

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.09.041

血清微小 RNA-21 水平与糖尿病肾病患者氧化应激的相关性研究 *

侣思聪 杨 伟[△] 罗鸿宇 王洁妤 刘 佳 赵 欢

(首都医科大学宣武医院老年医学综合科 北京 100053)

摘要 目的:探讨血清微小 RNA-21(miR-21)水平与糖尿病肾病(DN)患者氧化应激的相关性。**方法:**选择 2015 年 1 月到 2017 年 5 月我院就诊的 169 例 DN 患者作为研究对象,其中 DN 分期早期组 95 例,中晚期组 74 例。另选同期在我院接受健康体检者 90 例作为对照组,对比各组血清 miR-21 水平和氧化应激指标,分析患者血清 miR-21 水平与氧化应激指标的相关性。**结果:**各组血清 miR-21 水平相比差异有统计学意义($P<0.05$),中晚期 DN 组及早期 DN 组血清 miR-21 水平均明显低于对照组,且中晚期 DN 组又明显低于早期 DN 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。各组氧化应激指标相比差异有统计学意义($P<0.05$),中晚期 DN 组及早期 DN 组丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、晚期氧化蛋白产物(AOPP)及 NADPH 氧化酶 4(NOX4)均明显高于对照组,且中晚期 DN 组又明显高于早期 DN 组;而血红素氧合酶 1(HO-1)明显低于对照组,且中晚期 DN 组又明显低于早期 DN 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。依据 Spearman 法分析相关性发现,血清 miR-21 水平与 MDA、SOD、AOPP 及 NOX4 均呈负相关($P<0.05$),与 HO-1 呈正相关($P<0.05$)。**结论:**血清 miR-21 水平与 DN 患者氧化应激指标均具有明显的相关性,临床上可尝试将 miR-21 纳入到 DN 患者病情监测的指标体系中,从而有助于疾病的诊治及患者的预后。

关键词:糖尿病肾病;血清;miR-21;氧化应激;相关性

中图分类号:R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)09-1786-04

Study on the Correlation between Serum miR-21 level and Oxidative Stress in Patients with Diabetic Nephropathy*

SI Si-cong, YANG Wei[△], LUO Hong-yu, WANG Jie-yu, LIU Jia, ZHAO Huan

(Department of Geriatrics General, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing, 100053, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between serum microRNA-21 (miR-21) level and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy (DN). **Methods:** 169 cases of DN patients in our hospital from January 2015 to May 2017 were selected as the study subjects, including 95 cases in early DN group and 74 cases in middle-late DN group. In addition, 90 healthy people who received physical examination in our hospital during the same period were selected as control group. The levels of serum miR-21 and oxidative stress indicators were compared in each group, and the correlation between the levels of serum miR-21 and oxidative stress indicators was analyzed. **Results:** The levels of serum miR-21 in each group had significant difference ($P<0.05$). The levels of serum miR-21 in middle-late DN group and early DN group were significantly lower than those in control group, and the levels in middle-late DN group were significantly lower than those in early DN group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). There were significant differences in oxidative stress indicators among the groups ($P<0.05$), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), advanced oxidative protein product (AOPP) and NADPH Oxidase 4 (NOX4) in the middle-late DN group and early DN group were significantly higher than those in the control group, and those in the middle-late DN group were significantly higher than those in the early DN group, while heme oxygenase-1 (HO-1) was significantly lower than that of the control group, and in the middle-late DN group was significantly lower than that of the early DN group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). According to Spearman method, serum levels of miR-21 were negatively correlated with MDA, SOD, AOPP and NOX4 ($P<0.05$), and positively correlated with HO-1 ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum level of miR-21 is significantly correlated with oxidative stress indicators in DN patients. In clinical practice, miR-21 can be incorporated into the indicator system of DN patients' condition monitoring, thus contributing to the diagnosis and treatment of diseases and the prognosis of patients.

