resistance of neonatal pneumonia with new multichannel sensor [J]. *Contrast Media & Molecular Imaging*, 2022, 2022: 2208636.
- [11] 王志强, 李贤慧. 维生素 D 缺乏与多系统疾病相关性的研究进展 [J]. *武警医学*, 2021, 32(4): 358-361.
- WANG Zhiqiang LI Xianhui. Research progress on the correlation between vitamin D deficiency and multi-system diseases[J]. *Medical Journal of the Chinese People's Armed Police Force*, 2021, 32(4): 358-361.
- [12] BILEZIKIAN J P, FORMENTI A M, ADLER R A, et al. Vitamin D: dosing, levels, form, and route of administration: does one approach fit all?[J]. *Reviews in Endocrine Metabolic Disorders*, 2021, 22(4): 1201-1218.
- [13] 赵晓芬, 杨米凤, 赵朋娜, 等. 血清 25-羟基维生素 D 水平与新生儿感染性肺炎风险的相关性 [J]. *中国医药导刊*, 2022, 24(12): 1190-1193.
- ZHAO Xiaofen, YANG Mifeng, ZHAO Pengna, et al. Correlation of serum 25-hydroxy-vitamin D level with the risk of infectious pneumonia in newborns [J]. *Chinese Journal of Medicinal Guide*, 2022, 24(12): 1190-1193.
- [14] WAIDEN J, HEYDARIAN M, OAK P, et al. Prenatal vitamin D supplementation mitigates inflammation-related alveolar remodeling in neonatal mice[J]. *American Journal of Physiology*, 2023, 325(2): L95-L103.
- [15] 雷玉琳, 刘翠兰, 熊伶俐, 等. 新生儿感染性肺炎血清维生素 D, IL-6 和 PCT 水平与病情程度相关分析 [J]. *中国热带医学*, 2022, 22 (7) : 607-610.
- LEI Yulin, LIU Cuilan, XIONG Lingli, et al. Relationship between serum vitamin D, IL-6, PCT levels and severity of neonatal infectious pneumonia[J]. *China Tropical Medicine*, 2022, 22(7): 607-610.
- [16] KAYA M O, PAMUKÇU E, YAKAR B. The role of vitamin D deficiency on COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Epidemiology and Health*, 2021, 43: e2021074.
- [17] 周伟, 尹晓光, 杨蓉. 不同血清 25-羟维生素 D3 水平早产儿并发症、临床转归的差异 [J]. *中国医刊*, 2023, 58(11): 1252-1256.
- ZHOU Wei, YIN Xiaoguang, YANG Rong. Differences in complications and clinical regression of preterm infants with different serum 25-hydroxyvitamin D3 levels[J]. *Chinese Journal of Medicine*, 2023, 58(11): 1252-1256.
- [18] LO SARDO F, PULITO C, SACCONI A, et al. YAP/TAZ and EZH2 synergize to impair tumor suppressor activity of TGFBR2 in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Letters*, 2021, 500: 51-63.
- [19] ZHANG Zhihui, LUO Biao, XU Shen, et al. Long-term vitamin D deficiency promotes renal fibrosis and functional impairment in middle-aged male mice[J]. *British Journal of Nutrition*, 2021, 125(8): 841-850.
- [20] YEO M K, PARK H S, PARK Y H, et al. Expression pattern of the hippo pathway effector TAZ in cellular and fibrotic nonspecific interstitial pneumonia[J]. *Chinese Medical Journal (England)*, 2018, 131(5): 626-628.
- 收稿日期: 2023-12-02
修回日期: 2024-04-17