

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.17.017

IL-1 β 基因多态性与新疆维吾尔族原发性膝骨关节炎发病的关系研究 *

刘振峰 梁治权 艾力江·阿斯拉 方 锐 邓迎杰 孟庆才^Δ

(新疆维吾尔自治区中医医院骨科 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要 目的:研究白细胞介素-1 β (IL-1 β)基因多态性与新疆维吾尔族原发性膝骨关节炎(PKOA)发病的关系。**方法:**选择从2015年9月到2017年8月在我院就诊的新疆维吾尔族PKOA患者50例作为研究对象,记为观察组。另选同期在我院体检的新疆维吾尔族正常健康志愿者30例记为对照组,检测并对比两组血清IL-1 β 水平、IL-1 β 基因型频率的分布以及单体型的相关频率分布。**结果:**观察组的血清IL-1 β 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组患者中,以IL-1 β +3954CT的血清IL-1 β 水平最高,为(173.28 $\pm$ 65.19)pg/mL,其次为IL-1 β -511CT,水平为(172.17 $\pm$ 54.98)pg/mL,二者均高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。观察组IL-1 β -511C/T的CT、IL-1 β +3954C/T的CT、等位基因T的基因型频率均分别明显高于对照组,IL-1 β +3954C/T的CC、等位基因C的基因型频率均分别明显低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。根据SNPstats法分析单体型后发现,IL-1 β 共有6类单体型,其中以TCC最为常见,但TCT及CCC型同PKOA的发病率具有明显相关性(OR=3.214、6.074,均 $P<0.05$)。**结论:**IL-1 β 的基因多态性与新疆维吾尔族PKOA有关,临床主要表现为IL-1 β -511C/T和IL-1 β +3954C/T的CT基因型,且TCT及CCC单体型同PKOA的发病率联系紧密,通过监测IL-1 β 基因型,有助于更好地指导PKOA患者的治疗。

关键词:IL-1 β ;基因多态性;新疆维吾尔族;原发性膝骨关节炎;发病;关系

中图分类号:R684.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)17-3284-05

Relationship Research of IL-1 β Gene Polymorphism and Primary Knee Osteoarthritis of Uygur Nationality in Xinjiang*

LIU Zhen-feng, LIANG Zhi-quan, Ailijiang·Aisila, FANG Rui, DENG Ying-jie, MENG Qing-cai^Δ

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

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship research of Interleukin-1 β (IL-1 β) gene polymorphism and primary knee osteoarthritis (PKOA) of Uygur nationality in Xinjiang. **Methods:** 50 PKOA patients of Uygur nationality in Xinjiang who were treated in our hospital from September 2015 to August 2017 were selected as the research objects, and they were recorded as the observation group. 30 healthy volunteers of Uygur nationality in Xinjiang were selected as the control group, and the serum IL-1 β levels, the distribution of IL-1 β genotype frequencies and the frequency distribution of haplotypes were detected and compared between the two groups. **Results:** The level of serum IL-1 β in the observation group was significantly higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). In the observation group, the serum IL-1 β level with IL-1 β +3954CT was the highest, which was (173.28 $\pm$ 65.19) pg/mL, the second was IL-1 β -511CT, which was (172.17 $\pm$ 54.98) pg/mL, the two of them were higher than those of the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The CT of IL-1 β -511C/T, IL-1 β +3954C/T and the genotype frequency of allele T in the observation group were significantly higher than those in the control group, the CC of IL-1 β +3954C/T and genotype frequency of allele C were significantly lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). According to SNPstats analysis, there were 6 haplotypes in IL-1 β , TCC was the most common. However, the incidence of TCT and CCC was significantly correlated with the incidence of PKOA (OR=3.214, 6.074, all $P<0.05$). **Conclusion:** The genetic polymorphism of IL-1 β is associated with PKOA of Uygur nationality in Xinjiang. The main clinical manifestation is CT genotype of IL-1 β -511C/T and IL-1 β 3954C/T, TCT and CCC haplotypes are closely associated with the incidence of PKOA, monitoring the genotypes of IL-1 β may help to better guide the treatment of PKOA patients.

