

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.31.016

膝骨关节炎患者关节液和滑膜中 IL-6、MMP-13、VEGF 的表达及与病情进展的关系 *

刘振峰 郎 毅 艾力江·阿斯拉 孟庆才 卢 勇 方 锐[△]

(新疆维吾尔自治区中医医院骨外科 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要 目的:研究膝骨关节炎(KOA)患者关节液和滑膜中白细胞介素-6(IL-6)、基质金属蛋白酶-13(MMP-13)、血管内皮生长因子(VEGF)的表达及与病情进展的关系。**方法:**选择自2017年1月到2017年6月在我院就诊的KOA患者30例进行研究,其中维吾尔族和汉族各15例,分别记为维吾尔族组和汉族组。另选同期在我院接受骨折修复和截肢等手术治疗的10例无骨关节炎的患者作为对照组。对比各组IL-6、MMP-13及VEGF水平以及关节软骨中水通道蛋白3(AQP3)阳性表达率,对比维吾尔族组和汉族组软骨不同区域内AQP3阳性表达,分析KOA患者关节液和滑膜中IL-6、MMP-13、VEGF及关节软骨中AQP3的阳性表达与病情进展的相关性。**结果:**维吾尔族组和汉族组关节液和滑膜中IL-6、MMP-13及VEGF水平均分别高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。维吾尔族组和汉族组关节软骨中AQP3阳性表达率均分别明显高于对照组,且维吾尔族组明显高于汉族组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。维吾尔族组和汉族组浅层软骨磨损严重区的AQP3阳性表达率明显高于软骨深层区和软骨下骨区,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。Spearman相关性分析显示,KOA患者关节液和滑膜中IL-6、MMP-13、VEGF及关节软骨中AQP3的阳性表达与病情进展均呈正相关(均 $P<0.05$)。**结论:**KOA患者关节液和滑膜中IL-6、MMP-13、VEGF水平及关节软骨中AQP3阳性表达均异常升高,以上指标参与了病情的进展,且AQP3阳性表达高低还与民族有关,临床上可考虑将这些指标作为监测KOA患者病情的靶点。

关键词:膝骨关节炎;关节液;滑膜;IL-6;MMP-13;VEGF;病情进展

中图分类号:R684.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)31-6070-04

Expression of IL-6, MMP-13, VEGF in Synovial Fluid and Synovial Membrane of Patients with Knee Osteoarthritis and Their Relationship with the Progression of the Disease*

LIU Zhen-feng, LANG Yi, Ailijiang·asila, MENG Qing-cai, LU Yong, FANG Rui[△]

(Department of Orthopedics, Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of interleukin-6 (IL-6), matrix metalloproteinase-13 (MMP-13), vascular endothelial growth factor (VEGF) in synovial fluid and synovial membrane of patients with knee osteoarthritis (KOA) and their relationship with the progression of the disease. **Methods:** 30 patients with KOA in our hospital were enrolled in this study from January 2017 to July 2017, of whom had each 15 cases in Uygur and Han respectively, and Uygur group and Han group were recorded. 10 patients without osteoarthritis who underwent fracture repair and amputation and other surgical treatment in our hospital were selected as the control group at the same time. The levels of IL-6, MMP-13 and VEGF in each group and the expression rate of aquaporin 3 (AQP3) in articular cartilage were compared, the positive expression of AQP3 in different regions of cartilage in Uygur and Han groups was compared, the expression of IL-6, MMP-13, VEGF and the positive expression of AQP3 in articular cartilage and the progression of disease in synovial fluid and synovial membrane of patients with KOA were analyzed. **Results:** The levels of IL-6, MMP-13 and VEGF in the synovial fluid and synovial membrane of the Uygur group and Han group were higher than those of the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The positive expression rate of AQP3 in the joint cartilage of the Uygur group and Han group was significantly higher than that in the control group, and the Uygur group was significantly higher than the Han group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The positive expression rate of AQP3 in the superficial cartilage area was significantly higher than that in the deep and subchondral regions in the Uygur group and Han group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The positive expression of IL-6, MMP-13, VEGF and AQP3 in articular cartilage and synovial fluid and synovial membrane of patients with KOA were positively corre-

* 基金项目:新疆维吾尔自治区中医民族医药人才培养计划项目(Q2015-03-12)

作者简介:刘振峰(1982-),男,硕士,主治医师,从事骨与关节损伤防治方面的研究,E-mail:dsasdp@163.com

[△] 通讯作者:方锐(1974-),男,博士,主任医师,从事骨与关节损伤防治方面的研究,E-mail:oqtey@163.com

(收稿日期:2017-06-31 接受日期:2017-07-27)

lated with the progression of the disease ($P < 0.05$). **Conclusion:** The levels of IL-6, MMP-13, VEGF and the positive expression of AQP3 in articular cartilage in synovial fluid and synovial membrane of KOA patients were abnormally elevated, the above indicators participated in the progress of the disease, and the positive expression of AQP3 is also related to the nation, which may be considered as a target for monitoring the patient's condition in KOA.