Key words: Diabetic nephropathy; Serum; miR-21; Oxidative stress; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)09-1786-04

* 基金项目:北京市保健专项基金项目(京 17-13);首都医科大学校长培育基金项目(PYZ201844)

作者简介:侣思聪(1989-),女,博士,住院医师,研究方向:糖尿病肾病,E-mail: 15811043939@139.com

[△] 通讯作者:杨伟(1979-),男,博士,副主任医师,研究方向:糖尿病肾病,E-mail: yangw_79@163.com

(收稿日期:2019-01-07 接受日期:2019-01-30)

前言

糖尿病肾病(DN)在我国临床治疗过程中十分常见,其也是终末期肾脏类疾病的一个常见形式^[1,2],主要是由于未有效控制血糖的糖尿病患者因机体的氧化应激反应被激活后导致的肾小球损害,以及细胞外基质的异常性聚集严重时导致的肾功能损害^[3-5]。有报道证实,DN与糖尿病发病进程中的全身性炎症和氧化应激反应等因素有关^[6,7]。且DN在确诊之后为患者实施早期干预是目前防止疾病进展到终末期肾病的重要手段,这需要在早期时尽可能迅速地诊断出DN患者的实际病情。以往临床使用的肾功能指标虽可较好地发现中晚期DN,但对于早期DN的诊断仍有较大不足^[8]。近年来,关于miRNA与疾病之间关系的研究较多,同时也发现了部分miRNA与糖尿病的产生和进展联系紧密,但关于其作用机制仍有待深入研究^[9,10]。微小RNA-21(miR-21)是miRNA的一个成员,其在表达调控中存在独特性,且其表达不会受到重叠性蛋白编码基因有关启动子的调控。有报道指出,miR-21与DN的发病具有一定联系^[11]。为更加深入地分析此种联系,本文探讨血清miR-21与DN患者氧化应激指标的关系,旨在为临床诊治提供相应的数据支持,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选择2015年1月至2017年5月我院就诊的169例DN患者作为研究对象。入选标准:(1)所有患者均符合中华医学会糖尿病学分会制定的《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》提出的DN诊断标准^[12];(2)年龄 ≥ 40 岁;(3)初次就诊者;(4)患者或其家属已对此次研究知情同意。排除标准:(1)有原发肾脏疾病等其他种类的肾脏疾病者;(2)有泌尿系统的感染性疾病者;(3)有药物型肾损害者;(4)有血液疾病、感染性疾病亦或是恶性肿瘤者。其中男94例,女75例;年龄40~76岁,平均 (61.24 ± 13.02) 岁。病程3~10年,平均 (6.54 ± 1.07) 年。DN分期:早期组95例,其中男63例,女32例;年龄40~72岁,平均 (59.71 ± 10.85) 岁;病程3~9年,平均 (6.29 ± 1.27) 年;中晚期组74例,其中男31例,女43例;年龄42~76岁,平均 (63.21 ± 9.47) 岁;病程3~10年,平均 (6.86 ± 1.18) 年。另选同期在我院接受健康体检者90例作为对照组,男48例,女42

例;年龄42~77岁,平均 (61.30 ± 2.97) 岁。三组性别比例以及年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),临床资料均衡可比。医院的伦理委员会已经审核并批准了本次研究。

1.2 研究方法

1.2.1 血清 miR-21 水平的检测 通过苯酚氯仿抽提法对血清RNA实施抽取,根据购自深圳晶美工程公司的逆转录试剂盒对其实施miRNA的逆转录反应,并由美国ABI公司制作PCR引物和探针,其中PCR的总反应体系是20 μ L,发生反应的条件:在95℃下进行5 min的预变性,再于95℃下变性约15 s,而后在60℃下给予1 min的退火,一共40个循环。将样本设置3个复孔,并将双蒸水(ddH₂O)用于阴性对照。待运行程序完成后设置阈值,并由自带软件实施扩增曲线的分析。使1 μ mol/L由人工合成的miR-21所对应的成熟体常规逆转录成cDNA,稀释至浓度梯度之后用作标准品,而后绘制出标准曲线,其中X轴是浓度对数,Y轴是每个浓度所对应Ct值,再由标准曲线和待测样本Ct值算出样本内miR-21绝对含量。