Key words: IL-1 β ; Gene polymorphism; Uygur nationality in Xinjiang; Primary knee osteoarthritis; Incidence; Relationship

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

Article ID: 1673-6273(2018)17-3284-05

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81360549)

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

^Δ 通讯作者:孟庆才(1964-),男,博士,教授,从事骨与关节损伤方面的研究,E-mail:qhjsju@163.com

(收稿日期:2017-11-06 接受日期:2017-11-30)

前言

骨关节炎(osteoarthritis, OA)为临床高发的一种疾病类型,其主要症状包括关节软骨的退行性病变,以及继发性的骨质增生等,该病多发于膝关节位置,通常分为原发性及继发性两种类型^[1-3]。经调查显示,膝关节是 OA 的早期累及部位,而原发性膝骨关节炎(primary knee osteoarthritis, PKOA)在临床更为常见^[4-6]。同时,近年来,我国新疆维吾尔族 PKOA 发病率较高,并呈不断上升趋势,受到社会高度关注。由于 PKOA 会导致患者关节疼痛、畸形,甚至引发患者的关节功能发生障碍,对患者生活及工作造成严重影响^[7-9]。因此,分析掌握该病的具体发病机制,并采取有效的预防及治疗措施,是降低该病发病率以及提高临床疗效的关键。临床研究发现,细胞因子对于 PKOA 发病发挥着关键作用,其中以白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)对疾病进展的影响最为突出,并且 PKOA 患者的滑膜组织细胞以及软骨细胞在体外培养过程中均可表现出 IL-1 β 的高表达^[10-12]。而 IL-1 β 具有基因多态性,可对其基因转录及蛋白表达产生影响,进而干扰细胞因子的表达水平,引起 PKOA^[13,14]。由于新疆地区气候环境特殊,且维吾尔族的饮食习惯偏向于牛羊肉类等高蛋白食物,致使 PKOA 的发病率较高,因此将维吾尔族作为研究对象,研究 PKOA 的发病与 IL-1 β 之间的关系更有代表性。鉴于此,本文通过研究分析 IL-1 β 基因多态性与新疆维吾尔族 PKOA 发病的关系,旨在为临床诊治 PKOA 提供新靶点与思路,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择从 2015 年 9 月到 2017 年 8 月在我院就诊的新疆维吾尔族 PKOA 患者 50 例作为研究对象,记为观察组。男 18 例,女 32 例;年龄 41~78 岁,平均(59.72 $\pm$ 2.10)岁;病程 1 个月~5 年,平均(2.31 $\pm$ 0.37)年。纳入标准:(1)符合美国的风湿病学会制定的关于 PKOA 的有关诊断标准^[15];(2)年龄 $\geq$ 40 岁,且在新疆长期居住的两代及以上维吾尔族;(3)有手术指征;(4)对此次研究已经知情同意,且已签署了同意书。排除标准:(1)有恶性肿瘤者;(2)有其他种类的关节或脊柱类疾病者;(3)有内分泌疾病或代谢性疾病者;(4)有血液疾病者;(5)有严重的心脑血管类疾病者;(6)入组前 6 个月内服用过雌激素或者糖皮质激素类药物者。另选同期在我院体检的新疆维吾尔族正常健康志愿者 30 例记为对照组,男 10 例,女 20 例。年龄 42~76 岁,平均(58.89 $\pm$ 2.13)岁。比较两组的以上数据资料差异无统计学意义($P>0.05$)。此次研究已经得到了医院的伦理委员会评审通过。

1.2 研究方法

1.2.1 两组血清指标的检测 分别采集两组受试者晨间空腹静脉血约 6 mL,取 3 mL 置于 4 $^{\circ}$ C 下行 10 min 2000 r/min 的离心,提取血清后存于 -20 $^{\circ}$ C 下保存待测。应用酶联免疫吸附(ELISA)法以及人 IL-1 β 试剂盒(上海樊克生物科技有限公司)实施检测,有关步骤严格参照试剂盒中的说明书进行操作。

1.2.2 DNA 提取步骤 通过非离心柱性血液基因组的 DNA 提取试剂盒(购自天根生化科技(北京)有限公司)实施 DNA 提

取,将另 3 mL 静脉血经乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,并从外周血白细胞内提取出基因组 DNA,通过分光光度计检测 DNA 的纯度,若光密度(OD)260/OD280 处于 1.6~2.0 的范围中时,表明 DNA 的纯度已合格,存于 -80 $^{\circ}$ C 下保存待测。