Key words: Knee osteoarthritis; Synovial fluid; Synovial membrane; IL-6; MMP-13; VEGF; Progression of disease

Chinese Library Classification(CLC): R684.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)31-6070-04

前言

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)属于缓慢进展的退行性骨关节病变,临床发病率较高,且以膝骨关节炎(Knee osteoarthritis, KOA)最为常见^[1,2]。该病变可涉及到整体滑液关节,具体包含软骨、滑膜以及软骨下骨等位置,虽然致病因素不同但是其临床症状存在较高相似性。有报道称,滑膜炎属于 KOA 继发性变化,并且多数伴有明显临床症状的 KOA 患者均存在滑膜炎情况,因此其关节液以及滑膜所发生的改变可能与疾病进展存在一定联系^[3,4]。由于临床影像学检查对于 KOA 患者关节软骨受损情况反映不够敏感,而关节镜等检查又存在有创性的缺点,不适于常规监测工作,因此,寻找能够帮助客观评价 KOA 病情严重程度的指标显得十分重要。有报道指出,白细胞介素-6(interleukin -6, IL-6)与滑膜炎间存在密切联系,基质金属蛋白酶-13(matrix metalloproteinase -13, MMP-13)对于软骨基质受损起到关键作用,而血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)能够参与多种关节炎症活动,并且这些细胞因子在 KOA 患者关节液以及滑膜中均存在一定异常,因此分析其水平高低有助于评价患者的病情进展^[5-7]。水通道蛋白 3(aquaporin 3, AQP3)是一类处在细胞膜表面的蛋白质,其可在细胞膜表面形成孔道,对水进出细胞产生一定的控制作用^[8-10]。本文通过研究分析 IL-6、MMP-13、VEGF、AQP3 等指标在 KOA 患者机体中的表达及与病情进展的关系,旨在为临床治疗提供监测靶点,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择从 2017 年 1 月到 2017 年 6 月在我院就诊的 KOA 患者 30 例进行研究,其中维吾尔族和汉族各 15 例,分别记为维吾尔族组和汉族组。纳入标准:(1)符合美国风湿病协会关于 KOA 的诊断标准^[11];(2)Kellgren-Lawrence (K-L)分级为 III~IV 级者;(3)有手术指征;(4)患者知晓此次研究并签署知情同意书。排除标准:(1)有其他种类的关节性疾病者;(2)有血液病或患有恶性肿瘤者;(3)有严重的心、肝、肾等重要器官的功能性不全者。其中维吾尔族组男 4 例,女 11 例,年龄 32~67 岁,平均 (48.81 ± 2.11) 岁。K-L 分级中,III 级 8 例,IV 级 7 例。汉族组男 5 例,女 10 例,年龄 33~68 岁,平均 (48.90 ± 1.98) 岁。K-L 分级中,III 级 10 例,IV 级 5 例。另选同期在我院接受骨折修复和截肢等手术治疗的 10 例无骨关节炎的患者作为对照组,其中男 4 例,女 6 例,年龄 32~65 岁,平均 (48.92 ± 2.03) 岁。各组患者的性别以及年龄等资料相比较,显示差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。此次研究经医院的伦理委员会批准。

1.2 研究方法

分别提取维吾尔族组和汉族组 KOA 患者在置换手术过程中以及对照组患者在手术中获得的膝关节部分软骨、滑膜以及关节液作为标本。所有标本均在手术室内的无菌条件下进行预处理,而后立即置于 -80°C 的冰箱中保存待测。