1.2.2 氧化应激指标的检测 各组受试者在入组当日的晨间抽取静脉血约4 mL,给予15 min 3000 r/min的离心后提取出血清。通过羟胺法测定超氧化物歧化酶(SOD),通过硫代巴比妥酸比色法测定丙二醛(MDA),通过酶联免疫法测定晚期氧化蛋白产物(AOPP)的水平,通过放免法测定NADPH氧化酶4(NOX4)和血红素氧合酶1(HO-1)的水平。

1.3 观察指标

各组血清miR-21水平,氧化应激指标,分析患者血清miR-21水平与氧化应激指标的相关性。

1.4 统计学方法

通过SPSS21.0统计软件分析,计数数据用(n,%)表示并行 χ^2 检验,计量数据用($\bar{x} \pm s$)表示并行t检验,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 各组血清 miR-21 水平的对比

各组血清miR-21水平相比差异有统计学意义($P < 0.05$),中晚期DN组及早期DN组血清miR-21水平均明显低于对照组,且中晚期DN组又明显低于早期DN组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 各组血清miR-21水平的对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum miR-21 level in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	miR-21
Middle-late DN group	74	42.83 $\pm$ 5.16 ^{*a}
Early DN group	95	71.94 $\pm$ 6.20 [*]
Control group	90	98.25 $\pm$ 13.08
F value	-	21.365
P value	-	0.000

Note: Compared with control group, ^{*} $P < 0.05$; Compared with early DN group, ^a $P < 0.05$.

2.2 各组氧化应激指标的对比

各组氧化应激指标相比差异有统计学意义($P < 0.05$),中

晚期DN组及早期DN组的MDA、SOD、AOPP及NOX4水平均明显高于对照组,且中晚期DN组又明显高于早期DN组;

而 HO-1 明显低于对照组, 且中晚期 DN 组又明显低于早期 DN 组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 2。

表 2 各组氧化应激指标的对比($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of oxidative stress indicators in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	MDA($\mu\text{mol/L}$)	SOD(U/mL)	AOPP($\mu\text{mol/L}$)	NOX4(ng/mL)	HO-1(U/mL)
Middle-late DN group	74	11.29 $\pm$ 2.65 ^{*△}	208.66 $\pm$ 23.57 ^{*△}	149.87 $\pm$ 12.33 ^{*△}	3.31 $\pm$ 0.57 ^{*△}	28.71 $\pm$ 4.60 ^{*△}
Early DN group	95	7.20 $\pm$ 1.21 [*]	134.39 $\pm$ 11.22 [*]	94.28 $\pm$ 8.30 [*]	2.04 $\pm$ 0.19 [*]	39.24 $\pm$ 5.88 [*]
Control group	90	4.85 $\pm$ 0.68	80.44 $\pm$ 8.36	60.14 $\pm$ 6.75	1.09 $\pm$ 0.11	53.27 $\pm$ 7.68
F value	-	5.894	40.681	11.387	4.939	6.850
P value	-	0.000	0.000	0.000	0.002	0.000

Note: Compared with control group, ^{*} $P<0.05$; Compared with early DN group, [△] $P<0.05$.

2.3 血清 miR-21 水平与氧化应激指标的相关性分析

依据 Spearman 法分析相关性发现, 血清 miR-21 水平与 MDA、SOD、AOPP 及 NOX4 均呈负相关($r=-0.568, -0.704, -0.682, -0.553$; $P=0.000, 0.000, 0.000, 0.001$), 与 HO-1 呈正相关($r=0.649, P=0.000$)