1.2.3 IL-1 β 基因多态性检测 (1)IL-1 β -511C/T 的检测:其引物 F 为 "5'-TGGCATTGATCTGGTTCATC-3'",R 为 "GTTTGAGAATCTTCCCAC-3'",聚合酶链式反应(PCR)的扩增条件为:95 $^{\circ}$ C 下预变性约 5 min,98 $^{\circ}$ C 下变性约 10 s,而后 60 $^{\circ}$ C 下退火约 30 s,在 72 $^{\circ}$ C 下延伸约 35 s,完成 33 个循环,再于 72 $^{\circ}$ C 下延伸约 10 min。将所得产物通过 2%的琼脂糖凝胶进行电泳,长度为 304 bp。扩增产物限制性酶切:将 7 μ L 的产物加进 0.7 μ L 的 A μ a I 型限制型内切酶中,置于 37 $^{\circ}$ C 的恒温水浴箱中消化过夜,再用 2%的琼脂糖凝胶实施电泳,将 PCR 扩增和酶切产物送至上海的美吉生物医药公司实施 DNA 的序列检测。(2)IL-1 β +3954C/T 的检测:其引物 F 为 "5'-GTTGT-CATCAGACTTTGACC-3'",R 为 "TTCAGTTCATATGGAC-CCAGA-3'",PCR 的扩增条件为:95 $^{\circ}$ C 下预变性约 5 min,98 $^{\circ}$ C 下变性约 10 s,而后 58 $^{\circ}$ C 下退火约 30 s,在 72 $^{\circ}$ C 下延伸约 30 s,完成 33 个循环,再于 72 $^{\circ}$ C 下延伸约 10 min。将所得产物通过 2%的琼脂糖凝胶进行电泳。扩增产物限制性酶切:将 6 μ L 的产物加进 0.6 μ L 的 Taq I 型限制型内切酶中,置于 65 $^{\circ}$ C 的恒温水浴箱中消化约 3 h,再用 2%的琼脂糖凝胶实施电泳,将 PCR 扩增和酶切产物送至上海的美吉生物医药公司实施 DNA 的序列检测。(3)IL-1 β -31C/T 的检测:其引物 F 为 "5'-TCTTTTCCCCTTTCCTTTAAC-3'",R 为 "GAGAGACTCC-CTTAGCACCTA-3'",PCR 的扩增条件为:95 $^{\circ}$ C 下预变性约 5 min,98 $^{\circ}$ C 下变性约 10 s,而后 60 $^{\circ}$ C 下退火约 30 s,在 72 $^{\circ}$ C 下延伸约 30 s,完成 30 个循环,再于 72 $^{\circ}$ C 下延伸约 10 min。将所得产物通过 2%的琼脂糖凝胶进行电泳。扩增产物限制性酶切:将 6 μ L 的产物加进 0.5 μ L 的 Alu I 型限制型内切酶中,置于 37 $^{\circ}$ C 的恒温水浴箱中消化约 2 h,再用 2%的琼脂糖凝胶实施电泳,将 PCR 扩增和酶切产物送至上海的美吉生物医药公司实施 DNA 的序列检测。

1.3 观察指标

对比两组血清 IL-1 β 水平、IL-1 β 基因型频率的分布以及单体型的相关频率分布。

1.4 统计学方法

所有数据均统一应用 SPSS21.0 统计软件进行处理分析,其中计数资料用(n,%)表示,其数据比较采用 χ^2 检验。计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,其数据比较采用 t 检验。单体型的相关频率分布应用非条件的 Logistic 回归分析法进行评估,IL-1 β 多位点组成的单体型同 PKOA 发病的关系应用 SNPstats 法进行评价, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 IL-1 β 水平的对比

观察组的血清 IL-1 β 水平为(165.27 $\pm$ 71.83)pg/mL,明显高于对照组的(100.64 $\pm$ 48.21)pg/mL,差异有统计学意义($t=4.368, P=0.000$)。且观察组患者中,以 IL-1 β +3954CT 的血清 IL-1 β 水平最高,为(173.28 $\pm$ 65.19)pg/mL,其次是