1.2.1 关节液内 IL-6、MMP-13 及 VEGF 水平的测定 利用酶联免疫吸附(ELISA)法对关节液内 IL-6、MMP-13 及 VEGF 水平实施测定,将兔抗人 IL-6、MMP-13 及 VEGF 的单克隆抗体(均购自美国的 ABI 公司)分别包被在酶标板上,使标准品及样品内 IL-6、MMP-13 及 VEGF 同单抗结合,再添加兔抗人的 IL-6、MMP-13 及 VEGF 抗体,产生免疫复合物并连接于板中,经辣根过氧化物酶所标记后的 streptavidin 同生物素相结合,添加酶底物邻苯二胺(OPD),呈黄色并显色 10min 后添入硫酸终止液,待颜色变深并终止后于 492nm 处检测光密度(OD)值,最后绘制标准曲线测定出 IL-6、MMP-13 及 VEGF 的表达水平。

1.2.2 滑膜内 IL-6、MMP-13 及 VEGF 阳性细胞数的测定 将滑膜组织通过 4%的多聚甲醛液实施固定 24 h 后,给予常规冲洗、脱水、透明、包埋以及切片等处理,再进行 HE 及免疫组化染色。在 200 倍显微镜下对染色切片进行观察,任选 10 个视野,在每个视野中均选择 100 个细胞实施阳性细胞计数,取 3 次计数值的平均值作为统计结果。

1.2.3 关节软骨中 AQP3 阳性表达的检测 将各组关节软骨标本实施固定、HE 染色后在显微镜下进行观察。染色强度评分判定:其中无色计 0 分,淡黄色计 1 分,棕黄色计 2 分,棕褐色计 3 分。阳性细胞的百分比评分:在每个切片上均选择 5 个高倍视野进行观察,其中阳性细胞的百分比 $< 5\%$ 计 0 分, $5\% \sim 25\%$ 计 1 分, $26\% \sim 50\%$ 计 2 分, $51\% \sim 75\%$ 计 3 分。两者分值相乘后分值 ≥ 1 分记为阳性。记录维吾尔族组和汉族组软骨不同区域内 AQP3 阳性表达情况。

1.3 观察指标

对比各组 IL-6、MMP-13、VEGF 水平以及关节软骨中 AQP3 阳性表达率,对比维吾尔族组和汉族组软骨不同区域内 AQP3 阳性表达,分析 KOA 患者关节液和滑膜中 IL-6、MMP-13、VEGF 及关节软骨中 AQP3 的阳性表达与病情进展的相关性。

1.4 统计学方法

用 SPSS21.0 软件处理数据资料,其中计数资料以(n,%)表示,比较采用 χ^2 检验。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验。多组间计量资料的比较选择方差分析,计算 F 值,相关性的分析使用 Spearman 法进行处理, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 IL-6、MMP-13 及 VEGF 水平的对比

各组关节液和滑膜中 IL-6、MMP-13 及 VEGF 水平相比, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。维吾尔族组和汉族组关节液和滑膜中的 IL-6、MMP-13 及 VEGF 水平均分别高于对照组, 差

异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。但维吾尔族组与汉族组关节液和滑膜中的 IL-6、MMP-13 及 VEGF 水平相比, 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 1。

表 1 各组 IL-6、MMP-13 及 VEGF 水平的对比($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of the levels of IL-6, MMP-13 and VEGF in each group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Synovial fluid			Synovial membrane		
		IL-6(pg/mL)	MMP-13(pg/mL)	VEGF(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	MMP-13(pg/mL)	VEGF(pg/mL)
Uygur group	15	823.94 $\pm$ 103.68*	758.41 $\pm$ 98.24*	1235.72 $\pm$ 139.74*	15.48 $\pm$ 3.14*	8.72 $\pm$ 2.69*	12.37 $\pm$ 3.68*
Han group	15	818.87 $\pm$ 101.49*	760.23 $\pm$ 100.33*	1230.88 $\pm$ 145.29*	15.51 $\pm$ 2.87*	8.74 $\pm$ 2.73*	12.40 $\pm$ 3.59*
Control group	10	15.33 $\pm$ 3.47	32.56 $\pm$ 10.64	15.63 $\pm$ 5.48	1.24 $\pm$ 0.35	1.33 $\pm$ 0.42	1.48 $\pm$ 0.36
F	-	13.681	12.754	25.863	5.278	4.983	5.068
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with the control group, * $P < 0.05$.