3 讨论

临床上, 2 型糖尿病与其并发症均为常见而复杂的代谢紊乱型病症, 对人类健康具有严重的威胁^[13,14]。伴随我国 2 型糖尿病患者发病率的逐年增加, 因其导致的 DN 发病率也有升高趋势^[15,16]。有报道指出, 在 2 型糖尿病患者的病情进展过程中, 若血糖未得到有效控制, 则可能会提升 DN 等微血管并发症的发病几率, 最终可能会发展成为终末期肾脏病^[17,18]。因此, 早期明确诊断对于 DN 的诊治意义重大。以往临床使用的肌酐及尿素氮等生化检测指标虽然也可用于评价 DN 患者的肾功能, 但由于可受肾脏的代偿机制作用, 此类生化指标水平往往在肾功能损害中后期才可出现明显变化, 而这将无法评价 DN 患者在早期时的肾功能, 因此, 寻找新型的监测指标对于 DN 患者的病情评估具有较大的应用价值^[19,20]。

本文结果发现, 中晚期 DN 组及早期 DN 组的血清 miR-21 水平均明显低于对照组, 且中晚期 DN 组又明显低于早期 DN 组, 提示 DN 患者的血清 miR-21 水平明显降低, 且病情越重的 DN 患者具有更低的血清 miR-21 水平。分析原因, 主要可能与 miR-21 的主要作用机制有关。具体而言, miR-21 处在 17q23 染色体位置, 而 2 号染色体中存在自主转录型 miRNA, 能够对靶基因 mRNA 的翻译产生抑制, 从而参与到细胞发育和增殖, 以及分化凋亡的过程^[21-23]。而 miR-21 参与到 DN 发病进程中的具体机制主要可能是经由 PTEN/AKT 和 TGF- β /Smad 及 MMP-S/TIMPS 等有关信号途径而实现。MDA 能够反映机体中的脂质过氧化情况, 还可间接地反映细胞损伤。SOD 是一类含金属元素型活性蛋白酶, 也是人类机体的重要抗氧化酶。NOX4 属于 NOX 家族当中和 DN 关系紧密的一个成员, 其可诱使活性氧形成, 致使氧化应激反应被激活, 并可促使 MDA 生成。HO-1 是血红素发生分解代谢时的一种限速酶, 其不仅可通过催化还原反应以加速活性氧的清除, 而且可阻碍游离的血红素参与到氧化反应进程, 与氧化应激反应密切相关。AOPP 是对蛋白氧化程度具有敏感反映性的一个指标, 其主要是由血

清白蛋白受到机体内的自由基等物质氧化之后的产物。本文结果发现, 中晚期 DN 组及早期 DN 组的 MDA、SOD、AOPP 及 NOX4 均明显高于对照组, 且中晚期 DN 组又明显高于早期 DN 组; 而 HO-1 明显低于对照组, 且中晚期 DN 组又明显低于早期 DN 组, 提示 DN 患者的氧化应激指标均表现出了明显的异常, 其中 MDA、SOD、AOPP 及 NOX4 明显升高, 而 HO-1 明显降低。究其原因, 可能是由于上述氧化应激指标均参与到了 DN 的发病进程等因素有关^[24-26]。具体而言, 患者机体的长期高血糖能够诱导其线粒体的呼吸链有关自由基的过量形成, 从而激活了多元醇和蛋白激酶 C, 以及晚期糖基化的终末产物, 并使自由基不断生成, 进而使得肾脏组织遭受氧化应激损伤, 最终表现在氧化应激指标的水平明显异常^[27,28]。最后, 本文依据 Spearman 法分析相关性发现, 患者血清 miR-21 水平与 MDA、SOD、AOPP 及 NOX4 均呈负相关, 与 HO-1 呈正相关, 这也再次证实了 DN 患者的血清 miR-21 与其机体的氧化应激反应联系紧密。同时, 从此结果也可推测监测 miR-21 能够较好地反映出 DN 患者自身的氧化应激状况, 对于 DN 的诊治具有积极的应用价值^[29]。Bijkerk R 等人^[30]的报道中也有类似的结论。