IL-1 β -511CT,水平为(172.17 $\pm$ 54.98)pg/mL,二者均高于对照组,差异均有统计学意义($t=3.773, 5.318; P=0.001, 0.000$)。而观察组 L-1 β -31C/T 的血清 IL-1 β 水平为(101.23 $\pm$ 33.96)pg/mL,与对照组相比,差异无统计学意义($t=0.064, P=0.949$)。

2.2 两组 IL-1 β 基因型频率的分布对比

观察组 IL-1 β -511C/T 的 CT、IL-1 β +3954C/T 的 CT、等位基因 T 的基因型频率均分别明显高于对照组,IL-1 β +3954C/T 的 CC、等位基因 C 的基因型频率均分别明显低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),观察组 IL-1 β -31C/T 的基因型频率与对照组相比,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组 IL-1 β 基因型频率的分布对比(n,%)

Table 1 Comparison of frequencies of IL-1 β genotypes in two groups(n,%)

Project		Observation group(n=50)	Control group(n=30)	χ^2	P
IL-1 β -511C/T	TT	12(24.00)	12(40.00)	2.286	0.131
	CT	29(58.00)	10(43.33)	4.566	0.033
	CC	9(18.00)	8(26.67)	0.842	0.359
Allele	T	53(53.00)	34(56.67)	0.203	0.652
Allele	C	47(47.00)	26(43.33)	0.203	0.652
IL-1 β +3954C/T	CC	40(80.00)	29(96.67)	4.392	0.036
	CT	10(20.00)	1(3.33)	4.392	0.036
	TT	(0.00)	(0.00)	-	-
Allele	T	10(10.00)	1(1.67)	4.068	0.044
Allele	C	90(90.00)	59(98.33)	4.068	0.044
IL-1 β -31C/T	CC	10(20.00)	7(23.33)	0.124	0.724
	CT	25(50.00)	14(46.67)	0.083	0.773
	TT	15(30.00)	9(30.00)	0.000	1.000
Allele	T	55(55.00)	32(53.33)	0.042	0.838
Allele	C	45(45.00)	28(46.67)	0.042	0.838

2.3 两组单体型的相关频率分布对比

根据 SNPstats 法分析单体型后发现,IL-1 β 共有 6 类单体型,

其中以 TCC 最为常见,但 TCT 及 CCC 型同 PKOA 的发病率具有明显相关性($OR=3.214, 6.074$,均 $P<0.05$),见表 2。

表 2 两组单体型的相关频率分布对比

Table 2 Comparison of correlation haplotypes frequency between two groups

IL-1 β -511C/T	IL-1 β +3954C/T	IL-1 β -31C/T	Observation group(N=100)	Control group (N=60)	Haplotype frequency	OR(95%CI)	P
T	C	C	25(25.00)	24(40.00)	0.341	1.000	-
C	C	T	26(26.00)	24(40.00)	0.337	1.040 (0.546-2.012)	0.838
T	C	T	23(23.00)	6(10.00)	0.169	3.214 (1.513-6.949)	0.002
C	C	C	17(17.00)	3(5.00)	0.096	6.074 (2.213-16.692)	0.000
C	C	T	5(5.00)	2(3.33)	0.037	3.458 (0.803-14.762)	0.091
C	T	C	4(4.00)	1(1.67)	0.021	2.611 (0.397-16.341)	0.325

3 讨论

PKOA 的发病机制十分复杂,目前尚未明确,但研究证实该病的发病可能与遗传、年龄和炎症等多种因素密切相关^[16,17]。以往对于 PKOA 病因的研究通常侧重于软骨退变的机制方面。而近年来的研究结果表明,细胞因子及其自身的传导通路

对于 PKOA 的发病及病情进展具有十分重要的作用^[18-20]。其中以 IL-1 β 所介导的关节组织损伤以及炎症等因素对 PKOA 的发病所产生的影响最受重视,现已受到较高的临床关注,这也提示对 PKOA 的治疗可能存在一项新型途径。由于 IL-1 β 存在基因多态性的特点,因此深入分析其与 PKOA 发病的关系对于临床诊治过程具有较大的意义和价值。