2.2 各组关节软骨中 AQP3 阳性表达的对比

各组关节软骨中 AQP3 阳性表达率相比, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。其中维吾尔族组和汉族组关节软骨中 AQP3 阳性表达率分别为 93.33%(14/15)、60.00%(9/15), 均高于对照组的 20.00%(2/10), 差异均有统计学意义($\chi^2=14.005, 3.896, P=0.000, 0.048$), 且维吾尔族组高于汉族组, 差异均有统计学意义($\chi^2=4.658; P=0.031$)。

2.3 KOA 患者软骨不同区域内 AQP3 阳性表达的对比

KOA 患者浅层软骨磨损严重区的 AQP3 阳性表达率为 76.67%(23/30), 明显高于软骨深层区的 13.33%(4/30)和软骨下骨区的 6.67%(2/30), 差异均有统计学意义($\chi^2=24.310, 30.240; P=0.000, 0.000$)。

2.4 KOA 患者关节液和滑膜中 IL-6、MMP-13、VEGF 及关节软骨中 AQP3 的阳性表达与病情进展的相关性分析

根据 Spearman 相关性分析显示, KOA 患者关节液和滑膜中 IL-6、MMP-13、VEGF 及关节软骨中 AQP3 的阳性表达与病情进展均呈正相关($r=0.681, 0.706, 0.664, 0.713, 0.722, 0.698, 0.754; P=0.000, 0.000, 0.001, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000$)。

3 讨论

KOA 为临床高发关节疾病类型, 并且在老年人群中十分常见^[12]。KOA 主要疾病特征包括关节软骨发生基质崩解和减少, 并且形成骨赘, 伴有滑膜无菌型炎症等^[13]。伴随我国人口老龄化程度不断加剧, KOA 发病率呈逐渐上升, 其诊疗费用对社会及家庭造成严重经济负担。目前对于该病的具体发病机制尚未明确, 多年来临床对于该病治疗工作均将重点集中于关节软骨以及软骨细胞等方面, 较少报道涉及 KOA 患者关节滑膜以及关节液等变化^[14,15]。经研究发现, KOA 患者滑膜组织出现炎症反应时, 会伴有充血、水肿以及炎症介质大量聚集等情况, 同时会分泌出多种类型蛋白酶, 进而造成软骨代谢发生异常, 最终对软骨功能产生不良影响^[16,17]。此外, 软骨基质逐渐分解加剧, 患者关节结构会受到不可逆性损伤, 从而表现为相应临床症状, 使得 KOA 疾病进展加速^[18,19]。

本研究发现, 维吾尔族组和汉族组关节液和滑膜中 IL-6、

MMP-13 及 VEGF 水平均分别高于对照组(均 $P < 0.05$), 但维吾尔族组与汉族组关节液和滑膜中 IL-6、MMP-13 及 VEGF 水平相比, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 这提示了 KOA 患者关节液和滑膜的 IL-6、MMP-13 及 VEGF 水平明显上升, 与患者的民族无关。分析原因, 可能与 IL-6、MMP-13 及 VEGF 三者对 KOA 的作用机制有关^[20-22]。具体而言, IL-6 可以介导软骨破坏, 通过对滑膜细胞等进行刺激, 使其生成前列腺素以及胶原酶等, 进而加重关节炎症, 并提高金属蛋白酶物质分泌量^[23]。同时, IL-6 能够和可溶性受体相结合, 进而对未成熟状态破骨细胞进行激活, 使其参与骨吸收作用。此外, IL-6 能够诱导抗自身软骨性机体自身免疫反应, 使得关节软骨遭到进行性破坏。本文研究结果显示, KOA 患关节液中 IL-6 明显升高, 证实 IL-6 和关节软骨发生病理改变关系密切。当 KOA 患者的软骨受到损伤时, 其软骨细胞会生成大量金属蛋白酶(MMPs), 加速胶原降解以及蛋白丢失, 从而加剧软骨破坏程度^[24,25]。MMP-13 为 MMPs 其中一员, 能够对软骨成分进行破坏, 进而导致胶原降解, 使得软骨结构受损。同时, MMP-13 对胶原可产生较高特异性, 对 II 型胶原产生较强降解作用, 与 KOA 的发病紧密^[26]。VEGF 为典型细胞因子类型, 其可以对内皮细胞自身增殖以及迁移等活动进行调控, 该因子对血管新生也起到十分关键的作用^[27]。因此, 考虑 VEGF 明显升高与滑膜血管翳产生密切相关, 并且 VEGF 过度表达还可能是导致滑膜炎症长期存在以及软骨破坏等症状的关键因素。本研究结果显示, KOA 患者关节液内均存在一定程度 VEGF 水平上升, 并且比对照组更高, 这证实 VEGF 直接参与了 KOA 发病过程。KOA 患者关节液内 VEGF 持续较高, 并随着关节软骨破损加重而上升, 证实 VEGF 能够作为评判患者病情进展程度的指标^[28]。