综上所述, DN 患者机体的血清 miR-21 与其氧化应激指标之间存在明显的关联, 其中血清 miR-21 水平与 MDA、SOD、AOPP 及 NOX4 均呈负相关, 而与 HO-1 呈正相关。临床上可通过监测 DN 患者的血清 miR-21 水平, 更好地反映其实际病情, 从而有利于患者的治疗及预后。

参考文献(References)

- [1] 冯超杰, 陈争跃, 包蓓艳. 糖尿病肾病标志物的研究进展[J]. 生理科学进展, 2018, 49(5): 353-358
- [2] 沈义兰, 丁涛, 梅小斌. 糖尿病肾病的生物治疗及研究进展[J]. 药学服务与研究, 2018, 18(6): 401-405
- [3] 陈松, 顾波, 王汉清, 等. 硝苯地平控释片联合缬沙坦治疗对 2 型糖尿病肾病合并高血压患者血清学指标的影响 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(13): 1398-1401
- [4] Naing C, Htet NH, Basavaraj AK, et al. An association between IL-10 promoter polymorphisms and diabetic nephropathy: a meta-analysis of case-control studies [J]. J Diabetes Metab Disord, 2018, 17 (2): 333-343
- [5] Konari N, Nagaishi K, Kikuchi S, et al. Mitochondria transfer from mesenchymal stem cells structurally and functionally repairs renal proximal tubular epithelial cells in diabetic nephropathy in vivo [J].

- Sci Rep, 2019, 9(1): 5184
- [6] 阮芸,姚佳琦,张珍琪,等.糖尿病肾病患者血清 Leptin、Vaspin含量与肾功能、氧化应激及炎症反应的相关性[J].海南医学院学报, 2018, 24(17): 1562-1566
- [7] 李奕茜,马建,王洋,等.NLRP3 炎症体在糖尿病肾病炎症机制中作用[J].辽宁中医药大学学报, 2018, 20(1): 126-129
- [8] 王彦琨,涂晓文.miRNA 在糖尿病肾病中的临床应用进展[J].中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(2): 180-181
- [9] Wang G, Yan Y, Xu N, et al. Upregulation of microRNA-424 relieved diabetic nephropathy by targeting Rictor through mTOR Complex2/Protein Kinase B signaling [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(7): 11646-11653
- [10] Xourgia E, Papazafropoulou A, Melidonis A. Circulating microRNAs as biomarkers for diabetic neuropathy: A novel approach [J]. World J Exp Med, 2018, 8(3): 18-23
- [11] 刘玲伶,刘丽荣,王圆圆,等.糖尿病大鼠肾组织中 miR-21 和 SnoN 表达的变化[J].基础医学与临床, 2017, 37(1): 32-37
- [12] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J].中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10): 893-942
- [13] 李云程,应长江,李伟.2 型糖尿病合并血管并发症患者纤维蛋白原水平的变化及其与血糖波动的相关性研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(10): 830-834
- [14] 赵珊,张瑞霞.NLR 与 2 型糖尿病及其慢性并发症研究进展[J].现代临床医学, 2017, 43(4): 309-312
- [15] Jin J, Shi Y, Gong J, et al. Exosome secreted from adipose-derived stem cells attenuates diabetic nephropathy by promoting autophagy flux and inhibiting apoptosis in podocyte [J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 95
- [16] Yang M, Kan L, Wu L, et al. Effect of baicalin on renal function in patients with diabetic nephropathy and its therapeutic mechanism[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(3): 2071-2076
- [17] 叶华红,游晓蓉.糖尿病肾病患者血管功能及循环血 miR 指标的变化研究[J].临床和实验医学杂志, 2016, 15(12): 1178-1180
- [18] 赵艾草,魏剑芬,王建荣,等.糖尿病微血管病变患者血清 25-OH 维生素 D3 水平的变化及其影响因素[J].中国医师杂志, 2019, 21(1): 102-104
- [19] Shang J, Wang S, Jiang Y, et al. Identification of key lncRNAs contributing to diabetic nephropathy by gene co-expression network analysis[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 3328
- [20] 陈桐,范秋灵,崔靖彬,等.糖尿病和糖尿病肾病患者血清 lncRNA GAS5/miR-21 的诊断效能 [J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(12): 906-913
- [21] 王金华,王俭勤,梁耀军,等.microRNAs 与糖尿病肾病[J].生理科学进展, 2015, 46(3): 225-229
- [22] 赵雯雯,涂晓文.MiR-21 及其信号通路在糖尿病肾病中的研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(8): 747-749
- [23] Gholaminejad A, Abdul Tehrani H, Gholami Fesharaki M. Identification of candidate microRNA biomarkers in diabetic nephropathy: a meta-analysis of profiling studies[J]. J Nephrol, 2018, 31(6): 813-831
- [24] 左满花,唐俊.不同分期老年糖尿病肾病患者血清氧化应激、血管新生指标以及外周血 T 细胞含量的评估 [J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(31): 74-77
- [25] 张伟开,张玲.糖尿病肾病患者 SOD-Mn 基因多态性与肾功能、氧化性损伤的相关性 [J]. 海南医学院学报, 2018, 24 (14): 1311-1314,1318
- [26] 饶毅峰,杨林,杜京涛,等.糖尿病肾病患者尿蛋白排泄率与肾功能、炎症反应、氧化应激反应的相关性[J].海南医学院学报, 2017, 23(6): 769-772
- [27] 何建秋,王艳新,孙志新,等.糖尿病肾病患者血尿酸与氧化应激的相关性分析[J].医学临床研究, 2018, 35(1): 106-108
- [28] 努尔斯曼古丽·奥斯曼,焦谊,梁小弟,等.维吾尔族糖尿病肾病患者血清微小 RNA 的表达及其与糖尿病肾病的相关性[J].中华糖尿病杂志, 2017, 9(4): 231-236
- [29] 冯昱,李军,王晓丽,等.糖尿病肾病患者血清 microRNA-21 含量及其与氧化应激指标的相关性 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(1): 60-63
- [30] Bijkerk R, Duijs JM, Kuairoun M, et al. Circulating microRNAs associate with diabetic nephropathy and systemic microvascular damage and normalize after simultaneous pancreas-kidney transplantation[J]. Am J Transplant, 2015, 15(4): 1081-1090