本文通过研究后发现,观察组的血清 IL-1 β 水平明显高于对照组,且观察组患者中,以 IL-1 β +3954CT 的血清 IL-1 β 水平最高,其次为 IL-1 β -511CT,二者水平均分别明显高于对照组(均 $P<0.05$),这提示了 PKOA 患者的血清 IL-1 β 水平明显上升,且在 IL-1 β +3954CT 和 IL-1 β -511CT 中表现的尤为明显。分析原因,主要考虑与 PKOA 患者机体内的 IL-1 β 作用机制有关。具体而言,IL-1 β 能激活机体内核因子 - κ B 的信号通路,进而刺激基质金属蛋白酶不断被合成,致使软骨组织被降解或破坏^[21-23]。IL-1 β 还可诱导机体内一氧化氮的生成,而一氧化氮则可导致软骨细胞外的蛋白多糖及胶原被分解,进而诱导软骨细胞不断凋亡。同时,IL-1 β 能够促进环氧化酶 -2 和前列腺 E2 等物质的表达,并引发级联反应,使得关节软骨周围出现炎性损伤而引起关节疼痛。因此观察组的 PKOA 患者血清 IL-1 β 水平明显更高。同时,本文还发现,观察组 IL-1 β -511C/T 的 CT、IL-1 β +3954C/T 的 CT、等位基因 T 的基因型频率均分别明显高于对照组,IL-1 β +3954C/T 的 CC、等位基因 C 的基因型频率均分别明显低于对照组(均 $P<0.05$),这提示了 IL-1 β -511C/T 和 IL-1 β +3954C/T 二者的 CT 基因型在 PKOA 患者群体中更为普遍,原因主要可能与基因突变的异质性有关,也可能与 CT 是新疆维吾尔族 PKOA 患者的易感基因有关^[24,25]。虽然有报道指出^[26,27],TT 基因型是 PKOA 患者的易感基因,但本文并未发现此种情况,笔者考虑原因可能与地域性因素有关,这也值得今后的进一步深入研究。同时,本文根据 SNPstats 法分析单体型后发现,IL-1 β 共有 6 类单体型,其中以 TCC 最为常见,但 TCT 及 CCC 型同 PKOA 的发病率具有明显相关性($OR=3.214, 6.074$, 均 $P<0.05$),这提示了 IL-1 β 的 TCT 及 CCC 单体型与 PKOA 的发病更为密切。原因考虑与新疆地区特殊的地理环境和气候,以及维吾尔族独特的饮食习惯共同促使 IL-1 β 的基因突变表现出了明显的遗传流行病学特征等因素有关。详细而言,新疆处于我国的西北部,该区域气候十分干燥寒冷,且一年四季又变幻无常,长期居住在此区域的维吾尔族群体较易受到寒邪侵袭,加之当地居民又多以高脂肪、高蛋白以及高热量的饮食习惯为主,多种外界环境的共同作用使得 IL-1 β 的基因突变存在一定的方向性。这在 Yao 等人^[28-30]的报道结果中也有类似的结论可以进行佐证。

综上所述,IL-1 β 的基因多态性与新疆维吾尔族 PKOA 的关系紧密,以 IL-1 β -511C/T 和 IL-1 β +3954C/T 的 CT 基因型更为常见,而 IL-1 β 单体型中,TCT 及 CCC 型同 PKOA 的发病率具有明显相关性,临床上可考虑通过检测患者的 IL-1 β 基因型,从而更好地指导 PKOA 患者的临床诊治过程。

参考文献(References)