本研究还发现, 维吾尔族组和汉族组关节软骨中 AQP3 阳性表达率均分别明显高于对照组, 且维吾尔族组明显高于汉族组(均 $P < 0.05$), 同时维吾尔族组和汉族组浅层软骨磨损严重区的 AQP3 阳性表达率明显高于软骨深层区和软骨下骨区的表达, 这提示了关节软骨的 AQP3 阳性表达率有利于区分不同程度的关节病变, AQP3 在退变型关节软骨中的表达更高, 且在维吾尔族组患者中呈现出更高的表达。原因考虑与 AQP3 对

KOA 发病发挥的特定作用以及在不同民族中的遗传特性不同等因素有关。本文进一步根据 Spearman 法对相关性分析后发现,KOA 患者关节液和滑膜中 IL-6、MMP-13、VEGF 及关节软骨中 AQP3 的阳性表达与病情进展均呈正相关。这也再次证实了监测关节液和滑膜中 IL-6、MMP-13、VEGF,以及关节软骨中 AQP3 的变化能较好地反映 KOA 患者的病情,且 AQP3 表达的高低还可较好的区分维吾尔族与汉族 KOA 患者的实际病情。这在马胜利等人^[29,30]的报道中也有类似结论可以证实。综上所述,KOA 患者中关节液和滑膜中 IL-6、MMP-13、VEGF 水平及关节软骨中 AQP3 阳性表达均异常升高,它们都参与了病情的进展,且 AQP3 阳性表达高低还与民族有关,临床上可考虑将这些指标作为监测 KOA 患者病情的靶点。

参考文献(References)