(上接第 1738 页)

- [24] Jacobson RE, Palea O, Granville M. Progression of Vertebral Compression Fractures After Previous Vertebral Augmentation: Technical Reasons for Recurrent Fractures in a Previously Treated Vertebra[J]. Cureus, 2017, 9(10): e1776
- [25] Zeng TH, Wang YM, Yang XJ, et al. The clinical comparative study on high and low viscosity bone cement application in vertebroplasty [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10): 18855-18860
- [26] Guo D, Cai J, Zhang S, et al. Treating osteoporotic vertebral compression fractures with intraosseous vacuum phenomena using high-viscosity bone cement via bilateral percutaneous vertebroplasty [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(14): e6549
- [27] Jin P, Liu X, Li M, et al. Clinical Experience Using a Remote Control Injection System in Vertebroplasty: Feasibility, Safety, and Cement Leakage of Osteoporotic and Malignant Compression Fractures [J]. Clin Spine Surg, 2017, 30(3): E305-E309
- [28] Deibert CP, Gandhoke GS, Paschel EE, et al. A Longitudinal Cohort Investigation of the Development of Symptomatic Adjacent Level Compression Fractures Following Balloon-assisted Kyphoplasty in a Series of 726 Patients[J]. Pain Physician, 2016, 19(8): E1167-E1172
- [29] Kopinski JE, Aggarwal A, Nunley RM, et al. Failure at the Tibial Cement-Implant Interface With the Use of High-Viscosity Cement in Total Knee Arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2016, 31(11): 2579-2582
- [30] Walden JK, Chong AC, Dinh NL, et al. Intrusion Characteristics of Three Bone Cements for Tibial Component of Total Knee Arthroplasty in a Cadaveric Bone Model[J]. J Surg Orthop Adv, 2016, 25(2): 74-79