- [1] Alegría A, Irrarázaval S. Is diacerein an alternative for the treatment of osteoarthritis?[J]. Medwave, 2017, 17(8): e7041
- [2] Sun Y, Liu W, Zhang H, et al. Curcumin Prevents Osteoarthritis by Inhibiting the Activation of Inflammasome NLRP3 [J]. J Interferon Cytokine Res, 2017, 37(10): 449-455
- [3] Nagao M, Hamilton JL, Kc R, et al. Vascular Endothelial Growth Factor in Cartilage Development and Osteoarthritis [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 13027
- [4] Laires PA, Lajns J, Miranda LC, et al. Inadequate pain relief among patients with primary knee osteoarthritis[J]. Rev Bras Reumatol Engl Ed, 2017, 57(3): 229-237
- [5] Alshenibr W, Tashkandi MM, Alsaqer SF, et al. Anabolic role of lysyl oxidase like-2 in cartilage of knee and temporomandibular joints with osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 179
- [6] Diab SM, Kamal HM, Mansour AI, et al. Clinical significance of Matrilin-3 gene polymorphism in Egyptian patients with primary knee osteoarthritis[J]. Eur J Rheumatol, 2017, 4(3): 200-204
- [7] Das Gupta E, Ng WR, Wong SF, et al. Correlation of serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and interleukin-16 (IL-16) levels with disease severity in primary knee osteoarthritis: A pilot study in a Malaysian population[J]. PLoS One, 2017, 12(9): e0184802
- [8] 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
- [9] Sharma SK, Yadav SL, Singh U, et al. Muscle Activation Profiles and Co-Activation of Quadriceps and Hamstring Muscles around Knee-Joint in Indian Primary Osteoarthritis Knee Patients [J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(5): RC09-RC14
- [10] Chen S, Zhang L, Xu R, et al. TheBDKRB2 +9/-9 Polymorphisms Influence Pro-Inflammatory Cytokine Levels in Knee Osteoarthritis by Altering TLR-2 Expression: Clinical and in Vitro Studies [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 38(3): 1245-1256
- [11] Theologis T, Efsthopoulos N, Nikolaou V, et al. Erratum to: Association between serum and synovial fluid Dickkopf-1 levels with radiographic severity in primary knee osteoarthritis patients [J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(8): 1933
- [12] 崔永建,王建,李艳,等.塞米松棕榈酸酯、维生素 B12、利多卡因关节腔内注射对膝关节骨性关节炎患者血清 IL-1、MMP-3 及 TIMP-1 水平的影响[J].现代生物医学进展, 2017, 17(24): 4664-4667
- [13] Uchimura T, Foote AT, Smith EL, et al. Insulin-Like Growth Factor II (IGF-II) Inhibits IL-1 β -Induced Cartilage Matrix Loss and Promotes Cartilage Integrity in Experimental Osteoarthritis [J]. J Cell Biochem, 2015, 116(12): 2858-2869
- [14] Laiguillon MC, Courties A, Houard X, et al. Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation:toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-relatedosteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23(9): 1513-1522
- [15] 王庆甫,马玉峰,殷岳杉,等.重新认识膝骨性关节炎的诊断和防治[J].中国骨伤, 2016, 29(9): 779-781
- [16] Wang Qing-fu, Ma Yu-feng, Yin Yue-shan, et al. A new understanding of the diagnosis and treatment of knee osteoarthritis [J]. China Journal of Orthopaedics and Traumatology, 2016, 29(9): 779-781
- [17] 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