- [1] Sazo-Rodríguez S, Méndez-Rebolledo G, Guzmán-Muñoz E, et al. The effects of progressive neuromuscular training on postural balance and functionality in elderly patients with knee osteoarthritis: a pilot study[J]. J Phys Ther Sci, 2017, 29(7): 1229-1235
- [2] Lopes de Jesus CC, Dos Santos FC, de Jesus LMOB, et al. Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study [J]. PLoS One, 2017, 12(7): e0179185
- [3] Martel-Pelletier J, Raynauld JP, Mineau F, et al. Levels of serum biomarkers from a two-year multicentre trial are associated with treatment response on knee osteoarthritis cartilage loss as assessed by magnetic resonance imaging: an exploratory study [J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 169
- [4] Samuelsson K, Magnussen RA, Alentorn-Geli E, et al. Equivalent Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Scores 12 and 24 Months After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Results From the Swedish National Knee Ligament Register [J]. Am J Sports Med, 2017, 45(9): 2085-2091
- [5] Radojčić MR, Thudium CS, Henriksen K, et al. Biomarker of extracellular matrix remodelling C1M and proinflammatory cytokine interleukin 6 are related to synovitis and pain in end-stage knee osteoarthritis patients[J]. Pain, 2017, 158(7): 1254-1263
- [6] Hu H, Yang B, Li Y, et al. Blocking of the P2X7 receptor inhibits the activation of the MMP-13 and NF-κ B pathways in the cartilage tissue of rats with osteoarthritis [J]. Int J Mol Med, 2016, 38 (6): 1922-1932
- [7] 邱恩铎,张晓晶,商冠宁,等.人参皂苷对骨肉瘤患者血清 VEGF 及 TSGF 水平的影响及临床疗效[J].现代生物医学进展, 2016, 16(6): 1067-1069, 1072
Qiu En-duo, Zhang Xiao-jing, Shang Guan-ning, et al. Effect of Ginsenoside on the Serum VEGF and TSGF Levels and Clinical Efficacy of Patients with Osteosarcoma [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(6): 1067-1069, 1072
- [8] Helwa I, Choudhary V, Chen X, et al. Anti-Psoriatic Drug Monomethylfumarate Increases Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 Levels and Induces Aquaporin-3 mRNA and Protein Expression[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2017, 362(2): 243-253
- [9] Direito I, Paulino J, Vigia E, et al. Differential expression of aquaporin-3 and aquaporin-5 in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. J Surg Oncol, 2017, 115(8): 980-996
- [10] Huang X, Huang L, Shao M. Aquaporin 3 facilitates tumor growth in pancreatic cancer by modulating mTOR signaling [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 486(4): 1097-1102
- [11] 苗贵强,谭文成,吴昊,等.玻璃酸钠治疗中度膝关节骨性关节炎的远期疗效 [J]. 暨南大学学报 (自然科学与医学版), 2011, 32(2): 218-220
Miao Gui-qiang, Tan Wen-cheng, Wu Hao, et al. Observation of long term efficacy of sodium hyaluronate in treating knee osteoarthritis[J]. Journal of Jinan University (Natural Science & Medicine Edition), 2011, 32(2): 218-220
- [12] Ma J, Niu DS, Wan NJ, et al. Elevated chemerin levels in synovial fluid and synovial membrane from patients with knee osteoarthritis [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(10): 13393-13398
- [13] Abdelnaby R, El Deeb S, Khachab A, et al. Plasma level of Osteopontin does not respond to total replacement Surgery in patients with severe Primary knee/Hip Osteoarthritis [J]. J Orthop, 2017, 14 (3): 354-357
- [14] Alcalde GE, Fonseca AC, Bôscua TF, et al. Effect of aquatic physical therapy on pain perception, functional capacity and quality of life in older people with knee osteoarthritis: study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2017, 18(1): 317
- [15] Sharma AC, Srivastava RN, Srivastava SR, et al. Evaluation of the association between a single-nucleotide polymorphism of bone morphogenetic proteins 5 gene and risk of knee osteoarthritis [J]. J Postgrad Med, 2017, 63(3): 151-156
- [16] Steinhilber ME, Christ AB, Cross MB. Total Knee Arthroplasty for Knee Osteoarthritis: Support for a Foregone Conclusion?[J]. HSS J, 2017, 13(2): 207-210
- [17] Kong R, Gao J, Si Y, et al. Combination of circulating miR-19b-3p, miR-122-5p and miR-486-5p expressions correlates with risk and disease severity of knee osteoarthritis [J]. Am J Transl Res, 2017, 9(6): 2852-2864
- [18] Loures FB, Carrara RJ, Góes RFA, et al. Anthropometric study of the knee in patients with osteoarthritis: intraoperative measurement versus magnetic resonance imaging[J]. Radiol Bras, 2017, 50(3): 170-175
- [19] Willett M, Duda J, Gautrey C, et al. Effectiveness of behavioural change techniques in physiotherapy interventions to promote physical activity adherence in patients with hip and knee osteoarthritis: a systematic review protocol[J]. BMJ Open, 2017, 7(6): e015833
- [20] Ko JY, Lee MS, Lian WS, et al. MicroRNA-29a Counteracts Synovitis in Knee Osteoarthritis Pathogenesis by Targeting VEGF [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 3584
- [21] Fernandes MT, Fernandes KB, Marquez AS, et al. Association of interleukin-6 gene polymorphism (rs1800796) with severity and functional status of osteoarthritis in elderly individuals[J]. Cytokine, 2015, 75(2): 316-320
- [22] Makki MS, Haqqi TM. Histone Deacetylase Inhibitor Vorinostat (SAHA) Suppresses IL-1β-Induced Matrix Metalloproteinase-13 Expression by Inhibiting IL-6 in Osteoarthritis Chondrocyte [J]. Am J Pathol, 2016, 186(10): 2701-2708