- [17] Rasheed Z, Al-Shobaili HA, Rasheed N, et al. Integrated Study of Globally Expressed microRNAs in IL-1 β -stimulated Human Osteoarthritis Chondrocytes and Osteoarthritis Relevant Genes: A Microarray and Bioinformatics Analysis [J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2016, 35(7): 335-355
- [18] Kosloski MP, Goss S, Wang SX, et al. Pharmacokinetics and Tolerability of a Dual Variable Domain Immunoglobulin ABT-981 Against IL-1 α and IL-1 β in Healthy Subjects and Patients with Osteoarthritis of the Knee[J]. J Clin Pharmacol, 2016, 56(12): 1582-1590
- [19] Wang F, Wu L, Li L, et al. Monotropein exerts protective effects against IL-1 β -induced apoptosis and catabolic responses on osteoarthritis chondrocytes [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 23 (2): 575-580
- [20] Minatani A, Uchida K, Inoue G, et al. Activation of calcitonin gene-related peptide signaling through the prostaglandin E2-EP1/EP2/EP4 receptor pathway in synovium of knee osteoarthritis patients[J]. J Orthop Surg Res, 2016, 11(1): 117
- [21] Ahn H, Woods AJ, Kunik ME, et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation over primary motor cortex (anode) and contralateral supraorbital area (cathode) on clinical pain severity and mobility performance in persons with knee osteoarthritis: An experimenter and participant-blinded, randomized, sham-controlled pilot clinical study [J]. Brain Stimul, 2017, 10(5): 902-990
- [22] Lent PL, Koenders MI, Blaney Davidson EN, et al. IL37 dampens the IL1 β -induced catabolic status of human OA chondrocytes [J]. Rheumatology (Oxford), 2017, 56(3): 351-361
- [23] Cai H, Sun HJ, Wang YH, et al. Relationships of common polymorphisms in IL-6, IL-1A, and IL-1B genes with susceptibility to osteoarthritis: a meta-analysis [J]. Clin Rheumatol, 2015, 34 (8): 1443-1453
- [24] Favre J, Jolles BM. Gait analysis of patients with knee osteoarthritis highlights a pathological mechanical pathway and provides a basis for therapeutic interventions[J]. EFORT Open Rev, 2017, 1(10): 368-374
- [25] Li M, Yuan H, Wang P, et al. Influences of De Qi induced by acupuncture on immediate and accumulated analgesic effects in patients with knee osteoarthritis: study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2017, 18(1): 251
- [26] Ahn H, Woods AJ, Kunik ME, et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation over primary motor cortex (anode) and contralateral supraorbital area (cathode) on clinical pain severity and mobility performance in persons with knee osteoarthritis: An experimenter and participant-blinded, randomized, sham-controlled pilot clinical study[J]. Brain Stimul, 2017, 10(5): 902-909
- [27] Theologis T, Efsthathopoulos N, Nikolaou V, et al. Association between serum and synovial fluid Dickkopf-1 levels with radiographic severity in primary knee osteoarthritis patients [J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(8): 1865-1872
- [28] Yao N, Chen N, Xu X, et al. Protective effect of Shenmai injection on knee articular cartilage of osteoarthritic rabbits and IL-1 β -stimulated human chondrocytes[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(6): 3013-3020
- [29] Migliore A, Scirè CA, Carmona L, et al. The challenge of the definition of early symptomatic knee osteoarthritis: a proposal of criteria and red flags from an international initiative promoted by the Italian Society for Rheumatology[J]. Rheumatol Int, 2017, 37(8): 1227-1236
- [30] Wang C, Zeng L, Zhang T, et al. Tenuigenin Prevents IL-1 β -induced Inflammation in Human Osteoarthritis Chondrocytes by Suppressing PI3K/AKT/NF- κ B Signaling Pathway[J]. Inflammation, 2016, 39(2): 807-812

(上接第 3326 页)

- [25] Güzel D, Dursun AD, Fıçıcılar H, et al. Effect of intermittent hypoxia on the cardiac HIF-1/VEGF pathway in experimental type 1 diabetes mellitus[J]. Anatol J Cardiol, 2016, 16(2): 76-83
- [26] Wang Y, Zhang Y, Zhu CG, et al. Big endothelin-1 level is a useful marker for predicting the presence of isolated coronary artery ectasia [J]. Biomarkers, 2017, 22(3-4): 331-336
- [27] Shin AN, Dasgupta C, Zhang G, et al. Proteomic Analysis of Endothelin-1 Targets in the Regulation of Cardiomyocyte Proliferation [J]. Curr Top Med Chem, 2017, 17(15): 1788-1802
- [28] 梁春娇, 黄鑫, 王杨, 等. 血浆 FA、ET-1、Hcy、VEGF 水平与妊娠高血压综合征的相关性研究 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(27): 5290-5293
- [29] Liang Chun-jiao, Huang Xin, Wang Yang, et al. Relationship between Plasma FA, ET-1, Hcy and VEGF Levels and Pregnancy Induced Hypertension [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2017, 17 (27): 5290-5293
- [29] Zeng Z, Huang WD, Gao Q, et al. Arnebin-1 promotes angiogenesis by inducing eNOS, VEGF and HIF-1 α expression through the PI3K-dependent pathway[J]. Int J Mol Med, 2015, 36(3): 685-697
- [30] Yu Z, Tang L, Chen L, et al. Role for HIF-1 α and Downstream Pathways in Regulating Neuronal Injury after Intracerebral Hemorrhage in Diabetes[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 37(1): 67-76