- China Society of Cardiology of Chinese Medical Ass Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guideline for diagnosis and treatment of heart failure in China 2014[J]. Chinese Journal of Cardiology, 2014, 42(2): 98-122
- [17] 郭宝亮, 王晓丽. ST 段抬高型急性心肌梗死患者血清 B 型钠尿肽水平与冠脉病变程度及近期预后的关系[J]. 山东医药, 2012, 52(5): 39-41
- Guo Bao-liang, Wang Xiao-li. The relationship between the level of serum B type natriuretic peptide and the severity of coronary lesions and the short-term prognosis in patients with ST segment elevation acute myocardial infarction [J]. Shandong Medical Journal, 2012, 52 (5): 39-41
- [18] 王婷, 李结华. hs-CRP、BNP 和 cTnI 联合检测对急性心肌梗死患者 PCI 术后 MACE 的预测价值[J]. 重庆医学, 2017, 46(3): 380-382
- Wang Ting, Li Jie-hua. Predictive value of combined detection of hs-CRP, BNP and cTnI for MACE in patients with acute myocardial infarction after PCI[J]. Chongqing Medicine, 2017, 46(3): 380-382
- [19] 魏鹏, 付强, 王彦炯, 等. STEMI 患者脑钠肽与近期预后关系[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014, 6(3): 336-338
- Wei Peng, Fu Qiang, Wang Yan-jiong, et al. Relationship between brain natriuretic peptide and short-term prognosis in patients with STEMI [J]. Chinese Journal of Evidence-Bases Cardiovascular Medicine, 2014, 6(3): 336-338
- [20] 王翠英, 李敏, 李虹伟, 等. BNP 水平与急性冠脉综合征远期预后相关性分析[J]. 医学临床研究, 2011, 28(1): 4-7
- Wang Cui-Ying, Li Min, Li Hong, et al. Relationship Between BNP Level and Long-term Prognosis in Acute Coronary Syndrome [J]. Journal of Clinical Research, 2011, 28(1): 4-7
- [21] 金霞, 马晶茹. 尿酸和 B 型脑钠肽对心肌梗死患者预后的评估价值[J]. 重庆医学, 2014, 43(17): 2217-2218
- Jin Xia, Ma Jing-ru. Value of uric acid and type B brain natriuretic peptide in the evaluation of the prognosis of patients with myocardial infarction[J]. Chongqing Medicine, 2014, 43(17): 2217-2218
- [22] 陈婧. 急性冠脉综合征患者血浆 Hcy、hs-CRP 和 BNP 水平变化探讨[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2016, 13(3): 77-79, 80
- Chen Jing. Acute coronary syndrome patients with plasma Hcy, hs-CRP and BNP levels to explore[J]. Journal of Hunan Normal University(Medical Science), 2016, 13(3): 77-79, 80
- [23] 任婷婷, 邓崧, 王锦支, 等. 应用 ROC 曲线评价超敏肌钙蛋白 T 对急性心肌梗死的诊断价值及诊断界值的确定[J]. 贵州医药, 2012, 36 (4): 295-297
- Ren Ting-ting, Deng Song, Wang Jin-zhi, et al. Application ROC curves contrast analysis cTnT and cTnT allergic the diagnostic value of myocardial infarction [J]. Guizhou Medical Journal, 2012, 36(4): 295-297

(上接第 6073 页)

- [23] Araki Y, Tsuzuki Wada T, Aizaki Y, et al. Histone Methylation and STAT-3 Differentially Regulate Interleukin-6-Induced Matrix Metalloproteinase Gene Activation in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(5): 1111-1123
- [24] Qu XQ, Wang WJ, Tang SS, et al. Correlation between interleukin-6 expression in articular cartilage bone and osteoarthritis[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(4): 14189-14195
- [25] Larsson S, Englund M, Struglics A, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in synovial fluid are associated with progression of radiographic knee osteoarthritis in subjects with previous meniscectomy[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23(11): 1906-1914
- [26] Ji JB, Li XF, Liu L, et al. Effect of low intensity pulsed ultrasound on expression of TIMP-2 in serum and expression of mmp-13 in articular cartilage of rabbits with knee osteoarthritis[J]. Asian Pac J Trop Med, 2015, 8(12): 1043-1048
- [27] 徐慧, 陆进明. VEGF 在骨关节炎发病机制中的研究进展[J]. 安徽医学, 2016, 37(7): 923-925
- Xu Hui, Lu Jin-ming. Research progress of VEGF in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Anhui Medical Journal, 2016, 37(7): 923-925
- [28] Kim HR, Lee JH, Kim KW, et al. The relationship between synovial fluid VEGF and serum leptin with ultrasonographic findings in knee osteoarthritis[J]. Int J Rheum Dis, 2016, 19(3): 233-240
- [29] 马胜利. 膝关节炎患者血清炎症因子与血管生成相关因子的关系[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(7): 626-628
- Ma Sheng-li. Relationship between serum inflammatory factors and angiogenesis related factors in patients with knee osteoarthritis[J]. Journal of Xinxiang Medical University, 2016, 33(7): 626-628
- [30] Fernández JR, Webb C, Rouzard K, et al. N-Acetylglutaminoyl-S-farnesyl-L-cysteine (SIG-1191): an anti-inflammatory molecule that increases the expression of the aquaglyceroporin, aquaporin-3, in human keratinocytes[J]. Arch Dermatol Res, 2017, 309(2): 103-110